

CASE REPORT

Reporting Three Cases of Roger's Syndrome in Children

Nosrat Ghaemi¹,
Rahim Vakili¹,
Daniel Zamanfar²,
Mohammad Reza Abaszadegan³,
Marta Ghahraman³,
Benyamin Mohseni Saravi⁴

¹ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences

² Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Mazandaran University of Medical Sciences

³ Department of Genetics, Mashhad University of Medical Sciences

⁴ Department of Medical Records, Mazandaran University of Medical Sciences

(Received April 11, 2011 ; Accepted May 20, 2012)

Abstract

Roger's syndrome is a rare form of diabetes in children that is characterized with early onset of diabetes mellitus, megaloblastic anemia, and sensory neural hearing loss. In this report three cases of this syndrome from consanguineous Iranian families are introduced (two siblings and a cousin). They referred to pediatric ward of Imam Reza Hospital with hyperglycemia, anemia and sensory neural hearing loss. Molecular genetics study revealed novel mutation in SLC19A2 gene. Thiamin was used in order to treat the patients. Afterwards, anemia was resolved in all patients and normoglycemia achieved in two of the patients, however, hearing loss remained in all three.

Keywords: Megaloblastic anemia, diabetes mellitus, sensory neural hearing loss, roger syndrome

J Mazand Univ Med Sci 2012; 22(89): 122-127 (Persian).

گزارش سه مورد از سندرم روجر در کودکان

نصرت قائمی^۱

رحیم وکیلی^۱

دانیل زمانفر^۲

محمد رضا عباس زادگان^۳

مارتا قهرمان^۳

بنیامین محسنی ساروی^۴

چکیده

یکی از موارد نادر دیابت در کودکان سندرم روجر است که با شروع زودرس دیابت ملیتوس، آنمی مگالوبلاستیک و کری حسی عصبی مشخص می‌شود. در این گزارش سه مورد از این سندرم در یک فامیل ایرانی که والدین منسوب داشتند معروفی می‌گردند (دو خواهر و برادر و یک پسر عموم). هر سه بیمار با تابلوی دیابت، کم خونی و کاهش شناوایی به بخش اطفال بیمارستان امام رضا (ع) مشهد مراجعه نموده و در بررسی انجام شده سندرم همراه با جهش ژنتیکی در هر سه مورد تأیید شد. پس از درمان خوراکی با تیامین کم خونی هر سه بیمار اصلاح و قند خون در دو مورد طبیعی گردید ولی کاهش شناوی آن‌ها باقی ماند.

واژه‌های کلیدی: آنمی مگالوبلاستیک، دیابت ملیتوس، کری حسی عصبی، سندرم روجر

مقدمه

همکاران شرح داده شد(۲). سپس سایر اختلالات همراه با این سندرم مانند بیماری قلبی مادرزادی، دژنراسیون رتین و عصب اپتیک، حملات stroke like برخلاف نوع شایع دیابت در کودکان که پلی ژنیک بوده عوامل محیطی در بروز آن نقش دارد، دیابت ایجاد شده در این سندرم فرمی از دیابت منژنیک می‌باشد که به دلیل جهش در ژن SLC19A2 ایجاد می‌شود. این ژن روی بازوی کوتاه کروموزم ۲۳ (1Q23.3) قرار دارد که حمل کننده تیامین از غشای پلاسمایی به داخل سلول است. جهش ژنتیکی باعث ایجاد حمل کننده غیرطبیعی گردیده در نهایت منجر به کمبود ویتامین در داخل

دیابت نوع یک از شایع ترین بیماری‌های مزمن در کودکان است که درمان اختصاصی آن با انسولین است. ولی مواردی از دیابت نیز مشاهده می‌شود که در صورت تشخیص به موقع و درمان مناسب، کودک از مصرف انسولین بسیار نیاز می‌گردد. سندرم TRMA (Thiamin responsive megaloblastic anemia) آنمی مگالوبلاستیک پاسخ دهنده به تیامین که به نام سندرم Roger نیز معروف می‌باشد با شروع زودرس دیابت ملیتوس، آنمی مگالوبلاستیک و کری حسی عصبی مشخص می‌شود(۱).

