

## اختلالات غدد درونریز در مبتلایان به تالاسمی مژور

دکتر حبیب‌اله مصطفوی، دکتر مژگان افخمي‌زاده، دکتر محمدرضا رضوانفر

### چکیده

مقدمه: تجمع آهن در مبتلایان به تالاسمی مژور منجر به اختلالات غدد درونریز در این بیماران می‌گردد که این اختلالات پس از ایجاد قابل درمان با دفروکسامین نمی‌باشند. هدف از این مطالعه، بررسی شیوه اختلالات غدد درونریز در مبتلایان به تالاسمی مژور است. مواد و روش‌ها: بیماران مبتلا به تالاسمی مژور از درمانگاه تالاسمی بیمارستان شهید دستغیب به درمانگاه غدد ارجاع شده و در مورد تمام آنها آزمون‌های بیوشیمیایی عملکرد تیروئید انجام شد. در صورت لزوم، آزمون تحریک هورمون رشد با لوودوپا، و در نوجوانان سنجش گنادوتropین‌ها، استرادیول و تستوسترون نیز انجام شد. یافته‌ها: ۴۴ نفر از بیماران تمام آزمایش‌های درخواستی را تکمیل نمودند. سن بیماران از ۸/۵ تا ۲۵ سال بود و ۴۰/۹٪ آنها دختر بودند. از این تعداد ۱۱/۳٪ دیابتیک بودند، ۸/۸٪ هیپوگنادوتropیک داشتند، ۱۵/۹٪ هیپوکلسی و همزمان هیپرفسفاتی داشتند، هیچ‌یک اختلال تیروئید نداشتند. قد ۹۰٪ بیماران زیر صدک ۵ بود اما تنها در ۲۲/۲٪ بیماران آزمون تحریکی هورمون رشد با لوودوپا مختل بود. فقط ۲۲/۷٪ بیماران هیچ اختلال درونریز نداشتند. نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد با وجود دریافت دفروکسامین در مبتلایان به تالاسمی مژور هنوز اختلالات درونریز شایع است؛ بنابراین درمان موثرتر با دفروکسامین با دوز مناسب و زمان شروع به موقع توصیه می‌گردد.

**واژگان کلیدی:** تالاسمی مژور، اختلالات غدد درونریز، هیپوگنادیسم، اختلال رشد، بلوغ، دیابت، هیپوكلسی، هیپوتیروئیدی

دریافت مقاله: ۸۲/۵/۱۴ - دریافت اصلاحیه: ۸۳/۱۲/۷ - پذیرش مقاله: ۸۴/۲/۱۵

افزایش طول عمر بیماران، بیشتر مشاهده می‌شود. شایع‌ترین اختلال غدد درونریز در مبتلایان به تالاسمی مژور هیپوگنادیسم است که بیشتر از رسوب آهن در هیپوفیز ناشی می‌شود. دومین مشکل غدد درونریز اختلال رشد است؛ هرچند علاوه بر اختلال کارکرد محور GH-IGF1، ( هم  $\downarrow$  GH و هم  $\downarrow$  IGF1 بدون کاهش GH) گاهی عوامل دیگری از جمله کمبود روی، هیپوکسی مزمن و هموگلوبین پایین و تأثیر دفروکسامین بر استخوان‌ها نیز در کاهش رشد این بیماران دخالت دارند.<sup>۱</sup> کمکاری تیروئید و پاراتیروئید بسیار کمتر دیده می‌شود. دیابت نیز به دلیل رسوب آهن در

### مقدمه

تالاسمی بتایکی از اختلالات ساخت هموگلوبین است که به صورت اتوژروم مغلوب به ارث می‌رسد. به نوع هموزیگوت آن تالاسمی مژور اطلاق می‌گردد که برای ادامه حیات خود نیاز به تزریق خون مکرر دارد و به همین دلیل تجمع آهن در اندام‌های مختلف آنها رخ می‌دهد. با وجود آنکه امروزه آهن‌زدایی توسط دفروکسامین از عوارض تجمع آهن جلوگیری می‌کند، همچنان اختلالات غدد درونریز همچنان در این افراد دیده می‌شود و حتی برخی عوارض، به علت

