Case Report

Homozygous Hemoglobin Constant Spring Presenting in Adulthood: A Rare Familial Case from Iran

Bijan Keikhaei Dehdezi[1], Farideh Ghanbari Mardasi[1], Arta Farhadi Kia[2], Roya Salehi Kahyesh[1], Ali Keikhaei Dehdezi[3], Ladan Mafakher[1], Marzieh Abbasi Nasab[1]

[1]Thalassemia and Hemoglobinopathy Research Center, Health Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
[2]Medical Point Hospital, Izmir, Turkey
[3]University of Sheffield, UK

Received: 2026/07/19
Accepted: 2026/09/22

http://dx.doi.org/10.61186/bloodj.22.1.19

Citation:
Keikhaei Dehdezi B, Ghanbari Mardasi F, Farhadi Kia A, Salehi Kahyesh R, Keikhaei Dehdezi A, Mafakher L, Abbasi Nasab M. Homozygous Hemoglobin Constant Spring Presenting in Adulthood: A Rare Familial Case from Iran. J Iran Blood Transfus. 2026: 23 (3): 232-240

Correspondence: Salehi Kahyesh, Assistant Professor of Thalassemia & Hemoglobinopathy Research Center, Health Research Institute, Ahvaz Jundishapour University of Medical Sciences.
P.O.Box: 6138933333, Ahvaz, Iran.
Tel: (+98613) 33750416
E-mail:
royaarta@yahoo.com

ABSTRACT

Background and Objectives

Hemoglobin Constant Spring or HbCS is a rare non-deletional α-thalassemia variant arising from a point mutation in the termination codon of the HbA_2 gene (c.427T>C), resulting in the production of an elongated, unstable 173-amino-acid alpha-globin chain. This structural instability contributes to chronic hemolysis and ineffective erythropoiesis. Although most reported cases involve heterozygous carriers or compound heterozygotes, homozygous HbCS is exceptionally rare and has traditionally been associated with severe clinical manifestations including transfusion-dependent anemia, and complications presenting in infancy or early childhood. This study reports a familial case of homozygous HbCS in two generations of an Iranian family, characterized by late-onset presentation and a mild-to-moderate clinical phenotype.

Materials and Methods

We evaluated two related adult male patients, a 72-year-old father and his 47-year-old son, for longstanding fatigue and splenomegaly. We performed hematological assessments, hemoglobin electrophoresis, and molecular analyses, including gap-PCR for common α-thalassemia deletions and direct DNA sequencing (Sanger sequencing) of globin genes.

Results

Hematological evaluation revealed mild microcytic hypochromic anemia, with hemoglobin levels of 11.5 g/dL in the father and 11.2 g/dL in the son. Furthermore, MCV values were measured; 77.8 fL and 78.8 fL, in the father and the son, respectively. Hemoglobin electrophoresis demonstrated an HbCS fraction of 4.7% and 5.8% in the father and son, respectively. The father underwent a successful splenectomy for symptomatic splenomegaly. Molecular sequencing confirmed the homozygous c.427T>C (p.Ter143 Glnext∗31) mutation in the HbA_2 gene in both patients, in the absence of concurrent β-globin gene mutations. In addition, both individuals carried heterozygous XmnI polymorphism.

Conclusions

This familial case demonstrates that homozygous HbCS does not necessarily associated with a severe, life-limiting pediatric disorder and may remain undiagnosed until late adulthood, with an indolent, mild clinical course. Given its potential to be misdiagnosed as iron deficiency anemia, due to electrophoretic co-migration, molecular testing of α-globin genes is essential in patients with unexplained microcytic anemia and splenomegaly, particularly in regions with high rates of consanguineous marriage. Accurate molecular diagnosis is pivotal for appropriate clinical management, cascade screening of at-risk relatives, and informed prenatal genetic counseling.

Keywords: Hemoglobinopathies; alpha-Thalassemia; Anemia, alpha-Globin

Copyright © 2025 Journal of Iranian Blood Transfusion, Published by Blood Transfusion Research Center.
This work is licensed under a Creative Common Attribution-Non Commercial 4.0 International license.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-18]

خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۲۳ شماره ۳ پائیز ۱۴۰۵ (۲۴۰-۲۳۲)

گزارش مورد

هموگلوبین کنستانت اسپرینگ هموزیگوت با تظاهر در بزرگسالی: گزارش یک مورد نادر خانوادگی از ایران

بیژن کیخایی دهدزی[۱]، فریده قنبری مرداسی[۲]، آرتا فرهادی کیا[۳]، رویا صالحی کهیش[۴]، علی کیخایی دهدزی[۵]، لادن مفاخر[۶]، مرضیه عباسی نسب[۷]

۱- فوق تخصص خون و سرطان کودکان ـ استاد مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی ـ پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز ـ اهواز ـ ایران
۲- PhD ژنتیک پزشکی ـ استادیار مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی ـ پژوهشکده سلامت دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز ـ اهواز ـ ایران
۳- پزشک عمومی ـ بیمارستان مدیکال پوینت ـ ازمیر ـ ترکیه
۴- PhD انگل‌شناسی ـ استادیار مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی ـ پژوهشکده سلامت دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز ـ اهواز ـ ایران
۵- دانشجوی پزشکی ـ دانشگاه شفیلد انگلستان
۶- PhD زیست فناوری دارویی ـ استادیار مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی ـ پژوهشکده سلامت دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز ـ اهواز ـ ایران
۷- کارشناس ارشد آموزش پزشکی ـ مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی ـ پژوهشکده سلامت دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز ـ اهواز ـ ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۴/۲۸
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۶/۳۱

http://dx.doi.org/10.61186/bloodj.22.1.19

Citation:
Keikhaei Dehdezi B, Ghanbari Mardasi F, Farhadi Kia A, Salehi Kahyesh R, Keikhaei Dehdezi A, Mafakher L, Abbasi Nasab M. Homozygous Hemoglobin Constant Spring Presenting in Adulthood: A Rare Familial Case from Iran. J Iran Blood Transfus. 2026: 23 (3): 232-240

