

## بیماری همو گلوبین H در ایران

مجله علمی نظام پزشکی  
سال دوم، شماره ۶، صفحه ۴۳۹-۴۵۱، ۱۳۵۱

\*دکتر شهروز رحیمی \*دکتر محمدعلیک

### سابقه بیماری:

سه ماه قبل بعلت کهیز بپزشک مراجعه میکند و درمانهای انجام شده منجر به بیهودگی نمیشود. ولی دو روز بعد بعلت تپولارز و درد شکم مجدداً بپزشک مراجعه میکند با تجویز ۴۰ کپسول آنتی بیوتیک بیمار بعنوان تیف-ویز تحت درمان قرار میگیرد ولی درحال بیمار هیچگونه بهبود حاصل نمیشود. بیمار روز بروز دچار رنک پریدگی، بی حسی، بی اشتهاقی و ضعف لاغری بیشتری نمیشود و بناهار بپزشک دیگری مراجعه میکند. در این حال برای وی خون تجویز و یک سلسه آزمایش‌های مختلف انجام میشود. رفتارهای حواله بیمار بهبود میباید واشتهاش بیشتر و کم خونی بر طرف ولی بعداً بیمار هبتلا بسرماخوردگی میشود. هفت ماه قبل بهمین علت لوده سوم او عمل شده است. سال قبل بعلت درد ناگهانی شکم به بپزشک مراجعه و تحت عمل جراحی آپاندیسکتومی قرار میگیرد.

سابقه شخصی: بیمار فرزند سوم خانواده است که از مادری سالم بازایمان طبیعی بدنیا آمده و بلا قابله بعداز 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 بعده وضع عمومی و رشد و فعالیت بیمار طبیعی و سریع گردیده است. بهبیج یک از بیماری‌های دوران کودکی دچار نگردیده است. فقط برضد و با وابسته واکسینه شده است.

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

بیماری همو گلوبین H اولین بار بواسیله 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 عملکردهای همو گلوبین بشمار می‌رود. خصوصیت مهم آن وجود یک نوع همو گلوبین غیر طبیعی در گلوبولهای سرخ بیمار است که حرکت الکتروفورزی آن خیلی سریعتر از همو گلوبین طبیعی بوده و بازنگ آمیزی مخصوص، در گلوبولهای سرخ بیمار دانه‌های انکلولوزیون بشکل خاصی دیده میشود.

آزمایش همو گلوبین والدین این بیماران، هیچکدام همو گلوبین H را نشان نمیدهد ولی پدر و مادر حاملین همو گلوبین H، مبتلا به آلفاتالاسمی از نوع هتروزیگوت هستند و اختلاط یک‌ثُن خفته‌دیگر با ازنهای آلفاتالاسمی ممکن است تولید بیماری همو گلوبین H بکند. تحقیقات اخیر اینها و همکاران (۳) بدین نتیجه رسیده است که برای ایجاد بیماری همو گلوبین H سه‌ثُن از چهار ثُن 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.  
عملت مراجعته: بیمار از آذر ماه سال ۱۳۴۹، بعلت تپ، رنگ پریدگی و بی اشتهاقی به بیمارستان بهرامی مراجعه کرده است.

\* دانشکده پزشکی، دانشگاه تهران.

\*\* تهران - بیمارستان بهرامی.

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

۴۹/۹/۲۸	۵/۶ گرم درصد
۴۹/۹/۲۰	۷/۱
۴۹/۹/۳۰	۵/۶
۴۹/۱۰/۱	۷/۱
۴۹/۱۰/۷	۸/۸ گرم درصد و هما توكريت ۴۰٪
۴۹/۱۰/۸	شرح حال دوم: س - س فرزند دیگر اين خانواده ۳/۵ ساله مبياشد.

علت مراجعيه: بعلت فاصله زياد زانوها از يكديگر در موقع راه رفتن، به بيمارستان آورده شده است.

