

تكون الدم

يتألف الدم من مجموعة عناصر خلوية جواله ضمن سائل يدعى المصورة أو البلازما، تشمل العناصر الخلوية:

الكريات الحمر، الكريات البيض، الصفيحات.

✓ جنينياً: ينشأ من الوريقة المتوسطة:

- يبدأ تكون الدم في الكيس المحي في الأسبوع الثالث حيث تتشكل جزر دموية.
- الخلايا الجذعية الدموية الأولى تظهر اعتباراً من اليوم 28 من الحمل.
- يبدأ الدم بالتكون في الطحال والكبد في الشهر 3 للحمل
- ثم يبدأ النقي بالمشاركة مع الكبد والطحال اعتباراً من الشهر الخامس للحمل
- ✓ بعد الولادة يقوم النقي الفعال (الأحمر) لوحده بتكوين الدم: عظام الرأس والجذع، ورؤوس العظام الطويلة كالفخذ والعضد والظنوب (عند الأطفال)، وفي العظام المسطحة كالقصر والحرقة والأضلاع وال فقرات (عند البالغين).
- ✓ تتشكل الحمر والصفيحات والبيض (المحبيات) في النقي.
- ✓ تتكون الكريات البيض اللمفاوية بصورة رئيسية في النقي ثم تستعمر الأعضاء اللمفية المحيطة (العقد اللمفية والطحال):

- اللمفاويات البائية: يبدأ تشكلها في النقي، وتنضج فيه، ثم تستوطن العقد اللمفية والطحال
- اللمفاويات التائية: تتكون في النقي، وتنضج في التيموس حيث تكمل تمايزها ثم تستوطن الأعضاء اللمفية المحيطة

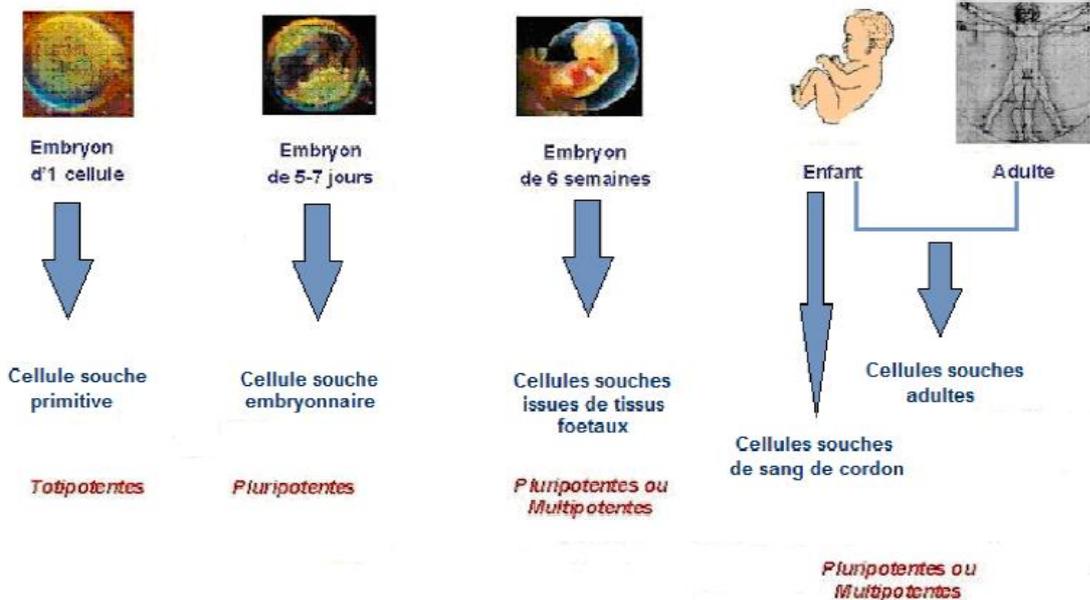
تطور خلايا الدم في النقي:



يحدث بحار الخلايا في النقي اعتباراً من مجموعة صغيرة من الخلايا الأصلية والتي تدعى الخلايا الجذعية Hematopoietic Stem Cells (HSC) أو cellules souches hématopoïétiques وتتميز:

- خلية غير متميزة تتميز في جميع الاتجاهات
- تؤمن تجدها الذاتي
- تؤمن تمايز خلايا الدم
- متعددة القدرات (Multipotents)

CELLULES SOUCHES



➤ **Multipotents** : خلايا جذعية دموية و خلايا جذعية ميزانشيمية : هذه الأخيرة أي الخلايا الجذعية الميزانشيمية تمثل أصل النسيج الداعم أو Strom النقي (أرومات عظمية ، خلايا دهنية ، خلايا عضلية لمساء)

➤ قليلة العدد في النقي $1-4 \times 10^5$: الحاجة اليومية 150 خلية

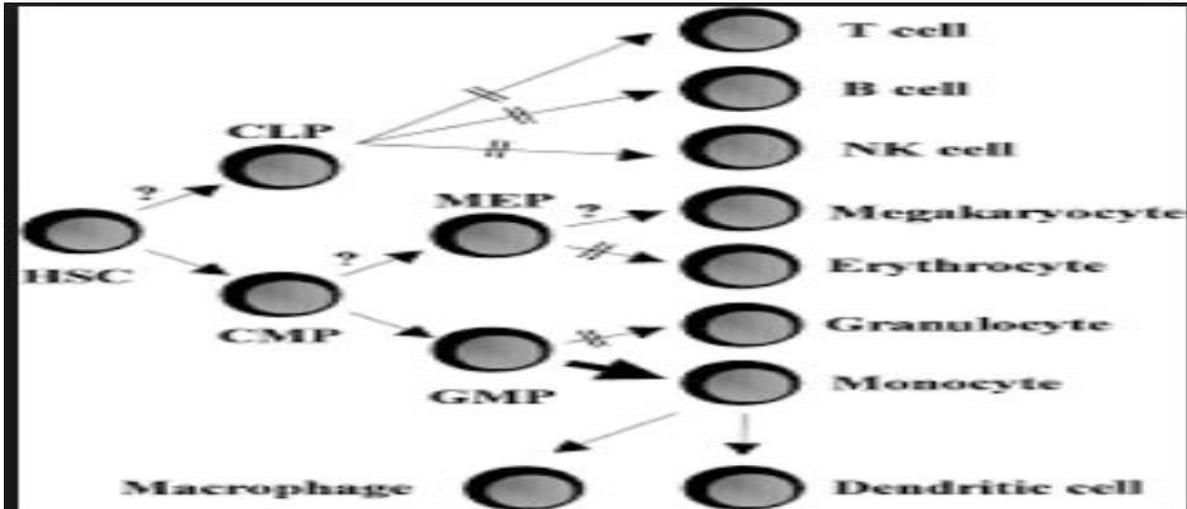
➤ وجود الواسم Marker على سطحها: CD34+ وجوده بالدراسة المناعية دلالة على الخبث الدموي