نویسنده مسئول:
دکتر رویا صالحی کهیش. استادیار مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی ـ پژوهشکده سلامت دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور ـ اهواز ـ ایران
صندوق پستی: ۶۱۳۸۹۳۳۳۳۳
E-mail: *royaarta@yahoo.com*

کد اخلاق:
IR.AJUMS.REC.1404.467

چکیده

سابقه و هدف

هموگلوبین کنستانت اسپرینگ (HbCS)، یک نوع آلفا-تالاسمی غیر حذفی غیر متداول ناشی از جهش نقطه‌ای در کدون خاتمه ژن HbA_2 *(c.427T>C)* است که منجر به تولید یک زنجیره نادر، ناپایدار و با طول ۱۷۳ اسید آمینه می‌شود. این ناپایداری سبب همولیز مزمن و اریتروپوئز ناکارآمد می‌گردد. اغلب موارد گزارش شده به صورت هتروزیگوت یا هتروزیگوت مرکب هستند؛ در حالی که فرم هموزیگوت بسیار نادر بوده و بر اساس متون کلاسیک، با تظاهرات بالینی شدید، کم‌خونی وابسته به تزریق خون و عوارض زودرس در دوران نوزادی یا اوایل کودکی همراه است. هدف این مطالعه، معرفی نخستین مورد خانوادگی HbCS هموزیگوت با تظاهر دیرهنگام و فنوتیپ بالینی خفیف تا متوسط در دو نسل از یک خانواده در ایران بود.

مورد

در یک مطالعه گزارش مورد، دو بیمار بزرگسال شامل یک پدر ۷۲ ساله و پسر ۴۷ ساله وی که با خستگی طولانی مدت و اسپلنومگالی مراجعه کرده بودند، را مورد بررسی قرار دادیم. ارزیابی‌های هماتولوژیک، الکتروفورز هموگلوبین و بررسی‌های مولکولی شامل gap-PCR برای حذف‌های شایع آلفا و تعیین توالی مستقیم DNA (Sanger sequencing) ژن‌های گلوبین انجام شد.

یافته‌ها

بررسی‌های هماتولوژیک نشان دهنده کم خونی میکروسیتیک هیپوکروم خفیف بود. هموگلوبین پدر و پسر به ترتیب ۱۱/۵ g/dL و ۱۱/۲ g/dL و مقادیر MCV به ترتیب ۷۷/۸ و ۷۸/۸ فمتولیتر بود. الکتروفورز هموگلوبین کسر HbCS را ۴/۷ ٪ در پدر و ۵/۸ ٪ در پسر نشان داد. پدر به دلیل اسپلنومگالی علامت‌دار تحت اسپلنکتومی موفق قرار گرفت. آنالیز توالی‌یابی، جهش هموزیگوت (p.Ter143Glnext*31) c.427T>C را در ژن HbA_2 در هر دو بیمار بدون جهش هم زمان در ژن بتا-گلوبین تأیید کرد. علاوه بر این، پلی‌مورفیسم XmnI به صورت هتروزیگوت شناسایی شد.

نتیجه گیری

این گزارش نشان می‌دهد که HbCS هموزیگوت لزوماً با بیماری شدید و ناتوان‌کننده دوران کودکی همراه نیست و ممکن است با سیر بالینی ملایم تا سنین کهنسالی ناشناخته باقی بماند. از آن جا که این واریانت اغلب به دلیل هم‌پوشانی الکتروفورتیک ممکن است به اشتباه کم خونی فقر آهن تفسیر شود، انجام آزمایش‌های مولکولی ژن‌های آلفا-گلوبین در بیماران مبتلا به کم‌خونی میکروسیتیک و اسپلنومگالی با علت ناشناخته، به ویژه در مناطق با شیوع بالای ازدواج‌های فامیلی، ضروری است. تشخیص دقیق مولکولی نقشی کلیدی در بهینه‌سازی درمان، غربالگری آبشاری اعضای خانواده و مشاوره ژنتیک پیش از تولد ایفا می‌کند.

کلمات کلیدی: هموگلوبینوپاتی‌ها، آلفا تالاسمی، کم‌خونی، آلفا گلوبین

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-18]

مقدمه

هموگلوبین کنستانت اسپرینگ (HbCS)، شایع‌ترین نوع آلفا-تالاسمی غیرحذفی است که در اثر جهش نقطه‌ای در کدون پایان ژن HbA_2 *(TAA→CAA)* ایجاد می‌شود. این جهش با جایگزینی اسید آمینه گلوتامین به جای کدون خاتمه، موجب ترجمه زنجیره آلفا-گلوبین طویل‌تر (با ۳۱ اسید آمینه اضافی) می‌گردد. ناپایداری شدید ساختاری این زنجیره و تخریب سریع mRNA، سنتز زنجیره آلفا را به شدت کاهش داده و با آسیب به غشای اریتروسیت، منجر به اریتروپوئز ناکارآمد و کم‌خونی همولیتیک مزمن می‌شود (۳-۱). با توجه به سهم بالاتر ژن HbA_2 در تولید زنجیره آلفا نسبت به HbA_1، جهش‌های این جایگاه تأثیر فنوتیپی بارزتری بر جای می‌گذارند (۴).

از نظر بالینی، HbCS طیف فنوتیپی بسیار متغیری را از ناقلین هتروزیگوت بدون علامت بالینی تا موارد شدید تالاسمی اینترمدیا و بیماری هموگلوبین H همراه با همولیز شدید و وابستگی به ترانسفوزیون نشان می‌دهد. از نظر اپیدمیولوژی، فراوانی آللی HbCS در جمعیت‌های بومی جنوب شرق آسیا (نظیر تایلند، لائوس و جنوب چین) بسیار بالا بوده و به ۱ تا ۸ درصد می‌رسد، در حالی که در خاورمیانه، حوزه مدیترانه و ایران بسیار نادر است و اغلب به دنبال ازدواج‌های فامیلی در کانون‌های جمعیتی خاص بروز می‌کند (۸-۵). HbCS با الگوی وراثت اتوزومال مغلوب منتقل می‌شود و بسته به برهم‌کنش‌های ژنتیکی، طیف فنوتیپی وسیعی ایجاد می‌کند؛ به طوری که حالت هتروزیگوت ($\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$) معمولاً فاقد علامت بالینی یا همراه با میکروسیتوز ملایم است، در حالی که تلاقی آن با حذف‌های دورشته‌ای آلفا منجر به بیماری هموگلوبین H غیر حذفی ($\alpha^{CS}\alpha/--$) می‌گردد که فنوتیپی به مراتب شدیدتر و همولیتیک‌تر از بیماری Hb H حذفی کلاسیک ($-\alpha/--$) با نیاز مکرر به ترانسفوزیون و اسپلنومگالی پیشرونده ایجاد می‌کند (۷، ۶، ۲). در این میان، فرم هموزیگوت ($\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$) HbCS پدیده‌ای بسیار نادر است که در متون کلاسیک با تظاهرات نوزادی شدید شامل هیدروپس فتالیس، زردی نوزادی و اسپلنومگالی توصیف شده و بقای این افراد تا سنین بزرگسالی با فنوتیپ خفیف به ندرت گزارش گردیده است (۶، ۳).

