

بیماری هموگلوبین H (آلفا تالاسمی)

گزارش ۴ مورد

دکتر خدامراد زندیان^{*}، دکتر ناهید رئیسی دهکردی^{**}، دکتر محمد پدram^{*}،

دکتر محمد پارسی^{***}

خلاصه:

بیمار هموگلوبین H دارای یک کمخونی میکروستیک هیپوکروم خفیف تا شدید است با علائم بالینی تالاسمی انترمیدیت تظاهر می‌کند، بیماران پریدگی رنگ پوست و مخاط دارند، در معاینه طحال ممکن است قابل لمس تا بزرگ باشد. هموگلوبین H چون بی‌ثبات است، داخل گویچه‌های قرمز رسوب می‌کند و سبب همولیز مزمن گویچه‌های قرمز می‌شود. در این بیماران هموگلوبین H با انکوباسیون گویچه‌های قرمز با رنگ بریلیانت کریزول بلو ۱٪ رنگ‌آمیزی شد، هموگلوبین H در الکتروفورز هموگلوبین از همولیزت تازه در PH قلیائی که حرکت سریع دارد اندازه‌گیری آن ۲۰ تا ۲۵ درصد هموگلوبین بیماران را تشکیل داد. بیلان CBC با شمارشگر خودکار شمارش‌های گلبول‌های قرمز را بالا، هموگلوبین، هماتوکریت MCH، MCV، MCHC را پائین و RDW^۱ و رتیکولوسیت (با محاسبه اندکس) را بالا نشان داد. مورد ۴ یک بار با کریز آپلاستیک با شمارش پائین گلبولهای قرمز و هموگلوبین مراجعه کرد و بستری شد ولی سایر موارد در مراجعات مکرر خود با هموگلوبین بین ۸ تا ۱۰ گرم درصد بودند. همین مورد در سیر بالینی خود عوارض همولیز مزمن، کمبود فولیک اسید، وجود سنگ کیسه صفرا، را نشان داد بعلاوه کریزهای همولتیک حاد در موارد ۲، ۳ دیده شد. با وجود موارد فوق دوره و سیر بیماری خوش خیم بوده، رشد و نمو، بلوغ، ازدواج، آبستنی و استخدام در آنها طبیعی و درمانها نگهدارنده و کمکی مثل مصرف قرص اسید فولیک توصیه شده است. اقدام‌های جلدی در درمان عفونت‌های جاری انسان ضروری است درمان کمخونی و یرقان همولتیک در آنان تزریق خون بر حسب نیاز است.

واژه‌های کلیدی: بیماری هموگلوبین H، آلفا تالاسمی.

مقدمه:

بیماری هموگلوبین H یکی از بیماری‌های گروه میکروستیک مزمن ارثی مادرزادی است (۱)، علت آن آلفا تالاسمی است بیماری کم‌خونی هیپوکروم کاهش یا عدم تشکیل زنجیره‌های آلفای لازم جهت

* استاد گروه خون و سرطان کودکان دانشگاه علوم پزشکی اهواز

** استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

*** دانشیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی اهواز

1- Rad Cell distribution width

قبولی: ۸۱/۲/۷ شده: ۸۱/۱/۲۶ اعلام اصلاح مقاله: ۷۹/۷/۱۸ دریافت مقاله دریافت

است از سوابق خود مدرکی در دست ندارد، وزن ۲۶ کیلو و قد ۱۳۸ سانتی‌متر در معاینه بجز پریدگی رنگ پوست و مخاط و طحال قابل لمس ولی کبد طبیعی، نکات علائم دیگری یافت نشد $G6PD^1$ ۲ بار با فاصله ۶ ماه انجام شده است طبیعی بودند سرم فریتین دو بار انجام شد ۵۳۷ و ۷۶۱ نانوگرم در سی‌سی بوده است شجره شماره (۱). آزمایش CBC و هموگلوبین الکتروفورز، جدول (۱) آزمایش CBC پدر و مادر انجام شده است که هر دو مینور آلفا بوده‌اند، جدول (۲).