این بیماری اولین بار در سال ۱۹۶۹ توسط Roger و

E-mail: danielzamanfar@ymail.com

مولف مسئول: دانیل زمانفر - ساری: بلوار پاسداران، مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا، گروه اطفال

۱. گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۲. گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. گروه ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۴. گروه مدارک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۹۰/۱/۲۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۰/۱۲/۲۶ تاریخ تصویب: ۹۱/۲/۳۱

آخرین ویزیت از این کودک، وی دارای رشد نسبتاً طبیعی، میزان HbA1c در حد طبیعی و قند خون اصلاح شده بود. در کنار تداوم درمان با تیامین بیمار جهت کاشت حلقه بخش گوش و حلق و بینی معرفی شد.

مورد دوم

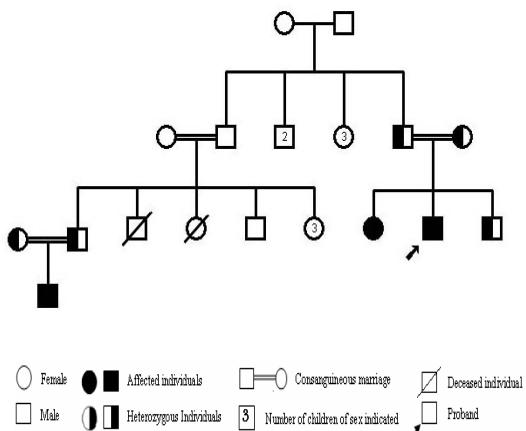
دختر شش ساله، اولین فرزند خانواده با والدین منسوب (خواهر مورد اول) که در سن ۳ سال و ۹ ماهگی به علت اختلال رشد، تب و قند خون بالا در بیمارستان بستری گردیده بود. یافته‌های بالینی زمان بستری شامل اختلال رشد شدید (وزن ۹/۵ کیلوگرم Z score= -۳/۶ و قد ۷۸ سانتی‌متر -۵) و رنگ پریدگی بود. به علت کاهش شناوری و عدم توانایی صحبت کردن وضعیت هوشی بیمار قابل ارزیابی نبود. معاینه چشم طبیعی و در اوディومتری انجام شده کاهش شناوری حسی عصبی گزارش شد. نتایج آزمایشات شامل قند خون ناشتا ۲۴۸ mg/dl، PH خون وریدی ۷/۳۹ با بی کربنات L ۱۸/۸ mmol/L گلبول قرمز ۳/۶ میلیون، هموگلوبین ۱۱/۵ gr/dl، MCV معادل ۹۶ شمارش پلاکت ۳۰۵۰۰۰، اوره ۱۸ mg/dl و کراتینین شمارش پلاکت ۳۰۵۰۰۰، وزن مخصوص ادرار ۱۰۳۶ mg/dl و کنترل ادرار مثبت و کتون منفی بود. با توجه به قند خون بالا درمان با انسولین شروع شد. با مشاوره هماتولوژیست آنمی بیمار با احتمال آنمی مکالوبلاستیک درمان گردید که پاسخ خوبی نداشت. هم‌چنین قند خون بیمار علی‌رغم تزریق انسولین کنترل نمی‌شد. پس از تشخیص فرزند دوم خانواده (خواهر مورد اول) بررسی ژنتیکی برای این SLC19A2 بیمار هم انجام شد که موتاسیون در زن ۶۵ گزارش گردید. بنابراین درمان با تیامین برای این مورد نیز شروع شد. آنمی به تدریج اصلاح و تنظیم قند خون بهتر شد، لیکن برای کنترل دیابت هنوز به انسولین نیاز بود. در ضمن بیمار در نوبت کاشت حلقه توسط متخصص گوش و حلق و بینی برای اصلاح شناوری بود.

سلول و عملکرد غیر طبیعی آن و حتی مرگ سلولی می‌گردد(۴,۵). درمان با تیامین با دوز بالا منجر به بهبود علایم خونی و اندوکرین می‌شود در حالی که علایم عصبی از جمله کری این بیماران بهبود نمی‌یابد(۱). در این مقاله سه کودک با نسبت فamilی (دو خواهر و برادر و یک پسرعمو) که دچار این سندروم بودند گزارش می‌شود که پس از احرار تشخیص قطعی، درمان با تیامین منجر به بهبود کم خونی و طبیعی شدن قند خون در دو پسرعمو گردید.

