

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دعای مطالعه

اَللّٰهُمَّ اَخْرِجْنِيْ مِنْ ظُلُمَاتِ الْوَهْمِ وَاكْرِمْ نِيْ بِنُوْرِ الْفَهْمِ

اَللّٰهُمَّ افْتَحْ عَلَيْنَا اَبْوَابَ رَحْمَتِكَ وَانْشُرْ عَلَيْنَا خَزَائِنَ عُلُوْمِكَ

بِرَحْمَتِكَ يَا اَرْحَمَ الرَّاحِمِيْنَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی های فکر و گرامی بدار به نور فهم

پروردگارا، بگشای بر ما درهای رحمت را و بکستران کنج های دانشت را به امید رحمت

تو ای مهربان ترین مهربانان

بیایید به حقوق دیگران احترام بگذاریم

دوست عزیز، این کتاب حاصل دسترنج چندین ساله ی مؤلف، مترجم و ناشر آن است. تکثیر و فروش آن به هر شکلی بدون اجازه از پدیدآورنده کاری غیراخلاقی، غیرقانونی، غیرشرعی و کسب درآمد از دسترنج دیگران است، نتیجه ی این عمل نادرست، موجب رواج بی اعتمادی در جامعه و بروز پی آمدهای ناگوار در زندگی و محیط ناسالم برای خود و فرزندانمان می گردد.



مشاوره ژنتیک ۱۰۵

مؤلفین:

سید محمد آراین اکبری – دکتر غلامرضا بابامحمدی
پریسا پورروستایی اردکانی – الهام محبی – سعیده علومی کلانتر
علی الهامی

عنوان و نام پدیدآور	: مشاوره ژنتیک ۱۰۵ / مولفین محمدآرین اکبری ... [و دیگران].
مشخصات نشر	: تهران: آناهید گستر خلیلی، ۱۴۰۲.
مشخصات ظاهری	: ۴۲۹ص: مصور.
شابک	: 978-622-90183-0-9
وضعیت فهرست نویسی	: فیپا
یادداشت	: مولفین محمدآرین اکبری، غلامرضا بابامحمدی، پریسا پورروستایی اردکانی، الهام محبی، سعیده علومى کلانتر، على الهامی.
موضوع	: ژنتیک پزشکی / Medical genetics مشاوره ژنتیک / Genetic counseling اختلالات ژنتیک / Genetic disorders
شناسه افزوده	: اکبری، سیدمحمدآرین، ۱۳۶۱-
رده‌بندی کنگره	: RB۱۵۵
رده‌بندی دیویی	: ۶۱۶/۰۴۲
شماره کتابشناسی	: ۹۳۴۶۹۴۲



انتشارات آناهید گستر خلیلی

نام کتاب: مشاوره ژنتیک ۱۰۵

مؤلفین: سید محمدآرین اکبری - دکتر غلامرضا بابامحمدی
پریسا پورروستایی اردکانی - الهام محبی - سعیده علومى کلانتر

على الهامی

ناشر: آناهید گستر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول . ۱۴۰۲

شمارگان: ۱۰۰۰

چاپ و صحافی: گیلان

مدیر تولید: اقبال شرقی

مدیر فنی و هنری: مریم آرده

تایپ و صفحه‌آرایی: بیتا اندوژفر

بهاء: ۴۱۰۰۰۰ تومان

آموزشگاه: ۰۲۱۶۶۵۶۸۶۲۱

مرکز پخش: ضلع جنوب غربی میدان انقلاب . جنب سینما پارس . مجتمع تجاری پارس . طبقه اول

مدیر فروش: ۰۹۱۲۵۵۰۸۵۸۹

مرکز فروش: ۰۲۱۶۶۵۶۹۲۱۶

طبعه سخن مؤلف:

کتاب پیش روی شما حاصل چند سال تلاش نویسندگان در زمینه مطالعه و کار عملی در آزمایشگاه‌های معتبر می‌باشد. با توجه به فقدان مباحث خلاصه و کاربردی در حوزه مشاوره ژنتیک و بیماری‌های ژنتیکی بر این شدیم تا کتابی را گردآوری نماییم تا مباحث بالینی و ملکولی رایج‌ترین بیماری‌ها با منشا ژنتیکی را ضمن حفظ حالت مروری و گذرا بودن، تا حد امکان جامع ارائه کنیم تا دانشجویان علاقه‌مند به رشته ژنتیک و تکنسین‌های آزمایشگاهی با مطالعه یک مجموعه کم‌حجم ولی گسترده و کافی، به کلیات بیماری‌های ژنتیکی رایج آگاهی پیدا کنند.

مشاوره ژنتیک، عملکردی مقدس و بسیار تاثیرگذار در روند تشخیص یا حتی درمان یک بیماری می‌باشد و باید توجه بسیار ویژه به آن داشت زیرا که رهبر یک تیم متخصص تشخیصی می‌باشد. این کتاب برای تیم متخصصین همراه با مشاور ژنتیک طراحی و نگارش شده است تا با کمک یکدیگر بتوانند از تولد نوزادی با بیماری ژنتیکی در این دنیا جلوگیری نمایند.

از دید تیم نویسندگان این کتاب هیچ لذتی بیش‌تر از تولد نوزاد سالم نیست و تمام تلاش شبانه‌روزی ما در نگارش این کتاب در جهت کاهش نرخ تولد نوزادان با بیماری‌های مادرزادی بوده است و امیدواریم رسالت این کتاب به نتیجه رسد.

در ابتدای هر فصل، نام‌های مختلف بیماری گردآوری شده است و چنانچه عکسی از بیمار در دسترس باشد، با کسب اجازه قرار گرفته است. در هر فصل علائم بیماری به‌صورت نام‌های علمی و فارسی قرار گرفته شده است تا ضمن یادگیری علائم، شرایط را برای مطالعه بیش‌تر در منابع معتبر جهانی فراهم نماییم. در قسمت علت بیماری هر فصل، اقدام به تعریف مکانیسم‌های عمل هر کدام از ژن‌های مرتبط با بیماری پرداخته‌ایم تا نقص در آن ژن و ایجاد علائم را راحت‌تر بیان نماییم. همچنین در قسمت تشخیص بیماری، هر کدام از روش‌های مطرح شده متناسب با آخرین گایدلاین‌های تشخیصی بالینی می‌باشد.

