

تحقیقی

فراوانی کم کاری غدد پاراتیروئید در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی شهر همدان

دکتر زهرا رضوی*^۱، دکتر حسن بزم آمون^۱، دکتر محمدصادق صبا^۱

۱- استادیار گروه کودکان، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان.

چکیده

زمینه و هدف: سندرم‌های تالاسمی اختلالات خونی ارثی ساختمانی گلوبین آلفا یا بتا می‌باشند. در تالاسمی بتای ماژور ادامه حیات وابسته به تزریق خون مکرر است که این امر باعث تجمع بار اضافی آهن در قسمت‌های مختلف بدن (هموکروماتوز) می‌شود. در اثر رسوب آهن اضافی ممکن است، غدد پاراتیروئید دچار کم‌کاری شوند. این مطالعه به منظور تعیین فراوانی کم‌کاری غدد پاراتیروئید در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی مراجعه کننده به بیمارستان‌های آموزشی شهر همدان انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی مقطعی روی ۵۶ بیمار بتاتالاسمی دریافت کننده خون در شهر همدان از مهر ۸۱ لغایت مهر ۸۲ انجام گردید. سطح سرمی کلسیم، فسفر، پاراتورمون (PTH)، پروتئین توتال، آلومین، فریتین، BUN و کراتینی نین ۲ هفته بعد از آخرین تزریق خون اندازه‌گیری شد. معیار تشخیص هیپوپاراتیروئیدیسم سطح کلسیم سرم کمتر از ۸ mg/dl، فسفر بالای ۵/۵ mg/dl و PTH پائین‌تر از ۱۰ ng/dl در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: از مجموع ۵۶ بیمار مورد بررسی ۸ نفر (۱۴/۲ درصد) مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی بودند که ۳۷/۵ درصد آنها علائم هیپوکلسمی را نشان می‌دادند. بین فراوانی هیپوپاراتیروئیدیسم در بیماران بتاتالاسمی با مصرف دسفرال، اسپلنکتومی و دیابت ارتباط معنی‌داری یافت شد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که فراوانی هیپوپاراتیروئیدیسم در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی فراوانی قابل توجهی دارد. لذا پیشنهاد می‌شود، بررسی بالینی و آزمایشگاهی به منظور ارزیابی غدد درون‌ریز به خصوص پاراتیروئید در بیماران بتاتالاسمی از ابتدای دهه دوم زندگی انجام گیرد.

کلید واژه‌ها: بتاتالاسمی، کم‌کاری پاراتیروئید، هموکروماتوز، هیپوکلسمی

* نویسنده مسؤول: دکتر زهرا رضوی، پست الکترونیکی: razavizahra@yahoo.com.au

نشانی: همدان، بیمارستان بعثت، بخش کودکان، تلفن: ۲۶۴۰۰۲۳ (۰۸۱۱)، نمابر: ۲۶۴۰۰۶۴

وصول مقاله: ۸۶/۱۱/۲۴، اصلاح نهایی: ۸۷/۸/۲۰، پذیرش مقاله: ۸۷/۹/۲۳

مقدمه

سندرم های تالاسمی که شایع ترین اختلالات ژنتیکی در تمام دنیا هستند، اولین بار توسط Cooley و Lee شرح داده شد (۱). شیوع بیماری در امریکا رو به افزایش است (۲). در حدود ۱۰-۵ درصد افراد ناقل ژن تالاسمی هستند. بتاتالاسمی گروهی از آنمی های همولیتیک میکروسیتیک است که با فقدان یا کاهش ساخت زنجیره بتای هموگلوبین مشخص می شود. علائم بالینی، لام خون محیطی، بالا رفتن سطح HbA2 یا HbF و یا هر دو پایه های تشخیص هستند (۳).

تزریق خون مکرر و هموکروماتوز ناشی از آن سبب بروز عوارض مختلفی از جمله نارسایی قلبی و کم کاری غدد درون ریز بدن در این بیماران می شود (۴-۶). امروزه گروه زیادی از کودکان مبتلا به تالاسمی که از زمان تشخیص، تحت درمان با چلاتورهای آهن قرار گرفته اند، به سن بلوغ و بزرگسالی رسیده یا می رسند. بنابراین ارزیابی دوره ای عوارض درمان با چلاتورها ضروری است (۷).

