

تجزیه و تحلیل علائم بالینی و آزمایشگاهی بیماری سیکل سل و سیکل تالاسمی در استان خوزستان

دکتر خدامراد زندیان^۱، دکتر محمد پدram*، دکتر سید عبدالحمید جهانمهر**،
دکتر حمید حمادی***، دکتر احسان ولوی****

مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

خلاصه

سیکل سل ایران به علت داشتن هموگلوبین F بالا غالباً یک بیماری نسبی خفیف و ملایم است بهمین دلیل مورد شناخت سیستم‌های بهداشتی و درمانی مملکت قرار نگرفته است. با اینکه این بیماری در استان خوزستان شیوع فراوان دارد تاکنون اطلاعات کمی از طبیعت آن، شکل بالینی، توزیع جغرافیائی و موتاسیون‌های خاص آن در ادبیات پزشکی موجود است. تنظیم این مطالعه بگونه آینده‌نگر بود و هدف آن تجزیه و تحلیل علائم بالینی و آزمایشگاهی انواع سندرم‌های شایع سیکل سل و به مرکز تالاسمی اهواز بوده است. ارزشیابی بالینی بیماران بر حسب موارد مراجعه، غربالگری خانواده آنان از طریق مصاحبه، معاینه بالینی و آزمایش‌های هموگلوبین الکتروفورز، اندازه‌گیری اندکس‌های گلوبول قرمز، بررسی خون محیطی انجام شد و ثبت گردید. ۲۸ بیمار سیکل سل و ۱۳۹ نفر از سایر بیماریهای وابسته مثل سیکل بتا تالاسمی و سیکل تریت و سیکل سل با کمخونی فقر آهن، سیکل آلفا تالاسمی در طول ۸ سال پیگیری شدند. نتایج نشان داد که سیکل سل شایعترین بیماری ژنتیکی بعد از تالاسمی در بیماران مبتلا به هموگلوبینوپاتی ارجاعی به بیمارستان شفا اهواز است. خصوصیات ظاهری (قیافه) آنان مطلقاً شبیه سیاهان افریقائی نیست آنان دختران قشنگ و پسران زیبای مبتلای ایرانی هستند^۱ غربالگری خانواده‌های وابسته نشان می‌دهد که ۹۷٪ منشاء اصلی بیماری در طوایف مختلف عرب بومی خوزستان است توزیع فراوانی بیماری از جنوب و جنوب غربی صحرا و جلگه خوزستان بطرف شمال و شمال شرق کوهستانی به صفر نزول می‌کند طوریکه از خانواده‌ها و طوایف بختیاری در شمال حتی یک خانواده بدون ارتباط ازدواجی با اعراب با این بیماری مراجعه نکرده است.

واژه‌های کلیدی: علائم بالینی، آزمایشگاهی بیماری سیکل سل و سیکل تال تالاسمی اهواز

*استاد گروه هماتولوژی-انکولوژی کودکان، مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

**استادیار گروه علوم آزمایشگاهی دانشگاه تهران

***متخصص رادیولوژی

****متخصص کودکان

۱- نویسنده مسئول

2 - Caucasian

دریافت مقاله: ۸۲/۷/۱۴ دریافت مقاله اصلاح شده: ۸۳/۳/۱۲ اعلام قبولی: ۸۳/۳/۲۷

مقدمه

بیماری سیکل سل یک کسالت ارثی است. مشخصات آن کمخونی مزمن، حملات دردناک در اندامهای مختلف بدلیل صدمات نسجی است. از ایام قدیم بیشترین مشکلات بیماران، حملات دردناک و سرکش و رام نشدنی درد در اندامهای مختلف بر اثر انسداد عروق و ایسکیمی و هیپوکسی انساج بوده است (۱).

بیماری سیکل سل کلاسیک هرگز بیماری خوش خیمی نبوده است. بعد از تولد معمولاً یک دوره آرام و خوش خیم (بعلت بالا بودن هموگلوبین F نوزادی) وجود دارد.

