بیماری هموگلوبین H در ایران

دکتر شموئیل رهبر* دکتر محمد ملک**

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

بیماری هموگلوبین H اولین بار بوسیله Rigas در افراد چند خانواده یونانی دیده شد (۱) وبعداً درسایر نقاط جهان مشاهده گردید.

این بیماری تاکنون درهفت خانواده ایرانی گزارش شده است(۲) ویکی از علل کم خونی‌های همولیتیك بشمار میرود . خصوصیت مهم آن وجود یك نوع هموگلوبین غیر طبیعی در گلوبولهای سرخ بیمار است که حرکت الکتروفورزی آن خیلی سریعتر از هموگلوبین طبیعی بوده وبارنگ آمیزی مخصوص ، درگلوبولهای سرخ بیمار دانه‌های انکلوزیون بشکل خاصی دیده میشود .

آزمایش هموگلوبین والدین این بیماران، هیچکدام هموگلوبین H را نشان نمیدهد ولی پدرومادر حاملین هموگلوبین H ، مبتلا به آلفاتالاسمی ازنوع هتروزیگوت هستند واختلاط یك ژن خفته دیگر باژنهای آلفاتالاسمی ممکن است تولید بیماری هموگلوبین H بکند.

تحقیقات اخیر لهمن وهمکاران (۳) بدین نتیجه رسیده است که برای ایجاد بیماری هموگلوبین H سه ژن ازچهار ژن سازنده زنجیره آلفای هموگلوبین باید شرکت داشته باشند .

در این مقاله گزارش مربوط بمبتلای یك خانواده ایرانی به هموگلوبین H وکارهای تجسسی که روی هموگلوبین آنها انجام شده ذکر میشود .

شرح حال اول :

پ ـ س، ۱۶ ساله ، محصل ، ساکن تهران .

علت مراجعه : بیمار ازآذر ماه سال ۱۳۴۹، بعلت تب ، رنگ پریدگی وبی‌اشتهائی به بیمارستان بهرامی مراجعه کرده است .

سابقه بیماری:

سه ماه قبل بعلت کهیر بپزشك مراجعه میکند و درمانهای انجام شده منجر به بهبود کهیر نمیشود . ولی دو روز بعد بعلت تب ولرز و درد شکم مجدداً بپزشك مراجعه میکند با تجویز ۴۰ کپسول آنتی بیوتیك بیمار بعنوان تیفوئید تحت درمان قرار میگیرد ولی درحال بیمار هیچگونه بهبود حاصل نمیشود. بیمار روز بروز دچار رنك پریدگی ، بی حسی ، بی‌اشتهائی و ضعف ولاغری بیشتری میشود وبناچار به پزشك دیگری مراجعه میکند. دراین حال برای وی خون تجویز ویك سلسله آزمایشهای مختلف انجام میشود . رفته رفته حال بیمار بهبود میابد واشتهایش بیشتر وکم 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 پزشك مراجعه و تحت عمل جراحی آپاندیسکتومی قرار میگیرد .

سابقه شخصی: بیمار فرزند سوم خانواده است که ازمادری سالم بازایمان طبیعی بدنیا آمده و بلافاصله بعداز تولد شروع بگریه کرده است رشداو طبیعی بوده ، فقط تاسن ۸ سالگی ضعیف ولاغر مانده وفعالیت کم داشته و از سال هشتم ببعد وضع عمومی و رشد وفعالیت بیمار طبیعی وسریع گردیده است. بهیچ یك ازبیماری‌های دوران کودکی دچار نگردیده است فقط برضد وباو آبله واکسینه شده است .

قاعدگی بیمار از سن ۱۵ سالگی شروع شده است ، عادت ماهانه نامرتب وخونریزی قاعدگی کمتر از عادی بوده ولی از

* دانشکده پزشکی ، دانشگاه تهران.
** تهران ـ بیمارستان بهرامی .

