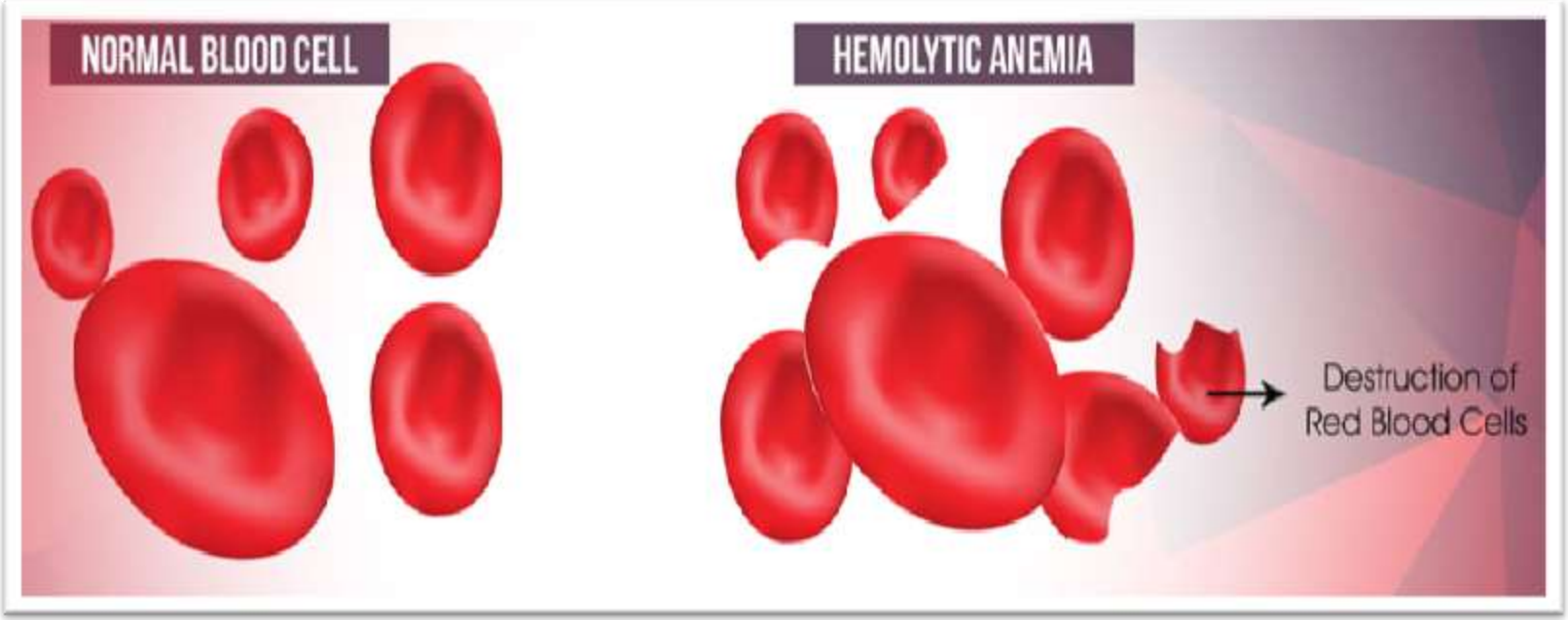
الفصل السادس
فاقات الدم الانحلالية
Hemolytic Anemias



❖ **مقدمة introduction:**

- تشمل فاقات الدم الانحلالية عدداً كبيراً من الأمراض تختلف في أسبابها وإمراضها وأعراضها إلا أن شيئاً واحداً يجمع بينها هو قصر حياة الكريات الحمر فيها.

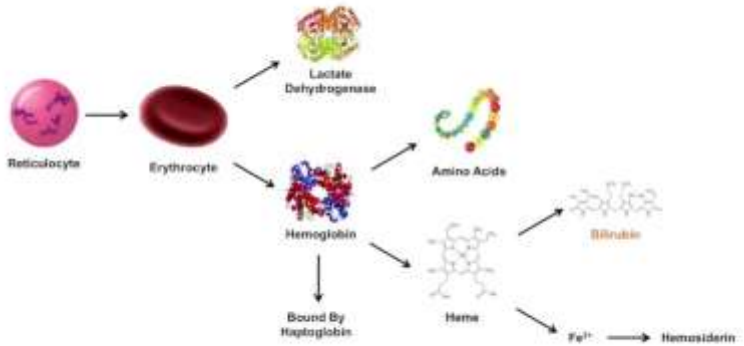
- وقد يكون من المفيد أن نذكر الملاحظتين الآتيتين قبل البدء بشرح فاقات الدم الانحلالية:

* **الأولى:** أنه ليس من الضروري أن يصاب المريض بفقر دم إذا كان عمر كرياته الحمر ناقصاً نقصاً معتدلاً كأن يكون عمرها ثلاثين يوماً عوضاً عن مائة وعشرين يوماً لأن النقي السوي قادر على مضاعفة انتاجه من الكريات الحمر فيبقى الهيموغلوبين ثابتاً في الحدود السوية.

* **الثانية:** إن كلمة الانحلال لها معنيان في الطب:

- الأول: هو تناقص عمر الكرية الحمراء في الدوران
- الثاني: هو انفجار غشائها وتحرر محتوياتها

- في معظم فاقات الدم الانحلالية تتم بلعمة الكريات الحمر في الجملة الشبكية البطانية وفي الكبد وفي الطحال.
- من الجدير بالذكر أن فاقات الدم الانحلالية ليست أمراضاً شائعة وهي لا تشكل فـ



تصنيف فاقات الدم الانحلالية Classification Of Hemolytic Anemias

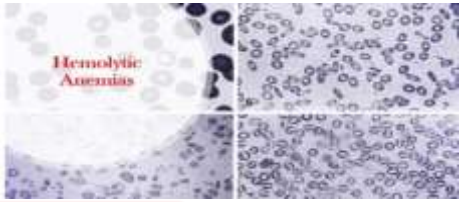
- يمكن تصنيف فاقات الدم الانحلالية في مجموعتين كبيرتين:

* الأولى: وهي أمراض وراثية – ويكون الاضطراب فيها ضمن الكرية الحمراء ومن المفيد أن نعد الكرية الحمراء مؤلفة من ثلاثة مكونات compartmentsوهي:
  - غشاؤها
  - هيموغلوبينها
  - خمائرها
* الثانية: وهي أمراض مكتسبة ويكون الاضطراب فيها خارج الكرية الحمراء.

أولاً: فاقات الدم الانحلالية التي يكون الاضطراب فيها ضمن الكرية الحمراء (الوراثية).

وتشمل هذه المجموعة أنواعاً ثلاثة من الأمراض:

- النوع الأول: وسببه شذوذ في غشاء الكرية الحمراء وتمثله كثرة الكريات المكورة الوراثي Hereditary Spherocytosis.
- النوع الثاني: ويشمل أمراض الهيموغلوبين الوراثية وسنذكر منها مرضين فقط لكثرة مصادفتهما في بلادنا وهما فقر الدم المنجلي والتلاسيميا.
- النوع الثالث: وسببه عوز بعض الخمائر كما في الفوال.



❑ تركيب وفيزيولوجيا خضاب الدم structure & physiology of Hemoglobin :

❖ أنماط الخضاب السوي Types of normal hemoglobin

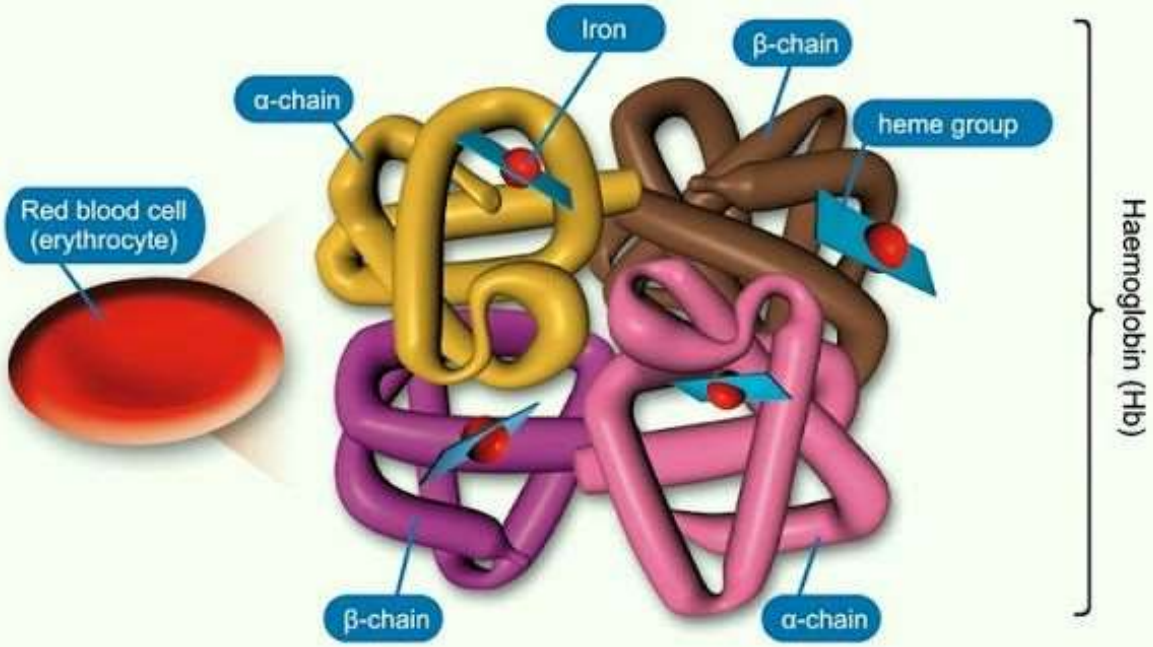
❖ للخضاب السوى ثلاثة أنماط رئيسة:

1. الخضاب A : وهو الخضاب الكهلي، يتألف من زوج من سلاسل ألفا αوزوج من سلاسل بيتا β(2α/2β)، تقدر نسبته ب 96 - 98 % وهو الخضاب المسيطر بعد الحياة الجنينة، يبدأ تشكيله بالأسبوع 38 لدى الجنين.
2. الخضاب A2 : يتكون من سلسلتي ألفا αوسلسلتي دلتا2δ) δ/ α2)ويشكل نسبة 2 - 3%.
3. الخضاب الجنيني F: وهو الخضاب المسيطر أثناء الحياة الجنينية، يتكون من سلسلتي ألفا αوسلسلتي غاما (α2/γ2)، ويوجد بنسبة ضئيلة أقل من 1 % (مجرد أثر)، يبدأ تشكيله بالأسبوع6 لدى الجنين.

❖ ملاحظات:

- لاحظ أن السلسلة ألفا تدخل في جميع أنماط الخضاب الطبيعي، وهذا يعطي انطباعاً بأنها سلسلة مهمة جداً لذلك تقوم 4 نسخ من المورثات (الأليلات) متوضعة على زوج الصبغيات 16 بترميزها، بينما تقوم نسختان من المورثات فقط بترميز السلسلة بيتا، هذه الفكرة هامة في تصنيف التلاسيميا الذي سيرد تباعاً.
- إن السلسلة αقليلة الحلولية وتترسب بسرعة ضمن الأرومات الحمر الباكرة، بينما تنحل السلسلة βوالسلسلة γوتترسب بشكل متأخر معطيةً أجسام هنز في الكريات الحمر والأرومات المتأخرة، وهذا يساعد في تشخيص بعض حالات تلاسيميا الخضاب المقلقل Labile Hb وعلى رأسها الخضاب H في التلاسيميا ألفا.
- كل من السلاسل β , γ, δ, εيستطيع تشكيل رباعيات قسيم Tetramers، بينما لا تشكل السلسلة αرباعيات قسيم Tetramers.

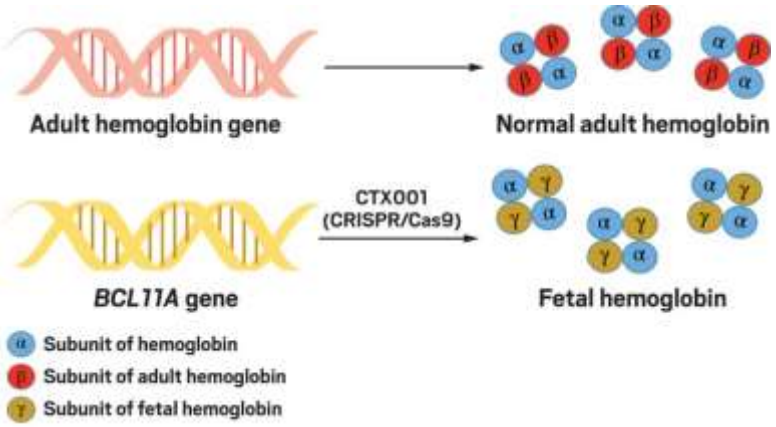
Structure of haemoglobin

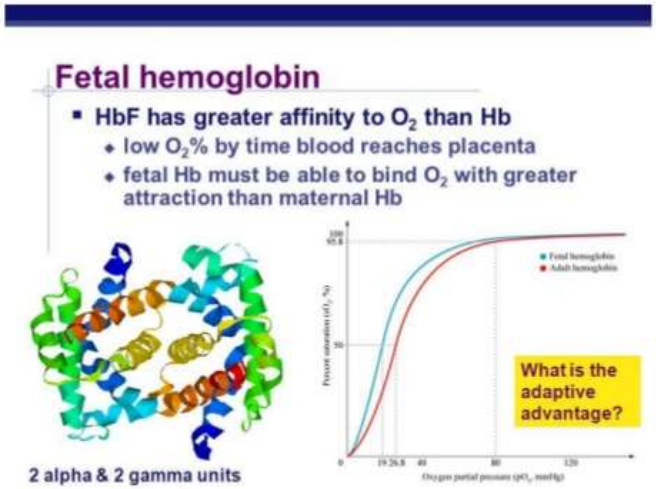


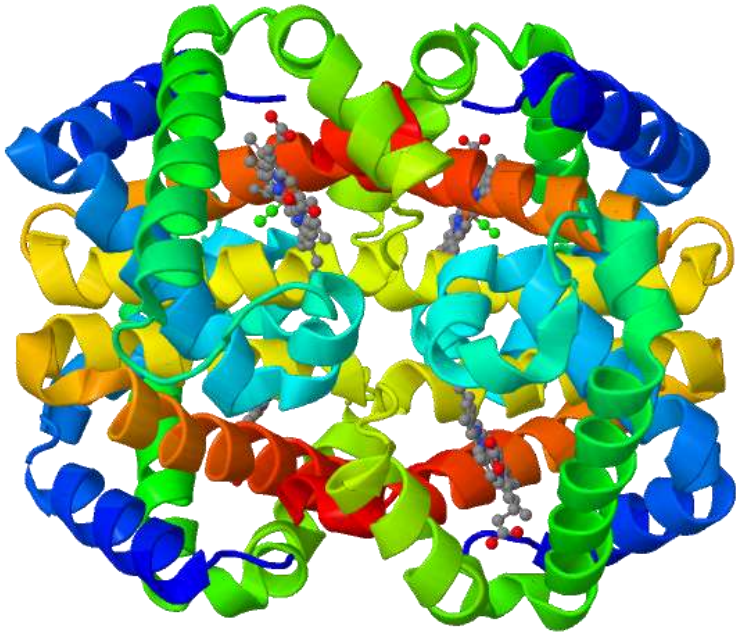
Each erythrocyte (RBC) contains ~270 million haemoglobin molecules

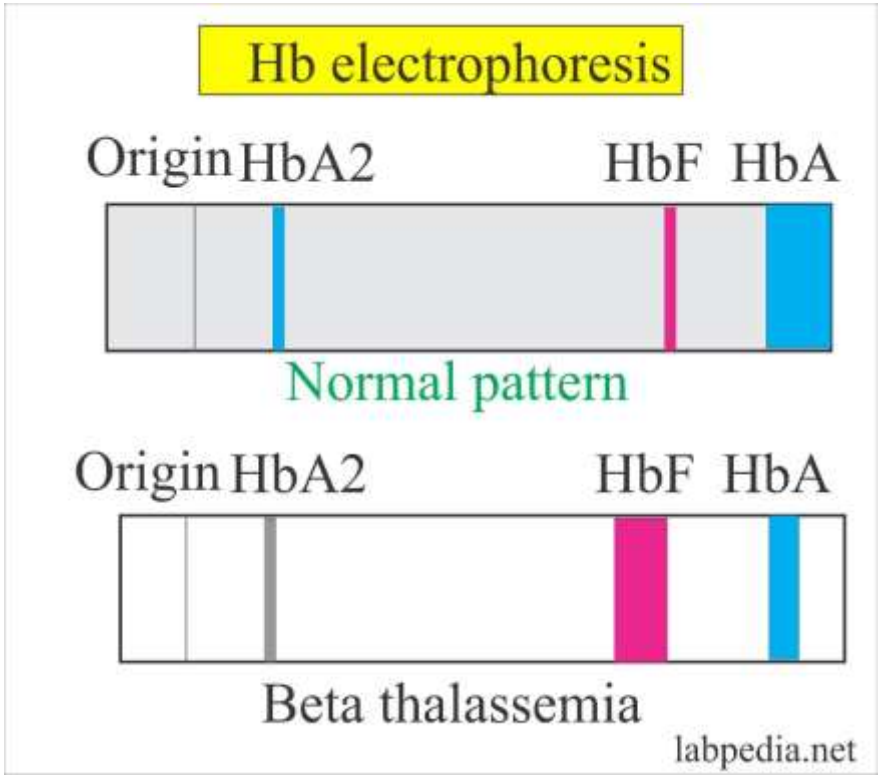
❖ الخضاب الجنينيfetal hemoglobin

- إن الخضاب (Hb-F (2α/2γهو المسيطر عند الجنين في المرحلة المتأخرة وعند حديثي الولادة.
- يحل محله الخضاب HbA (2α/2 β) بشكل كامل في عمر 3 - 6 أشهر.
- تختلف سلسلة γعن سلسلة βفي 25 % من الثمالات residues.
- يتميز الخضاب Hb-Fبأنه أكثر ألفة للأكسجين O2من الخضاب HbAمما يزيد الأكسجة عند الجنين.β







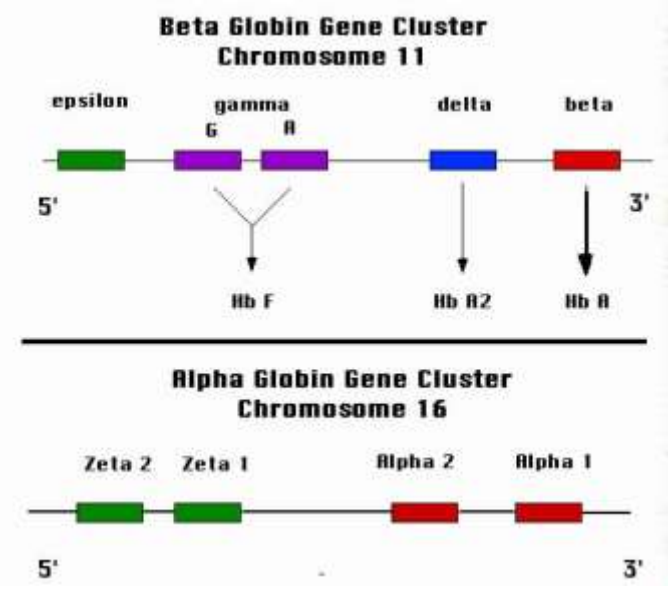

Hb electrophoresis
Origin
HbA2
HbF
HbA
Normal pattern
Origin
HbA2
HbF
HbA
Beta thalassemia
labpedia.net

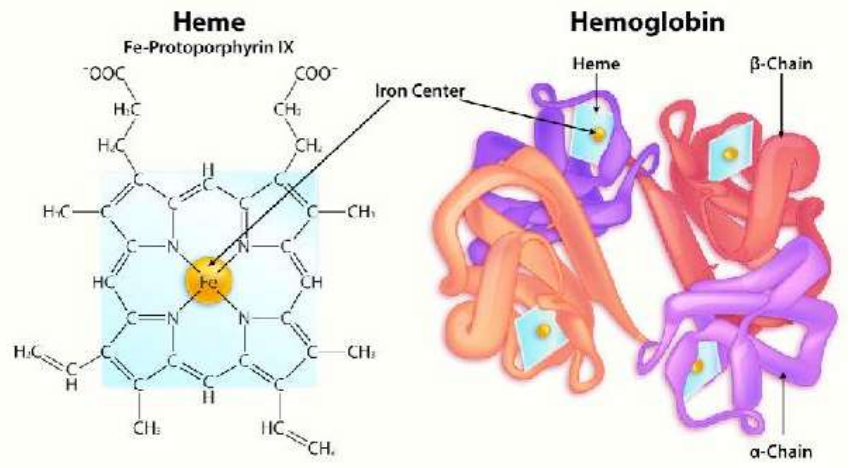
❖ أولاً: بنية وتركيب الخضاب composition and structure of hemoglobin

➢ **تركيب الخضاب على المستوى الجيني:**

▪ **يتحكم بتركيب الخضاب عدة مورثات:**

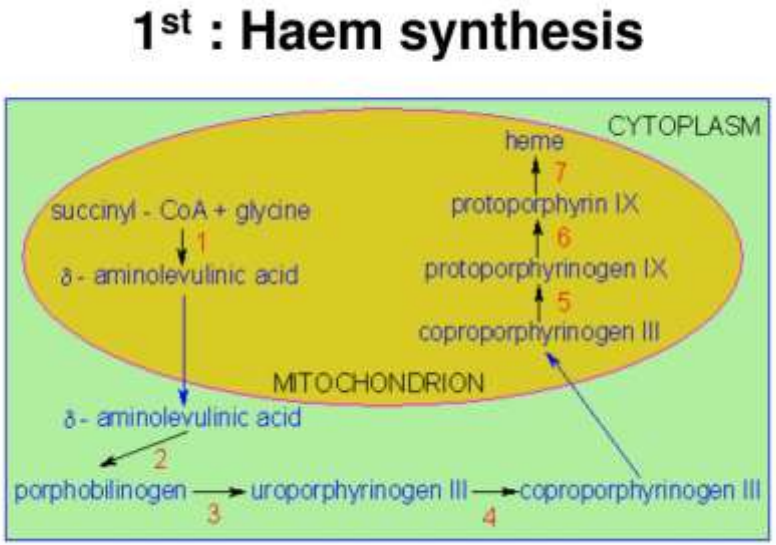
- يحتوي الصبغي 16 على نسختين من مورثة الغلوبين α وبالتالي يوجد أربع نسخ عند الشخص الطبيعي.
- بينما يحتوي الصبغي 11 على نسخة واحدة لكل من مورثات الغلوبين β وδ وε واثنتان ل γ (Gγ/ Aγ).

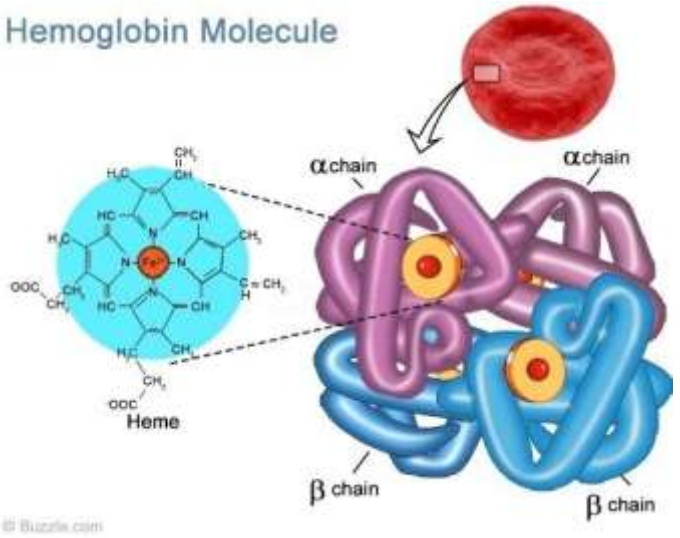




❖ تركيب الخضاب Hemoglobin Synthesis :

- يجري تكوين الخضاب في المتقدرات.
- الخطوة الأساسية الواسمة لتكوينه هي تحويل الغليسين وحمض السوكسنيك إلى حمض δأمينولافيولينيك (ALA-δ)، ويعد الفيتامين B6 تميماً إنزيمياً لهذا التفاعل الذي يتثبط بالهيم ويتحرض بالإريثروبيوتين.
- وينجم عن اجتماع سلسلتي (ALA-δ) تكون حلقة البيرول (مولد البورفوبيلين) وتتجمع هذه الحلقات في رباعيات فتتشكل البروتوبورفيرينات Protoporphyrins وفي النهاية ينضم الهيم (حديد + بروتوبورفيرين) إلى سلسلة الغلوبين ليتشكل الهيموغلوبين.





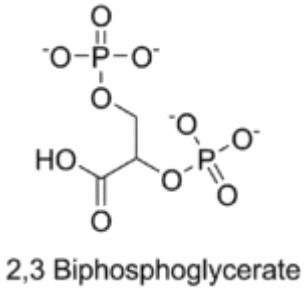
❖ ثانياً: وظيفة الخضاب function of hemoglobin

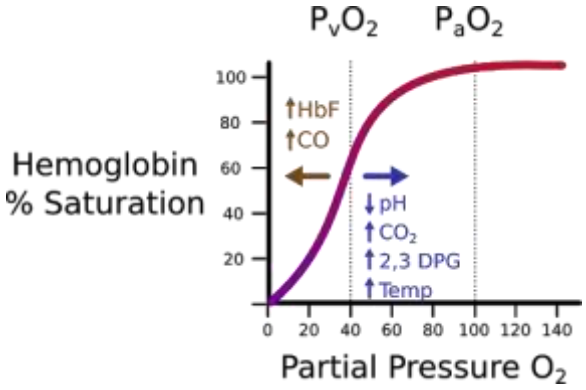
- إن الوظيفة الأساسية للخضاب في الكريات الحمر هي حمل الأكسجين من الرئتين إلى النسج وحمل ثاني أكسيد الكربون من النسج إلى الرئتين.
- تتعلق وظيفة الخضاب بعدة عوامل منها ألفة الخضاب للأكسجين التي ترتبط بالعوامل التالية:
  - انخفاض ال pH: يخفض ولع الخضاب بالأكسجين.
  - ارتباط الخضاب ب BPG 2.3((2.3-BisPhosphoGlycerate)): يخفض ولعه بالأكسجين .
- يعتبر الخضاب HbAذو ولع كبير بالارتباط ب2.3- BPG، بينما لا يرتبط الخضاب HbFب BPG-2.3، ولذلك فإن الخضاب Fذو ولع كبير بالأكسجين وهذا مناسب للحياة الجنينية، بينما يكون الخضاب Aذو ولع أقل منه بالأكسجين وهذا مناسب للحياة الهوائية.

- كما أن الخضاب يرتبط بأكسيد الآزوت Nitric Oxideبشكل قابل للعكس وهذا يساهم في توسيع الأوعية.
- يساهم الشكل المقعر للكريات الحمر في تأمين سطح واسع لقنص وتحرير O2و CO2 :
  - ✓ في الشعريات الرئوية: يصبح الهيموغلوبين مشبعاً بالأكسجين، حيث يكون الضغط القسمي للأكسجين عالياً وألفة الخضاب للأكسجين زائدة.
  - ✓ في النسج: يتحرر الأكسجين، حيث يكون الضغط القسمي للأكسجين منخفضاً وألفة الخضاب للأكسجين ناقصة.
- تقتنص وحدات الهيم الأربع لجزئ الخضاب الأكسجين في الرئتين ، ويغدو ارتباط الأكسجين بالهيم أقوى في الدوران بسبب التبدلات الحاصلة في جزئ الهيموغلوبين التي تسمح له باقتناص مزيد من الأكسجين حتى يصبح ذلك الجزئ مشبعاً ، والجدير بالذكر أن فقد الأكسجين يكون في غاية الصعوبة عندما يكون الخضاب غير مشبع .
- يتدخل (BPG-3.2) في داء المرتفعات حتى قبل أن يحدث الإريثروبيوتين أي ارتفاع في قيم الخضاب، أما فعالية الخضاب المرتفعة في نقل الأكسجين إلى النسج فيفسرها وجود المنحدر في منحنى افتراق الأكسجين مقابل الضغوط الجزيئية للأكسجين التي توجد في النسج.

❖ **إغناء عنBPG 2.3 :**

- هو ثنائي فوسفور الغليسرات وكان يدعى سابقاً DPG –2.3(2.3 – diaphosphoglycerate).
- هو جزيء صغير جداً ناتج عن عملية تحلل السكر Glycolysisفي خلايا الدم الحمراء.
- يعدّ إنتاجه آلية للتكيّف لأنه يزيد في عدة حالات يتضاءل فيها توافر الأوكسجين في النسج المحيطية.
- تكمن أهمية هذا المركب في كونه يحدد مدى قوة ارتباط الهيموغلوبين بعنصر الأوكسجين من عدمها.
- أي في حال ارتباطه بسلسلة بيتا الهيموغولبونية يثبط حمل أي عنصر أكسجين (تأثير تفارغي Allosteric)
  - ففي الرئتين على سبيل المثال تقل قابلية ارتباط هذا المركب بالهيموغلوبين ليسمح بارتباط الأوكسجين عوضاً عنه،
  - بينما تزداد في الأنسجة والأعضاء لكي يجبر الأوكسجين على مغادرته والبدء بتأدية وظائفه الفيزيولوجية،
- وعلى العكس تماماً تنعدم فاعليته وتأثيره على الهيموغلوبين الجنيني HbFالذي يتميز بقوة ارتباطه بالأوكسجين المنتقل من الأم.





❖ ثالثاً: تصنيف اعتلالات الخضاب roles exploration of hemoglobinopathies

1.اعتلالات الخضاب البنيوية Structural Hemoglobinopathy

- وتعني تبدّل في تسلسل الحموض الأمينية المكونة لسلسلة الغلوبين بالخضاب مما يؤدي إلى تغيير الخواص الفيزيولوجية والكيميائية للهيموغلوبين المتنوع وبالتالي اضطراب في الوظيفة وإحداث شذوذات سريرية مميزة، مثل:

1. تكوثر الهيموغلوبين الشاذ: الخضاب المنجلي (HbS).
2. تبدل الألفة للأكسجين:
   - ✓ ألفة مرتفعة ⟸ احمرار الدم.
   - ✓ ألفة منخفضة ⟸ ازرقاق، فقر الدم الكاذب.

3.تأكسد الهيموغلوبين بسهولة:

- ✓ الهيموغلوبين غير المستقر: فقر دم انحلالي، يرقان.
- ✓ الخضاب M(ميتهيموغلوبين الدم): يؤدي إلى الازرقاق Cyanosis .

2.متلازمات التلاسيميا Thalassemia syndrome :

- تحدث بسبب الطفرات التي تعطل إنتاج أو انتساخ ال RNAالمرسال المساهم في عملية تصنيع الغلوبين وهذا يؤدي إلى خلل واضطراب التصنيع الحيوي لسلاسل الغلوبين.
- مما يؤدي إلى شذوذات في إنتاج سلاسل الغلوبين وبالتالي يحدث التخرب الباكر للكريات والأورمات الحمر، يمكن تصنيفها إلى:
  - ✓ تلاسيميا ألفا (α).
  - ✓ تلاسيميا بيتا (β).
  - ✓ تلاسيميا ألفا المنجلية وتلاسيميا بيتا المنجلية.

3.الهيموغلوبين التلاسيمي المتنوع:

هو خضاب شاذ بينوياً ، يترافق مع مظهر تلاسيمي عرضي، ويضم:

- ✓ الخضاب HbE .
- ✓ الخضاب الثابت Hb Constant Spring .
- ✓ الخضاب Hb Lepore .

4 . استمرار (بقاء) الهيموغلوبين الجنيني الوراثي hereditary persistence of fetal hemoglobin HPFH (أو استدامة HbFفي الكهول) :

يتميز بتصنيع مستويات عالية من الخضاب الجنيني لدى البالغين، وله نمطان:

- ✓ متماثل اللواقح HbF:100 % يشبه التلاسيميا الوسطى.
- ✓ متخالف اللواقح HbF: 20-30% وغير عرضي.

5 . اعتلالات الخضاب المكتسبة Aquired Hemoglobinopathy :

- تتضمن تعديلات على جزيء الهيموغلوبين بواسطة ا لذيفانات مثل ميتهيموغلوبين ا لدم المكتسب، وتصنيع الهيموغلوبين الشاذ مثل إنتاج مستويات عالية من الخضاب Fفي حالات ما قبل الابيضاض والتلاسيميا ألفا αفي الاضطرابات النقوية التكاثرية.
- إذاً تضم اعتلالات الخضاب المكتسبة:

a) ميتهيموغلوبين الدم Methemoglobinemiaبسبب التعرض للسموم.
b) سلفيهيموغلوبين Sulfhemoglobinبسبب التعرض للسموم.
c) كاربوكسي هيموغلوبين Carboxyhemoglobin .
d) الخضاب Hفي الابيضاض بالأورمات الحمر.
e) ارتفاع الخضاب الجنيني Fفي حالات تأذي السلسلة الحمراء Erythroid Stressوعسر تنسج النقي.

❑ ويمكن القول بأن اعتلالات الخضاب تنجم عن:

1.انخفاض معدل تخليق السلاسل الطبيعية βوα :

- تلاسيميا (α،β).

2.أو الطفرات النقطية في مورثة الغلوبين β(موجودة لكن طافرة):

- فقر الدم المنجلي.
- هيموغلوبين D .
- هيموغلوبين C .
- هيموغلوبين E .

❖ رابعاً: طرق كشف اعتلال الخضاب Role of Exploration of hemoglbinopathy

1. رحلان الخضاب الكهربائي Hemoglobin Electrophoresis

- وهي طريقة سهلة يمكن الاعتماد عليها مع ملاحظة أن أنماط الخضاب D,C,S لها سرعة الترحيل نفسها في ph=8.6 ولذلك فهناك طريقة أخرى للترحيل بدرجة حموضة 6.1 في دارئة السترات.

