

بیماری همو گلوبین H در ایران

مجله علمی نظام پزشکی

سال دوم، شماره ۶، صفحه ۴۳۹، ۱۳۵۱

دکتر شموئیل رهبر* دکتر محمدعلی *

سابقه بیماری:

سه ماه قبل بعثت کهیر پبز شک مراجعه میکند و درمانهای انجام شده منجر به بهبود کهیر نمیشود. ولی دو روز بعد بعثت تب و لرز و درد شکم مجدداً پبز شک مراجعه میکند با تجویز ۴۰ کپسول آنتی بیوتیک بیمار بعنوان تیغ-وئید تحت درمان قرار میگیرد ولی در حال بیمار هیچگونه بهبود حاصل نمیشود. بیمار روز بروز دچار رنگ پریدگی، بی حسی، بی اشتها و ضعف و لاغری بیشتری میشود و بناچار به پبز شک دیگری مراجعه میکند. در این حال برای وی خون تجویز و یک سلسله آزمایشهای مختلف انجام میشود. رفته رفته حال بیمار بهبود میابد و اشتهاش بیشتر و کم خونی برطرف ولی بعداً بیمار مبتلا بسرماخوردگی میشود. هفت ماه قبل بهمین علت لوزه سوم او عمل شده است. سال قبل بعثت درد ناگهانی شکم به پبز شک مراجعه و تحت عمل جراحی آپاندیسکتومی قرار میگیرد.

سابقه شخصی: بیمار فرزند سوم خانواده است که از مادری سالم بازایمان طبیعی بدنیا آمده و بلافاصله بعد از تولد شروع بگریه کرده است رشد او طبیعی بوده، فقط تا سن ۸ سالگی ضعیف و لاغر مانده و فعالیت کم داشته و از سال هشتم به بعد وضع عمومی و رشد و فعالیت بیمار طبیعی و سریع گردیده است. بهیچ یک از بیماریهای دوران کودکی دچار نگردیده است فقط برضد وبا و آبله واکسینه شده است.

قاعدگی بیمار از سن ۱۵ سالگی شروع شده است، عادات ماهانه نامرتب و خونریزی قاعدگی کمتر از عادی بوده ولی از

بیماری همو گلوبین H اولین بار بوسیله Rigas در افراد چند خانواده یونانی دیده شد (۱) و بعداً در سایر نقاط جهان مشاهده گردید.

این بیماری تاکنون در هفت خانواده ایرانی گزارش شده است (۲) و یکی از علل کم خونی های همولیتیک بشمار میرود. خصوصیت مهم آن وجود یک نوع همو گلوبین غیر طبیعی در گلوبولهای سرخ بیمار است که حرکت الکتروфорیزی آن خیلی سریعتر از همو گلوبین طبیعی بوده و بارنگ آمیزی مخصوص، در گلوبولهای سرخ بیمار دانه های انکلوژیون بشکل خاصی دیده میشود.

آزمایش همو گلوبین والدین این بیمار، هیچکدام همو گلوبین H را نشان نمیدهد ولی پدر و مادر حاملین همو گلوبین H، مبتلا به آلفا تالاسمی از نوع هتروزیگوت هستند و اختلاط یک ژن خفته دیگر با ژنهای آلفا تالاسمی ممکن است تولید بیماری همو گلوبین H بکند. تحقیقات اخیر لاهمن و همکاران (۳) بدین نتیجه رسیده است که برای ایجاد بیماری همو گلوبین H سه ژن از چهار ژن سازنده زنجیره آلفای همو گلوبین باید شرکت داشته باشند.

در این مقاله گزارش مربوط به ابتلای یک خانواده ایرانی به همو گلوبین H و کارهای تجسسی که روی همو گلوبین آنها انجام شده ذکر میشود.

شرح حال اول:

پ - س، ۱۶ ساله، محصل، ساکن تهران.

علت مراجعه: بیمار از آذر ماه سال ۱۳۴۹، بعثت تب، رنگ پریدگی و بی اشتها و بی بیمارستان بهرامی مراجعه کرده است.

* دانشکده پزشکی، دانشگاه تهران.