غدد پاراتیروئید که مهم ترین عمل آنها حفظ فیزیولوژی طبیعی کلسیم است، در اثر ضایعات مختلفی از جمله فرایندهای ارتشاحی مانند رسوب آهن و مس دچار کم کاری می شوند و در نتیجه کاهش ترشح پاراتورمون، غلظت کلسیم سرم کاهش و غلظت فسفر سرم افزایش می یابد. بروز این عارضه تا مدت ها بدون علامت است و بیماران با تظاهرات پیشرفته هیپوپاراتیروئیدی مانند تشنج و کاتاراکت مراجعه می نمایند. علائم شایع در هیپوکلسمی درد و کرامپ های عضلانی، گزگز و مور مور در اطراف دهان و اندام ها و اسپاسم کارپوپدال می باشد (۳-۶).

تشخیص زودرس عوارض از بستری های مکرر و از دست رفتن فعالیت های عادی و اجتماعی جلوگیری می کند. ضمن این که با درمان مناسب پدیده رشد و بلوغ بهتر صورت می گیرد. بروز هیپوپاراتیروئیدسم از عوارض شایع، قابل پیشگیری و قابل درمان در تالاسمی است (۸-۳). چون شیوع بیماری تالاسمی در کشور ایران بالا است (۹)، مراقبت های جانبی و رسیدگی به عوارض ناشی از بیماری و تزریق خون در این بیماران ضروری است. این مطالعه به منظور تعیین فراوانی کم کاری غدد پاراتیروئید در بیماران مبتلا به

بتاتالاسمی مراجعه کننده به بیمارستان های آموزشی شهر همدان انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه به صورت توصیفی مقطعی روی کلیه بیماران بتاتالاسمی که برای تزریق خون ماهیانه به درمانگاه خون بیمارستان های سینا و اکباتان شهر همدان طی مهر سال ۱۳۸۱ تا مهر سال ۱۳۸۲ مراجعه داشتند، انجام شد. بعد از تکمیل پرسشنامه تهیه شده برای بیماران که جمعاً ۵۶ نفر بودند، هر یک از آنها در کلینیک غدد بیمارستان اکباتان مورد ارزیابی کامل بالینی قرار گرفتند و قد، وزن، مرحله بلوغ و اندازه تیروئید در پرونده آنها ثبت شد. وزن برحسب کیلوگرم، قد برحسب سانتی متر و مرحله بلوغ با استفاده از سیستم تقسیم بندی (SMR (Sex Maturing Rate) تانر ثبت شد. انحراف معیار قد و وزن نیز با استفاده از Z Score محاسبه شد. نمونه ها ۲ هفته بعد از آخرین نوبت دریافت خون به منظور اندازه گیری سطح سرمی کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز، PTH، فریتین، آلبومین و پروتئین توتال، TSH، T4، FBS، Na و K، BUN و کراتینین از بیماران گرفته شد.

معیار کم کاری پاراتیروئید براساس کلسیم کمتر از $\lambda\text{mg/dl}$ و فسفر بالای $5/5\text{ mg/dl}$ و PTH کمتر از 10 ng/dl در نظر گرفته شد (۴-۶) و برای کسانی که PTH طبیعی و کلسیم پایین داشتند، سطح طبیعی پاراتورمون به نسبت کلسیم همزمان پایین نامتناسب در نظر گرفته شد (۱۰). هر دختری که تا ۱۵ سالگی رشد پستان نداشت و هر پسری که تا ۱۶ سالگی افزایش حجم بیضه بیش از $4-3/5$ سی سی نداشت (تاخیر بیش از دو انحراف معیار نسبت به سن طبیعی بلوغ) مبتلا به تاخیر بلوغ در نظر گرفته شد (۱۰). وقتی سطح سرمی تیروکسین پایین و سطح سرمی TSH بالای حد طبیعی بود، کم کاری تیروئید در نظر گرفته شد. کم کاری تیروئیدی ساب کلینیکال برای مواردی که سطح تیروکسین سرم طبیعی ولی سطح TSH حداقل دو انحراف استاندارد بالای حد طبیعی بود، به کار رفت. اختلال رشد برای کسانی مطرح بود که قد زیر صدک سوم برای سن و سرعت رشد کمتر از ۵ سانتی متر در سال داشتند. وقتی قد فرد حداقل سه انحراف استاندارد از متوسط قد همان سن پایین تر بود، کوتاهی قد پاتولوژیک

برایشان اطلاق شد.