سه‌ماه 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 وهفت فرزند دارند که پنج تن آنان دختر وبقیه پسر میباشند . فرزند بزرگ دختری است ۱۷ ساله و فرزند کوچك دختر ۳/۵ ساله است . بقیه فرزندان ، باستثنای کودك ۳/۵ ساله ، همگی سالم میباشند وفرزند اخیر دچار یرقان گردیده وخوب شده است محل سکونت خانواده در تهران است وشغل پدر مس فروش و رانندگی وشغل مادر خانه‌داری است این خانواده درمنزل شخصی زندگی میکنند که آفتابگیر است وضع خانواده ازلحاظ درآمد متوسط است .

معاینات:

بیمار مختصری رنگ‌پریده است مخاطها آبی‌رنگ وروی‌صورت کك ومك‌وجود دارد . درچشم یرقان خفیف مشاهده میشود وضع جسمانی تقریباً طبیعی است وجمجمه شکل عادی دارد. درمعاینه گوش وحلق وبینی عارضه‌ای مشاهده نمیشود .

قفسه صدری شکل طبیعی دارد . درسمع ودق قلب وریه عارضه‌ای مشاهده نمیشود و در معاینه شکم ، کبد و طحال بزرگ نیست توموری درشکم وجود ندارد ودق شکم سنوریته عادی دارد، آدنوپاتی وجود ندارد فقط زیر بغل سمت چپ میکروآدنوپاتی لمس میشود. رفلکس‌ها طبیعی است .

آزمایش‌ها:

فرمول لکوستر: درتاریخ ۴۹/۹/۲۳، گلبول سرخ ۱/۴۵۰/۰۰۰ گلبول سفید ۸۲۰۰، سگمانته ۶۴٪، باتونه ۳٪، ائوزینوفیل ۴٪، متامیلوسیت ۲٪، لنفوسیت ۲۳٪، منوسیت ۴٪، درگلبولهای سرخ آنیزوسیتوز وپوئی کیلوسیتوز + تارگت سل ۵ تا ۸٪ اوالوسیت ۱۰ تا ۱۵٪ اسفروسیت ۱ تا ۲٪ وجود دارد .

فرمول لکوسیتر درتاریخ ۴۹/۹/۲۵: مونوسیت ۳٪، نوتروفیل ۶۳٪ ، رتیکولوسیت ۸٪ ، لنفوسیت ۱۷٪ ، متامیلولیت ۱۱٪ ، هموگلوبین بیمار ۳/۳ گرم در صد وهماتوکریت ۱۷٪ و تعداد گلوبولهای سرخ ۱/۳۰۰/۰۰۰ میباشد.

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

مغز استخوان : سلولاریته افزایش یافته مگاکاریوسیت‌ها طبیعی و $\frac{M}{E} = \frac{۱۵۰}{۱}$ هیپرپلازی شدید سری اریتروئید وتمام مراحل سری اریتروئید و میلوئید دیده میشود. ذخیره آهن در مغز استخوان بمقدار فراوان دیده میشود ومقدار هموگلوبین جنینی ۱٪ میباشد.

آزمایش آنزیم‌های سلولی یکماه بعداز آخرین ترانسفوزین انجام شد ، فعالیت آنزیمی درحدود 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 گرم‌درصد وهماتوکریت ۴۰٪

شرح حال دوم : س ـ 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 ـ چهارماه قبل از مراجعه ، یك هفته پس از تزریق واکسن سه گانه دچار یرقان میشود که همراه آن جوشهای فراوان درسطح بدن ظاهر میگردد . بیمار در بیمارستان بستری میشود وبامعالجات بهبود حاصل میکند ولی زردی مختصری در چشمها باقی میماند که در طی سه‌ماه معالجه ، بهبود مییابد فعلا فعالیت بیمار خوب ، اشتها بغذا طبیعی ، ورشد عادی است . دوسال قبل دچار سرخك شده وبهبود کامل یافته است . سابقه خانوادگی بیمار درمورد خواهرش قبلا ذکر شده است .

