

## بیماری هموگلوبین H در ایران

مجله علمی نظام پزشکی

سال دوم، شماره ۶، صفحه ۴۳۹، ۱۳۵۱

دکتر شموئیل رهبر \* دکتر محمد ملک \*\*

### سابقه بیماری:

سه ماه قبل بعلت کهیبر پیزشك مراجعه میکند و درمانهای انجام شده منجر به بهبود کهیبر نمیشود. ولی دو روز بعد بعلت تب و لرز و درد شکم مجدداً پیزشك مراجعه میکند با تجویز ۴۰ کپسول آنتی بیوتیک بیمار بعنوان تیفوئید تحت درمان قرار میگیرد ولی در حال بیمار هیچگونه بهبود حاصل نمیشود. بیمار روز بروز دچار رنگ پریدگی، بی حسی، بی اشتهائی و ضعف ولاغری بیشتری میشود و بناچار به پیزشك دیگری مراجعه میکند. در این حال برای وی خون تجویز و یک سلسله آزمایشهای مختلف انجام میشود. رفته رفته حال بیمار بهبود میابد و اشتهایش بیشتر و کم خونی برطرف ولی بعداً بیمار مبتلا بسرماخوردگی میشود. هفت ماه قبل بهمین علت لوزه سوم او عمل شده است. سال قبل بعلت درد ناگهانی شکم به پیزشك 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 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 و اکسینه شده است.

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

بیماری هموگلوبین 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 هموگلوبین غیر طبیعی در گلوبولهای سرخ بیمار است که حرکت الکتروفورزی آن خیلی سریعتر از هموگلوبین طبیعی بوده و بارنگ آمیزی مخصوص، در گلوبولهای سرخ بیمار دانه های انکلوژیون بشکل خاصی دیده میشود.

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

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

### شرح حال اول:

پ - س، ۱۶ ساله، محصل، ساکن تهران.

علت مراجعه: بیمار از آذر ماه سال ۱۳۴۹، بعلت تب، رنگ پریدگی و بی اشتهائی به 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، باسننهای 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 صدری 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 و دوق شکم سنوربته عادی دارد، آدنوپاتی وجود ندارد فقط زیر بغل سمت چپ میکروآدنوپاتی لمس میشود. رفلکسها طبیعی است.

#### آزمایشها:

فرمول لکوسیت: در تاریخ ۴۹/۹/۲۳، گلبول سرخ ۱/۴۵۰/۱۰۰۰، 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٪ اوالوسیت 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 گلوبولهای سرخ ۱/۳۰۰/۱۰۰۰ میباشد.

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

مغز استخوان: سلولار بته افزایش یافته مگاگاریوسیتها طبیعی و  $\frac{M}{E} = \frac{150}{1}$  هپیر بلازی شدید سری اریتروئید و تمام مراحل سری اریتروئید و میلوئید دیده میشود. ذخیره آهن در مغز استخوان بمقدار فراوان دیده میشود و مقدار هموگلوبین جنینی ۱٪ میباشد. آزمایش آنزیمهای سلولی یکماه 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 در صد 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 تریق و اکسن 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 فعلا 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 قبلا 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 هپیر بیگمانته وجود دارد معاینه گوش و حلق و بینی طبیعی است.

قفسه صدری شکل عادی دارد و صداهای 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.

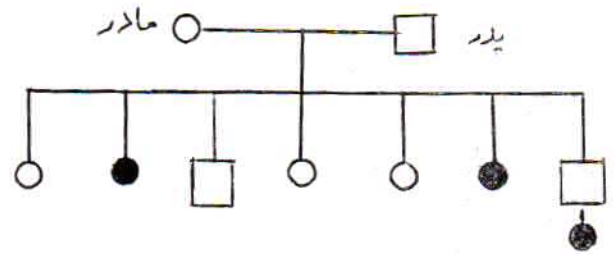
#### آزمایشها:

در تاریخ ۴۹/۹/۳۰ هموگلوبین جنینی کمتر از یک درصد و تستهای 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 ۱۱٪، سگمانته ۲۷٪، لنفوسیت ۷۰٪، مونوسیت ۱٪.

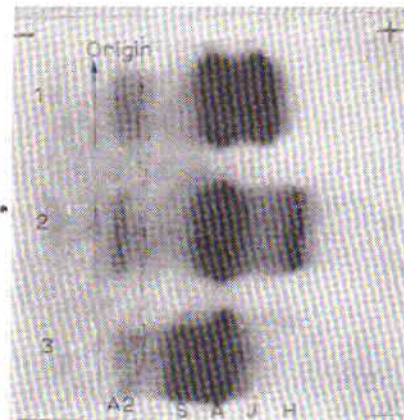
آزمایش ادرار طبیعی، در ادرار بیلروبین مثبت و اوروبیلین تراس است گرچه در والدین بیمار هموگلوبین H وجود نداشت

ولی در رنگ آمیزی با یوله دوکرزیل در تعداد کمی از گلبولهای سرخ مادر بیمار دانه های آنکلوژیون وجود دارد .