هیپوتیروئیدی بودند. در گروه غیرهیپوپاراتیروئید ۹۰ درصد دارای اختلال رشد و تاخیر بلوغ، ۳۴/۰ درصد دارای دیابت و ۵/۰ درصد دچار هیپوتیروئیدی بودند که در مورد دیابت این اختلاف معنی دار بود ($P < ۰/۰۵$).

میانگین سطح سرمی کلسیم و فسفر و PTH در بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدیسم به ترتیب $۷/۷ \text{ mg/dl}$ و $۷/۱ \text{ mg/dl}$ و ۶ ng/dl و در گروه غیرمبتلا به ترتیب $۹/۵ \text{ mg/dl}$ و $۴/۸ \text{ mg/dl}$ و ۲۳ ng/dl بود. میانگین فریتین سرم در گروه هیپوپاراتیروئیدی $۱۲۴۹ \pm ۶۴۵ \text{ mg/dl}$ بود، در حالی که این مقادیر در گروه غیرمبتلا $۸۴۵/۶ \pm ۳۲۵ \text{ mg/dl}$ بود که از نظر آماری معنی دار نبود.

در ۸۷/۵ درصد بیماران هیپوپاراتیروئید و در ۸۱/۵ درصد بیماران غیرهیپوپاراتیروئید فاصله تزریق خون کمتر از یک ماه بود که اختلاف آماری معنی داری را نشان نمی داد. ۷۵ درصد بیماران در هر دو گروه در هر نوبت ۲۰-۱۱ سی سی خون دریافت می کردند. سن شروع تزریق خون در ۶۳ درصد موارد در هر دو گروه زیر یک سال بود. کلیه بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدیسم و ۸۷/۵ درصد بیماران غیرمبتلا دسفرال دریافت می کردند که دارای اختلاف آماری معنی داری بودند ($P < ۰/۰۵$). در ۸۸ درصد بیماران هر دو گروه سن شروع دسفرال زیر ۱۰ سال بود. تمام بیماران هیپوپاراتیروئید مورد اسپلنکتومی قرار گرفته بودند، در حالی که این میزان در گروه غیرمبتلا ۵۶/۲ درصد بود که از نظر آماری معنی دار بود ($P < ۰/۰۵$).

بحث

این مطالعه نشان دهنده فراوانی ۱۴/۲ درصدی هیپوپاراتیروئیدیسم در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی شهر همدان بود.

فراوانی هیپوپاراتیروئیدیسم در مبتلایان به تالاسمی در مطالعه Desanctis روی ۲۳۸ بیمار ۱/۷ درصد (۷)، در مطالعه Aleem روی ۴۰ بیمار ۲۰ درصد (۸)، در مطالعه شمشیرساز در ایران ۷/۶ درصد (۱۰) و در مطالعه بزرگی که توسط یک گروه محقق ایتالیایی در ۲۹ مرکز روی ۳۸۱۷ بیمار مبتلا به بتاتالاسمی انجام شد در ۶/۹ درصد بیماران گزارش گردید (۱۱). همچنین در مطالعه کریمی در شیراز که روی ۱۱۰۰

مواردی که کلسیم سرم و آلبومین پائین و BUN و کراتینین بالا داشتند، از مطالعه حذف شدند. در این مطالعه رضایت بیماران و در صورتی که سن آنها کمتر از ۱۸ سال بود، رضایت والدین اخذ گردید. داده ها با استفاده از آزمون کای دو (پیرسون) و نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در کل ۵۶ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۱ نفر کلسیم پائین داشتند که از این تعداد در ۳ مورد PTH سرم طبیعی بود که البته با توجه به کلسیم پایین سطح افزایش نیافته آن غیرطبیعی می باشد. ۸ نفر (۱۴/۲ درصد) PTH پایین داشتند. از این تعداد ۳ نفر (۳۷ درصد) علائم هیپوکلسمی داشتند. بیشترین علائم بالینی یافت شده گزگز و مور مور شدن دست ها و اطراف لب ها، کرامپ عضلانی، علامت تروسو و شوستوک مثبت و تشنج بود. از نظر توزیع سنی ۷۵ درصد بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدیسم و ۵۸/۳ درصد بیماران غیرمبتلا در گروه سنی ۳۵-۱۵ سال قرار داشتند (جدول ۱). از نظر توزیع جنسی در گروه هیپوپاراتیروئید ۶۳ درصد بیماران زن و ۳۷ درصد مرد بودند و در گروه غیرمبتلا ۴۱/۷ درصد زن و ۵۸/۳ درصد مرد بودند که اختلاف آماری معنی داری را نشان نداد.