دخلتران و بالای ۱۴ سال در پسران اندازه‌گیری LH و FSH و استراديول (در دختران) و تستوسترون (در پسران) انجام شد. دختران بالاتر از ۱۲ سال و پسران بالاتر از ۱۴ سال که عالیم بلوغ را نشان نداده بودند یا بر اساس معیارهای تائز تأخیر بلوغ داشتند و LH و FSH آنها نیز پایین بود و همزمان استراديول و تستوسترون کمتر از طبیعی داشتند، هیپوگلادیسم تلقی شدند. در بیمارانی که قد آنها بیشتر از ۲۰ سال هستند، میانگین از این معیار پایین‌تر از میانگین استخوانی آنها بیشتر از ۲۰ سال هستند. در بیمارانی که قد آنها بیشتر از ۲۰ سال هستند، میانگین از این معیار پایین‌تر از میانگین طبیعی بود، آزمون تحریکی هورمون رشد با لوودوپا انجام شد و در صورت غیرطبیعی بودن این آزمون، برای تأیید تشخیص کبود هورمون رشد آزمون تحمل انسولین انجام شد. T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, استراديول، تستوسترون، و هورمون رشد به روش رادیوایمونوواسی (RIA) و LH و FSH به روش ایمونورادیومتریکاسی (IRMA) اندازه‌گیری شدند. برای پردازش نتایج از نرم‌افزار SPSS استفاده شد. برای سنجش ارتباط متغیرهای کیفی از آزمون آماری مرتب کای و برای سنجش ارتباط متغیرهای کمی با یکدیگر از رابطه پیرسون استفاده شد.

## یافته‌ها

از مجموع ۵۵ بیمار معرفی شده ۴۴ بیمار مراحل مختلف بررسی را تکمیل نمودند. برای متغیرهای کمی، نتایج به صورت میانگین (انحراف معیار) در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱- خصوصیات فردی و مقادیر آزمایشگاهی بیماران

متغیر( واحد)	(انحراف معیار) میانگین	حداکثر	حداقل
سن (سال)	۱۵/۷ (۲/۷)	۲۵	۸/۵
قد (سانتی‌متر)	۱۲۸/۶ (۱۰/۸)	۱۵۸	۱۱۵
وزن (کیلوگرم)	۲۲/۴ (۸/۰۵)	۵۸	۱۸
(IU/lit) LH	۱/۱۳ (۱/۱۶)	۵/۳	۱۳
(IU/lit) FSH	۱/۳۷ (۱/۶۱)	۶/۷	۰/۰۳
کلسیم (mg/dL)	۹ (۱)	۱۱/۴	۵/۲
فسفر (mg/dL)	۵/۳ (۱/۲)	۹	۲/۱
فریتین (۱۵۰-۲۶)	۲۵۲۸/۶	۷۱۶۰	۱۴۲۴
(μg/dL) T4	۸/۷۵ (۲/۳)	۱۱/۹	۴/۵
(ng/dL) T3	۱۱۱/۵ (۲۸/۷)	۱۸۶	۸۵
(μIU/mL) TSH	۱/۴۸ (۰/۹۴)	۴/۸	۰/۵

پانکراس در این بیماران شیوع بیشتری در مقایسه با افراد دیگر اجتماع دارد. ذخیره هورمون‌های آدرنال و گلوكاجون نیز کاهش یافته است.<sup>۲۳</sup>

این مطالعه به منظور بررسی برخی اختلالات غدد درون‌ریز در مبتلایان به تلاسمی مژوز که به درمانگاه غدد استخوانی شده‌اند، انجام گرفته است.