ويوضح الجدول التالي نمط الرحلان الكهربائي في اعتلالات الخضاب الشائعة:

الحالة	HbA	HbS	HbC	HbF	HbA2
الحالة السوية	98-95	0	0	<1	<3.5
التلاسيميا β الصغرى	95-90	0	0	3-1	>3.5
الخلية المنجلية	60-50	45-35	0	<2	<3.5
التلاسيميا β (+) المنجلية	30-5	90-65	0	10-2	>3.5
التلاسيميا (0) المنجلية	0	92-80	0	15-2	>3.5
المنجلي مع HbC	0	50-45	50-45	8-1	<3.5
فقر الدم المنجلي متماثل اللواقح	0	95-85	0	15-2	<3.5

2.المعايرة الكمية للخضاب

وغالباً ما تكون هذه الطريقة غير مرغوبة ولكنها تصبح مطلوبة في :

1) تمييز الخلة المنجلية
2) متلازمة التلاسيميا المنجلية
3) مراقبة تقدم المعالجة بتبديل الدم لخفض نسبة HbS الجائل في الدوران .
4) داء الخضاب SC.

ملاحظات:

- يرتفع الخضاب A2بشكل متردد في خلة التلاسيميا بيتا وينخفض في عوز الحديد.
- يرتفع الخضاب الجنيني Fفي متلازمة HPFHوبعض متلازمات بيتا تلاسيميا، وفي حالات عرضية من تأذي السلسلة الحمراء أو عسر تنسج نقي العظم.
- الخلة trait يقصد بها مجموعة خصائص أو صفات جينيّة، وهنا تعني أن حاملها لديه مرض وراثي (منجلي) ولكنه متخالف اللواقح.
- يحدث داء الخضاب SCعند من يحملون نسخة من مورثات الداء المنجلي HbS، ونسخة من مورثات داء الخضاب C .

3. المقايسة الوظيفية للخضاب المنجلي، الحلولية، الألفة للأكسجين

- إن الألفة للأكسجين مهمة لأن بعض الخضابات ترحل مع الخضاب المنجلي Sأو HbAفي الوقت نفسه لذلك يعتبر اختبار رحلان الخضاب ناقصاً مالم تجر هذه المقايسة .
- تتضمن مقايسة التمنجل المثلى قياس الدرجة التي يصبح عندها الخضاب المنجلي غير حلول أو متجمداً كما عندما يكون منزوع الأكسجين ويدعى اختبار الحلولية المنجلية.
- يكشف الخضاب غير المستقر (الهش) بترسيبه في الإيزوبروبانول Isopropanolأو بعد التسخين إلى الدرجة 50 م.
- الألفة العالية والمنخفضة للأكسجين: تكتشف بوا سطة المعايرة الكمية لضغط الأكسجين الجزئي الذي تصبح عينة الهيموغلوبين فيه مشبعة بالأكسجين بنسبة 50 % ويسمى اختبار الأكسجين 50 (P50 test).
- يجرى الاختبار المباشر لتحديد نسب الكاربوكسي هيموغلوبين والميتهيموغلوبين بتقنية مقياس الطيف الضوئي Spectrop Hotometry .

4. تحديد تسلسل الحموض الأمينية / تحديد الطفرات

- يتضمن التمييز الكامل الاختبارَ الذي يظهر تسلسل الحمض الأميني أو نسيلة المورثة الوحيدة Gene Cloningوتسلسلها وهذا متوفر من خلال تقنيات متعددة مثل PCRوغيرها مما يسمح بتحديد الطفرات الحادثة خلال أيام.

- يوضع التشخيص وشذوذات التعداد الكامل بشكل أفضل بمعرفة تفاصيل القصة المرضية والفحص السريري واللطاخة الدموية المحيطية

❑ متلازمات التالاسيميا Thalassemia Syndromes

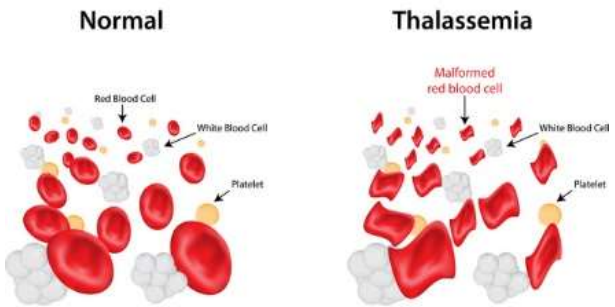
❖ هي اضطرابات موروثة جسدية مقهورة (وراثة مندلية) تحدث خللاً في التركيب الحيوي لسلاسل الغلوبين ألفا أو بيتا مما يؤدي إلى خلل في نسبة تصنيع واحد أو أكثر من سلاسل الغلوبين.

❖ يؤدي نقص تزويد الغلوبين إلى نقص إنتاج الهيموغلوبين رباعي القسيم Tetramerمسبباً نقص الصباغ وصغر الكريات (فقر دم صغير المناسب)، كما يؤدي الفائض النسبي من السلسلة غير المتأذية إلى تخرب الغشاء الخلوي (انحلال)، وتتفاوت شدة التعبير السريري بشكل واسع.

❖ تقسم التلاسيميا إلى تلاسيميا ألفا وبيتا اعتماداً على سلسلة الغلوبين المتأثرة بنقص الإنتاج.

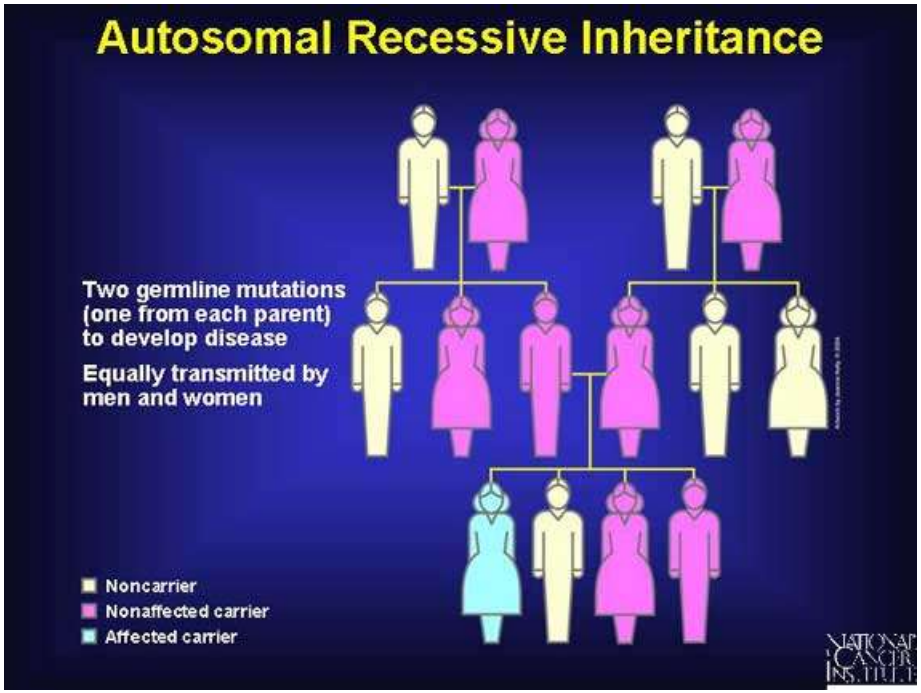
❖ تشاهد في حوض البحر الأبيض المتوسط وأفريقيا وغرب وجنوب شرق آسيا والهند وبورما، توزعها يوازي توزع متصورة الملاريا المنجلية، وحاملو التلاسيميا محميون من الإصابة بالمتصورات الملارية المنجلية.

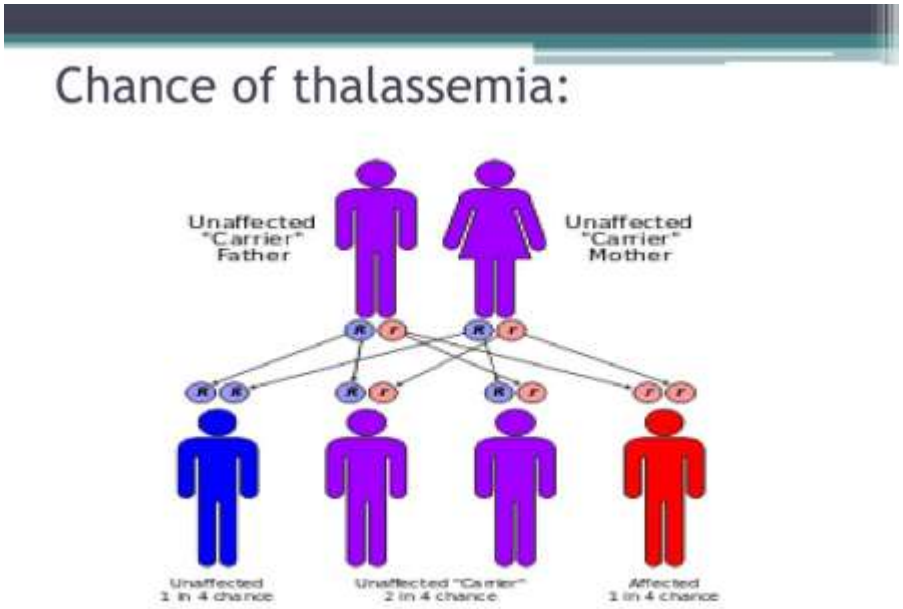
❖ تعد التلاسيميا متلازمة لأنه ينضوي تحت مسماها أكثر من 400 نمط مرضي، وحتى ضمن العائلة الواحدة لا تشاهد تفاصيل مشتركة متماثلة بين المصابين بالتلاسيميا، فلكل مريض صورة سريرية مخبرية مختلفة عن Thalassemia

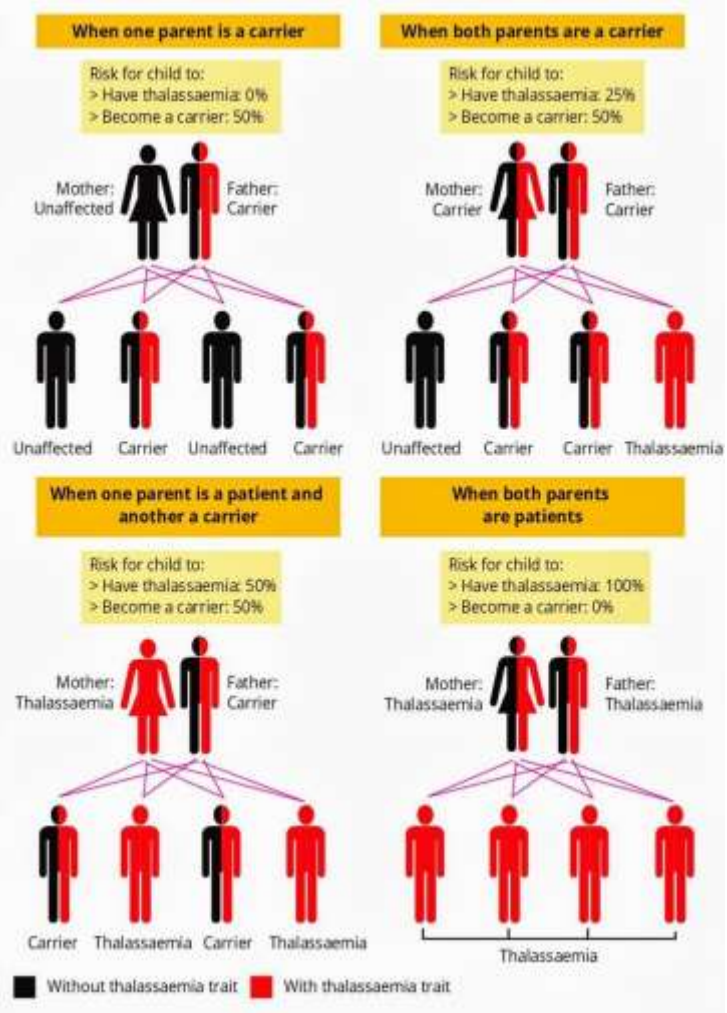


❑ الوراثة الجسمية المتنحية Autosomal Recessive :

- في كل حمل لوالدين متخالفي اللواقح تكون نسبة أن يكون المولود مصاباً 1 / 4 و أن يكون حاملاً 2 / 4 وأن يكون سليماً 1 / 4 .
- وبالتالي للتلاسيميا أهمية تشخيصية بسبب معاودة الظهور عند الأجيال التالية .






When one parent is a carrier
Risk for child to:
> Have thalassaemia: 0%
> Become a carrier: 50%
Mother: Unaffected
Father: Carrier
Unaffected
Carrier
Unaffected
Carrier
When both parents are a carrier
Risk for child to:
> Have thalassaemia: 25%
> Become a carrier: 50%
Mother: Carrier
Father: Carrier
Unaffected
Carrier
Carrier
Thalassaemia
When one parent is a patient and another a carrier
Risk for child to:
> Have thalassaemia: 50%
> Become a carrier: 50%
Mother: Thalassaemia
Father: Carrier
Carrier
Thalassaemia
Carrier
Thalassaemia
When both parents are patients
Risk for child to:
> Have thalassaemia: 100%
> Become a carrier: 0%
Mother: Thalassaemia
Father: Thalassaemia
Thalassaemia
Without thalassaemia trait
With thalassaemia trait

❑ التصنيف: classification

❖ التصنيف الموراثي Hereditary classification :

1 . تلاسيميا α .

2. تلاسيميا β .

- هذان هما النمطان الرئيسيان ولكن ثمة أنماط كثيرة أخرى.

❖ التصنيف السريري clinical classfictition:

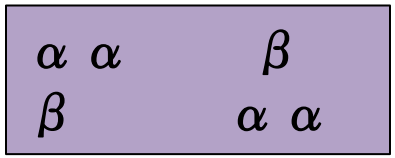
1 . التلاسيميا الصغرى Minor : عادةً غير عرضية تتميز بكثرة الكريات الحمر الصغيرة، لا علاقة لها باستقلاب الحديد، تتظاهر بفقر دم خفيف مع أو بدون يرقان في حالات مثل الحمل والإنتان.

2 . التلاسيميا المتوسطة Intermedia : تلاسيميا α(الخضاب H) أو تلاسيميا β تتميز بضخامة طحال متوسطة وبفقر دم انحلالي مزمن (10- 7 غ/دل)، بحاجة لنقل دم أحياناً وقد تتفاقم بفرط طحالية.

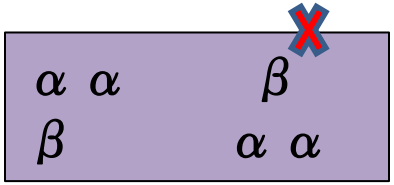
3 . التلاسيميا الكبرى Major : يموت الجنين بالتلاسيميا α خلال الثلث الأخير من الحمل، أما تلاسيميا β فتتميز بفقر دم شديد (5 - 3 غ/دل)معتمد على نقل الدم.

الفرق الأساسي والهام بين التلاسيميا المتوسطة والكبرى هو الاعتماد على نقل الدم من أجل الحفاظ على مستويات مقبولة من الخضاب.

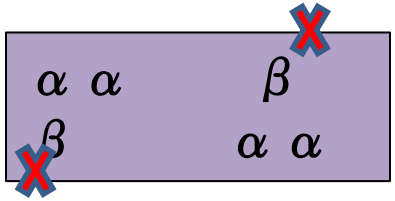
❑ ويوضح الترسيم التالى أنماط التلاسيميا:



طبيعي

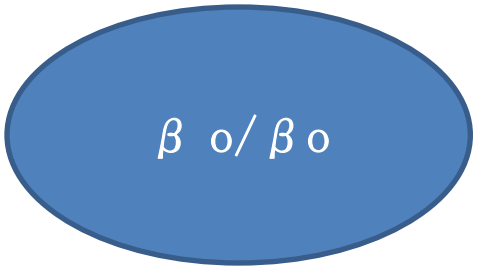


خلة التلاسيميا بيتا

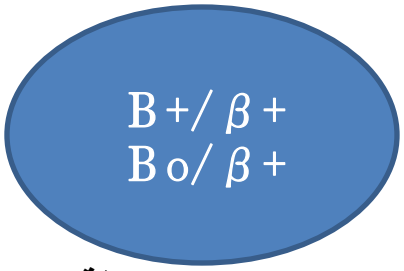


تلاسيميا بيتا كبرى أو متوسطة

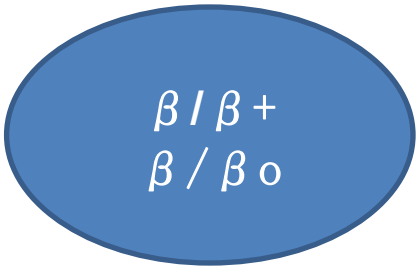
❑ الأشكال المرضية:



كبرى



متوسطة



صغرى

❑ التلاسيميا بيتا β-Thalassemia

- هي واحدة من أهم وأشيع الاضطرابات المورثية وحيدة المورثة gene-Single .
- في السابق كان يسود اعتقاد بأنها التلاسيميا الوحيدة الموجودة في بلدنا وذلك قبل تطور وسائل الكشف عن التلاسيميا ألفا والتي تبين أن انتشارها واسع أيضاً.
- تعرّف إما جينيا (متماثلة أو متخالفة اللواقح)، أو حسب شدتها سريريا (صغرى، متوسطة، كبرى).
- في الحالة السوية هناك أليلان مرمّزان للسلسلة بيتا على الزوج الصبغي 11 . كما ذكرنا
- الاضطراب الحادث في التلاسيميا بيتا ينتج عن طفرات نقطية (بخلاف الجين في التلاسيميا ألفا)تؤدي إما إلى غياب (oβ) أو نقص (+ β)إنتاج السلسلة بيتا حيث:

✓ β0- بيتا صفر أي غياب تصنيع كامل للسلاسل β(HbA=0%) وذلك في حالة تماثل اللواقح، والرحلان الكهربائي للخضاب يظهر وجود HbA2و HbFفقط.

✓ β+- بيتا موجبة أي نقص طفيف أو هام في تصنيع السلاسل β(عوز جزئي لسلاسل بيتا).

- إن الطفرات التي تسبب التلاسيميا قد تؤثر على أي مرحلة من مراحل التعبير المورثي للغلوبين كالانتساخ (وهي عملية طليعة الرنا الرسول mRNA)، والترجمة والتعبير بعد الاستقلاب.
- يعطي الشكل متغاير اللواقح (خلة التلاسيميا) فقر دم طفيفاً ، بينما يعطي الشكل متماثل اللواقح فقر دم شديداً ونادراً ما يتوافق مع الحياة (إلا في حال العلاج).
- يعكس مصطلح التلاسيميا الكبرى والصغرى والمتوسطة التفاوت السريري الكبير في الأعراض والعلامات وهذا يؤدي إلى طيف واسع من الأشكال المرضية التي تنضوي تحت التلاسيميا بيتا، سنستعرضها فيما يلي:

❑ التلاسيميا بيتا الصغرى β-Thalassemia Minor

- تحدث في حالة β/β + أو β/βo، وهي أشيع من الكبرى.
- ويطلق عليها حامل β thalassemia carrier أو تلاسيميا صغرى minorأو تلاسيميا متخالفة اللواقح Heterozygousأو خلة تلاسيميا Trait .
- إن وجود βيسيء للحالة السريرية أكثر من + β(فقر دم وضخامة طحال أشد مثلاً).

❖ السمات السريرية clinical manifestation :

1) حملة لاعرضيين مع فقر دم خفيف (12 غ/دل عند ذكر مثلاً) أو بدونه.
2) ضخامة طحال لا عرضية (قد تكون غير مجسوسة).
3) نادراً ما ينخفض الهيماتوكريت عن 30 .%
4) فرط تصنع خفيف بنقي العظم.

❖ تبدلات على اللطاخة المحيطية perphearl blood smear :

- كريات حمر صغيرة المناسب ناقصة الصباغ (MCV ≤75 Fl.)
- خلايا هدفية.
- ترقط الخلايا الأسسة.
- ارتفاع تعداد (كثرة) الكريات الحمر وهو ما لا يتناسب مع فقر الدم مما يثير الشك بوجود تلاسيميا صغرى.
- RDWطبيعي (هام لتمييزه عن عوز الحديد).

- تتميز الحالة عن فقر الدم بعوز الحديد ب:

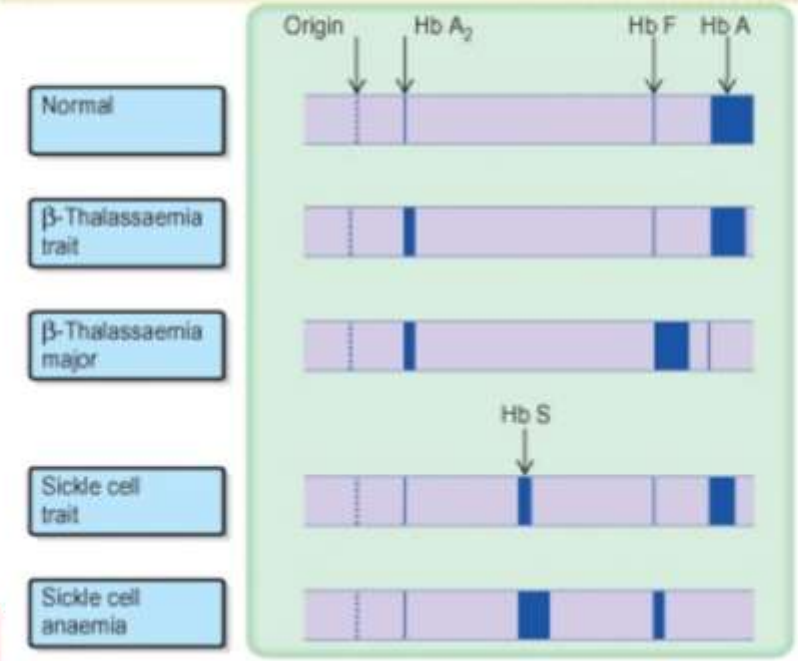
1) الفريتين الطبيعي في التلاسيميا الصغرى.
2) مع ارتفاع الخضاب HbA2 .

- الفحص الكاشف هو رحلان الخضاب الكهربائي حيث يبدي:

- HbA2=4-8%، وفي بعض الأحيان يكون الخضاب HbA2طبيعياً .

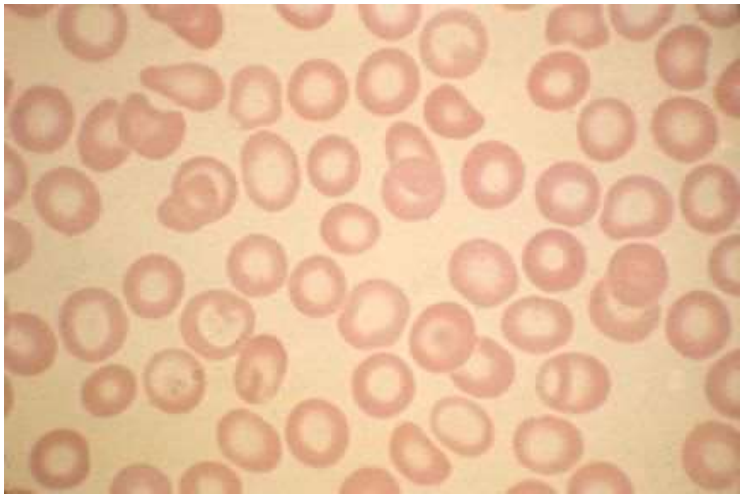
- مع أو بدون ارتفاع في الخضاب الجنيني HbF(وخاصة إذا ترافق مع عوز حديد).
- وهنا تصبح الاستشارة الوراثية أساسية لوضع التشخيص.

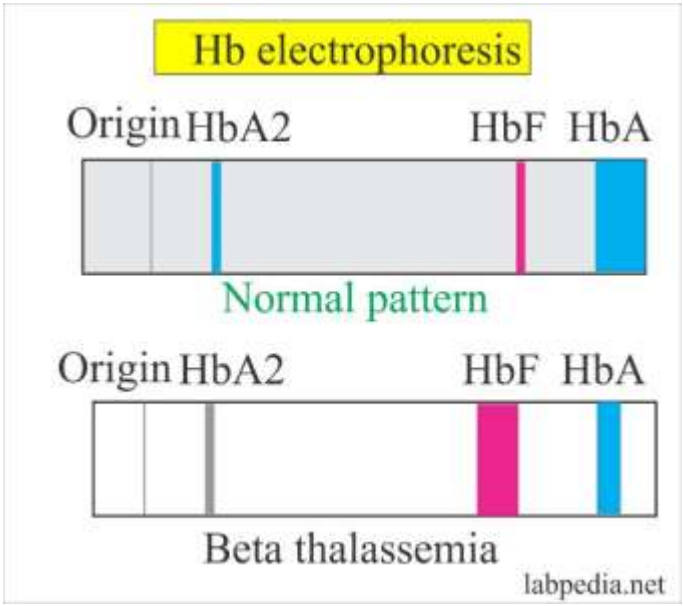
Patterns of Hb electrophoresis



❖ **ملاحظات هامة:**

- استبعاد فقر الدم بعوز الحديد مهم وضروري عند كل فقر دم صغير الكريات.
- قد يؤدي عوز الحديد إلى نقص تنسج السلسلة الحمراء وبالتالي انخفاض أنواع الخضاب بما فيها الخضاب A2، وفي حال كان المريض مصاباً أيضاً بالتلاسيميا بيتا الصغرى فإن الطبيب قد يغفل تشخيصها بسبب الرحلان الطبيعي وانخفاض الخضاب A2، نعالج في هذه الحالة عوز الحديد فإذا بقيت المناسب منخفضة وتحسن المريض تحسناً طفيفاً نقوم بإجراء الرحلان للتأكد من وجود تلاسيميا بيتا الصغرى.





❑ التلاسيميا بيتا المتوسطة β-Thalassemia Intermedia

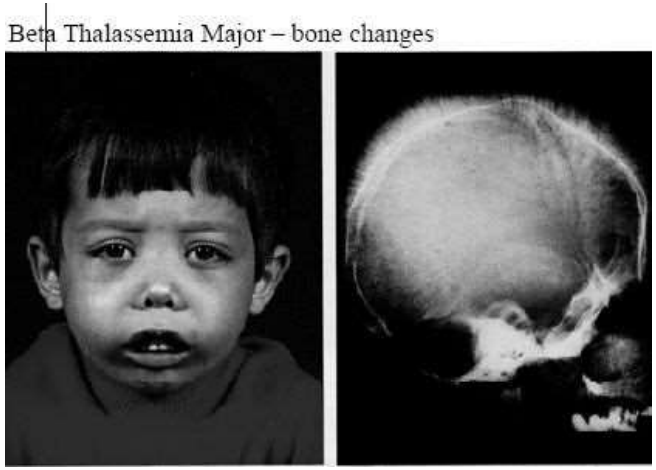
- تحدث في حالة + β/+ βأو + βo /، ولحسن الحظ فهي قليلة المشاهدة.
- السمات السريرية: هم مرضى عرضيون مع فقر دم متوسط إلى شديد حيث يتراوح الخضاب بين 7 - 10 غ/دل (أخف من الكبرى).
- لا حاجة لنقل الدم المتكرر، للتخفيف من أثر زيادة الحديد (على الأقل خلال السنوات الأولى).
- مع تقدم الإصابة تحدث لدى المرضى ضخامة كبدية وطحالية (إذا وصلت ضخامة الطحال للعرطلة عندها نستأصل الطحال)، تشوهات عظمية وحصيات صفراوية
- انتبه أن التصنيف سريرياً متعلق بكمية سلاسل بيتا المنتَجة:

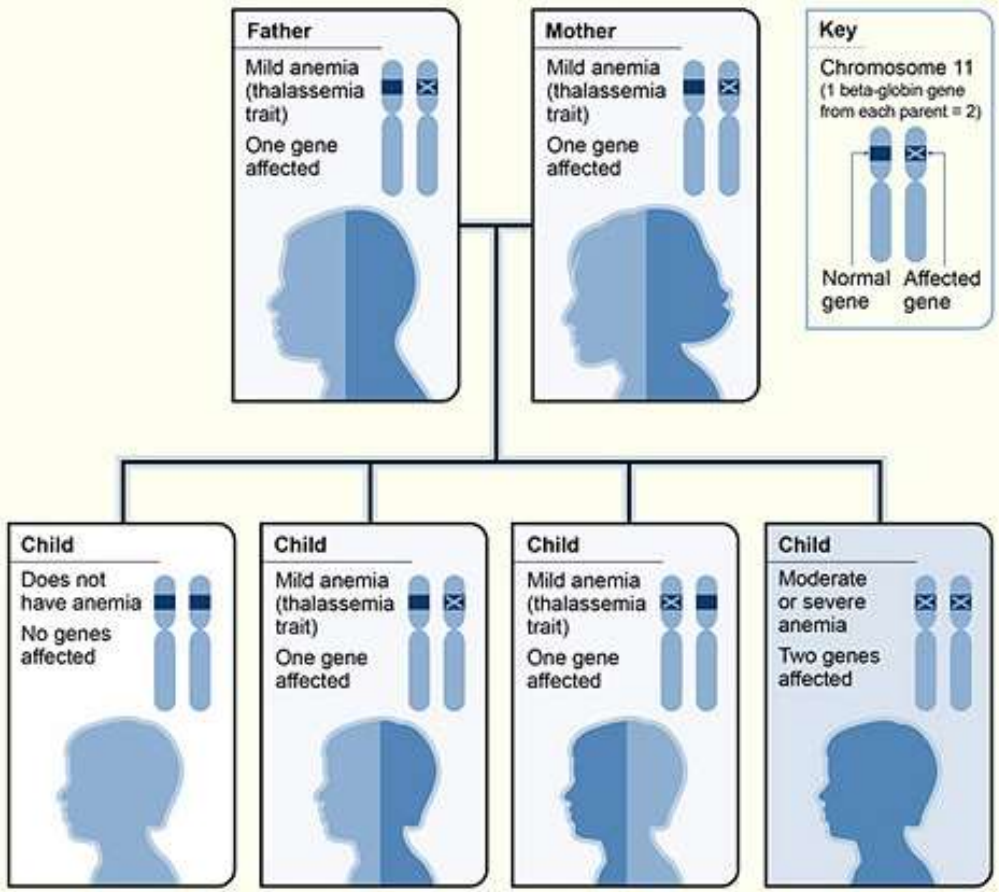
▪ + βo β تلاسيميا بيتا متوسطة intermedia أو كبرى majorحسب كمية سلاسل بيتا المنتَجة.

▪ +ββ+ تلاسيميا بيتا متوسطة intermediaأو حامل تلاسيميا بيتا carrierحسب كمية سلاسل بيتا المنتَجة.

❑ تلاسيميا بيتا الكبرى β-Thalassemia Major

- تحدث في حالةβo/ oβ .
- شائعة في منطقة حوض المتوسط (إفريقيا وجنوب شرق آسيا)، ومناطق المهاجرين في أمريكا.
- تشخص في الطفولة، ويحدث فيها فقر دم انحلالي شديد (Severe anemia 3-6 غ/دل).
- يظهر بعد الولادة ب 6 - 9 أشهر، وذلك عندما يتحول الخضاب Fإلى A(انتقال الإنتاج من سلاسل γ إلى β)، وبالتالي نقص أكسجة.
- يؤدي نقص الأكسجة إلى زيادة إفراز الإريثروبيوتين: توسع الكتلة الحمراء في النقي وينتج عنه:
  - اضطراب نمو عظمي - مشاكل وتشوهات عظمية.
  - تكون الدم خارج النقي في أماكن التصنيع الجنينية (الكبد والطحال والعقد اللمفاوية).
  - امتصاص مفرط للحديد - داء ترسب الأصبغة الدموية الثانوي.



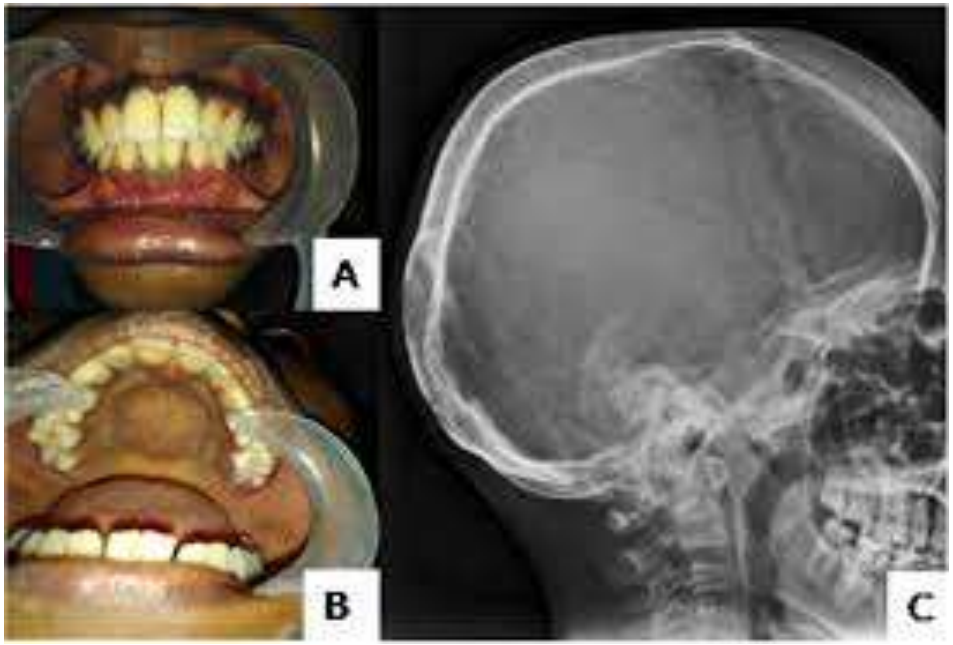

Father
Mild anemia (thalassemia trait)
One gene affected
Mother
Mild anemia (thalassemia trait)
One gene affected
Key
Chromosome 11
(1 beta-globin gene from each parent = 2)
Normal gene
Affected gene
Child
Does not have anemia
No genes affected
Child
Mild anemia (thalassemia trait)
One gene affected
Child
Mild anemia (thalassemia trait)
One gene affected
Child
Moderate or severe anemia
Two genes affected

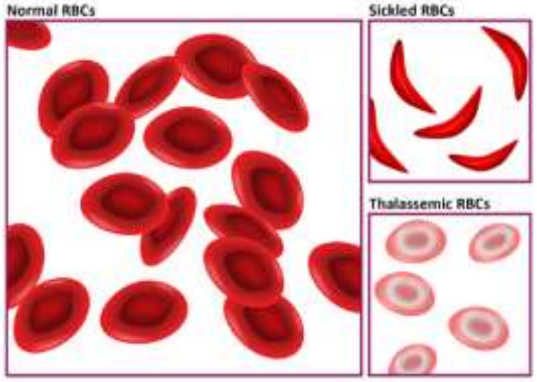
❖ التظاهرات السريرية clinical manifestation

- فقر دم انحلالي شديد.
- ضخامة كبد وضخامة طحالية (1500 g>) بسبب الانحلال وتكون الدم خارج النقي.
- تشوّه الصفائح العظمية بسبب فرط تصنع النقي الشديد الذي يؤدي إلى:
  - مظهر الوجه التلاسيمي، تتقدم الجبهة ويأخذ الوجه سحنة خاصة (السحنة السنجابية Chipmunk) بسبب فرط نشاط النقي في الفك العلوي، تتصف السحنة بما يلي:

    جذر الأنف غائر + العظمان الوجنيان بارزان + سوء ارتصاف الأسنان.
  - ترقق قشر العديد من العظام خاصة الطويلة ← كسور مرضية.
  - بروزات من الجمجمة على صورة الأشعة ← علامة الشعر الواقف Hair on end .
- فشل نمو وإنتانات جرثومية لدى الأطفال المصابين خلال السنة الأولى.
- قرحات بالطرفين السفليين، حصيات مرارية، قصور قلب احتقاني عالي النتاج.