جدول ۱: فراوانی سنی بیماران بتاتالاسمی مراجعه کننده به بیمارستان های آموزشی شهر همدان بر حسب ابتلا به هیپوپاراتیروئیدی

هیپوپاراتیروئیدی گروه سنی (سال)	منفی تعداد (درصد)	مثبت تعداد (درصد)
زیر ۱۵	۱۷ (۳۵/۴)	۲ (۲۵)
۱۵-۳۰	۲۸ (۵۸/۳)	۶ (۷۵)
۳۰-۴۵	۳ (۶/۳)	۰ (۰)
جمع	۴۸ (۱۰۰)	۸ (۱۰۰)

از نظر همراهی درگیری سایر قسمت ها در گروه با هیپوپاراتیروئیدی ۷۵ درصد دارای اختلال رشد و هیپوگنادیسم، ۳۷/۵ درصد دارای دیابت و ۱۲/۵ درصد دچار

بیمار مبتلا به تالاسمی انجام شد، ۳/۷ درصد و در مطالعه یوسفی کما ۴/۵ درصد و در بررسی کرمی فر ۷/۳ درصد و در بررسی Angelopoulos ۱۳/۵ درصد به دست آمد (۱۵-۱۲).

ولی در مطالعه‌ای که به وسیله Grundy انجام شد، هیچ موردی از کم کاری پاراتیروئید دیده نشد (۱۶).

اکثریت بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی در این مطالعه فاقد علائم بالینی بودند که مطابق با سایر مطالعات انجام شده در این زمینه می‌باشد (۱۷و ۱۶و ۱۷). در مطالعه Aleem ۲۵ درصد و در مطالعه Chern ۳۳ درصد بیماران علامت‌دار بودند (۱۷و ۱۸).

میانگین سنی در این مطالعه ۲۰ سال (محدوده ۱۱-۲۵ سال) بود. در مطالعه De Sanctis ۶۴ درصد بیماران زیر ۱۶ سال بودند (۱۸). در مطالعه Aleem میانگین سن بیماران ۱۳/۶ سال و در مطالعه کرمی فر ۱۴/۵ سال بود که پائین‌تر از مطالعه حاضر است، ولی نشان‌دهنده آنست که فراوانی هیپوپاراتیروئیدی در دهه دوم عمر بیشتر است (۱۴).

همچنین در این مطالعه مشخص شد که بیماران مبتلا به هیپوپاراتیروئیدی اغلب علائم درگیری سایر اعضای غدد درون‌ریز را دارند که البته به جز در مورد دیابت اختلاف معنی‌داری با گروه غیرمبتلا دیده نشد. این عوارض به ترتیب شیوع شامل اختلال رشد قدی، عدم پیدایش علائم بلوغ در سن مناسب، دیابت و کم کاری تیروئید بودند که منطبق با نتایج مطالعه Aleem، Chern و شمشیرساز بود (۱۷و ۱۸و ۱۷). در مطالعه کرمی فر نیز همین نتایج به دست آمده (۱۴). در مطالعه De Sanctis شایع‌ترین عارضه غدد درون‌ریز فقدان علائم بلوغ و در مرحله بعدی کوتاهی قد و کم کاری پاراتیروئید بود (۱۸).

در این مطالعه اگرچه اختلاف بین سطح فریتین سرم در دو گروه وجود داشت، ولی این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار

نبود. همین نتیجه در مطالعه Aleem، Chern، ابوترابی و احمدی نیز به دست آمد (۱۷و ۱۹و ۲۰). علت این موضوع شاید آن باشد که سطح فریتین فقط در مقطع مطالعه اندازه‌گیری شده و بهتر است، سطح آن در هر بیمار در چندنوبت و به فواصل اندازه‌گیری و میانگین آنها محاسبه شود. البته در مطالعه انجام شده در ایتالیا بین سطح بالای فریتین و بروز عوارض ناشی از رسوب آهن ارتباط معنی‌داری به دست آمد (۱۱).