سپس دوران سخت و شدید بیماری شروع می شود و فرد مبتلا به سیکل سل کلاسیک غالباً شدیداً بیمار است (۲). علائم و نشانه های بالینی در یک فرد افریقائی تبار وقتی که با یک عرب منطقه خوزستان مقایسه شود در بسیاری از موارد کاملاً متفاوت است (۲). وجه تسمیه نام انواع ژنوتیپ های بیماری سیکل سل افریقائی از نام سرزمین های اصلی محل زندگی سیاهان افریقائی (بردگان آمریکائی) گرفته شده است در تحقیقات ۴ ژنوتیپ شناسائی شده است که در ۳ ژنوتیپ آن هموگلوبین F کم و در مورد چهارم نوع سنگال است هموگلوبین F بالا تولید می شود. ژنوتیپ های مشهور آن عبارتند از:

Ben - از کلمه خلیج Benin

CAR - از جمهوری افریقای مرکزی

Cameron - از کشور کامرون

Sen - از کشور سنگال

نوع پنجم که نوع آسیا یا سعودی است شبیه نوع Sen افریقائی است. ژنوتیپ آن طوری است که در فنوتیپ بیماری هموگلوبین F بالا تولید می شود سیکل سل ایران که (هموگلوبین F) بالا دارد علائم بالینی و آزمایشگاهی نوع سیکل سل اهواز شبیه نوع سعودی یا نوع هندی آسیائی است (۳، ۴، ۵).

مشاهدات بالینی بین سیکل سل شرق سعودی نشان می دهد که افراد مبتلا به بیماری سیکل سل عمر طولانی دارند تا سنین بالا عمر می کنند مردان قادرند کارهای سنگین صنعتی را در مناطق نفت خیز انجام دهند (۳). هموگلوبین F در این افراد مبتلا به سیکل سل بیشتر از ۲۰٪ است (۲، ۴). چون وجود هموگلوبین F بالا سبب کاهش نسبت هموگلوبین S به سایر هموگلوبین های موجود درون گلوبول قرمز مثل A₂ و F می شود بنابراین باعث توقف پلی مریزاسیون هموگلوبین S (۳، ۶) شده از بیمارزائی سیکل سل می کاهد و سبب تخفیف علائم بالینی و علائم بیوشیمیائی می گردد (۴). بالا بودن هموگلوبین F بیشتر از ۲۰٪ در طول عمر مانع نارسائی عضوی شده و تظاهرات بالینی را کم و بیماری را خوش خیم می کند. چنانچه هموگلوبین F بیشتر از ۱۳٪ باشد قادر است از حوادث عروقی مغزی^۲ کودکان پیشگیری کند (۳، ۵، ۷، ۸، ۹، ۱۰،

۱- هموگلوبین F، Afinity، زیادی به اکسیژن دارد وجود اکسیژن بالا در گلوبول قرمز مانع پلی مریزاسیون گلوبول قرمز می شود

بیماران انتخاب گردیده‌اند و برای تأیید تشخیص سایر افراد، خانواده بیماران پدر، مادر، خواهر، برادر، غربالگری شدند آنها که مشخصات کامل نداشتند، آزمایش یا علائم بالینی مشکوک داشتند حذف گردیدند.

نتایج

انتشار جغرافیائی: سیکل سل غالباً در افراد عرب بومی خوزستانی وجود دارد منطقه آلوده به سیکل سل شهرها و دهات واقع در جلگه خوزستان است توزیع فراوانی مبتلایان و ناقلین هرچه از جنوب و غرب به طرف شمال و شمال شرق پیش برویم از فراوانی توزیع کاسته می‌شود طوریکه حتی یک خانواده بختیاری در تمام طول ۸ سال تحقیق از منطقه کوهستانی بختیاری‌نشین خوزستان مراجعه نکرده است بیماری در شهرهای حاشیه صحرا خوزستان اغلب در افراد عرب یا افراد دورگه عرب و غیر عرب دیده می‌شود. در این بررسی ۹۷٪ مراجعین بیمار از طوایف بومی عرب خوزستانی بوده‌اند (نمودار ۱).