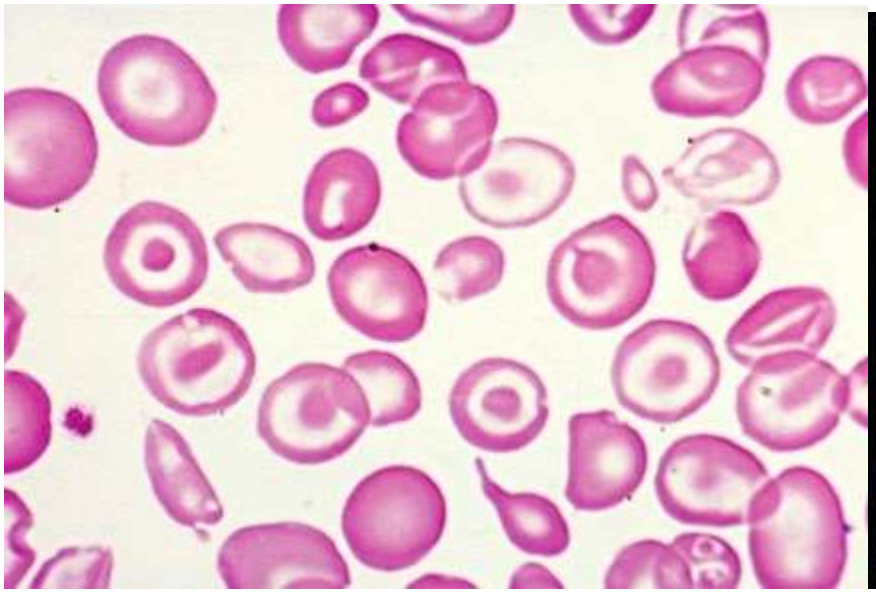
β Thalassemia Major

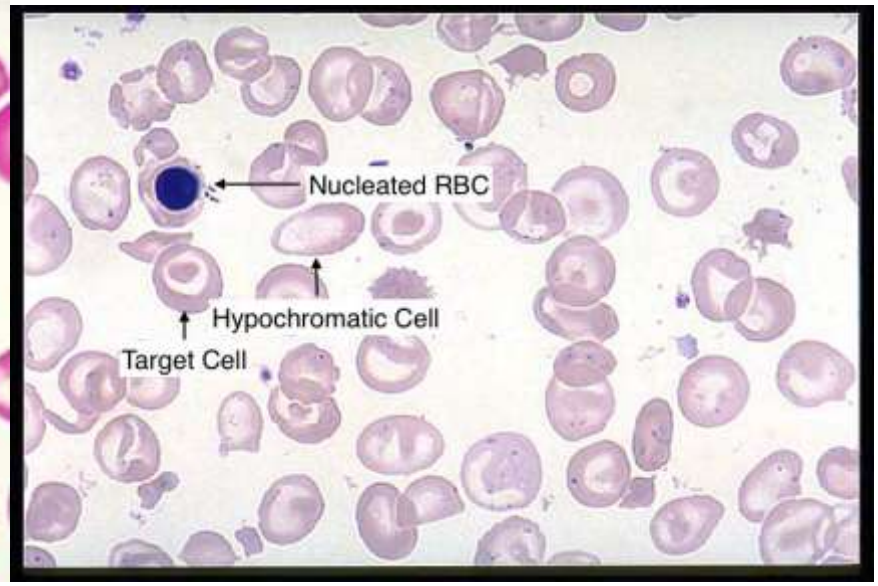




❖ اللطاخة المحيطية peripheral blood smear

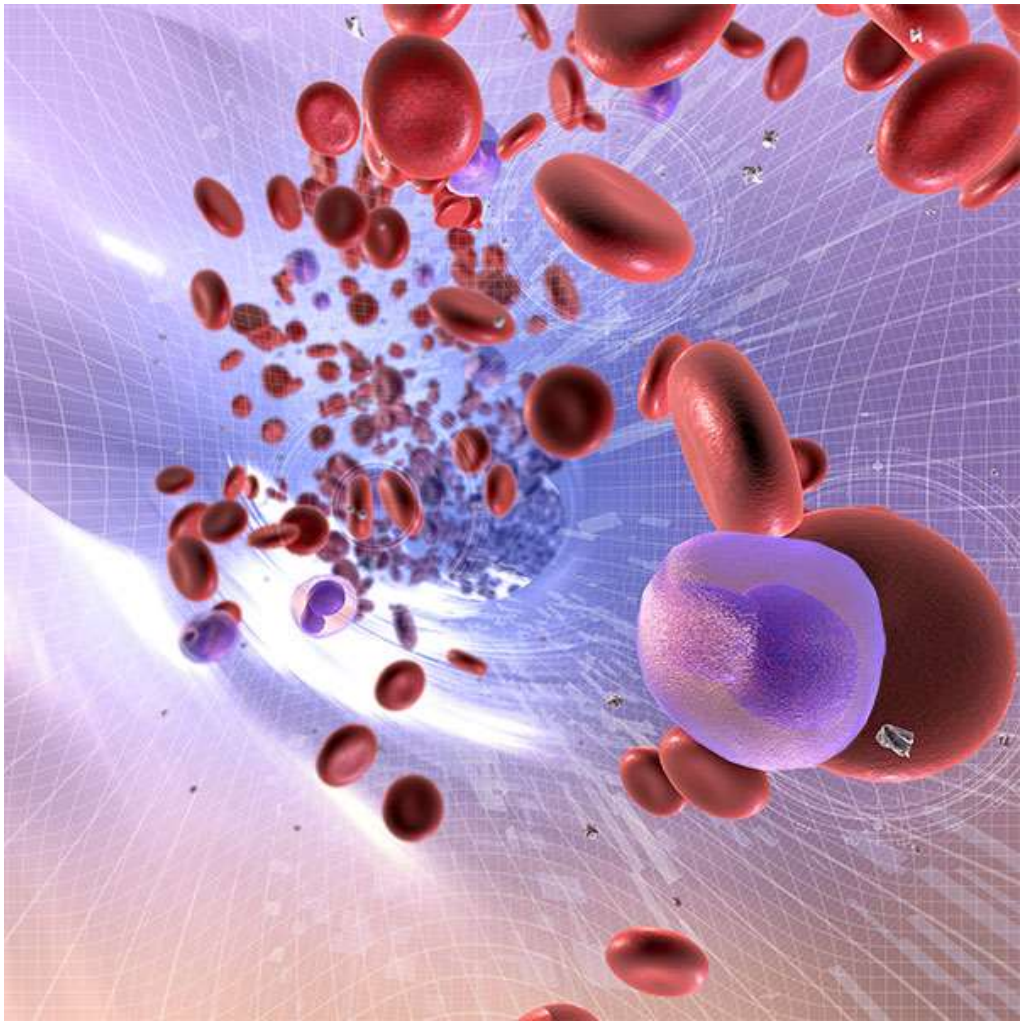
- كريات صغيرة الحجم ناقصة الصباغ.
- اختلاف أحجام وأشكال الكريات الحمراء.
- RDWطبيعي.
- خلايا هدفية .كثرة الشبكيات ترقط الخلايا الأسسة.
- خلايا مجزأة.
- خلايا حمر منواة Normoblast .





❖ الاختلاطات complication

- تأخر نمو عند الأطفال غير المعالجين، ويمكن أن يؤدي فقر الدم للموت.
- الداء الهيموسيدريني Hemosidriosis و داء ترسب الأصبغة الدموية الثانوي Secondary Hemochromatosis وينجم عن نقل الدم المتكرر وزيادة امتصاص الحديد ويؤدي تراكمه إلى:
  - اعتلال عضلة قلبية بالحديد (أهم سبب للوفاة).
  - اعتلال غدد صمم: قصور أقناد، قصور درق، داء سكري، قصور نخامى، تشمع كبد.

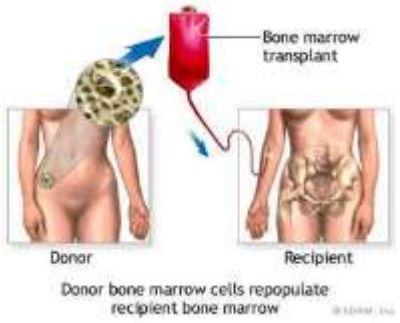


❖ العلاج Treatment

- يجب نقل الدم بغية المحافظة على الخضاب بين 9.5 - 10 غ/دل وإعطاء حمض الفوليك
- بالإضافة إلى إعطاء اللقاحات قبل استئصال الطحال.
- المصاب بالتلاسيميا بيتا الكبرى معتمد على نقل الدم Blood Transfusion Dependentويحتاج كل شهر إلى نقل وحدتي كريات حمر مركّزة، وعند حدوث اختلاطات قد يحتاج إلى نقل الدم بتواتر أكبر (كل أسبوع أو كل أسبوعين).
- ويبقى العلاج الشافي الوحيد هو زرع نقي العظم.

❖ الفحوص المخبرية الأولية في التلاسيميا بيتا primary laboratory test

- تعداد الدم المحيطي: يختلف حسب شدة الحالة المرضية، ولكن تعداد الكريات الحمر أكثر من المتوقع بالنسبة لفقر الدم.
- اللطاخة المحيطية: المناسب صغيرة جداً والكريات الحمر متشابهة في الحجم والشكل ونقص الصباغ، وتتميز الحالات الشديدة بصغر حجم الكريات الحمر ونقص الصباغ الشديدين، كما تلاحظ كريات رمادية مرقطة.
- حديد المصل والفريتين: طبيعيان أو مرتفعان (وهذا ما يميز فقر الدم بعوز الحديد عن التلاسيميا لا سيما الصغرى).



❖ الفحوص التشخيصية في التلاسيميا بيتا:

- **رحلان الخضاب الكهربائي: حيث يزداد الخضاب الجنيني F وكذلك الخضاب A2 بينما ينقص أو ينعدم الخضاب الكهلي A وذلك حسب نوع التلاسيميا**
- **يجرى رحلان الخضاب الكهربائي خلال الأشهر الأولى من الولادة لتشخيص التلاسيميا بيتا بحذر لأن السلسلة β بيتا تحتاج 6 أشهر لتحل محل السلسلة غاما γ بشكل تام.**
- **اللطاخة المحيطية: موجهة .**
- **بزل النقي: غير مهم ويبدي في حالة اجرائه زيادة تنسج في السلسلة الحمراء.**
- **الدراسة المورثية: بواسطة PCR وخاصة أثناء الحمل,تؤكد التشخيص وتحدد الطفرة بدقة.**

❖ تشخيص التلاسيميا بيتا diagnosis of thalassemia

- ✓ مشعر إنتاج الشبكيات(The Reticulocyte production index (RPI : طبيعي أو مرتفع.
- ✓ RDWطبيعي.
- ✓ الكريات الحمر الهدفية.
- ✓ مشعر Mentzer < 13 .
- ✓ يتم تأكيد التشخيص بواسطة الرحلان الكهربائي للخضاب: حيث أن كلاً من المشعرين السابقين يوجهان نحو التلاسيميا ألفا أو بيتا، ويتم التمييز بينهما بالرحلان الكهربائي للخضاب الذي يكون طبيعياً في التلاسيميا ألفا الصغرى على عكس التلاسيميا بيتا الصغرى.

❖ Mentzer Index = MCV/RBC count :

- يفيد في التمييز بين فقر الدم بعوز الحديد والتلاسيميا بيتا.
- المبدأ الذي يعتمد عليه: في عوز الحديد ينتج النقي كريات حمر صغيرة الحجم قليلة التعداد ↓ MCV + ↓ RBC count

قيمة المشعر أكبر من 13 .

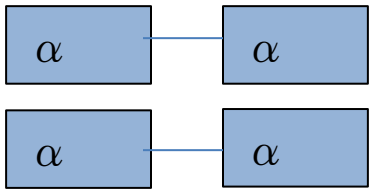
- أما في التلاسيميا فالنقي ينتج كمية طبيعية إلى مرتفعة من الكريات الحمر ولكن بحجم صغير ↓MCV + Normal RBC count

- قيمة المشعر أصغر من 13 .

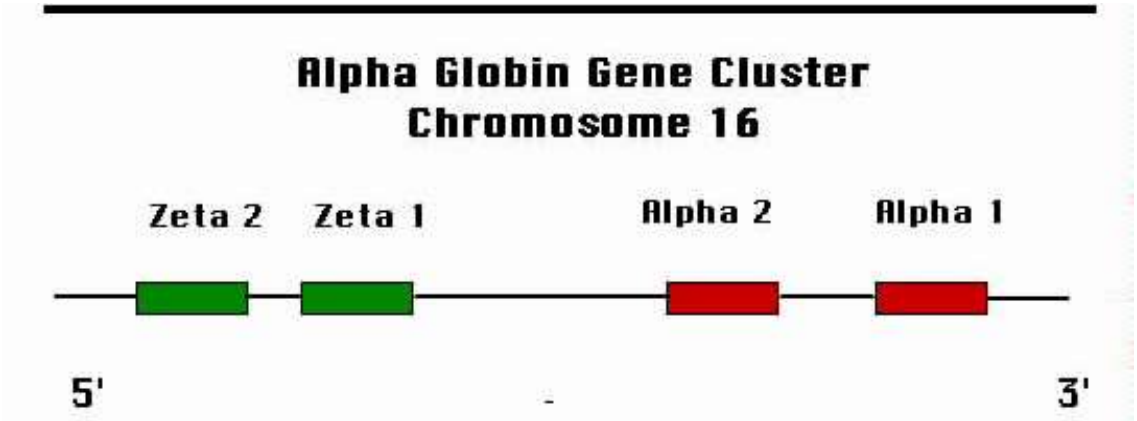
- هذا المشعر غير موثوق فمن المحتمل أن يعاني المريض منهما معاً في الوقت نفسه، وفي هذه الحالة سيشير المشعر إلى وجود فقر دم بعوز الحديد فقط.
- من الأفضل أمام فقر دم صغير الكريات معايرة فريتين المصل لنفي أو تأكيد عوز الحديد .

❑ التلاسيميا ألفا α-Thalassaemia

- ❖ في الحالة السوية هناك 4 أليلات مرمّزة للسلسلة ألفا على الزوج الصبغي 16 .
- ❖ تحدث التلاسيميا ألفا نتيجة طفرة تؤدي إلى حذف واحدة أو أكثر من هذا المورثات (خبن Gene Deletion).
- ❖ وتختلف شدة المرض حسب عدد مورثات الغلوبين αالمصابة.



زوج الصبغيات 16



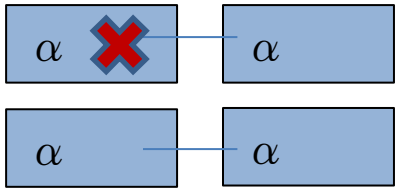
❖ الأشكال المورثية للتلاسيميا ألفا

1 . الحامل الصامت Silent Carrier :

- بحال حذف مورثة غلوبين ألفا واحدة (-α/αα).
- غير عرضي (غير كافٍ لظهور فقر الدم).

تتميز التلاسيميا ألفا بوجود الحامل الصامت الذي يورث أبناءه المرض دون أن يدري أنه يحمله لأنه يكون طبيعي سريرياً ومخبرياً، على عكس التلاسيميا بيتا التي يعاني فيها الحامل من أعراض مخبرية طفيفة، مما يجعل التلاسيميا ألفا أخطر من هذه الناحية.

انتبه! لا نسمي هذه الحالة تلاسيميا صغرى لأنها غير ظاهرة سريرياً.

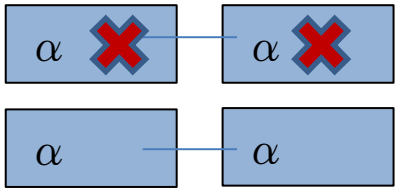


زوج الصبغيات 16

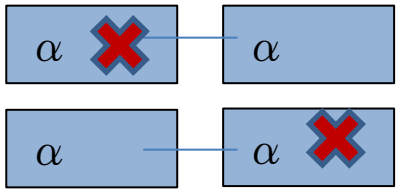
2 . خلة التلاسيميا ألفا (تلاسيميا ألفا الصغرى) α-Thalassemia Trait :

- بحال حذف مورثتين ألفا (- α /-αأو --/α α).
- تشبه سريرياً تلاسيميا بيتا الصغرى (كريات حمراء صغيرة، لا يوجد فقر دم أو بشكل خفيف، لا يوجد شذوذات سريرية).
- هذا الحالة غير هامة سريريا وقد لا يدري المصاب بأن لديه تلاسيميا.

النمط المقرون cis(إضافة): هو الأخطر والأندر لحسن الحظ ، والسبب يكمن في كون المريض قد يمرر إلى أولاده نسخة صبغيات خالية من مورثات ألفا وفي حال اجتمعت مع نسخة مورثات ألفا سيئة قادمة من الشريك فسيتعرض الجنين إلى خطر الإصابة بتلاسيميا ألفا شديدة .



مقرون Cis



مفروق Trans

3.داء الخضاب H(تلاسيميا ألفا متوسطة):

يوجد مورثة غلوبين ألفا طبيعية واحدة (-- /-α).

شائع عند الشعوب الآسيوية ونادراً عند الإفريقيين.

بما أن HbF(2α/2γ)هو المسيطر في الحياة الجنينية، يكفي جين واحد للسلسلة ألفا ليجنب الجنين أية مشاكل.

أما بعد الولادة وعندما يبدأ الخضاب HbA (2α/2β)بالتشكل فإ ن هذا الجين المتبقي لا يعود كافياً لإنتاج سلاسل ألفا وبالتالي تتشكل رباعيات قسيم tetramersمكونة من 4 سلاسل بيتا فقط 4 β، وهو ما يدعى بالخضاب HbH Hالذي يخرب الكريات الحمر.

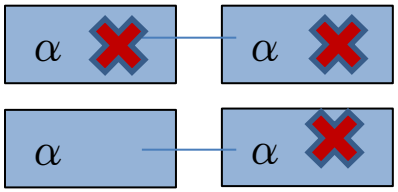
إن وجود بيتا بوفرة داخل الكرية على شكل HbH وقلة ذوبان وترسب السلاسل وخلل البنية الرباعية الطبيعية يشكل مكتنفات هي جسيمات هينز.

يعطي أعراض مشابهة للتلاسيميا المتوسطة بيتا، حيث يوجد فقر دم صغير المناسب متوسط إلى شديد، ويصل الخضاب إلى 7 - 10 غ/دل، ويصل العمر إلى سن الكهولة.

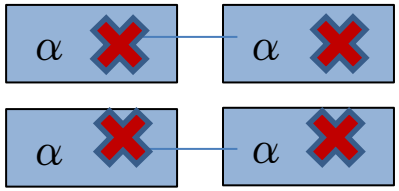
مستويات HbA = 25 - 30 % من الطبيعي.

يترسب الخضاب المؤكسد Hعلى غشاء الكريات الحمر مؤدياً إلى تخرب الغشاء وتجزؤ الكريات وفقر دم انحلالي مزمن، يوجد ضخامة طحال وفرط طحالية.

لا يعتمد على نقل الدم عاد ة ، ويمكن أن يؤدي إلى نوبات انحلال حادة مترافقة مع إنتان.



4. الخزب (الموه) الجنيني Hydrops Fetalis الخضاب بارتس Hb Barts :



- هو الشكل الأعنف من تلاسيميا ألفا.
- يحدث فيه حذف لمورثات ألفا الأربعة (--/--).
- لا يتوافق مع الحياة ويموت الجنين المصاب في الرحم.
- يظهر في الثلث الثالث من الحمل.
- تتشكل رباعيات قسيم tetramers مكونة من اتحاد 4 سلاسل غاما فقط وهو ما يدعى ب الخضاب بارتس Hb Barts الذي يخرب الكريات الحمر.
- تملك سلاسل γ غلوبين الفائضة المشكلة لجزيء الخضاب إلفة عالية للأوكسجين، وبالتالي ستنقص أكسجة النسج.
- يكون لدى الجنين: شحوب شديد، وذمة معممة، ضخامة كبد وطحال عرطلة (مشابه لكثرة الأورمات الحمر الجنيني).
- يكشف الخضاب بارتس Hb Barts بواسطة الرحلان الكهربائي.

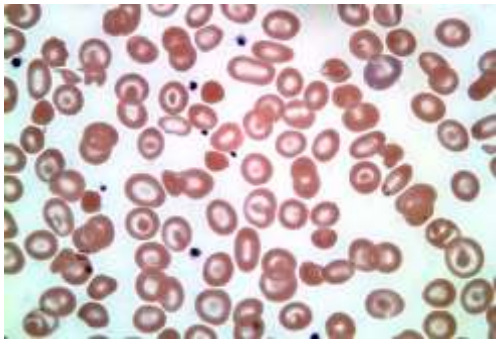
قد تشاهد مستويات متفاوتة (5 – 15 %) من الخضاب بارتس عند المصابين بخلة تلاسيميا ألفا (- α/-α أو --/αα) عند الولادة، وقد تستمر قليلاً عند 40 - 50 % من الكهول.

الخبن	الصيغة	نوع الهيموغلوبين	الصورة السريرية
مورثة	α/αα- حامل متخالف اللواقح(صامت)	الخضاب A	حامل صامت
مورثتان	α/-α- خلية متماثلة اللواقح.	الخضاب A	تلاسيميا صغرى (لا يوجد ضخامة طحال)
	α α/-- خلية متخالفة اللواقح.		
ثلاث مورثات	α-/-- داء الخضاب H.	الخضاب H(4β)	فقر دم متوسط / ضخامة طجالية
أربع مورثات	--/-- الاستسقاء الجنيني بالخضاب بارتس.	خضاب Barts(γ4)	خزب جنيني/ غير قابل للحياة

❑ تشخيص التلاسيميا ألفا Diagnosis of thalassemia α

❖ باللطاخة الدموية blood smear :

- فقر دم مع كريات حمر صغيرة المناسب ناقصة الصباغ.
- أشكال كريات متنوعة: خلايا هدفية، خلايا دمعية، خلايا مجزأة.
- مكتنفات الخضابH(Hb- H inclusions) ضمن الكريات الحمر (أجسام هينز)، وتبدو الكريات الحمر ببعض التلوينات الخاصة (أزرق الميتيلين) ذات حراشف أو مثل كرة الغولف.



❖ ارتفاع البيليروبين وال LDHفي المصل وانخفاض الهابتوغلوبين.

❖ الرحلان الكهربائي للخضاب: HbA2 و HbFطبيعي في تلاسيميا ألفا.

❖ نسبة التركيب الحيوي لسلاسل ألفا نسبةً لبيتا: α/β<1 .

❖ تحلیل ال DNA : القصة العائلة مهمة.

- يدخل بالتشخيص التفريقي مع التلاسيميا α، تلاسيميا صغرى β، وفقر دم بعوز الحديد (فقر دم صغير المناسب):

1. ننفي فقر الدم بعوز الحديد (فيريتين طبيعي ، RDW طبيعي) .
2. رحلان الخضاب – طبيعي – لا ينفي ونحتاج إلى PCR .

❑ علاج التلاسيميا والوقاية منها Treatment and prophylaxis

❖ تطور التلاسيميا development of thalassemia

- حصيات مرارية: بسبب الانحلال الدموي + اضطراب النمو وتقرحات بالساق.
- النوب الانحلالية: خطرة، تستمر بضعة أيام، قد تختلط بتثبيط النقي، تثار بالانتان، الرضوض،الحمل، الحماض.

❖ علاج التلاسيميا Treatment of thalassemia

تهدف المعالجة في متلازمة التلاسيميا إلى تثبيط تكوّن الحمر غير المُجدي وبالتالي الوقاية من حدوث التشوه العظمي والسماح بحدوث تطور روحي حركي طبيعي، لذلك نقوم بما يلي:

1 . الحفاظ على الخضاب بحدود 10 غ/دل (9.5≤ Hb غ/دل) من خلال:

A. نقل الدم المبرمج digital blood transfusion: وهو إلزامي لدى مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى (ألفا لا يعيشون) لحماية المريض من الموت، 2 - 3 وحدات كل 4 - 6 أسابيع.

- يجب أن يبدأ من السنة الأولى من الولادة، للمحافظة على نمو وحركة معقولة للمصاب.
- نبدأ بنقل الدم عند البالغين عندما ينخفض الخضاب إلى القيمة 7 غ/دل أما عند الأطفال فلا نسمح له بالانخفاض إلى أقل من 8 غ/دل. كل وحدة دم منقولة ترفع قيمة الخضاب 1 غ/دل

B. حمض الفوليك folic Acid : 5 ملغ يومياً كأي فقر دم انحلالي ويعد معالجة وقائية وقد يستطب لوحده عند مرضى التلاسيميا الصغرى.

Deferoxamine
Mesylate
for Injection, USP
2 g

Nature Made
400 mcg
FOLIC ACID
Equivalent to 665 mcg DFE

2 . استئصال الطحال splenoctomy :

- يُلجأ إليه عند حدوث فرط نشاط طحالية Hypersplenismوخاصة عندما تتقارب فترات نقل الدم، مع الأخذ بعين الاعتبار أن يؤخَّر إلى ما بعد السنة السادسة من العمر خشية حدوث الاختلاطات الخمجية.

3 . خالبات الحديد Iron Chelators :

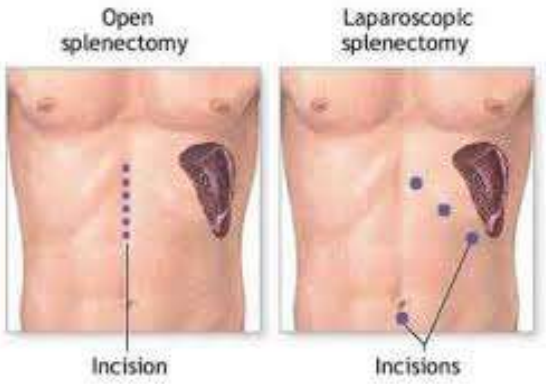
- هامة جداً، ومستطبّة للمحافظة على نمو طبيعي ولمنع ترسب الحديد في الأعضاء المختلفة.
- تعطى عندما يزيد فيرتين المصل عن 1000 نانوغرام/مل، أو بدراسة حديد الكبد أو الدراسة القلبية (أيضاً تعطى عادةً في المنجلي، MDS، بعض فاقات الدم الوراثية الأخرى) وهناك ثلاثة أنماط من خالبات الحديد:

a. Deferoxamine(الديسفرال): يعطى عضلياً أو وريدياً أو تحت الجلد، ذو إطراح كلوي:

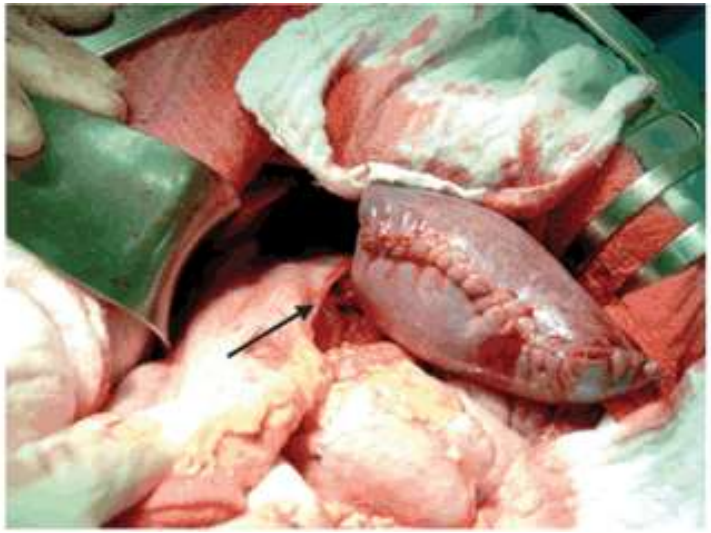
- عضلياً 0.5-1 غ/يومياً. (جزيء منه يخلب ذرة حديد واحدة، تأثيراته الجانبية: سمية عصبية - سمعية - بصرية - هضمية حادة)
- تحت الجلد 1 - 2 غ تسرب بمحقنة كهربائية خلال 8 - 10 ساعات.

b. Deferiprone : يعطى فموياً ويطرح عن طريق البول، يستخدم عند وجود مضاد استطباب للعلاج ب Deferoxamine وهو أفضل في خلب حديد العضلة القلبية ولذلك قد يعطى بالمشاركة معه.

c. Deferasirox (Jade -X): يعطى فموياً ويطرح عن طريق البراز، يخلب كل جزيئين منه ذرة حديد واحدة، وقد يؤدي إلى ارتفاع كرياتنين المصل.

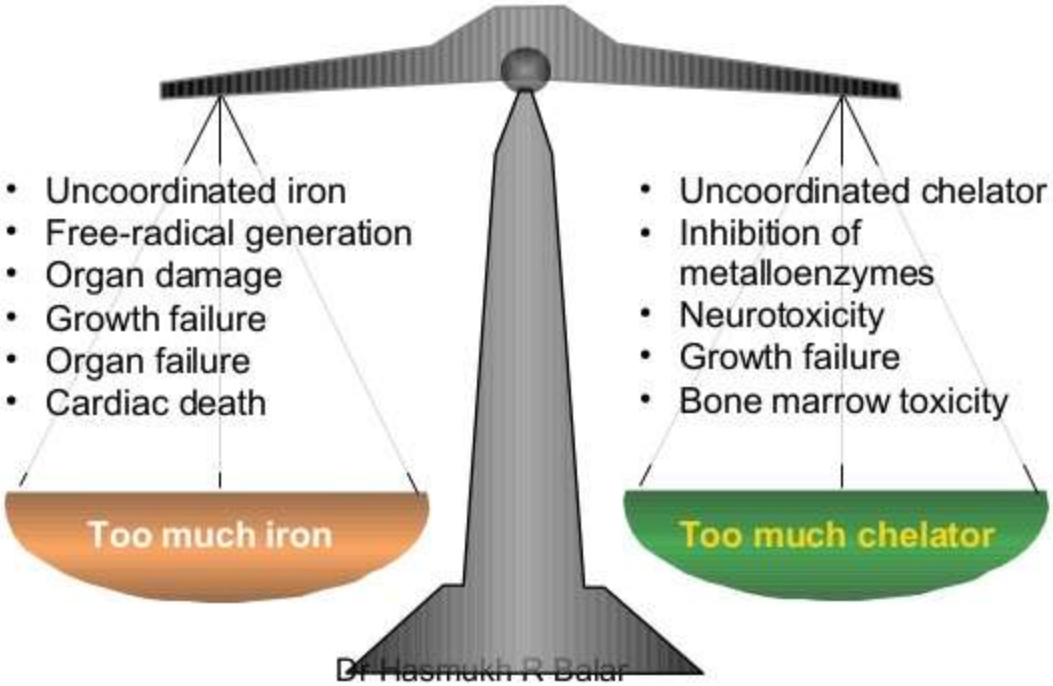

Open splenectomy
Laparoscopic splenectomy
Incision
Incisions
A.D.A.M.

Desferal®
500 mg per vial
Rx only
NOVARTIS
4 vials



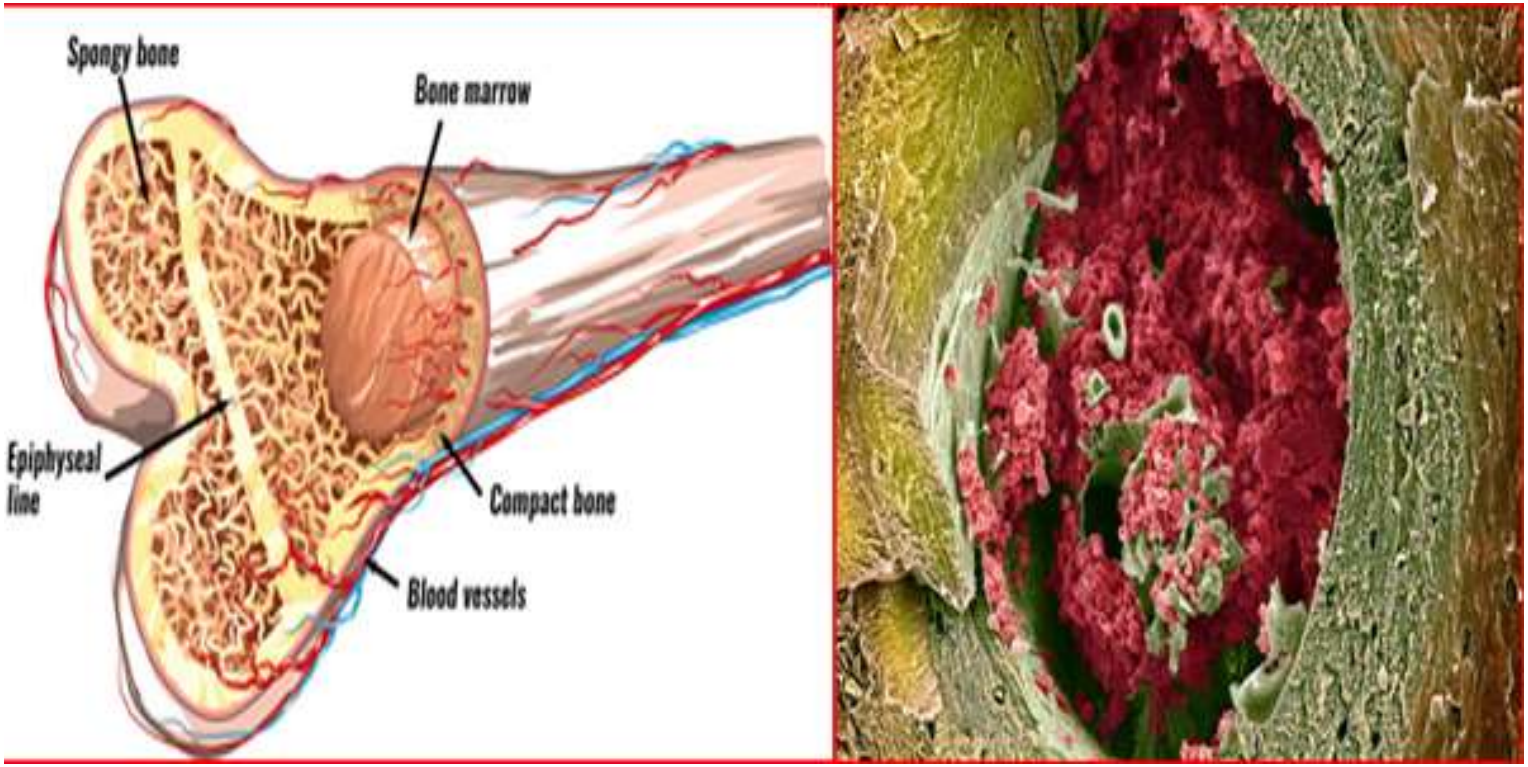
The harmonic scalpel was used to excise the cyst wall.