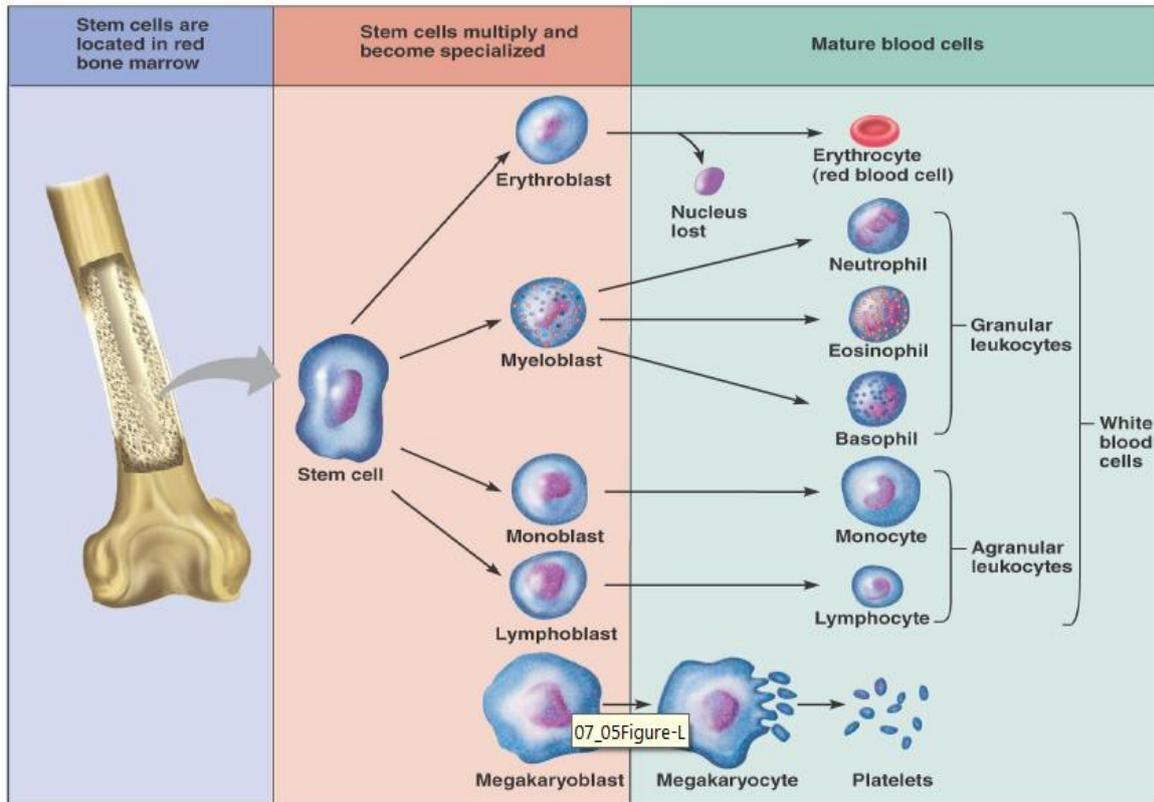
تقوم الخلية الجذعية HSC بإعطاء الوحدات المكونة للسلاسل أو المستعمرات Colony Forming Units

(CFU) وهي الخلايا الناشئة عن طليعة لمفاوية أو طليعة نقوية اعتبارا من HSC و تقسم حسب الخلايا الناشئة عنها إلى:

- ❑ الوحدات المكونة لسلاسل الوحيدات والمحبيبات GM-CFU
- ❑ الوحدات المكونة للسلسلة الحمراء E-CFU
- ❑ الوحدات المكونة للسلسلة المحببة الحمضة EO-CFU
- ❑ الوحدة المكونة لسلسلة النواءات Mg-CFU
- ❑ الوحدة المكونة لسلاسل اللمفاويات L-CFU

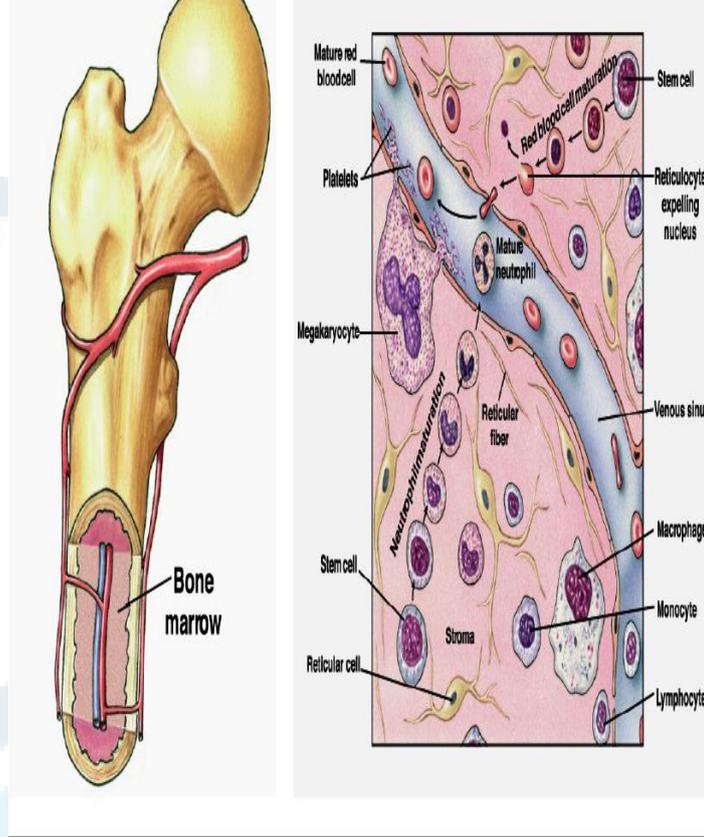
تمر هذه السلاسل بمراحل النضج اعتبارا من الأرومة Blast وانتهاء بالخلية الناضجة