** تهران - بیمارستان بهرامی.

سه ماه پیش که بیماری او آغاز شده، قاعدگی قطع شده است. سابقه خانوادگی: پدر اهل لواسان و مادر اهل تهران است. پدر و مادر هیچگونه قرابت فامیلی باهم ندارند و هفت فرزند دارند که پنج تن آنان دختر و بقیه پسر میباشند. فرزند بزرگ دختری است ۱۷ ساله و فرزند کوچک دختر ۳/۵ ساله است. بقیه فرزندان، باسننای کودک ۳/۵ ساله، همگی سالم میباشند و فرزند اخیر دچار یرقان گردیده و خوب شده است محل سکونت خانواده در تهران است و شغل پدر مس فروش و رانندگی و شغل مادر خانه داری است این خانواده در منزل شخصی زندگی میکنند که آفتابگیر است وضع خانواده از لحاظ درآمد متوسط است.

معاینات:

بیمار مختصری رنگ پریده است مخاطها آبی رنگ و روی صورت کک و مک وجود دارد. در چشم یرقان خفیف مشاهده میشود وضع جسمانی تقریباً طبیعی است و جمجمه شکل عادی دارد. در معاینه گوش و حلق و بینی عارضه ای مشاهده نمیشود. قفسه صدري شکل طبیعی دارد. در سمع و دق قلب و ریه عارضه ای مشاهده نمیشود و در معاینه شکم، کبد و طحال بزرگ نیست توموری در شکم وجود ندارد دودق شکم سنور بته عادی دارد، آدنوپاتی وجود ندارد فقط زیر بغل سمت چپ میکروآدنوپاتی لمس میشود. رفلکس ها طبیعی است.

آزمایش ها:

فرمول لکوسیت: در تاریخ ۴۹/۹/۲۳، گلبول سرخ ۱/۴۵۰/۰۰۰، گلبول سفید ۸۲۰۰، سگمانته ۶۴٪، باتونه ۳٪، ائوزینوفیل ۴٪، متامیلوسیت ۲٪، لنفوسیت ۲۳٪، منوسیت ۴٪، در گلبولهای سرخ آنیزوسیتوز و پوئی کیلوسیتوز + تارگت سل ۵ تا ۸٪ و الوسیت ۱۰ تا ۱۵٪ اسفروسیت ۱ تا ۲٪ وجود دارد.

فرمول لکوسیت در تاریخ ۴۹/۹/۲۵: مونوسیت ۳٪، نوتروفیل ۶۳٪، رتیکولوسیت ۸٪، لنفوسیت ۱۷٪، متامیلولیت ۱۱٪، هموگلوبین بیمار ۳/۳ گرم در صد و هماتوکریت ۱۷٪ و تعداد گلبولهای سرخ ۱/۳۰۰/۰۰۰ میباشد.

گروه خون بیمار AB میباشد و تست سیکل سل Sick Cell منفی است.

مغز استخوان: سلولار بته افزایش یافته مگاگاریوسیت ها طبیعی و $\frac{M}{E} = \frac{150}{1}$ هپر بلازی شدید سری اریترئوئید و تمام مراحل سری اریترئوئید و میلوئید دیده میشود. ذخیره آهن در مغز استخوان بمقدار فراوان دیده میشود و مقدار هموگلوبین جنینی ۱٪ میباشد. آزمایش آنزیم های سلولی یک ماه بعد از آخرین ترانسفوزین انجام

شد، فعالیت آنزیمی در حدود طبیعی است. اندازه گیری هموگلوبین بطور مرتب مقادیر زیر را نشان داد:

۴۹/۹/۲۸	مقدار هموگلوبین	۵/۶ گرم درصد
۴۹/۹/۲۰	»	۷/۱ »
۴۹/۹/۳۰	»	۵/۶ » رتیکولوسیت ۱۷٪
۴۹/۱۰/۱	»	۷/۱ »
۴۹/۱۰/۸	»	۸/۷ گرم درصد و هماتوکریت ۴۰٪

شرح حال دوم: س - س فرزند دیگر این خانواده ۳/۵ ساله میباشد.

علت مراجعه: بعلت فاصله زیاد زانوها از یکدیگر در موقع راه رفتن، به بیمارستان آورده شده است.