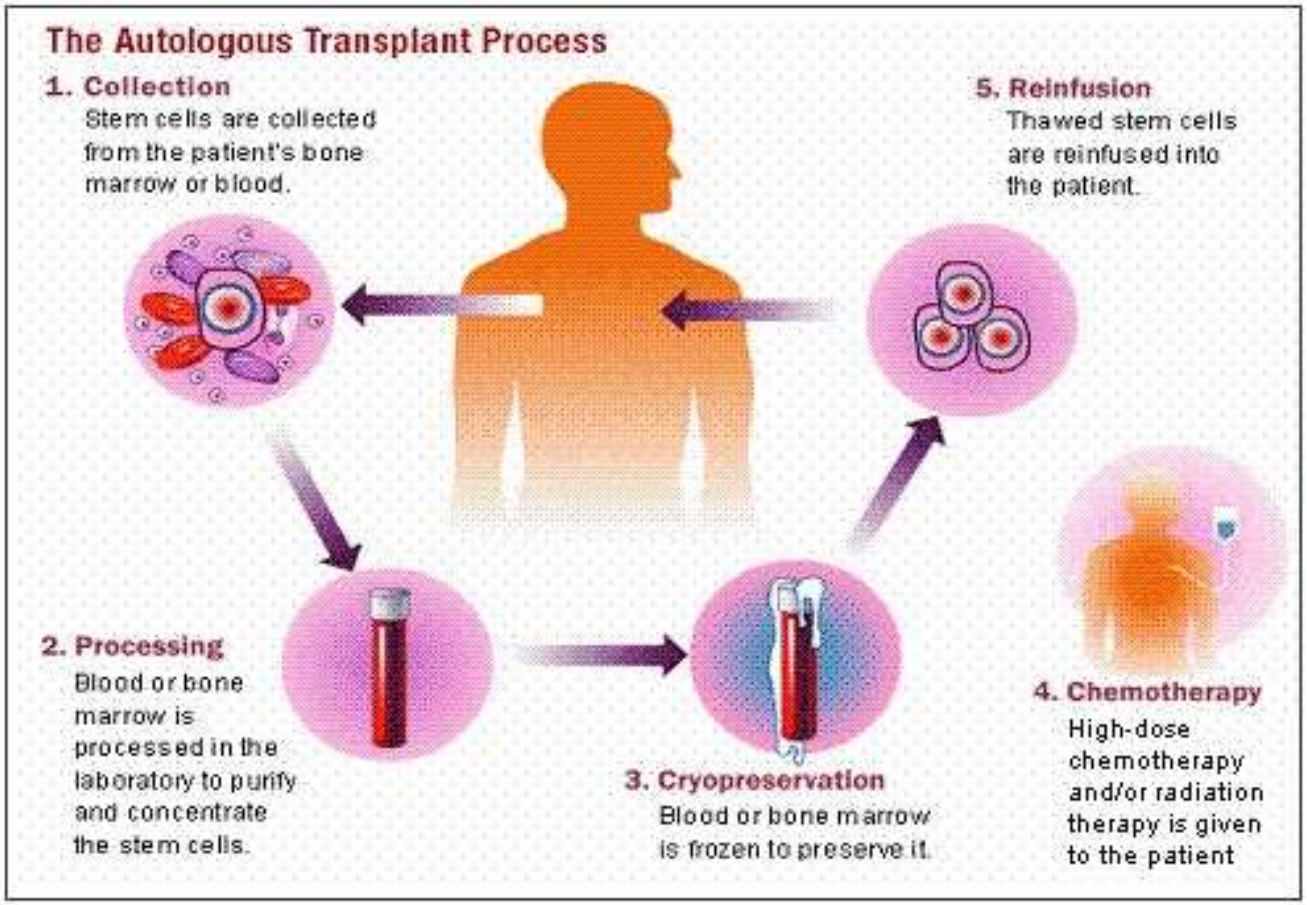
The Challenge of Iron Chelation—A Question of Balance



4. زرع النقي bone marrow implantation:

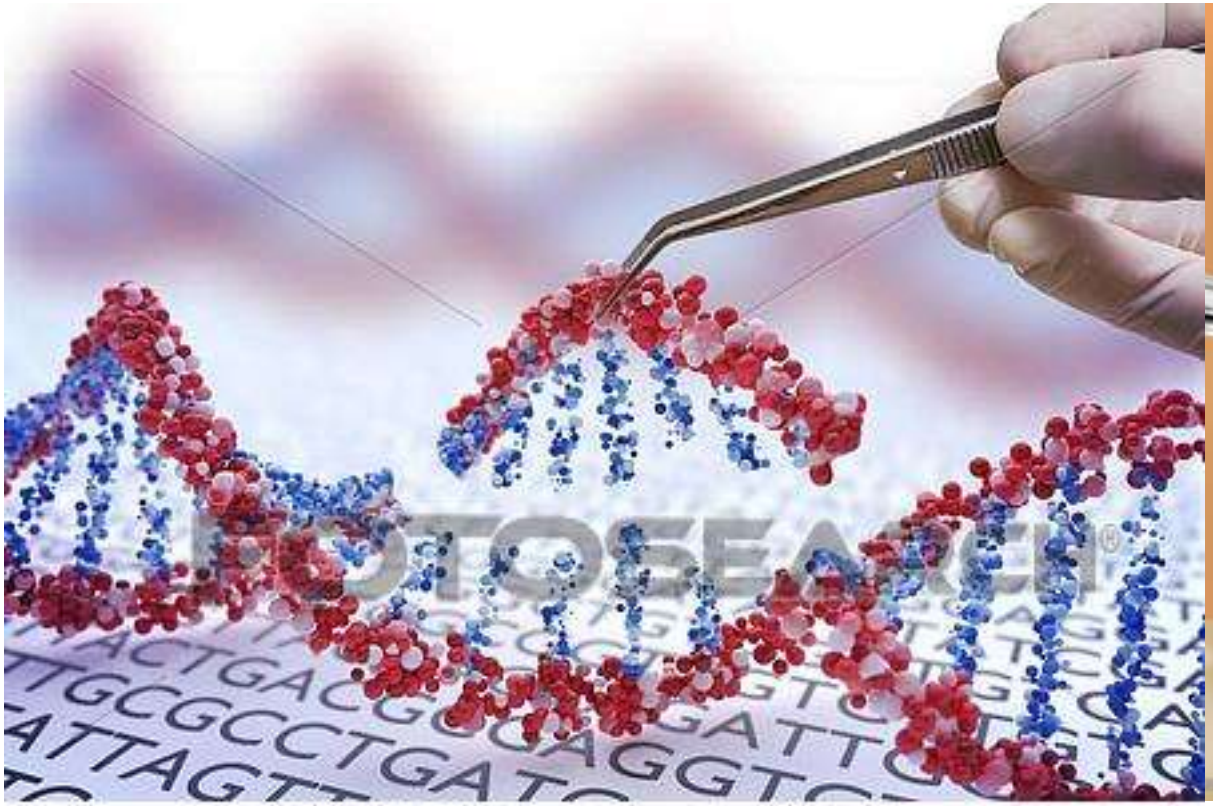
- الحل الشافي الوحيد أمام مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى هو زرع النقي ويفضل أن يجرى باكراً(قبل السنة الخامسة) لتجنب أذية أعضائهم بفرط حمل الحديد Iron Overloadالناتج عن نقل الدم المتكرر، والأفضل من الأخ السليم، ولا داعي لزرع النقي عند مرضى التلاسيميا الصغرى.




The Autologous Transplant Process
1. Collection
Stem cells are collected from the patient's bone marrow or blood.
5. Reinfusion
Thawed stem cells are reinfused into the patient.
2. Processing
Blood or bone marrow is processed in the laboratory to purify and concentrate the stem cells.
3. Cryopreservation
Blood or bone marrow is frozen to preserve it.
4. Chemotherapy
High-dose chemotherapy and/or radiation therapy is given to the patient

5. الهندسة الوراثيةGenetic Engineering:

- لم تثبت فعاليتها بعد في المجال السريري.



❖ **ملاحظات عامة:**

- **يخفف نقل الدم فرط نشاط النقي ويحسن الإشباع الأوكسجيني وكذلك يطيل الحياة مع الانتباه لفرط حمل الحديد في الأنسجة، حيث يكون قاتلاً بعمر ال 30 سنة.**
- **إن كل وحدة كريات حمر مركّزة Packed RBC تحوي 250 - 300 ملغ حديد أي 1 ملغ/مل.**
- **إن المريض الذي يتلقى أكثر من 100 وحدة كريات حمر مركّزة يطوّر الهيموسيدروز.**
- **يؤدي ارتفاع الفريتين إلى اضطراب الوظيفة الغدية في البداية، بينما يصيب أيضاً القلب والكبد والأعضاء الأخرى لاحقاً، لذلك يجب أن يترافق نقل الدم بخالبات الحديد دائماً.**
- **زرع النقي يعتبر شافياً بنسبة 80 - 90 % من اعتلالات الخضاب وخاصة في المراحل الباكرة بينما معدل الوفيات أقل من 10 .**

❑ الوقاية من التلاسيميا prophylaxis from thalassemia

❖ الاستشارة ما قبل الزواج Pre-marriage consultation :

- لا يسمح بزواج حامل تلاسيميا مع حامل تلاسيميا، حامل تلاسيميا مع مصاب بالتلاسيميا، حامل تلاسيميا مع حامل منجلي، ولكن يسمح بزواج حامل مع سليم، ومصاب مع سليم.

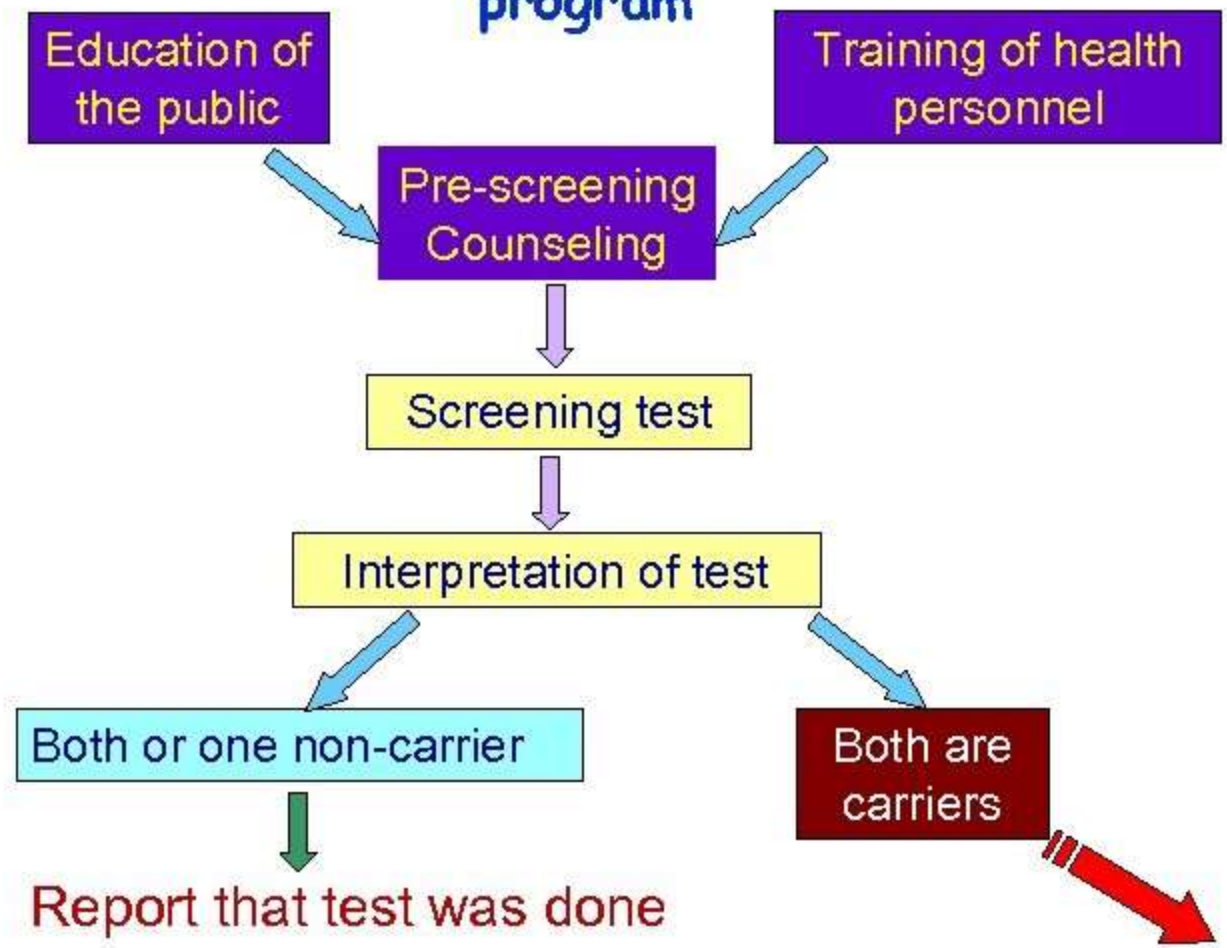
❖ التشخيص قبل الولادة Prenatal diagnosis :

- متوفر لدينا، يجرى في حال تم الزواج بالحالات غير المسموحة، وذلك بإ جراء PCR لDNA لعينة من السائل الأمنيوسي أو خزعة من الزغابات المشيمية للبحث عن طفرة تلاسيميا أو منجلي:
  - في حال كان الجنين مصاباً ينصح بانهاء الحمل.
  - أما في حال كان سليماً أو حاملاً يترك.

❖ التوعية وتثقيف الأهل:

- يساهم في الوقاية والتدبير الصحيح لتجنب الاختلاطات.

Beta -thalassemia premarital screening program



❑ إنذار التلاسيميا prognosis of thalassemia

❖ **حسن جداً عند مرضى التلاسيميا الصغرى، أما بالنسبة للتلاسيميا الكبرى:**

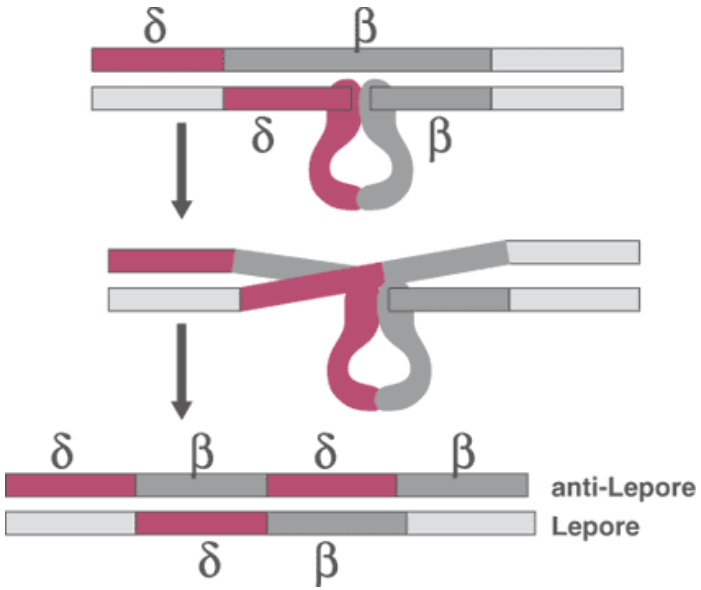
- **ألفا الكبرى: المصاب يموت قبل الولادة.**
- **بيتا الكبرى: المصاب طبيعي عند الولادة ويصبح سيّئ لاحقاً إذا لم يدبر بالشكل المناسب.**

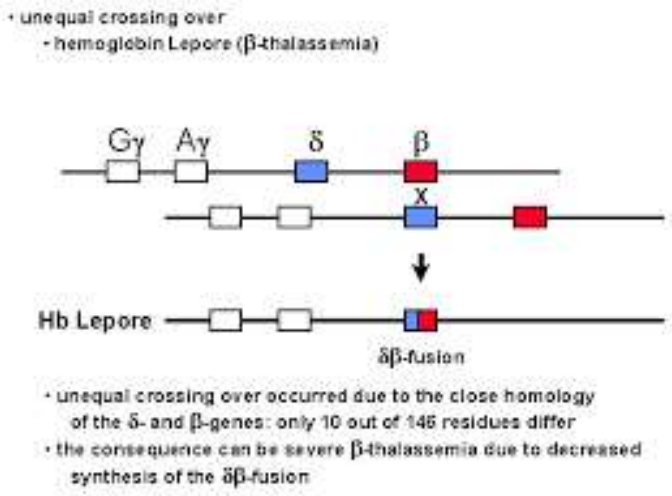
التلاسيميا البنيوية المتنوعة:

هي متلازمات تتميز في خلل في التركيب وبنية شاذة تشمل خضاب HbE والخضاب lepore (وهي أشكال وصفية للتلاسيميا بيتا)

❑ الخضاب Lepore

- مكون من السلاسل بيتا ودلتا (δ2 /β 2)، حيث تلتحم النهاية القريبة للمورثة δ مع النهاية البعيدة للمورثة βفتتكون المورثة (δβ) التي ستعطي الخضاب Lepore.
- تشبه التلاسيميا بيتا والنسبة 2 - 20 % ، وقد تكون الأعراض شديدة.



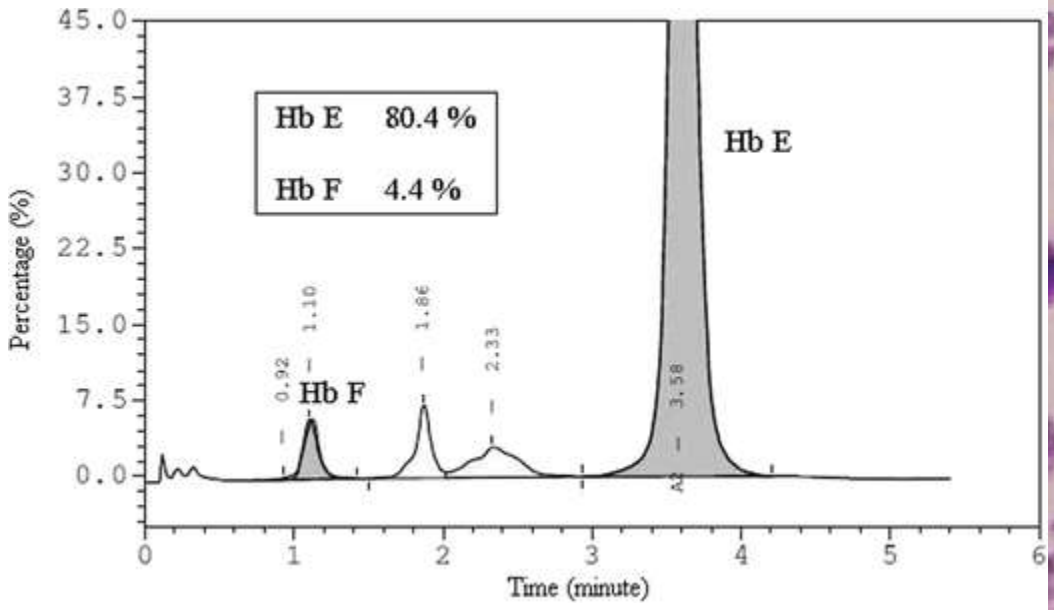


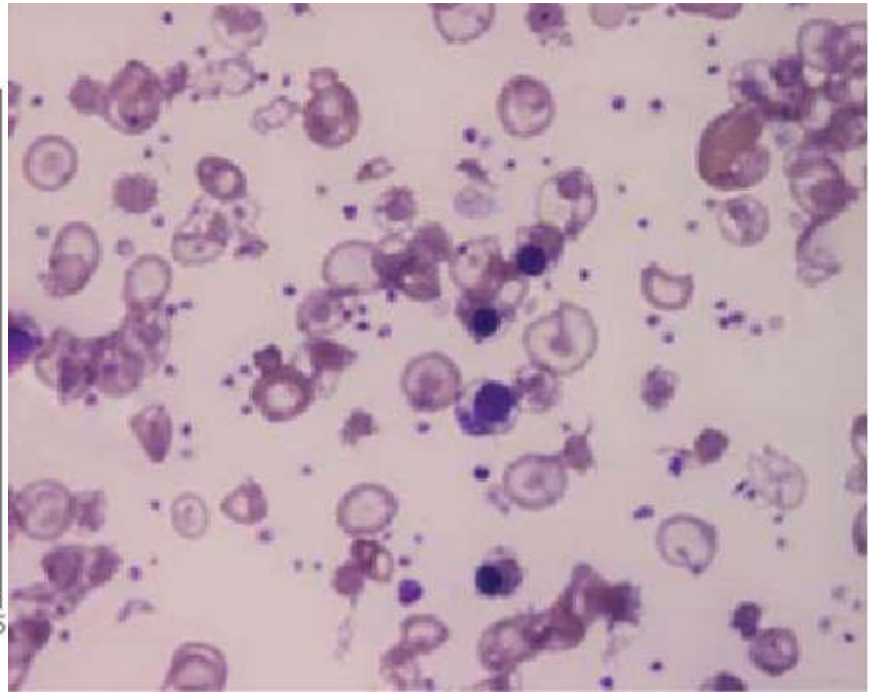
❑ الهيموغلوبين HbE E

- مكون من (2α/β2E) (مثل HbA)، إذ يحل ال Lysine محل الغلوتامين Glut في الموقع 26 من السلسلة بيتا .
- يشاهد بشكل كبير في كمبوديا وهو خضاب غير مستقر بشكل طفيف ولكن ليس كافياً للتأثيرعلى حياة الكريات الحمر، مثل بيتا تلاسيميا الصغرى.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys	Ser	Ala	Val	Thr	Ala	Leu	Try
16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Gly	Lys	Val	Asp	Val	Asp	Glu	Val	Gly	Gly	Glu	Ala	Leu	Gly	Arg

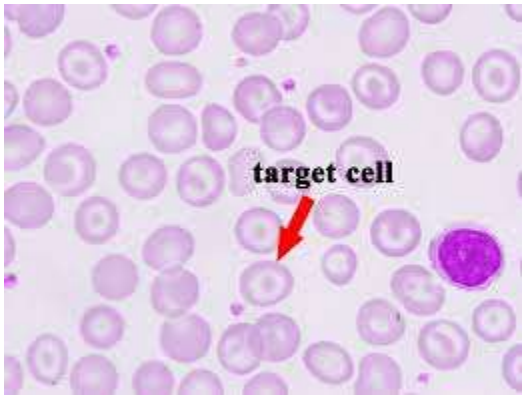
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys	Ser	Ala	Val	Thr	Ala	Leu	Try
16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Gly	Lys	Val	Asp	Val	Asp	Glu	Val	Gly	Gly	Lys	Ala	Leu	Gly	Arg

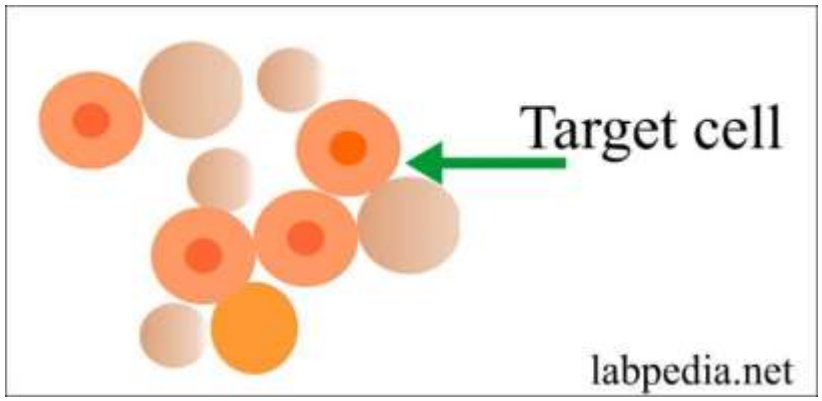

Hb E 80.4 %
Hb F 4.4 %
Hb E
Hb F
0.92
1.10
1.86
2.33
3.58
A2
Percentage (%)
45.0
37.5
30.0
22.5
15.0
7.5
0.0
0
1
2
3
4
5
6
Time (minute)



❖ الكرية الهدفية Target blood cells :

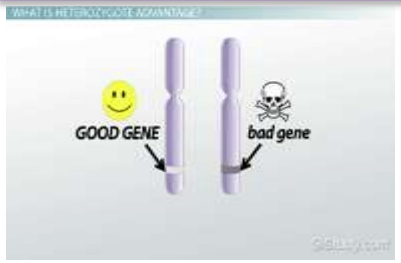
- للكرية الحمراء شكل قرص مقعر الوجهين، سميك في المحيط (الذي يحوي كمية كبيرة من الخضاب) ورقيق في المركز (شاحب بسبب احتوائه على كمية أقل من الخضاب).
- يظهر الشكل الهدفي نتيجة تشكل فقاعة أو طية من غشاء الكرية الحمراء وسط المركز الشاحب وتتلون بالأحمر.
- تنتج هذه الطية نتيجة زيادة في الغشاء الخلوي أو نقص في السيتوبلازما.
- لفهم الوضع يمكن تشبيه الكرية الحمراء بكرة القدم: عندما تكون الكرة مملوءة بالهواء الخضاب في حالة RBC) فإن سطحها يكون مشدوداً دون طيات،(أما عندما لا تُملأ تماماً بالهواء (نقص الخضاب نتيجة التلاسيميا)فإن السطح (الغشاء) الزائد سيشكل طية
- تشاهد الكريات الهدفية في: اعتلالات الخضاب، التلاسيميا، الأمراض الكبدية.





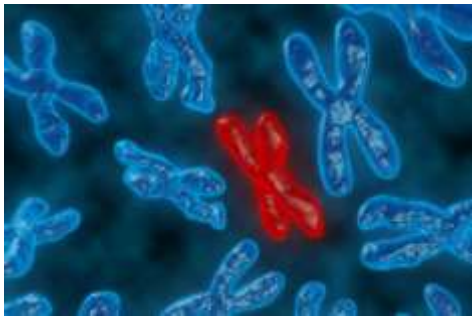
متلازمات الداء المنجلي Sickle Cell Disease

متلازمات الداء المنجليSickle Cell Disease



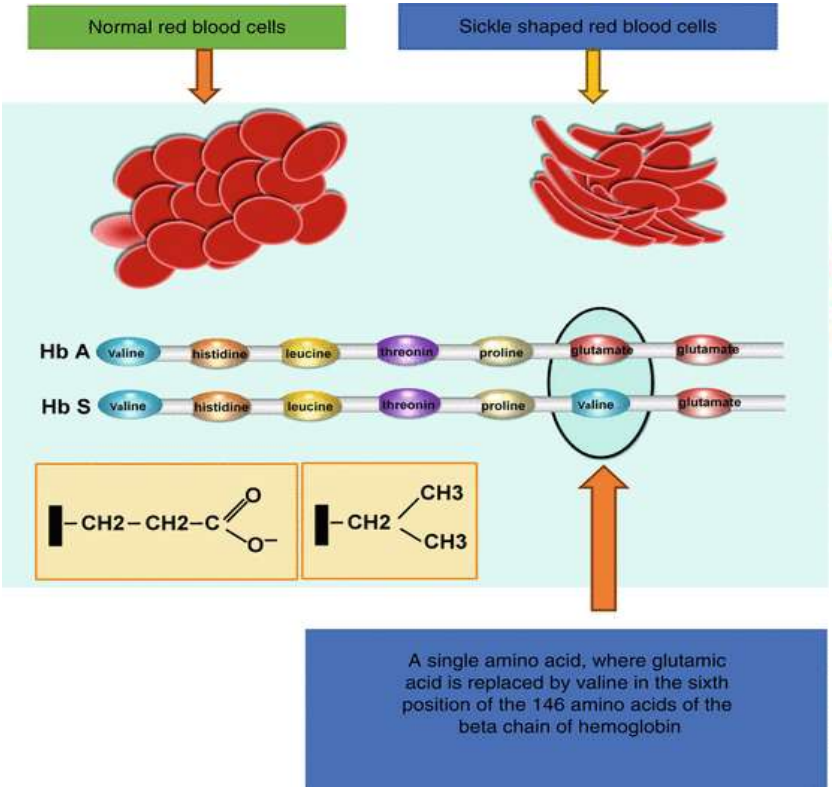
❖ مقدمة introduction

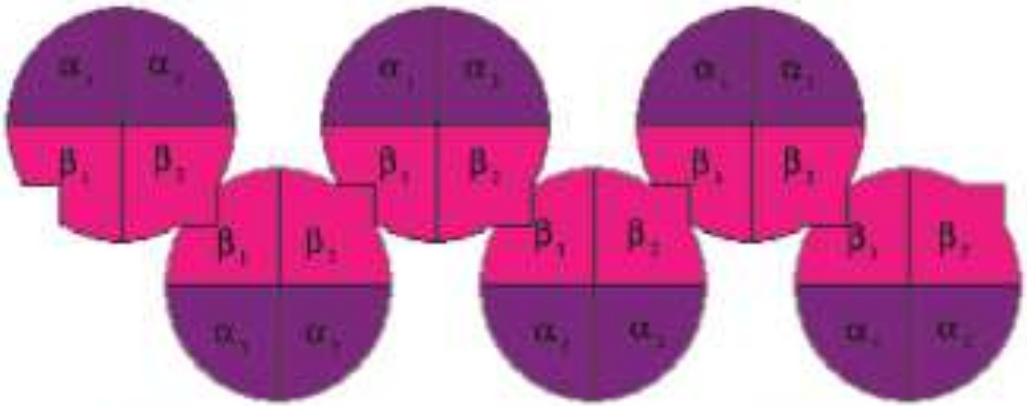
- فقر دم انحلالي وراثي ينجم عن اعتلال الخضاب (HbS).
- ينتقل بوراثة جسدية متنحية autosomal recessive.
- يحدث بسبب طفرة في مورثة الغلوبين بيتا β حيث يحل الحمض الأميني الفالين Valineمكان الحمض الأميني الغلوتاميني Glutamic acid في الموقع 6من السلسلة β، فيتشكل الخضاب (HbS (2α/2β 6Glu- Val.
- يعد من أوائل الأمراض المكتشفة المحددة جزيئياً، وهو المثال الأول لخلل بروتيني محدد.



❖ مناطق انتشار المرض diffusion area of Disease :

❖ يشبه انتشار التلاسيميا.
❖ 8 % من السود الأمريكيين متخالفي اللواقح للخضاب S، وتكون نسبته بحدود 40 % من الخضاب.
❖ في إفريقيا 30 % من السكان الأصليين هم متخالفي اللواقح للخضاب S .
❖ حوض المتوسط، جزيرة العرب، الهند.
❖ أما في سوريا فهو ينتشر في جنوب البلاد وبين الفلسطينين وسكان الجولان بشكل أكبر.
❖ للداء المنجلي دور واق من المتصورة الملارية المنجلية.





Deoxyhemoglobin S polymerizes into filaments

❖ الآلية المرضية Etiology

- إن حدوث الطفرة وحلول الفالين مكان الحمض الغوتاميني يؤدي لتشكيل الخضاب S، الذي يكون قليل الألفة للأكسجين.
- وعند حدوث نقص أكسجة فإنه يتصلب ويتحول إلى الشكل البلوري، مؤدياً لتشكّل الخلايا المنجلية وبالتالي زيادة لزوجة الدم وانسداد الأوعية الصغيرة أو الكبيرة مسبباً احتشاءات في الأنسجة والأعضاء المختلفة.
- إذاً التبدلات التي تحدث في الداء المنجلي هي كالتالي:

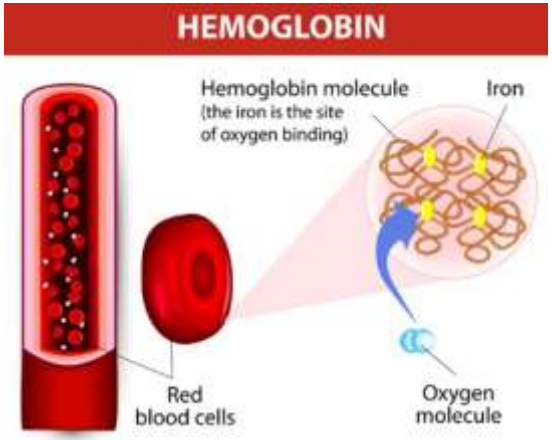
1) تصلب غشاء الكرية الحمراء.
2) زيادة اللزوجة.
3) التجفف الذي يعود إلى ارتشاح شاردتي البوتاسيوم والكالسيوم للداخل.

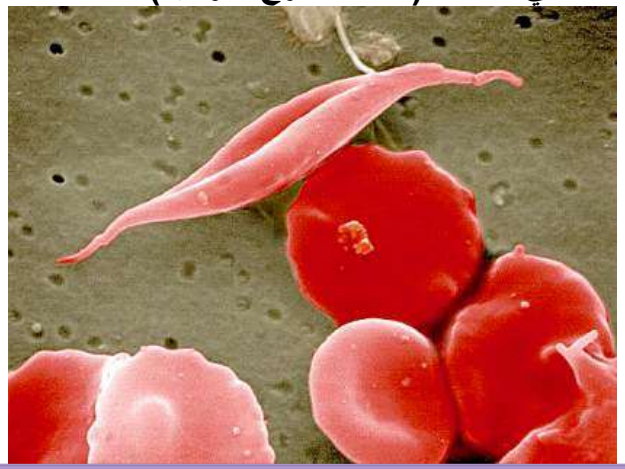
وهذه التبدلات هي التي تعطي الشكل المنجلي المميز، مما يفقد الكريات الحمر المطاوعة لعبور السرير الوعائي الدقيق ويؤدي لتبدل خاصية الغشاء الأملس مما يجعلها تلتصق إلى بطانة الأوردة الصغيرة.

