خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۴ شماره ۳ پاییز ۸۶ (۲۳۶-۲۳۱)

گزارش یک مورد فرم هتروزیگوت بتا تالاسمی و هموگلوبین لپور

دکتر آزیتا آذرکیوان[۱]، دکتر حسین نجم‌آبادی[۲]، فاطمه السادات استقامت[۳]، هاشم ایمانیان[۴]، سعیده ابراهیم‌خانی[۵]

چکیده

سابقه و هدف

تالاسمی،کم خونی ارثی است و در کشور ما شایع می‌باشد. در حال حاضر در برنامه کشوری پیشگیری از تولد بیمار تالاسمی، زوجین داوطلب ازدواج با آزمایش CBC مورد غربالگری قرار گرفته و بر حسب نتایج آزمایش اقدامات تکمیلی برای ایشان انجام می‌شود. بدین ترتیب با شناخت افراد ناقل تالاسمی، با آزمایش‌های پره ناتال از تولد بیمار جدید پیشگیری به عمل می‌آید.

مورد

کودکی ۲/۵ ساله با شکایت کم خونی و بررسی برای تالاسمی به درمانگاه تالاسمی مراجعه نمود. در شرح حال، کودک فرزند اول یک خانواده جوان است، که در بررسی‌های غربالگری پیش از ازدواج، مادر مبتلا به تالاسمی مینور و پدر دارای هموگلوبین G یا D بوده که با مشاوره با هماتولوژیست نیاز به بررسی‌های پره‌ناتال را برای ایشان ضروری ندانسته و اطمینان داده بودند که مشکلی نخواهند داشت. بررسی‌های هماتولوژیک، آزمایش الکتروفورز هموگلوبین و بررسی ژنتیکی برای کودک و والدین درخواست شد. بررسی‌های هماتولوژیک در کودک نشانگر کم خونی و لام خون محیطی تغییرات شدید در مورفولوژی گلبول قرمز و شمارش رتیکولوسیت ۱۰٪ دال بر فعالیت مغز استخوان بود. در الکتروفورز هموگلوبین میزان هموگلوبین A ۱۵/۹٪ ، میزان هموگلوبین F ۷۹٪ و باند هموگلوبین G و D به میزان ۴/۱٪ بود. در بررسی ژنتیکی انجام شده، مادر IVS II-I/N و پدر Hb Lepor/N و HbD منفی و خود کودک Hb Lepor/IVS II-I بود. تشخیص، فرم هتروزیگوت بتا تالاسمی و هموگلوبین لپور می‌باشد که از نظر فنوتیپی معادل تالاسمی اینترمدیا است.

نتیجه گیری

با توجه به برنامه کشوری پیشگیری از بروز موارد جدید تالاسمی از طریق غربالگری زوجین داوطلب ازدواج که در کشور در حال انجام است، معرفی مورد فوق از این نظر حایز اهمیت است که همکاران پزشک و آزمایشگاهی بدانند، در الکتروفورز هموگلوبین باند هموگلوبین لپور با باند هموگلوبین G و D بر هم منطبق هستند و با روش آزمایشگاهی قابل افتراق از هم نیستند. لذا حداقل در جواب آزمایشگاه باید ذکر شود که ممکن است هموگلوبین لپور هم در تشخیص افتراقی با هموگلوبین G و D باشد و یا اگر موردی از هموگلوبین G و D مشاهده شد و فرد در موقعیت ازدواج با فردی از هموگلوبینوپاتی‌های دیگر بود، باید حتماً احتمال وجود هموگلوبین لپور را در نظر بگیریم.