سابقه بیماری - چهار ماه قبل از مراجعه، یک هفته پس از تزریق واکسن سه گانه دچار یرقان میشود که همراه آن جوشهای فراوان در سطح بدن ظاهر میگردد. بیمار در بیمارستان بستری میشود و با معالجات بهبود حاصل میکند ولی زردی مختصری در چشمها باقی میماند که در طی سه ماه معالجه، بهبود مییابد فعلاً فعالیت بیمار خوب، اشتها بغذا طبیعی، ورشد عادی است. دوسال قبل دچار سرخ شده و بهبود کامل یافته است. سابقه خانوادگی بیمار در مورد خواهرش قبلاً ذکر شده است.

معاینه بدن: بیمار رنگ پریده است مخاطها کم رنگ و در چشمها یرقان خفیفی دیده میشود جمجمه شکل عادی دارد قاعده بینی اندکی فرورفته است و در روی پوست بدن بخصوص در ناحیه شکم در نتیجه جوشهای قبلی مناطق هپرپیگمانته وجود دارد معاینه گوش و حلق و بینی طبیعی است.

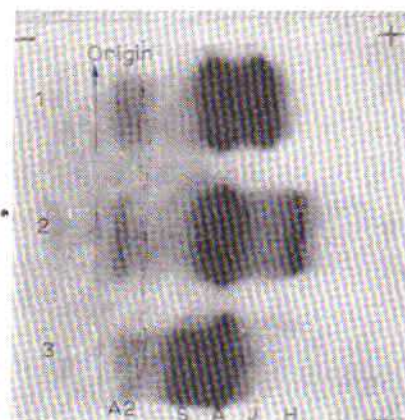
قفسه صدري شکل عادی دارد و صداها قلب و ریه طبیعی است و در دق و سمع صدای غیر طبیعی شنیده نمیشود دق شکم طبیعی است و در لمس فقط کبد و طحال بدست میخورد.

آزمایشها:

در تاریخ ۴۹/۹/۳۰ هموگلوبین جنینی کمتر از یک درصد و تست های کبدی بدین شرح بود: بیلروبین تام ۳/۸ میلی گرم درصد، بیلروبین مستقیم ۱/۲ میلی گرم درصد تیمول ۱۰ واحد، سفالین کلسترول ++ بود.

شمارش گلوبولی: گلبول سفید ۱۵۶۰۰، هموگلوبین ۸/۵ گرم درصد، رتیکولوسیت ۱۳٪ هماتوکریت ۳۳٪ فرمول خون: ائوزینوفیل ۱٪، باتونه ۱٪، سگمانته ۲۷٪، لنفوسیت ۷۰٪، مونوسیت ۱٪.

آزمایش ادرار طبیعی، در ادرار بیلروبین مثبت و اوروبیلین تراس است گرچه در والدین بیمار هموگلوبین H وجود نداشت



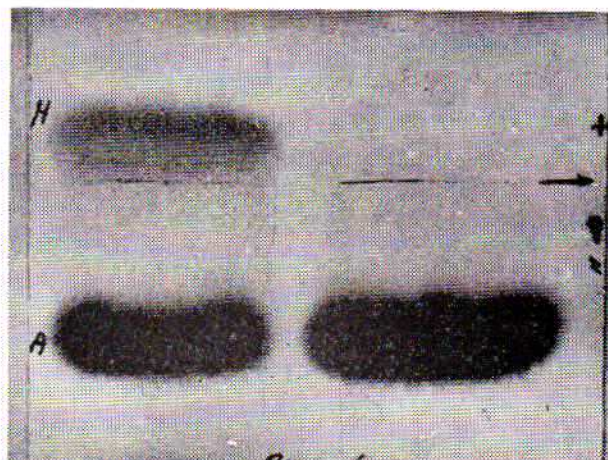
شکل (۲)

الکتروفورز در ژل نشاسته باتامپون تریس pH ۸/۶

۱- هموگلوبین A و هموگلوبین J ایران

۲- هموگلوبین A و هموگلوبین H

۳- هموگلوبین A و هموگلوبین S



شکل (۳)

الکتروفورز هموگلوبین در pH 6.5 روی کاغذ صافی.