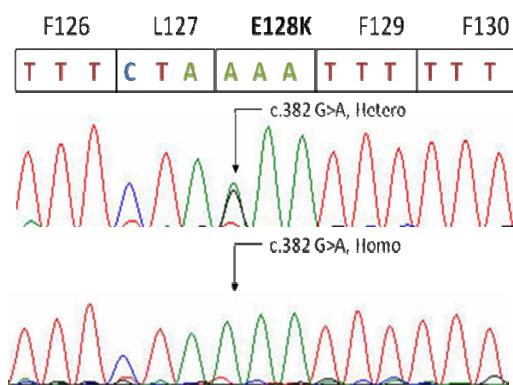
شرح موارد

مورد اول

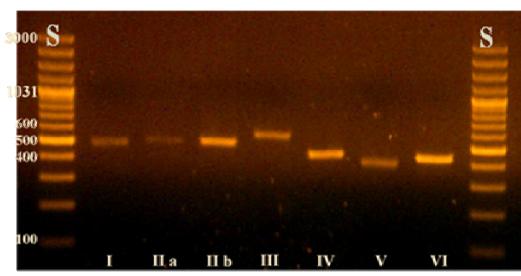
بیمار پسر دو ساله (نمودار شماره ۱) که دومین فرزند خانواده با والدین منسوب و سالم بوده که در سن شش ماهگی با تشخیص کری حسی عصبی گزارش شده در او迪ومتری و در سن شانزده ماهگی به علت کم خونی و قند بالا در بیمارستان بستری گردیده است. یافته‌های بالینی زمان بستری شامل اختلال رشد (وزن ۹/۳۵ کیلوگرم Z Score= -۲/۱ و قد ۷۲ سانتی‌متر -۳/۲) رنگ پریدگی، عدم بزرگی کبد و طحال، وضعیت هوشی غیر قابل ارزیابی و معاینه چشم طبیعی بود. در آزمایشات انجام شده میزان قند خون ناشتا ۱۹۱ mg/dl، PH خون وریدی ۷/۳۶ با بی کربنات ۲۳/۳ mmol/L، شمارش گلبول‌های قرمز ۳ میلیون، هموگلوبین ۱۰/۱ gr/dl و MCV معادل ۹۷/۲، شمارش پلاکت ۲۱۳۰۰۰، اوره و کراتینین طبیعی، بررسی آنتی‌بادی‌های سلول‌های جایز لانگرهانس (ICA) و گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GAD65) منفی گزارش شد. در سابقه خانوادگی خواهر شش ساله و پسر عمومی چهارده ماهه وی نیز دچار دیابت و کاهش شناوری هستند. با توجه به مجموع علایم با بررسی ژنتیکی وجود سندروم روجر تأیید شد. پس از تأیید ژنتیکی درمان با تیامین شروع شد که منجر به بهبود آنمی و تنظیم قند خون پس از شش ماه گردید. در



نمودار شماره ۱: شجره نامه دو خانواده منسوب مبتلا به TRMA



تصویر شماره ۱: تصویر توالی ژنی DNA نشان دهنده یک جابجایی G به A در محل توالی کدون ۳۸۲ در محل اگزون ۲ از ژن SLC19A2 می باشد. بیماران برای جهش هموژیگوت و اعضای سالم خانواده هتروژیگوت می باشند.



Purified PCR products of SLC19A2 gene

Fragment I: 477 bp	Fragment IV: 440 bp
Fragment II.a: 448 bp	Fragment V: 387 bp
Fragment II.b: 493 bp	Fragment VI: 434 bp
Fragment III: 560 bp	