کلمات کلیدی: هموگلوبین لپور، تالاسمی، تشخیص افتراقی

تاریخ دریافت: ۸۵/۶/۶
تاریخ پذیرش: ۸۶/۸/۱۶

۱- مؤلف مسؤول: فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان ـ استادیار مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران ـ صندوق پستی: ۱۱۵۷-۱۴۶۶۵
۲- PhD ژنتیک انسانی ـ استاد مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و آزمایشگاه ژنتیک دکتر کریمی‌نژاد
۳- فوق لیسانس ژنتیک ـ مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی
۴- کارشناس بیوتکنولوژی ـ آزمایشگاه ژنتیک دکتر کریمی‌نژاد
۵- کارشناس ارشد سلولی مولکولی ـ آزمایشگاه ژنتیک دکتر کریمی‌نژاد

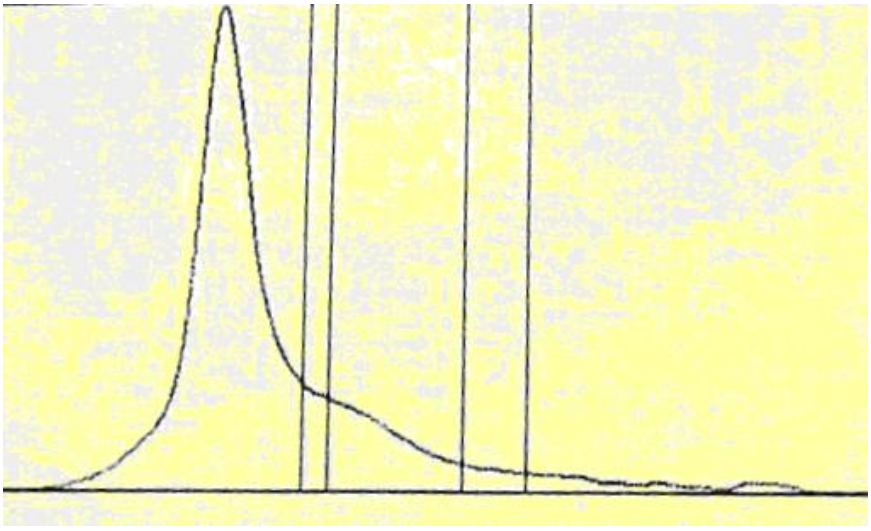
[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-06-23]

گزارش مورد

کودک ۲/۵ ساله‌ای با شکایت کم خونی به درمانگاه تالاسمی مراجعه نمود. در بررسی کودک، وزن ۱۰/۵ کیلو، علایم کم خونی خفیف در مخاط‌ها بدون بزرگی کبد و طحال دیده شد. کودک تا به حال تزریق خون نداشته است. در شرح حال خانواده، کودک فرزند اول یک خانواده جوان(از نواحی جنوب غربی کشور) است. در بررسی‌های غربالگری پیش از ازدواج، مادر مبتلا به تالاسمی مینور و پدر دارای هموگلوبین D یا G بوده که با هماتولوژیست مشاوره نموده، نیاز به بررسی‌های پره‌ناتال را برای ایشان ضروری ندانسته‌اند و اطمینان داده بودند که مشکلی نخواهند داشت. بررسی‌های هماتولوژیک، آزمایش الکتروفورز هموگلوبین اولیه و بررسی ژنتیکی برای کودک و والدین درخواست شد(چون هدف این مقاله تاکید بر شناسایی موارد هموگلوبینوپاتی است و بیشتر جنبه تذکر بالینی دارد لذا از جزئیات روش‌های آزمایشگاهی صرفه نظر شده است).