## مواد و روش‌ها

مطالعه به صورت مقطعی انجام شد. بیماران مبتلا به تلاسمی مژوز از مرکزی در بیمارستان شهید دستغیب - که از زمان تشخیص بیماری بیماران را تحت نظر انجمن حمایت از بیماران تلاسمی قرار می‌داد - به درمانگاه غدد معرفی شدند. تشخیص بیماری بر اساس الکتروفورز هموگلوبین مطرح شده بود و برای همه بیماران از سال اول زندگی هر ۲ تا ۴ هفته تزریق خون انجام می‌شد و همه بیماران تحت درمان با دفروکسامین و تحت نظر فوق‌تخصص هماتولوژی بودند. هیچیک از بیماران استروئیدهای جنسی دریافت نمی‌کردند. تمامی بیماران شهر شیراز و حتی شهرستان‌های اطراف در این مرکز تحت نظر می‌باشند. مطالعه قبل از انجام، برای بیماران کاملاً توضیح داده شد. مسایل اخلاقی رعایت شد. برای مراجعه‌کنندگان فرمی شامل اطلاعات بیمار درباره سن، جنس، قد، وزن، زمان تشخیص تلاسمی، عالیم بلوغ و عالیم بالینی بیماری‌های غدد درون‌ریز تکمیل شد. سطح بلوغ بر اساس معیارهای مارشال - تائز تعیین شد. قد و وزن بیماران با نمودارهای مرکز ملی آمار حیاتی<sup>۱</sup> مقایسه و میزان انحراف قد و وزن از میانگین نرمال محاسبه شد. برای همه بیماران پس از ناشتا شبانه نمونه‌گیری خون برای اندازه‌گیری سطح کلسیم، فسفر، الکالن فسفاتاز، آلبومین، کراتینین، BUN و گلوكز و فربین سرم و آزمون‌های عملکرد تیروئید (TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>) انجام شد. جهت تحریک هورمون رشد با لوودوپا در افراد کمتر از ۳۰ کیلوگرم، ۲۵۰ میلی‌گرم لوودوپا و در افراد بیشتر از ۲۰ کیلوگرم، ۵۰۰ میلی‌گرم لوودوپا تجویز و هورمون رشد در دقایق صفر، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ اندازه‌گیری شد. جهت آزمون انسولین ۰/۱۰ u/kg انسولین رکولار وریدی تجویز و هورمون رشد در دقایق صفر، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰ اندازه‌گیری شد. در این آزمون‌ها هورمون رشد بیشتر از ۷ میکروگرم در لیتر طبیعی به شمار رفت. همچنین رادیوگرافی مج دست چپ برای تعیین سن استخوانی درخواست شد. در گروه سنی بالای ۱۲ سال در

## جدول ۲- توزیع فراوانی بیماران بر حسب SDS قد

درصد	صفر	۹/۱	۱۸/۲	۷۲/۷	تعداد	جنس	صفرتا	-۱	-۲	-۲تا	-۳	پایین‌تر از ۳
۲۲	۸	۴	۱	۲	۲۲	صفر	۰	۰/۱	۰/۲	۰/۲تا	۰/۳	۰/۳۲

سن استخوانی طبیعی نداشت. در تمامی بیماران نتایج آزمون‌های عملکرد تیروئید طبیعی بود (جدول ۱).

در ۱۰ نفر (۷٪) از بیماران هیپوکلسミ مشهود بود که ۷ نفر آنها (۱۵٪) از کل بیماران) هم‌مان با هیپوکلسی، هیپرفسفاتمی نیز داشتند. سنجش PTH برای تأیید قطعی کمکاری پاراتیروئید انجام نشده بود (کلسیم بیماران بر اساس میزان آلبومین اصلاح شده بود و کلسیم اصلاح شده در ۱۰ نفر کاهش نشان می‌داد، جدول ۱). سن استخوانی در ۳۲ نفر (۷٪) بیشتر از ۲ انحراف معیار پایین‌تر از میانگین طبیعی بود. با آنکه درصد کوتاهی قد در بیماران چشمگیر بود (۹٪ درصد قد کمتر از صدک ۱/۵ داشتند)، تنها ۸ نفر از ۳۶ نفری که آزمون تحريكی هورمون رشد برای آنها انجام شد (۲٪)، پاسخ غیرطبیعی به تحريك با لورودوپا نشان دادند و فقط در دو نفر از آنها آزمون تحريكی با انسولین پاسخ غیرطبیعی داشت. در مجموع ۳۴ نفر از بیماران اختلال غدد درون‌ریز داشتند که ۸ نفر از آنها ۲ اختلال و ۲ نفر ۲ اختلال داشتند. به عبارت دیگر ۲۵ درصد بیماران بیش از یک اختلال غدد درون‌ریز داشتند. هیچیک از مقادیر آزمایشگاهی با فریتین ارتباطی نداشت (جدول ۳) p در هیچ مورد کمتر از ۰/۰۵ نبود.

