

## گمخونی مسمومیت مزمن با سرب در يك فرد مبتلا به تالاسمی مینور

دکتر محمدعلی نیکخوب\*، دکتر سید نصرالله سیار\*\*، دکتر ملیحه طبیبی\*\*

وضعیت و دل درد که از یکسال قبل عارض بیمار شده در بیمارستان بستری شد. در حدود ۱۷ سال است که شغل بیمار سرب آب‌کنی است. بدین ترتیب که روزانه در حدود ۷ ساعت در کنار کوره سرب آب‌کنی مشغول کار میباشد. سرب‌ها را در قالب‌های مخصوص ریخته بصورت شمش و قطعات کوچک و بزرگ در آورده و برای فروش به بازار عرضه میکرده. البته از ۶ ماه قبل از بستری شدن که بیماری وی شدت یافته شغل سرب آب‌کنی را ترک کرده است. بیمار از ۲۰ سال قبل به تریاک معتاد میباشد.

در امتحان بالینی علاوه بر رنگ پریدگی پوست و مخاط که مبین یک گمخونی متوسط بود بیمار مختصری لاغر، بنظر می‌رسد (۵۱ کیلوگرم وزن با قد ۱۵۵ سانتی‌متر). در محل اتصال لته بروی دندانها حاشیه خاکستری روشنی روی لته‌های وی وجود داشت که نمودار خطوط سربی بود. در امتحان شکم ناحیه اپی‌گاستر با فشار کمی حساس و دردناک بود. بدیهی است که دل‌درد مورد شکایت بیمار از سه سال قبل شروع شده و گاه‌گاهی بشکل دردهای قولنجی عارض بیمار میگردد و این درد از نظم و دوره خاصی پیروی نمیکند. لمس کبد و طحال طبیعی بود و همچنین امتحان قلب و ریتمین و بویژه بیمار از نظر عصبی دقیقاً مورد بررسی قرار گرفت هیچ نوع اختلالی در دستگاه عصبی بیمار وجود نداشت فشار خون ۸۰/۱۲۰ و نبض ۹۵ قرعه در دقیقه.

یافته‌های آزمایشگاهی - امتحان خون - هموگلوبین ۷/۷ گرم در صد هماتوکریت ۲۵٪، گلبول سفید ۶۵۰۰ سگمانته ۰۵۷/۱۰۰، ائوزینوفیل ۰۱٪، منوسیت ۰۱۴٪، و لنفوسیت ۲۸٪، تعداد پلاکتها ۲۴۰۰۰ در میلی‌متر مکعب هیپوکرومی - آنیزوسیتوز

عمل سرب بر روی بدن انسان از زمانهای بسیار قدیم شناخته شده بطوریکه هیپوکرات شرح حال مردی را ذکر میکند که کاروی استخراج فلزات بوده و دچار دردهای قولنجی شکم شده است [۲]. مسمومیت با سرب بدو صورت ناگهانی و تدریجی ظاهر میکند. شکل ناگهانی آن بیشتر در بچه‌های کوچک دیده میشود که اسباب بازیهای حاوی مواد سربی (یا رنگ شده با مواد سربی) را به دهان خود برده و می‌جویند و یارنگهای (سربی) مبل و اثاثیه منزل را می‌سند. شکل مزمن و تدریجی بیشتر در کارگرانی دیده میشود که در صنایع سربی بکار اشتغال دارند [۳] مانند باتری‌سازها - کارگران صنایع اتومبیل و کشتی‌سازی (ولعاب‌کاران). تظاهرات بالینی مسمومیت با سرب متنوع میباشد و بطور کلی شامل دستگاههای عصبی - گوارشی - قلب و عروق و خون‌ساز است [۴]. و اولین علامت مسمومیت مزمن ضعف عمومی است و در مرحله بعد پیدایش دانه‌های بازوفیل در گلبولهای قرمز و خط آبی‌رنگ در روی لته‌ها میباشد تدریجاً تعداد گلبولهای سرخ با دانه‌های بازوفیل افزایش مییابد و علائم مسمومیت در دستگاههای دیگر نمودار شده و بیمار دچار گمخونی میشود. بیماری که ما معرفی میکنیم از این نظر جالب است که دچار تالاسمی مینور بوده و شغل سرب‌آب‌کنی را انتخاب کرده است. بعلاوه دستگاه خون‌ساز در اثر تالاسمی علائم خونی در نامبرده شدیدتر از تظاهرات مسمومیت در دستگاههای دیگر بدن بوده و برای مدت طولانی باقی مانده است.