هذه الشذوذات تحرض نوباً من الانسداد الوعائي في الأوعية الدقيقة ومن تخرّب الكريات الحمر الباكرة.

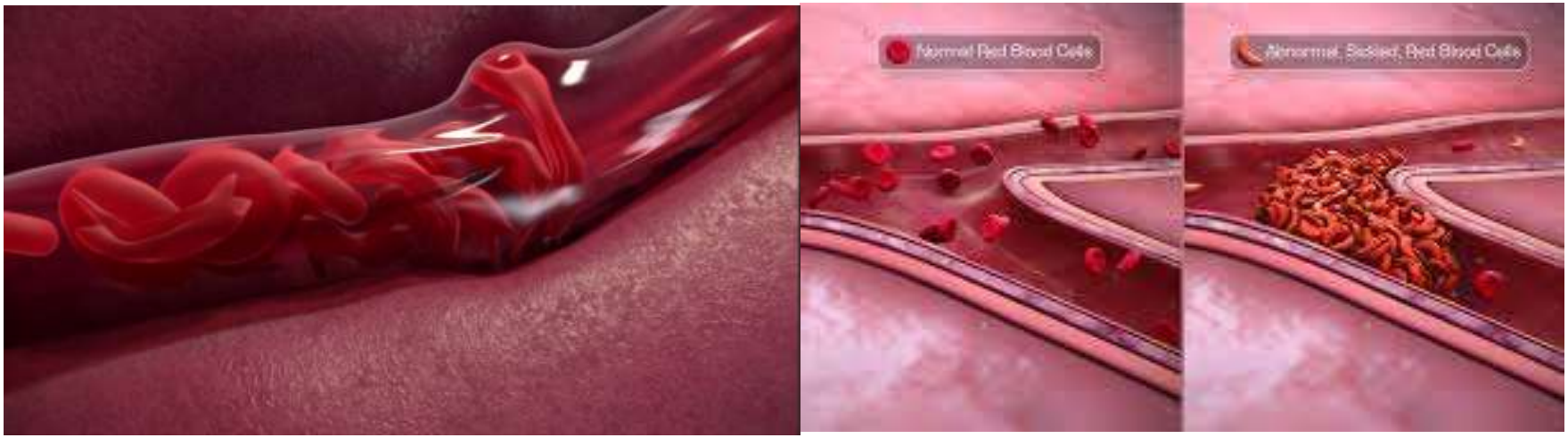
يحدث الانحلال الدموي بسبب تخرب الكريات الحمر الشاذة في الطحال (انحلال خارج الأوعية)، كما تسدّ الكريات الحمر الملتصقة المتصلبة الأوعية الشعرية، وتُسبِّب في الوريدات:

1) نقص تروية نسيجي.
2) ألماً حاداً.
3) أذيةً عضوية نهائية تدريجية.





- **وهذا الاضطراب الانسدادي هو الذي يسيطر على السير السريري للمريض الذي يتضمن:**
  - حوادث ألم نقص التروية (النوب الألمية "نوب التمنجل).
  - سوء وظيفة بنقص التروية أو احتشاءً صريحاً بنقص التروية في الطحال (ضمور وتشظي) والجملة العصبية (سكتة دماغية)، الكبد، العظام (آلام عظمية، ذات عظم ونقي)، الرئتين (متلازمة الصدر الحاد).
- **يقصد بالتمنجل: التصاق الكريات مع بعضها ومع جدر الأوعية وبالتالي انسدادها.**



ظاهرة التمنجل

❖ أنماط المتلازمات المنجلية Types of Sickle cell syndrom

▪ النمط متماثل اللواقح Homozygotes HBS/S

❖ وتدعى هذا الحالة ب الداء المنجلي أو فقر الدم المنجلي Sickle cell anemia .

❖ وتكون نسب الخضاب فيها كالتالي:

- الخضاب المنجلي HbS= 90 % .
- الخضاب الطبيعي الكهلي HbA= 4-8 % أو قد يكون غائب تماماً.
- الخضاب HbA2= 3% أو أقل .
- الخضاب الجنيني HbF=1-2%.

ملاحظة: عندما يكون HbA2مرتفع أكثر من 3 - 4%، يكون المرض تلاسيميا منجلية وليس داء منجلي، فارتفاع HbA2دائماً يدل على تلاسيميا.

النمط متخالف اللواقح Heterozygotes HBS/A

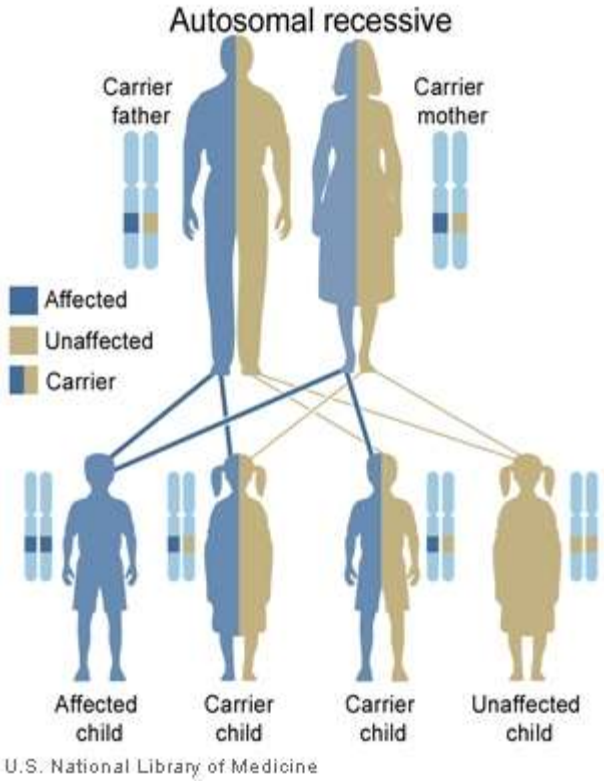
❖ هي حالة أخف من الداء المنجلي وتدعى ب الخلة المنجلية Sickle cell Trait .

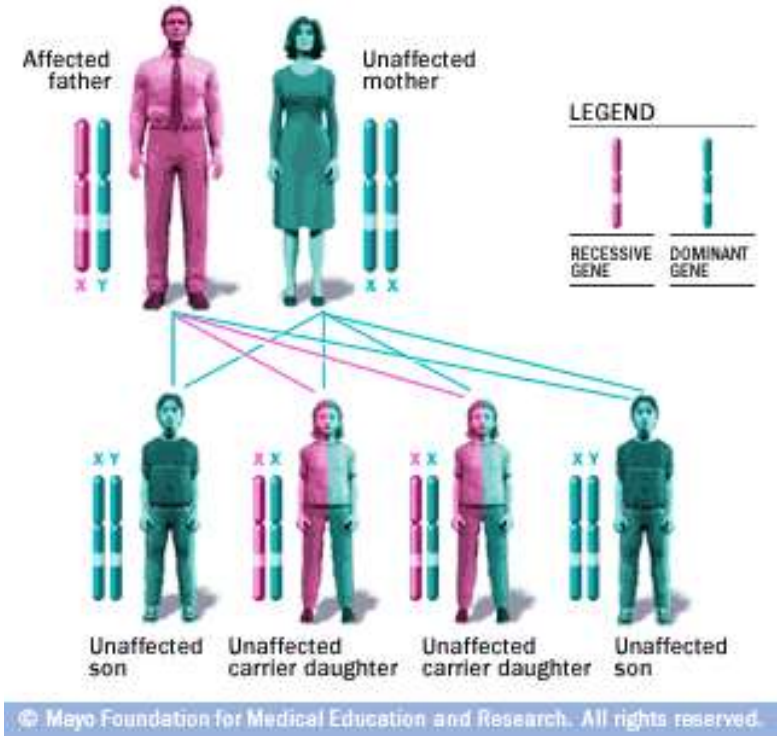
❖ لا عرضية عملياً والنوب الألمية وفقر الدم نادران بشكل كبير، فهي لا تظهر إلا من خلال الرحلان الكهربائي للخضاب.

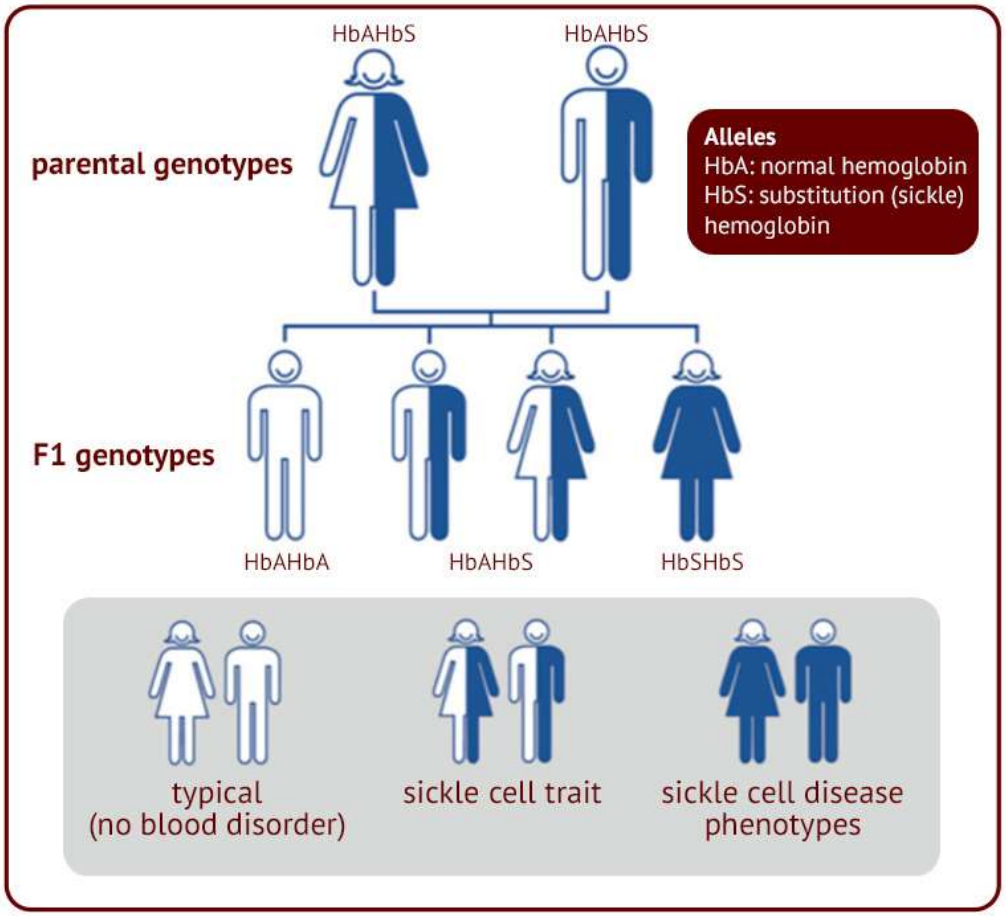
❖ وتكون نسب الخضاب فيها كالتالي:

- الخضاب المنجلي HbS = 40-50% (<50%).
- الخضاب الطبيعي الكهلي HbA= 40-60%.
- الخضاب الجنيني HbF = 0-1%.

❖ هناك 5 أنماط من داء الخلة المنجلية على الأقل معروفة ومبنية على أساس المنشأ: السنغال، كمرون، بنين، جمهورية إفريقيا الوسطى، الهند، وإن أسوأها في إفريقيا الوسطى بينما الذي في السنغال هو الأقل شدة.

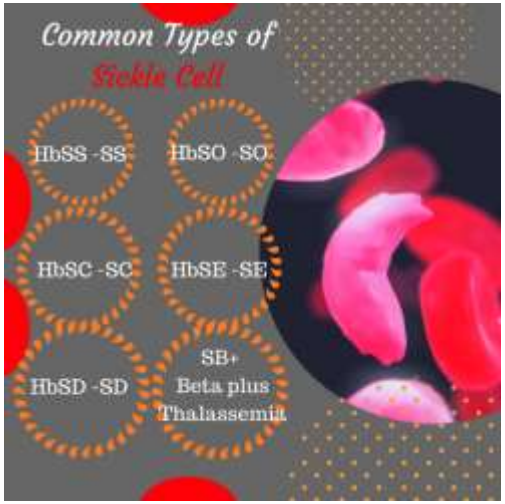

Autosomal recessive
Carrier father
Carrier mother
Affected
Unaffected
Carrier
Affected child
Carrier child
Carrier child
Unaffected child
U.S. National Library of Medicine


Affected father
Unaffected mother
LEGEND
RECESSIVE GENE
DOMINANT GENE
Unaffected son
Unaffected carrier daughter
Unaffected carrier daughter
Unaffected son
© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.


HbAHbS
HbAHbS
parental genotypes
Alleles
HbA: normal hemoglobin
HbS: substitution (sickle) hemoglobin
F1 genotypes
HbAHbA
HbAHbS
HbSHbS
typical
(no blood disorder)
sickle cell trait
sickle cell disease
phenotypes

أشكال الخضاب الأخرى للنمط متخالف اللواقح

- **HbS-β تلاسيميا منجلية:**
  - يلاحظ غالباً عندما يكون أحد الأبوين حاملاً للتلاسيميا والآخر حاملاً للمنجلي.
  - تكون شدتها مماثلة لشدة فقر الدم المنجلي HbSS، ويحدث فيها فقر دم صغير الخلايا ناقص الصباغ مع وجود الخلايا المنجلية والخلايا الهدفية.
- **HbS-D:** وهو اضطراب منجلي انحلالي متوسط إلى شديد.
- **HbS-O:** وهو أيضاً اضطراب منجلي انحلالي متوسط إلى شديد.
- **الداء المنجلي ذو الخضاب HbE :** انحلال خفيف، وقد تحدث نوب انسداد أوعية بشكل قليل.



❖ فقر الدم المنجلي HBS/S Sickle Cell Anemia

❖ **تعريف definition:**

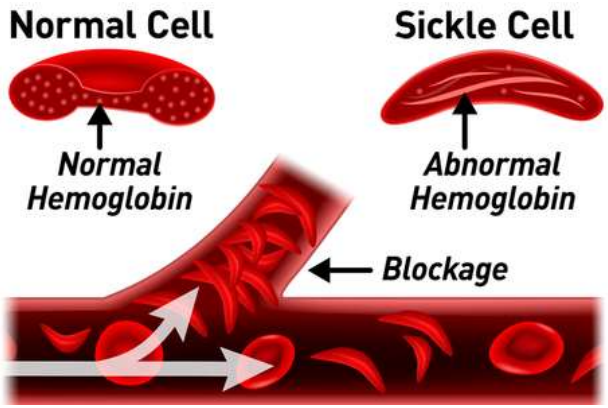
❖ هو مرض واسع الإنتشار ويوجد بنسبة حوالي 4:1 من الإفريقيين الغربيين.

❖ الحَمَلة عادةً يكونون لا عرضيين، وفي حال كان الشخص حاملاً فا نه محمي من الإصابة بالملاريا.

❖ المرضى متماثلي اللواقح يكون لديهم فقر دم انحلالي بشدات مختلفة، يتخللها نوب تمنجل.

❖ أعراض فقر الدم هنا تكون أخف مما هو متوقع نسبةً لمقدار الخضاب، وذلك لأن الخضاب HbS قليل الألفة للأكسجين فهو يتخلى عن الأكسجين للأنسجة بسهولة أكثر من الخضاب الطبيعي HbA، فمثلاً قد يكون الخضاب 6 غ ولا ننقل دم.

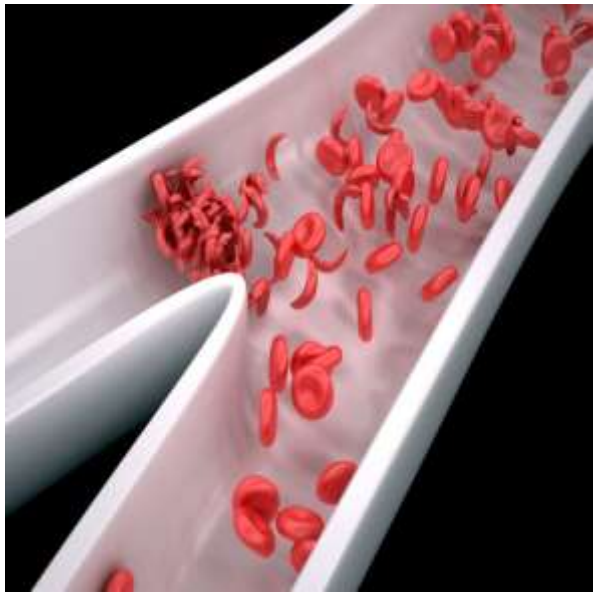
❖ كما أن نقل الدم هنا قد يُسيء للمرض لأنه يؤدي لزيادة اللزوجة المرتفعة أصلاً بسبب التمنجل.



❖ **أهم العوامل المؤثرة في معدل ودرجة التمنجل:**

➢ **محرّضات التمنجل stimulating sickling**

- ازدياد فترة تعرض الكريات الحمر لنقص الأكسجة (في الأوعية الدقيقة للطحال ونقي العظم).
- كمية الخضاب HbS + وجود الخضاب HbC .
- انخفاض ال pH(حُماض) + التجفاف داخل الخلوي (إقياءات أو إسهالات).
- الإنتانات + البرد الشديد أو الحر الشديد .
- بالإضافة إلى الجهد الزائد، القلق، والأصبغة مفرطة التوتر (التصوير الظليل مثلاً).



➢ **مثبّطات التمنجل inhibitors sickling**

- وجود تلاسيميا αمرافقة.
- وجود الخضاب الكهلي HbAأو الخضاب الجنيني HbF.

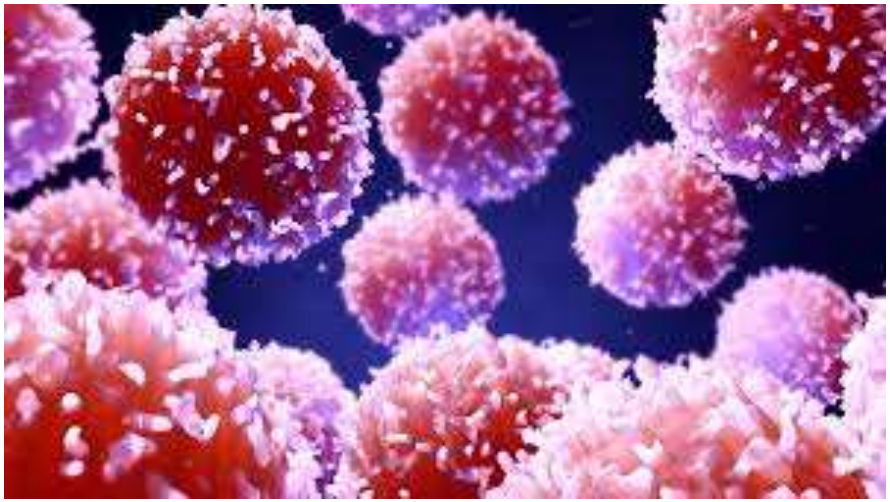
❖ التظاهرات السريرية clinical manifestation

1 . فقر الدم الانحلالي Hemolytic anemia :

- يتراوح الهيماتوكريت بين 15 - 30 %، مع ارتفاع هام في تعداد الشبكيات.
- قد يكون فقر الدم مفيد اً أثناء نوب الانسداد الوعائي لأنه يؤدي إلى نقص اللزوجة.
- كما أن نقص الشبكيات من خلال التثبيط بالتلقيم الراجع قد يكون مفيداً (ولو كان ثمنه زيادة اللزوجة الدموية، فللشبكيات دوراً هاماً في نوب الانسداد الوعائي والالتصاق ببطانة الأوعية).

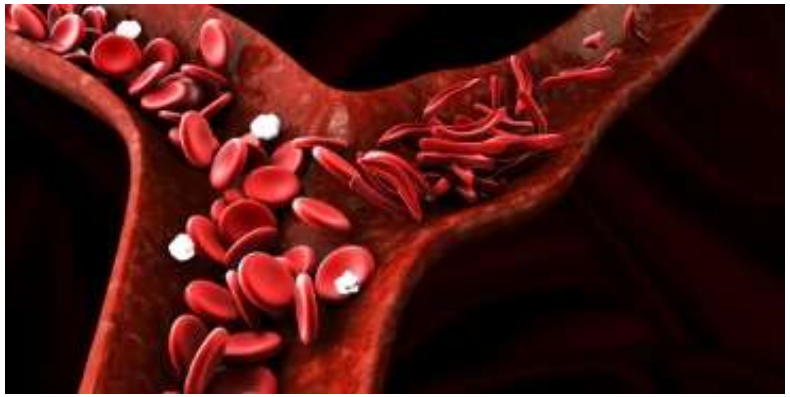
2. ارتفاع الكريات البيض Elevated WBCs :

- وهو شائع سواءً أثناء النوب الألمية أو أثناء الحوادث الإنتانية أو خلال فترة المرض بشكل عام.
- ويكون ثانوياً لضمور الطحال.



3 . حوادث الانسداد الوعائي Vaso-occlusive crises :

- تدعى أيضاً ب النوب الألمية الحادة Actual Painful crises، وتتظاهر في بنى النسيج الضام والجهاز العضلي الهيكلي بنقص تروية مؤلم معطية ألماً حاداً، إيلاماً، حمى، وتسرعاً قلبياً.
- وهي المظهر السريري الأكثر شيوعاً ولكن تواترها وشدتها يختلفان بشكل كبير من مريض لآخر.
- السبب هو أن الخلية المنجلية مشوهة وصملة وشديدة الالتصاق وقليلة المطاوعة مما يؤدي إلى تمنجلها حينما تمر في الأوعية الشعرية.
- يصيب الانسداد الوعائي أغلب الأعضاء:الطحال، الكبد، الشبكية، النسيج تحت الجلد، الرئة، العظم، الدماغ، المساريقا (وما سبق يسبب اضطراب المناعة).
- يمكن أن يحدث الألم في أي مكان ، ويستمر من ساعات إلى أسبوعين وهو يرتبط مع بقيا منخفضة لدى البالغين.
- تترافق هذا النوب مع تراكم أذية عضوية مزمنة نهائية (قصور كلوي - تليف رئة).
- فرط اللزوجة والتجفاف من أخطر ما يكون على مريض المنجلي، وتحرض لديه نوباً ألمية، وهنا تذكّر أن التجفاف لدى حامل خلة المنجلي قد يسبب آلاماً عظمية، لذلك فكر أمام كل آلام عظمية غير مفسرة برحلان الخضاب، للبحث عن الخلة غير المشخّصة.



4. نوب عدم التصنع Aplastic crises :

- وتكون تالية للإصابة ب parvoviros B19 .

5 . الحصيات المرارية Pigment gallstones :

- بسبب الانحلال الدموي، حيث أن أي مرض انحلالي مزمن ممكن أن يؤدي لتشكل حصيات.

6 . الاحتشاء المجهري Microinfraction :

إن الاحتشاء المجهري المتكرر يمكن أن يدمر الأنسجة ذات السرير الوعائي الدقيق التي تحرض التمنجل، وهكذا نفسر كلاً من:

➢ **نوب الاحتشاء الطحالي:**

- في بدا ية الحياة يتضخم الطحال نتيجة زيادة فعالية الجهاز الشبكي البطاني الناتجة عن فقر الدم الانحلالي، ثم يضمر نتيجة الاحتشاءات المتكررة.
- تحدث نوب الاحتشاء خاصة في الأشهر 18 - 36 من الحياة (أي1.5 - 3 سنوات) وتؤدي إلى ضمور الطحال بعمر 3 - 5 سنوات وبالتالي يفقد وظيفته المناعية مما يؤهب لحدوث الإنتانات وخاصة بالجراثيم ذات المحفظة (الرئويات).
- تسمى هذا الحالة ب استئصال الطحال الذاتي Autosplenectomy .
- ينصح هؤلاء المرضى بأخذ لقاحات الجراثيم ذات المحفظة: المستدميات النزلية والمكورات الرئوية والنيسيريات السحائية.
- إذا تمكن المريض من الوصول إلى عمر 6 سنوات قبل أن يطوّر استصال طحال ذاتياً فقد لايحتاج لهذه اللقاحات لأن الطحال يستكمل وظيفته المناعية في هذا السن.
- لاحظ أن ضمور الطحال خاص بالمنجلي بينما يتضخم الطحال في بقية أنماط فقر الدم الانحلالي.

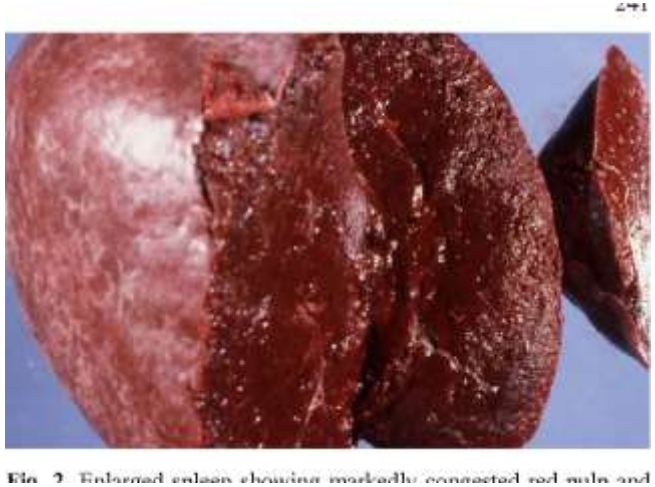
- **الانسداد الوريدي الحاد في الطحال:**

❖ **نوب تشظي الطحال Splenic sequestration cries**

- وهي نادرة الحدوث، تشاهد في الطفولة ، وقد يحتاج إلى نقل دم إسعافي أو/و استئصال الطحال لتجنب احتجاز النتاج الشرياني الكامل في أوردة الطحال المسدودة.

ملاحظة:

بسبب خطورة التشظي يجب أن يتعلم الأهل كيفية قياس حجم الطحال وعند حدوث يرقان أو شحوب أو هبوط بالضغط لدى مريضهم يجب أن يقيسوا حجم الطحال فوراً، إذ أن انسداد الأوردة يؤدي إلى تجمع الدم في الطحال (ضياع دم بالطحال)، وهنا لا بد من نقل المريض للمشفى والتحضير لاستئصال الطحال.



❖ **انسداد الأوعية الشبكية العينية:**

- تعطي نزفاً وتوعّياً دموياً جديداً وانفكاك شبكية عرضياً.

❖ **تنخر الحليمات الكلوية:**

- يؤدي التنخر الكلوي الواسع إلى قصور كلوي عند البالغين وهو سبب شائع للموت المتأخر.
- تنقص قدرة لب الكلية على تركيز البول Hyposthenuria، فيحدث ما يُسمى بالبيلة الدموية مجهولة السبب.
- يزداد الميل لحدوث التجفاف والمخاطر المرافقة له.

❖ **البيلة الدموية غير العرضية Painless Hematuria :**

- تحدث فقط لدى مرضى الخلة وهي مميزة جداً ولكنها غير شائعة، ولا تشاهد لدى مرضى الداء المنجلي (متماثل اللواقح).
- تحدث غالباً في الذكور اليافعين وتعود إلى نخر الحليمات الكلوية.

❖ **النخرة العقيمة(shoulder-Hip) Avascular necrosis :**

- في المفاصل والعظام وخاصة في رأس العضد والفخذ، اعتلال المفصل المزمن، التهاب العظام الجرثومي (ذات عظم ونقي) وخاصة بالسالمونيلا.

❖ **متلازمة اليد – القدم hand-foot syndrom:**

- عند الأطفال وتحدث بسبب الاحتشاءات المؤلمة في الأصابع والتهاباتها .

❖ **القسوح (النعوظ الدائم المؤلم) Priapism :**

- اختلاط مؤلم خاص بالذكور يحدث بسبب احتشاء في الأوردة المصرفة للقضيب وتكرره يؤدي إلى عنانة مستمرة.

❖ **تقرحات الطرف السفلي ulcers in lower limb :**

- عند البالغين ونادراً عند الأطفال.
- تعود أحياناً إلى نقص الترو ية والركودة والأخماج الإضافية في الدوران البعيد، وهذه التقرحات يستغرق شفاؤها وقتاً طويلاً(6 أشهر مثلاً) ومعندة على المعالجة.

❖ **متلازمة الصدر الحاد Acute chest syndrome :**

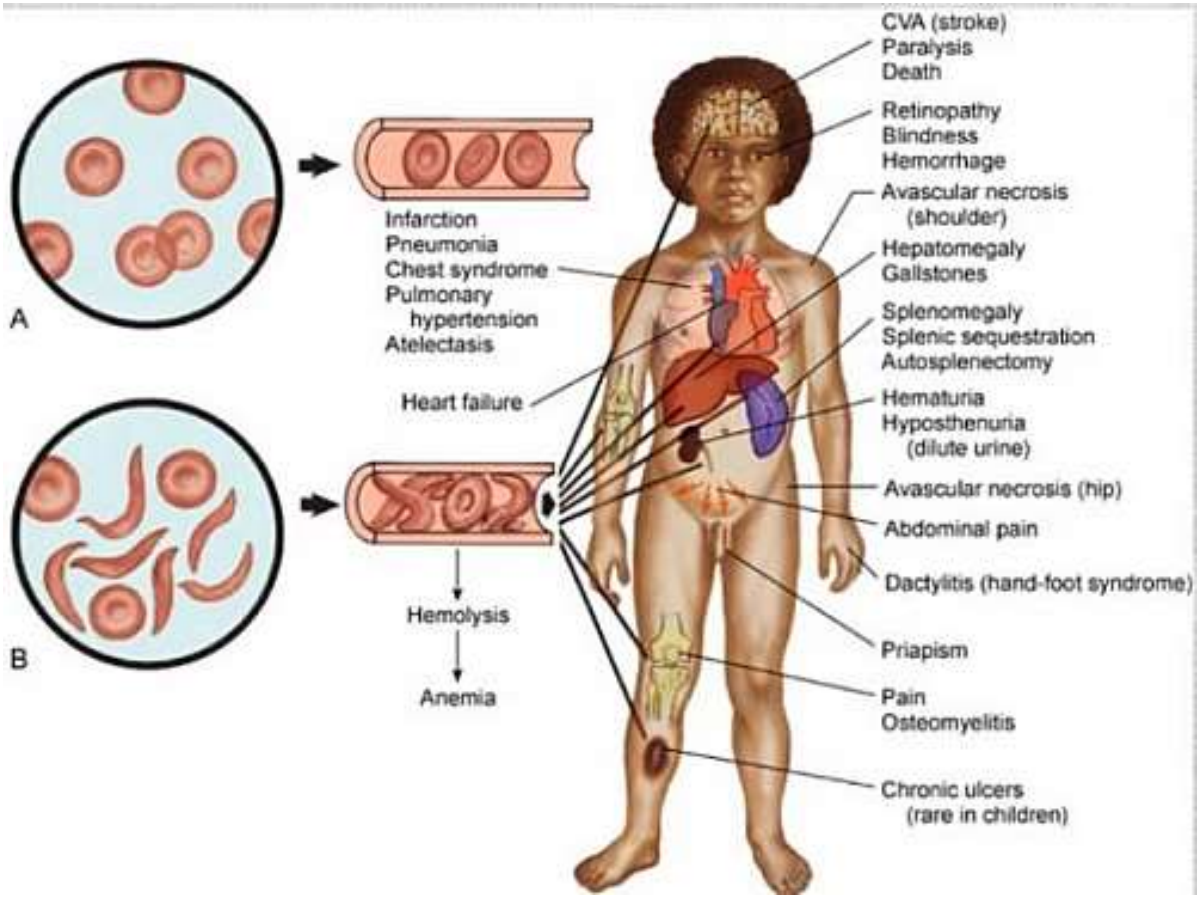
- حدوث انسدادات وعائية متعددة تسبب بطء الجريان الدموي الرئوي وبالتالي حدوث إنتانات أو تليفات متكررة.
- تتميز بالألم الصدري، تسرع القلب، حمى، سعال، نقص إشباع الأكسجين الشرياني، ارتشاحات رئوية، يمكن أن تقلد ذات الرئة والصمة الرئوية واحتشاء الرئة النسيجي، وهي تعكس تمنجلاً نسيجياً رئوياً محدِثاً ألماً وسوء وظيفة رئوية مؤقتاً.
- تعد ذات الرئة والاحتشاء الرئوي من أكثر الحالات ترافقاً مع هذه المتلازمة، ويرتبط حدوث هذه المتلازمة المتكرر مع بقيا منخفضة (لأن التكرار سيؤدي إلى تليف الرئة)، وقد تؤدي إلى الوفاة بسبب نقص الأكسجة.

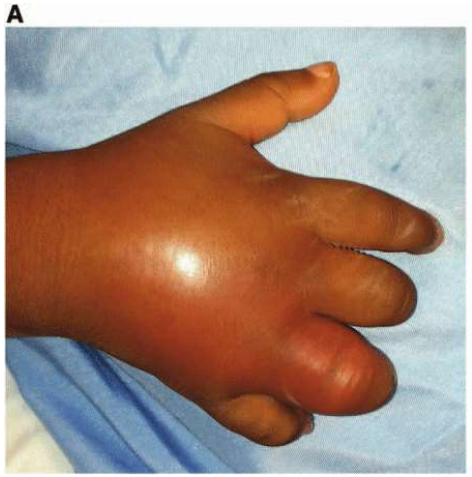
❖ **اختلاطات عصبية Neurological complications :**

- قد يؤدي لحوادث وعائية دماغية نزفية أو احتشائية.

❑ التشخيص diagnosis

- يوضع التشخيص في الطفولة عادة، لكن بعض المرضى في الحالات المتغايرة اللواقح لا تعطي أعراضاً حتى سن البلوغ، الحمل أو في المرحلة الباكرة للكهولة.
- التوجه: من خلال القصة العائلية ورؤية الخلايا المنجلية في لطاخة الدم المحيطي.
- تأكيد التشخيص: يكون بواسطة الرحلان الكهربائي للخضاب.
- التشخيص في الحياة الجنينية: من خلال بزل السائل الأمنيوسي أو خزعة المشيمة.