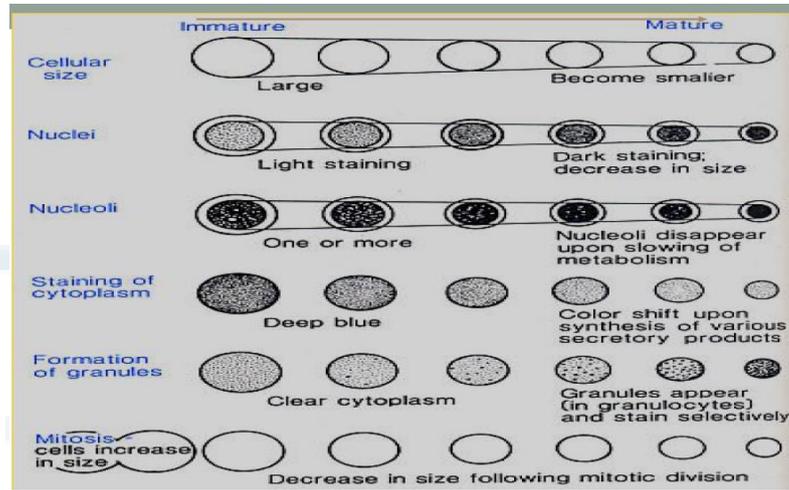


جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



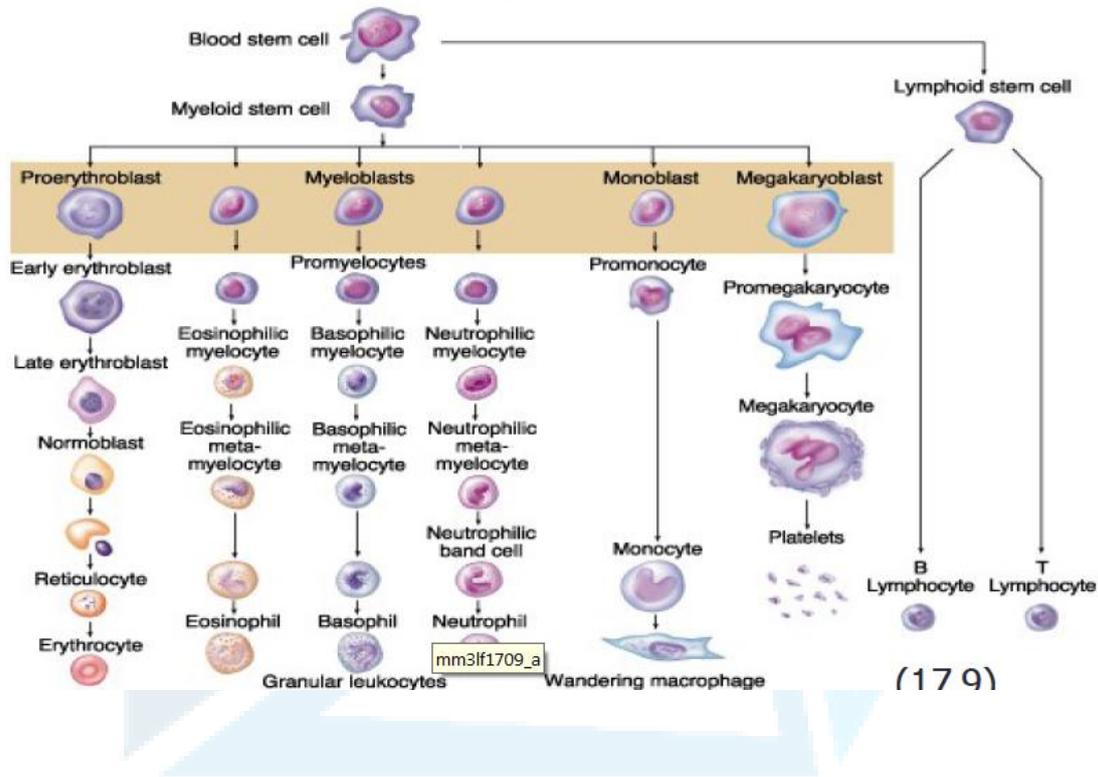
المورفولوجية
للنضج الخلوي:

العلامات



1. غياب النويات
2. صغر حجم الخلية
3. نقص أسسية أو قاعدية السيتوبلازما
4. تكثف الكروماتين ناعم في الأرومات أو الخلايا الفتية ثم يتكثف في الخلايا الناضجة motté أو بقعي.

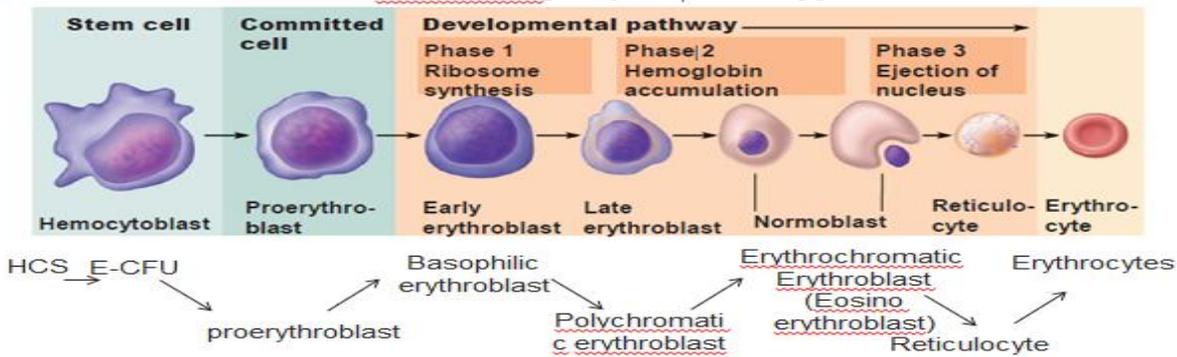
5. تحبب السيتوبلازما



تكون السلسلة الحمراء

تخضع السلسلة الحمراء لأربع انقسامات بين مرحلتي **Normoblast** و **proerythroblast**

يتوقف الانقسام عند مرحلة ال **Normoblast**



الشبكية Reticulocyte:

بشكل قرص غير منواة، حجمها أكبر ب 20% من حجم الكرية الحمراء، تظهر بالتلوين بأزرق الكريزيل اللامع، تظهر فيها خيوط هي بقايا RNA. تقدر مدة حياتها ب 48 ساعة، ثم تفقد المادة الأسسة وتتحول إلى كرية حمراء ناضجة.

الكرية الحمراء الناضجة Red Blood Cell:

خلية غير منواة، بشكل قرص مقعر الوجهين، قطرها من 7 إلى 8 ميكرون، وسماكتها 2 ميكرون، تتصف بالمرونة حيث تغير شكلها بسهولة وذلك للنفوذ داخل الأوعية الدموية الشعرية. تتألف من: غشاء + أنزيمات وبروتينات + هيموغلوبين

تستمد القدرة اللازمة لقيام بتفاعلاتها الاستقلابية من استقلاب الجلوكوز

يتراوح عمرها وسطيا حوالي 120 يوماً

يقاس عمرها بواسطة الكروم المشع

تتخرب الكريات الحمر الهرمة بشكل أساسي في بالعات الطحال ولكن بشكل أقل في الكبد ونقي العظم.