تشخیص HbCS در غربالگری‌های روتین هماتولوژی و الکتروفورزهای متداول هموگلوبین بسیار چالش برانگیز است؛ زیرا این واریانت ناپایدار بوده، در الکتروفورز استات سلولز یا HPLC به راحتی با HbA یا باندهای کروماتوگرافی تداخل می‌کند و فراکسیون اندک آن (اغلب زیر ۱ تا ۵ درصد) ممکن است به اشتباه کم‌خونی فقر آهن یا تالاسمی مینور تلقی گردد. از این رو، انجام روش‌های تشخیصی مولکولی شامل Gap-PCR برای رد حذف‌های بزرگ و توالی‌یابی مستقیم سانگر ژن‌های آلفا-گلوبین به عنوان استاندارد طلایی و رویکردی حیاتی جهت تشخیص قطعی و پیشگیری از درمان‌های اشتباه آهن به شمار می‌رود (۱۰-۸).

در این بررسی، دو بیمار بزرگسال با تشخیص فرم هموزیگوت HbCS ، یک پدر ۷۲ ساله و پسر ۴۷ ساله‌اش، گزارش شدند که هر دو با خستگی طولانی مدت و بزرگ شدن طحال مراجعه نمودند. تا آن جا که می‌دانیم، این موارد اولین موارد گزارش شده ایرانی از HbCS هموزیگوت هستند. این مشاهدات، ارزش در نظر گرفتن گونه‌های غیر حذفی آلفا-گلوبین در بررسی کم‌خونی میکروسیتیک با علت ناشناخته، ضرورت روش‌های مولکولی برای تشخیص قطعی و احتمال اینکه HbCS هموزیگوت ممکن است با فنوتیپ خفیف‌تری نسبت به توصیفات مرسوم ارائه شود را برجسته می‌کند.

معرفی مورد

شرح حال بالینی و معاینات فیزیکی (Clinical History & Physical Examination):

دو بیمار بزرگسال (یک پدر ۷۲ ساله و پسر ۴۷ ساله‌اش) به دلیل خستگی طولانی مدت و بزرگی طحال به مرکز آموزشی درمانی شهید بقایی ۲ اهواز ارجاع شدند. هر دو بیمار پیش از این به ظن کم‌خونی فقر آهن بدون تشخیص قطعی تحت درمان با ترکیبات آهن قرار گرفته بودند، اما پاسخی دریافت نکرده بودند. در معاینه فیزیکی، پدر دارای اسپلنومگالی قابل توجه همراه با علائم فشاری در ربع فوقانی چپ شکم بود که در نهایت تحت عمل اسپلنکتومی موفقیت‌آمیز قرار گرفت. پسر دارای اسپلنومگالی خفیف‌تر و سیر بالینی کاملاً بی سر و صداتری بود.

یافته‌های هماتولوژیک و الکتروفورز هموگلوبین (Electrophoretic Findings & Hematologic):

ارزیابی‌های اولیه هماتولوژیک شامل شمارش کامل سلول‌های خون (CBC) و بررسی فراکسیون‌های

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-18]

هموگلوبین با روش الکتروفورز مویین (Capillary Electrophorsis) انجام شد. نتایج خون‌شناسی در هر دو بیمار، نشان‌دهنده کم‌خونی میکروسیتیک هیپوکروم خفیف بود. سطح هموگلوبین در پدر ۱۱/۵ g/dL (با MCV =۷۷/۸ fL و MCH =۲۵/۶ pg) و در پسر ۱۱/۲ g/dL (با MCV =۷۸/۸ fL و MCH =۲۴/۷ pg) ثبت گردید. بررسی فراکسیون‌های هموگلوبین، کسر غیر طبیعی HbCS را به میزان ۴/۷٪ در پدر و ۵/۸٪ در پسر نشان داد (جدول ۱).

جدول ۱: یافته‌های خون‌شناسی در دو بیمار مبتلا به هموگلوبین کنستانت اسپرینگ هموزیگوت

یافته‌های خون‌شناسی	مقادیر مرجع	پدر	پسر
Hb (g/dL)	۱۳/۵-۱۷/۵	۱۱/۵	۱۱/۲
HbA (%)	۹۶/۵-۹۸/۵	۸۹/۹	۹۰/۸
HbA_2 (%)	۲/۵-۳/۵	۱/۵	۱/۵
HbF (%)	<۱	۲/۶	۱/۹
HbCS (%)	–	۴/۷	۵/۸
MCV (fL)	۸۰-۱۰۰	۷۷/۸	۷۸/۸
MCH (pg)	۲۷-۳۳	۲۵/۶	۲۴/۷
RBC ($\times 10^6/\mu L$)	۴/۵-۵/۵	۴/۵	۴/۵
LDH (U/L)	۱۴۰-۲۸۰	۳۶۰	۳۱۰
Total Bilirubin (mg/dL)	۰/۹-۱/۲	۱/۹	۱/۵
Serum Iron (µg/dL)	۶۰-۱۷۰	۱۱۰	۱۰۵
Ferritin (ng/mL)	۳۰-۳۰۰	۱۸۰	۱۶۰
XMN-1	–	+/–	+/–

Hb : هموگلوبین، HbA ، هموگلوبین بالغ، HbA_2 : هموگلوبین A2 ، HbF ، هموگلوبین جنینی، HbCS : هموگلوبین Constant Spring ، MCV : حجم متوسط گلبول‌های قرمز، MCH : هموگلوبین متوسط گلبول‌های قرمز، RBC : تعداد گلبول‌های قرمز، XMN-1 : پلی‌مورفیسم XmnI (هتروزیگوت، +/–).