بیمار شماره ۲: پسر، قومیت عرب و اهل و ساکن هویزه در سن ۷ سالگی بیماری تشخیص داده شده است دلیل مراجعه سرگیجه، سیاه رفتن چشم، تنگی نفس بهنگام ورزش بوده است، در خانواده ۳ پسر و سابقه یک سقط وجود دارد، وزن ۴۸ کیلو و قد ۱۶۴ سانتی‌متر است. پریدگی رنگ پوست و مخاط وجود دارد. طحال حدود ۳ سانتی‌متر کناره دنده قابل لمس و اندازه کبد طبیعی است شجره شماره (۲). آزمایش خون: CBC و هموگلوبین الکتروفورز در جدول (۱) CBC و هموگلوبین الکتروفورز از ۲ برادر بیمار انجام شده‌است که هر دو مینور آلفا تطابق داشتند جدول (۲). بیمار شماره ۳: مرد ۲۰ ساله، قومیت عرب، محل تولد هویزه والدین غیر خویشاوند با سابقه ۱۰ فرزند در خانواده ۴ پسر و ۶ دختر و ۴ سقط، بیمار در اول تولد یرقان نوزادی داشته که با تعویض خون بهبودی یافته است. در تاریخ ۶۱/۸/۱ با کمخونی که شبیه فایسیم بود مجدداً بستری شد هموگلوبین مساوی ۷/۲، هماتوکریت ۲۱٪، رتیکولوسیت بدون محاسبه اندکس ۲۵٪، پونکسیون مغز استخوان پرکاری شدید رده گلبول قرمز را نشان داده است. نمونه خون در

تولید هموگلوبین است. تشخیص ناقلین این سندرم با آزمایش‌های خونی معمول (روتین) تا حدود زیادی مشکل است (۲). در کارآزمایی‌های بالینی اغلب سوال این است که واقعا با ناقل آلفا تالاسمی روبرو هستیم یا با بیماریهای دیگر که خصوصیات مشترک را تقلید می‌کنند تشخیص دقیق ناقلین با PCR^۱ است.

روش کار:

محل انجام معاینه، پیگیری، تشخیص، در مطب، درمانگاه و بخش‌های بیمارستان بود، نمونه خون از وریدهای سطحی در شیشه‌های مخصوص با ماده ضد انعقاد EDTA^۲ گرفته شد و با شمارشگر خودکار (CBC, Helena): انواع گویچه‌های قرمز، سفید، پلاکت و اندکس‌های گلبول قرمز شمارش شده (۳،۲) تعیین لام خون محیطی از نظر شکل و اندازه گلبولهای قرمز و رنگ‌آمیزی اختصاصی گلبول‌های قرمز با رنگ بریلانت کریزول بلو ۱ (۴،۳) انجام شد الکتروفورز هموگلوبین از همولیزت تازه روی محیط قلبیایی هموگلوبین H را که حرکت سریعتر از سایرین دارد نشان داد (۵،۴) پیگیری مشاوره خانواده برای آزمایش‌های خون والدین و برادران و خواهران، ترسیم شجره فامیلی، تعداد فرزندان خانواده و سقط‌ها و بچه‌های مرده بررسی شد.

گزارش بیماران:

بیمار شماره ۱: پسر ۱۰ ساله، مادر بوشهری اصل پدر رامهرمزی، در خانواده ۴ پسر و ۲ دختر و سابقه ۲ سقط وجود دارد، تشخیص بیماری در ۲ سالگی با پریدگی رنگ و کمخونی به شکل ناگهانی بوده است، در سابقه ۳ بار به علت کمخونی تزریق خون شده

- 1- Ploymerase Chain Reaction
- 2 - Ethylen Diamine Tetra Acetic Acid
- 3- Complete Blood Cell Count

4- Glucose 6 Phosphate Dihyrogenase

الکتروفورز در جدول ۲ آمده است. G6PD دو بار به هنگام بستری و دو ماه بعد از آن طبیعی بوده است. فرتین سرم دو بار انجام شد، ۳۲۲ و ۳۵۰ نانوگرم در سی سی بود. در تاریخ ۶۷/۱/۳ مجدداً با کریز همولیتیک شبیه قبل بستری شد و این نوبت کمخونی شدیدتر بوده است. ادرار قرمز رنگ بوده است. هموگلوبین ۵/۵ گرم درصد هماتوکریت ۱۸، رتیکولوسیت با محاسبه اندکس ۱۲٪ بود تزریق خون شده با رضایت والدین ترخیص می شود.

در تاریخ ۷۸/۴/۲۷ به طور سرپائی مراجعه کرده است روی قرص اسید فولیک به شکل روزانه ۲ میلی گرم، است. مجدداً G6PD طبیعی، آزمایش CBC و الکتروفورز در جدول (۲) وضع عمومی خوب رشد و نمو و بلوغ کامل بود بیمار مکانیک اتومبیل است (شجره نامه شماره ۳).