معاینه بدن : بیمار رنگ‌پریده است مخاطها کم رنگ ودرچشمها یرقان خفیفی دیده میشود جمجمه شکل عادی دارد قاعده بینی اندکی فرورفته است ودر روی پوست بدن بخصوص درناحیه شکم درنتیجه جوشهای قبلی مناطق هیپرپیگمانته وجود دارد معاینه گوش وحلق وبینی طبیعی است .

قفسه صدری شکل عادی دارد و صداهای قلب وریه طبیعی است و در دق وسمع صدای غیر طبیعی شنیده نمیشود دق شکم طبیعی است ودرلمس فقط کبد وطحال بدست میخورد .

آزمایشها :

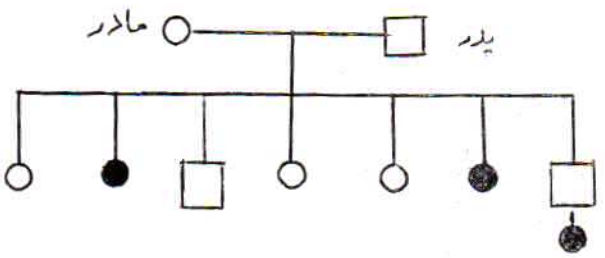
در تاریخ ۴۹/۹/۳۰ هموگلوبین جنینی کمتر از یك درصد وتست‌های کبدی بدین شرح بود: بیلیروبین تام ۳/۸ میلی گرم درصد، بیلیروبین مستقیم ۱/۲ میلی گرم درصد تیمول ۱۰ واحد، سفالین کلسترول ++ بود .

شمارش گلوبولی : گلبول سفید ۱۵۶۰۰ ، هموگلوبین ۸/۵ گرم‌درصد ، رتیکولوسیت ۱۳٪ هماتوکریت ۳۳٪.

فرمول خون: ائوزینوفیل ۱٪ باتونه ۱٪ سگمانته ۲۷٪ لنفوسیت ۷۰٪ مونوسیت ۱٪ .

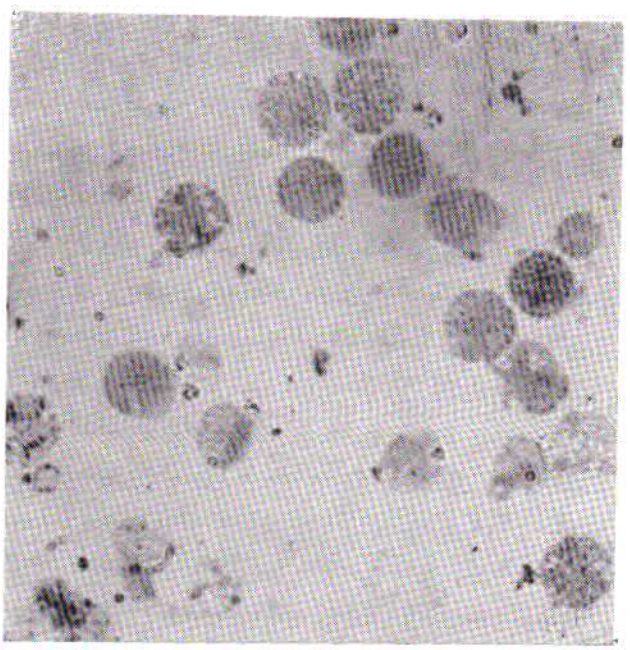
آزمایش ادرار طبیعی ، در ادرار بیلروبین مثبت و اوروبیلین تراس است گرچه در والدین بیمار هموگلوبین H وجود نداشت

ولی در رنگ آمیزی باویوله دوکرزیل در تعداد کمی از گلبولهای سرخ مادر بیمار دانه‌های انکلوزیون وجود دارد .



شجره نامه فامیلی. مبتلا به بیماری هموگلوبین H.