سابقه بيماري - چهارماه قبل از مراجعيه، يك هفته پس از تزرير و اكسن سه گاهه دچار يرقان ميشود که هما راه آن جوشهاي فراوان در سطح بدن ظاهر ميگردد. بيمار در بيمارستان بستری ميشود و با معالجات بهبود حاصل ميکند ولی زردي مختصری در چشمها باقی ميماند که در طی سهماه معالجه، بهبود مبيايد فعلاً فعالیت بيمار خوب، اشتها بعضاً طبیعی، ورشد عادي است. دوسال قبل دچار سرخوشده و بهبود كامل يافته است. سابقه خانوادگي بيمار درمورد خواهرش قبل اذکر شده است.

معاينه بدن: بيمار رنگ پر يده است مخاطها کم رنگ و در چشمها يرقان خفيف دیده ميشود جمجمه شکل عادي دارد قاعده بينی اندرکي فرو رفته است و در روی پوست بدن بخصوص در ناحيه شکم درنتيجه جوشهاي قبلی مناطق هiperپيگماته وجود دارد معاينه کوش و حلق و بيني عارضهای مشاهده نميشود.

قفسه صدری شکل عادي دارد. در سمع و دق قلب وريه عارضهای مشاهده نميشود و در معاینه شکم، كبد و طحال بزرگ نميست. توموری در شکم وجود ندارد و دوق شکم سنوريته عادي دارد، آدنوباتی وجود ندارد فقط زير بغل سمت چپ ميکروآدنوباتی لمس ميشود. رفلکس ها طبیعی است.

#### معاينات:

بيمار مختصری رنگ پر يده است مخاطها آبي رنگ و روی صورت کل و ملک وجود دارد. در چشم يرقان خفيف مشاهده ميشود وضع جسماني تقریباً طبیعی است و جمجمه شکل عادي دارد. در معاينه گوش و حلق و بینی عارضهای مشاهده نميشود.

قفسه صدری شکل طبیعی دارد. در سمع و دق قلب وريه عارضهای مشاهده نميشود و در معاینه شکم، كبد و طحال بزرگ نميست. توموری در شکم وجود ندارد و دوق شکم سنوريته عادي دارد، آدنوباتی وجود ندارد فقط زير بغل سمت چپ ميکروآدنوباتی لمس ميشود. رفلکس ها طبیعی است.

#### آزمایش ها:

فرمول لکوستر: در تاریخ ۴۹/۹/۲۳، گلبول سرخ ۱/۴۵۰/۰۰۰، گلبول سفید ۸۲۰، سگمانته ۶۴٪، باتونه ۳٪، آوزینوفیل ۴٪، متامیلوسیت ۲٪، لنفوسیت ۲۳٪، هنوسیت ۴٪، در گلبول های سرخ آنیزوسیتوز و پوئی کیلوبیوتوز + تارگت سل ۵ تا ۱۰٪ اوالوسیت ۱۰ تا ۱۵٪ اسپرسیت ۱ تا ۲٪ وجود دارد.

فرمول لکوستر در تاریخ ۴۹/۹/۲۵: مونوسیت ۳٪، نوتروفیل ۶۳٪، رتیکولوسیت ۸٪، لنفوسیت ۱۷٪، متامیلولیت ۱۱٪، هموگلوبین بيمار ۳/۳ گرم درصد و هما توكريت ۱۷٪ و تعداد گلبول های سرخ ۱/۳۰۰/۰۰۰ مبياشد.

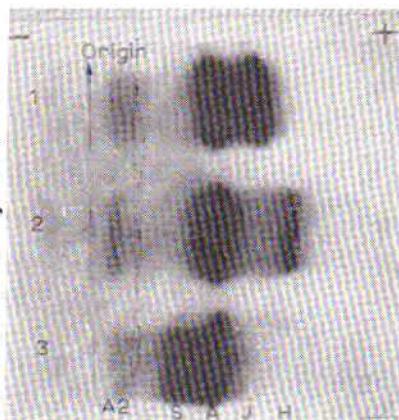
گروه خون بيمار AB مبياشد و تست سیکل سل منفي است.