بیمار شماره ۴: زن ۲۸ ساله قومیت عرب خواهر بیمار سوم، رشد و نمو و بلوغ طبیعی بوده است. در سن ۱۷ سالگی با پسرخاله خود ازدواج کرده است و دارای ۳ فرزند دختر است. در معاینه وزن ۸۰ کیلوگرم، قد ۱۸۱ سانتی متر در فصل زمستان در گذشته چندین بار دچار کمخونی و سینه پهلو شد که تب و لرز و دردهای استخوانی داشته است با آنتی بیوتیک درمانی و تزریق خون فشرده بهبودی یافته مرخص شده است. در تاریخ ۷۵/۸/۱۹ با تب، لرز، کمخونی همولیتیک بستری شده، آزمایش خون G6PD طبیعی بوده است. حدود دو ماه مجدداً تکرار شد طبیعی بود. رتیکولوسیت با محاسبه اندکس مساوی ۱۴٪، کشت خون منفی، آزمایش CBC و الکتروفورز هموگلوبین در جدول (۱). در تاریخ ۷۶/۱۰/۵ به علت دردهای مزمن و حاد استخوان های بدن با تب، لرز، و درد شدید در بخش فوقانی طرف راست شکم

بستری شده است. سنگ کیسه صفرا تشخیص داده شد بعد از یک دوره آنتی بیوتیک درمانی بهبودی یافته در نهایت با عمل جراحی سنگ کیسه صفرا خارج گردیده و مرخص شده است. در تاریخ ۷۷/۱۰/۶۰ با کمخونی شدید و حال عمومی بد مراجعه کرده است. تب، لرز، دردهای استخوانی به همراه طپش قلب و سستی و بیحالی داشته است و بستری می شود. در CBC گلبول قرمز مساوی ۳/۰۰۰/۰۰۰ میکرولیتر، هموگلوبین مساوی ۸ گرم درصد دسی لیتر، هماتوکریت مساوی ۲۳/۹٪، MCV^۱ مساوی ۷۱ فیتولیت، MCHC^۱ گرم در دسی لیتر مساوی ۲۲/۵ پیکوگرم. رتیکولوسیت با احتباس اندیکس ۰/۵٪، پلاکت مساوی ۱۲۰/۰۰۰ در میکرولیتر، WBC^۲ مساوی ۲/۷۰۰ میکرولیتر، یونکسیون مغز استخوان تغییرات مگالوبلاستیک نشان داد. کشت خون منفی، با احتمال عفونت ویروسی و احتمال کریز آپلاستیک تزریق خون فشرده شد، بهبودی یافته با قرص اسید فولیک مرخص شده (شجره نامه شماره ۳). بیمار اخیراً هیپراسپینیسیم پیدا کرد علیه پنوموکوک و مننگوکوک واکسینه گردید و طحالش با عمل جراحی خارج شد.

بحث:

سندرم ألفا تالاسمی دسته ای از کمخونی های میکروستیک هیپوکرم مزمن فامیلی است که بعنت کاهش یا عدم وجود زنجیره های ألفای لازم جهت تولید هموگلوبین حاصل می گردد. تشخیص ناقل این سندرم با آزمایش های خون بطور معمول (روتین) تا حدودی زیادی مشکل است ولسی توسط روش های بیولوژیکی مولکولی قابل تشخیص می باشد (۶).

1- Mean Corpuscular Volume

2- Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration

3- White Blood (cell) Count

کارآزمایی‌های بالینی با آزمایش‌های معمول روتین بطور دقیق مشکل است (۶).

تظاهرات بالینی:

بیماری هموگلوبین H از نظر بالینی مشابه تالاسمی انترمیدیت است رشد شیرخواری در بدو تولید طبیعی است، ولی تا سالهای اول زندگی ممکن است دچار علائم بالینی بشوند که بصورت کم‌خونی به درجه‌های متغیر همراه با یرقان خفیف طحال قابل لمس تا بزرگ است و بعداً با تغییرات استخوانی خفیف و عوارض کم‌خونی همولیتیک تظاهر می‌نماید، این بیماران نسبت به عفونتها و عوامل اکسیدان بخصوص سولفامیدها حساس می‌باشند (۴،۵). در عین حال این بیماران دارای رشد و نمو و بلوغ طبیعی هستند، استخدام می‌شوند، ازدواج می‌کنند و بچه‌دار می‌شوند، ولی در این خانواده‌ها سابقه سقط مکرر نسبت به افراد عادی بیشتر است، احتمالاً از علل اصلی آن کم‌خونی مزمن وجود هموگلوبین H با خاصیت و میل اکسیژن ترکیبی^۱ بالا باشد. تزریق خون منظم ماهیانه دوره‌ای در دوران آستانه از سقط‌های متعدد در این خانواده‌ها پیشگیری می‌کند. بنابراین دانستن شجره خانوادگی کمک بزرگی به شناخت مشکل بیماران می‌نماید.

