

## اختلالات غدد درون ریز در مبتلایان به تالاسمی ماژور

دکتر حبیب‌اله مصطفوی، دکتر مژگان افخمی‌زاده، دکتر محمدرضا رضوانفر

### چکیده

**مقدمه:** تجمع آهن در مبتلایان به تالاسمی ماژور منجر به اختلالات غدد درون ریز در این بیماران می‌گردد که این اختلالات پس از ایجاد قابل درمان با دفروکسامین نمی‌باشند. هدف از این مطالعه، بررسی شیوع اختلالات غدد درون ریز در مبتلایان به تالاسمی ماژور است. **مواد و روش‌ها:** بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور 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 گنادوتروپین‌ها، 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، ۸۸٪ هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک داشتند، ۱۵/۹٪ هیپوکلسمی و همزمان هیپرفسفاتیسم داشتند، هیچ‌یک اختلال تیروئید نداشتند. 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 درون ریز نداشتند. نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد با وجود دریافت دفروکسامین در مبتلایان به تالاسمی ماژور هنوز اختلالات درون ریز شایع است؛ بنابراین درمان موثرتر با دفروکسامین با دوز مناسب و زمان شروع به موقع توصیه می‌گردد.

**واژگان کلیدی:** تالاسمی ماژور، اختلالات غدد درون ریز، هیپوگنادیسم، اختلال رشد، بلوغ، دیابت، هیپوکلسمی، هیپوتیروئیدی

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

### مقدمه

تالاسمی بتا یکی از اختلالات ساخت هموگلوبین است که به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد. به نوع هموزیگوت آن تالاسمی ماژور اطلاق می‌گردد که برای ادامه حیات خود نیاز به تزریق خون مکرر دارند 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 درون ریز همچنان در این افراد دیده می‌شود و حتی برخی عوارض، به علت

افزایش طول عمر بیماران، بیشتر مشاهده می‌شود. شایع‌ترین اختلال غدد درون ریز در مبتلایان به تالاسمی ماژور هیپوگنادیسم است که بیشتر از رسوب آهن در هیپوفیز ناشی می‌شود. دومین مشکل غدد درون ریز اختلال رشد است؛ هرچند علاوه بر اختلال کارکرد محور GH-IGF1، (هم ↓ GH و هم ↓ 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



جدول ۲- توزیع فراوانی بیماران بر حسب SDS قد

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

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

در ۱۰ نفر (۲۲/۷٪) از بیماران هیپوکالسمی مشهود بود که ۷ نفر آنها (۱۵/۹٪ از کل بیماران) همزمان با هیپوکالسمی، هیپرفسفاتی نیز داشتند. سنجش PTH برای تأیید قطعی کم‌کاری پاراتیروئید انجام نشده بود (کلسیم بیماران بر اساس میزان آلومین اصلاح شده بود و کلسیم اصلاح شده در ۱۰ نفر کاهش نشان می‌داد، جدول ۱). سن استخوانی در ۳۲ نفر (۷۳٪) بیشتر از ۲ انحراف معیار پایین‌تر از میانگین طبیعی بود. با آنکه درصد کوتاهی قد در بیماران چشمگیر بود (۹۰/۹ درصد قد کمتر از صدک ۱/۵ داشتند)، تنها ۸ نفر از ۳۶ نفری که آزمون تحریکی هورمون رشد برای آنها انجام شد (۲۲/۲٪)، پاسخ غیرطبیعی به تحریک با لوودوپا نشان دادند و فقط در دو نفر از آنها آزمون تحریکی با انسولین پاسخ غیرطبیعی داشت. در مجموع ۳۴ نفر از بیماران اختلال غدد درون‌ریز داشتند که ۸ نفر از آنها ۲ اختلال و ۳ نفر ۳ اختلال داشتند. به عبارت دیگر ۲۵ درصد بیماران بیش از یک اختلال غدد درون‌ریز داشتند. هیچک 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، ۱۳/۶ درصد (۶ نفر) بالاتر از ۲۰ سال و یک نفر (۲/۳ درصد) کمتر از ۱۰ سال سن داشتند. طیف سنی بیماران از ۸/۵ تا ۲۵ سال بود. ۴۰/۹ درصد (۱۸ نفر) دختر و ۵۹/۱ درصد (۲۶ نفر) پسر بودند. میزان انحراف قد بیماران از میانگین (SDS) بین -۱/۰۹ تا -۷/۵ و SDS وزن بیماران بین صفر تا ۷ متغیر بود. SDS قد ۹۰/۹٪ (۴۰ نفر) از بیماران کمتر از ۲- و SDS وزن ۹۰/۹٪ از بیماران نیز کمتر از ۲- بود. قد ۷۲/۷ درصد از بیماران بیشتر از ۳ انحراف معیار پایین‌تر از میانگین طبیعی و وزن ۷۰٪ از بیماران بیشتر از ۳ انحراف معیار پایین‌تر از میانگین طبیعی بود (جدول ۲). BMI در ۸۴٪ از بیماران کمتر از ۱۸/۵ بود. میانگین BMI ۱۷/۳۴ بود. تنها در ۱۰ نفر از بیماران (۲۲/۷٪) هیچگونه اختلالی در غدد درون‌ریز وجود نداشت که همگی آنها کمتر از ۱۶ سال داشتند. ۵ نفر (۱۱/۳٪) مبتلا به دیابت و تحت درمان با انسولین بودند. ۳۰ نفر از ۳۴ نوجوان (۸۸٪) بر اساس معیارهای تانر 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 هیپوگنادیسم و اختلال رشد ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. قد گروهی که هیپوگنادیسم داشتند به طور متوسط ۴/۶۱ انحراف معیار کمتر از میانگین طبیعی سنشان بود اما در گروهی که هیپوگنادیسم نداشتند قد به طور متوسط ۳/۵۴ انحراف معیار کمتر از میانگین طبیعی بود ( $p > 0.1$ ). 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