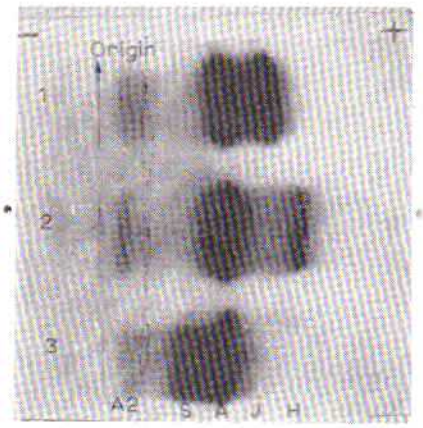
روشهای آزمایش : در آزمایش گلبولهای سرخ ، برای جستجوی انکلوزیونها گلبولهای سرخ بمدت بیست دقیقه در محلول ویوله دوکرزیل درسرم فیزیولوژیك محتوی ۳/۵٪ سیترات گذاشته شد وپس از آن دانه‌های انکلوزیون (هاینز بادی) با مشخصات اختصاصی هموگلوبین H طبق(شکل‌شماره۱) زیرمیکروسکوپ دیده شد .



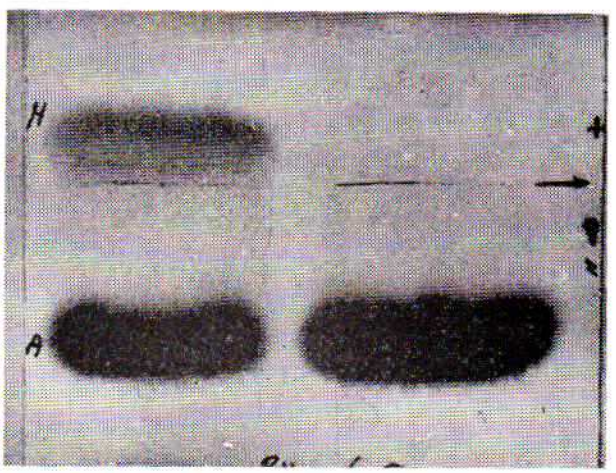
شکل (۱)
گلبولهای حاوی دانه‌های انکلوزیون در بیمار مبتلا به‌هموگلوبین H.

الکتروفورز هموگلوبین درژل نشاسته باتامپون تریس pH8/6 علاوه برهموگلوبین طبیعی یك باندهموگلوبین سریع دیده‌میشود که‌موقعیت الکتروفورزی آن‌سریع‌تر از هموگلوبین J. IRAN است (شکل شماره ۲) ودراین محل معمولا هموگلوبین H و یا I قرارمیگیرد .

مقدار این هموگلوبین باروش الکتروفورز روی استات سلولز والوشن ، مناطق مختلف درتامپون تریس وتعیین مقدار باطول موج ۵۴۰میکرومو بدست آمدکه درحدود ۲۰٪کل‌هموگلوبین



شکل (۲)
الکتروفورز در ژل نشاسته باتامپون‌تریس۸/۶ pH
۱ــ هموگلوبین A وهموگلوبین J ایران
۲ــ هموگلوبین A هموگلوبین H
۳ــ هموگلوبین A وهموگلوبین S

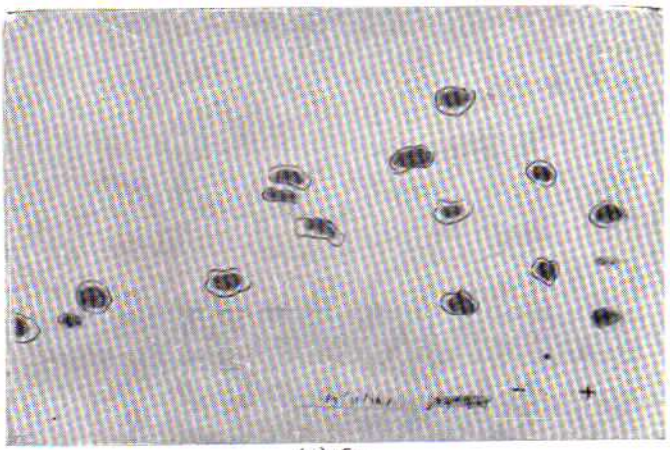


شکل (۳)
الکتروفورز هموگلوبین در pH,6 5 روی کاغذ صافی.
هموگلوبین A وهموگلوبین H
هموگلوبین A طبیعی

میباشد (۵) در آزمایش الکتروفورز کاغذی در pH ۶/۵ که هموگلوبین طبیعی یا A بطرف قطب منفی حرکت میکند هموگلوبین H درمبدا میماند وبااین‌روش میتوان هموگلوبین H را از هموگلوبین I متمایز کرد (شکل‌شماره۳).