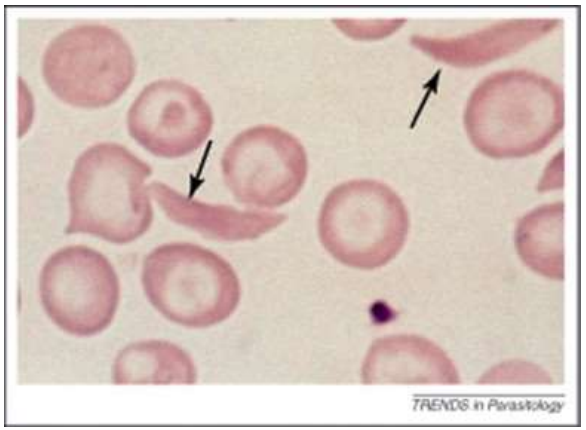

A
B
Infarction
Pneumonia
Chest syndrome
Pulmonary hypertension
Atelectasis
Heart failure
Hemolysis
Anemia
CVA (stroke)
Paralysis
Death
Retinopathy
Blindness
Hemorrhage
Avascular necrosis (shoulder)
Hepatomegaly
Gallstones
Splenomegaly
Splenic sequestration
Autosplenectomy
Hematuria
Hyposthenuria (dilute urine)
Avascular necrosis (hip)
Abdominal pain
Dactylitis (hand-foot syndrome)
Priapism
Pain
Osteomyelitis
Chronic ulcers (rare in children)

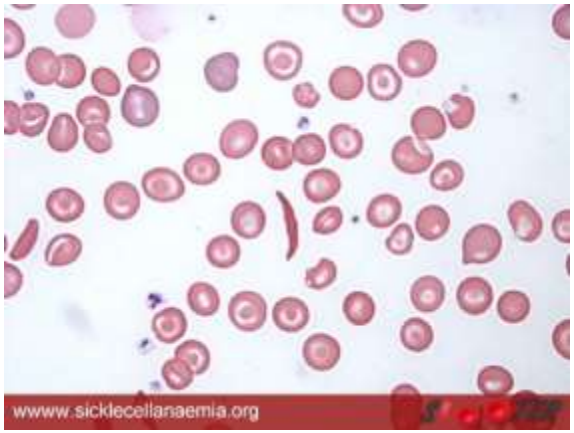

A

B

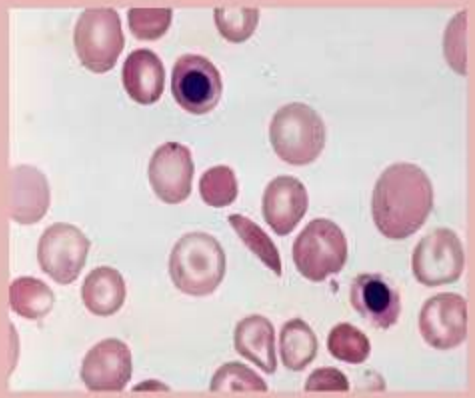
❖ **الموجودات المخبرية laboratory finding**

- **اللطاخة المحيطية peripheral blood smear:**
  - كريات منجلية، كريات حمر منواة، كريات رمادية كبيرة.
  - وتشاهد الكر يات المنجلية في الداء المنجلي (النمط متما ثل اللواقح SS)، والتلاسيميا المنجلية S-thal، وداء الخضاب SC، ونادراً في الخلة المنجلية S-trait(النمط متخالف اللواقح SA).
- نقص الخضاب Hb .
- خلايا متعددة الصباغ وكريات حمراء منواة خلال النوبة.
- مظاهر ضمور الطحال (أجسام Howell- Jolly، خلايا هدفية) قد تظهر أيضاً في اللطاخة المحيطية.
- اختبار التمنجل إيجابي: ويقوم هذا الاختبار على مزج قطرة من دم المريض مع مادة مرجعة(ميتابيسلفات الصوديوم Na-metabisulfate)على صفيحة زجاجية، وهذا يُعتبر اختبار مسح للكشف عن الحَمَلة.

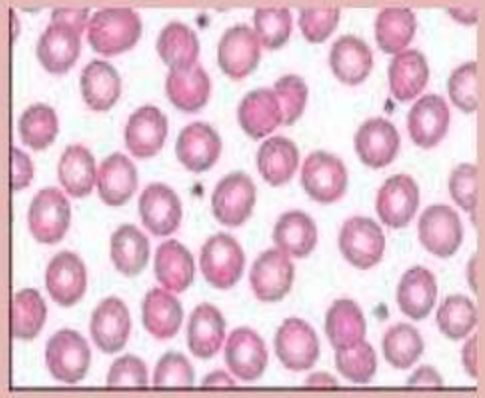




Sickled cell anaemia

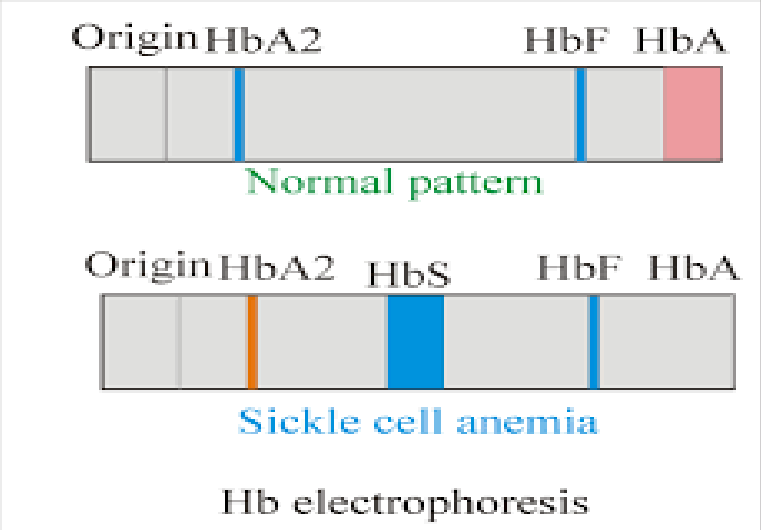


Normal

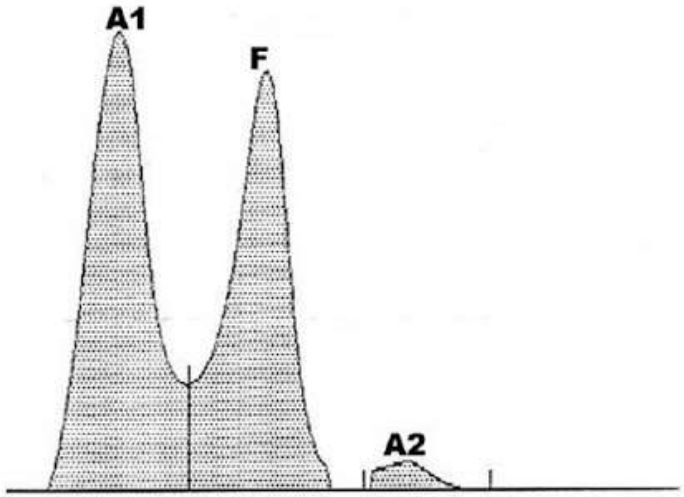


- رحلان الخضاب الكهربائي hemoglobin Electrophoresis : هو الفحص النوعي، تكمن أهميته بأنه يعطينا نسب الخضاب، حيث يسيطر الخضاب المنجلي HbSمع وجود الخضاب الجنيني HbFبنسبة 5 - 15 %، كما يظهر غياب الخضاب الطبيعي HbA .
- اختبارات الانحلال الدموي: إيجابية.

هام: عندما يكون الخضاب المنجلي أقل من 50 % فالمريض غالباً غير عرضي أي لديه خلة منجلية أما أكثر من 50 % فيُعتبر فقر دم منجلي.

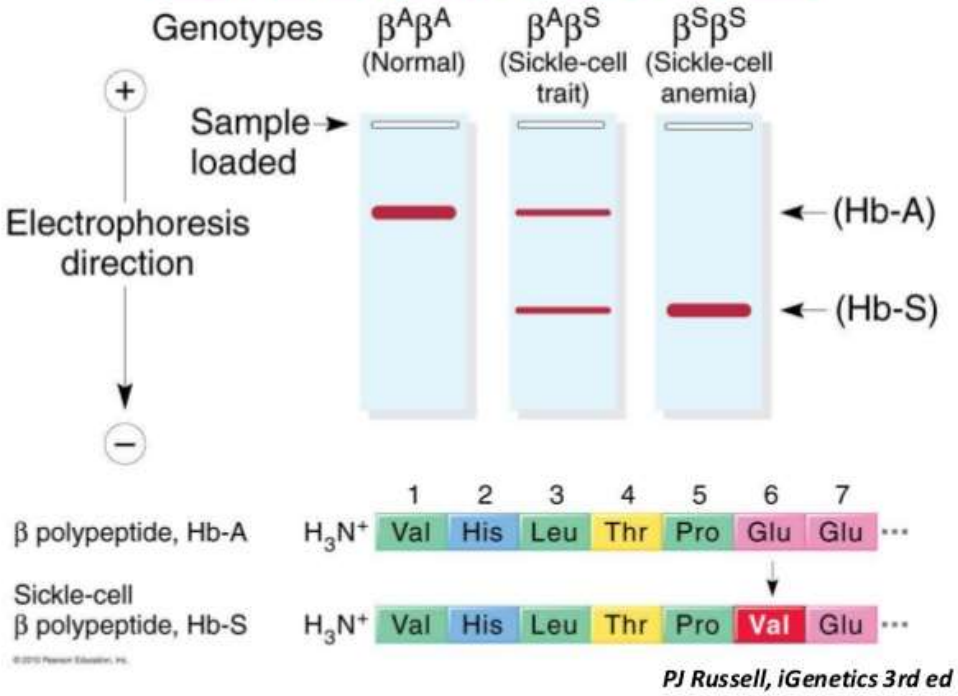


Hemoglobin Electrophoresis

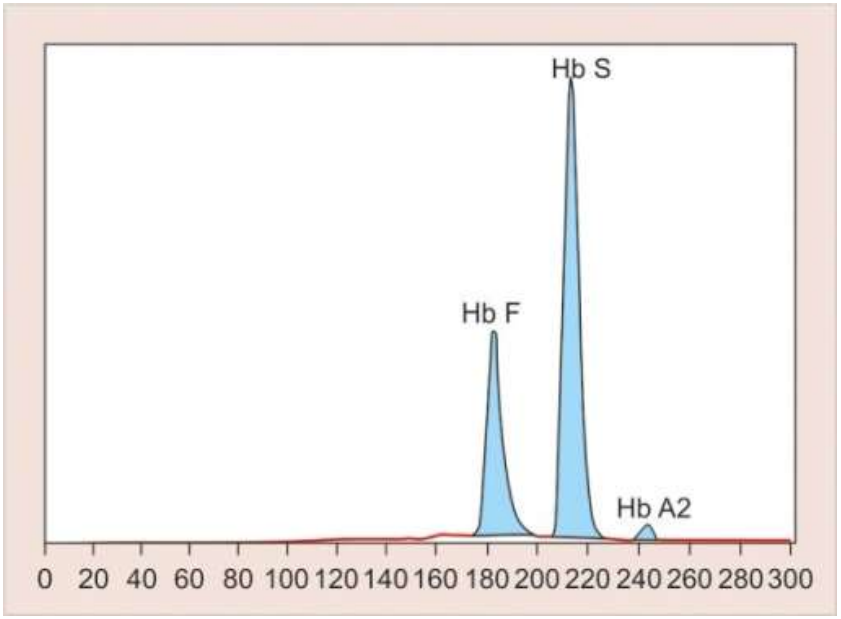


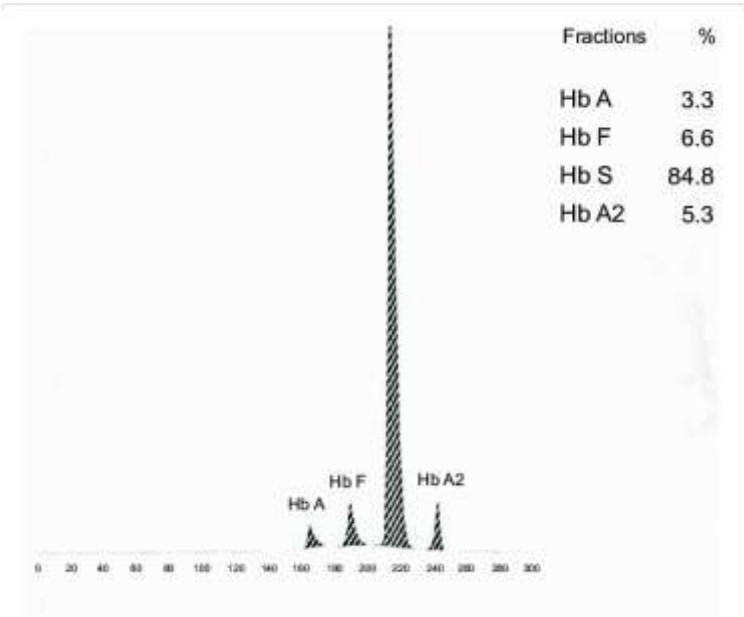
Fraction	%	Reference range%
A1	54.1	95.5 - 99
F	43.2	0 - 2
A2	2.7	1 - 3.5

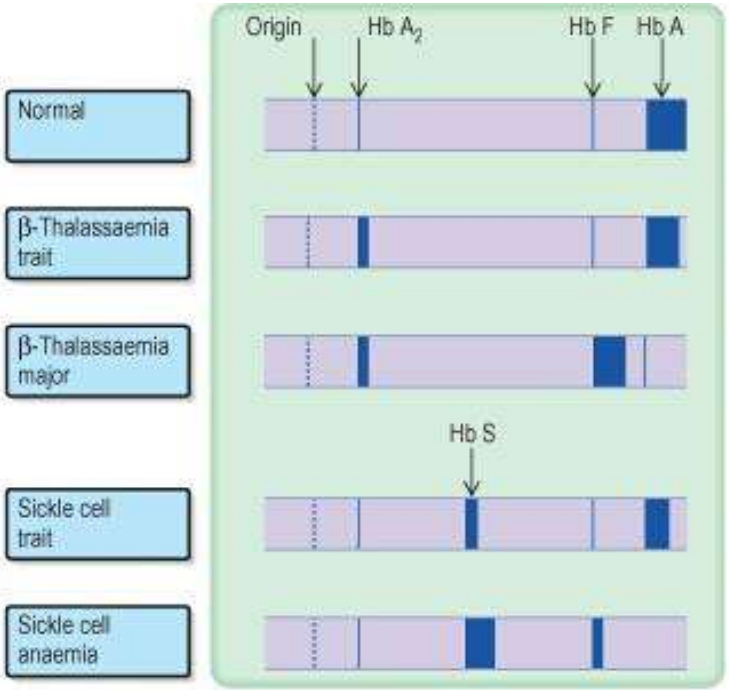
Electrophoretic pattern of Sickle Cell Disease

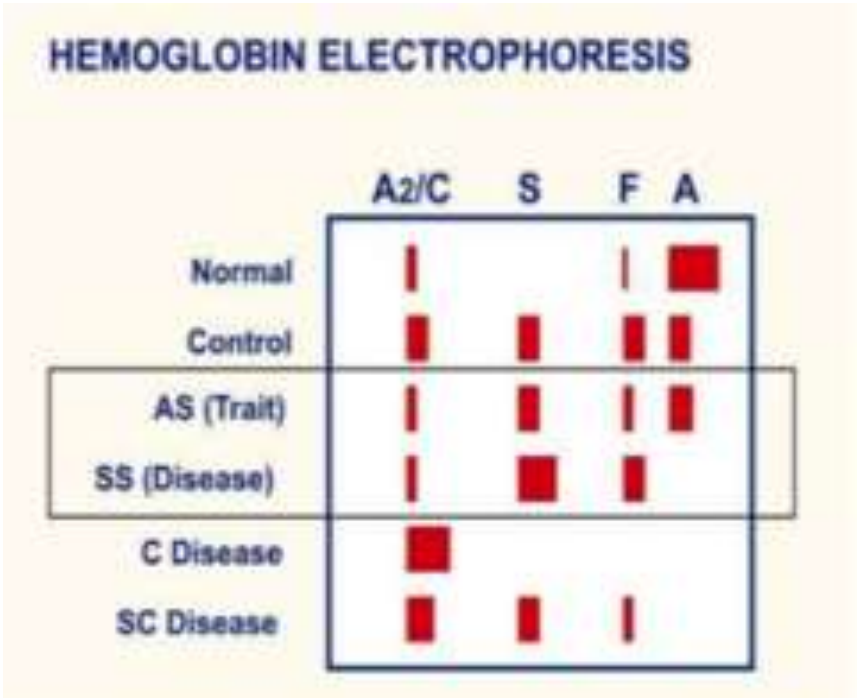


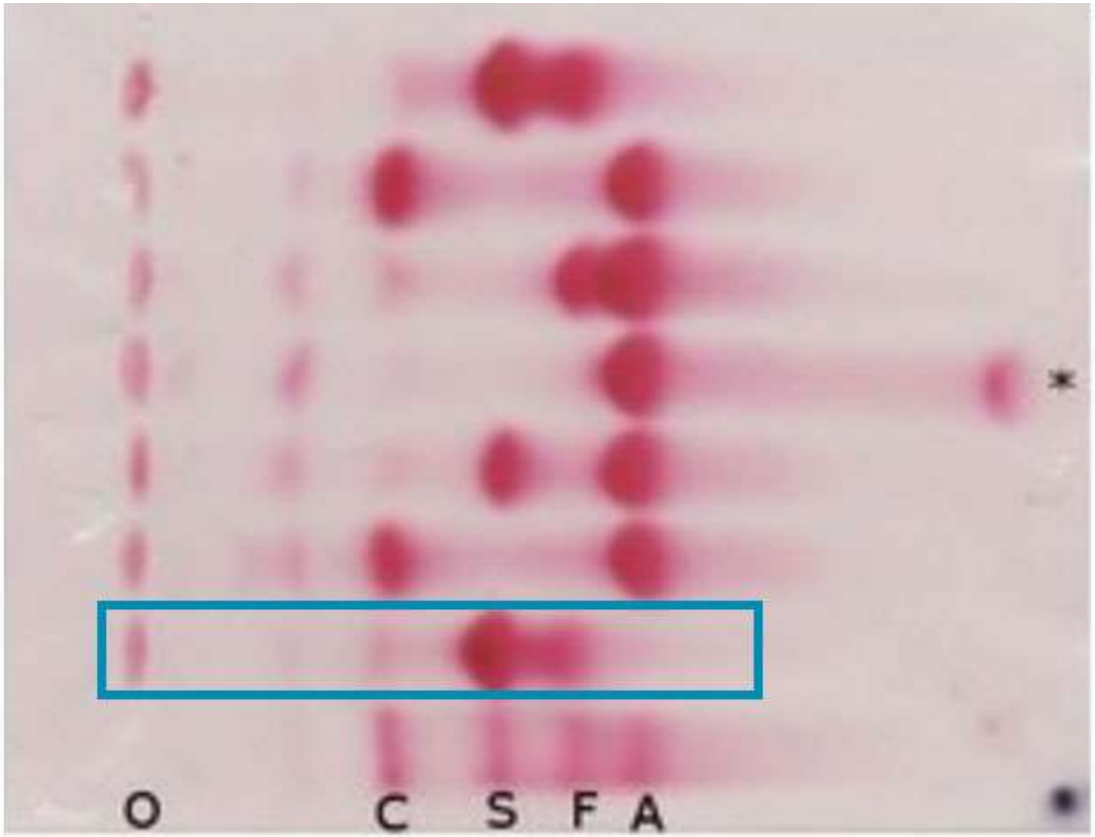
PJ Russell, iGenetics 3rd ed

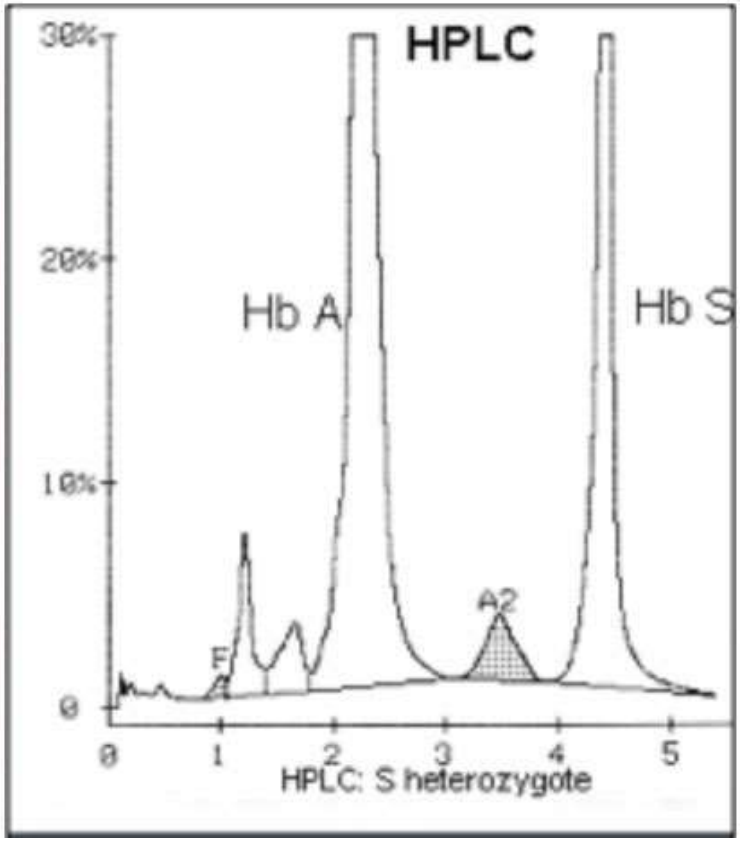

Hb S
Hb F
Hb A2
0 20 40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300


Fractions %
Hb A 3.3
Hb F 6.6
Hb S 84.8
Hb A2 5.3
Hb A
Hb F
Hb A2


Origin
Hb A2
Hb F
Hb A
Normal
β-Thalassaemia trait
β-Thalassaemia major
Hb S
Sickle cell trait
Sickle cell anaemia


HEMOGLOBIN ELECTROPHORESIS
A2/C
S
F
A
Normal
Control
AS (Trait)
SS (Disease)
C Disease
SC Disease


O
C
S
F
A


HPLC
30%
20%
10%
0
Hb A
Hb S
A2
F
0
1
2
3
4
5
HPLC: S heterozygote

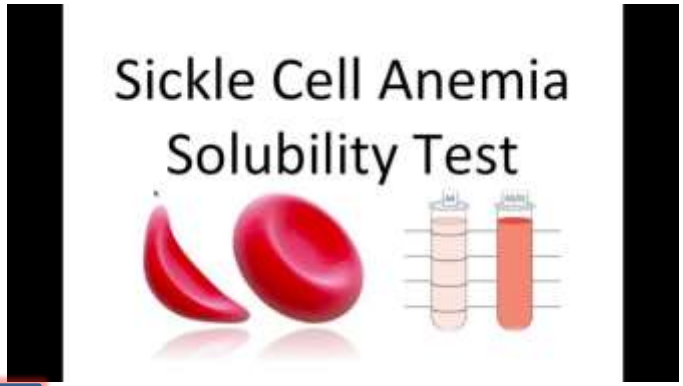
❖ **اختبار التمنجل Sickling test : يهدف إلى كشف الخلة المنجلية، يمكن إجراؤه بطريقتين:**

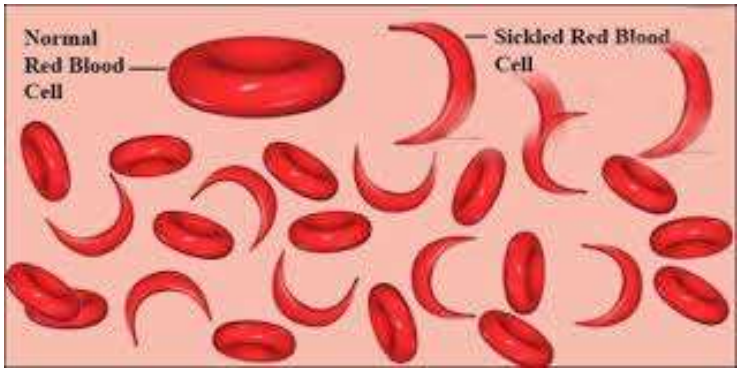
1 . طريقة إرجاع الخضاب:

توضع قطرة دم على شريحة زجاجية وتمزج مع قطرة من مادة مرجعة (ميتابيسولفيت الصوديوم)،تغطى بساترة وتفحص تحت المجهر بعد ساعة، في حال الإيجابية تأخذ كريات الدم الشكل المنجلي أما في حال السلبية فإنها تحافظ على شكلها الطبيعي.

2 . طريقة ذوبانية Solubility الخضاب:

- يوضع 2 ملم من محلول ال Sickling solution في أنبوب ويضاف إليه ببطء 25 مكروليتر من عينة الدم ثم يحرك الأنبوب لمزج الدم بالمحلول، يترك ل 5 دقائق ثم تقرأ النتيجة: عند وجود عكارة في الأنبوب بحيث إذا وضع خطان باللون الأسود كخلفية للأنبوب لا يمكن رؤيتهما بوضوح تعتبر النتيجة إيجابية، أما إذا كان محتوى الأنبوب رائقا ويمكن رؤية الخطين تعتبر النتيجة سلبية .
- التفسير: يعمل محلول ال Sickling solution على تكسير الكريات الحمر وبالتالي في وجود الهيموغلوبين (S) يصبح المحلول عكراً نظراً لأن هذا النوع من الهيموغلوبين لا يذوب في المحلول، أما في حالة وجود هيموغلوبين طبيعي فإنه يذوب في المحلول ويصبب محتوى الأنبوب صافياً .





❖ المعالجة Treatment

أولاً : المعالجة الوقائية prophylaxis therapy:

- تجنب العوامل المطلقة لنوب التمنجل، فلتجنب نقص الأكسجة يمنع مرضى المنجلي من التدخين وينصحون بتجنب الأماكن الملوثة، ويجب تسكين آلامهم بسرعة لأن الألم بحد ذاته يؤدي إلى تقبض الأوعية مثيراً التمنجل.
- إعطاء اللقاحات ضد الرئويات والمستدميات النزلية.
- البنسللين الفموي للوقاية من الانتانات.
- إعطاء حمض الفوليك خاصةً أثناء الحمل.
- الإماهة الجيدة خاصة قبل وبعد الجهد الفيزيائي والتعرض للحرارة والبرد والإنتان والرض النفسي، ومريض المنجلي ممنوع من الصيام.
- نقل الدم في حال وجود فقر دم شديد.
- تبديل الدم (هو المفضّل): لتخفيض نسبة الخضاب S، قد يكون ضروري في حال وجود:

أذية عصبية	متلازمة الصدر الحاد	النعوظ الدائم
نوب ألمية متكررة	نوبة تشظي طحال	قبل العمليات الجراحية الكبيرة

- كما يجب الاستمرار به ل 3 - 5 سنوات عند المصابين بحادث وعائي دماغي لأن الحادث الثاني يمكن أن يحدث بشدة ويحمل خطورة عالية.

قاعدة:

- يجب نقل الدم لجميع المرضى على خضاب 7 غ/دل فما دون باستثناء مرضى الداء المنجلي فلا يجوز أن ننقل لهم الدم ولو بلغ خضابهم 5 غ/دل ما داموا يستطيعون تحمله، والسبب أن الأكسجة جيدة عندهم بسبب نقص ألفة الخضاب Sللأوكسجين.

ما فائدة تبديل الدم؟

- نعلم أن مشكلة الداء المنجلي هي وجود الخضاب HbSالذي يزيد لزوجة الدم، وعند نقل الدم تزداد اللزوجة أكثر.
- لذلك يُفضّل تبديل الدم الذي يسمح بإزالة الخضاب HbSوإعطاء الخضاب الطبيعي HbAوبالتالي تقليل لزوجة الدم وتحسين حالة المريض.

ثانياً:معالجة النوبة:

- الراحة.
- التدفئة.
- الإماهة الجيدة.
- التسكين: استعمال المورفين في الحالات الشديدة، وهو الإجراء الأهم لأن بعض الآلام الشديدة في القص والعمود الفقري ممكن أن تطلق صمات تؤدي لحدوث متلازمة الصدر الحاد أو الصمة الرئوية القاتلة.
- إعطاء الأكسجين.
- الصادات الحيوية لمعالجة الانتانات.

ثالثاً : المعالجة النوعية specific therapy:

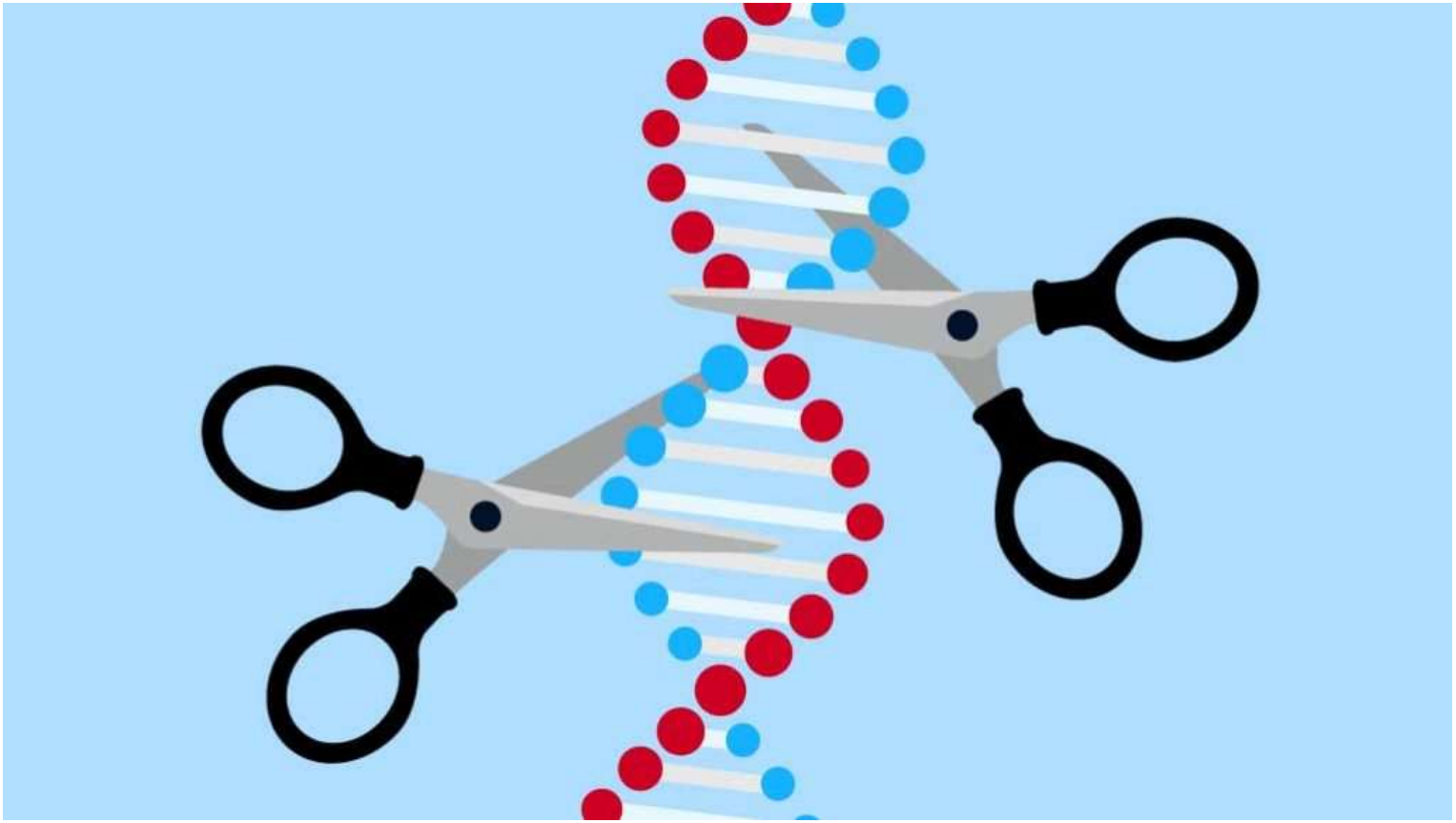
- إعطاء الهيدروكسي يوريا Hydroxyurea: (اسمه التجاري هيدريا Hydrea)

10 - 15 ملغ/كغ/اليوم في حالات النوب الألمية المتكررة بتردّد أكثر من 3 مرات/السنة، ويعطى في متلازمة الصدر الحادة، وقد يستطب في القسوح واعتلال الشبكيات، وميزاته:

- عامل مضاد للالتهاب من خلال تثبيط إنتاج الكريات البيض.
- يزيد مستويات الخضاب الجنيني HbF .
- يزيد الحجم الوسطي للكريات الحمر، وبالتالي تزداد قدرتها على نقل الأكسجين.
- يتأكسد بواسطة مجموعات الهيم لإنتاج NO .
- يقلل من حدوث النوب الألمية عند الأطفال والبالغين.
- يثبط الشبكيات الذي يلعب دوراً هاماً في تخفيف إمراضية النوب المنجلية، لأن الشبكيات من أكثر الخلايا لصوقاً في جدر الأوعية.

- زرع الخلايا الجذعية Stem Cell Allo- transplantation: هو العلاج الشافي.
- العوامل الموقفة لتجفاف الكريات الحمر أو الالتصاق الوعائي مثل ال Clotrimazole يمكن أن تضاف إلى الهيدريا وتعطي فوائد إضافية.
- زرع النقي: مستطب في فقر الدم متماثل اللواقح مع وجود متبرع مطابق.

رابعاً : المعالجة بالهندسة الوراثية : وهي قيد البحث



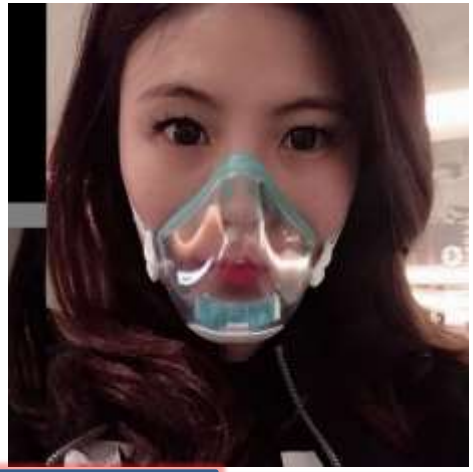
❖ تدبير الاختلاطات management of complication

a . النوب الألمية pain crisis:

1) إماهة شديدة.
2) معالجة السبب المطلق كالإنتان.
3) تعطى المسكنات المركنة مع أو بدون مضخة، كالمورفين أو الميبريدين (نفسه البيتيدين).
4) قد يستجيب الألم ل مركبات NSAIDs، Ketorolac، ويمكن علاج بعض النوب الألمية غير الشديدة في البيت بالإماهة والمسكنات الفموية Paracetamol .
5) إعطاء الأكسجين عن طريق الأنف للحفاظ على إشباع أكسجين شرياني جيد وليس روتينياً.