مغز استخوان: سلولاريتها افزایش يافته مگاگاريوسیت ها طبیعی و  $\frac{M}{E} = \frac{15}{1}$  هiperپلازی شدید سری اريتروئید و تمام مراحل سری اريتروئید و ميلوئید دیده ميشود. ذخیره آهن در مغز استخوان بمقدار فراوان دیده ميشود و مقدار هموگلوبین جنبينی ۱٪ مبياشد. آزمایش آنزیمهای سلولی بكماء بعداز آخرین ترانسفوزیون انجام

در تاریخ ۴۹/۹/۳۰ هموگلوبین جنبينی کمتر از يك درصد و تست های كبدی بدین شرح بود: بيلير و بین نام ۳/۸ ميلی گرم درصد، بيلير و بین مستقيم ۱/۲ ميلی گرم درصد تيمول ۱۰ واحد، سفالين گلسترول + بود.

شمارش گلبولی: گلبول سفید ۱۵۶۰۰، هموگلوبین ۸/۵٪ گرم درصد، رتیکولوسیت ۱۳٪ هما توكريت ۳٪ فرمول خون: آوزینوفیل ۱٪ باتونه ۱۵٪ سگمانته ۲۷٪ لنفوسیت ۷۰٪ مونوسیت ۱٪.

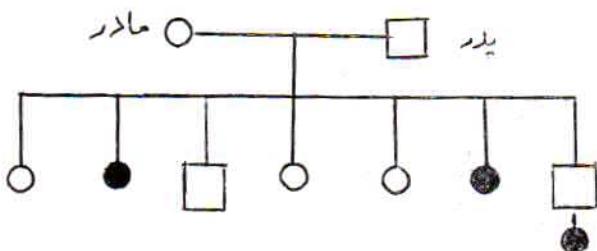
آزمایش ادرار طبیعی، در ادرار بيلير و بین مثبت و اورو بيلين تراس است گرچه در والدين بيمار هموگلوبین H وجود نداشت



شکل (۲)

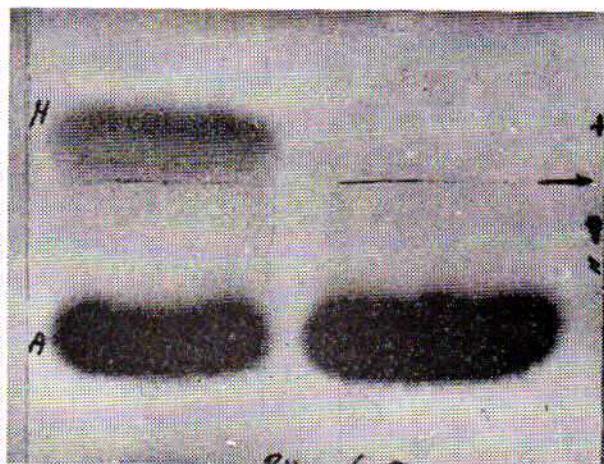
الکتروفورز در زل نشاسته با تامپون تریس pH ۸/۶  
۱- هموگلوبرین A و هموگلوبرین J ایران  
۲- هموگلوبرین A هموگلوبرین H  
۳- هموگلوبرین A و هموگلوبرین S

ولی در رنگ آمیزی باویوله دو کرزیل در تعداد کمی از گلوبولهای سرخ مادر بیمار دانه های انکلوزیون وجود دارد.



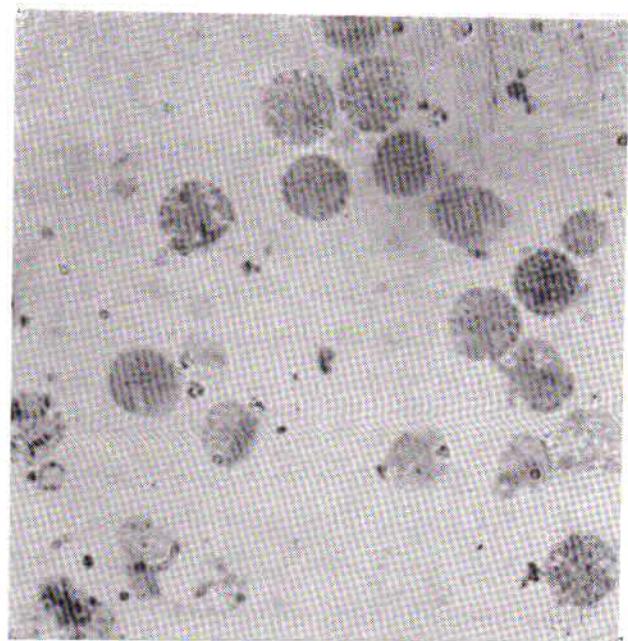
شجره نامه فایلی، عینلا به بیماری هموگلوبرین H.