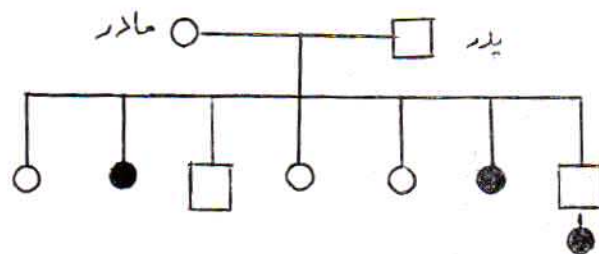
هموگلوبین A و هموگلوبین H

هموگلوبین A طبیعی

میشود (۵) در آزمایش الکتروفورز کاغذی در pH ۶/۵ که هموگلوبین طبیعی یا A بطرف قطب منفی حرکت میکند هموگلوبین H درمیدان میماند و باین روش میتوان هموگلوبین H را از هموگلوبین I متمایز کرد (شکل شماره ۳).

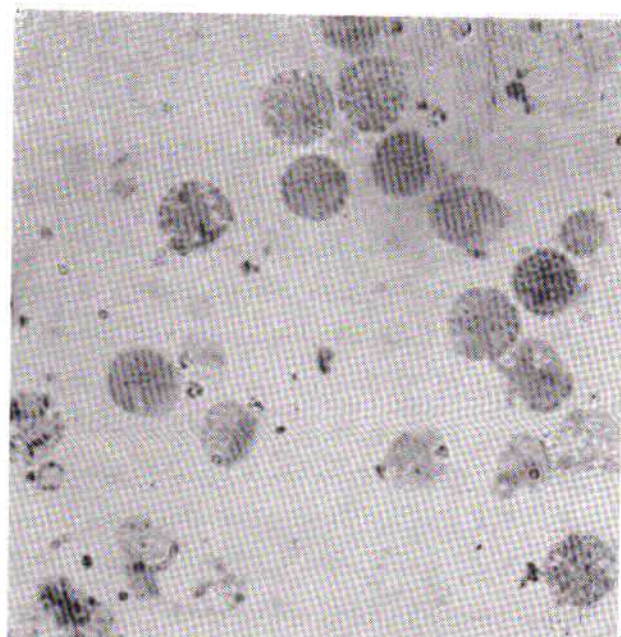
برای تعیین ساختمان مولکولی هموگلوبین بیمار، هموگلوبین H را از خون بیمار بوسیله الکتروفورز در بلاک نشاسته (استارچ بلاک) باتامپون تریس pH 8/9 و همینطور تامپون فسفات pH 7/1 و 0.04 M بطور خالص جدا کرده و بوسیله اولترافیلتراسیون تغلیظ کردیم و خلوص آن بوسیله الکتروفورز مجدداً کنترل شد. گلوبین را بوسیله آمیداستون در دانه‌های ۲۰ درجه جدا کرده

ولی در رنگ آمیزی با یوله دوکرزیل در تعداد کمی از گلبولهای سرخ مادر بیمار دانه‌های انکلوژیون وجود دارد.



شجره ناه فایلی. مبتلا به بیماری هموگلوبین H.

روشهای آزمایش: در آزمایش گلبولهای سرخ، برای جستجوی انکلوژیونها گلبولهای سرخ بمدت بیست دقیقه در محلول ویوله دوکرزیل در سرم فیزیولوژیک محتوی ۳/۵٪ سیترات گذاشته شد و پس از آن دانه‌های انکلوژیون (عاینز بادی) با مشخصات اختصاصی هموگلوبین H طبق (شکل شماره ۱) زیر میکروسکوپ دیده شد.



شکل (۱)

گلبولهای حاوی دانه‌های انکلوژیون در بیمار مبتلا به هموگلوبین H.

الکتروفورز هموگلوبین در ژل نشاسته باتامپون تریس pH 8/6 علاوه بر هموگلوبین طبیعی یک باند هموگلوبین سریع دیده میشود که موقعیت الکتروفورزی آن سریع تر از هموگلوبین J. IRAN است (شکل شماره ۲) و در این محل معمولاً هموگلوبین H و یا I قرار میگیرد.