یافته‌ها

یافته‌های ژنتیکی

تفسیر نتایج مولکولی و تعیین توالی سانگر :

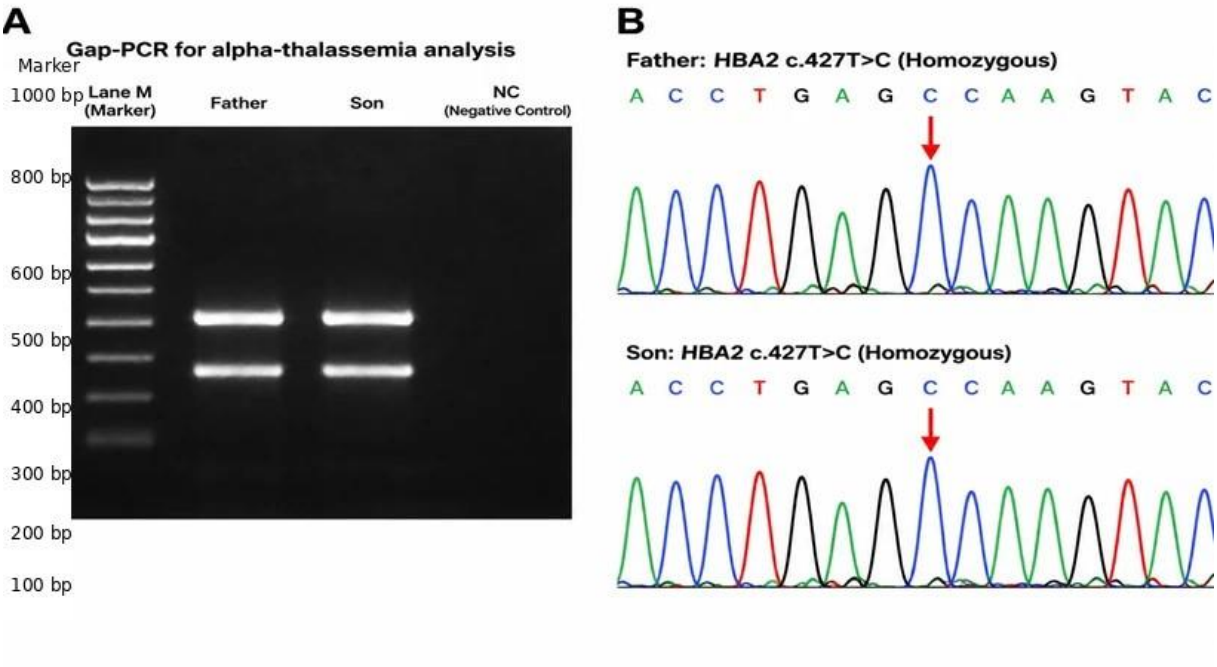
ارزیابی مولکولی با روش Gap-PCR برای بررسی حذف‌های شایع آلفا-گلوبین (--SEA, --MED, -$\alpha^{4.2}$, -$\alpha^{3.7}$) انجام شد. در الکتروفورز محصولات PCR ، عدم مشاهده باندهای مربوط به حذف‌های مذکور در کنار مشاهده باندهای کنترل داخلی، نشان‌دهنده نبود حذف‌های بزرگ بود که وضعیت «حفظ ساختار طبیعی خوشه ژنی (wild-type α-globin gene array) $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ را در هر دو بیمار تأیید کرد. پس از رد حذف‌های بزرگ، تعیین توالی مستقیم به روش سنگر (Sanger sequencing) بر روی نواحی کدکننده ژن‌های HbA_1 و HbA_2 انجام گرفت. کروماتوگرام‌های حاصل، حضور یک جهش انتقالی (transition) هموزیگوت c.427T>C (rs41464951) را در کدون پایان (اگزون ۳) ژن HbA_2 نشان داد (p.Ter143Glnext*31). عدم مشاهده سیگنال‌های ناخالص (Heterozygous peaks) و حضور تنها پیک موتانت در جایگاه c.427 ، وضعیت هموزیگوت واقعی ($\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$) را بدون جهش هم‌زمان در ژن‌های بتا-گلوبین یا HbA_1 اثبات نمود. این جهش منجر به ترجمه یک زنجیره آلفا-گلوبین طویل شده متشکل از ۱۷۲ اسید آمینه می‌شود (شکل ۱). هیچ‌گونه جهش هم‌زمانی در ژن‌های HbA_1 یا *HbB* شناسایی نشد که این امر مؤید ژنوتیپ هموزیگوت ($\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$) HbCS است. (شکل 1A). وجود یک پیک واحد و واضح در کروماتوگرام در جایگاه c.427، وضعیت هموزیگوت حقیقی ($\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$) را بدون وجود جهش‌های هم‌زمان در ژن‌های HbA_1 یا *HbB* تأیید نمود (شکل 1B).

شجره‌نامه:

والدین دارای نسبت فامیلی (خویشاوندی درجه اول/ دخترخاله-پسرخاله) بودند که توجیه ژنتیکی حضور این واریانت بسیار نادر در هر دو والد را فراهم می‌سازد. با توجه به ژنوتیپ هموزیگوت پسر، مادر از نظر ژنتیکی یک ناقل قطعی (Obligate Carrier) برای جهش HbCS ($\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$) تلقی می‌گردد؛ با این حال، به دلیل فوت مادر و عدم دسترسی بررسی ژنتیکی، نمونه خون مادر و سایر فرزندان خانواده در دسترس نبود. سایر اعضای خانواده طبق شرح حال فاقد علائم کم‌خونی شدید یا نیاز به بستری گزارش شدند. الگوی توارث اتوزومال مغلوب برای وضعیت هموزیگوت هموگلوبین «کانستنت اسپرینگ» (HbCS) در شکل ۲ نشان داده شده است.