اندکس‌های RBC^2 : شمارش گلبول قرمز و هموگلوبین پائین و MCV^3 و شمارش رتیکولوسیت بالا وجود داشت. سیکل سل در خون محیطی مشخص شد در صورتیکه در سایر بیماریهای وابسته به سیکل سل مثل انواع سیکل تالاسمی و سیکل سل با کمخونی فقر آهن دارای MCV پائین است. در اینجا رتیکولوسیت پائین نشانه عفونت یا کمبود فولیک اسید یا کمبود آهن در بیماران بوده است، (نمودار ۲).

۱۱). از آنجا که تالاسمی یکی از فراوانترین کسالت‌های ارثی انسان در منطقه جنوب ایران است هیپوترز این تحقیق آن است که سیکل سل چگونه روی علائم بالینی و آزمایشگاهی بیماران و افراد بینابینی وابسته ارجاعی از نقاط مختلف استان تأثیر می‌گذارد. بنابراین منظور ۲۸ بیمار سیکل سل با ۱۳۹ بیمار از سایر انواع ترکیبی سیکل سل مثل سیکل بتا تالاسمی پلاس و سیکل بتا تالاسمی زیرو^{۱۰} و سیکل آلفا تالاسمی، سیکل تری، سیکل سل و کمخونی فقر آهن در طول ۸ سال (۱۳۷۸-۱۳۷۰) پیگیری شد.

مواد و روش:

این مطالعه با پرسشنامه از قبل تهیه شده انجام گردید.

انتشار جغرافیائی: بر حسب محل تولد در شناسنامه بیماران یا شناسنامه پدر و مادر بیماران قومیت بر حسب عرب و بختیاری و فارس مشخص شده است.

یافته‌های آزمایشگاهی: نمونه خون با آنتی‌کواگولانت EDTA جمع‌آوری شده و شمارش کامل CBC و اندکس‌های گلبول قرمز بوسیله شمارشگر خودکار محاسبه گردیده و شکل شناسی گلبول قرمز و سیکل پرپ و هموگلوبین الکتروفورز برای تمام بیماران انجام شد. آهن سرم در بیمارانی که لازم بوده انجام گردید.

انتخاب نمونه: تمام بیماران سیکل سل و سیکل بتا تالاسمی‌های ارجاع شده بررسی شده‌اند و بر حسب ملاک‌های شاخص بیماری سیکل سل

2- Red Blood Count

3- Mean Corpuscular Volume

1- Beta⁰ thalacemia ziro

بحث:

در این بررسی نشان می‌دهد که سیکل سل در استانهای جنوبی ایران (خوزستان) وجود دارد (۱۰). در اعراب بومی خوزستانی شایع است شیوع واقعی آن در خوزستان تا کنون بررسی نشده است بیمارانی که به شکل ارثی هموزیگوت هستند مثل سیکل سل کلاسیک دچار کمخونی همولتیک مزمن هستند افزایش گرایش به عفونت‌های تنفسی دارند همچنین دچار کریزهای دردناک در سینه، استخوان، مفاصل می‌شوند (۱۲). فنوتیپ الکتروفورز آنان به شکل غالب (SS) نشان می‌دهد با هموگلوبین F بالا، کمی هموگلوبین A₂ بالاتر از حد طبیعی است (۳۰ و ۱۰).