ملاحظات:

1) نقل الدم لا يخفف ولا يقصر النوبة الألمية ويجب أ لاّ يعطى إلا في الحالات الشديدة، بينما قد يكون تبديل الدم مفيداً.
2) لا يوجد اختبار قطعي يحدد أو يشخص النوبة الألمية الحادة.
3) يجب الانتباه إلى اعتلال المفاصل المنجلي وهو يستجيب لمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية بشكل جيد.



b. متلازمة الصدر الحاد Acute chest syndrome :

- ✓ هي مشكلة طبية إسعافية قد تستدعي الاستشفاء في العناية المركزة.
- ✓ الإماهة هامة ولكن يجب مراقبتها بدقة خوفا من حدوث وذمة الرئة الحادة.
- ✓ المحافظة على إشباع أكسجين جيد عن طريق الأكسجين الأنفي.
- ✓ نقل الدم للمحافظة على هيماتوكريت أعلى من 30 % أو تبديل الدم عند انخفاض إشباع الأكسجين عن 90 %.
- ✓ قد تعطى الصادات تجريبياً .
- ✓ كما يجب التأكد من التشخيص من أجل تمييز ذات الرئة عن الصمة الرئوية.
- ✓ قد نحتاج وضع المريض على جهاز التنفس الآلي في حالة نقص إشباع O2وانكسار المعاوضة التنفسية.

c. القسوح (النعوظ المؤلم) priapism :

- ✓ يعالج بالعمل الجراحي لإزالة الضغط، وبإعطاء مركبات ألفا الأدرنرجية وتبديل الدم.

d . القرحات الجلدية في الساقين ulcer cutanues in lower limbs :

- ✓ معالجة طويلة الأمد من خلال العناية الصحية والراحة في السرير، وقد يفيد إعطاء الصادات وتبديل الدم والطعم الجلدي.

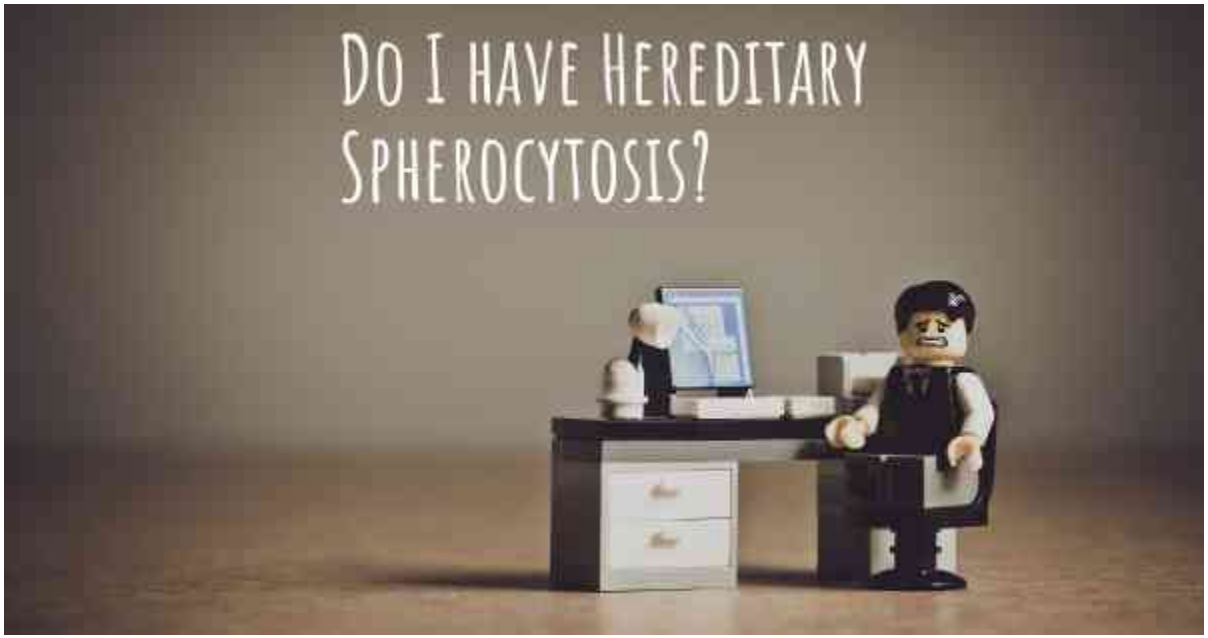
❑ **الإنذار prognosis**

- ينذر الانخفاض الحاد في إشباع الأوكسجين الشرياني بسوء إنذار شديد لأنه يحرّض نوب التمنجل بدرجة كبيرة.
- الموت شائع عند البالغين بالمراحل المتأخرة ويعود ذلك إلى القصور الكلوي وارتفاع التوتر الرئوي والقلب الرئوي، بينما أصبح اعتلال العضلة القلبية يأخذ دوراً هاماً مع تقدم الزمن.
- ازدياد متوسط البقيا حتى العقد الخامس والسادس، وذلك بسبب زيادة الوعي والعناية الصحية.

❖ **عوامل الخطورة المؤثرة على الحياة:**

1) أكثر من 3 نوب ألمية في السنة مع الاستشفاء.
2) نقص عدلات مزمن.
3) قصة تشظي الطحال أو متلازمة اليد-القدم.
4) الهجمة الثانية من متلازمة الصدر الحادة.
5) الحوادث الوعائية الدماغية.

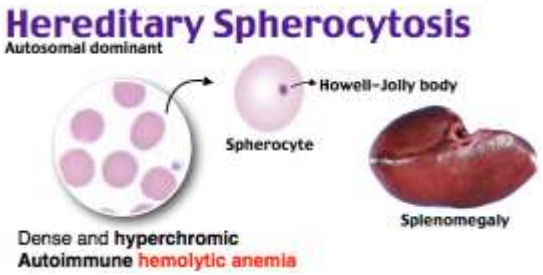
كثرة الكريات المكورة الوراثي Hereditary Spherocytosis.



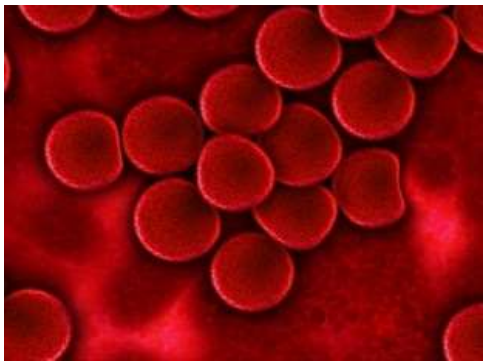
كثرة الكريات المكورة الوراثي Hereditary Spherocytosis.

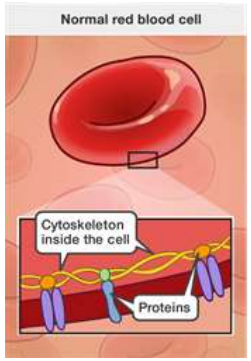
❖ مقدمة introduction:

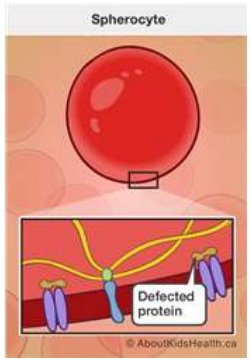
- ويعرف أيضاً باسم داء شوفار Chauffar's Disease وهو مرض وراثي انحلالي ينتقل من الأبوين كصفة قاهرة.
- ويعتقد اليوم أن سببه اضطراب يصيب السبكترين Spectrin ، وهو البروتين الذي يتوضع في الطبقة الباطنة لغشاء الكرية الحمراء والذي يعزى إليه اتخاذ الكرية شكلها المقعر الوجهين. وبطريقة لا تزال مجهولة، يؤدي هذا الشذوذ إلى اتخاذ الكرية الشكل المكور. وهذا الشكل يعوق حركة الكرية داخل جيوب الطحال فيخربها، وهذا هو سبب قصر عمرها.
- وهناك عاملان هامان يساعدان الطحال في زيادة تخريب الكريات وهما:
  - بيئته الحماضية
  - وقلة الغلوكوز فيه،
- كما يؤدي الشكل المكور إلى اضطراب في وظائف الكرية الفيزيولوجية الذي يتجلى:
  - بازدياد نسبة ولوج شاردة الصوديوم إليها
  - وبازدياد سرعة تقلب الحديد
  - ونزوح المواد الفوسفورية الشحمية منها
- فتأخذ الكرية عندئذ الشكل المكور. والكرية المكورة لا تعيش في دوران شخص سليم إذا نقلت له إذ يلتقطها الطحال، بينما تعيش كريات الشخص السليم في دوران المريض المصاب بكثرة الكريات المكورة الوراثي حياة سوية.

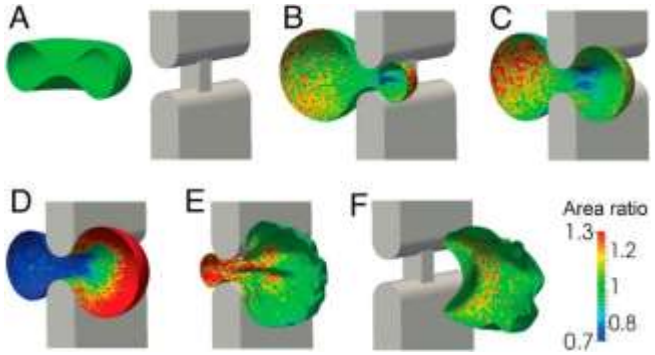


- وتتصف الكريات المكورة أيضاً بنقص مقاومتها للإنحلال Decreased Resistance to Hemolysis في المحاليل الملحية الخفيفة التوتر أي تتصف بازدياد الهشاشة الحلولية Increased Fragility. وسبب ذلك هو عدم مرونة غشائها الذي أصابه الاضطراب فأصبح غير قادر على التمدد والاتساع ليمتص ذات الكمية من الماء التي تستطيع الكرية الحمراء السوية المماثلة لها في الحجم أن تمتصها قبل أن تنفجر وتنحل.ففي الحالات السوية يبدأ الانحلال في الأنبوب الحاوي 0.45% من محلول كلور الصوديوم ويتم في الأنبوب الحاوي 0.30% بينما في هذا المرض كثرة الكريات المكورة الوراثي فإن الإنحلال يبدأ في الأنابيب الحاوية المحاليل الملحية الأكثف (0.75 – 0.50%) ويتم في الأنبوب الحاوي 0.40%.
- ليس هذا المرض كثير المصادفة في السريريات ويكشف في سن مبكرة من الحياة، إلا أن بعض الاصابات الخفيفة قد لا تكشف إلا في الكهولة أو الشيخوخة. إن أول ما يلفت النظر إلى هذا الداء هو عادة فقر الدم أو أحد أعراضه او اليرقان، وقد يراجع المريض بسبب إصابته بأحد اختلاطات المرض كالحصيات الصفراوية أو تقرح الساقين أو لشعوره صدفة بضخامة الطحال.
- وقد تكون شكاية المريض الأولى في بعض الحالات القليلة ألم بطني حاد ناجم عن هجمة انحلالية أو احتشاء الطحال أو رعاف متكرر.



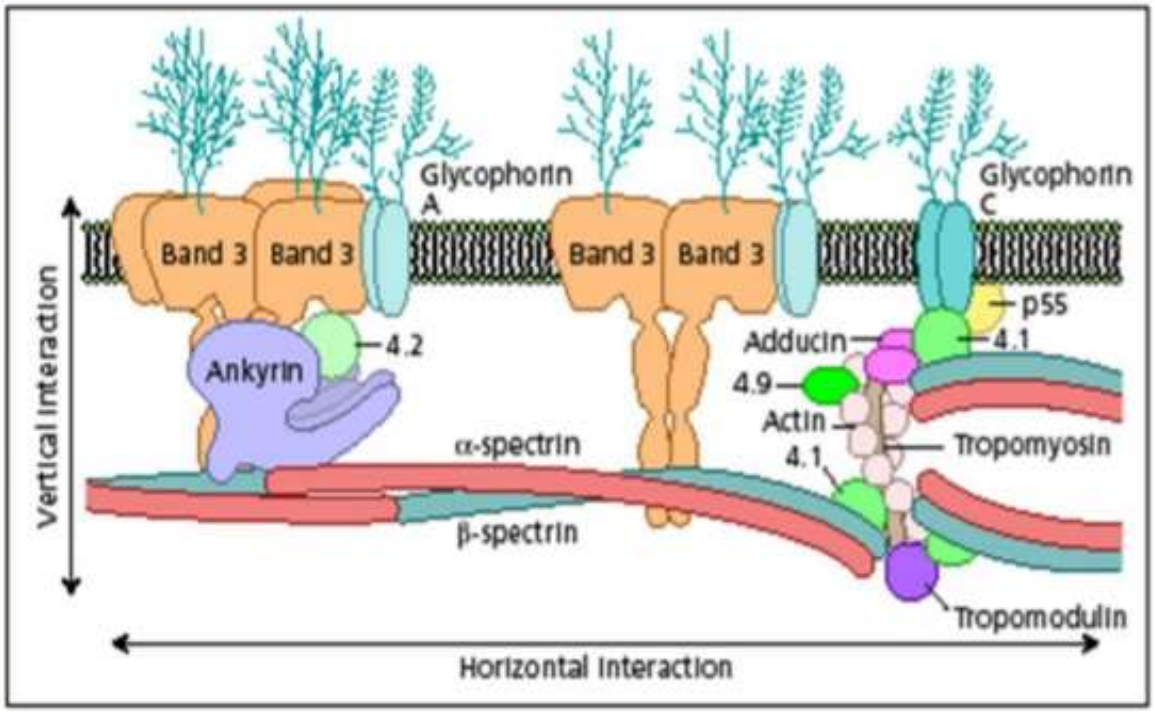


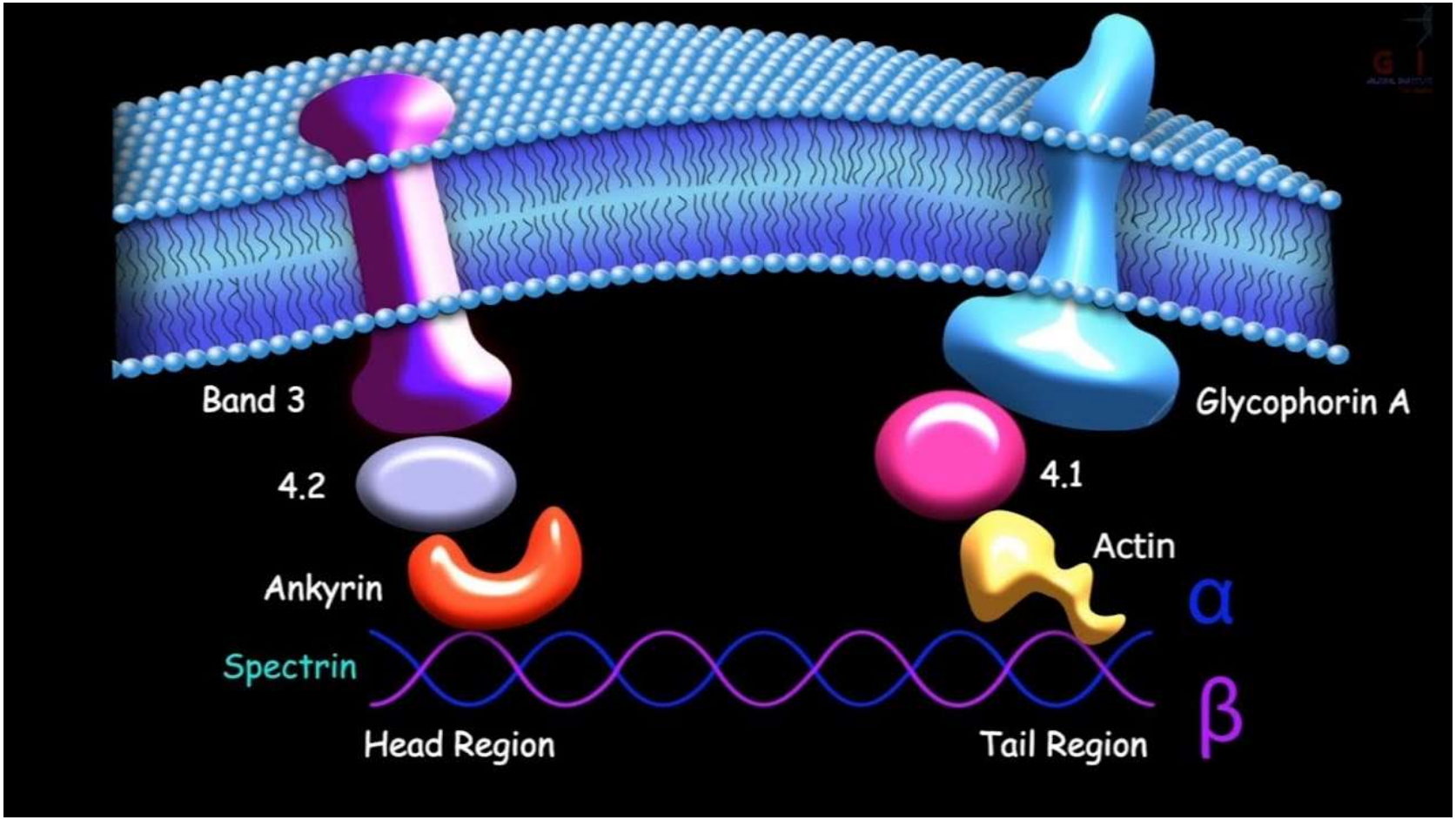




HEREDITARY SPHEROCYTOSIS

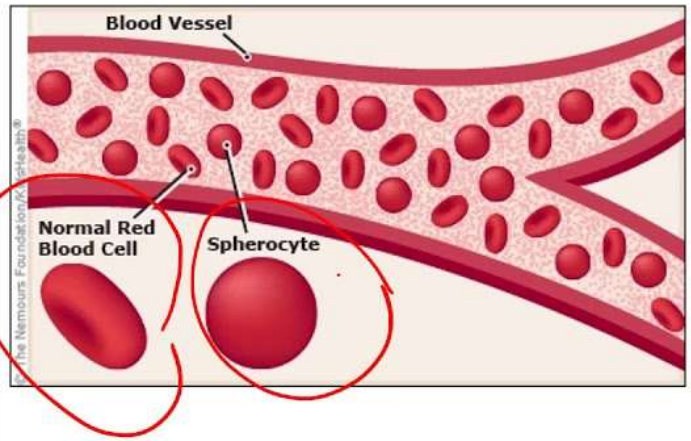
Structure of RBC membran

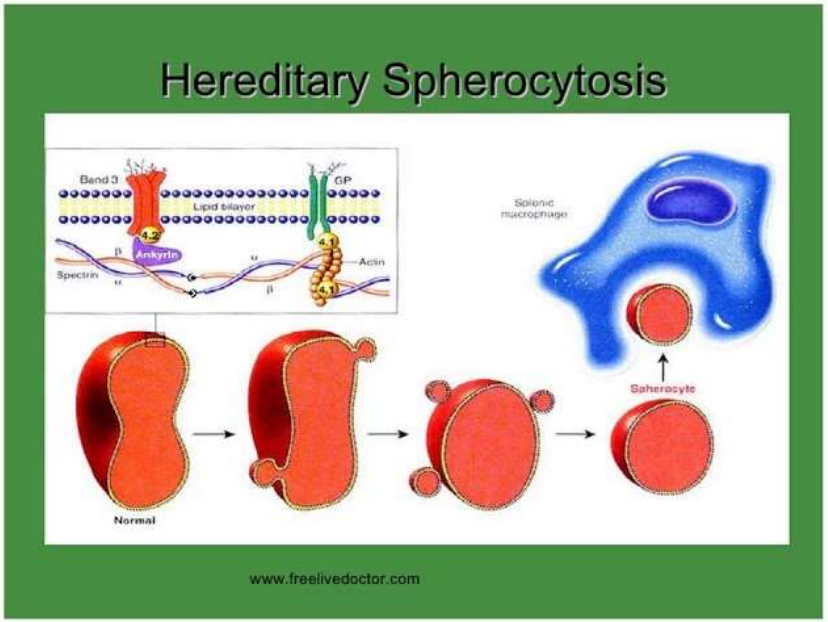



Band 3
Glycophorin A
4.2
4.1
Actin
Ankyrin
α
Spectrin
β
Head Region
Tail Region

HEREDITARY SPHEROCYTOSIS

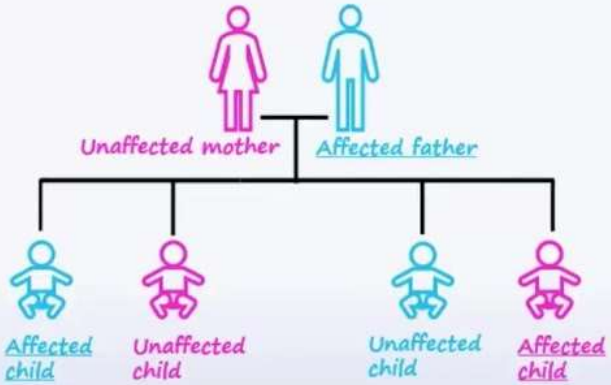
- Hereditary spherocytosis is caused by defect in Spectrin, Ankyrin, Band 3 and Protein 4.2 in RBC membrane

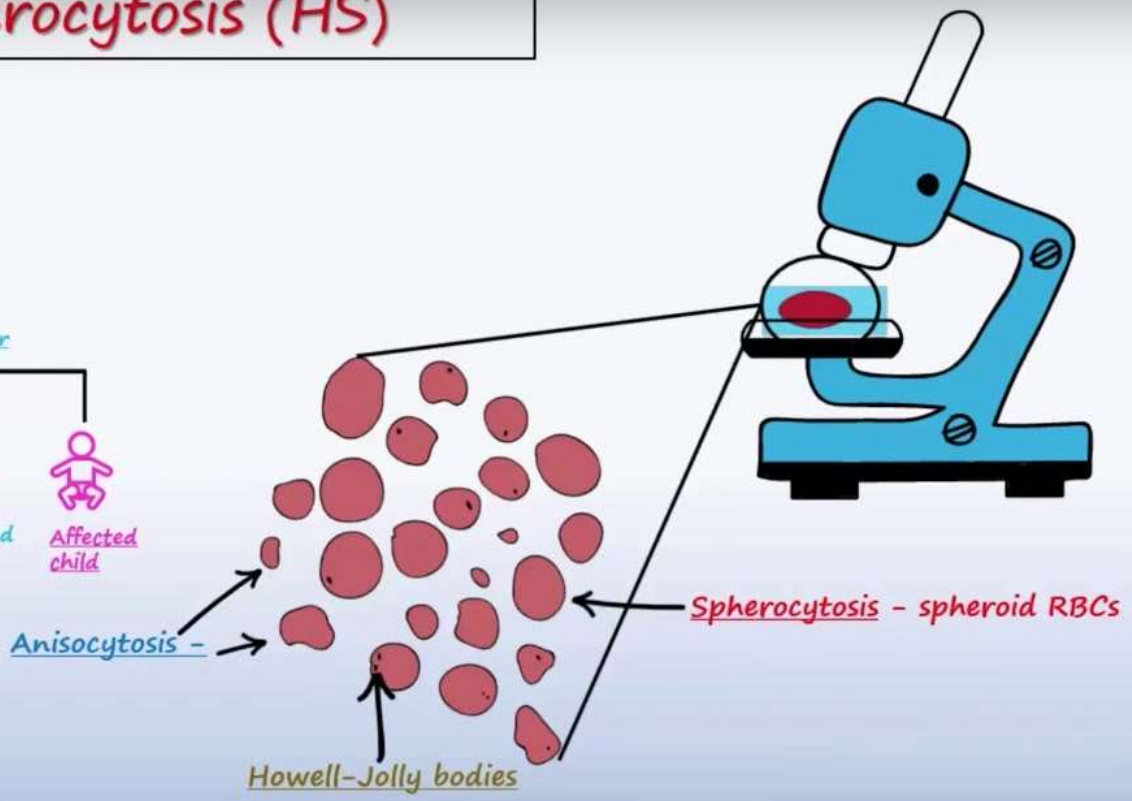


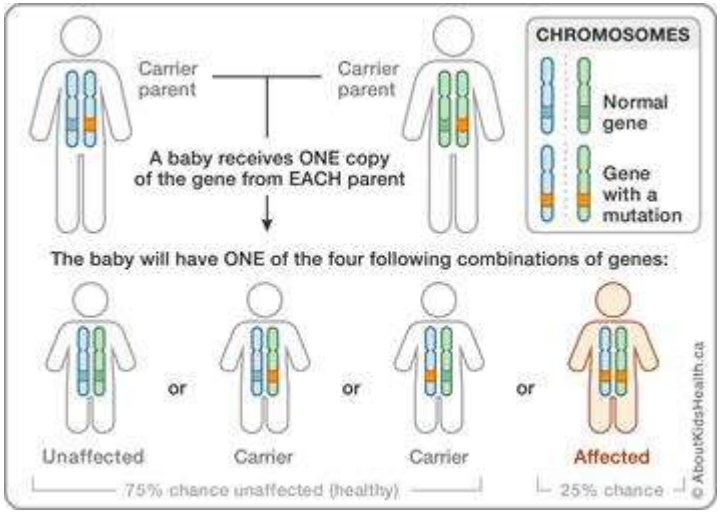


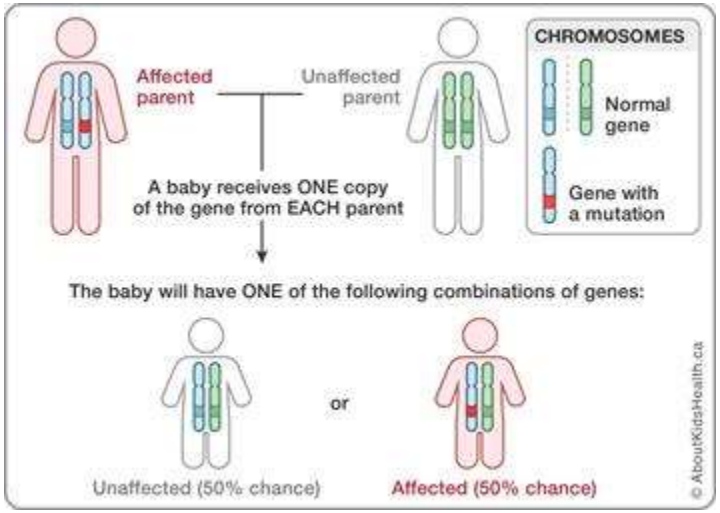
Hereditary Spherocytosis (HS)

– Diagnosis






Carrier parent
Carrier parent
A baby receives ONE copy of the gene from EACH parent
CHROMOSOMES
Normal gene
Gene with a mutation
The baby will have ONE of the four following combinations of genes:
or
or
or
Unaffected
Carrier
Carrier
Affected
75% chance unaffected (healthy)
25% chance
© AboutKidsHealth.ca

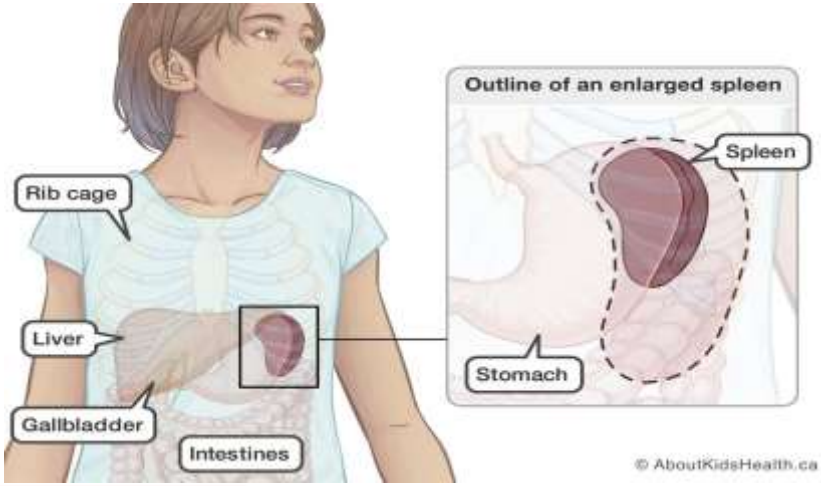

Affected parent
Unaffected parent
A baby receives ONE copy of the gene from EACH parent
CHROMOSOMES
Normal gene
Gene with a mutation
The baby will have ONE of the following combinations of genes:
or
Unaffected (50% chance)
Affected (50% chance)
© AboutKidsHealth.ca

❖ الأعراض والعلامات symptoms & signs:

تختلف أعراض المرض وعلاماته اختلافاً كبيراً من مريض لآخر، إلا أنها تبقى ثابتة في المريض الواحد باستثناء فترات قصيرة وموقتة يصاب بها المريض بهجمة شديدة من الانحلال فتزداد الأعراض شدة.

- فقر الدم Anemia: ويكون عادة معتدل الشدة وهو من النوع السوي الكريات والسوي الصباغ إلا أنه قد يكون شديداً ويتدنى الهيموغلوبين فيه إلى 4-5 غرامات في /دل كما قد يكون في حدوده السوية الدنيا، ويكون فقر الدم عندئذ من النوع المعاوض ، اي إن النقي يضاعف عمله في إنتاج الكريات الحمر ليعوض عما يتخرب منها وينحل في الطحال أو في الدوران. ويشاهد في هذا المرض كبقية فاقات الدم الانحلالية فقر دم كبير الكريات بعوز حمض الفوليك لازدياد سرعة تقلب الفولات ولفرط نشاط النقي. أما المقادير المطلقة (المناسب) في هذا المرض فتكون عادة ضمن حدود السواء ما عدا نسبة تركيز الهيموغلوبين الوسطي (MCHC) فتكون عالية تتراوح بين 35-40%.

- اليرقان: ويكون معتدل الشدة أيضاً كفقر الدم. ويتراوح مقداره في المصل بين 1-4 ملغ/دل وهو من(النوع اللامنضم Unconjugated Bilirubin)أي البيلير وبين اللامباشر الذي لم يدخل إلى الكبد Indirect or Pre-Hepatic Bilirubinومتى ظهر اليرقان على المريض أثناء سير المرض فإنه غالباً ما يتكرر أو يبقى مستديماً.



- **الطحال spleen: يتضخم الطحال في جميع الحالات تقريباً، وهو قاس وغير مؤلم (إلا في فترات النوب الانحلالية) إلا أن نسبة قليلة جداً من المصابين إصابات خفيفة لا يكون الطحال عندهم مجسوساً.**

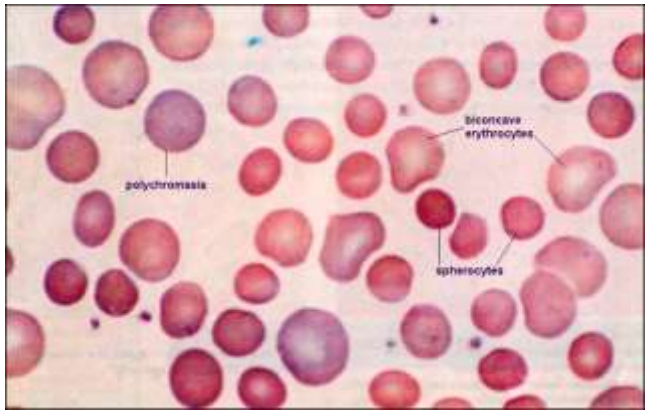
- **النوب الانحلالية Hemolytic Crises: وهي أخطر ما يتعرض له المريض في هذا الداء. وهي نوبات من انحلال الدم تصيب المريض بعد تعرضه لأحد الأخماج أو الرضوض وقد تظهر في سياق الحمل وتدوم بضعة أيام ثم تزول، حيث يهبط الهيموغلوبين خلالها هبوطاً شديداً ويرتفع بالمقابل بيليروبين المصل ويزداد اليرقان شدة وتشتد صفرة البول، وترتفع حرارة المريض ويصاب بصداع وغثيان وإقياء وألم في البطن ويزداد حجم الطحال فيصبح مؤلماً.**

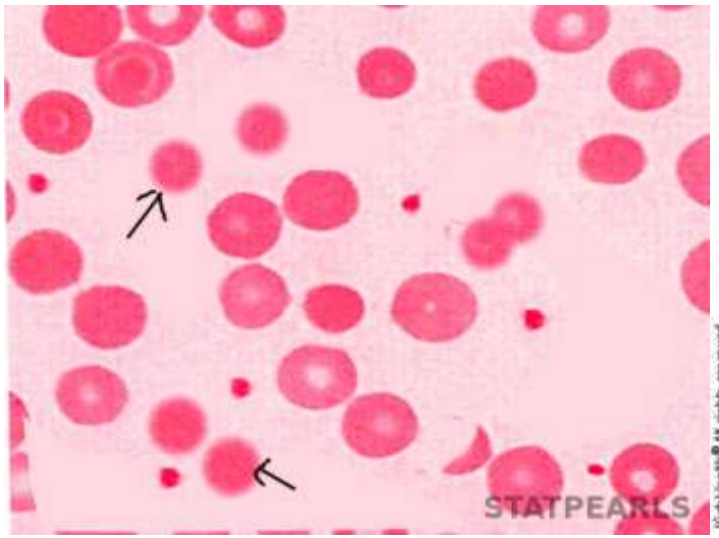
قد تكون النوبات السابقة أكثر حدة، فيتوقف النقي عن توليد الجملة الحمراء الذي ينعكس بهبوط أو انعدام نسبة الشبكيات في الدم المحيطي وبنقص عدد الكريات الحمر الذي قد يبلغ المليون أو أقل من الميكروليتر. وفي بعض الحالات قد تتوقف الجملتان المحببة والصفيحات عن العمل أيضاً ويتجلى ذلك بنقصهما في الدم المحيطي. إلا أنه لحسن الحظ يغلب أن يستعيد النقي نشاطه بعد 7-10 أيام فتظهر الشبكيات في الدم المحيطي من جديد ويرتفع بالتالي عدد الكريات الحمر ومقدار الهيموغلوبين.

