

گزارش یک مورد سندرم TAR

نویسنده: دکتر مرگان هاشمیه^(۱)

خلاصه:

سندرم TAR یکی از انواع ترومبوسیتوپنی‌های مادرزادی است که از همان بدو تولد تظاهر می‌یابد و علامت مشخصه آن فقدان استخوان رادیوس است. در این اختلال صرفاً رده پلاکت‌ها تحت تأثیر قرار می‌گیرد و تبدیل آن به آنمی آپلاستیک و یا لوسمی مشاهده نشده است. در ۴۰٪ از این بیماران اختلالات مربوط به اندام تحتانی نیز وجود دارد. نحوه توارث این اختلال به صورت اتوزومال مغلوب است. درصد قابل توجهی از این بیماران بعد از سن یک سالگی بهبود خودبخود پیدا می‌کنند.

معرفی بیمار:

مریم ...، کودک سه ساله‌ای است که برای اولین بار به علت خونریزی از مخاط دهان و بینی به بیمارستان امیرکبیر اراک مراجعه کرد. در سابقه بیمار، خونریزیهای مشابه از مخاط دهان و لثه و خونریزی از بینی وجود داشت. حال عمومی بیمار کاملاً خوب بود و علائم حیاتی کودک ثابت بود در معاینه سر و گردن بر روی سخت کام تعدادی پتیشی و پورپورا و در سطح داخلی مخاط گونه بول هموراژیکی به چشم می‌خورد. در اندام‌های فوقانی دو طرف استخوان رادیوس وجود نداشت و در اندام تحتانی کوتاه بودن ساق پا به صورت دو طرفه و bowing اندام‌های تحتانی وجود داشت. در معاینه شکم هپاتواسپلنومگالی وجود نداشت.

در CBC بیمار که با دستگاه هماتولوژی H1 انجام گردید، پارامترهای زیر گزارش شد:

WBC=12,600	ESR=13
RBC=4,810,000	MPV=5.3
Hgb=10.6	PDW=74.0
Hct=34.6	PCT=0.02
MCV=71.9	Neutrophil=52%
MCH=22.0	Lymphocyte=35%

McHc=30.6

Monocyte=8%

RDW=18.6

Eosinophil=4%

HDW=3.20

Basophil=1%

platelet=27000

Retic=2.1%

CBC بیمار دال بر یک ترومبوسیتوپنی توأم بالکوسیتوز و آنمی هیپوکروم میکروسیتیک می‌باشد که نمایانگر فقر آهن در اثر خونریزیهای مکرر می‌باشد. در بررسی مغز استخوان، سلولاریته مغز استخوان و همچنین رده اریتروئید و رده میلوئید نرمال بود ولیکن تعداد مگاکاریوسیت‌ها شدیداً کاهش یافته بود. مایجوراسیون رده اریتروئید و میلوئید نرمال بود و سلولهای بدخیم مشاهده نگردید.

رادیوگرافیهای مربوط به اندام‌های فوقانی و تحتانی بیمار تشخیص سندرم TAR را مسجل کرد.

بحث:

طبقه‌بندی اتیولوژیک ترومبوسیتوپنی در شیرخواران

۱- استادیار گروه اطفال دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان مرکزی - متخصص کودکان - فوق تخصص خون و انکولوژی کودکان

و کودکان شامل سه گروه از بیماریها می باشد:

گروه اول ترومبوسیتوپنی هایی هستند که در اثر ازدیاد تخریب پلاکت ها ایجاد می شوند.

گروه دوم ترومبوسیتوپنی هایی هستند که در اثر اختلال در تولید پلاکت ها اپیدمی می شوند و گروه سوم شامل سندرم هایی sequestration می باشد.

سندرم TAR در گروه دوم قرار می گیرد. در اکثریت موارد، ترومبوسیتوپنی هایی که در اثر اختلال در تولید پلاکت هستند، همراهی با تولید ناقص سایر رده های خونی دارند ولیکن ندرتاً ممکن است به صورت ایزوله تولید پلاکت ها تحت تأثیر قرار گرفته باشد. ترومبوسیتوپنی های ایزوله مادرزادی از نوع amegakaryocytic، یک علت نادر ترومبوسیتوپنی نوزادان محسوب می شود. عامل آن می تواند یک عفونت ویروسی مادرزادی - یک اختلال ارثی و یا یک اتیولوژی ایدیوپاتیک باشد. ترومبوسیتوپنی های ناشی از ویروس غالباً دارای اتیولوژی ایمیون هستند. البته ذکر این نکته ضروری است که سرخک - سرخجه - سیتومگالوویروس و AIDS همگی می توانند با ترومبوسیتوپنی hypoproliferative همراهی داشته باشند. مصرف تیازید توسط مادر می تواند موجب ترومبوسیتوپنی در نوزاد گردد.