۸۴/۱ درصد (۳۷ نفر) بین ۱۰ تا ۱۹ سال، ۱۲/۶ درصد (۶ نفر) بالاتر از ۲۰ سال و یک نفر (۲٪ درصد) کمتر از ۱۰ سال سن داشتند. طیف سنی بیماران از ۸/۵ تا ۲۵ سال بود. ۴۰/۹ درصد (۱۸ نفر) دختر و ۱۵/۹ درصد (۲۶ نفر) پسر بودند. میزان انحراف قد بیماران از میانگین (SDS) بین ۰/۹۰ تا ۰/۹۷ و وزن بیماران بین صفر تا ۷ متغیر بود. SDS قد (۴۰٪) از بیماران کمتر از ۲-۲ و وزن (۹٪) SDS از بیماران از بیماران نیز کمتر از ۲-۲ بود. قد ۷۲/۷ درصد از بیماران بیشتر از ۳ انحراف معیار پایین‌تر از میانگین طبیعی و وزن (۷٪) از بیماران بیشتر از ۳ انحراف معیار پایین‌تر از میانگین طبیعی بود (جدول ۲). در ۸۴٪ از بیماران کمتر از ۱۸/۵ BMI بود. میانگین BMI ۱۷/۲۴ بود. تنها در ۱۰ نفر از بیماران (۲٪) هیچگونه اختلالی در غدد درون‌ریز وجود نداشت که همگی آنها کمتر از ۱۶ سال داشتند. ۵ نفر (۱۱٪) مبتلا به دیابت و تحت درمان با انسولین بودند. ۳۰ نفر از نوجوان (۸٪) بر اساس معیارهای تائز تأخیر بلوغ داشتند (دختران بالای ۱۳ سال و پسران بالای ۱۴ سال) و LH و FSH و استرادیول و تستوسترون نیز در آنها پایین بود. بین هیپوگناندیسم و اختلال رشد ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. قد گروهی که هیپوگناندیسم داشتند به طور متوسط ۴/۶۱ گروهی که هیپوگناندیسم نداشتند قد به طور متوسط ۲/۵۴ گروهی که هیپوگناندیسم نداشتند قد به طور متوسط (p<0/01). در انحراف معیار کمتر از میانگین طبیعی سنتشان بود اما در گروهی که سن استخوانی بیش از ۲ انحراف معیار کمتر از میانگین طبیعی بود، رشد قدی اختلاف معنی‌داری با گروه با

## جدول ۳- رابطه بین فریتین و سایر مقادیر آزمایشگاهی

فریتین	همبستگی پیرسون	T4	T3	TSH	LH	FSH	Ca	P
		۰/۲۵	۰/۱	۰/۳۹	۰/۱۱	۰/۰۱	۰/۰۹	۰/۰۴
p-value		۰/۰۸	۰/۰۵	۰/۰۵	۰/۶۲	۰/۹۴	۰/۶۳	۰/۸۲

i- Standard Deviation Score

## بحث

حاضر ۲۲٪ بیماران هیپوکلسمی و ۷۰٪ آنها هیپرفسفاتمی نیز داشتند؛ بنابراین احتمال کمکاری پاراتیروئید برای آنها مطرح می‌شد، در این مطالعه گرچه PTH اندازه‌گیری نشد و شیوع هیپوکلسمی نسبت به سایر مطالعات بالاتر بود. در مطالعات سال‌های اخیر، کمکاری پاراتیروئید بسیار نادر و در حد صفر تا ۴/۵٪ گزارش شده است.<sup>۱۲-۱۳</sup> در مطالعه گاروفالو بر روی ۳۰ بیمار در سال ۱۹۸۸ هیپوکلسمی در ۱۶٪ بیماران دیده شد<sup>۱۴</sup> و در مطالعه سلیمان در سال ۱۹۹۸ بر روی ۱۱۲ بیمار ۱۲/۴٪ بیماران PTH کمتر از طبیعی داشتند.<sup>۱۵</sup> حتی در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۲، ۴/۵ درصد از بیماران کمکاری پاراتیروئید داشتند.<sup>۱۶</sup> بنابراین احتمالاً وجود سایر علل هیپوکلسمی در بیماران مطالعه حاضر بیشتر مطرح است. در اکثر مطالعات هیپوکلسمی عالمدار نبوده است که در مطالعه حاضر نیز چنین بود.