### شرح حال بیمار

و - م ۴۵ ساله اهل اراک ساکن تهران بعلاوه گمخونی

\* گروه داخلی - مرکز پزشکی پهلوی - دانشگاه تهران

\*\* گروه آزمایشگاهی بالینی - مرکز پزشکی پهلوی - دانشگاه تهران

و همچنین پوئیکیلوسیتوز و اوالوسیتوز مشهود بود. و گلبولهای قرمز خون با دانه های بازوفیل (Basophilic Stippling) بوفور وجود داشت.

مغز استخوان - نسبت سری میلوئید به اریتروئید  $\frac{1}{18}$  بوده و سری میلوئید طبیعی بود. سری اریتروئید نورمو بلاستیک و هیپر بلاستیک بود. مگاکاریوسیتها طبیعی بودند. ذخیره آهن افزایش داشت - سیدرو بلاستها و سیدروسیتها افزایش قابل ملاحظه داشتند.

الکتروفورز همو گلوبین - در الکتروفورز همو گلوبین مقدار همو گلوبین A<sub>2</sub> افزایش داشت و نسبت همو گلوبین جنینی در حدود ۰/۰۴ بود.

سرعت سدیم اتاسیون در ساعت اول ۴ میلیمتر و در ساعت دوم ۹ میلیمتر - اوره خون ۴۲ میلی گرم درصد و کراتینی نین خون ۰/۶ میلیمتر درصد - قند خون طبیعی، آزمایش کامل ادرار طبیعی - مقدار کوپر و پورفیرین های ادرار در ۲۴ ساعت افزایش داشت ۲۴۴ میکرو گرم بود. (مقدار طبیعی ۶۰-۱۰۰ میکرو-گرم در ادرار ۲۴ ساعت). رادیوگرافی ریتین طبیعی بود. رادیوگرافی از مری - معده - اثنی عشر - ترانزیت روده ها و تنقیه با باریم هیچگونه ضایعه در دستگاه گوارش نشان نمیداد.

#### بحث

بطوریکه شرح حال این بیمار و آزمایشهای انجام شده نشان میدهند نامبرده دچار تالاسمی مینور بوده و برای خود شغل سرب آب کنی را انتخاب کرده است بهمین جهت تظاهرات خون-شناسی مخصوص و مخلوطی در نامبرده مشاهده میشود. قبل از بحث در این باره شرح مختصری درباره تالاسمیا و علائم مسمومیت با سرب داده خواهد شد.

همو گلوبین طبیعی ازدو دسته زنجیره پلی پپتیدی تشکیل شده که آلفا و بتا نامیده میشود زنجیره های آلفا هر کدام از ۱۴۱ اسید آمینه و زنجیره بتا از ۱۴۶ اسید آمینه تشکیل شده است این چهار زنجیره با ۴ ملکول هم (Heme) ترکیب و تشکیل همو گلوبین را میدهند و مجموعه این فعل و انفعالات در داخل گلبول قرمز هسته دار (اریترو بلاست) انجام میشود. دو نوع همو گلوبین طبیعی دیگر در نزد ایشان مشاهده میشود یکی همو گلوبین A<sub>2</sub> و دیگر همو گلوبین F<sup>۱</sup> همو گلوبین A<sub>2</sub> از دوز زنجیره آلفا و دو زنجیره دلثا تشکیل شده و در خون افراد طبیعی حداکثر تا ۲/۵ درصد مشاهده میشود. همو گلوبین F<sup>۱</sup> ازدو زنجیره گاما و دوز زنجیره آلفا تشکیل شده است و بمقدار بسیار کم (غیر قابل اندازه گیری با روش های معمولی) در خون بالغین یافت میشود. ساختمان شیمیائی گلوبین تحت تأثیر چندین ژن مختلف است و ژن های زنجیره های آلفا و بتا بطور مستقل و جدا گانه از یکدیگر میباشند. در تالاسمی بتا بعلت اختلال در ژن های مربوطه زنجیره بتا بمقدار کمتر