تشخیص سندرم TAR (Thrombocytopenia absent radius syn) معمولاً در همان بدو تولد به علت آنورمالی فیزیکی خاص (فقدان استخوان رادیوس) و ترومبوسیتوپنی داده می شود. یافته فیزیکی پاتوگنومونیک در این شیرخواران فقدان دو طرفه استخوان رادیوس است، در حالی که انگشتان شست وجود دارند و همین مسئله سبب افتراق سندرم TAR از آنمی فانکونی و تریزومی 18 می شود، زیرا در دو بیماری اخیر در صورتی که استخوان رادیوس وجود نداشته باشد، معمولاً انگشتان شست نیز وجود ندارند.

بیماران مبتلا به TAR در همان بدو تولد تظاهرات هموراژیک دارند که به صورت پتشی و یا اسهال خونی در ۶۰٪ موارد در هفته اول تظاهر می کند و در بیش از ۹۵٪ موارد تا ماه چهارم زندگی تظاهر می یابد. توارث TAR معمولاً به صورت اتوزمال مغلوب است. البته گهگاهی

بیماران مبتلا به TAR بجای این که هوموزایگوت واقعی باشند، برای ژنها حالت double heterozygote دارند. هم بیماران مبتلا به TAR و هم بیماران مبتلا به آنمی فانکونی هر دو کوتاه قد هستند ولی آنهایی که مبتلا به آنمی فانکونی هستند به مراتب کوتاهتر هستند. همچنین در TAR ممکن است کوتاه بودن بند میانی انگشت پنجم - syndactyly - clinodactyly و هیپوپلازی انگشت شست وجود داشته باشد. در ۱۸٪ از مبتلایان به TAR، استخوان اولنا وجود ندارد و در ۳۰٪ بیماران، کوتاه شدن و یا bowing استخوان اولنا وجود دارد. در ۱/۳ بیماران اندام فوقانی غیرطبیعی است. در ۱۵٪ بیماران استخوان بازو کوتاه و در ۱۰٪ بیماران هیپوپلازی اسکاپولا و web neck وجود دارد که سبب غیرطبیعی شدن قسمت فوقانی بدن می شود. کوچک بودن چانه (micrognathia) - brachycephaly - میکروسفالی - هیپرتلورسم - چین های اپی کانتال - استرابیسموس و پائین بودن گوش ها (Low set ear) از دیگر علائم است. ۱۰٪ بیماران همانژیوم صورت دارند. اختلالات اندام تحتانی در ۴۰٪ بیماران دیده می شود و شامل زانوهای غیرطبیعی و هیپوپلاستیک - رفتگی لگن و استخوان کشکک - چرخش غیرطبیعی مفاصل لگن - زانوها و پاها به سمت داخل و یا خارج - کوتاه بودن ساق پا - فقدان یتبیا و فیبولا می باشد.

در ۱۰٪ بیماران، بیماری قلبی مادرزادی وجود دارد مثل ASD، VSD، تترالوژی فالوت، دکستروکاردی و Ectopia cordis. اختلالات گونادها مثل بیضه های نزول نکرده - بیضه های هیپوپلاستیک - رحم یک شاخه و آترزی واژن از دیگر علائم است. LBW (وزن زمان تولد زیر ۲۵۰۰ گرم باشد)، در ۱۵٪ از بیماران دیده می شود. بیماران TAR فقط ترومبوسیتوپنی دارند، در حالی که بیماران مبتلا به آنمی فانکونی دارای پانسیتوپنی هستند و هر سه رده خونی درگیر شده است. تریزومی 18 و سندرم Robert نیز می توانند تظاهرات مشابه TAR داشته باشند. اسهال خونی در شیرخوارگی که غالباً به آلرژی به شیر گاو نسبت داده می شود، در ۲۰٪ موارد دیده می شود. حذف شیر از رژیم غذایی سبب بهبودی اسهال و ترومبوسیتوپنی می شود.

از نظر یافته های آزمایشگاهی در ۹۰٪ بیماران در

که دچار ترومبوسیتوپنی شدید سمپتوماتیک هستند باید به صورت پروفیلاکتیک از پلاکت‌ها استفاده کرد. تعداد پلاکت می‌بایستی بالای ۱۰۰۰۰ الی ۱۵۰۰۰ حفظ شود. استفاده از درمان‌هایی از قبیل طحال‌برداری - کورتیکواستروئید و آندروژنها بی‌اثر می‌باشد ولیکن تجویز استروئید بادوز پائین و همچنین اپسیلون آمینوکاپروئیک اسید کمک‌کننده است. راکسیون لوکموئید و آئوزینوفیلی بعد از سال اول از بین می‌رود و گزارشی دال بر آنمی آپلاستیک و یا لوسمی وجود ندارد. در این بیماران بهبودی خود بخود اتفاق می‌افتد و به همین علت استفاده از داروهای ایمونو ساپرسور و یا پیوند مغز استخوان اندیکاسیون ندارد. این بیماران اکثراً بعد از شیرخوارگی پیش‌آگهی بسیار خوبی دارند.