MCV طبیعی یا بالا و وجود (ISC)^۴ در خون محیطی، سیکل سل پرپ مثبت دارند خصوصیات قیافه ایرانی‌هائی که مبتلا به سیکل سل ایران هستند مطلقاً نظیر قیافه‌های سیاه افریقائی نیست (موی مجعد، قد بلند، لب کلفت، پوست سیاه) ندارند (۱۲ و ۲) بلکه آنان همه دختران قشنگ و پسران زیبایی ایرانی هستند^۵ که زیر ۵ سالگی در فصول سرد یا گرم سال (اغلب به شکل فوریت‌های پزشکی) به بیمارستان یا مطب ارجاع می‌شوند. که از درد و التهاب استخوانهای کوچک دست و پایشان رنج می‌برند. معمولاً (هندفوت سندرم) اولین علامتی است که این کودکان را راهی بیمارستان می‌کند استخوانهای انتهائی دست و پا ملتهب و دردناک است. تب و دهیدراتاسیون و توقف رشد و ظاهری شدیداً بیمار دارند گلبولهای سفید پلی‌مورف در آزمایش CBC خون

الکتروفورز هموگلوبین: هموگلوبین F بالا در بیشتر بیماران دیده شد (نمودار ۳) در مقایسه هموگلوبین F در بیماری سیکل سل بیشتر از بیماریهای وابسته نظیر سیکل بتاتالاسمی پلاس⁺، سیکل بتاتالاسمی زیرو^۰ است روی هم رفته حدود ۸۵٪ موارد هموگلوبین F بالا بیشتر از ۱۳٪ وجود داشته است که این مقدار هموگلوبین F قادر است عوارض حوادث عروقی مغزی را در کودکان پائین آورد^۱ و از بدخیمی بیماری بکاهد (۱۲، ۴). شکل الگوی فنوتیپ الکتروفورز در بیماران سیکل سل، سیکل بتاتالاسمی^۰ و سیکل آلفا تالاسمی و سیکل سل بهمراه کمخونی فقر آهن شبیه یکدیگر است در اینگونه موارد برای افتراق یا تأیید تشخیص از اندکس‌های RBC و اندازه‌گیری مقدار آهن سرم استفاده شده است، (جدول ۱).

افزایش گلبولهای سفید: حملات دردناک اندامها سیکل سل مثل (هندفوت سندرم)^۲ و فوریت‌های شکمی که بیمار با همولیز یا بدون آن به بیمارستان ارجاع شده‌اند همه دارای شمارش گلبولهای سفید بالا بوده‌اند (نمودار ۴)^۳. تب بالا و دهیدراتاسیون نسبی همراه، همیشه سبب می‌شود که تشخیص کاذب عفونت حاد استخوان یا روماتوئید آرتریت به جای سیکل سل و سیکل بتا^۰ گذاشته شود.

1 - Stroke

2 - Hand Foot - Syndrom

۳- در موارد همولیز بهتر است NRBC شمرده شده از مجموع شمارش گلبولهای سفید کسر گردد.

4- Irreversible Sickle Cell

5 - Caucasian

سیکل بتا تالاسمی زیرو²: سیکل بتا زیرو تالاسمی یک بیماری ژنتیکی هتروزیگوت است. شدت علائم بالینی آن با بازده ژن بتا تالاسمی زیرو که توانائی ساختن هموگلوبین A₁ را ندارد وابسته است. فنوتیپ هموگلوبین الکتروفورز در این بیماری (SS) است (درست شبیه بیماری سیکل سل) با مقدارهای مختلفی از هموگلوبین F و مقداری هموگلوبین A₂ یافته‌های دیگر عبارتند از میکروسیتوز گلوبول قرمز و اندکس‌های MCV و MCH پائین (درست عکس بیماری سیکل سل) در شکل شناسی خون محیطی سلولهای تارگت و مقداری سلولهای غیر قابل تغییر سیکل سل دیده می‌شود. غربالگری والدین یک طرف سیکل تری و طرف دیگر تالاسمی مینور بوده است. علائم بالینی بیماری نیز نظیر سیکل سل است. حملات دردناک شدید شبیه سیکل سل در آنها دیده می‌شود این بیماران دارای طحال بزرگ هستند (۱۶ و ۱۴). در سیکل سل ایران بخصوص با هموگلوبین F بالا طحال بزرگ وجود دارد چون بدلیل وجود هموگلوبین F عمل سکوس تریشن و انفارکتس و حذف طحال خودبخود در این بیماران وجود ندارد، در هموگلوبین F های پائین تر دیده شده است.