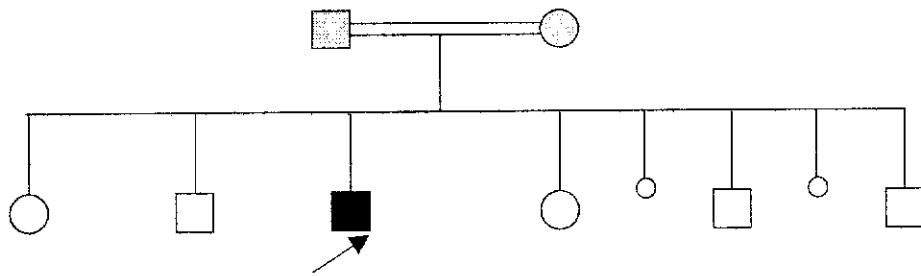
خون‌شناسی و تظاهرات خونی:

کم‌خونی هیپوکرم میکروستیک که در CBC با شمارشگر خودکار کاملاً مشخص می‌گردد (۵)، افزایش نسبت ساخته شده زنجیر بتا به آلفا ($\frac{\beta}{\alpha} = \frac{2-5}{1}$) است (۵). وجود هموگلوبین (Bart) در موقع تولد به میزان ۲۰-۱۵٪ (۷،۵) است. هموگلوبین H در این گزارش ۲۵ تا ۲۰٪ بوده است میزان حداقل و حداکثر آنرا در بیماران ۳۰ تا ۵٪ گزارش شده است (جدول ۱). کاهش هموگلوبین A₂ (با میانگین ۱/۵ درصد) بود (۴).

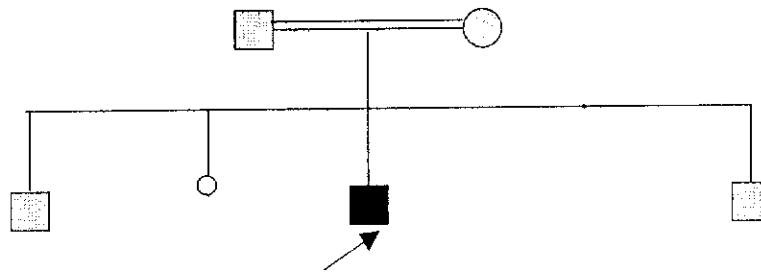
سندرم آلفا تالاسمی را براساس ژنهای کاهش یافته، به چهار گروه اصلی تقسیم می‌کنند (۵).

۱- ناقل خامش آلفا تالاسمی α^+ یا $(\alpha\alpha)$ بدون علامت بالینی و آزمایشگاهی. ۲- ناقل واضح آلفا تالاسمی α^0 یا $(-\alpha-\alpha)$ با علامت آزمایشگاهی با MCH, MCV, A₂ پائین. ۳- بیماری هموگلوبین H (α ---) ۴- هیدروپس فتیالیس (---) است.