از نظر اسپلنکتومی و مصرف دسفرال فراوانی هر دو به‌طور معنی‌داری در گروه هیپوپاراتیروئیدی بیشتر بود که می‌تواند نشان‌دهنده ارتباط هیپوپاراتیروئیدی با شدت و عدم کنترل مناسب بیماری باشد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تعداد قابل توجهی از بیماران بتاتالاسمی دریافت‌کننده دوره‌ای خون دچار هیپوپاراتیروئیدیسم بدون علامت هستند. بنابراین توجه به بروز این عارضه در ارزیابی دوره‌ای بیماران مبتلا به تالاسمی و معاینه بالینی از نظر تشخیص زودرس اختلالات غدد درون‌ریز ضروری است و انجام آزمایشات دوره‌ای به‌خصوص از ابتدای دهه دوم در تشخیص و درمان عوارض به بهبود کیفیت زندگی این بیماران کمک می‌کند.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه خانم دکتر نفیسه عزیزیان سروش برای اخذ دکترای عمومی بود. بدین‌وسیله از آقایان دکتر عباسی فوق‌تخصص خون و انکولوژی، دکتر نیک‌فرجام فوق‌تخصص خون کودکان، کارکنان آزمایشگاه بیمارستان اکباتان و خانم دکتر نفیسه عزیزیان سروش که در انجام این پژوهش ما را یاری نمودند، سپاسگزاریم.

References

- 1) Cooley TB, Lee P. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar changes. Trans Am Pediatr Soc. 1925;37:29-30.
- 2) Marengo-Rowe AJ. The thalassemias and related disorders. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2007; 20(1): 27-31.
- 3) Segel GB. Hemolytic anemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of Pediatrics. 17th. Philadelphia: W.B

Saunders. 2004;p: 1630.

- 4) Dolye DA, Digeorge AM. Disorders of the parathyroid glands. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of Pediatrics. 17th. Philadelphia: W.B Saunders. 2004; pp:1890-1894.

- 5) Root AW, Diamond FB. Disorders of calcium metabolism in the child and adolescent. In: Spearling MA. Pediatric endocrinology. 2nd. Philadelphia: W.B Saunders. 2002; pp: 629-669.

- 6) Styne DM. Disorders of calcium metabolism. In: Pediatric endocrinology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. 2004; pp: 111-133.
- 7) De Sanctis V, Roos M, Gasser T, Fortini M, Raiola G, Galati MC; et al. Impact of long-term iron chelation therapy on growth and endocrine functions in thalassaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(4):471-80.
- 8) Aleem A, Al-Momen AK, Al-Harakati MS, Hassan A, Al-Fawaz I. Hypocalcemia due to hypoparathyroidism in beta-thalassemia major patients. *Ann Saudi Med.* 2000;20(5-6):364-6.
- 9) Mohammadian S, Bazrafshan HR, Sadeghi-Nejad A. Endocrine gland abnormalities in thalassemia major: a brief review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16(7):957-64.
- 10) Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M, et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocr Disord.* 2003; 3(1):4.
- 11) [No authors listed] Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-endocrine Diseases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42(6):581-6.
- 12) Karimi M. [Evaluation of Endocrine complication in patients with beta thalassemia.] Abstract of the 1st International Congress of Thalassemia complication. Tehran. May 2002; pp:4. [Persian]
- 13) Yousefi Coma A. [Thalassemia complications.] Abstract of the 1st International Congress of Thalassemia complications. Tehran. May 2002; P:11. [Persian]
- 14) Karamifar H, Shahriari M, Sadjadian N. Prevalence of endocrine complications in beta-thalassaemia major in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J.* 2003; 9(1-2):55-60.
- 15) Angelopoulos NG, Goula A, Rombopoulos G, Kaltzidou V, Katounda E, Kaltsas D, Tolis G. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Bone Miner Metab.* 2006;24(2):138-45.
- 16) Grundy RG, Woods KA, Savage MO, Evans JP. Relationship of endocrinopathy to iron chelation status in young patients with thalassaemia major. *Arch Dis Child.* 1994; 71(2):128-32.
- 17) Chern JP, Lin KH. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(4):291-3.
- 18) De Sanctis V, Eleftheriou A, Malaventura C; Thalassaemia International Federation Study Group on Growth and Endocrine Complications in Thalassaemia. Prevalence of endocrine complications and short stature in patients with thalassaemia major: a multicenter study by the Thalassaemia International Federation (TIF). *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004; 2 Suppl 2:249-55.
- 19) Ahmadi A, Moshtaqi KG, Bastani F. [Evaluation of parathyroid function in 200 thalassemic patients in Kerman province.] Abstracts of 6th international congress of endocrine disease. Tehran. September 2001; P:162. [Persian]
- 20) Abootorabi R, Rajabyan R, Banihashem A, Sheerdel A, Afkhamizade M. [Evaluation of calcium metabolism in thalassemic patients.] Abstracts of 6th International congress of endocrine disease. Tehran. September 2001; P:161. [Persian]