سیکل بتا تالاسمی پلاس: سیکل بتا تالاسمی⁺ بیماری ژنتیکی هتروزیگوت است دارای علائم بالینی خفیف تری از بیماریهای سیکل سل و سیکل بتا تالاسمی زیرو است. الکتروفورز هموگلوبین بیمار (S, F, A₁, A₂) است. مقدار هموگلوبین S غالب است. (S > A) مقدار افزایش هموگلوبین A₂ و F متغیر است

افزایش دارد. مقدار بیلی‌روبین خون درجه همولیز را نشان می‌دهد (۱۲).

بعد از تولد نوزادان مبتلا به سیکل سل معمولاً به علت (بالا بودن هموگلوبین F) علائم بالینی واضحی نشان نمی‌دهند مگر اینکه ۴ تا ۶ ماه از عمر کودک گذشته باشد تظاهرات بالینی زیر سن ۳-۲ ماهگی خیلی نادر است (۸). تظاهرات بالینی بستگی به حد بالای هموگلوبین F بیمار یا عفونت دارد به علت بالا بودن هموگلوبین F بسیاری از بیماران خوزستانی علائم بالینی را تا سن‌های بالای عمر نشان نمی‌دهند متغیر بودن درجه شدت بیماری سبب می‌شود که اغلب بیماران با علائم خفیف تشخیص داده نمی‌شوند^۱ تجارب ما روی عوارض تهدید کننده حیات در سیکل سل خوزستان نشان می‌دهد که با عوارض عفونی شدید، مرگ ناگهانی بخصوص در کودکان کم سن (مثل سیکل سل کلاسیک افریقائی) مواجه نبوده‌ایم. اما حملات دردناک استخوان و مفاصل و دل دردهای شدید شکمی به علت (سکوس تریشن^۲ طحال وجود دارد. وقوع پشت سرهم سکوس تریشن طحال بخصوص در فصل سرد یا گرم که فقط با برداشتن طحال درمان می‌شود دیده شده است. عمل جراحی طحال برداری سبب شده است که این کودکان وابسته به تزریق خون نشوند تعیین علل وقوع مرگ و میر و ارزشیابی فاکتورهای اثرگذار روی بیماریهای وابسته جانبی و ... به بررسی طولانی تری در تعداد زیادتری از بیماران نیاز است.

۱- بیماران برای بیماریهای درددار مشابه دیگر اغلب

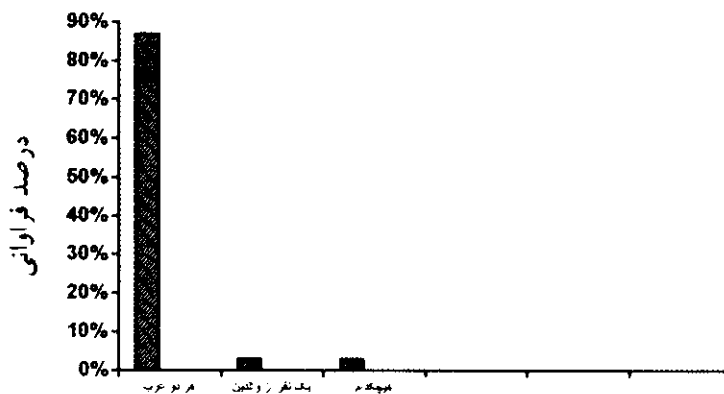
چندین نوبت قبل از تشخیص درمان شده اند

هستند و دارای تعدادی کمی (ISC) است. طحال بزرگ غالباً موجود است. غربالگری والدین نشان می‌دهد که یک طرف بتاتالاسمی مینور و طرف دیگر سیکل تریت است (۱۶ و ۱۲).