ضمن ابراز خوشحالی فراوان از این‌که توانستیم مجموعه‌ای گردآوری و تألیف نماییم تا از طریق آن در خدمت جامعه علمی کشور باشیم و تاثیر اندکی در اشاعه علم داشته باشیم.

با آرزوی موفقیت

علی الهامی

به نمایندگی از تیم نویسندگان

۱۱	فصل اول: بیماری‌های کروموزومی
۱۲	سندروم ترنر (Turner Syndrome)
۱۷	سندروم داون (Down Syndrome)
۲۲	سندروم پاتائو (Patau Syndrome)
۲۶	سندروم ادوارد (Edwards Syndrome)
۲۹	سندروم تریزومی X
۳۳	سندروم کلاین فلتر (Klinefelter Syndrome)
۳۷	سندروم 47,XXX (47,XXX Syndrome)
۴۰	سندروم فریاد گربه (Cri-du-chat Syndrome)
۴۴	سندروم دی‌جرج (DiGeorge Syndrome)
۴۸	سندروم پرادر ویلی (Prader-Willi Syndrome)
۵۴	سندروم آنجلمن (Angelman Syndrome)
۵۹	سندروم ولف هیرشهورن (Wolf-Hirschhorn syndrome)
۶۳	سندروم ویلیامز (Williams Syndrome)
۶۷	سندروم رابرت (Robert Syndrome)
۷۰	فصل دوم: بیماری‌های تک‌ژنی یا چندژنی با وراثت اتوزومی غالب
۷۰	بیماری هانتینگتون (Huntington Disease)
۷۵	رتینوبلاستوما (Retinoblastoma)
۷۹	اسکلروز جانبی آمیوتروپیک (ALS)
۸۳	نوروفیبروماتوز (Neurofibromatosis)
۸۷	شار کوت ماری توت (Charcot-Marie-Tooth)
۹۱	دیستروفی میوتونیک (Myotonic Dystrophy)
۹۵	سندروم مارفان (Marfan Syndrome)
۹۹	آکندروپلازی (Achondroplasia)
۱۰۳	سندروم آپرت (Apert Syndrome)
۱۰۷	سندروم روبین اشتاین - طیبی (Rubinstein-Taybi Syndrome)

فهرست مطالب

عنوان

صفحه

بیماری پروانه‌ای (Epidermolysis Bullosa).....	۱۱۱
اكتودرمال دیسپلازی (Ectodermal Dysplasia).....	۱۱۶
سندروم اهلرز دانلوس (Ehlers-Danlos Syndrome).....	۱۲۱
ترومبوفیلی (Thrombophilia).....	۱۲۴
بیماری وان ویل براند (Von Willebrand Disease).....	۱۲۸
بیماری کلیه پلی کیستیک (Polycystic Kidney Disease).....	۱۳۲
تومور ولیمز (Wilms' Tumor).....	۱۳۵
سندروم بکویت- ویدمن (Beckwith-Wiedmann Syndrome).....	۱۳۸
سندروم راسل سیلور (Russell-Silver Syndrome).....	۱۴۳
سندروم تریچر کالینز (Treacher Collins Syndrome).....	۱۴۷
سندروم نونان (Noonan Syndrome).....	۱۵۰
سندروم پوتز جگرز (Peutz-Jeghers Syndrome).....	۱۵۳
هایپر کلسترولمی فامیلی (Familial Hypercholesterolemia).....	۱۵۷
سندروم واردنبرگ (Waardenburg Syndrome).....	۱۶۱
فصل سوم: بیماری‌های تک‌ژنی یا چندژنی با وراثت اتوزومی مغلوب.....	۱۶۳
آلفا تالاسمی (Alpha Thalassemia).....	۱۶۳
بتا تالاسمی (Beta Thalassemia).....	۱۶۷
کم‌خونی سلول داسی شکل (Sickle Cell Anemia).....	۱۷۱
آنمی فانکونی (Fanconi Anemia).....	۱۷۴
سیستیک فیبروزیس (Cystic Fibrosis).....	۱۷۹
آتروفی عضلانی نخاعی (Spinal Muscular Atrophy).....	۱۸۳
آتاکسی تلانژکتازی (Ataxia-Telangiectasia).....	۱۸۷
آتاکسی فردریش (Friedrich Ataxia).....	۱۹۱
بیماری کاناوان (Canavan Disease).....	۱۹۵
سندروم آشر (Usher Syndrome).....	۱۹۷
سندروم اسمیت - لملی - اوپیتز (Smith-Lemli-Opitz Syndrome).....	۲۰۰
سندروم بارت بیدل (Bardet-Biedl Syndrome).....	۲۰۴

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

۲۰۷	سندروم بلوم (Bloom Syndrome)
۲۱۱	بیماری آب مروارید مادرزادی (Congenital Cataract)
۲۱۴	سندروم کارتاژنر (Kartagener's Syndrome)
۲۱۸	سندروم مکل (Meckel Syndrome)
۲۲۱	سندروم ورنر (Werner Syndrome)
۲۲۴	تب مدیترانه‌ای فامیلیال (Familial Mediterranean Fever)
۲۲۸	بیماری مقاوم به ویتامین دی (Vitamin D Resistance)
۲۳۲	هموکروماتوز HFE (Hemochromatosis)
۲۳۶	گزردرما پیگمنتوزوم (Xeroderma Pigmentosum)
۲۳۹	کمبود ۲۱- هیدروکسیلاز (21-Hydroxylase Deficiency)
۲۴۳	فنیل کتونوریا (Phenylketonuria)
۲۴۷	آلکاپتونوریا (Alkaptonuria)
۲۵۱	سیستینوریا (Cystinuria)
۲۵۴	هموسیستینوریا (Homocystinuria)
۲۵۸	بیماری ادرار شربت افرا (Maple Syrup Urine Disease)
۲۶۳	تیروزینمی (Tyrosinemia)
۲۶۷	آلبینیسم (Albinism)
۲۷۰	گالاکتوزومی (Galactosemia)
۲۷۴	بیماری فون ژیرکه (Von Gierke Disease)
۲۷۷	بیماری کوری (Cori Disease)
۲۸۰	بیماری مک آردل (McArdle Disease)
۲۸۲	هایپر لیپیدمی خانوادگی ترکیبی ۳ (Familial Combined Hyperlipidemia 3)
۲۸۵	بیماری تای ساکس (Tay-Sachs Disease)
۲۸۸	بیماری گوشه (Gaucher Disease)
۲۹۳	بیماری نیمان پیک (Niemann-Pick Disease)
۲۹۷	بیماری ویلسون (Wilson Disease)
۳۰۱	سندروم زلوگر (Zellweger Syndrome)