آنچه بهوضوح بین این مطالعه و سایر مطالعات متفاوت است، کوتاهی قد بیماران است. در مطالعه حاضر قد ۹/۰/۹٪ از بیماران کمتر از صدک ۵ بود که حتی با مطالعه طباطبایی نیز مغایر است. در مطالعه ایشان ۳۹/۳ درصد از بیماران کوتاه قد بودند.<sup>۱۷</sup> در مطالعه تئودوریدیس بر روی ۱۴۳ بیمار ۲۹ درصد بیماران قد پائین‌تر از صدک ۳ داشتند.<sup>۱۸</sup> آنچه بیشتر جلب توجه می‌کند، درصد بیمارانی است که آزمون تحریکی هورمون رشد آنها طبیعی بوده است. با وجود اینکه قد ۸۱٪ بیماران بیشتر از ۲/۵ انحراف معیار پایین‌تر از میانگین طبیعی بود، تنها ۲۲/۲٪ از این گروه پاسخ غیرطبیعی به تحریک GH با لورودوپا نشان دادند که در آنها آزمون تحمل انسولین نیز انجام شد و در ۲۵٪ موارد پاسخ غیرطبیعی داشت. به عبارت دیگر در مجموع در ۴/۵٪ کل بیماران، هر دو آزمون تحریک هورمون رشد غیرطبیعی بود. در حالی که در سایر مطالعات ۴۰ تا ۵۱٪ از بیماران پاسخ غیرطبیعی به تحریک هورمون رشد نشان داده بودند.<sup>۱۷,۱۸</sup>

به نظر می‌رسد سایر علل اختلال رشد در کوتاهی قد بیماران حاضر بیشتر از کمبود هورمون رشد دخالت دارد؛ به ویژه که BMI بیماران هم پایین بود. از آنجا که هیپوکلسمی نیز در بیماران ما شیوع بیشتری نسبت به سایر مطالعات داشت، علل تغذیه‌ای کمبود رشد نیز قویاً باید در نظر باشد. همچنین ممکن است به طور کلی در این منطقه حد طبیعی قد و وزن تفاوت قابل توجهی با نمودارهای NCHS داشته باشد. در مجموع به نظر می‌رسد که با وجود دریافت

۲۲٪ از بیماران هیچگونه اختلال غدد درون ریز نداشتند که ۶۰٪ آنها کمتر از ۱۳ سال و همگی کمتر از ۱۶ سال سن داشتند؛ بنابراین ممکن است تعدادی از آنها در آینده اختلالاتی به ویژه هیپوگناندیسم نشان دهند. ۷۷/۳٪ از بیماران مبتلا به یک یا چند اختلال غدد درون ریز بودند؛ که نشان‌دهنده شیوع بالای اختلالات غدد درون ریز در مبتلایان به تالاسمی مژوور است. در مطالعات دیگر نیز که در کشورهای در حال توسعه انجام شده شیوع بالای این عوارض با وجود درمان با دفروکسامین گزارش شده است. در مطالعه‌ای که در چندین کشور (شامل قبرس، یونان، ایران، هند، ایتالیا، و اردن) بر روی ۱۸۸۸ بیمار انجام شده بود، شیوع اختلالات غدد درون ریز قبل توجه بود.<sup>۱۹</sup>