این مطالعه مطابق با اصول اخلاقی مندرج در بیانیه هلسینکی انجام شده است. دستورالعمل توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز (کد اخلاقی IR.AJUMS.REC.1404.467) تأیید شده است. از هر دو بیمار رضایت کتبی آگاهانه برای انتشار جزئیات بالینی آن‌ها اخذ شد. تمام اطلاعات شناسایی با رعایت کامل محرمانگی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-18]

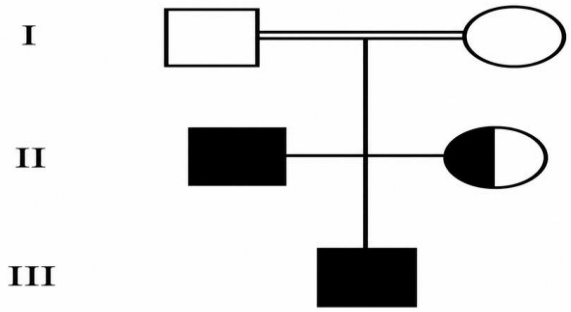


شکل ۱: یافته‌های تشخیص مولکولی در پدر و پسر.

(A): الکتروفورز ژل آگارز محصولات Gap-PCR که عدم وجود حذف‌های شایع آلفا-تالاسمی را در بیماران تأیید می‌کند) تأیید ژنوتیپ αα/αα در سطح حذف‌ها

لاین: M نشانگر وزن مولکولیDNA ؛ لاین ۱: پروباند (پدر)؛ لاین ۲: پسر مبتلا؛ لاین :NC کنترل منفی.

(B): الکتروفروگرام‌های توالی‌یابی سنگر (Sanger sequencing) مربوط به ژن HBA_2 که جهش انتقالی (transition) هموزیگوت c.427T>C (تبدیل TAA به CAA) را در کدون پایان (که با فلش قرمز مشخص شده است) در هر دو فردِ پدر (پنل بالا) و پسر (پنل پایین) نشان می‌دهد و تأییدکننده وضعیت هموزیگوت برای هموگلوبین Constant Spring (αCSα) است.



نمادها:

مربع، مرد؛ دایره، زن.

شکل ۲: شجره‌نامه خانوادگی. این شجره‌نامه الگوی توارث اتوزومال مغلوب برای وضعیت هموزیگوت هموگلوبین «کانستنت اسپرینگ» (HbCS) را نشان می‌دهد. فرد شاخص (II-1، مرد ۷۲ ساله) و پسرش (III-1، مرد ۴۷ ساله) هر دو مبتلا هستند (با ژنوتیپ هموزیگوت alphaCS) که با نمادهای کاملاً تیره مشخص شده‌اند. خط دوتایی نشان‌دهنده ازدواج فامیلی در نسل‌های مربوطه است که احتمال بالای به ارث رسیدن این ژنوتیپ هموزیگوت نادر را توجیه می‌کند.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-18]

حفظ شده و دسترسی به داده‌ها محدود به اعضای مجاز تیم تحقیقاتی بوده است.

بحث

جایگزینی c.427T>C در ژن HbA_2 باعث ایجاد یک زنجیره آلفا-گلوبین غیرطبیعی و طویل شده می‌شود. از نظر بیوشیمیایی، مولکول HbCS طویل‌شده نیمه‌عمر کوتاه‌تری دارد و پایداری حرارتی آن کاهش می‌یابد که هر دو عامل منجر به رسوب هموگلوبین در گلبول‌های قرمز می‌گردند. پیامدهای پاتوفیزیولوژیک بعدی شامل همولیز خفیف تا متوسط، افزایش استرس اکسیداتیو بر پیش‌سازهای اریتروئید و تسریع آپوپتوز در گلبول‌های قرمز بالغ است (۶-۴). تعیین توالی مستقیم سانگر (Sanger Sequencing) در بیماران مورد مطالعه ما، تبدیل کدون خاتمه طبیعی (TAA) به کدون کدکننده گلوتامین (CAA) را در اگزون ۳ ژن HbA_2 به صورت هموزیگوت تأیید کرد (p.Ter143Gln). از منظر بیولوژی مولکولی، این جهش سبب عبور ریبوزوم از کدون خاتمه طبیعی و ادامه فرآیند ترجمه در ناحیه غیر ترجمه شونده انتهایی ′۳-UTR به طول ۳۱ اسیدآمینه تا رسیدن به کدون پایان بعدی می‌شود. در نتیجه، یک زنجیره آلفا-گلوبین طویل شده حاوی ۱۷۲ اسیدآمینه (به‌جای ۱۴۱ اسیدآمینه طبیعی) سنتز می‌گردد (۴، ۳).

از نظر پیشینه بالینی، HbCS هموزیگوت معمولاً با عوارض بالینی قابل‌توجه در دوره جنینی یا اوایل کودکی همراه بوده و بقای بیماران تا سنین بزرگسالی با فنوتیپی نسبتاً خفیف، پدیده‌ای نادر به شمار می‌رود. بنابراین، گزارش این دو بیمار از اهمیت بالینی ویژه‌ای برخوردار است. چندین مکانیسم می‌توانند در تخفیف شدت بیماری در این افراد نقش داشته باشند؛ از جمله افزایش بیان جبرانی ژن HbA_1 ، پلی‌مورفیسم‌های نواحی تنظیمی بالادست مانند تقویت‌کننده HS-40 ، کاهش خروجی زنجیره ناپایدار HbCS در وضعیت پایا، اصلاح‌کننده‌های اپی‌ژنتیکی، و حضور پلی‌مورفیسم XMN-1 (+/-) که با تعدیل سطح HbF به حفظ نسبی تعادل زنجیره‌ها کمک می‌کند. کسرهای نسبتاً پایین HbCS مشاهده‌شده در هر دو بیمار (۴/۷٪ و ۵/۸٪) نیز مؤید دخالت مکانیسم‌های محافظتی در محدود کردن شدت فنوتیپ است (۷-۵).