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

۳۰۵	فصل چهارم: بیماری‌های تک‌ژنی با وراثت وابسته به کروموزوم X
۳۰۵	هموفیلی A (Hemophilia A)
۳۱۰	هموفیلی B (Hemophilia B)
۳۱۵	دیستروفی عضلانی دوشن (Duchenne Muscular Dystrophy)
۳۱۹	دیستروفی عضلانی بکر (Becker Muscular Dystrophy)
۳۲۳	سندروم بارت (Barth Syndrome)
۳۲۷	سندروم لش-نیهان (Lesch-Nyhan Syndrome)
۳۳۱	فاویسم (Favism)
۳۳۵	سندروم آلپورت (Alport Syndrome)
۳۳۹	بیماری فابری (Fabry Disease)
۳۴۳	بیماری کندی (Kennedy Disease)
۳۴۶	سندروم عدم حساسیت به آندروژن (Androgen Insensitivity Syndrome)
۳۵۰	آدرنولکودیستروفی (Adrenoleukodystrophy)
۳۵۴	سندروم X شکننده (Fragile X Syndrome)
۳۵۸	سندروم رت (Rett Syndrome)
۳۶۱	فصل پنجم: بیماری‌های میتوکندریایی
۳۶۱	نوروپاتی ارثی عصب بینایی لبر (Leber Hereditary Optic Neuropathy)
۳۶۵	فصل ششم: بیماری‌های چند عاملی
۳۶۵	سرطان پستان (Breast Cancer)
۳۷۱	سرطان رحم (Endometrial Cancer)
۳۷۴	سرطان تخمدان (Ovarian Cancer)
۳۷۷	سرطان مثانه (Bladder Cancer)
۳۸۲	سرطان پروستات (Prostate Cancer)
۳۸۶	سرطان معده (Stomach Cancer)
۳۹۱	مالتیپل اسکلروزیس (Multiple Sclerosis)
۳۹۶	اوتیسم (Autism)
۳۹۹	اسکیزوفرنی (Schizophrenia)

فهرست مطالب

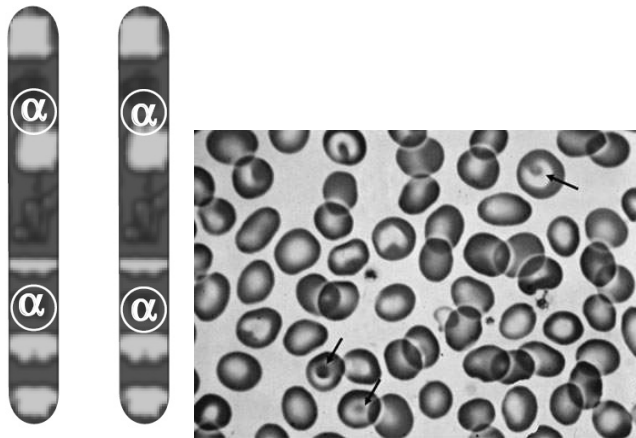
صفحه

عنوان

۴۰۴	 بیماری آلزایمر (Alzheimer Disease)
۴۱۰	 پسوریازیس (Psoriasis)
۴۱۶	 بیماری کرون (Crohn's Disease)
۴۱۹	 بیماری سلپاک (Celiac Disease)
۴۲۳	 فصل هفتم: درسنامه ژنتیکی
۴۲۳	 مفاهیم اولیه ژنتیک
۴۲۵	 الگوهای توارث
۴۲۹	 منابع

بیماری‌های تک ژنی یا چند ژنی با وراثت اتوزوم مغلوب

آلفا تالاسمی (Alpha Thalassemia)



α-Thalassemia ❖

توصیف بیماری

تالاسمی شایع‌ترین اختلال ژنتیکی تک ژنی می‌باشد که منجر به کاهش یا عدم سنتز یک یا چند زنجیره گلوبین می‌شود. این بیماری اولین بار در سال ۱۹۲۵ توسط دو گروه متخصص آمریکایی و ایتالیایی مطرح شد. گلبول‌های قرمز خون دارای ملکولی به نام هموگلوبین می‌باشند که از دو بخش پروتئینی و غیرپروتئینی ساخته شده است. هموگلوبین نقش مهمی در انتقال اکسیژن به بافت‌ها دارد. هموگلوبین از چهار زنجیره پلی‌پپتیدی آلفا و بتا ساخته شده است. کاهش یا عدم تولید زنجیره آلفا گلوبین منجر به بیماری آلفا تالاسمی می‌شود.

توارث این بیماری اتوزوم مغلوب می‌باشد. در افراد مبتلا می‌توان کم‌خونی، رنگ پریدگی، ضعف و خستگی را مشاهده کرد. ژن آلفا گلوبین به صورت کلاستر ژنی بر روی کروموزوم ۱۶ قرار گرفته است. در کلاستر آن، دو ژن آلفا برای ساخت زنجیره آلفا گلوبین قرار گرفته است. دو ژن HBA1 و HBA2 توالی‌های بسیار مشابهی نسبت به یکدیگر دارند و آلفا گلوبین را کد می‌کنند. درواقع هر انسان برای ژن آلفا گلوبین برخلاف بتا گلوبین، چهار نسخه ژن برای ساخت زنجیره آلفا گلوبین وجود دارد و موتاسیون در هر یک از این ژن‌ها سبب بروز نوع خاصی از آلفا تالاسمی می‌شود. هم‌چنین موتاسیون‌های آلفا تالاسمی معمولاً به دلیل حذف‌های ژنی می‌باشد اما در بتا تالاسمی معمولاً تغییرات نقطه‌ای دیده می‌شود.