هموگلوبین A1 نیز در این بیماری وجود دارد. خصوصیات آن که سبب می‌شود با بیماری سیکل سل و سیکل بتا تالاسمی زیرو تفاوت کند وجود مقدار هموگلوبین A1 است خون محیطی دارای سلولهای تارگت و گلبولهای قرمز میکروسیتوز

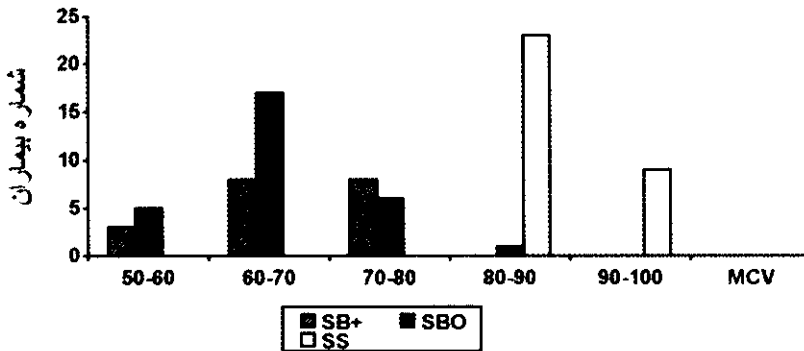
جدول ۱: توزیع هموگلوبین الکتروفورز، MCV و سطح آهن خون در بیماران انتخاب شده

ژنوتیپ	فنوتیپ	هموگلوبین الکتروفورز	MCV	آهن سرم
SCD ¹ +ID ² (SS)	SS	S F A2	↓	↓
S-alfa th ³ (Sa)	SS	S F A2	↓	↑
SCD (SS)	SS	S F A2	↑	انجام نشده
SB ⁰ th (SB)	SS	S F A2	↓	***
SB+ th (SB)	SA(S>A)	S,F,A2,A1	↓	***
Sickle Irait (SA)	SA(S<A)	S,F,A2,A1	↑	***

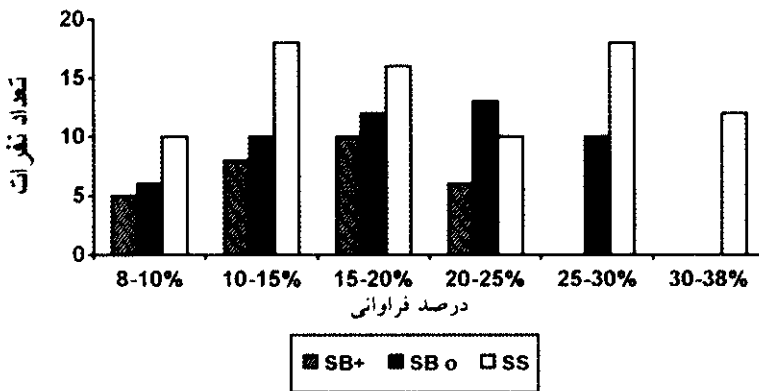


نمودار ۱: توزیع والدین عرب در بیماری سیکل سل

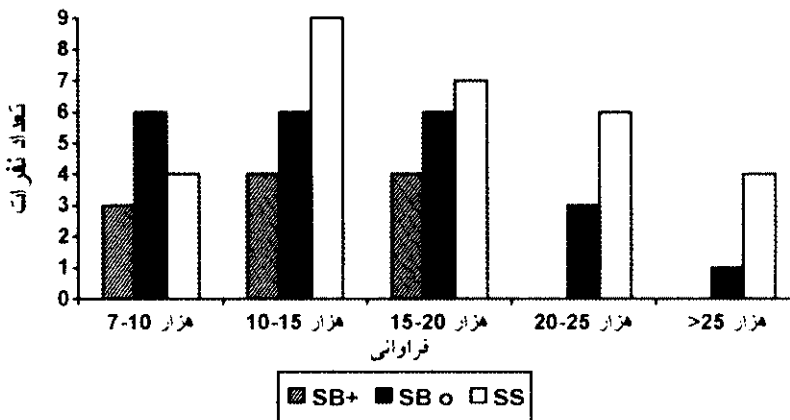
- 1 - Sickle Cell Disease(SS)
- 2 - Iron Defeciciency
- 3 - Sickle Alfa Thalassemia