از نظر اپیدمیولوژیک، HbCS بیشترین شیوع را در آسیای جنوب شرقی (مانند تایلند، جنوب چین و ویتنام) دارد؛ جایی که میزان شیوع ناقلی در آن می‌تواند به ۱ تا ۶ درصد برسد. در خاورمیانه و به‌ویژه در ایران، اگرچه جهش‌های حذفی (عمدتاً $-\alpha^{3.7}$)، بخش عمده‌ای از موارد آلفا-تالاسمی را تشکیل می‌دهند، اما HbCS به عنوان یکی از شایع‌ترین جهش‌های غیر حذفی شناخته می‌شود. مرورهای نظام‌مند ملی و مطالعات چندمرکزی نشان می‌دهند که HbCS تقریباً ۲/۸ تا ۳/۴ درصد از آلل‌های جهش یافته آلفا-گلوبین را در ایران به خود اختصاص داده و در کنار جهش‌های $\alpha^{-\Delta nt}$ و جهش‌های سیگنال PolyA، در زمره مهم‌ترین واریانت‌های غیر حذفی قرار دارد. در جنوب غربی ایران و استان خوزستان، جهش‌های غیرحذفی آلفا-تالاسمی نقش مهمی در بروز فنوتیپ‌های تالاسمی حدواسط (Intermediate) ایفا می‌کنند؛ هرچند موارد هموزیگوت به دلیل شیوع نسبتاً کمتر ناقلی در مقایسه با جمعیت‌های آسیای جنوب شرقی، بسیار نادر هستند (۹، ۸). گزارش حاضر از جنوب غربی ایران ممکن است منعکس کننده اختلاط ژنتیکی تاریخی، یک رویداد جهشی پراکنده یا تأثیر خویشاوندی منطقه‌ای باشد که احتمال وراثت هموزیگوت را برای آلل‌های با فراوانی کم افزایش می‌دهد. اکثر موارد منتشر شده HbCS، حاملان هتروزیگوت یا هتروزیگوت‌های مرکب با حذف‌های آلفا-تالاسمی ($\alpha^{3.7}$ یا $\alpha^{4.2}$) با فنوتیپ‌هایی از کم‌خونی بدون علامت تا متوسط یا شدید بودند. HbCS هموزیگوت خالص که به بزرگسالی می‌رسد، نادر است و تشخیص آن در یک خانواده واحد در طول دو نسل به ویژه قابل توجه است. این الگو نشان دهنده سهم عوامل تعدیل کننده در سطح ژنومی یا اپی ژنتیکی است (۱۰، ۷).

تظاهر فنوتیپی HbCS بسته به دوز ژن و هموگلوبینوپاتی‌های هم زمان (که فرد هم‌زمان به ارث برده است) به طور قابل‌توجهی متغیر است:

وضعیت هتروزیگوت: ($\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$) افراد ناقل معمولاً بدون علامت هستند یا در مرز ابتلا به میکروسیتوز/هیپوکرومی قرار دارند. سطح هموگلوبین جهش‌یافته معمولاً کمتر از ۱ تا ۲ درصد است و اغلب در آزمایش‌های روتین الکتروفورز هموگلوبین یا HPLC تشخیص داده نمی‌شود، مگر اینکه از آنالیز مولکولی با وضوح بالا یا الکتروفورز مویرگی استفاده شود.

وضعیت هتروزیگوت مرکب همراه با حذف‌های ژنی-α^0 تالاسمی: ($\alpha^{CS}\alpha/$--) این وضعیت منجر به بیماری هموگلوبین H-Constant Spring (Hb H-CS) می‌شود. شایان ذکر است که Hb H-CS سیر بالینی به مراتب

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-18]

شدیدتری نسبت به بیماری کلاسیک Hb H ناشی از حذف ژنی (α-/--) دارد. ویژگی‌های این بیماری شامل کم‌خونی همولیتیک شدید، بزرگ‌شدگی قابل‌توجه کبد و طحال (هپاتواسپلنومگالی) و تمایل بیشتر به وابستگی به تزریق خون است. وضعیت هموزیگوت ($\alpha^{CS}\alpha/\alpha^{CS}\alpha$): برخلاف هموزیگوت α^{+}-تالاسمی ناشی از حذف ژنی (α-/α-) که تنها موجب کم‌خونی میکروسیتیک خفیف و بدون علامت می‌شود، HbCS هموزیگوت به عنوان یک اختلال همولیتیک متمایز عمل می‌کند. بیماران با علائمی همچون کم‌خونی همولیتیک مزمن (جبران‌شده یا خفیف تا متوسط)، اسپلنومگالی، رتیکولوسیتوز و افزایش سطح بیلی‌روبین مراجعه می‌کنند (۱۱، ۱۰). یافته‌های ما در این گزارش خانوادگی که در آن پدر مسن‌تر دچار اسپلنومگالی شدید و نیازمند عمل اسپلنکتومی (برداشتن طحال) بوده و پسر ،بیماری خفیف‌تری داشته است، نمونه‌ای از این تنوع فنوتیپی گسترده است؛ تنوعی که می‌تواند در بزرگسالی، تابلوی بالینی کم‌خونی فقر آهن مقاوم به درمان یا وضعیت‌های همولیتیک مزمن با علت ناشناخته را تقلید کند.