علاوه بر ژن آلفا، ژن‌های دیگری در کلاستر وجود دارد که در دوران مختلفی بیان می‌شود و هموگلوبین‌های رویانی، جنینی و بزرگسالی را تشکیل می‌دهند. زیر واحد سازنده هموگلوبین جنین و بزرگسالی به ترتیب $\alpha_2\beta_2$ و $\alpha_2\gamma_2$ می‌باشد. هموگلوبین دیگری در بزرگسالی بیان می‌شود که هموگلوبین A2 نامیده می‌شود و زیر واحد سازنده آن $\alpha_2\delta_2$ می‌باشد. نسبت هموگلوبین A و A2 و F در بزرگسالان به ترتیب ۹۸-۹۶٪، ۲-۳٪ و کم‌تر از ۱ درصد می‌باشد. آلفا تالاسمی چهار نوع کلی دارد که هر کدام به اختصار توضیح داده می‌شود.

آلفا تالاسمی ناقل خاموش^۱

در این وضعیت از آلفا تالاسمی تنها یک ژن از ۴ ژن آلفا دچار موتاسیون شده است. این افراد سالم هستند زیرا کمبود زنجیره آلفا به اندازه‌ای ناچیز است که عملکرد طبیعی هموگلوبین را دستخوش تغییر نخواهد کرد و به همین علت تشخیص این بیماران مشکل است و این حالت از بیماری را آلفا تالاسمی ناقل خاموش نامیده‌اند. این بیماری به صورت $(\alpha / -)$ گزارش می‌شود.

آلفا تالاسمی مینور یا خفیه^۲

چنانچه دو ژن از ۴ ژن آلفا در اثر موتاسیون باعث کاهش یا عدم ساخت زنجیره آلفا شوند، به بیماری فوق آلفا تالاسمی مینور گفته می‌شود. پزشکان اغلب کم‌خونی فقر آهن را به جای آلفا تالاسمی مینور تشخیص می‌دهند و برای بیماران آهن تجویز می‌کنند که در روند درمان آن‌ها تاثیری نخواهد داشت. نحوه قرارگیری ژن‌های آلفا بر روی دو کروموزوم مختلف می‌باشد. اگر هر دو موتانت بر روی یک کروموزوم باشند $(\alpha / -)$ فرم سیس نامیده می‌شود. اگر دو ژن موتانت بر روی دو کروموزوم مختلف باشد $(- / \alpha)$ فرم ترانس نامیده می‌شود. زمانی که زوجین، مبتلا به آلفا تالاسمی مینور از نوع سیس باشند، فرزندان آن‌ها سالم و مشابه والدین به دنیا می‌آیند و اگر از نوع سیس باشند به احتمال ۲۵ درصد می‌توانند فرزند آلفا تالاسمی مازور داشته باشند. بنابراین تشخیص سیس و ترانس در این افراد از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد.

بیماری هموگلوبین H^۳

فقدان ۳ ژن از ۴ ژن α باعث بروز این نوع از آلفا تالاسمی می‌شود. در این نوع بیماری کم‌خونی خفیف تا متوسط، بزرگی کبد و طحال، زردی، تغییرات اسکلتی و کم‌خونی همولیتیک هاپروکرومیک دیده می‌شود. از دیگر مشخصه‌های این نوع از آلفا تالاسمی می‌توان به ازدیاد سنگ‌های صفراوی و همولیز در پاسخ به داروهای اکسیدانته و عفونت‌ها اشاره کرد. برای این افراد دریافت خون اهدایی ممکن است نیاز شود. این نوع از آلفا تالاسمی به صورت $(- / -)$ گزارش می‌شود. در این افراد ۹۰-۶۰٪ هموگلوبین‌ها از نوع A و ۴۰-۱٪ از آن‌ها از نوع هموگلوبین H می‌باشد. مقادیر اندکی از هموگلوبین F و A2 و Bart نیز در این افراد مشاهده می‌شود.

1. Alpha Thalassemia Silent Carrier
2. Alpha Thalassemia Minor (Trait)
3. Hemoglobin H (HbH) Disease

آلفا تالاسمی ماژور^۱ یا هموگلوبین بارت هیدروپس فتالیس^۲

فقدان هر ۴ ژن α منجر به آلفا تالاسمی ماژور می‌شود. در این نوع بیماری می‌توان کم‌خونی شدید، بزرگی کبد و طحال، هیدروسفال، نقص قلب و سیستم ادراری تناسلی را مشاهده کرد. بیش‌تر کودکان مبتلا مرده به دنیا می‌آیند و جنین‌های مبتلا معمولاً با علائم هیدروپس فتالیس یا تجمع مایع در حداقل دو عضو بدن از رحم خارج می‌شوند. چنان‌چه فرد زنده به دنیا بیاید معمولاً تا قبل از ۵ سالگی می‌میرد و درواقع درمان خاصی برای این بیماران وجود ندارد.

این حالت از آلفا تالاسمی به صورت $(-/-)$ گزارش می‌شود. به علت فقدان زنجیره α ، هموگلوبینی متشکل از چهار زیرواحد گاما (γ_4) پدید می‌آید که آن را هموگلوبین بارتز نامیده‌اند اما پس از تولد به علت عدم بیان ژن گاما، و تولید بتا، تترامر دیگری به نام هموگلوبین H پدید می‌آید که ساختار آن به صورت β_4 می‌باشد. این هموگلوبین‌ها فاقد توانایی اکسیژن‌رسانی به بافت‌ها می‌باشد. در این بیماران اغلب حذف‌های بزرگ اتفاق می‌افتد و واریانت‌های غیرحذف ژنی سهم بسیار کوچکی را به خود اختصاص می‌دهند.

آلفا تالاسمی در همهی گروه‌های نژادی و قومی رخ می‌دهد اما در آفریقا، خاورمیانه، هند، جنوب شرقی آسیا و جنوب چین شایع است. در کشور ما وزارت بهداشت و درمان مدت زمان طولانی در حال اجرای برنامه غربالگری پیش از ازدواج می‌باشد که تا حد زیادی از تولد فرزندان با این بیماری جلوگیری می‌کند.