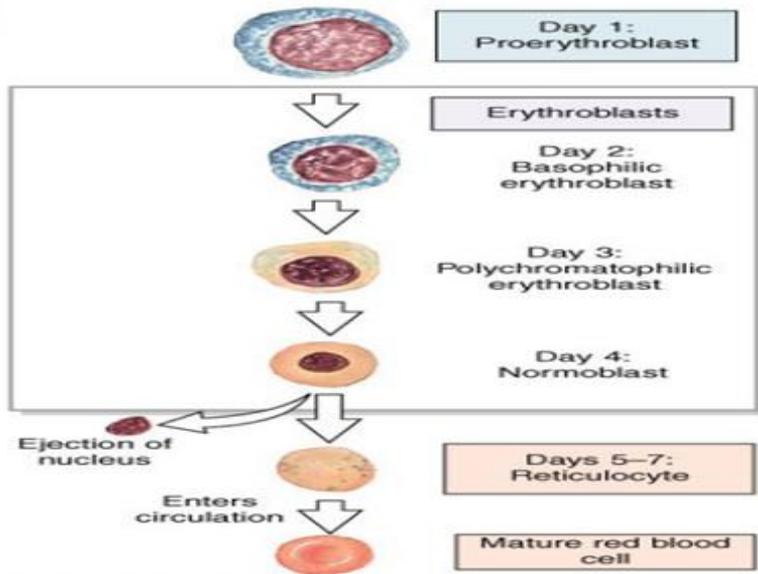
■ لها 3 وظائف رئيسية:

نقل الهيموغلوبين للأوكسجين من الرئتين إلى الأنسجة + إطراح ثاني أوكسيد الكربون بالاتجاه المعاكس + الإسهام في تثبيت شوارد الدم (درء الدم).

تتطلب الكريات الحمر لتكاثرها والقيام بوظائفها وبشكل أساسي تكوين الهيموغلوبين مجموعة من المواد الغذائية الضرورية: كالحموض الأمينية والحديد والفيتامين B12، وحمض الفوليك والفيتامين C والفيتامين B6 وأثر قليل من النحاس والكوبالت والزنك.

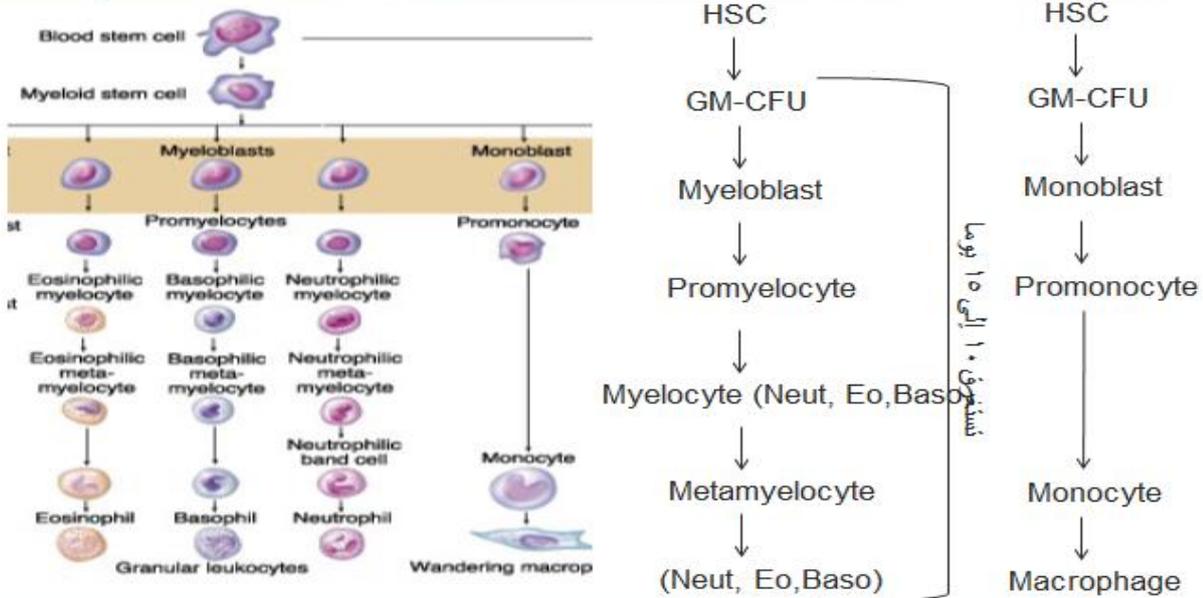
يشكل الشحوب المركزي ثلث حجم الخلية وزيادته يدل على نقص صباغ.

يتطلب نضج الكرية الحمراء حوالي 7 أيام.



يتطلب نضج الكرية الحمراء حوالي 7 أيام اعتباراً من مرحلة الـ Proerythroblast.

تكون سلسلة المحببات والوحيدات



العدلات Neutrophils

❖ يفوق عددها في النقي 8 إلى 10 مرات عددها في الدوران.

- ❖ تتوزع ضمن الجهاز الوعائي بالتساوي على منطقتين: أحدهما في الدوران (المنطقة الدورانية) وهي التي تعد بالفحوصات الدموية والثانية ملتصقة ببطانة الأوعية (المنطقة الهامشية).
- ❖ تمضي العدلات حوالي 10 ساعات في الدم قبل أن تترك الحيز الوعائي إلى الأنسجة، وقد تقضي يوماً أو عدة أيام في الأنسجة قبل أن تتخرب أثناء وظيفتها الدفاعية أو نتيجة هرمها، عمرها الوسطي: 1 إلى 3 أيام.
- ❖ وظيفة العدلات: قتل الجراثيم عبر عدة مراحل:
الانجذاب الكيميائي، الطهارة، البلعمة، القتل الجرثومي

الحمضات Eosinophils

- ❖ فعاليتها في البلعمة وقتل الجراثيم ضعيفة مقارنة بالمعدلات.
- ❖ لها وظيفتان رئيسيتان:
- ✓ إنقاص استجابة الجسم للتفاعلات التي يتوسطها ال IgE حيث تبطل تأثير المواد الوسيطة التي تحررها الخلايا البدينة Mast cells حيث تزداد في حالات الربو وأمراض التحسس
- ✓ لها دور في الدفاع ضد الإصابة الطفيليات، حيث تلتصق باليرقة ثم تفرز الحبيبات التي تقتل الطفيلي، تزداد في حالات الإصابة بالديدان مثل الأسكاريس والبلهاريسيا.