روشهای آزمایش: در آزمایش گلوبولهای سرخ، برای جستجوی انکلوزیونها گلوبولهای سرخ بمدت بیست دقیقه در محلول ویوله دو کرزیل در سرم فیزیولوژیک محتوی ۵/۳٪ سیترات گذاشته شد و پس از آن دانه های انکلوزیون (عاینتر بدی) با مشخصات اختصاصی هموگلوبرین H طبق (شکل شماره ۱) زیر میکروسکوپ دیده شد.



شکل (۳)

الکتروفورز هموگلوبرین در ۵ pH, 6 روی کائند صافی.  
هموگلوبرین A و هموگلوبرین H  
هموگلوبرین A طبیعی



شکل (۱)

گلوبولهای حاوی دانه های انکلوزیون در بیمار عینلا به هموگلوبرین H.

الکتروفورز هموگلوبرین در زل نشاسته با تامپون تریس pH ۸/۶ علاوه بر هموگلوبرین طبیعی یک بانده هموگلوبرین سریع دیده می شود که موقعیت الکتروفورزی آن سریع تر از هموگلوبرین J. IRAN است (شکل شماره ۲) و در این محل ععمولاً هموگلوبرین H و یا I قرار میگیرد.

مقدار این هموگلوبرین باروش الکتروفورز روی استات سلوان والوشن، مناطق مختلف در تامپون تریس و تبیین مقدار باطل و موج ۵۰۰ میکروم و بدست آمد که در حدود ۲۰٪ کل هموگلوبرین

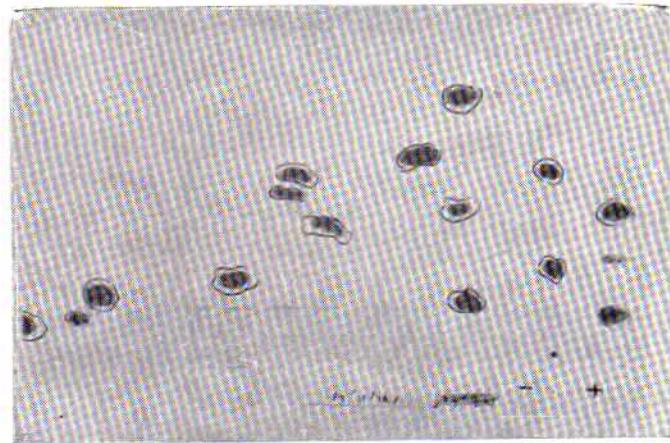
دچار این نوع تالاسمی میباشد و علاوه بر آن آلفا-الاسمی یک‌ژن خفته دیگر نیز در ایجاد بیماری هموگلوبین H شرکت دارد. وقتی زنجیره‌ی آلفای هموگلوبین کم ساخته شود وزنجیره‌ی بتا بمقدار طبیعی تولید شود، آن مقدار زنجیره‌بتا که باز زنجیره‌های آلفا ترکیب شد ایجاد هموگلوبین طبیعی میکند و مقدار اضافی زنجیره‌بتا، چهار بجهاد باهم متصل شده و یک مولکول هموگلوبین بتا چهار درست میکند (ترامر) که فاقد زنجیره‌ی آلفا میباشد. و چون یک نوع هموگلوبین غیر طبیعی و بی ثبات است در درون گلبول‌های سرخ بشكل دانه‌های انکلوزیون رسوب میکند و در حقیقت این اجسام بدانه‌ای انکلوزیون، هموگلوبین دگرگونه (دفاترمه) میباشد.