علت بیماری

ژن آلفا تالاسمی به صورت کلاستر ژنی بر روی کروموزوم ۱۶ قرار دارد. علاوه بر ژن α ژن‌های دیگری نظیر زتا (ζ) و ژن کاذب زتا ($\psi\zeta$) نیز وجود دارند که در طول تکامل انسان بیان می‌شوند. ژن زتا تنها در دوران رویانی بیان می‌شود و هموگلوبین‌های گوور^۳ و پرتلند^۴ را می‌سازد. در دوران جنینی و بزرگسالی ژن آلفا بیان می‌شود و به ترتیب هموگلوبین‌های F و A یا A2 را می‌سازد. زیر واحد سازنده هموگلوبین F به صورت $\alpha_2\gamma_2$ می‌باشد. زیر واحدهای هموگلوبین‌های بزرگسالی یعنی A و A2 به ترتیب $\alpha_2\beta_2$ و $\alpha_2\delta_2$ می‌باشد. ناحیه‌ای به نام LCR یا کنترل‌کننده لوکوسی نقش در زمان‌بندی بیان هر کدام از ژن‌ها دارد و دارای نواحی تنظیمی و پروموتور می‌باشد. این ناحیه دارای ۲۰ هزار باز می‌باشد و در فاصله‌ی ۶ هزار بازی از اولین ژن در کلاستر قرار گرفته است. همان‌طور که در شکل زیر مشخص شده است، بر روی هر کلاستر ژنی دو ژن آلفا قرار گرفت است بنابراین در کل هر انسان ۴ نسخه از ژن α را دارد. جهش در ژن $HBA1$ و یا $HBA2$ سبب تولید زنجیره آلفاگلوبین غیرعملکردی می‌شود و یا از ساخت زنجیره جلوگیری می‌کند. به علت تشابه ۹۵ درصدی دو ژن α_1 و α_2 امکان جفت شدن نا به جا یا کراسینگ اور برای این دو ژن وجود دارد که سبب حذف ژنی می‌شود. البته حذف‌ها ۹۰ درصد علل ایجاد آلفا تالاسمی را به خود اختصاص می‌دهند و ۱۰ درصد باقی به علت حذف‌های کوچک به وجود می‌آید.

θ	α_1	α_2	$\Psi\alpha_2$	$\Psi\alpha_1$	$\Psi\zeta$	ζ	LCR
----------	------------	------------	----------------	----------------	-------------	---------	-----

تشخیص بیماری

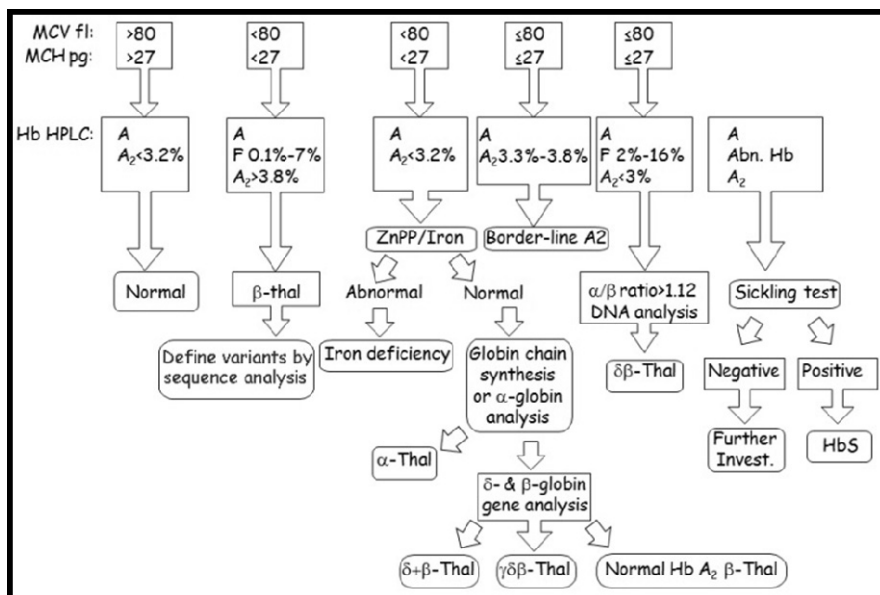
❖ سونوگرافی: با سونوگرافی NT جنین‌های مبتلا می‌توان در هفته ۱۳ تا ۱۴ افزایش ضخامت پشت گردن و افزایش ضخامت جفت و اندازه غیرطبیعی سر را بررسی کرد. هم‌چنین در هفته ۲۲ تا ۲۸ نیز ادم و آسیت (تجمع مایع سروزه در حفره صفاق) قابل مشاهده می‌باشد.

1. Alpha Thalassemia Major
2. Hb Bart's Hydrops Fetalis
3. Gower
4. Portland

فصل سوم

❖ هماتولوژی: نخستین گام برای تشخیص بیماران تالاسمی بررسی اندازه، تعداد و بلوغ سلول‌های خونی یا CBC می‌باشد زیرا در این افراد علاوه بر کاهش هموگلوبین می‌توان کوچک بودن سلول‌های خون را نیز مشاهده کرد. گام بعدی اندازه‌گیری مقدار MCV و MCH می‌باشد. اندازه‌گیری این دو فاکتور از ارزش بالایی برای شناسایی تالاسمی برخوردار می‌باشد. مقدار نرمال MCV برای مردان حدود 89 ± 5 fl و برای خانم‌ها می‌باشد. افزایش مقدار MCV تا 136 ± 5 fl از نشانه‌های هموگلوبین بارت و کاهش آن تا 56 ± 5 fl برای کودکان و و 61 ± 4 fl برای بزرگسالان از مشخصه‌های هموگلوبین H می‌باشد. مقدار طبیعی MCH برای آقایان 30 ± 2 fl و برای خانم‌ها 30 ± 2 fl می‌باشد. افزایش این فاکتور تا 32 ± 9 fl از نشانه‌های هموگلوبین بارت و کاهش آن تا 18 ± 2 fl از علائم هموگلوبین H می‌باشد. گام بعدی الکتروفورز هموگلوبین به روش استات سلولز و یا HPLC جهت تعیین ناقلین می‌باشد. (جدول ۱)

❖ ژنتیک ملکولی: تا به امروز بیش از ۱۰ نوع واریانت با حذف ژنی بزرگ در ژن‌های HBA1 و HBA2 شناخته شده است که از حذف‌های بزرگ شایع می‌توان به $\alpha 3.7$ ، $\alpha 4.2$ ، $\alpha 20.5$ و MED- اشاره کرد. تشخیص ژنتیکی این بیماران به صورت دو مرحله‌ای می‌باشد. در مرحله اول زوجین بررسی می‌شوند و در صورت نیاز جنین آن‌ها در مرحله دوم بررسی می‌شود. بررسی جنین از طریق استخراج DNA موجود در آمنیون و یا پرزهای کوریونی میسر می‌باشد. رایج‌ترین روش برای بررسی آلفا تالاسمی MLPA می‌باشد اما از روش توالی یابی نیز برای شناسایی موتاسیون نیز استفاده می‌شود.