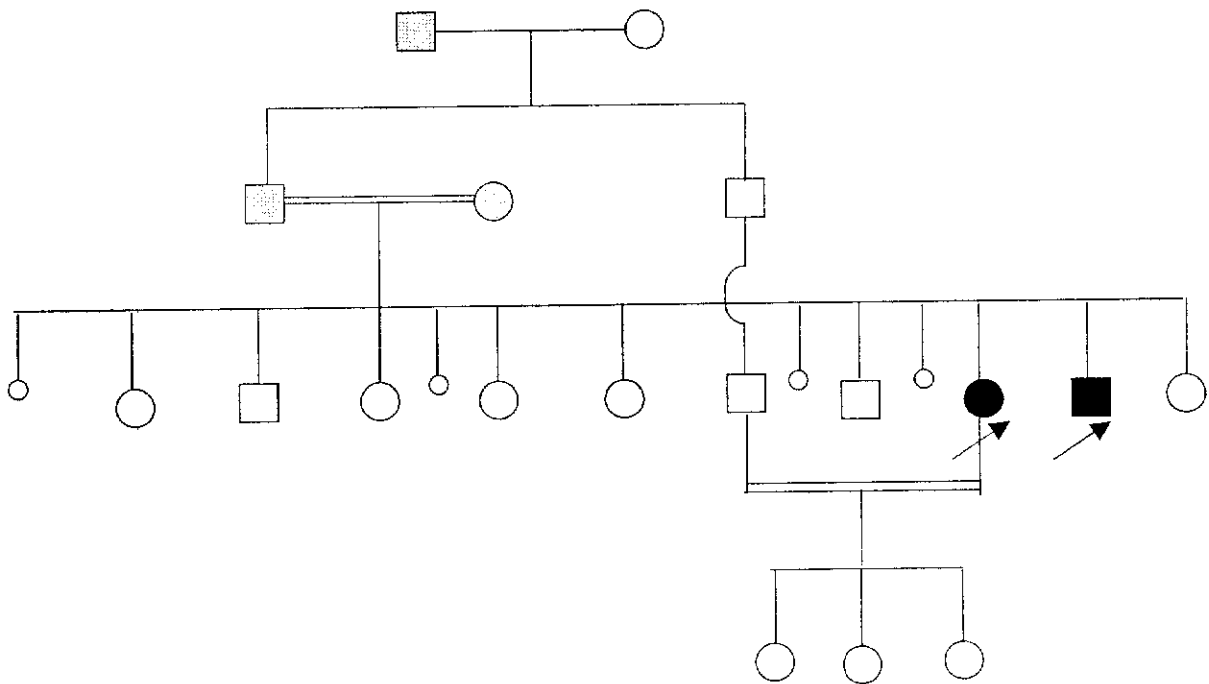
بیماری هموگلوبین H (α ---) که بیماری مورد نظر این گزارش است. اولین بار بوسیله Rigas در سال ۱۹۵۶ میلادی در افراد چند خانواده یونانی دیده شد (۳) و بعداً در سایر نقاط جهان مشاهده گردید. در سال ۱۳۵۱ هجری شمسی بوسیله دکتر رهبر در تعدادی از خانواده‌های ایرانی گزارش شده است (۲) ولی تا به امروز آمار دقیقی از این بیماران در ایران مشخص نیست (۳). از نظر اپیدمیولوژی این بیماری در آسیای جنوب شرقی و در اطراف دریای مدیترانه، افریقا گزارش شده است (۵و۴). بیماری هموگلوبین H یکی از علل کم‌خونی‌های هیپوکرم میکروستیک مزمن همولیتیک است و علت آن نقص مادرزادی فقدان عمل ۳ ژن روی کروموزوم ۱۶ برای تولید زنجیره آلفاگلوبین است. از خصوصیت مهم این بیماری وجود هموگلوبین β_4 (H) غیرطبیعی در گلبولهای قرمز خون است که در PH₅ قلیانی دارای حرکت الکتروفورتیک سریعتر از هموگلوبین‌های دیگر است. هموگلوبین H بدلیل عدم ثبات^۱ بودن در گلبولهای قرمز رسوب نموده به علت اختلال الکترولیتی و سبب همولیز گلبولهای قرمز می‌گردد که از علل اصلی همولیتیک بودن این بیماری است. والدین این بیماران مبتلا به آلفا تالاسمی از نوع هتروزیگوت هستند (۳)، شناسایی دقیق آنان در



شجره‌نامه (۱) ازدواج غیرخویشاوندی با وجود ۲ سقط یک بیمار (ناقلین بررسی نشده‌اند)



شجره‌نامه (۲) ازدواج غیرخویشاوندی با وجود یک سقط و یک بیمار و ۲ نفر ناقل



شجره‌نامه (۳) مربوط به بیماران ۲ و ۳ وجود ۴ سقط در خانواده تعداد فروان فرزند بیمار مونث ازدواج کرده است ۳ دختر دارد. (ناقلین بررسی نشده‌اند)

آبستنی کامل شده نوزاد سالم بدنیا می‌آید. از علل پاتولوژیک آن وجود هموگلوبین H مادر است که خاصیت ترکیب آن با اکسیژن بالا است و به آسانی (مثل هموگلوبین A¹) اکسیژن را به هموگلوبین F جنین منتقل نمی‌کند هرچه هموگلوبین H مادر بیشتر باشد مشکلات شدیدتر اتفاق می‌افتد (۵).