مقدار این هموگلوبین باروش الکتروفورز روی اسنات سلولز والوشن، مناطق مختلف در تامپون تریس و تعیین مقدار با طول موج ۵۴۰ میکرومتر بدست آمد که در حدود ۲۰٪ کل هموگلوبین

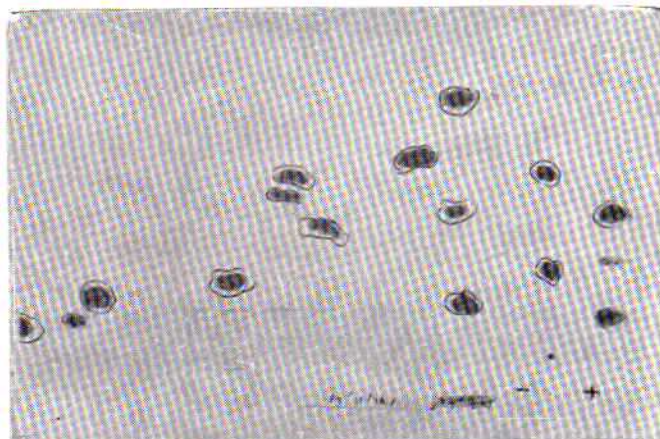
دچار این نوع تالاسمی میباشند و علاوه بر ژن آلفا تالاسمی یک ژن خفیه دیگر نیز در ایجاد بیماری هموگلوبین H شرکت دارد. وقتی زنجیره ی آلفای هموگلوبین کم ساخته شود و زنجیره ی بتا بمقدار طبیعی تولید شود، آن مقدار زنجیره بتا که باز زنجیره های آلفا ترکیبشده ایجاد هموگلوبین طبیعی میکند و مقدار اضافی زنجیره بتا، چهار بچه بار با هم متصل شده و یک مولکول هموگلوبین بتا چهار درست میکند (تترامر) که فاقد زنجیره ی آلفا میباشد. و چون یک نوع هموگلوبین غیر طبیعی و بی ثبات است در درون گلبولهای سرخ بشکل دانه های انکلوژیون رسوب میکند و در حقیقت این اجسام پادانه های انکلوژیون، هموگلوبین دگر گونه (دنا توره) میباشد.

در دوران جنینی که هموگلوبین جنینی Foetal در گلبولهای سرخ وجود دارد این هموگلوبین از دو نوع زنجیره ساخته شده یکی زنجیره آلفا و دیگری زنجیره گاما، در خانواده های مبتلا به هموگلوبین H بجای زنجیره بتا در دوره جنینی زنجیره گاما ای اضافه ساخته میشود و از آنجا که زنجیره گاما چهار بچه بار با هم یک مولکول هموگلوبین تترامر یک (۴ زنجیره ای) میسازد که همان هموگلوبین بارت (Bart) میباشد و در خون نوزادان این خانواده ها یا خون بندناف میتوان هموگلوبین بارت را بوسیله الکتروفورز نشان داد و وجود این هموگلوبین در بسیاری موارد ایجاد سقط جنینهای از نوع هیدروپس فتالیس (Hydrops Foetalis) میکند. باینکه در خون پدر و مادر بیماران مبتلا به هموگلوبین H، این هموگلوبین دیده نمیشود مگر در تعداد کمی از گلبولهای والدین دانه های انکلوژیون را میتوان یافت.

بر طبق تحقیقات لهن و همکاران (۳)، زنجیره آلفا دارای چهار ژن سازنده میباشد که دو بدو آلل Allele یکدیگر هستند اگر یک ژن مبتلا بآلفا تالاسمی باشد نوع هتروزیگوت بیماری وجود دارد مانند آنچه در پدر و مادر بیماران مبتلا به هموگلوبین H دیده میشود، و در صورتیکه سه ژن از چهار ژن تالاسمیک باشند ایجاد بیماری هموگلوبین H میکند. اخیراً ژنهای سازنده زنجیره آلفا حتی از نوع غیر آللی Non Allelic گزارش شده است و ممکن است در ایجاد بیماری هموگلوبین H یک ژن غیر آللی نیز شرکت داشته باشد.