در دوران جنینی که هموگلوبین جنینی Foetal سرخ وجود دارد این هموگلوبین از دونوع زنجیره ساخته شده یکی زنجیره‌آلفا و دیگری زنجیره‌گاما، در خاتواده‌های مبتلا به هموگلوبین H بجای زنجیره‌بتا در دوره جنینی زنجیره‌گاما اضافه ساخته میشود و بازد زنجیره‌گاما چهار بجهاد باهم یک مولکول هموگلوبین بارت (Bart)، میباشد و درخون نوزادان این خانواده‌ها هموگلوبین بارت (Bart)، میباشد و درخون نوزادان این خانواده‌ها یاخون بندناف میتوان هموگلوبین بارت را بوسیله الکتروفورز نشان داد و وجود این هموگلوبین در بسیاری موارد ایجاد سقط جنینهای از نوع هیدروپس فتا لمیس (Hydrops Foetalis) میکند. با اینکه درخون پدر و مادر بیماران مبتلا به هموگلوبین H، این هموگلوبین دیده نمیشود معهداً در تعداد کمی از گلبول‌های والدین دانه‌های انکلوزیون را میتوان یافت.

بن طبق تحقیقات لهمن و همکاران (۳)، زنجیره‌آلفا دارای چهار ژن سازنده میباشد که دو بد و آلل Allele یکدیگر هستند اگر یک ژن مبتلا بالا-الاسمی باشد نوع هتروزیگوت بیماری وجود دارد مانند آنچه در پدر و مادر بیماران مبتلا به هموگلوبین H دیده میشود، و در صورتیکه سه‌ژن از چهار ژن تالاسمیک باشد ایجاد بیماری هموگلوبین H میکند. اخیراً ژنهای سازنده زنجیره‌آلفا حتی اذن نوع غیرآللی Non Allelic گزارش شده است و ممکن است در ایجاد بیماری هموگلوبین H یک ژن غیرآللی نیز شرکت داشته باشد.

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

Clegg Digestion (Tryptic Digestion) (بر طبق روش و همکاران (۶) آنرا هضم کرده و پیتیدهای حاصله را با روشن انگشت نگاری مولکولی یا (Fingerprint) از هم جدا و مشخص کردند. در این روش بکمک الکتروفورز با اولتارا زیاد در یک جهت و کروماتوگرافی صعودی در جهت عمودی بر جهت الکتروفورز پیتیدهای را لازم جدا کرده و در حقیقت یک نقشه پیتیدی از یک پروتئین تهیه میکنند (Peptide Map).



شکل (۴)

فینگر پرینت هموگلوبین H: چنان‌که دیده میشود فقط پیتیدهای زنجیره بتا در این هموگلوبین وجود دارد. بطوريکه در (شکل شماره ۴) دیده میشود انگشت نگاری تهیه شده از هموگلوبین بیمار فقط دارای پیتیدهای 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. از چهار زنجیره پولی پیتیدی درست شده است که دوز زنجیره‌ی مشابه، زنجیره‌های آلفا و دو زنجیره مشابه دیگر، زنجیره بتا نام دارند و فرمول کلی آن آلفا ۲ بتا ۲ میباشد.

در افرادی که یکی از زنجیره‌های پولی پیتیدی هموگلوبین با اصلاح ساخته نشود و یا کم ساخته شود عارضه‌ای بنام تالاسمی ایجاد میشود. نبودن و یا کم ساخته شدن زنجیره بتا تولید بتانالاسمی میکند که در نوع هetrozیگوت، هر دو ژن سازنده‌ی زنجیره بتا تالاسمی است و زنجیره‌ی بتا اصلاح ساخته نمیشود و ایجاد نوع بتا تالاسمی مأمور میکند.

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

تجویز آسیدولیک ممکن است بیماران را مختصری بهبود بخشد. برداشتن طحال (اسپلنتومی) در مورد طحالهای بسیار بزرگ ممکن است بهبود مختصری ایجاد کند ولی بعداز عمل طحال برداری دانهای انکلوزیون در درون گلبولها بیشتر میشوند وعوارض بیشتری ایجاد میکنند.

هموگلوبین H در مویر گهای نازک باشد و گاهی در کلایه‌های این بیماران باعث هماتوری و انفارکتوس‌های کوچک میگردد. از لحاظ درمان، پس از تشخیص باید این بیماران را تحت رژیم سرشار ازپروتئین قرار داد و از تجویز داروهای آهن‌دار و یا داروهایی که سبب خراب شدن هموگلوبین میشوند مانند مشتقات اکسی‌کینولین و کینین خودداری کرد.

## 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.