جدول ۱: اطلاعات هماتولوژیک کودک و والدین

آزمایش	کودک	مادر	پدر
گلبول سفید mm^3	۱۴،۰۰۰	۷۰۰۰	۶۳۰۰۰
گلبول قرمز mm^3	۳/۷۴	۵/۸۳	۵/۸۳
هموگلوبین gr/dl	۸/۸	۱۰/۹	۱۳/۶
حجم متوسط گویچه‌ای fl	۷۲/۶	۶۲	۷۲/۸
حجم متوسط هموگلوبین pg/dl	۲۳/۵	۱۹	۲۳/۳
پلاکت mm^3	۳۵۶۰۰۰	۱۸۰۰۰۰	۲۵۶۰۰۰
رتیکولوسیت	۱۰	۱/۳	۱/۷
فریتین ng/dl	۲۲۷	۴۱	۱۸۷



FRACTION	%	NORM%
A1	85.40	95-100
F	2.3	0-2
S-D or G	10.20	0-0
A2	2.10	0-3.5

شکل ۱: الگوی الکتروفورز پدر

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-06-23]

جدول ۲: اطلاعات الکتروفورز اولیه و آزمایش‌های تکمیلی در بیمار و خانواده

آزمایش	کودک	مادر	پدر
درصد هموگلوبین A	۱۵/۹	۹۴/۴	۸۵/۴
درصد هموگلوبین F	۷۹	۰/۵	۲/۳
درصد هموگلوبین A_2	۱/۲	۵/۱	۲/۱
درصد هموگلوبین S	منفی	–	منفی
هموگلوبین D یا G	۴/۱	–	۱۰/۲

بررسی‌های هماتولوژیک در جدول ۱ و الکتروفورز هموگلوبین کودک و والدین در جدول ۲ آمده است. علاوه بر این در لام خون محیطی کودک تغییرات شدید در مورفولوژی گلبول قرمز مشاهده شده بود. الکتروفورز پدر در شکل ۱(سلولز استات با pH قلیایی ۸/۴ : pH) نشان داده شده است. شکل ۲ نیز محصول آزمایش PCR روی ژل آگاروز ۲٪ می‌باشد(۱).

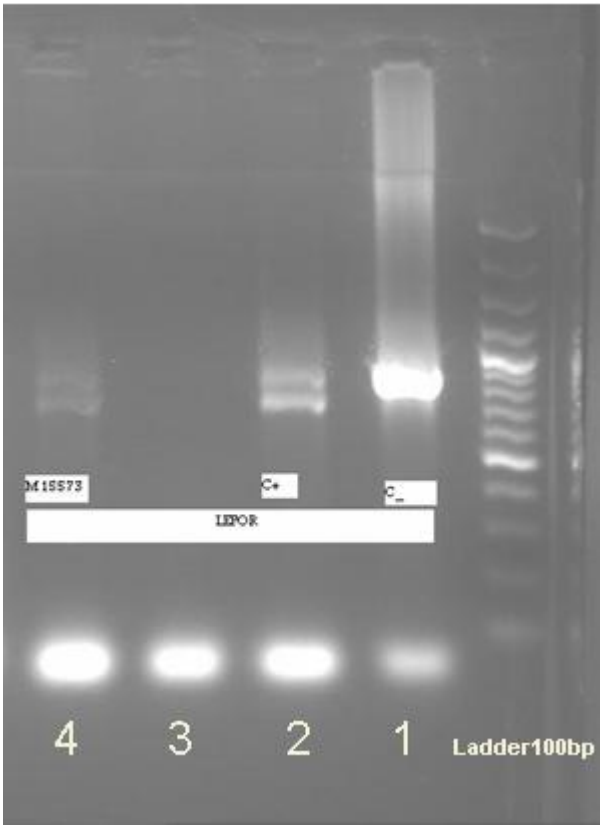
برای خانواده بررسی ژنتیکی انجام شد که نتایج به صورت زیر است:

مادر بیمار: IVS II-I/N

پدر بیمار: Hb D negative Hb Lepore/N

بیمار: Hb Lepore/IVS II-I

با مشاهده جواب آزمایش ژنتیک کودک، تشخیص فرم هتروزیگوت بتا تالاسمی و هموگلوبین لپور می‌باشد که از نظر فنوتیپی معادل تالاسمی اینترمدیا است. با توجه به آزمایش پدر، ژن لپور از طرف پدر به کودک رسیده است اما چون در الکتروفورز هموگلوبین، باند هموگلوبین G و D گزارش و اشاره به لپور نشده بود، لذا این مورد قابل تشخیص نبود، با توجه به اهمیت موضوع با همکاران آزمایشگاهی در مورد باند هموگلوبین G و D در الکتروفورز مشاوره شد. بدین صورت توضیح داده شد، که در آزمایش الکتروفورز هموگلوبین اولیه(سلولز استات با pH قلیایی ۸/۴ :pH) باند Hb D, G, S روی هم منطبق است که با آزمایش الکتروفورز تکمیلی با سیترات آگار و pH اسیدی و آزمایش حلالیت و آزمایش سیکلینگ، HbS از دو نوع دیگر افتراق داده می‌شود ولی هموگلوبین D, G را از هم نمی‌توان افتراق داد و وقتی در مورد هموگلوبین



شکل ۲: محصول آزمایش PCR روی ژل ۲٪ آگاروز. باند ۱ کنترل منفی، باند ۲ کنترل مثبت، باند ۳ بلانک و باند ۴ مربوط به پدر بیمار

لپور صحبت شد این چنین بحث شد که باند هموگلوبین لپور با باند Hb D, G بر هم منطبق هستند، اما به طریق آزمایشگاهی(روش الکتروفورز) قابل افتراق از هم نیستند.

بحث

هموگلوبین لپور فرمی از انواع هموگلوبینوپاتی‌ها است که در آن روی هم افتادگی(Crossing over) غیر همگن بین ژن بتا و دلتا روی دو کروموزوم رخ می‌دهد، به طوری که یک کروموزوم $(\delta\beta)^0$ و کروموزوم دیگر $(\delta\beta)^+$ می‌باشد(۲). بر حسب این که نقطه کراس‌اور در کدام قسمت دو ژن باشد، تاکنون سه فرم از هموگلوبین لپور گزارش شده است(هموگلوبین لپور بوستون، هلندیا، بالتیمور)(۳). افراد با فرم $(\delta\beta)^+$ هتروزیگوت، مشابه افراد بتا تالاسمی مینور دارای اندکس‌های گلبول قرمز پایین(pg MCH<۲۷ ، MCV< ۸۰ fl) می‌باشند. میزان HbA_2 در آن‌ها، کاهش دارد یا نرمال است و میزان HbF می‌تواند بین

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-06-23]

۵٪-۲٪ متغیر باشد(۴). ولی در فرم $(\delta\beta)^0$ هتروزیگوت علاوه بر علایم آزمایشگاهی فوق‌الذکر، میزان HbF بین ۲۰٪-۵٪ است(۴). هر یک از فرم‌های هموزیگوت موارد بالا با یکدیگر و یا در ترکیب با بتاتالاسمی(مینور)، می‌توانند از نظر فنوتیپی علایمی شبیه به تالاسمی ماژور یا اینترمدیا داشته باشند(۵).

تشخیص فرم هتروزیگوت در درجه اول شک بالینی به این شکل از تالاسمی و در درجه بعدی بررسی سنتز زنجیره‌های گلوبین(Globin chain synthesis) است که در این‌ها عدم تعادل زنجیره‌ای داریم(۲-۱/۴ α/β)(۵). این روش با دستگاه HPLC هم قابل تشخیص است و آنالیز DNA با روش‌های مولکولی در موارد مشکوک تشخیص قطعی را می‌دهد(۱۱-۷).

مطالعات مختلفی در کشور ما و سایر کشورها برای یافتن شیوع هموگلوبین لپور صورت گرفته است(۱۵-۱۲، ۱). دکتر نجم‌آبادی و همکاران در ۱۵۰۰ خانواده، هموگلوبین لپور را در ۳ مورد(۱۵/۷٪) گزارش کرده‌اند(۱).