برای تعیین‌ساختمان مولکولی هموگلوبین بیمار ،هموگلوبین H را ازخون بیمار بوسیله الکتروفورز دربلاك نشاسته(استارچ بلاك) باتامپون‌تریس pH 8/9 وهمینطور تامپون فسفات pH7/I و O.O4 M بطور خالص جدا کرده وبوسیله اولترافیلتراسیون تغلیظ کردیم وخلوص آن بوسیله الکتروفورز مجدداً کنترل شد. گلوبین را بوسیله آسیداستون در دمای ۲۰ درجه جدا کرده

وبااستفاده‌ازتریپسین(Tryptic Digestion) برطبق‌روش‌Clegg وهمکاران (۶) آنرا هضم کرده و پپتیدهای‌حاصله‌را باروش‌انگشت نگاری مولکولی یا(Fingerprint) ازهم جدا ومشخص کردیم. در این روش بکمك الکتروفورز بـاولتاژ زیـاد در یك جهت وکروماتوگرافی‌صعودی‌در جهت‌عمود بر جهت‌الکتروفورز‌پپتیدها راازهم‌جدا کرده‌ودر حقیقت‌یك‌نقشه‌پپتیدی‌ازیك‌پروتئین‌تهیه‌میکنیم (Peptide Map).



شکل(۳)

فینگر پرینت هموگلوبین H:
چنانکه دیده میشود فقط پپتیدهای زنجیره بتا دراین هموگلوبین‌وجوددارد.

بطوریکه در (شکل شمـاره ۴) دیده میشود انگشت نگاری تهیه شده از هموگلوبین بیمار فقط دارای پپتیدهـای زنجیره بتای هموگلوبین میباشد . یعنی هموگلوبین غیر طبیعی بیمـار فقط دارای زنجیره بتا است .

تنهاهموگلوبینی که‌فقط اززنجیره‌بتاساخته شده‌است هموگلوبین H میباشد .

هموگلوبین طبیعی اشخاص بالغ Hb. A از چهار زنجیره‌پولی پپتیدی درست شده است که دوزنجیره‌ی مشابـه ، زنجیره‌های آلفا و دو زنجیره مشابه دیگر ، زنجیره بتا نام دارند و فرمول کلی‌آن آلفا ۲ بتا ۲ میباشد .

در افرادی‌که یکی از زنجیره‌های پولی پپتیدی هموگلوبین یا اصلا ساخته نشود ویاکم ساخته شود عارضه‌ای بنام تالاسمی‌ایجاد میشود . نبودن و یاکم ساخته شدن زنجیره بتاتولید بتاتالاسمی میکندکه در نوع هموزیگوت ، هردوژن سازنده‌ی زنجیره‌ی‌بتا معیوب است و زنجیره‌ی‌بتا اصلا ساخته نمیشود و ایجاد نوع‌بتا تالاسمی ماژور میکند .

کم ساخته شدن زنجیره آلفا ، آلفا تالاسمی را ایجاد میکند . آلفاتـالاسمی از نوع هتروزیگوت علائم بـالینی نشان نمیدهد ومعمولا والدین بیمارانیکه مبتلا به‌بیماری هموگلوبین‌Hهستند دچار این نوع تالاسمی میباشند وعلاوه برژن آلفاتالاسمی‌یك‌ژن خفته دیگر نیز درایجاد بیماری‌هموگلوبین‌H شرکت دارد .