G1: نتیجه PCR اگزون های ۱ تا ۶ ژن SLC19A2 بیماران

مورد سوم

پسر چهارده ماهه حاصل زایمان طبیعی از والدین منسوب دور (درجہ دو) و اولین فرزند خانواده و پسر عمومی مورد اول و دوم می باشد. در سن یک سالگی به علت افزایش قند خون به بیمارستان معرفی شده بود. وزن زمان بستری ۹ کیلو گرم (Z Score = -0/6)، قد ۷۳ سانتی متر (Z Score = 1/27)، معاینه فیزیکی طبیعی و سابقه کاهش شناوری را داشت. قند خون ۱۸۰ mg/dl، هموگلوبین ۴۰ gr/dl و شمارش گلبول قرمز ۳/۲ میلیون، هموگلوبین ۹۰ MCV معادل ۹۲ و سایر آزمایشات طبیعی بود. بر اساس سابقه فامیلی مثبت از سندرم TRMA بررسی ژنتیکی برای این بیمار نیز انجام شد، که نتیجه با این سندرم مطابق بود. بنابراین درمان با تیامین باعث بهبودی آنی و اصلاح قند خون گردید. در آخرین ویزیت رشد کودک نسبتاً طبیعی و میزان ۶/۸ HbA1c درصد و قند خون در محدوده طبیعی بود.

بحث

در این مقاله سه بیمار دیابتی با نسبت فامیلی (دو خواهر و برادر و یک پسرعمو) گزارش شد، که علت دیابت آن ها سندرم نادر TRMA همراه با جهش ژنتیکی در ژن SLC19A2 بود هرسه آنها در بخش اطفال بیمارستان امام رضا (ع) مشهد تحت درمان خاص و خوراکی جهت کنترل دیابت قرار گرفتند. شرح حال توسط والدین داده شد. نمونه خون جهت آنالیز DNA از خون محیطی هر سه بیمار و والدین آنها گرفته، در نهایت با صد مورد کنترل مقایسه شد. آزمایش به روش PCR انجام و نتایج Sequencing با آنالیز RFLP تأیید گردید(۵). نتایج DNA Sequencing موتاسیون هموژیگوت C:382G A (P.E128K) را نشان داد که با جایگزینی اسید گلوتامیک با لیزین در موقعیت ۱۲۸ در اگزون ۲ ژن SLC19A2 روی کروموزوم 1q23 همراه بود (تصویر شماره ۱، G1). در هر سه بیمار سایر اگزون ها و ایترون ها سالم و بدون موتاسیون بودند و

جمله سلول‌های پانکراس، سلول‌های خون‌ساز و سلول‌های cochlear شنوایی لازم است. نقص در THTR منجر به از دست رفتن مکانیسم حمل فعال تیامین گردیده در نتیجه غلظت تیامین داخل سلولی کاهش می‌یابد که منجر به مرگ این سلول‌ها می‌گردد^(۱۳). در بیماران مذکور جهش ژنتیکی هموژنیکوت C.382GA ژن DNA Sequencing SLC19A2 را نشان داد که منجر به جایگزینی اسید گلوتامیک با لیزین در موقعیت ۱۲۸ در اگزون ۲ ژن SLC19A2 گردید. جهش‌های دیگری از جمله جایگزینی گلیسین با آرژینین در موقعیت X112X در مطالعه Alzahrani و همکاران، جایگزینی لوسین با پرولین در مطالعه Lagade و همکاران و در سایر مطالعات تأیید شده است^(۱۴-۱۹). در گزارش زمان و همکاران ازدواج فامیلی در بروز بیماری مؤثر شناخته شد^(۲۰). مشابه سایر بیماری‌های اتوزومال مغلوب این بیماران هم حاصل ازدواج فامیلی بودند^(۲۱). پس از تشخیص این سندرم درمان بیماران با تیامین با دوز بالا ۲۰۰ mg/day شروع که منجر به بهبود آنما در هر سه بیمار گردید. همچنین قند خون در دو مورد کنترل ولی در مورد بزرگ‌ترین فرزند که سه سال از شروع دیابت در وی گذشته بود علی‌رغم دریافت تیامین به انسولین هم نیاز داشت. هر سه بیمار کاندید کاشت حلزون برای اصلاح وضعیت شنوایی بودند. در مقاله Onal و همکاران آورده شده که شروع زودرس درمان قبل از دو ماهگی در پیشگیری از کاهش شنوایی مؤثر است^(۲۲). پیشنهاد می‌گردد در کودکان دیابتی که دچار کاهش شنوایی یا کم خونی از نوع مگالوبلاستیک هستند از نظر وجود این سندرم بررسی انجام شود. همچنین به لحاظ این که امکان تشخیص داخل رحمی این سندرم با آنالیز سلول‌های جنین در هفته ۱۵-۱۸ یا ویلوزیت‌های جفتی در هفته ۱۲-۱۰ حاملگی وجود دارد در حاملگی‌های با ریسک بالا بهتر است بررسی داخل رحمی انجام تا در صورت اثبات این سندرم درمان زودرس پس از تولد شروع گردد^(۲۳).