الأسسات Basophils

- ❖ الأقل عدداً بين خلايا الدم
- ❖ تحتوي حبيباتها على الهيبارين، الهيستامين، البيروكسيداز والعامل المفعّل للصفائح.
- ❖ لها دور في التآق Anaphylaxis وتفاعلات فرط الحساسية المتأخرة وكذلك في الاستجابة الالتهابية الموضعية
- ❖ لها صفات مشتركة مع الخلايا البدينة التي تتواجد في الأنسجة.

الوحدات Monocytes

- ❖ تعتبر كمرحلة متوسطة لتطور البلاعم Macrophages
- ❖ تمضي 20 إلى 24 ساعة في الدم قبل أن تهاجر إلى الأنسجة حيث تنتضج لتشكل البلعم النسيجي. يبلغ مدة حياة البلعم النسيجي عدة أشهر. وظيفة الوحدات القتل الجرثومي وهي تعتمد في ذلك على آليات مماثلة لآليات العدلات بالإضافة إلى إزالة الحطام، حيث تقوم ببلعمة الخلايا المتأذية أو الميتة كالكريات الحمر والصفائح المحسنة بالأضداد وجزئيات مواد أخرى كالكربون والسيليكا.

❖ مسؤولة عن الاستجابة المناعية Immune response عبر تقديمها للمستضدات الغريبة ليتم التعرف عليها بواسطة اللمفاويات التائية.

❖ تقوم بتحريض تكون المحببات ويتم عبر إفراز البلاعم للعامل المحرض للمستعمرات :CSF

Colony Stimulating Factor الذي يؤثر على نمو المحببات و البلاعم و له تأثير محتمل على تكون السلسلة الحمراء.

تفرز عوامل هامة مثل ألفا أنترفيرون، الأنترلوكينات IL1,4,7 والعامل المنخر للورم.

الخلايا اللمفاوية Lymphocytes

- ❖ 3 أنواع: صغيرة (بائية، تائية)، كبيرة محببة (القاتلة الطبيعية NK)
- ❖ تنشأ من نقي العظم ثم تستعمر الأعضاء اللمفاوية المحيطة كالعقد اللمفية والطحال والتشكلات اللمفاوية للقناة الهضمية والجهاز التنفسي.
- ❖ تؤلف اللمفاويات T حوالي 80% من الخلايا اللمفاوية الجائلة في الدم المحيطي
- ❖ تعيش اللمفاويات غالبا لفترة طويلة في خلايا الدم الأخرى وهي بحالة دوران مستمر بين الأنسجة والدم المحيطي
- ✓ الخلايا اللمفاوية البائية: مسؤولة عن المناعة الخلوية أي المناعة بالأضداد تتميز عند نضجها بوجود الغلوبولين المناعي الغشائي السطحي على سطحها Surface Ig . تتميز إلى خلايا مصورية أو بلازمية وعندها تفرز الغلوبولينات المناعية والأضداد في الدم.
- ✓ الخلايا اللمفاوية التائية: مسؤولة عن المناعة الخلوية، تقسم بحسب المستضدات الغشائية على سطحها إلى CD4 و هي اللمفاويات المساعدة Helper و إلى CD8 و هي اللمفاويات الكابتة أو السامة للخلايا Suppressor/Cytotoxic .
- ❖ يعتمد تفعيل الخلايا البائية وتحولها إلى خلايا مصورية وبالتالي إنتاج الأضداد على الخلايا التائية أحيانا و ذلك حسب المستضد. كما تنتج الخلايا التائية عند تفعيلها بالمستضدات مواد ذوابة مختلفة تدعى اللمفوكينات ذات إنذارات حيوية مختلفة.

حول السلسلة البيضاء:

- ❖ تمر ب 4 إلى 5 انقسامات
- ❖ تحتاج حوالي أسبوع لتتضج
- ❖ تشكل عناصر السلسلة المحببة في النقي 3 أضعاف السلسلة الحمراء $E/G = 1/3$
- ❖ عندما تزيد النسبة أو تنقلب يعني فرط نشاط السلسلة الحمراء

❖ عندما يتوقف التكاثر الخلوي المسيطر على الموت المبرمج في مرحلة ما فنحن أمام حالة ابيضاض

❖ عندما يسيطر الموت الخلوي فنحن أمام حالة Necrosis

❖ اجتياح النقي بالخلايا الفتية أو الأرومات: ابيضاض حاد Acute Leukemia

❖ التكاثر الشديد بمرحلة الخلية الناضجة: ابيضاض مزمن chronic Leukemia

❖ قد لا تحوي الأرومة النقية حبيبات لكن سليفة النقية قد تحوي حبيبات ناعمة محبة للأزور حمراء غنية بالبيريوكسيداز النقية MPO

❖ ارتفاع ال MPO يعني المنشأ نقوي

الهرمونات الضرورية في تنظيم تكون الدم

❖ الخلايا البطانية والبالعات تفرز عوامل هرمونية لم تحدد طبيعتها بعد لها دور بنمو السلاسل الدموية.

❖ عوامل هامة كذلك: الحديد، vitB12، vitB9، كوبالت.

❖ هناك هرمونات ضرورية لامتناس وامتصاص واستقلاب الحديد: مثل التيروكسين

❖ الإريثروبويتين EPO: هو عامل النمو الرئيسي في تركيب الحمر، هو عبارة عن بروتين يتألف من 166 حمض أميني، تملك عدة مواقع لل glycosilation (ضروري لفعاليته الحيوية والثبات البروتيني). يفرز من قبل الخلايا البطانية لشعيرات الأنبوب القريب الداني في الكلية.

❖ إن نصف حياته تتراوح بين 4 إلى 7 ساعات. يفعل إنتاجه بنقص أكسجة الكلية، تبلغ نسبته في الدوران 10 إلى 20 U/L وقد يزداد حتى 30 مرة في بعض حالات فقر الدم.

❖ يوجد إنتاج ضئيل منه في الكبد (حوالي 10%) ويكون هذا الإنتاج الكبدي مسيطراً لدى الجنين.

❖ مستقبلات ال EPO موجودة على E-CFU و ال Proerythroblasts و ال Basophilic erythroblasts.

❖ إن تثبت ال EPO على مستقبلاته يحفز تفعيل (phosphorylation) جزئي تحت غشائي يدعى JAK2 (بروتين ضروري لانتقال الإشارة) و الذي يقوم ب phosphorylation للجزء STAT5 وهو عبارة عن عامل انتساخ يحفز تكاثر الأرومات الحمر.