تشکیل شده و یا اصولاً تشکیل نمیشود در صورتیکه زنجیره آلفا بمقدار طبیعی ساخته میشود. بنابراین علت عمده کمخونی در این بیمار ان خون سازی ناقص (ineffective erythropoiesis) میباشد ولی در عین حال گلبولهای قرمز تولید شده نیز دارای دوران عمر کوتاهی میباشند. بسته باینکه تالاسمی هتروزیگوت و یا هموزیگوت باشد یک لکوس زنجیره بتا و یا هر دو دچار تغییر میشود [۵] افرادی که دچار تالاسمی هتروزیگوت (تالاسمی مینور) هستند معمولاً بدون علامت بوده و کمخونی ندارند گاهی طحال این افراد بزرگ است. در اکثر موارد (حتی بدون وجود کمخونی) تغییراتی در شکل گلبولهای قرمز مشاهده میشود که عبارتست از آنیزوسیتوز - پوئی کیلوسیتوز - هیپوکرمی و تارکت سل (وجود گلبولهای سرخ با دانه های بازوفیل و پلی کرومازی). الکتروفورز همو گلوبین در اکثر موارد افزایش همو گلوبین A<sub>2</sub> را نشان میدهد. مقدار همو گلوبین جنینی (F) غالباً طبیعی است و در بعضی موارد هم افزایش نشان میدهد. در عده دیگر از مبتلایان به تالاسمی فقط همو گلوبین فتال افزایش یافته و همو گلوبین A<sub>2</sub> افزایش نشان نمیدهد. گروه دیگر از افرادی که دچار تالاسمی هتروزیگوت هستند طحال و کبد بزرگ و کمخونی (خفیف یا متوسط) دارند و مقدار همو گلوبین جنینی افزایش بیشتری را نشان میدهد.

علائم مسمومیت با سرب بسته بشدت مسمومیت دارای چهار مرحله زیر میباشد [۴]:

- ۱ - ضعف عمومی بدون علائم مسمومیت.
- ۲ - علائم مسمومیت خفیف که عبارتست از خط آبی مخصوص روی لثها و وجود گلبولهای سرخ با دانه های بازوفیل.
- ۳ - علائم مسمومیت متوسط که عبارتست از تشدید علائم دوره های قبل و پیدایش پلی نوریت.

۴ - علائم مسمومیت پیشرفته که تشکیل شده از شدت بیشتر علائم قبلی - پیدایش هیپاتیت و دردهای شکمی و بالاخره بیمار دچار کمخونی شده و این کمخونی تدریجاً شدت مییابد.

در مصر علائم چشمی یعنی لکه های خاکستری رنگ در اطراف دیسک بینائی دیده شده ولی از آمریکا گزارش در این مورد داده نشده است [۴]. در مسمومیت های فوق العاده شدید ضایعات گلیوی نیز دیده میشود و گاهی اوقات مواد سربی در استخوانها تجمع پیدا کرده و علائم رادیولوژیکی مخصوص میدهد. در مواقعی که مسمومیت مزمن با سرب دیده میشود با قطع رابطه با مواد سربی فرضیه از بین رفتن علائم بیماری بدست میدهد. ولی با ایستای متدکرسد که علائم بالینی مسمومیت با سرب با بعضی از بیماریها مشابهت پیدا کرده و تشخیص قطعی گاهی مشکل میشود [۴].

منظره خون محیطی - در مرحله اول عبارتست از پیدایش

گلبولهای قرمز با دانه‌های بازوفیل که در مراحل بعدی تعداد آن افزایش می‌یابد و در مرحله چهارم کمخونی خفیف (یا متوسط) هیپوکروم آشکار می‌شود. رو بهمرفته بندرت هموگلوبین خون تا کمتر از ۹ گرم درصد کاهش می‌یابد. رتیکولوسیت‌ها افزایش مختصری پیدا می‌کنند. مغز استخوان در مراحل پیشرفت مسمومیت با سرب یک تراکسیون اریتر وئید نشان می‌دهد و سیدرو بلاست‌ها افزایش می‌یابند. سابقاً معتقد بودند که در تولید کمخونی مسمومیت با سرب عامل همولیز رل مهمی دارد [۱] در صورتیکه امروزه بیشتر معتقدند که این کمخونی از نوع سیدرو بلاستیک (سیدرواکرستیک) می‌باشد [۴] برای روشن شدن موضوع شرح مختصری درباره تشکیل هموگلوبین داده می‌شود.

ترانسفرین در مجاورت اریتر و بلاست‌ها آهن خود را از دست می‌دهد این آهن جذب اریتر و بلاست شده و به میتو کندری آن منتقل می‌گردد و در آنجا با حلقه پورفیرین ترکیب و تولید «هم» می‌کند. از طرف دیگر گلوبین در داخل پلی ریبوزوم‌ها (داخل سیتوپلاسم) ساخته شده و این دو بایکدیگر ترکیب گشته و تولید هموگلوبین می‌کنند. مراحل مختلف تولید هموگلوبین از روی شمای زیر نشان داده می‌شود