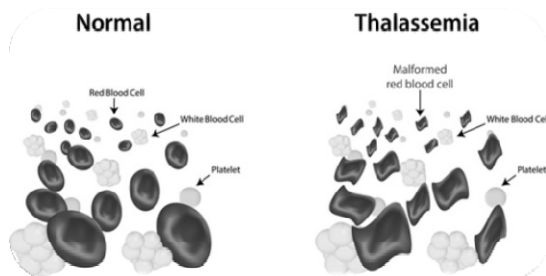


شکل ۳۶

درمان بیماری

مناسب‌ترین درمان باید متناسب با نوع و شدت بیماری انتخاب شود. بیماران تالاسمی ماژور هر دو یا سه هفته یک بار نیاز به دریافت خون اهدایی دارند. هنگام تعویض خون ممکن است مقدار آهن بدن افزایش پیدا کند که برای ارگان‌های بدن مضر می‌باشد. معمولاً برای بیماران شدید آلفا تالاسمی، داروهای شلاته‌کننده آهن مثل دسفرال تجویز می‌شود. جراحی طحال نیز ممکن است برای برخی بیماران نیاز باشد.

بتا تالاسمی (Beta thalassemia)



- ❖ β -Thalassemia
- ❖ Microcytemia, Beta Type
- ❖ Mediterranean Anemia
- ❖ Erythroblastic Anemia

توصیف بیماری

تالاسمی اولین بار در سال ۱۹۲۵ به صورت همزمان و مستقل توسط آمریکا و ایتالیا گزارش شد. دو متخصص اطفال آمریکایی به نام‌های کولی^۱ و لی^۲ این بیماری را توصیف کردند و بیماری را کم‌خونی کولیز^۳ نامیدند که امروزه به نام تالاسمی ماژور شناخته می‌شود. در همان زمان در ایتالیا فردی به نام ریئی^۴، فردی مبتلا با همان علائم بیماری کم‌خونی کولیز اما خفیف‌تر را توصیف کرد که امروزه آن بیماری را به نام تالاسمی اینترمدیا می‌شناسند. تالاسمی از واژه یونانی Thalassa به معنای دریا و Heama یعنی خون گرفته شده است.

۱۶۷

بتا تالاسمی بیماری خونی می‌باشد که منجر به کاهش تولید هموگلوبین می‌شود. گلبول‌های قرمز خون حاوی ملکول‌هایی به نام هموگلوبین هستند. هموگلوبین از یک قسمت پروتئینی و یک قسمت غیرپروتئینی به نام هم تشکیل شده است. هموگلوبین به علت داشتن هم با آهن قابلیت اتصال به اکسیژن و دی‌اکسید کربن و گازهای دیگر را دارد. فشار اکسیژن در ریه‌ها زیاد می‌باشد و منجر به جدا شدن کربن دی‌اکسید از هموگلوبین و اتصال اکسیژن می‌شود. پس از رسیدن گلبول‌های قرمز دارای اکسیژن، به بافت، اکسیژن جدا شده و جای خود را به کربن دی‌اکسید می‌دهد و این مسیر مدام تکرار می‌شود. هموگلوبین دارای ۴ زنجیره پلی‌پپتیدی است که به هر زنجیره یک هم متصل شده است. هموگلوبین دارای دو زنجیره آلفا و دو زنجیره بتا می‌باشد که در ساختار هموگلوبین این دو زیر واحد با هم جمع می‌شوند و ساختار تترامر تشکیل می‌شود. ژن بتا گلوبین در روی کروموزوم ۱۱ به صورت خوشه‌ای قرار دارد. نسبت هموگلوبین A و A₂ و F در بزرگسالان به ترتیب ۹۸-۹۶٪، ۳-۲٪ و کم‌تر از ۱ درصد می‌باشد.

تالاسمی‌ها جزو کم‌خونی‌های میکروسیتیک هیپوکروم طبقه‌بندی می‌شوند و سه بیماری آنمی فقر آهن، آنمی به علت بیماری‌های مزمن و آنمی سیدروبلاستیک از دیگر زیر مجموعه‌های این نوع آنمی می‌باشد. بارداری خانم‌های تالاسمی ریسک عفونت و دیابت بارداری و کم‌کاری تیروئید و کاهش تراکم استخوان و مشکلات قلبی را افزایش می‌دهد.

1. Cooley
2. Lee
3. Cooley's Anemia
4. Rietti

فصل سوم

تالاسمی الگوی توارث اتوزوم مغلوب دارند. هنگامی که تنها یک کپی از ژن *HBB* وجود داشته باشد، تالاسمی مینور نامیده می‌شود و این افراد ناقل (هتروزیگوت) هیچ گونه علائم و نشانه‌ای مبنی بر بتا تالاسمی را نشان نمی‌دهد ولی در بعضی بیماران کم‌خونی مشاهده می‌شود. زمانی که هر دو کپی از ژن معیوب *HBB* وجود داشته باشد بیماری را تالاسمی ماژور مینامند و علائم شدیدی در این افراد مشاهده می‌شود. نوع دیگری از تالاسمی وجود دارد که به صورت هتروزیگوت مرکب هستند و درواقع دو آلل جهش یافته مختلفی در ساختار DNA این افراد وجود دارد. افراد نرمال دو نسخه سالم ژن بتا را دارند و ژنوتیپ آن‌ها به صورت $\beta\beta$ می‌باشد. شدت بیماری در بتا تالاسمی به نوع جهش بیماران بستگی دارد. در بیماری بتا تالاسمی زمانی که جهشی سبب تولید بتا گلوبین به میزان کم شود، آن جهش را β^+ مینامند و میزان تولید Hb A کاهش می‌یابد. زمانی که تولید بتا گلوبین به حدی کم است که هیچ Hb A نداریم، جهش را β^0 مینامند. جهش‌های مختلف سبب بروز یکی از دو حالت β^0 و β^+ می‌شود که درواقع انواع تالاسمی را به وجود می‌آورد. بتا تالاسمی را براساس علائم به ۳ دسته ماژور^۱، اینترمدیا^۲، مینور^۳ تقسیم می‌کنند.