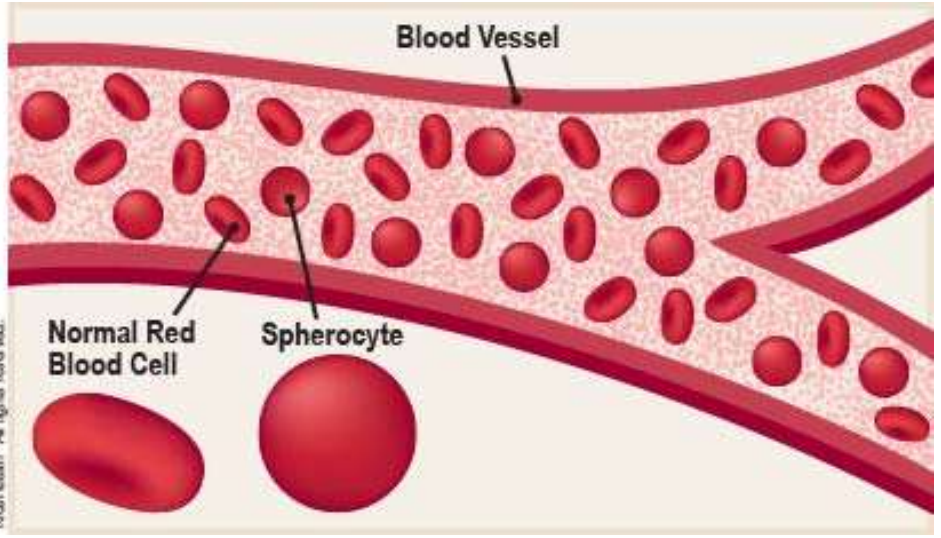
- **الحصيات الصفراوية Pigment Gall Stones: يكثر تشكل الحصيات الصفراوية في هذا المرض بسبب ازدياد إفراغ البيلروبين وترسب بلوراته في مجاري الصفراء الرئيسة وتتألف من الأصبغة والكالسيوم ولكنها لا تحتوي على الكولسترول، وإذا تكونت الحصيات في القناة الجامعة فقد يظهر يرقان انسدادي بالإضافة إلى اليرقان الانحلالي.**

❖ التشخيص Diagnosis : يعتمد التشخيص على الموجودات الآتية:

1) وجود فقر الدم.
2) كثرة الشبكيات في الدم المحيطي.
3) ازدياد هشاشة الكريات الحمر.
4) ارتفاع مقدار بيليروبين المصل.
5) وجود الكريات المكورة في الدم المحيطي.
6) سلبية اختبار كومبس.



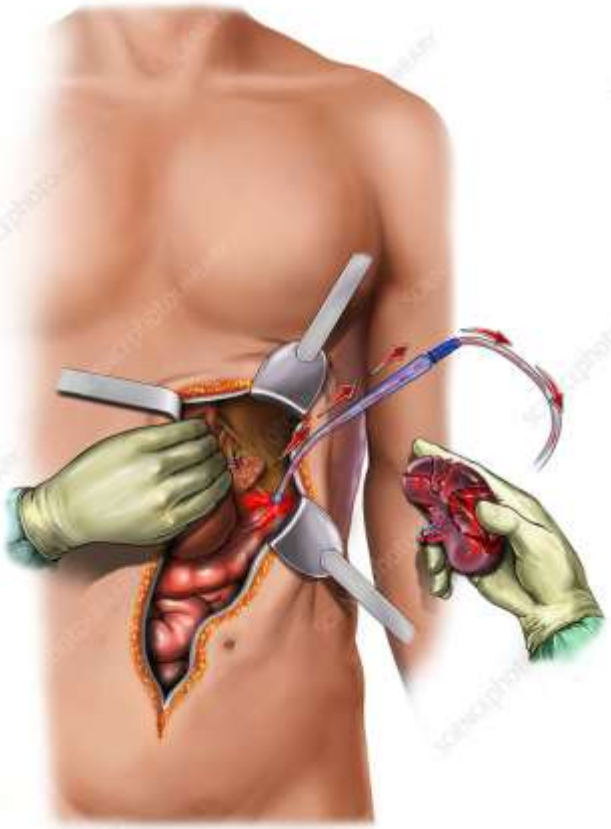


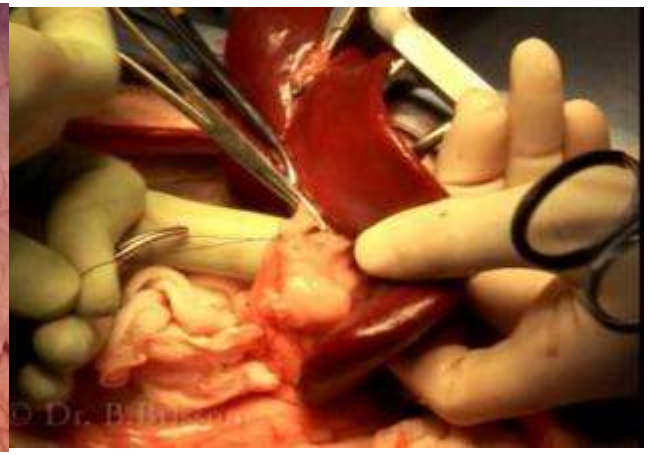


❖ المعالجة Treatment :

- يعالج هذا المرض باستئصال الطحال فور تشخيصه لوقاية المريض من تشكل حصيات مرارية وعدم تعريضه إلى نوبة انحلالية شديدة قد تؤدي إلى توقف عمل النقي. وفي حال كون المريض طفلاً يفضل تأخير العمل الجراحي إلى ما بعد السنة السادسة من العمر لتفادي انخفاض مقاومة البدن تجاه الاخماج في هذه السن ولاسيما إذا لم يكن الطفل مصاباً بفقر دم شديد ولم يكن بحاجة إلى تكرار نقل الدم أو لم يتأثر نموه.
- أما نقل الدم فلا يشار به إلا عند حدوث فقر دم شديد.
- وإذا ما ظهرت تقرحات في الساق فلا تشفيها أي معالجة إلا استئصال الطحال كما تبين ذلك تدريجياً.

❖ الانذارPrognosis : حسن جداً. إذ بعد استئصال الطحال تطول حياة الكريات الحمر إلى حدودها السوية ، ويشفى فقر الدم وتعود نسبة الشبكيات والبيليروبين إلى مستواهما السوي أيضاً. أما الشكل المكور للكريات فيبقى على حاله ولكن لا يعود له قيمة.





Hereditary Spherocytosis:

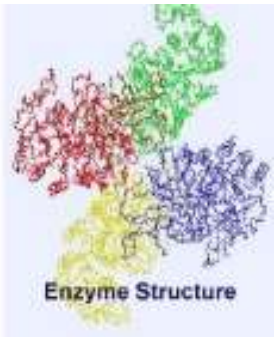
5

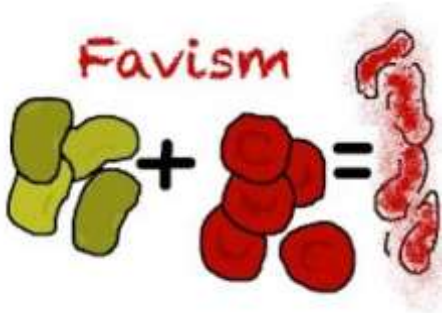
عوز الخمائر التي تسبب فاقات دم انحلالية Enzyme structure of red blood cells

❖ مقدمة تاريخية Historical introduction :

كان يلاحظ منذ أمد بعيد ، من وقت لآخر ظهور نوع من فقر دم انحلالي لم يعرف سببه . وقد ازداد ظهوره في العقدين الأولين من القرن العشرين إثر تناول بعض المرضى للأدوية المضادة للملاريا التي كانت وقتئذ منتشرة بكثرة بين الناس . ولم يكشف الغطاء عن فقر الدم الانحلالي هذا الذي كان يتعرض له أيضاً بعض الناس إثر تناول بعض الأدوية المسكنة كالاسبرين و الفيناسيتين أو بعد تناول الفول الأخضر الى أن اكتشف بوتلر Beutler في عام 1959 أن سببه هو عوز خلقي في خميرة توجد في الكريات الحمر تسمى G.6.PD لها علاقة باستقلاب الغلوكوز ، ثم تتالت الأبحاث بعد بوتلر وتبين أن لهذه الخميرة أنواعاً كثيرة يزيد عددها عن المائة . يكثر بعض أنواعها في العرق الأبيض ، ويكثر بعضها الآخر في العرق الأسود، ويختص بعضها بسكان البحر الأبيض المتوسط ، كما تشاهد أنواعه تنحصر في مجموعة معينة من الناس . ويميز كل نوع عن الآخر بصفاته الحيوية الكيميائية و بالرحيل الكهربي . و المصابون بعوز هذه الخميرة كثيرون بين البشر ويقدر عددهم بمائة مليون شخص من الجنسين ، ومعظمهم من العرق الأسود .

- إن غاية هذه الخمائر هي المحافظة على هيموغلوبين الكرية الحمراء وبروتيناتها الأخرى في حالة مرجعة وفعالة Reduced and active form وعندئذ فقط تقوم الكرية الحمراء بوظائفها على أكمل وجه . فإذا نقص تركيز هذه الخمائر في الكرية الحمراء أصبحت وقايتها من الأدوية المؤكسدة Oxidant drugs ضعيفة .
- فإذا ولج أحد المؤكسدات الكرية الحمراء قلب هيموغلوبينها الى ميتهيموغلوبين Methemoglobin الذي يتخرب ويترسب بشكل جسم صغير يتوضع في جانب الكرية يقال له جسم Heinz body ، كما تتغير في الوقت نفسه بنية بروتيناتها الأخرى فتضعف وظائفها الحيوية وتصبح غير عيوشة فتتخرب وتنحل .
- يمكن الاستفادة من تشكل أجسام هنز في الكريات الحمر بأنابيب الاختبار لمعرفة وجود عوز هذه الخميرة . ويتم الاختبار بإضافة مادة مؤكسدة كال Actylphenylhudrazine الى معلق الكريات الحمر ، ففي الحالات السوية يتشكل عدد قليل من أجسام هنز في بعض الكريات الحمر فقط ، أما في حال عوز الخميرة G.6.PD فإن أجسام هنز تتكون بكثرة ، وتكاد ترى في جميع الكريات الحمر





- و الأدوية التي تسبب هذا النوع من فقر الدم كثيرة ، إلا أن أهمها هي:
  - الأدوية المضادة للملاريا كالبريماكين Primaquine و الكينين Quinine
  - و أدوية السلفوناميد Sulphonamides
  - و المسكنات كالأسبرين و الفيناسيتين Phenacetin
  - و الفيتامين K و الكينيدين Quinidine.

هذا ويوجد في الكرية الحمراء نوع آخر من الخمائر يقوم باستقلاب الغلوكوز ويعمل بالتعاون مع خميرة ال G.6.PD السابقة الذكر في إنتاج القدرة اللازمة للكرية الحمراء . ومن أشهر هذه الخمائر خميرة البيروفات كيناز Pyruvate Kinase .

لذلك تعد اليوم مجموعة الخمائر في الكرية الحمراء المكون الثالث لها ، الى جانب غشائها و هيموكلوبينها . وكل عوز يطرأ على هذا المكون يؤدي الى شح في إمدادها بالقدرة فتنحل ويظهر فقر الدم الانحلالي .

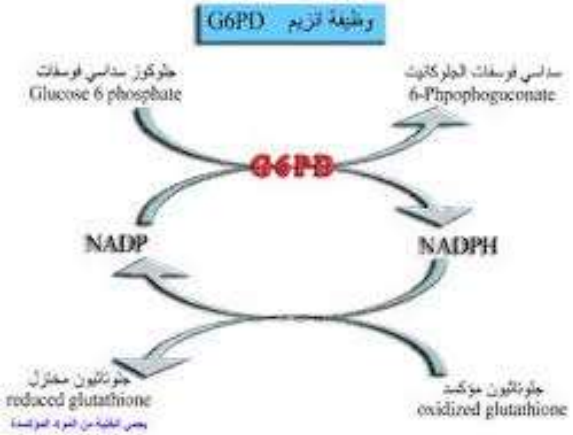
تستمد الكرية الحمراء القدرة اللازمة للقيام بفاعليتها الاستقلابية من الغلوكوز الذي تحوله هذه الخمائر الى حمض اللبن . ويتم ذلك بأحد مسلكين .

أ- المسلك الهوائي ويسمى Pentose –Phosphate Shunt وتقوم به خميرة ال G.6.PD ، و يزود هذا المسلك الكرية الحمراء بما يقارب 10% من القدرة اللازمة لها .

ب- المسلك اللاهوائي ويسمى Embden –Meyerhof Pathway وتقوم به خميرة البيروفات كيناز خاصة . ويزود هذا المسلك الكرية الحمراء بحوالي 90% من القدرة اللازمة لها .

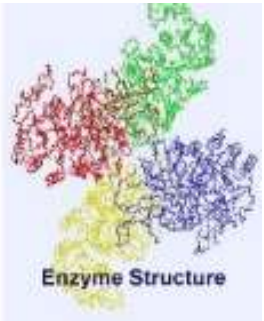
ولا نرى في هذه العجالة ضرورة شرح المراحل الكيميائية التي يمر بها استقلاب الكلوكوز في كلا المسلكين .

أما آلية الانحلال بعد تناول الفول الأخضر فلا يزال الغموض يكتنفه رغم كثرة ما قيل في تعليله. ونظراً لكثرة مصادفته في بلادنا فلنذكر كلمة عنه .



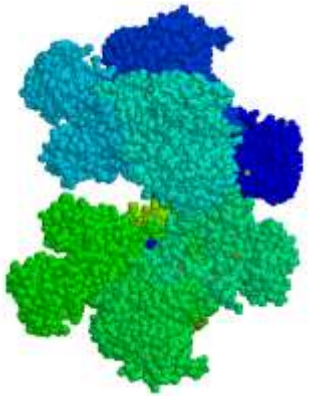
الفوالFAVISM

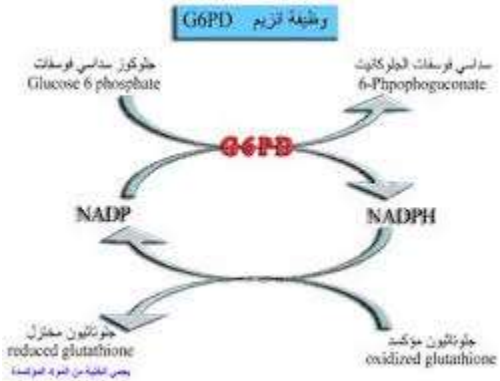
- الفوال مرض انحلالي ينجم بعد أكل الفول الأخضر العريض Broad Beans أو استنشاق غبار طلع أزهاره .
- وهو مرض قديم يرجع تاريخه الى القرن الخامس قبل الميلاد ، ويقال إن هيرادوت وفيثاغورث كانا أول من وصف أعراضه دون أن يعرفا إمراضه . وقد بقي سببه مجهولاً الى أن اكتشف بوتلر أن سببه هو أحد أنواع الخميرة G.6.PD التي يكثر عوزها في سكان البحر الأبيض المتوسط والتي يتصف عوزها ، على خلاف الأنواع الأخرى ، بشدة فقر الدم وسرعة ظهوره وبترافقه مع بيلة هيموغلوبينة Hemoglobinuria.
- ينتقل عوز الخميرة G.6.PD على شكل صاغر بالوراثة بواسطة جينة Gene تتوضع على طاق الصبغي (X) الأنثوي . فالوراثة إذن تنتقل كشذوذ مرتبط بالجنس Sex-Linked Abnormality لذلك تكثر إصابة الذكور بها وتقل عند الإناث ، لإمكانية معاوضة (X) السليمة عند النساء عمل (X) المريضة عندهن . و إذا أصيبت الإناث ، وهذا أمر نادر ، فإن إصابتهن تكون أقل حدة أخف خطورة من إصابات الذكور .
- إن عدد الصبغيات Chromosomes عند الإنسان ثلاثة وعشرون زوجاً موجودة في كل نواة من نوى خلاياه . يشبه الصبغي الخيط المؤلف من طاقين مفتول أحدهما على الآخر . و الإنسان يرث كل طاق من أحد والديه . و الجينات التي تحدد الجنس تتوضع على صبغي واحد فقط يقال له الصبغي الجنسي Sex- Chromosome ، وهذا الصبغي يحمل بالإضافة الى جينات الجنس جينات أخرى لا تتصل بالجنس إطلاقاً ، كجينة الناعور Hemophilia وجينة الخميرة G.6.PD ،



- وبما أن هذين المرضين ينتقلان من الآباء إلى الأبناء بواسطة الصبغي الجنسي ، لذلك نقول إنهما ينتقلان بالصبغي المرتبط بالجنس . وطاقا الصبغي الجنسي عند الإناث متماثلان (XX) ، أما عند الذكور فمختلفان (XY) . فإذا رمزنا الى الطاق المصاب ب (X) فإن الصبغي الجنسي عند الذكور يكون (XY) ، أما عند الإناث فيكون (XX) ، لذلك فأعراض المرض تظهر على الذكور فقط دون الإناث لأن ال (X) السليمة عندهن تعاوض عادةً عمل ال (X) المريضة . إلا أن الإناث في حالات نادرة ، يمكن أن يصبن بالمرض وتظهر أعراضه عليهن إذا صدف وكان الأبوان مصابين به وورثت طفلتهما الطاقين المصابين (XX) منهما

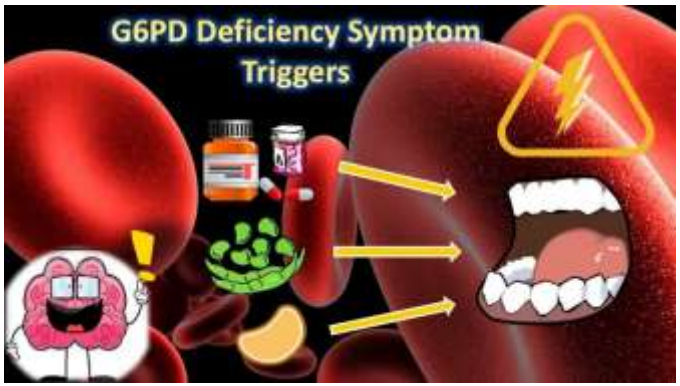
- لا يشكو معظم المصابين بنقص كثافة هذه الخميرة في الحالات العادية من أي عرض ، لأن مقداراً قليلاً منها يكفي لبقاء سلامة الكريات حية و فعالة . أما إذا تناول المريض أحد الأدوية المؤكسدة أو أكل الفول الأخضر العريض فإنه يصاب بانحلال الدم ويهبط مقدار الهيموغلوبين عنده ويستمر في هبوطه مدة تتراوح بين 7-10 أيام ، ثم يتوقف عن الهبوط ويعود ليرتفع ، ولو استمر المريض بتناول الدواء أو أكل الفول تعلل هذه الحادثة بتأثير الدواء في الكريات الحمر الهرمة فقط دون الشابة . (لأن كثافة الخميرة تنقص في الكرية الحمراء مع مرور الزمن). أما انحلال الكريات الحمر المسنة فهو السبب في هبوط الهيموكلوبين ، ونشاط النقي المعاوض يفسر عودة ارتفاعه .





❖ أعراض الفوال وعلاماته Symptoms & signs

- تبدأ الأعراض فجأة خلال بضع ساعات من أكل الفول فيظهر الشحوب واضحاً مترافقاً مع يرقان وبيلة دموية . تظهر الأعراض خفيفة أو شديدة ،
- فالخفيفة mild symptoms منها تلو أكل الفول العريض الأخضر ، و تتطور أعراضه خلال 5-24 ساعة . والمريض في هذه الحالة يشكو من تعب عام و صداع و دوار ثم يشعر بغثيان ، فإ قياء وشعور بالبرد مع ترفع حراري خفيف و ألم في البطن .
- أما الشديدة sever symptoms فيصاب بها المريض بعد دقائق من استنشاق غبار طلع أزهار الفول ، ثم تظهر الأعراض المذكورة آنفاً



- وتتلوها نوبة دموية انحلالية شديدة .
- قد يتسع القلب وتظهر فيه نفخات وظيفية
- ثم يتضخم الطحال و الكبد ويصبحان مجسوسين
- وقد تصل الحرارة الى 39-39,50 درجة مئوية .
- تدوم الأعراض مدة 2-6 أيام ثم يشفى المريض عرضاً ،

- و اذا حدثت الوفاة فغالباً ما تتم خلال ال 24 ساعة الأولى. وهناك حالات أقل شدة
- هذا وقد صادفنا عدة أطفال رضع تسمموا بالفول من حليب أمهاتهن اللواتي سبق أن أكلن الفول الأخضر أو المطبوخ بيوم أو يومين من تسمم أطفالهن .
- إن الأطفال حاملي الاستعداد للفوال مصابون كما ذكرنا بعوز الخميرة G.6.PD وهم في الوقت نفسه متحسسون لبعض الأدوية المؤكسدة إلا أنه يبدو أن عوامل أخرى ، وربما تكون وراثية أو تحسسية أو مناعية ، تتداخل في آلية الفوال لأنه بعد استقصاء عام على كثير من الأطفال المصابين بنقص خميرة ال G.6.PD وجد أن بعضهم لا يصاب بالمرض بعد أكل الفول أو استنشاق غبار طلع أزهاره .

- يصيب هذا الداء الأطفال من الجنسين ، ويغلب أن يصاب به الذكور أكثر من الإناث ، لانتقال عوز هذه الخميرة بالصبغي الجنسي على شكل صاغر ،
- والعمر الأكثر مصادفة هو بين الشهر الخامس والسنة الخامسة من العمر ، وقلما يصاب به من تجاوز التاسعة ،

وقد تتكرر الإصابة عند الطفل إلا أنه على كل حال لا يعود يصاب به في سن اليفع و الشباب إلا نادراً . وسبب ذلك لايزال مجهولاً

- فقد يكون إما بسبب نقص الحساسية مع نمو الطفل ،
- أو باكتساب المناعة الخاصة
- أو بارتفاع نسبة تركيز الخميرة في الكريات الحمر .

- هذا وقد تعاود المريض نوبة الانحلال دون تناول الفول أو أحد الأدوية المؤكسدة اذا أصيب بالتهاب الكبد أو تعرض لأحد الأخماج أو للحماض السكري لأن هذه العوامل تسرع استهلاك الأكسجين في الكريات الحمر.

❖ الفحوص المخبرية laboratory tests

1.اذا فحصت اللطاخة الدموية وكان نموذج الدم قد أخذ من الطفل باكراً وقبل مرور اثنتي عشرة ساعة على بدء الانحلال وجدت تغيرات كثيرة وهامة في الكريات الحمر ، نذكر منها :

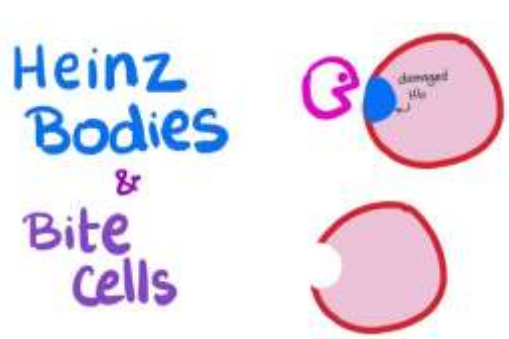
أ- تغير كبير في شكلها وحجمها .

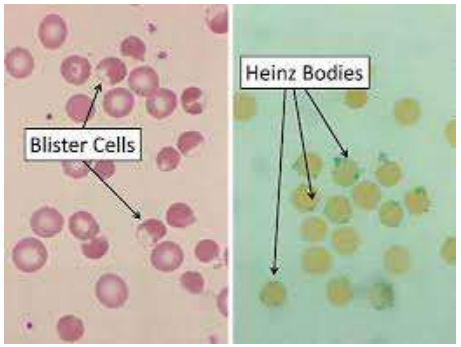
ب- وجود كريات مجزأة و أخرى منكمشة وغير منتظمة الحواف .

ت- وجود أجسام هنز في معظم الكريات الحمر ، وبخاصة إذا أضيف اليها محلول مادة ال Acetylphenylhydrazine ، ففي الحالات العادية لا يتشكل إلا عدد قليل من أجسام هنز في الكريات الحمر ، أما في حال عوز الخميرة G.6.PD فأن أجسام هنز تتكون بكثرة وتكاد ترى في جميع الكريات الحمر . أما اذا كان نموذج الدم قد أخذ بعد مرور 36-48 ساعة فلا يبدو شيء من التغيرات السابقة .

- التشخيص المخبرى Laboratory Diagnosis:

1. معايرة فعالية الخميرة G6PD خارج النوبة حيث تكون منخفضة .
2. اللطاخة المحيطية تظهر فيها:
   - خلايا معضوضة أو مجزئة Bite cell (ضياع قسم من غشاء الكرة الحمراء)
   - خلايا نفطية Blister cell (كريات حمر مع فقاعة على غشائها)
   - اختلافات حجمية واضحة بسبب ارتفاع الشبكيات.
   - كريات حمراء ذات خضاب منخفض وغشاء باهت .
   - كريات بيضوية.
   - أجسام هانز (خضاب مؤكسد) تظهر عند تلوين اللطاخة بأزرق الكريزيل وتختفي بعد 24 ساعة .
3. الكريات الحمر و الهيموكلوبين و الهيما توكريت : تهبط مقاديرها جميعاً الى ما دون الحدود السوية ، و كثيراً ما يهبط عدد الكريات الحمر حتى المليون الواحد في الميكروليتر ، و الهيموكلوبين الى 3غ/دل ، و الهيما توكريت الى 20%، ثم تعود جميع هذه المقادير فترتفع .
4. الشبكيات : ترتفع وقد تصل نسبتها الى 15-20%.
5. الكريات البيض : تزداد وقد تصل الى 40,000 كرية في الميكروليتر.





العلاج Treatment:

1- أهم علاج أثناء النوبة هو الإماهة

2- تجنب المؤكسدات أهم علاج طويل الأمد علماً أن إعطاء مضادات الأكسدة كالفيتامين E لا يملك فائدة مثبتة

3- يكون بنقل دم كامل في حال خضاب أقل من 7 غ/دل ،

4- وإذا كانت النوبة خفيفة نعطي مركبات الحديد وهو الشكل الانحلالي الوحيد الذي يعطى فيه الحديد.

5- مع الانتباه إلى عدم تعريض الشخص لإي نوع من أنواع البقول الخضراء أو المحرضات.

6- ليس للكورتيزون دور في العلاج.

7- استئصال الطحال غير مفيد (فالانحلال داخل الأوعية).

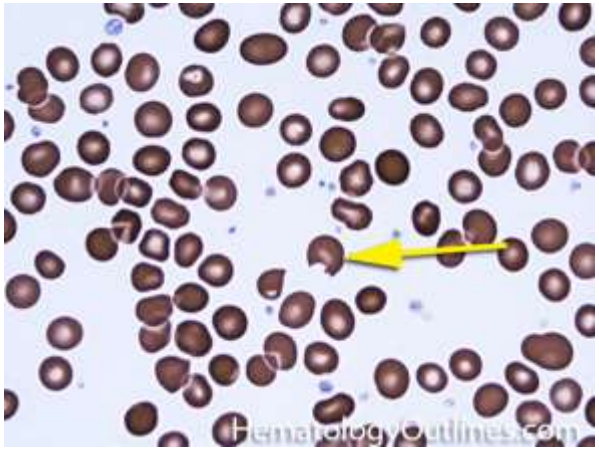
ملاحظة:

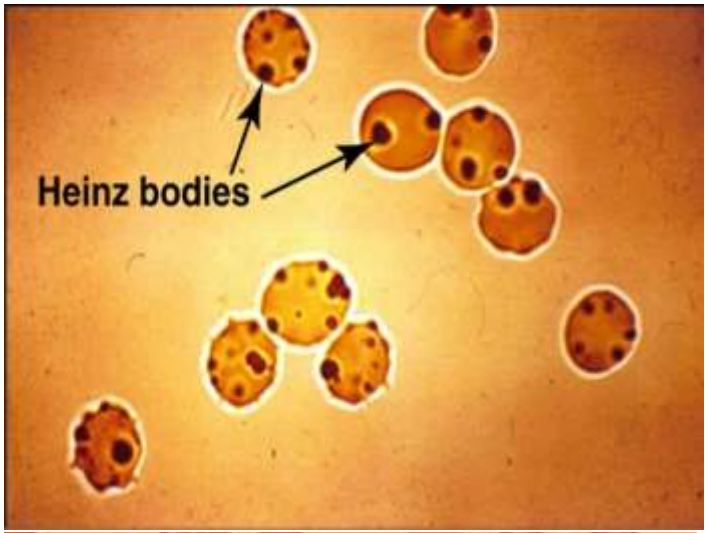
أما اذا كانت الحالة شديدة فنقل الدم ضروري و يأتي بنتائج باهرة .

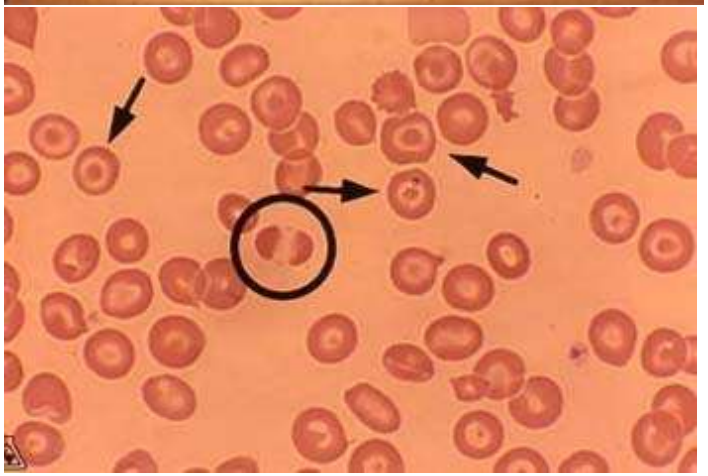
BITE CELL RBC

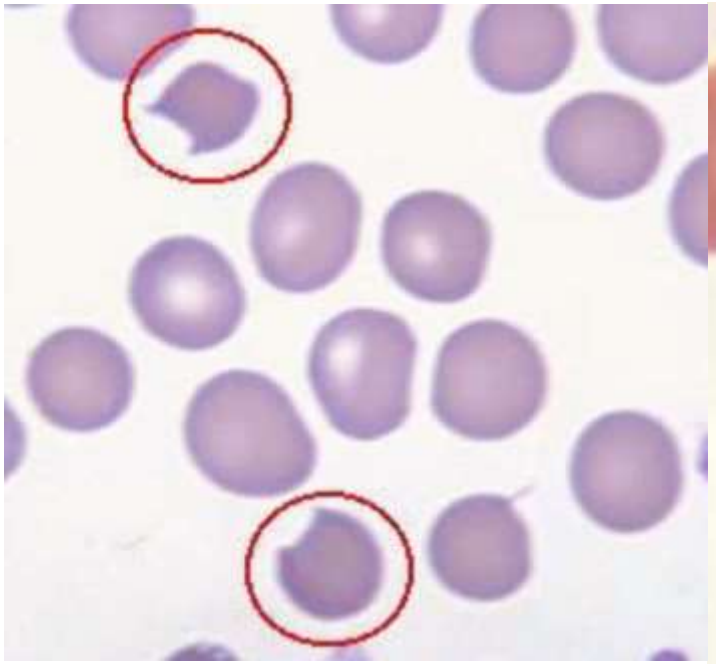
Usually smaller than normal RBC

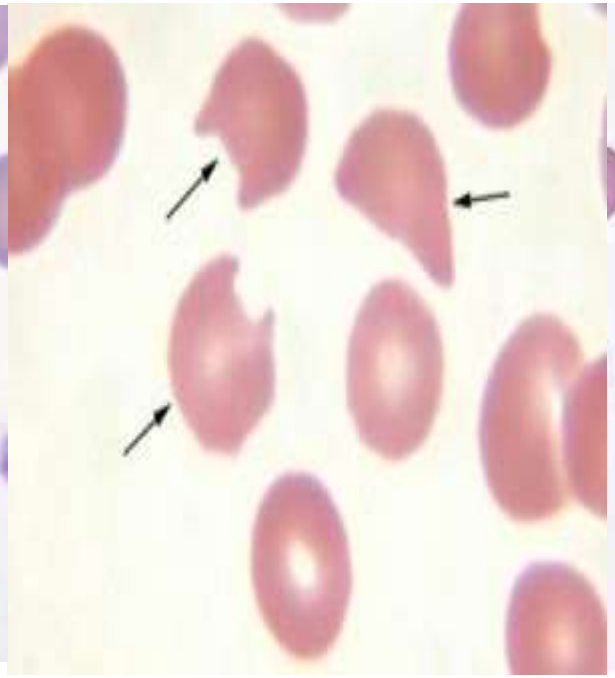
"Bitten" appearance

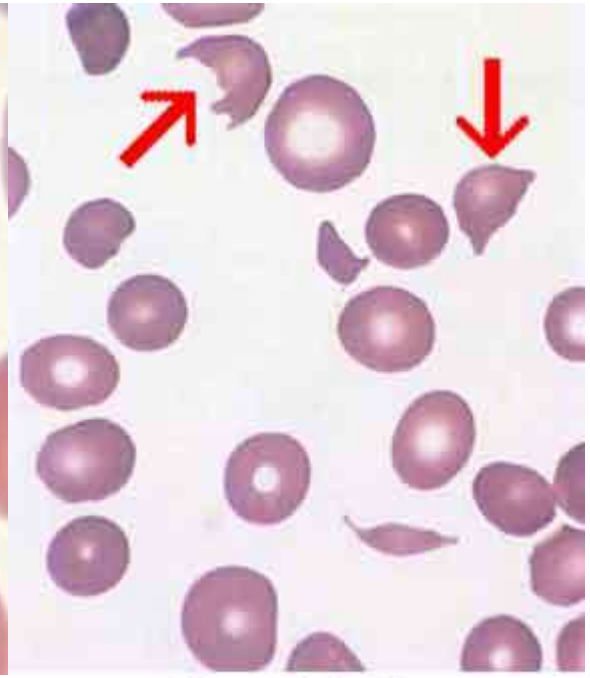












Schistocytes / Helmet Cells

Robbins Pathologic Basis Of Disease: 6th Edition. 1999.
Fig. 14-17 p. 621.

جامعة قاسيون الخاصة للعلوم والتكنولوجيا

THANK YOU
FOR
YOUR LISTENING