❖ يطرح مباشرة في البول

- ❖ يميز احمرار الدم الثانوي عن الاحمرار الورمي حيث يرتفع في الاحمرار الثانوي وسوي أو ناقص في الاحمرار الورمي
- ❖ يصنع بالوراثة الجزيئية تحت الاسم التجاري Eproteïn للعلاج في القصور الكلوي (مرضى التحال الدموي) والأورام والخاضعين للعلاج الكيماوي والأمراض المزمنة (في حال نقص كميته في الأصل)

العامل المحرض للذراري المحببة G-CSF

- ❖ ينتج من البالعات والمحبيبات والخلايا البطانية ال Fibroblasts
- ❖ يحرض تمايز ال Myeloblast
- ❖ له مركب صناعي تحت اسم تجاري Lypogen® يعطى في حال تثبيط النقي بالعلاج الشعاعي.

الترومبوبيوتين TPO

- هو بروتين سكري مسؤول عن زيادة إنتاج وتمايز ونضج النواءات. ينتج بشكل أساسي من الكبد وبشكل أقل من الكلية، يؤثر بتثبته على مستقبله الموجود على سطوح النواءات والصفائح وهو c-MPL أو TPO-R. يزداد إنتاجه بنقص الصفائح وينقص بزيادتها.
- تم اصطناعه بالتأشيب للمرة الأولى عام 1994 (جزيئات ذات بنية مشابهة له تماما و أخرى غير غليكوزيلية) و أثبتت فعاليته في علاج بعض حالات نقص الصفائح لكنه سبب نقص صفائح ثانوي بسبب تشكل أضداد مضادة للصفائح بألية مناعية و تم سحب المركب غير الغليكوزيلي من الأسواق عام 1998.
- لتفادي هذه المشكلة تركزت الأبحاث على إنتاج ببتيدات أو جزيئات صغيرة غير ببتيدية ليس لها تشابه في سلسلة ال EPO الداخلي و لكن قادرة على تقليد تأثيره بالتثبت على مستقبله.
- طرح نوعان من هذه المركبات في أسواق أوروبا والولايات المتحدة تحت الاسمين التجاريين: الببتيد N Plate® و المركب Revolade®

عوامل نمو أخرى :

- تنتج الخلايا T والبالعات سيتوكينات مختلفة في موقع الأذية الالتهابية قد يكون لها عدة تأثيرات على مستوى امتصاص الحديد المعوي، وإنقاص إنتاج ال EPO، و إنقاص عمر الكرية الحمراء و كذلك اختزان الفيبريتين ضمن البالعات.
- لبعض عوامل النمو الأخرى تأثير على السلائف المبكرة، قليلة النوعية بالنسبة للسلاسل مثل:

SCF, Flt-L, groupe of IL6(IL-6, IL-11, LIF, OSM)

➤ ولبعضها الآخر تأثيرات أكثر نوعية، على طور متأخر من السلاسل:

SCF or KL (Kit (يسمح بالتمايز إلى الحمضات)، IL5، M-CSF، G-CSF، GM-CSF Ligand) يسمح بالتمايز إلى الخلايا البدنية.

➤ من أجل الخلايا اللمفاوية:

✓ SCF و IL7 توجه تمايز الخلايا الجذعية متعددة القدرات إلى سلائف للسلسلة اللمفاوية (Lymphoid progenitors)،

✓ ال IL7 يساعد على تمايز سلائف الخلايا B

✓ IL2 و IL4 و IL7 تساعد على تمايز سلائف الخلايا T

أهم الاستقصاءات الدموية

تعداد دم وصيغة CBC

✓ آلي

✓ يدوي

✓ مجهري (لطاخة محيطية)

بزل نقي العظم

✓ يدرس خلوية النقي بالحصول على كمية من السائل الحاوي على حبيبات جائلة أما الخزعة تدرس هيكلية النقي بالحصول على العظم والمسافات.

✓ يتم استعمال مبزل ودليل ماندرين ويتم تحت التخدير الموضعي.

✓ عند البالغين: على مستوى الورب الثاني تحت حذبة القص/ الشوك الحرقفي الخلفي العلوي.

✓ عند الأطفال: أمام حذبة الظنوب / الشوك الحرقفي الأمامي العلوي

✓ تسحب كمية من السائل حوالي 0,5 مل وتوضع على شرائح ويتم تلويها ب جيمزا أو رايت ونقيم:

1. خلوية النقي: زائد الكثافة: انحلال دم، فقر دم، الخباثات ...

ناقص الكثافة: لا تصنع نقي، نقائل ورمية، تثبيط شعاعي....

الخلوية المنخفضة: استطباب خزعة النقي.

2. وجود تناسب طبيعي بين مكونات النقي

3. تمايز ونضج السلاسل الدموية

4. وجود الرجحان لسلسلة ما: السلسلة الحمراء في عزز vitB12

الأرومات النقية أو اللمفاوية في الابيضاض الحاد

المحبيبات الناضجة ابيضاض نقوي مزمن

اللمفاويات الناضجة: ابيضاض لمفاوي مزمن

5. دراسة التغيرات الكيفية والشكلية

6. البحث عن الخلايا الشاذة والارتشاح والأرومات

7. إجراء دراسة مناعية خلوية على النقي

❖ استطبابات بزل النقي:

- ✓ نقص سلسنتين على الأقل من سلاسل الدم الثلاثة
- ✓ ابيضاضات حادة ومزمنة
- ✓ فرط نشاط الطحال، ورم نقوي عديد، نقص الصفائح، فقر دم غير مفسر
- ✓ ارتشاحات في النقي: سل، لايشمانيا، أمراض التهابية مزمنة
- ✓ فقر الدم بالأرومات الحديدية: فقر دم معدن لعسر تصنع الحديد داخل النواة حيث يحتجز في المتقدرات وتتكون حبيبيات حلقيه داخل السيتوبلازما.

□ خزعة نقي العظم Bone Marrow Biopsy

- ✓ لدراسة هيكلية النقي (أي النسيج الضام والمسافات الخلوية) بالإضافة لخلوية النقي
- ✓ تجرى في الشوك الحرقفي الخلفي دائما

✓ تدرس من قبل أخصائي التشريح المرضي حصرا

❖ استطبابات الخزعة:

- ✓ نقي فقير الخلوية
- ✓ نقائل ورمية صلبة ولمفومات: تشكل أعشاش ورمية
- ✓ الارتشاحات اللمفية والشحمية، الداء النشواني
- ✓ فقر دم معدن

✓ فقر دم لا تنسجي

✓ تليف نقي بدئي أو ثانوي

✓ فشل بزل النقي

□ التميط المناعي Immunophenotyping

للتعرف على هوية الخلايا من خلال واسمات نوعية على سطحها أي مستضدات خاصة بها (خلوية غشائية أو داخل سيتوبلازمية). مثل CD34، MPO، CD3..... حيث تستخدم الأضداد الخاصة بهذه المستضدات للتعرف عليها