هر دو بیمار در این گزارش، کم خونی خفیف و بزرگی طحال مطابق با همولیز مزمن درجه پایین را نشان دادند. اسپلنکتومی پدر، علائم فشاری او را تسکین داد و خستگی را کاهش داد، اگرچه سطح هموگلوبین او تا حد زیادی بدون تغییر باقی ماند. الگویی که سهم جداسازی طحالی گلبول‌های قرمز ناپایدار را در کم‌خونی مرتبط با HbCS برجسته می‌کند. سابقه طولانی تشخیص اشتباه در هر دو بیمار، نشان دهنده یک مشکل تشخیصی شناخته‌شده است: HbCS اغلب با HbA در الکتروفورز معمولی و HPLC مهاجرت می‌کند، بنابراین تشخیص قطعی در نهایت به آزمایش مولکولی بستگی دارد (۱۲، ۱۱). طحال در چنین شرایطی نقش دوگانه‌ای ایفا می‌کند. به عنوان محل خون‌سازی خارج از مغز استخوان و به عنوان اندام اصلی تخریب گلبول‌های قرمز ناپایدار و در بیماران منتخب، اسپلنکتومی می‌تواند تسکین علائم قابل توجهی را فراهم کند. فنوتیپ نسبتاً خفیف بیماران با اکثر گزارش‌های قبلی از گروه‌های آسیایی در تضاد است و دوباره احتمال مکانیسم‌های جبرانی، از جمله افزایش بیان HbA_1 یا پلی‌مورفیسم‌های مطلوب HS-40 را مطرح می‌کند. از دیدگاه تشخیصی، gap-PCR، ARMS-PCR و توالی‌یابی Sanger هم‌چنان ابزارهای ضروری هستند، زیرا روش‌های معمول الکتروفورز اغلب در شناسایی قابل اعتماد HbCS شکست می‌خورند (۸). اگرچه ارزیابی‌های معمول هماتولوژیک و الکتروفورز هموگلوبین، ظن ابتلا به یک هموگلوبینوپاتی غیر معمول را ایجاد کردند، اما تعیین ماهیت دقیق آن تنها از طریق آنالیز مولکولی مستقیم میسر شد. در بیماران مورد بررسی ما، توالی‌یابی ژن HbA_2 تشخیص را قطعی کرد. اگرچه HbCS هموزیگوت طیف بالینی گسترده‌ای را در بر می‌گیرد، اما HbCS هموزیگوت خالص که به بزرگسالی می‌رسد، نادر است و تشخیص آن در یک خانواده واحد در طول دو نسل به ویژه قابل توجه است. برخلاف اکثر گزارش‌های پیشین از ایران که عمدتاً بر شیوع ژنتیکی آلفا-تالاسمی یا تظاهرات شدید بیماری مرکب هتروزیگوت Hb H-CS تأکید داشته‌اند، مطالعه حاضر شرحی بالینی و دقیق از وضعیت هموزیگوت HbCS ارائه می‌دهد. در متون علمی پیشین، جهش‌های HbCS اغلب بر اساس فراوانی آللی در سطح جمعیت طبقه‌بندی می‌شدند (۹، ۸)، اما یافته‌های ما کانون توجه را به سمت مدیریت بالینی بزرگسالان دارای وضعیت هموزیگوت سوق می‌دهد. مستندسازی این مورد خانوادگی که دو نسل را در بر می‌گیرد، سهمی ارزشمند در حوزه بالینی محسوب می‌شود و نشان می‌دهد که وضعیت هموزیگوت HbCS صرفاً یک یافته ژنتیکی نیست، بلکه یک موجودیت بالینی متمایز است که می‌تواند موجب همولیز مزمن و آسیب‌شناسی قابل توجه طحال شود؛ وضعیتی که اغلب به اشتباه به عنوان کم‌خونی فقر آهن مقاوم به درمان تشخیص داده می‌شود. بدین ترتیب، این گزارش به پزشکان فعال در مناطق با شیوع بالای هموگلوبینوپاتی یادآوری می‌کند که در تشخیص افتراقی بزرگ‌شدگی طحال (اسپلنومگالی) و کم‌خونی با علت نامشخص در بزرگسالان، انواع غیرحذفی (non-deletional) آلفا-تالاسمی را نیز مد نظر قرار دهند.این موارد اهمیت غربالگری خانواده را برجسته می‌کند، به ویژه در جمعیت‌های خویشاوندی که در آن‌ها دو آلل جهش‌یافته ممکن است به صورت ناشناخته منتقل شوند. HbCS هموزیگوت خالص که به بزرگسالی می‌رسد، نادر است و تشخیص آن در یک خانواده واحد در طول دو نسل به ویژه قابل توجه است.

محدودیت‌های مطالعه (Study Limitations) :

با توجه به ماهیت مطالعه حاضر به عنوان یک گزارش موردی خانوادگی، چندین محدودیت متودولوژیک و

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-18]

تشخیصی باید مد نظر قرار گیرد:
۱. عدم دسترسی به نمونه‌های سایر اعضای خانواده: علی‌رغم تأیید انتقال بین نسلی در پدر و پسر، عدم دسترسی بالینی به سایر بستگان درجه یک (از جمله مادر، خواهر/برادران و فرزندان) مانع از ترسیم کامل شجره‌نامه ژنتیکی و بررسی وضعیت هتروزیگوتی یا سایر ترکیبات آللی در کل شجره خانوادگی گردید.
۲. محدودیت در ارزیابی‌های پیشرفته رونویسی و تنظیمی: در این گزارش، هموزیگوتی واریانت Hb Constant Spring با روش‌های Gap-PCR و توالی‌یابی سنگر تأیید شد. با این‌حال، سنجش کمی بیان ژن‌های HbA_1 و HbA_2 با روش RT-qPCR انجام نشد؛ بنابراین، میزان بیان و پایداری رونوشت‌های این ژن‌ها بررسی نگردید. هم‌چنین، نواحی تنظیمی دوردست خوشه آلفاگلوبین، از جمله عنصر تقویت‌کننده اصلی آن، MCS-R2 که با نام HS-40 نیز شناخته می‌شود، توالی‌یابی نشدند. از این‌رو، نقش احتمالی تغییرات در بیان ژن یا نواحی تنظیمی در تعدیل فنوتیپ بالینی بیماران قابل ارزیابی نبود. بررسی این عوامل در مطالعات آینده می‌تواند به روشن‌شدن علت تفاوت فنوتیپی در افراد دارای ژنوتیپ مشابه کمک کند.