با توجه به شیوع بیماری تالاسمی در کشور، برنامه کشوری پیشگیری از بروز موارد جدید تالاسمی از طریق غربالگری زوجین داوطلب ازدواج از سال ۱۳۷۵ در حال انجام است. در این برنامه زوجینی که هر دو تالاسمی مینور(HbA_2 >۳/۴٪) و یا اندکس‌های گلبول قرمز(MCV, MCH) کاهش یافته دارند(MCV< ۸۰ fl ، MCH<۲۷ pg)، جزو موارد مشکوک قرار می‌گیرند و برای آن‌ها مشاوره ویژه انجام می‌شود. در بیمار فوق، زوجین مورد مشاوره قرار گرفته بودند، اما چون پدر کودک در الکتروفورز هموگلوبین، باند Hb D,G داشته و از لحاظ تئوری این حالت با فرم تالاسمی مینور مشکلی نخواهد داشت، لذا در مشاوره به ایشان اطمینان خاطر داده شده بود که بچه‌دار شدن آن‌ها موردی نخواهد داشت. اما اگر در الکتروفورز ذکر می‌شد که ممکن است هموگلوبین لپور هم در تشخیص افتراقی با Hb D, G باشد، حداقل این زوج به مرکز ژنتیک معرفی می‌شدند و با آزمایش‌های پره ناتال از بروز مورد جدید تالاسمی جلوگیری می‌شد.

معرفی مورد فوق از این نظر حایز اهمیت است که همکاران پزشک و آزمایشگاهی بدانند در الکتروفورز هموگلوبین باند هموگلوبین لپور با باند Hb D, G بر هم منطبق هستند و از طریق آزمایشگاهی قابل افتراق از هم نیستند. لذا حداقل در جواب آزمایشگاه باید ذکر شود که ممکن است هموگلوبین لپور، در تشخیص افتراقی با Hb D, G باشد و یا اگر موردی از Hb D, G مشاهده شد و فرد در موقعیت ازدواج با فردی مبتلا به هموگلوبینوپاتی‌های دیگر بود، باید حتماً هموگلوبین لپور(یا سایر هموگلوبینوپاتی‌های مهم از نظر بالینی که ممکن است در یک باند الکتروفورز مشاهده شوند) را در گوشه ذهن داشته باشیم.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-06-23]

References :

1- Esteghamat F, Imanian H, Azarkeivan A, Banan M, Pourfarzad F, *et al*. Screening Iranian thalassemic families for the most common deletioons of the beta globin gene cluster. Hemoglobin 2007;31(4):463-469.
2- Weatherall DJ, Clegg JB, editors . The thalassemia syndromes. 2001. 4th edition. Oxford; Black well Science:630-6.
3- Rahbar S, Golban MN, Saoodi H. Hemoglobin Lepore Boston in two Iranian families. Blood 1974;43(1).
4- Galanello R, Eleftheriou A, Traeger SJ, Old J, Petrou M, *et al*. Prevention thalassemia and other hemoglobin disorders. TIF Publication 2003;1:34-60.
5- Emery, Rimons. Principles and practice of medical genetics. 14th edition. 2002 Churchil livingstone:1869-86.
6- Huisman TH, Carver MF. The beta and delta thalassemia repository . Hemoglobin 1998 2:169-95.
7- Galanello R, Satta S, Pirroni MG. Globin chain synthesis by HPLC in the screening of thalassemia syndromes. Hemoglobin 1998;22: 501-8.
8- Craig JE, Barnetson RA, Prior J, Raven JL, Thein SL. Rapid detection of deletions causing delta beta thalassemia and hereditary persistence of fetal hemoglobin by enzymatic amplification. Blood 1994;83(6):1673-82.
9- Galanello R, Barella S, Gasperini D. Evaluation of a newautomatic HPLC analyzer for thalassemia and hemoglobin variants screening. Journal of automated Chemistry 1995;17:73-76.
10- Ropero P, González FA, Sánchez J, Anguita E, Asenjo S, Del Arco A, *et al*. Identification of the Hb Lepore by HPLC. Hematologica 1999;84(12):1081-4.
11- Galanello R, Barella S, Ideo A. Genotype of subjects with borderline hemoglobine A2 levels: implication for beta thalassemia carrier screening. Amc J of Hemat 1994 46:79-81.
12- Shaji RV, Edison ES, Krishnamoorthy R, Chandy M, Srivastava A. Hb Lepore in the Indian population. Hemoglobin 2003;27(1):7-14.
13- Ferrara M, Matarese SM, Francese M, Borrelli B, Coppola L, *et al*. Hematological and Molecular analysis of beta thalassemia and Hb Lepore in Campania, Italy. Hemoglobin 2001;25 (1):29-34.
14- Setianingsih II, Williamson R, Marzuk S, Harahap A, Tamam M, Forrest S. Molecular Basis of beta thalassemia syndromes in Indonesia: applicaton to prenatal diagnosis. Mol Diagn 1998;3(1):11-9.
15- Efremov GD. Thalassemias and other hemoglobinopathies in the Republic of Macedonia. Hemoglobin 2007;31(1):1-15.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-06-23]