يجرى على سائل (الدم، السائل الدماغي الشوكي، الجنب، السائل المفصلي)

أهم التقنيات المستخدمة: طريقة التدفق الخلوي حيث يوسم الضد بمادة مفلورة ويتم التعرف عليها بعد الإسقاط الضوئي، والطريقة المناعية الأنزيمية حيث يوسم الضد بأنزيم مثل البيروكسيداز

❖ استطببات التمييط المناعي:

تشخيص معظم الابيضاضات خاصة الحادة واللمفومات كذلك

□ الدراسة الخلوية الوراثية Cytogenesis

دراسة اضطرابات الصبغيات المميز لبعض الشذوذات الوراثية (إزفاء، توحد، تثالث، حذف) أهمية تشخيصية + أهمية إنذارية

(9,22)t صبغي فيلادلفيا المشخص ل LMC (الابيضاض النقوي المزمن)

Myelodysplasia (Deletion) -5q: علامة إنذار جيد

تعدد وتثالث الصبغيات: تكثر الابيضاضات الحادة في متلازمة داون أي تثالث الصبغي 21

□ الدراسة الوراثية الجزيئية Molecular Biology

تتم فيها دراسة تسلسل المورثات على ال DNA وهي أدق من الدراسة الخلوية الوراثية.

● تقنيات تعداد الدم الآلي (Cell Blood Count (CBC): بواسطة الأجهزة الحديثة
تعداد الحمر و الصفيحات

➤ تقنية النبض (مبدأ coulter)

➤ المبدأ البصري (انتشار شعاع الليزر)

● صيغة البيض

➤ المبدأ البصري (انتشار شعاع الليزر)



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

➤ الكيمياء الخلوية (myéloperoxydase)

- قياس الهيموغلوبين بالاعتماد على مبدأ الكثافة الضوئية (اللونية)

طفل عمر ١٠ سنوات	طفل عمر ١ سنة	حديث ولادة	
3,6-5,2	3,2-4,8	5-6	عدد الكريات الحمر RBC (106/ μ L)
11,5-15,5	10,5-13,5	13,5-19,5	خضاب Hb (g/dl)
37-45	33-39	44-62	هيماتوكريت Hte (%)
80-98	78-86	95-120	حجم الكرية الحمراء الوسطي MCV (μ^3)
32-36	32-36	32-36	وسطي تركيز الخضاب MCH (%)
24-30	23-31	34	وسطي مستوى الخضاب MCHC (pg)

الوحدات Unités		
	Usuelle الأعتيادية	Systeme international النظام العالمي
Hémoglobine (Hb)	g/dL	mmol/dL
Globules rouges (RBC)	N/mm ³	T/L
Plaquettes (Plt)	N/mm ³	G/L
Leucocytes (WBC and formule)	N/mm ³	G/L

المنارة
MANARA UNIVERSITY



جَامِعَةُ
الْمَنَارَةِ
MANARA UNIVERSITY

فقر الدم بعوز الحديد

و

فقر الدم الالتهابي

استقلاب الحديد عند الإنسان

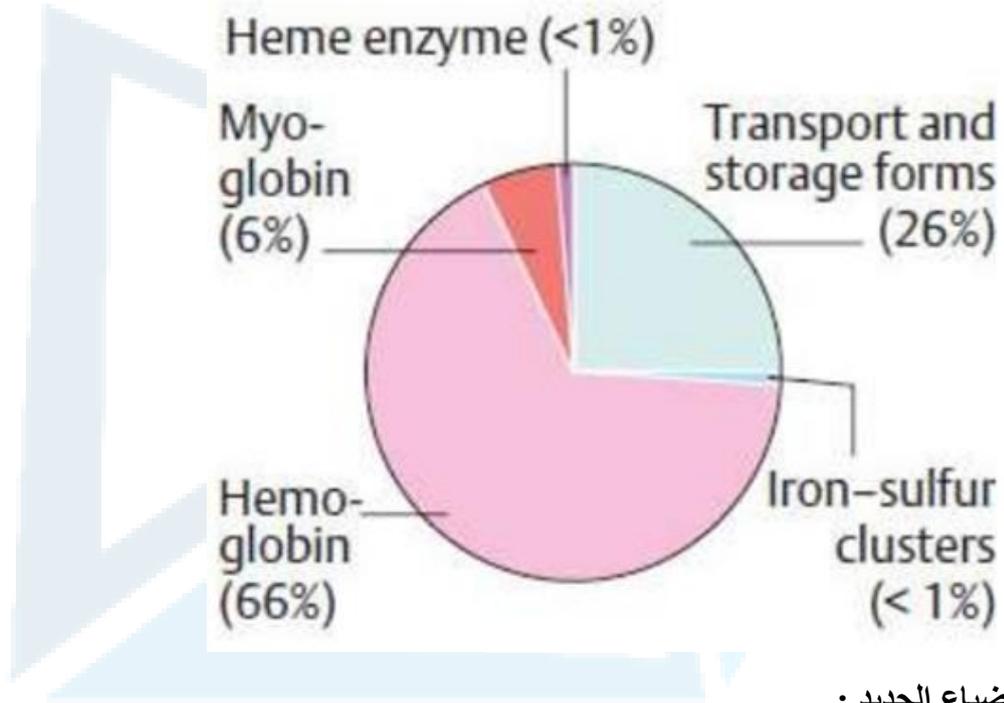
- ❖ يستخدم الحديد بشكل رئيسي في تركيب الهيموغلوبين: يحتوي الهيموغلوبين على 80 % من حديد العضوية، يتكون في سيتوبلازما الأرومات الحمر في نقي العظم، وهو المكون الرئيسي للكريات الحمر، دوره الأساسي هو نقل الأوكسجين.

توزع الحديد في العضوية:

هو في حالة الحديد (Ferric = Fe 3+) أو الحديدي (Ferrous = Fe 2+) محتوى داخل المعقدات البروتينية المختلفة.