عوارض دیده شده در بیماران مبتلا به هموگلوبین H از یک کم خونی ساده تا اشکال بسیار شدید همراه با طحال بسیار بزرگ دیده میشود در یک مورد گزارش شده قبلی در ایران (۲) بیمار، جوان ۳۲ ساله ای بود که مبتلا بخونریزیهای مکرر زیر برون شامه مغز Subdural میگردد. علت این عارضه ممکن است رسوب

و با استفاده از تریپسین (Tryptic Digestion) بر طبق روش Clegg و همکاران (۶) آنرا هضم کرده و پپتیدهای حاصله را باروش انگشت نگاری مولکولی یا (Fingerprint) از هم جدا و مشخص کردیم. در این روش بکمک الکتروفورز بسا و لثاژ زیاد در یک جهت و کروماتوگرافی صعودی در جهت عمود بر جهت الکتروفورز پپتیدها را از هم جدا کرده و در حقیقت یک نقشه پپتیدی از یک پروتئین تهیه میکنیم (Peptide Map).



شکل (۴)

فینگر پرنٹ هموگلوبین H:

چنانکه دیده میشود فقط پپتیدهای زنجیره بتا در این هموگلوبین وجود دارد.

بطوریکه در (شکل شماره ۴) دیده میشود انگشت نگاری تهیه شده از هموگلوبین بیمار فقط دارای پپتیدهای زنجیره بتای هموگلوبین میباشد. یعنی هموگلوبین غیر طبیعی بیمار فقط دارای زنجیره بتا است. تنها هموگلوبینی که فقط از زنجیره بتا ساخته شده است هموگلوبین H میباشد.

هموگلوبین طبیعی اشخاص بالغ Hb. A از چهار زنجیره پولی پپتیدی درست شده است که دو زنجیره ی مشابه، زنجیره های آلفا و دو زنجیره مشابه دیگر، زنجیره بتا نام دارند و فرمول کلی آن آلفا ۲ بتا ۲ میباشد.

در افرادی که یکی از زنجیره های پولی پپتیدی هموگلوبین یا اصلاً ساخته نشود و یا کم ساخته شود عارضه ای بنام تالاسمی ایجاد میشود. نبودن و یا کم ساختن زنجیره بتا تولید بتا تالاسمی میکند که در نوع هتروزیگوت، هر دو ژن سازنده ی زنجیره ی بتا معیوب است و زنجیره ی بتا اصلاً ساخته نمیشود و ایجاد نوع بتا تالاسمی مازور میکند.

کم ساختن زنجیره آلفا، آلفا تالاسمی را ایجاد میکند. آلفا تالاسمی از نوع هتروزیگوت علائم بالینی نشان نمیدهد و معمولاً والدین بیمارانی که مبتلا به بیماری هموگلوبین H هستند

هموگلوبین H درمویرگهای نازک باشد و گاهی درکلیه‌های این بیماران باعث همانوری و انفارکتوس‌های کوچک میگردد. از لحاظ درمان، پس از تشخیص باید این بیماران را تحت‌درژیم سرشار از پروتئین قرار داد و از تجویز داروهای آهن‌دار و یا داروهاییکه سبب خراب شدن هموگلوبین میشوند مانند مشتقات اکسی‌کینولئین و کینین خودداری کرد.

تجویز آسیدفولیک ممکن است بیماران را مختصری بهبود بخشد. برداشتن طحال (اسپلنکتومی) در مورد طحاله‌های بسیار بزرگ ممکن است بهبود مختصری ایجاد کند ولی بعد از عمل طحال برداری دانه‌های انکلوژیون در درون گلبول‌ها بیشتر میشوند و عوارض بیشتری ایجاد میکنند.

REFERENCES:

- 1- RIGAS, D.A., KOLER, R.D., and OSGOOD, E.E, (1956), J. Clin. Lab. Med., 47: 51.
- 2- RAHBAR, S., Clinica & Chimica Acta, (1968), 20:381.
- 3- LEHMANN, H., and HUNTSMAN (1966), in: Man's Haemoglobin. North Holland Co., Amsterdam.
- 4- RAHBAR, S., BEALE, D., ISAACS, W.A., and LEHMANN, H., (1967). Brit. Med. J. 1:674.
- 5- MORENGO-ROWE, A. J. (1965), J. Clin. Pathol. 18: 790.
- 6- CLEGG, J. B. NAUGHTON, M.A., and WEATHERALL, D.J., (1966) J. MOL. BIOL., 19:91.