A case of Hemoglobin Lepore combined with beta thalassemia (heterozygote form)

Azarkeivan A.[1](MD), Najmabadi H.[2,3](PhD), Esteghamat F.[2](MS), Imanian H.[2](BS), Ebrahimkhani S.[3](MS)

[1] Iranian Blood Transfusion Organization – Research Center
[2]University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Genetic Research Center
[3]Karimi Nejad Genetic Labratoary

Abstract

Background and Objectives

Thalassemia is a congenital anemia which is endemic in our region. In our country the national prevention program is followed for the couples who want to get married to be screened via CBC test; then, according to the results, complementry tests are conducted. Through this program the carriers will be diagnosed and new cases might be avoided by prenatal diagnosis.

Case

We had a 2.5 year old patient with anemia who came to our thalassemia clinic for exact diagnosis. In her history, her mother had minor beta thalassemia and her father had Hb D or G in Hb electrophoresis pattern. Their hematology consultation before showed that their infant will not have any chance of being affected with major thalassemia. CBC, Hb electrophoresis (Cellulose Acetate pH:8.4) and molecular diagnosis of beta genes were performed for parents and the child. In hematological study, the patient had low Hb level, high reticoulocyte count (10%) and severe morphologic changes in smear. Hb electrophoresis pattern showed 15.9% HBA, 79 % HbF and 4.1% HbD or G. Genetic study showed IVS II-I/N for mother and Hb Lepore/N, Hb D negative for father. The patient was Hp Lepore/IVS II-I which is the combined form of Hb Lepore and β thalassemia mutation. The diagnosis indicated of hetrozygote β thalassemia and Lepore hemoglobin which is the same as intermedia thalassemia phenotype.

Conclusions

Hemoglobin Lepore is a variant of thalassemia syndrome with the crossing over of chromosome 11. In Hb electrophoresis, hemoglobin Lepore band is overlapped with Hb D or G and can not be differentiated by these laboratory methods. In our country, in screening program for prevention of thalassemia, we have many cases with thalassemia minor. Since Hb Lepore electrophoresis band overlaps with Hb D or G, in Hb D or G patients who want to get married with other hemoglobinopathy patients, the possibility for Hb Lepore to go undetected should be considered.

Key words*:* Hb Lepore, Thalassemia, Differential diagnosis
SJIBTO 2007; 4(3): 231-236

Received: 28 Sep 2006
Accepted: 7 Nov 2007

Correspondence: Azarkeivan A., Assistant professor in Haematology. IBTO-Research Center
P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821)22229674; Fax: (+9821)88601555
E-mail: *azarkeivan@ibto.ir*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-06-23]