COA - گلی‌سین - سوکسی نیل

ALA سنتتاز پیریداکسال فسفات

اسید دلتا آمینو لولینیک

ALA دهیدراز

پورفو بیلینوژن

PBG دی میناز

اوروپورفیرینوژن این و مرآز

اوروپورفیرینوژن III

اوروپورفیرینوژن III دکاربوکسیلاز

کوپروپورفیرینوژن III

کوپروپورفیرینوژن III اکسیداز

پروتوپورفیرینوژن III

پروتوپورفیرینوژن III اکسیداز

پروتوپورفیرینوژن III

هم سنتتاز

هم + گلوبین ← هموگلوبین

در مسمومیت با سرب از اعمال انزیمهای ALA سنتتاز و ALA دهیدراز و هم سنتتاز جلوگیری می‌شود و بدین ترتیب در عمل هموگلوبین‌سازی اختلال ایجاد می‌شود و در نتیجه آهنی که برای ساختمان هموگلوبین در داخل اریتر و بلاست‌ها وارد شده قسمتی جذب سلولهای رتیکولر مغز استخوان شده و قسمتی در میتو کندری اریتر و بلاست‌ها باقی مانده و سیدرو بلاست‌ها را بوجود می‌آورد.

دلیل اختلال در ساخته شدن پورفیرین از بدایت شرح کوپروپور- فیرین واسید دلتا آمینو لولی نیک در ادرار است (در این بیمار کوپرو- پورفیرین ادرار آزمایش شده که افزایش داشته است). بطوریکه قبلاً متذکر گردیدیم در تالاسمی بتا اختلال در ساخته شدن زنجیره بتا می‌باشد لهذا مقدار کمتری گلوبین ساخته می‌شود در نتیجه مقداری از هم که برای ساختمان هموگلوبین آماده شده بود بمصرف نرسیده و در سیتوپلاسم اریتر و بلاست باقی می‌ماند و این هم اضافی از فعالیت انزیم ALA سنتتاز جلوگیری می‌کند و در نتیجه باعث می‌شود که مقدار کمتری از «هم» در داخل اریتر و بلاست ساخته شود و آهنی که برای ساختمان «هم» در میتو کندری، آماده شده است در همانجا بدون مصرف باقی مانده و سیدرو بلاست‌ها را بوجود می‌آورد. با در نظر- گرفتن نکات فوق مسلم است که دستگاه خون ساز فردی که دچار تالاسمی هست زودتر از یک شخص سالم تحت تأثیر مسمومیت با سرب قرار می‌گیرد زیرا هر دو عامل در یک مسیر اثر کرده و مانع ساختمان «هم» می‌شوند در نتیجه کمخونی زودتر از علائم مسمومیت در سایر دستگاههای بدن تظاهر می‌کند و شاید علت اینکه هنوز کمخونی بیمار ادامه دارد آنستکه تأثیر مقادیر جزئی از سرب که هنوز در بدن باقی مانده است بر روی دستگاه خون سازی که در نتیجه تالاسمی ضعیف می‌باشد ادامه دارد.

در خاتمه متذکر می‌گردیم که چون تالاسمی در ایران شیوع دارد و از طرفی صنایع مختلف هر روز در مملکت ما توسعه می‌یابد بایستی به مبتلایان به تالاسمی توصیه نمود مشاغلی که متضمن تماس با موادی است که بر روی دستگاه خون ساز اثر زیان بخش دارد انتخاب نکنند و یاد در صورتیکه باین مشاغل اشتغال دارند شغل خود را تغییر دهند تا دچار عوارض شدیدی نگردند و ضمناً بایستی با نهادهای آوری نمود که فرزندان خود را برای آزمایش خون شناسی معرفی کنند تا در صورتیکه حامل ژن تالاسمی باشند به نکات فوق توجه نمایند.

## References

- 1\_ Barnard J. Maladie du sang, 800, Les éditions Médicales Flammarion, Paris, 1962.
- 2\_ Browder A.A., Jogelow M.M., The problem of Lead Poisoning, Medicine, Vol. 52 March 1973.
- 3\_ deGruchy G.C., Clinical Haematology in Medical Practice, Third Ed., 346, Blakwell Scientific Publications, Oxford, 1970.
- 3\_ Kassisky, I., Alexeev, G., Clinical Haematology, First Ed., 182-193, Mir Publishers Moscow, 1972.
- 5\_ Sullivan, A.L., Weintraub L.R., Sideroblastic anemias, 335-340, The Medical Clinics of North America, vol. 57, 335-340, March 1973.
- 6\_ Whitby and Britton, Disorders of the Blood, Tenth Ed., 333 J. and A. Churchill LTD, London, 1969.