تالاسمی ماژور

کودکان مبتلا به این نوع از تالاسمی معمولاً کم‌تر از حد انتظار رشد می‌کنند و وزن کم‌تری نسبت به هم‌سن و سال‌های خود دارند. علائم بالینی و نشانه‌ها تا دو سالگی ظاهر می‌شود. در افراد مبتلا به تالاسمی ماژور یرقان یا زردی و بزرگ شدن طحال و کبد و قلب نیز دیده شود. از علائم دیگر می‌توان به رنگ پریدگی و دفورمیتی اسکلتی و وابستگی شدید به خون اهدایی اشاره کرد. در بعضی از بیماران تاخیر در بلوغ دیده می‌شود. ژنوتایپ بیماران تالاسمی ماژور به صورت هموزیگوت ($\beta^+\beta^+$ یا $\beta^0\beta^0$) می‌باشد. میزان Hb A2 در این افراد حدود ۳ درصد و Hb A به مقدار بسیار کم (نزدیک صفر) و Hb F حدوداً ۹۵ درصد می‌باشد. علائم فوق معمولاً در صورت درمان نشدن بروز می‌کند. درمان این بیماران شامل دریافت خون به صورت منظم و شلاته تراپی (کاهش آهن بدن) می‌باشد. چنان‌چه درمان برای بیماران صورت نگیرد، معمولاً عمر کوتاهی در انتظار آن‌ها خواهد بود.

تالاسمی اینترمدیا

مبتلایان این نوع از تالاسمی دچار کم‌خونی خفیف‌تر نسبت حالت ماژور می‌باشند. این بیماران به دریافت خون به صورت منظم نیازی ندارند اما ریسک بالای افزایش آهن خون در این افراد وجود دارد. علائم بالینی در افراد زردی خفیف و بزرگی کبد و طحال و گاهی دفورمیتی اسکلتی می‌باشد. در بیماران تالاسمی اینترمدیا دو آلل ژن بتا دارای جهش‌های متفاوتی هستند و درواقع ژنوتیپ هموگلوبین آن‌ها به صورت $\beta^+\beta^0$ می‌باشد و به همین علت هتروزیگوت مرکب نیز نامیده می‌شود. در این افراد Hb A2 حدود ۳ درصد و Hb A ۲۵-۶۵ درصد و Hb F ۳۰-۷۰ درصد می‌باشد.

تالاسمی مینور یا بتا تالاسمی خفیفه^۴

در مبتلایان به این نوع تالاسمی علائمی دیده نمی‌شود یا نشانه‌ها بسیار جزئی و خفیف می‌باشد و در دوران کودکی و یا پس از آن نمایان می‌شود. در مبتلایان کم‌خونی و کند بودن روند رشد و استخوان‌های غیرطبیعی دیده می‌شود. در این افراد ژنوتایپ به صورت هتروزیگوت است درواقع دو حالت مختلف $\beta^+\beta^0$ یا $\beta^0\beta^+$ برای ژنوتایپ مبتلایان وجود دارد. در این افراد افزایش جزئی در هموگلوبین A2 و F مشاهده می‌شود. میزان نسبت هموگلوبین‌های A2 و F و A در این افراد به ترتیب بیش از ۳/۵ درصد، ۴-۱ درصد و ۹۲-۹۵ درصد می‌باشد.

1. Major
2. Intermedia
3. Minor
4. Beta-Thalassemia Trait

بیماری‌های تک‌ژنی یا چندژنی با وراثت اتوزومی مغلوب

بیماری بتا تالاسمی از رایج‌ترین بیماری‌های خونی می‌باشد که سالانه هزاران نوزاد با این بیماری متولد می‌شوند. این بیماری در کشورهای مدیترانه و شمال آفریقا و مرکز و جنوب شرقی آسیا و هند شایع‌تر می‌باشد. فرآیند پیشگیری در کشور مدت‌هاست با شناسایی زوج‌های ناقل به کمک تغییرات شاخص‌های هماتولوژی اجرا می‌شود. با شناسایی زوج‌های پر خطر می‌توان جهش‌های زوجین را با بررسی‌های ملکولی تشخیص داد.

علت بیماری

ژن بتا تالاسمی به صورت خوشه‌ای روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۱ قرار گرفته است و در این خوشه انواع ژن‌های گلوبین مانند بتا (β)، دلتا (δ)، گاما ($G\gamma$) ($A\gamma$) و اپسیلون (ϵ) قرار دارد که در طول تکامل رویان تا انسان بالغ بیان می‌شوند. ژن اپسیلون تنها در دوران رویانی بروز می‌کند و به هموگلوبین ساخته شده از آن گوهر^۱ گویند. ژن گاما هم در دوران رویانی و هم جنین بروز می‌کند که به ترتیب هموگلوبین پرتلند^۲ و هموگلوبین F نامیده می‌شوند. زیرواحد سازنده هموگلوبین F به صورت γ_2 می‌باشد. ژن بتا در بزرگسالی بیان می‌شود و هموگلوبین A نامیده می‌شود و زیرواحد سازنده آن $\alpha_2\beta_2$ می‌باشد. هموگلوبین دیگری در بزرگسالی بیان می‌شود که زیر واحد سازنده آن $\alpha_2\delta_2$ می‌باشد و هموگلوبین A₂ نامیده می‌شود. کلاستر ژنی بتا تالاسمی یک ناحیه دیگری به نام نواحی LCR یا کنترل‌کننده لوکوس دارد که در زمانبندی و ویژگی بافتی بیان و switching ژن‌های گلوبین نقش دارد. در شکل زیر ساختار کلاستر ژنی بتا تالاسمی ترسیم شده است. جهش در ژن HBB سبب بتا تالاسمی می‌شود. ژن HBB ساخت زنجیره‌های بتا سازنده هموگلوبین را بر عهده دارد. فقدان بتا گلوبین منجر به کاهش هموگلوبین‌های عملکردی می‌شود و در صورت کافی نبودن هموگلوبین، کاهش عمر گلبول‌های قرمز بالغ پدیدار می‌شود که منجر به کم‌خونی یا آنمی می‌شود.