شجره نامه فامیلی. مبتلا به بیماری هموگلوبین H.

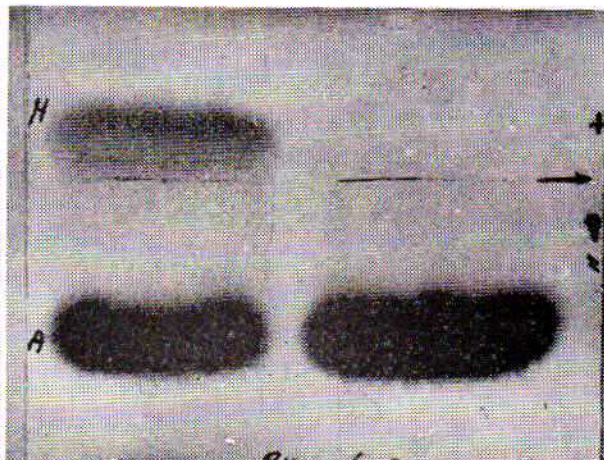
روشهای آزمایش : در آزمایش گلبولهای سرخ ، برای جستجوی آنکلوژیونها گلبولهای سرخ بمدت بیست دقیقه در محلول ویوله دوکرزیل در سرم فیزیولوژیک محتوی ۳/۵٪ سیترات گذاشته شد و پس از آن دانه های آنکلوژیون (عاینز بادی) با مشخصات اختصاصی هموگلوبین H طبق (شکل شماره ۱) زیر میکروسکوپ دیده شد .



شکل (۲)

الکتروفورز در ژل نشاسته باتامپون تریس pH ۸/۶

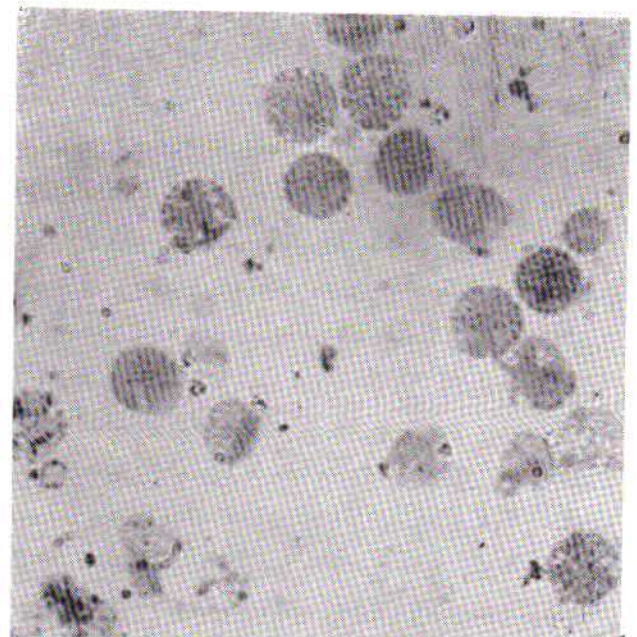
- ۱- هموگلوبین A و هموگلوبین J ایران
- ۲- هموگلوبین A و هموگلوبین H
- ۳- هموگلوبین A و هموگلوبین S



شکل (۳)

الکتروفورز هموگلوبین در pH 6,5 روی کاغذ صافی.

- هموگلوبین A و هموگلوبین H
- هموگلوبین A طبیعی



شکل (۱)

گلبولهای حاوی دانه های آنکلوژیون در بیمار مبتلا به هموگلوبین H.

میشود (۵) در آزمایش الکتروفورز کاغذی در pH ۶/۵ که هموگلوبین طبیعی یا A بطرف قطب منفی حرکت میکند هموگلوبین H درمبدا میماند و با این 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 دانه های ۲۰ درجه جدا کرده

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 استات 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 خفته 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 ترکیبش 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 می باشد. 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 یادانه های انکلوژیون، هموگلوبین دگرگونه (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 با آلفا 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 آلی Non Allelic گزارش شده است و ممکن است در ایجاد بیماری هموگلوبین H یک ژن غیر آلی نیز شرکت داشته باشد.

عوارض دیده شده در بیماران مبتلا به هموگلوبین H از یک کم خونی ساده تا اسکال 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 میگرددید. 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 باولتاژ 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 ساخته شدن زنجیره بتا تالاسمی میکند که در نوع هموزیگوت، هر دو ژن سازنده ی زنجیره ی بتا معیوب است و زنجیره ی بتا اصلاً ساخته نمیشود و ایجاد نوع بتا تالاسمی ماژور میکند.

کم ساخته شدن زنجیره آلفا، آلفا تالاسمی را ایجاد میکند. آلفا تالاسمی از نوع هتروزیگوت علامت بالینی نشان نمیدهد و معمولاً والدین بیمارانیکه مبتلا به بیماری هموگلوبین H هستند

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

تجویز آسیدفولیک ممکن است بیماران را مختصری بهبود بخشد .  
 برداشتن طحال (اسپلنکتومی) در مورد طحالهای 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.