	T4	T3	TSH	LH	FSH	Ca	P
فریتین	۰/۳۵	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

۲۲/۷٪ از بیماران هیچگونه اختلال غدد درون ریز نداشتند که ۶۰٪ آنها کمتر از ۱۲ سال و همگی کمتر از ۱۶ سال سن داشتند؛ بنابراین ممکن است تعدادی از آنها در آینده اختلالاتی به ویژه هیپوگنادیسم نشان دهند. ۷۷/۳٪ از بیماران مبتلا به یک یا چند اختلال غدد درون ریز بودند؛ که نشان دهنده شیوع بالای اختلالات غدد درون ریز در مبتلایان به تالاسمی ماژور 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 قابل توجه بود.<sup>۴</sup>

۸۸٪ از بیماران نوجوان مطالعه حاضر (۸۸/۸٪ از دخترها و ۹۰/۹٪ از پسرها) هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک داشتند. این آمار تقریباً مشابه سایر مطالعاتی است که بر روی نوجوانان مبتلا به تالاسمی ماژور انجام شده است. در مطالعه سلیمان بر روی ۷۲ مورد تالاسمی، ۷۳٪ از بیماران ۱۳ تا ۲۱ ساله علایم بلوغ نشان نمی‌دادند.<sup>۵</sup> کرن و همکارانش برای ۲۹ بیمار بالای ۱۵ سال آزمون LHRH انجام دادند که ۷۲٪ بیماران هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک داشتند.<sup>۶</sup> در مطالعه گولاتی نیز بر روی ۸۴ بیمار بالای ۸ سال، ۸۳٪ از بیماران نوجوان، هیپوگنادیسم داشتند.<sup>۷</sup> در مطالعه طباطبایی و همکاران در ایران بر روی ۲۲۰ نوجوان مبتلا به تالاسمی در ایران، ۸۰/۸٪ از پسرها و ۷۲/۶٪ از دخترها اختلال بلوغ داشتند.<sup>۸</sup> در مطالعه ما هیچ موردی از هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک وجود نداشت. ۱۱/۳٪ از بیماران ما مبتلا به دیابت بودند. در مطالعه گولاتی بر روی ۸۴ بیمار، ۷/۹٪ از بیماران دیابت یا اختلال آزمون تحمل گلوکز داشتند.<sup>۱۰</sup> در مطالعه ما آزمون تحمل گلوکز انجام نشد. در مطالعه کاریو بر روی ۲۶ بیمار، ۱۹٪ از بیماران بر اساس آزمون تحمل گلوکز، دیابت داشتند.<sup>۹</sup> در مطالعه‌ای در ایتالیا بر روی ۱۸۶۱ بیمار، ۴/۹٪ از بیماران دیابت نوع یک داشتند.<sup>۷</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>۱۱</sup> در مطالعه ۱۸۶۱ بیمار در ایتالیا ۶/۲٪ بیماران کم‌کاری تیروئید اولیه داشتند.<sup>۱۰</sup> در مطالعه طباطبایی ۷/۷٪ از بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید بودند.<sup>۸</sup> در مطالعه

حاضر ۲۲/۷٪ بیماران هیپوکسمی و ۷۰٪ آنها هیپرفسفاتی نیز داشتند؛ بنابراین احتمال کم‌کاری پاراتیروئید برای آنها مطرح می‌شد، در این مطالعه گرچه PTH اندازه‌گیری نشد و شیوع هیپوکسمی 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 هیپوکسمی در ۱۶/۶٪ 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 هیپوکسمی در بیماران مطالعه حاضر بیشتر مطرح است. در اکثر مطالعات هیپوکسمی علامتدار نبوده است که در مطالعه حاضر نیز چنین بود.

آنچه به وضوح بین این مطالعه و سایر مطالعات متفاوت است، کوتاهی قد بیماران است. در مطالعه حاضر قد ۹۰/۹٪ 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>۸</sup> در مطالعه تئودوریدیس بر روی ۱۴۳ بیمار ۲۹ درصد بیماران قد پائین‌تر از صدک ۳ داشتند.<sup>۱۷</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 لوودوپا 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>۷،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 هیپوکسمی 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

این مطالعه عدم اندازه‌گیری سطح PTH, IGF1, IGFBP3 و ویتامین «د» بود، بنابراین تفکیک علل کاهش رشد و هیپوکسمی 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 ماژور شایع است، هر چند در بیماران مطالعه حاضر سطح فریتین 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 اندوکراین، 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. Hemoglobinopathy and thalassemia. In: Julia A. Mc Millan, editor. *Oski'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 thalassemia 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.
- طباطبایی م، شمشیرساز ع، بخیرنیا م، کامکار مهدی، پورزاهد گیلانی ن، بوذری ن و همکاران. اختلالات متابولیک و غدد درون‌ریز در تالاسمی ماژور، مطالعه چند مرکزی تهران. *طب جنوب شهریور* ۱۳۸۱ به شماره ۱: صفحات ۶۳-۷۲.
- 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 30;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, Evagelopoulos 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, Kavakli 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 deferouamine 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 deferouamine treatment in our patients, thalassemia major endocrine disorders were common. Hence, more effective treatment with deferouamine appropriate dose and time of initiation is recommended.

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