β	δ	$\Psi\beta_1$	$A\gamma$	$G\gamma$	ϵ	$\Psi\beta_2$	LCR
---------	----------	---------------	-----------	-----------	------------	---------------	-----

تشخیص بیماری

❖ هماتولوژی: نخستین گام برای تشخیص بیماران بررسی اندازه، تعداد و بلوغ سلول‌های خونی یا CBC^۳ می‌باشد. در تشخیص‌های آزمایشگاهی تالاسمی، کاهش گلبول قرمز و هموگلوبین قابل اطمینان نیست و از حساسیت کم‌تری برخوردار هستند. اندازه‌گیری مقادیر شاخص‌های هماتولوژیکی یعنی حجم متوسط گلبول‌های قرمز^۴ و هموگلوبین متوسط گلبول‌های قرمز^۵ گام بعدی می‌باشد. مقادیر MCV و MCH بر خلاف CBC از ارزش بالایی برای شناسایی و غربال‌گری افراد برخوردار است.

مقدار نرمال MCV برای مردان حدود 5 ± 89 fl و برای مردان و 5 ± 87 fl برای خانم‌ها می‌باشد. اگر مقدار اولیه MCV کم‌تر از 79 fl باشد فرد مشکوک به بتا تالاسمی مینور می‌باشد و مقدار $50-70$ fl برای شاخص MCV نشان از بتا تالاسمی ماژور می‌باشد. مقدار نرمال برای شاخص هماتولوژی MCH در افراد حدود 2 ± 30 pg می‌باشد. اگر مقدار MCH کم‌تر از 27 pg باشد، فرد مشکوک به بتا تالاسمی مینور و مقدار $12-20$ pg نشان از بتا تالاسمی ماژور می‌باشد.

برای تشخیص افتراقی این بیماری از دیگر بیماری‌های آنمی باید تست‌های تکمیلی مثل الکتروفورز هموگلوبین و HPLC انجام شود و مقادیر هموگلوبین‌های A₂، A و F مشخص شود. معمولاً ابتدا HPLC انجام می‌شود و برای تأیید الکتروفورز هموگلوبین انجام می‌شود. افزایش مقدار هموگلوبین A₂ و F نشان از بتا تالاسمی می‌باشد. برای تعیین نوع جهش‌های فرد مبتلا نیاز به تست‌های ملکولی می‌باشد.

1. Gower
2. Portland
3. Complete blood count
4. Mean Corpuscular Volume (MCV)
5. Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH)

فصل سوم

❖ ژنتیک ملکولی: ژن بتا حدود ۱۶۰۰ نوکلئوتید دارد که ۱۴۶ اسید آمینه را کد می‌کند. ژن *HBB* دارای ۳ اگزون و ۲ اینترون است. بیش از ۹۵٪ کل جهش‌های بتا تالاسمی شناخته شده از نوع جهش‌های نقطه‌ای در ژن بتا گلوبین می‌باشد و درصد کمی از جهش‌ها مربوط به حذف ژنی می‌باشد. بتا تالاسمی از موتاسیون در تمامی مراحل تولید بتا گلوبین (رونویسی، ترجمه و وقایع پس از ترجمه) حاصل می‌شود. پراکندگی جهش‌های تالاسمی در مناطق مختلف به صورت تصادفی نیست درواقع جوامع و اقوام جهش‌های ویژه خود را دارند اما جهش‌هایی نیز به صورت شایع در تمامی جمعیت‌ها وجود دارد. ایران کشوری با تمدن بلند مدت می‌باشد و به همین دلیل اقوام مختلفی در اقصا نقاط آن زندگی می‌کنند و تعیین فراوانی و پراکندگی جهش‌ها در بخش‌های مختلف ایران امری ضروری می‌باشد.

بیش‌ترین فراوانی تالاسمی ماژور در مناطق حاشیه‌های دریای خزر و خلیج فارس گزارش شده است که تا ۱۰ درصد مبتلایان کل کشور را به خود اختصاص می‌دهد. از جهش‌های شایع در اکثر جوامع می‌توان به IVS II-1 اشاره کرد که حدود ۳۴٪ جهش‌های دیده شده در ایران را به خود اختصاص می‌دهد. جهش‌های CD 30 و CD 39 به ترتیب در مناطق شمال ایران و مناطق حاشیه نشین و جزایر خلیج فارس دیده می‌شود. از جهش‌های شایع دیگر که در خراسان رضوی و جنوبی و استان‌های جنوب شرقی فراوانی بیش‌تری دارد می‌توان به IVS-5 اشاره کرد. هم‌چنین در لرستان جهش CD 36/37 و در اصفهان CD 8/9 شایع می‌باشد. روش تشخیصی جهش‌های بتا تالاسمی Sanger، ARMS-PCR و RFLP می‌باشد که در مراکز تشخیصی ژنتیک استفاده می‌شود.

درمان بیماری

بهترین درمان باید متناسب با شدت بیماری تالاسمی انتخاب شود. زمانی که بیماری خفیف می‌باشد، اغلب درمان نیاز نمی‌باشد ولی در حالت شدید نیاز به دریافت خون اهدایی تا ۸ الی ۱۲ بار در سال و مصرف داروهای شلاته‌کننده آهن مثل دفروکسامین و دفریپرون می‌باشد. در رژیم غذایی این افراد باید میزان مصرف آهن را به حداقل رساند و رژیم با چربی کم و سبزیجات بهترین انتخاب است. ماهی و گوشت و غلات غنی شده و نان منابع غنی از آهن می‌باشند که باید کم‌تر مصرف شود. تمرینات ورزشی سنگین منجر به شدیدتر شدن علائم می‌شود و پیاده روی و دوچرخه سواری و شنا برای این افراد مناسب است. در بعضی موارد جراحی برای خارج کردن طحال لازم می‌باشد.