تشخیص قبل از تولد از طریق فقدان نمایش رادیوس به وسیله سونوگرافی امکان‌پذیر است و از آنجا که ممکن است آپلازی رادیال به صورت یک طرفه باشد، هر دو ساعد می‌بایستی مورد آزمایش قرار گیرند. کوردوستن وجود ترومبوسیتوپنی را در فتوس نشان می‌دهد. تشخیص بر اساس یافتن آنورمالیهای فیزیکی با استفاده از فتوسکوپ و یا کوردوستن می‌باشد.

References:

- 1- Alter, B.p and Young U.S., "The bone marrow failure syndromes" In Nathan D.G. and Oski, F.(eds): Hematology of infancy and childhood, 4th edition, Philadelphia, W.B.Saunders company, 1993
- 2- Miller D., Baehner R., Miller L.(eds): "Blood diseases of infancy and childhood", Seventh edition, St Louis, Mosby - Year Book, 1995
- 3- Lanzkowsky p., "Manual of pediatric Hematology and Oncology", second edition, New York, Churchill Livingstone, 1995
- 4- Hoffman's R., "Hematology, Basic principles and practice," second edition, New York, Churchill Livingstone, 1995
- 5- Lee G.R., Bithel T.C., Foester J, Sthens. J, Lukens J.(eds): "Wintrobe's clinical Hematology", Ninth edition, Philadelphia, Lee & Febiges, 1993.

زمان تشخیص، تعداد پلاکت زیر ۵۰۰۰۰ است. آنمی ممکن است به علت خونریزی اتفاق افتد و معمولاً همراه با رتیکولوسیتوز است. لکوسیتوز بالای ۱۵۰۰۰ در بیش از ۷۵٪ موارد و بالای ۲۰۰۰۰ در $\frac{2}{3}$ موارد و بالای ۴۰۰۰۰ در $\frac{1}{3}$ موارد مشاهده می‌شود. هماتوپوئز اکسترامدولاری ممکن است، منجر به اسپلنومگالی شود. ائوزینوفیلی ناشایع نیست. سلولاریته مغز استخوان نرمال است در رده‌های سلولی اریتروئید و میلوئید نرمال و یا افزایش یافته است. در اکثریت بیماران، تعداد مگاکاریوسیتها کاهش یافته است و پره کورسورهای باقیمانده یا کاهش یافته‌اند و یا هیپوپلاستیک هستند و یا Immature می‌باشند. در این بیماران MCV و هموگلوبین F در محدوده نرمال است و همچنین شکنندگی کروموزومی در بررسی کروموزوم‌ها وجود ندارد که همین امر سبب افتراق TAR از آنمی فانکونی می‌شود. هیپوگاماگلوبولینمی و پلاکتهای کوچک در تعدادی از بیماران گزارش شده است. عملکرد پلاکت‌ها نرمال است.

در سندرم TAR، کشت سلولهای اجدادی مغز استخوان، توانسته است که اختلال در (CFU - Meg) colony - forming units megakaryocyte را نشان دهد. بعد از سن یک سالگی تعداد زیادی از بیماران به صورت خود بخودی افزایشی را در megakaryocytopoesis از خود نشان می‌دهند و همین امر سبب می‌شود که نیاز این بیماران به ترانسفوزیون مرتفع شود. همزمان با این بهبودی بالینی، معمولاً کشت CFU - Meg نرمال می‌شود.

TAR در حقیقت یک سیتوپنی منفرد است که صرفاً رده پلاکتی‌ها را درگیر می‌کند و به آنمی آپلاستیک و یا لوسمی تبدیل نمی‌شود.

از نظر پیش‌آگهی و درمان اکثریت بیماران در شیرخوارگی خونریزی می‌کنند و بعد از سال اول بهبودی پیدا می‌کنند. اکثریت موارد مرگ و میر به علت خونریزی داخل جمجمه و خونریزی گوارشی است. بیمارانی که سال اول زندگی را زنده باقی می‌مانند معمولاً تعداد پلاکت‌های آنها به بالای ۱۰۰۰۰۰ می‌رسد که همین تعداد پلاکت‌ها برای اعمال جراحی ارتوپدیک بازو و ساق پا کافی است. درمان شامل ترانسفوزیون پلاکت‌ها در طی اپیزودهای خونریزی و یا اعمال جراحی است و در مورد شیرخوارانی