پلی مورفیسم هم مشاهده نشد. اولین مورد مراجعه شده دومین مورد معرفی شده بود، اما تشخیص این سندرم پس از بستری شدن مورد اول (فرزنده دوم خانواده) مطرح گردید. با توجه به امکان بررسی ژنتیکی برای هر دو فرزند سندرم TRMA تشخیص داده، درمان مناسب شروع شد. بیمار سوم هم که پسر عمومی آن‌ها بود با فاصله کوتاهی با عالیم مشابه بستری و بررسی ژنتیکی برای وی نیز انجام که این سندرم تأیید شد. اگرچه آنما یک یافته زودرس در این بیماری می‌باشد ولی این بیماران از این نظر در ابتدا بررسی نشده بودند. یافته‌های خونی در این بیماری شامل آنما ماکروسیتیک است که گاهی با ترومبوسیتوپنی یا نوتروپنی همراه می‌باشد و در بعضی مطالعات آنما سیدروبلاستیک هم گزارش گردیده است^(۶). دیابت ملیتوس مشاهده شده در این سندرم با دیابت نوع یک متفاوت و به علت کمبود تیامین در سلول‌های جزایر پانکراس است که به دنبال جهش ژنتیکی در ژن حمل کننده تیامین به داخل سلول ایجاد می‌شود^(۷). این سندرم برای اولین بار توسط Roger Carvalho و همکاران در سال ۱۹۶۹ توضیح داده شد و دومین مورد ۹ سال بعد توسط Viana و Carvalho گزارش گردید^(۸-۲). پس از آن چندین مورد از نقاط مختلف دنیا گزارش شده است^(۹-۱۱). در سال ۱۹۹۹ ژن ایجاد کننده بیماری در سه مطالعه جداگانه شناخته و THTR_۱ نام گذاری شد^(۱۲-۱۴). این ژن از CDNA مغز جنین انسان و به نام SLC19A2 نامیده شد^(۱۰). این ملکول پروتئینی حاوی ۴۹۷ اسید امینه است با ۱۲ domain ترانس‌مامبران که فعالیت حمل تیامین از خارج سلول به داخل سلول را به عهده دارد^(۱۳-۱۵). علاوه بر حمل فعال تیامین توسط THTR_۱ تیامین توسط پدیده‌های غیرفعال نیز از خارج سلول به داخل سلول می‌رود که در این بیماران این فعالیت طبیعی است^(۱۴-۱۵). به همین دلیل عالیم کمبود تیامین (بیماری Beri Beri) مشاهده نشده به نظر می‌رسد که غلظت زیاد تیامین داخل سلولی برای فعالیت‌های طبیعی در بعضی از سلول‌ها از