نمودار ۲: توزیع اختلاف اندازه MCV در بیماران سیکل سل ، سیکل تالاسمی



نمودار ۳: توزیع هموگلوبین F در بیماری سیکل سل و سیکل تالاسمی



نمودار ۴: توزیع مجموعه شمارش گلبولهای سفید (WBC) بر حسب هزار

9- Nassrullah Z. Al Jame A. Abusrair H. Al Qatari GH. Al Naim S. Al Agib A. Mokhtar M: Neonatal screening for sickle cell disease, G6PD and Alfa - thalassemia in Qaif and Al-Hasa, *Annals of Saudi Medicine* 18, 289 - 292, 1998.

10- Haghshenas M, Smail E, Beigi F, Clegg JB: Mild sickle cell anemia in Iran is associated with high levels of fetal hemoglobin. *J Med Genet* 14, 168 1977.

11- Howard APearson: Sickle cell disease in Kingdom of Saudi Arabia, East and west. *Annals of Saudi Medicine* 18.4. 287-288, 1998.

12- Fabry EM. Kaul KD. Sickle cell vaso-occlusive. *Hematol/oncol Clin North America* 5 (3), 375 - 395, 1991.

13- Wethers LD. Grovery R. Oyekn Suzette. Aplastic crisis and acute splenic sequestration crisis *Am. J. Ped Hematology/oncology* - 22 (2) 187-188, 2000.

14- Caven Agh TD, Joseph AEA. Dilly S. Bevan DH. Aplastic sepsis in sickle cell disease. *B. J. Hematol* 86, 187-189, 1994.

15- Mabel K: Management of pregnancy in sickle cell syndrom. *Hematol/Oncol clin. North America* 5(3) 45-9, 585 - 596, 1990.

16- Merat A. Haghshena M. Mostafavipour Z, Plonezynski MW. Harell AN, Loleman MB Sterinberg MH, Beta - thalassemia in south western Iran. *Hemaglobin* 17(5), 427-434, 1993.

منابع

1- Gil MK. Abrams RM. Phillips G. Keefe J F, Sickle cell disease, pain predicting health care and activity level A nine month follow up. *J. Consuh Clin Psychol* 600 (2) (267-273) 1992.

2- Karlsson S, Niehuis AW: Developmental regulation of human globin genes. *Anun Rev. Biochem* 54, 1071-1485.

3- Powars R.D: Beta S- gene cluster haplotypes in sickle cell anemia *Hematology/Oncology Clinic of North America* 5-3-1991, 475-491.

4- Bray L.G. Muenz L. Makris N. Lessin LS. Assessing clinical severity in children with sickle cell disease. *The Am. J. Ped. Hematol / Oncology* 16(1) 50 - 54, 1994.

5- Pembrey ME. Wood WG. Weatherall DJ. Fetal haemoglobin production in the sickle gene in cases of eastern Saudi Arabia. *B. J. Haematol*, 40, 4(5), 1978.

6- Powars RD. Meiselman JH. Fisher CT. Hiti A. Jonsen C: Beta gene cluster haplotypes modulate hematologic and hemorheologic statement in sickle cell disease. *Amer J. Ped. Hematol/Oncol* 16-10, 1994.

7- Franklin B.H: Induction of fetal hemoglobin in sickle cell disease; *Blood*, 93(6) 1999: 1787 - 1789.

8- Mareu J.S. Ware RE: Physiologic decline in fetal Hb parameters in infants with sickle cell disease implication for pharmacological intervention *Am. J. Ped Hematol/Oncol* 2115: 407-411, 1999.