بیماری هموگلوبین H و آبستنی :

بیماران رشد طبیعی دارند، بالغ می‌شوند، ازدواج می‌کنند و آبستن می‌شوند اما به هنگام حاملگی اغلب کم‌خون شده دچار مسمومیت آبستین می‌گردند. سقط در آنان شایعتر است چنانچه بطور دقیق بررسی شوند و تشخیص مشخص شود با تزریق خون منظم در دوره بارداری از عوارض فوق پیشگیری می‌شود

جدول (۱) آزمایش CBC و الکتروفورز هموگلوبین بیماران

فئوتیپ	الکتروفورز				RBC 10 ⁶	RDW%	MC V fl	MCH pg	MCHC g/dl	Hb% g/dl	بیماران
	%H	%F	%A ²	%A ¹							
بیماری هموگلوبین H	۲۵	۱/۸	۱/۷	۷۱/۱	۵/۴۵۰/۰۰۰	۱۹/۶	۶۲/۸	۱۸/۳	۲۹/۲	۱۰	بیمار اول
بیماری هموگلوبین H	۲۴/۲	۱	۱/۵	۷۳/۳	۵/۸۵۰/۰۰۰	۲۰	۵۶	۱/۱۷	۳۱/۷	۱۰/۵	بیمار دوم
بیماری هموگلوبین H	۲۰/۴	۱/۹	۲	۷۴/۷	۵/۱۰۰/۰۰۰	۱۹	۶۸	۲۰/۵	۲۸	۸/۲	بیمار سوم
بیماری هموگلوبین H	۲۳/۵	۲/۳	۲/۲	۷۶	۳/۸۰۰/۰۰۰	۱۸/۵	۷۹	۲۵	۳۱	۹/۷	بیمار چهارم

جدول (۲) آزمایش CBC و الکتروفورز والدین و برادران

فئوتیپ	الکتروفورز				RBC 10 ⁶	RDW%	MCV FL	MCH pg	MCHC g/dl	Hb g/dl	HCT %	افراد خانواده
	%H	%F	%A ²	%A ¹								
آلفا مینور	-	-	-	-	۴/۴۵۰/۰۰۰	۱۳/۸	۷۶	۲۵	۳۲	۱۲/۸	۳۶/۵	مادر شماره ۱
آلفا مینور	-	-	-	-	۵/۶۰۰/۰۰۰	۱۴/۵	۷۵	۲۳/۲	۳۱	۱۳	۳۹/۵	پدر شماره ۱
آلفا مینور	-	۱/۲	۲/۵	۹۶/۳	۵/۶۰۰/۰۰۰	۱۵/۳	۶۵	۲۰	۳۱/۴	۱۱/۶	۳۶/۵	برادر شماره ۲
آلفا مینور	-	۱	۲	۹۷	۵/۸۰۰/۰۰۰	۱۵	۷۳/۵	۲۴	۳۳/۵	۱۱/۹	۳۵/۵	برادر شماره ۲

References:

- Zhao J, Altay C, Efromov GD: Deletional a-thalassemia in Hb H disease, Macedonia, Academy of sciences and Art. (Activity Report) 1986-1996 : 119.
- رهبان. شموئیل، ملک. محمد، بیماری هموگلوبین H در ایران: مجله نظام پزشکی. سال دوم شماره ۱ (Vol 2, Nov 1973) ۱۳۵۱/۱/۱/۴
- Miller Dr, Bachner RL, Miller LP: Blood disease of infancy and childhood, 7th ed Mosby co. USA, 1998.
- Nathan GD, Orkin SH, Nathan and Osk, Hematology of infancy and childhood 5th ed, WB Saunders Co. USA 1998.
- Martin. H.S: The interaction of a-thalassemia with hemoglobinopathies hematology/oncology clinic of north America vol.5, No.3, June 1991.
- Wickrama SN, Hughes M, : The fate of excess B-globine chain with erythropietic cells in a-thalassemia 2 trait - a thalassemia I trait and Hb-QH disease, an electron, Microscope study, Br-j- Hematology, 1984, 5G: 473.
- Koeing H.M, Vedvick TS; Alph thalassemia in American - born Filipino infant j, pediatric, 1975, 89: 756.
- Kan Y.W, todd D, Dozy A.M.H hemoglobine constant spiring synthesis, in red cell precursors. Br.j. Hematology 1974, 28 : 103.