References

1. Genetics Home Reference. Reviewed February 2009. Available at: <http://ghr.nlm.nih.gov/> condition. Accessed August 20, 2011.
2. Porter FS, Rogers LE, Sidbury JB Jr. Thiamine-responsive megaloblastic anemia. *J Pediatr* 1969; 74(4): 494-504.
3. Viana MB, Carvalho RI. Thiamine-responsive megaloblastic anemia, Sensory neural deafness and diabetes mellitus: a new syndrome? *J Pediatr* 1978; 93(2): 235-238.
4. Scharfe C, Hauschild M, Klopstock T, Janssen AJ, Heidemann PH, Meitinger T, et al. A novel mutation in the thiamine responsive megaloblastic anemia gene SLC19A2 in a patient with deficiency of respiratory chain complex. *J Med Genet* 2000; 37(9): 669-673.
5. Labay V, Raz T, Baron D, Mandel H, Williams H, Barrett T, et al. Mutations in SLC19A2 cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1999; 22(3): 300-304.
6. Bappal B, Nair R, Shaikh H, Al khusaiby SM, de Silva V. Five years follow up of diabetes mellitus in two siblings with thiamine responsive megaloblastic anemia. *Indian Pediatr* 2001; 38(11): 1295-1298.
7. Fleming JC, Tartaglini E, Steinkamp MP, Schorderet DF, Cohen N, Neufeld EJ. The gene mutated in thiamine-responsive anaemia with diabetes and deafness (TRMA) encodes a functional thiamine transporter. *Nat Genet* 1999; 22(3): 305-308.
8. Stagg AR, Fleming JC, Baker MA, Sakamoto M, Cohen N, Neufeld EJ. Defective high-affinity thiamine transporter leads to cell death in thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome fibroblasts. *J Clin Invest* 1999; 103(5): 723-729.
9. Bouyahia O, Ouderni M, Ben Mansour F, Matoussi N, Khaldi F. Diabetic acidosis revealing thiamine-responsive megaloblastic anemia. *Ann Endocrinol* 2009; 70(6): 477-479.
10. Ganesh R, Ezhilarasi S, Vasanthi T, Gowrishankar K, Rajajee S. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome. *Indian J Pediatr* 2009; 76(3): 313-314.
11. Borgna-Pignatti C, Azzalli M, Pedretti S. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome: long term follow-up. *J Pediatr* 2009; 155(2): 295-297.
12. Diaz GA, Banikazemi M, Oishi K, Desnick RJ, Gelb BD. Mutations in a new gene encoding a thiamine transporter cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome. *Nat Genet* 1999; 22: 309-312.
13. Neufeld EJ, Fleming JC, Tartaglini E, Steinkamp MP. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome: a disorder of high-affinity thiamine transport. *Blood Cells Mol Dis* 2001; 27(1): 135-138.
14. Oishi K, Hofmann S, Diaz GA, Brown T, Manwani D, Ng L, et al. Targeted disruption of SLc9a2, the gene encoding the high-affinity thiamine transporter Thtr-1, causes diabetes mellitus, sensorineural deafness and megaloblastosis in mice. *Hum Mol Genet* 2002; 11(23): 2951-2960.
15. Rindi G, Laforenza U. Thiamine intestinal transport and related issues: recent aspects. *Proc Soc Exp Biol Medicine* 2000; 224(4): 246-255.
16. Alzahrani AS, Baitei E, Zou M, Shi Y. Thiamine transporter mutation: an example

- of monogenic diabetes mellitus. Eur J Endocrinol 2006; 155(6): 787-792.
17. Lagarde WH, Underwood LE, Moats-Staats BM, Calikoglu AS. Novel mutation in the SLC19A2 gene in an African-American female with thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome. Am J Med Genet A 2004; 125A(3): 299-305.
 18. Yesilkaya E, Bideci A, Temizkan M, Kaya Z, Camurdon O, Koc A, et al. A novel mutation in the SLC19A2 gene in a Turkish female with thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome. J Trop Pediatr 2009; 55(4): 265-267.
 19. Bergmann AK, Sahai I, Falcone JF, Fleming J, Bagg A, Borgna-Pignatti C, et al. Thiamine-responsive megaloblastic anemia: identification of novel compound heterozygotes and mutation update. J Pediatr 2009; 155(6): 888-892.
 20. Zaman T, Kadivar M, Moradian R. Thiamine responsive megaloblastic anemia, sensory neural deafness and diabetes mellitus. Acta Med Iran 2006; 44(6): 425-428.
 21. Olsen B, Habnemann J, Schwartz M, Ostegaard E. Thiamine-responsive megaloblastic anemia: a cause of syndromic diabetes in childhood. Pediatr Diabetes 2007; 8(3): 239-241.
 22. Onal H, Baris S, Ozdil M, Yesil G, Altun G, Ozyilmaz L, et al. Thiamine-responsive megaloblastic anemia: early diagnosis be effective in preventing deafness. Turk J Pediatr 2009; 51(3): 301-304.
 23. Oishi K, Diaz GA. 2010. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome. Gene Reviews Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=trma>. Accessed August 20, 2011.