وقتی زنجیره‌ی آلفای هموگلوبین‌کم ساخته شود وزنجیره‌ی‌بتا بمقدارطبیعی تولید شود ، آن مقدار زنجیره‌بتاکه بازنجیره‌های آلفا ترکیب‌شد ایجاد هموگلوبین طبیعی میکند و مقدار اضافی زنجیره بتا، چهار بچهار باهم‌متصل‌شده ویك مولکول‌هموگلوبین بتا چهار درست میکند (تترامر) که فاقد زنجیره‌ی آلفامیباشد. وچون یك نوع هموگلوبین غیر طبیعی و بی‌ثبات است در درون گلبولهای سرخ بشکل دانه‌های انکلوزیون رسوب میکند و در حقیقت‌این‌اجسام‌یادانه‌های انکلوزیون ، هموگلوبین دگرگونه (دناتوره) میباشد .

در دوران جنینی که هموگلوبین جنینی Foetal در گلوبولهای سرخ وجود دارد این هموگلوبین از دونوع زنجیره ساخته‌شده یکی زنجیره‌آلفا ودیگری زنجیره گاما، در خانواده‌های مبتلا به‌هموگلوبین‌H بجای زنجیره‌بتا در دوره جنینی‌زنجیره گامای اضافه ساخته میشود ومازاد زنجیره‌گاما چهـار بچهار باهم یك مولکول هموگلوبین تترامر یك (۴ زنجیره‌ای) میسازدکه‌همان هموگلوبین بارت (Bart)میباشد ودرخون‌نوزادان‌این‌خانواده‌ها یاخون بندناف میتوان هموگلوبین بارت را بوسیله الکتروفورز نشان داد و وجود این هموگلوبین دربسیاری موارد ایجاد سقط جنینهائی‌ازنوع‌هیدروپس‌فتالیس(Hydrops Foetalis) میکند. بااینکه درخون پدر ومادر بیماران مبتلا به‌هموگلوبین H، این هموگلوبین‌دیده نمیشود معهذا درتعدادکمی‌ازگلبولهای والدین دانه‌های انکلوزیون را میتوان یافت .

بر طبق تحقیقات لهمن و همکاران (۳) ، زنجیره آلفـا دارای چهار ژن سازنده میباشدکه دو بدو آلل Allele یکدیگر هستند اگر یك ژن مبتلا بآلفاتالاسمی باشد نوع هتروزیگوت بیماری وجوددارد مانندآنچه‌درپدر ومادر بیماران‌مبتلا به‌هموگلوبین‌H دیده میشود ، ودرصورتیکه سه‌ژن از چهار ژن تالاسمیك بـاشند ایجاد بیماری هموگلوبین H میکند . اخیراً ژنهـای سازنده زنجیره‌آلفا حتی ازنوع غیرآللی Non Allelic گزارش‌شده است وممکن است در ایجاد بیماری هموگلوبین H یك ژن غیر آللی نیز شرکت داشته باشد .

عوارض‌دیده‌شده در بیماران‌مبتلا به‌هموگلوبین H ازیك‌کم‌خونی ساده تااشکال‌بسیار شدیدهمراه باطحال‌بسیار بزرگ دیده میشود در یك مورد گزارش شده قبلی درایران (۲) بیمار ، جوان ۳۲ ساله‌ای بود که مبتلا بخونریزیهای مکرر زیر برون شامه مغز Subdural میگردید . علت این عـارضه ممکن است رسوب

هموگلوبین H درموبرگهای نازك باشد وگاهی درکلیه‌های این بیماران باعث هماتوری وانفارکتوس‌های کوچك میگردد .
ازلحاظ درمان ، پس ازتشخیص باید این بیماران را تحت‌رژیم سرشار ازپروتئین قرار داد واز تجویز داروهای آهن‌دار ویـا داروهائیکه سبب خراب شدن هموگلوبین میشوند مانندمشتقات اکسی کینولئین وکینین خودداری کرد .

تجویز آسیدفولیك ممکن‌است بیماران را مختصری‌بهبود بخشد. برداشتن طحال (اسپلنکتومی) در مورد طحالهای بسیار بزرگ ممکن است بهبود مختصری ایجـاد کند ولی بعداز عمل طحال برداری دانه‌های انکلوزیون در درون گلبولهـا بیشتر میشوند وعوارض 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.