نتیجه‌گیری

گزارش این مورد خانوادگی (پدر و پسر) نشان داد که فنوتیپ بالینی هموزیگوت Hb Constant Spring همواره با تظاهرات شدید بالینی و محدودکننده زندگی در دوران کودکی همراه نیست و می‌تواند تا سنین کهنسالی با علائمی خفیف و قابل تحمل مانند خستگی مزمن و اسپلنومگالی با سیر کند، تشخیص‌نداده باقی بماند. از آن جا که این واریانت هموگلوبین به دلیل مهاجرت هم زمان با HbA در الکتروفورزهای معمولی و HPLC روتین اغلب شناسایی نمی‌شود، غربالگری‌های هماتولوژیک استاندارد ممکن است به تشخیص اشتباه کم‌خونی فقر آهن منجر شوند. از این رو، در بیماران مبتلا به کم‌خونی میکروسیتیک هیپوکرومیک و اسپلنومگالی با علت نامشخص (به ویژه در صورت عدم پاسخ به درمان‌های فقر آهن و در بستر ازدواج‌های فامیلی در ایران)، بررسی مولکولی ژن‌های آلفا-گلوبین مانند Sanger sequencing و gap-PCR ضروری است. شناسایی دقیق این ژنوتیپ علاوه بر بهینه‌سازی مدیریت بالینی بیمار، برای ارائه مشاوره ژنتیک و غربالگری اعضای خانواده جهت پیشگیری از تولد موارد شدید هموزیگوت در نسل‌های بعدی اهمیت حیاتی دارد.

محدودیت‌های مالی:

علی‌رغم اهمیت بالینی یافته‌های ما، باید محدودیت‌های خاصی را نیز در نظر گرفت. حجم نمونه کوچک، قدرت آماری مقایسه‌های زیر گروهی را محدود می‌کند و ممکن است تعمیم‌پذیری نتایج را کاهش دهد. مطالعات چند مرکزی بزرگتر برای اعتبارسنجی این یافته‌ها و روشن‌تر کردن همبستگی‌های ژنوتیپ-فنوتیپ مورد نیاز است.

حمایت مالی

این تحقیق بدون حمایت مالی و هزینه انجام شده است.

ملاحظات اخلاقی

این تحقیق با کد اخلاق IR.AJUMS.MEDICINE.REC.1403.039 در دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز ثبت شده است.

عدم تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ تضاد منافعی ندارند.

نقش نویسندگان

دکتر بیژن کیخایی دهدزی: مجری پروژه
دکتر فریده قنبری مرداسی: جمع‌آوری داده‌ها
دکتر آرتا فرهادی‌کیا: آنالیز داده‌ها
دکتر رویا صالحی کهیش: ناظر اصلی پروژه، نظارت اصلی بر پروژه و بازبینی علمی مقاله
دکتر علی کیخایی دهدزی: مشارکت در تفسیر یافته‌ها
دکتر لادن مفاخر: بازبینی علمی مقاله
مرضیه عباسی‌نسب: همکاری در گردآوری و سامان‌دهی داده‌ها و آماده‌سازی مقاله

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله، از بیماران و اعضای خانواده آن‌ها به خاطر همکاریشان، کارکنان آزمایشگاه ژنتیک بیمارستان شفا به خاطر کمک فنی‌شان در انجام تجزیه و تحلیل‌های و هم‌چنین از مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان بقایی ۲ اهواز به خاطر حمایتشان در طول مطالعه تشکر می‌کنیم. نویسندگان اعلام می‌کنند که این تحقیق هیچ

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-18]

کمک مالی خاصی از هیچ سازمان تأمین مالی در بخش‌های دولتی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

این مطالعه در دانشگاه جندی شاپور اهواز تصویب شده است. نویسندگان این مقاله، از کارکنان بانک خون و مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان بقایی ۲ اهواز به دلیل همکاری صمیمانه در اجرای این پژوهش تشکر می‌نمایند.

References:

1- Higgs DR, Weatherall DJ. The alpha thalassaemias. Cell Mol Life Sci. 2009; 66(7): 1154-62.
2- Wongkhammul N, Khamphikham P, Maneekesorn S, Charoenkwan P. Revisiting hemoglobin constant spring: molecular insights, pathophysiological mechanisms, and clinical perspectives. Orphanet J Rare Dis. 2025; 20(1): 640
3- Komvilaisak P, Jetsrisuparb A, Fucharoen G, Komwilaisak R, Jirapradittha J, Kiatchoosakun P. Clinical course of homozygous hemoglobin Constant Spring in pediatric patients. J Pediatr Hematol Oncol. 2018; 40(5): 409-12
4- Milenković JM, Stojanović DR, Najdanović JG. Adaptation to Mediterranean and Black Sea environment: β-thalassemia and malaria. In: Çalişkan M, editor. Genetic Variation. London: IntechOpen; 2021. p: 1-22.
5- Panyasai S, Satthakarn S, Phasit A. Effective screening of hemoglobin Constant Spring and hemoglobin Paksé with several forms of α- and β-thalassemia in an area with a high prevalence and heterogeneity of thalassemia using capillary electrophoresis. Heliyon. 2023; 9(8):e19116.
6- Komvilaisak P, Jetsrisuparb A, Fucharoen G, Komwilaisak R, Jirapradittha J, Kiatchoosakun P. Presentation of compound heterozygous hemoglobin Constant Spring and hemoglobin Pakse in neonates. J Pediatr Hematol Oncol. 2019; 41(6): e413-5.
7- Sirilert S, Charoenkwan P, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, *et al.* Prenatal diagnosis and management of homozygous hemoglobin Constant Spring disease. J Perinatol. 2019; 39(7): 927-33.
8- Valaei A, Karimipoor M, Kordafshari A, Zeinali S. Molecular basis of α-thalassemia in Iran. Iran Biomed J. 2018 . 22(1): 6-14.
9- Keikhaei B, Slehi-Fard P, Shariati G, Khosravi A. Genetics of Iranian alpha-thalassemia patients: a comprehensive original study. Biochem genet. 2018; 56(5): 506-21
10- Jiang F, Xu LL, Chen GL, Zhou JY, Li J, Tang XW, *et al*. Hematological characteristics of Hb Constant Spring (HbA_2: c.427T>C) carriers in mainland China. Hemoglobin. 2020; 44(2):86-8.
11- Jaitheang J, Suksusut A, Settapiboon R, Amornsiriwat S, Sutcharitchan P, Uaprasert N, *et al*. Stability of Hemoglobin Constant Spring identified by capillary electrophoresis. Lab Med. 2023; 54(3): e91-4.
12- Wisedpanichkij R, Jindadamrongwech S, Butthep P. Identification of Hb Constant Spring (HbA_2: c.427T>C) by an automated high performance liquid chromatography method. Hemoglobin. 2015; 39(3): 190-5.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-18]