۸۸٪ از بیماران نوجوان مطالعه حاضر ۹۰/۹٪ از دخترها و ۹۰٪ از پسرها هیپوگناندیسم هیپوگناندتروپیک داشتند. این آمار تقریباً مشابه سایر مطالعاتی است که بر روی نوجوانان مبتلا به تالاسمی مژوور انجام شده است. در مطالعه سلیمان بر روی ۷۲ مورد تالاسمی، ۷۳٪ از بیماران ۱۳ تا ۲۱ ساله عالیم بلوغ نشان نمی‌دادند.<sup>۲۰</sup> کرن و همکارانش برای ۲۹ بیمار بالای ۱۵ سال آزمون LHRH به انجام دادند که ۷۲٪ بیماران هیپوگناندیسم هیپوگناندتروپیک داشتند.<sup>۲۱</sup> در مطالعه گولاتی نیز بر روی ۸۴ بیمار بالای ۸ سال، ۸۳٪ از بیماران نوجوان، هیپوگناندیسم داشتند.<sup>۲۲</sup> در مطالعه طباطبایی و همکاران در ایران بر روی ۲۲۰ نوجوان مبتلا به تالاسمی در ایران، ۸۰٪ از پسرها و ۷۲٪ از دخترها اختلال بلوغ داشتند.<sup>۲۳</sup> در مطالعه ما هیچ موردی از هیپوگناندیسم هیپرگناندتروپیک وجود نداشت. ۱۱/۳٪ از بیماران ما مبتلا به دیابت بودند. در مطالعه گولاتی بر روی ۸۴ بیمار، ۹٪ از دیابت بودند. در مطالعه گولاتی از آزمون تحمل گلوکز داشتند.<sup>۲۴</sup> از بیماران دیابت یا اختلال آزمون تحمل گلوکز داشتند.<sup>۲۵</sup> در مطالعه ما آزمون تحمل گلوکز انجام نشد. در مطالعه کاریو بر روی ۳۶ بیمار، ۱۹٪ از بیماران بر اساس آزمون تحمل گلوکز، دیابت داشتند.<sup>۲۶</sup> در مطالعه‌ای در ایتالیا بر روی ۱۸۶۱ بیمار، ۴/۹٪ از بیماران دیابت نوع یک داشتند.<sup>۲۷</sup> در بیماران ما هیچ موردی از اختلال تیروئید مشاهده نشد. در مطالعه‌ای در سریلانکا نیز بر روی ۳۳ بیمار آزمون‌های تیروئید تمام بیماران طبیعی بود.<sup>۲۸</sup> در مطالعه ۱۸۶۱ بیمار در ایتالیا ۶٪ بیماران کمکاری تیروئید اولیه داشتند.<sup>۲۹</sup> در مطالعه طباطبایی ۷/۷٪ از بیماران مبتلا به کمکاری تیروئید بودند.<sup>۳۰</sup> در مطالعه

این مطالعه عدم اندازه‌گیری سطح IGF1، IGFBP3، PTH و ویتامین «د» بود، بنابراین تفکیک علل کاهش رشد و هیپوکلسیمی مقدور نبود.

## سپاسگزاری

از مرکز تالاسمی و آقای دکتر احمد اکبری و خانم دکتر افسانه اشرفی به دلیل همکاری بی‌دریغ آنها در انجام این طرح سپاسگزاریم.

دفروکسامین هنوز اختلالات غدد درونریز در تالاسمی مژور شایع است، هر چند در بیماران مطالعه حاضر سطح فربین بالا بود و این امر نشانگر درمان ناکافی با دفروکسامین است. از آنجا که مهمترین عامل شناخته شده اختلالات غددی در این بیماران رسوب آهن در غدد درونریز است، شروع به موقع دفروکسامین و تجویز دوز کافی آن توصیه می‌شود. همچنین با توجه به شیوع بالای عوارض اندوکرین، بررسی بیماران از نظر این اختلالات و درمان مناسب ضروری به نظر می‌رسد. از محدودیت‌های

## References

- Raiola G, Galati MC, De Sanctis V, Caruso Nicoletti M, Pintor C, De Simone M, et al. Growth and puberty in thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16 Suppl 2:259-66.
- John N Lukens. The thalassemia and related disorders. In: Jonathan W, Pine Jr, Eitor. Wintrobe's clinical hematology. 10th ed. USA. Williams and Wilkins 1999; 1405-49.
- Paul L. Martin. Hemoglinopathy and thalassemia. In: Julia A. Mc Millan, editor. Osaki's pediatrics. 3d ed. Philadelphia. Lippincott. 1999; 1450-3.
- Caro JJ, Ward A, Green TC, Huybrechts K, Arana A, Wait S, Eleftheriou A. Impact of thalassemia major on patients and their families. *Acta Haematol*. 2002;107(3):150-7.
- Soliman AT, elZalabany M, Amer M, Ansari BM. Growth and pubertal development in transfusion-dependent children and adolescents with thalassaemia major and sickle cell disease: a comparative study. *J Trop Pediatr*. 1999;45(1):23-30.
- Chern JP, Lin KH, Tsai WY, Wang SC, Lu MY, Lin DT, et al. Hypogonadotropic hypogonadism and hematologic phenotype in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(11):880-4.
- Gulati R, Bhatia V, Agarwal SS. Early onset of endocrine abnormalities in beta-thalassemia major in a developing country. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(6):651-6.
- طباطبائی م، شمشیرساز ع، بخیرنیا م، کامکار مهدی، پورزاده گیلانی ن، بوذری ن و همکاران. اختلالات متابولیک و غدد درونریز در تالاسمی مژور، مطالعه چند مرکزی - تهران. طب جنوب شهریور ۱۳۸۱ به شماره ۱: صفحات ۶۳-۸ طباطبائی م، شمشیرساز ع، بخیرنیا م، کامکار مهدی، پورزاده گیلانی ن، بوذری ن و همکاران. اختلالات متابولیک و غدد درونریز در تالاسمی مژور، مطالعه چند مرکزی - تهران. طب جنوب شهریور ۱۳۸۱ به شماره ۱: صفحات ۶۳-۸
- Cario H, Holl RW, Debatin KM, Kohne E. Insulin sensitivity and beta-cell secretion in thalassaemia major with secondary haemochromatosis: assessment by oral glucose tolerance test. *Eur J Pediatr*. 2003 Mar;162(3):139-46. Epub 2003 15.
- Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;42(6):581-6.
- Senanayake MP, Suraweera SA, Hubert HD. Thyroid function in thalassaemia major. *Ceylon Med J*. 1999;44(4):166-8.
- De Sanctis V, Vullo C, Bagni B, Chiccoli L. Hypoparathyroidism in beta-thalassemia major. Clinical and laboratory observations in 24 patients. *Acta Haematol*. 1992;88(2-3):105-8.
- Senanayake MP, Lamabadusuriya SP. Hypoparathyroidism, a rare endocrinopathy in thalassaemia major. *Ceylon Med J*. 2002;47(2):72.
- Garofalo F, Piga A, Lala R, Chiabotto S, Di Stefano M, Isaia GC. Bone metabolism in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;850:475-8.
- Soliman AT, El Banna N, Abdel Fattah M, ElZalabani MM, Ansari BM. Bone mineral density in prepubertal children with beta-thalassemia: correlation with growth and hormonal data. *Metabolism*. 1998;47(5):541-8.
- De Sanctis V, Vullo C, Bagni B, Chiccoli L. Hypoparathyroidism in beta-thalassemia major. Clinical and laboratory observations in 24 patients. *Acta Haematol*. 1992;88(2-3):105-8.
- Theodoridis C, Ladis V, Papatheodorou A, Berdousi H, Palamidou F, Evangelopoulou C, et al. Growth and management of short stature in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998;11 Suppl 3:835-44.
- Aydinok Y, Darcan S, Polat A, Kavaklı K, Nigli G, Coker M, et al. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *J Trop Pediatr*. 2002;48(1):50-4.

**Original Article****Endocrine disorders in patients with thalassemia major**

Mostafavi. H, Afkhamizadeh. M, Rezvanfar. M.

Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz Iran

**Abstract**

**Introduction:** Thalassemia major, as hemolytic disorder leads to increased iron load in patients and despite current treatment with deferoxamine the precipitation of iron in different endocrine systems results in disturbances in these endocrine systems. In this study we evaluated endocrine disorders in patients with thalassemia major. **Materials and Methods:** Subjects were patients with thalassemia major who referred to the endocrinology clinic. All of them underwent thyroid function tests and biochemistry assays. Growth hormone stimulation with levodopa, was done if indicated. FSH and LH, estradiol and testosterone were requested for adolescents. **Results:** 44 patients 8.5 to 25 years old, underwent all tests. 40.9% of them were female. 11.3% of them had diabetes, and 88% of adolescents had hypogonadotropic hypogonadism. 15.9% had hypocalcemia and hyperphosphatemia. None of them had thyroid disorders. Height of 90.9% of patients was under the fifth percentile. Only 22.2% had abnormal response to stimulation test with levodopa. 22.7% of patients, had normal results for endocrine tests. **Conclusion:** Our result showed that despite deferoxamine treatment in our patients, thalassemia major endocrine disorders were common. Hence, more effective treatment with deferoxamine appropriate dose and time of initiation is recommended.

**Key words:** Thalassemia major, Endocrine disorders, hypogonadism, Growth retard, Puberty, Diabetes, Hypocalcemia, Hypothyroidism.