- ❖ عوز الحديد يسبب فقر الدم IDA وهو أشيع سبب لفقر الدم في العالم < 1 مليار مصاب به. وغالبا ما يكون بسبب فقد دموي زائد (نزوف مزمنة).
- ❖ فرط حديد الجسم بسبب أمراض دموية أو نقل الدم المستمر يؤدي إلى الهيموكروماتوز (فرط حمل الحديد في الجسم) ويؤدي إلى اعتلال أعضاء.
- ❖ تبلغ الحاجة اليومية من الحديد في الجسم حوالي 10-20 mg.
- ❖ ينظم استقلاب الحديد في الجسم في دورة مغلقة حيث أنه ضروري لتصنيع الحمر ثم ينتج من تحرب الهيموغلوبين الناتج عن الكريات الحمر المتخربة و المبتلعة من قبل الماكروفاج. يهدف الامتصاص الهضمي لتعويض الضياعات الفيزيولوجية و المفرطة (نزوف).
- ❖ كمية الحديد الكلية عند رجل بالغ 70 كغ تبلغ 4,5 g و عند الأنثى البالغة 60 كغ تبلغ 3,5 g.
- ❖ 70-80% من هذه الكمية محتواة في الأرومات الحمر (0,7-0,8 g)، و في الكريات الحمراء الناضجة (2-2,5 g).
- ❖ 6% من هذه الكمية محتواة في ميوغلوبين العضلات.
- ❖ 4mg في ناقلات الحديد البلازمية : الترانسفيرين أو السيدروفيلين
- ❖ يشكل حديد المدخرات (الفيريتين و الهيموسيدرين) 0,8-1 g عند الرجل و 0,4-0,5 g عند المرأة.

- ❖ يدخل الحديد في تكوين أنزيمات السلسلة التنفسية الميتوكوندرية، سيتوكروم، مساعدات الأنزيمات (كاتالاز، بيروكسيداز التي تدخل في تركيب ال ADN و انتساخ بعض أنواع ARN الرسول....).



ضياح الحديد :

- ❖ حوالي 1mg في اليوم عند الرجل و 2mg في اليوم عند المرأة (حيث يضاف إليها الضياحات النسائية)،
- ❖ أثناء الدورة الشهرية : (20-50) مل ، تمثل حوالي (8-20)ملغ حديد.
- ❖ ضياح الحديد أثناء الحمل : يحتاج الحمل لإضافة 500ملغ من الحديد : زيادة تصنيع الحمر، حاجات الجنين : يملك الجنين (200-250)ملغ حديد عند الولادة ، ينقل له غالباً في الثلث الثالث من الحمل ، كذلك حاجة المشيمة بالإضافة لضياح دموي عند الولادة.
- ❖ ملاحظة هامة : في حالات التبرع بالدم : وحدة أو كيس دم = 0,4لتر من الدم = 500ملغ حديد

وارد الحديد :

- ❖ تمتص العضوية 5% من الحديد النباتي و 20% من الحديد الحيواني (المرتبط بالهيم في اللحوم)
- ❖ الامتصاص لا يتجاوز (7-8 mg) /يوم بعد وارد (15-20 mg) /يوم
- ❖ الأغذية التي تحوي على أكبر كمية حديد: الكبد، اللحوم الحمراء، السبانخ، البيض، العدس، النبيذ الأحمر.

- ❖ حاجات إضافية: الإرضاع (1mg) / يوم ، النمو (0,5 mg) / يوم .
- ❖ حليب الأم وحليب البقر فقير بالحديد.
- ❖ عند حديث الولادة يوجد القليل من الحديد في الغذاء، عند الرضيع: حليب البقر أغنى بالكالسيوم ينقص امتصاص الحديد الهضمي.

حديد المصل :

- ❖ تركيز الحديد في المصل تخضع لاختلافات كبيرة خلال النهار تصل إلى (30-40%) وفقاً لدورة الساعة البيولوجية.
- ❖ يزداد حديد المصل : بعد الوجبات ، و بعد العلاج بالحديد.
- ❖ و يزداد مرضياً : في حالات فرط حديد الدم ، التهاب الكبد، تشمع الكبد، الكحولية المزمنة، الانحلالات، متلازمات سوء تصنيع النقي.
- ❖ ينقل حديد المصل على بروتين ناقل رئيسي هو الترانسفيرين
- ❖ القيم المرجعية لحديد المصل : 50-200 µg/L

الناقل البلازمي للحديد : الترانسفيرين (transferrin = TF) أو السيدروفيلين (sidérophiline)

- ❖ تركيزه المصلي (1,6-3,2 g/L)
- ❖ هو عبارة عن بيتا 1 غليكوبروتين، يصنع في الكبد، كل جزيء يحمل 2 ذرة حديد ثلاثي التكافؤ.
- ❖ يتجدد باستمرار حيث تقدر مدة استقلابه ب 3 ساعات، أعلى في الصباح و أخفض في المساء كما ينخفض خلال الطمث و يتأثر ببعض الأدوية.
- ❖ ينقص الترانسفيرين : المتلازمات الالتهابية (زيادة استقلابه بفعل الأنترلوكينات الالتهابية)، فرط حديد الجسم (نقص تصنيعه)، قصور الكبد، متلازمة نفروزية (بروتين صغير) ...
- ❖ يزداد الترانسفيرين : عوز الحديد، الحمل، مضادات الحمل الفموية.
- ❖ اعتباراً من القياس الوزني للترانسفيرين و ل حديد المصل يتم استخراج العنصرين التاليين (الهامين تشخيصياً) :

➤ السعة الرابطة الكلية للحديد TIBC (Total Ion Binding Capacity)

$$TIBC (\mu\text{mol/L}) = \text{Transferrin} \times 25 \quad \checkmark$$

$$TIBC (\text{g/L}) = \text{Transferrin} \times 1,395 \quad \checkmark$$

✓ القيم المرجعية : 200-450 µg/dL

➤ عامل إشباع الترانسفيرين بالحديد (CST) Coefficient Saturation (Transferrin)

✓ نسبة حديد المصل إلى السعة الكلية الرابطة للحديد

✓ قيمته الطبيعية : 20-45%

في الخلية يوجد الحديد بشكل تحت حجرتين :

✓ حجرة نقل حيث يتوفر الحديد بسرعة للأنزيمات و السيروتوكرومات خاصة لأجل الأرومات الحمر، ينقل الحديد إلى المتقدرات و يجتاز غشاءها (بروتين من عائلة) ABC ليلتحم بالهيم عبر مصنعة الهيم.

✓ حجرة تخزين بهيئة فيريتين.

تخزين الحديد أو مدخرات الحديد :

❖ الخلايا الرئيسية التي تخزن الحديد هي ماكروفاج الكبد (40-50%)، و بشكل أقل في نقي العظم و بشكل أو بآخر الطحال و العضلات.

❖ تستخدم الأرومات الحمر الحديد في تكوين الهيموغلوبين و تخزن منه كمية قليلة جدا.

❖ يخزن الحديد بشكلين :

✓ الفيرييتين Ferritin : وهو شكل ممكن الاستفادة منه بسرعة ، وهو معقد يتألف من 24 تحت وحدة التي قد تكون بنموذجين : تحت وحدة L أو Liver، و تحت وحدة H أو Heart بنسب مختلفة حسب الخلايا، و التي قد تحتوي على 4500 ذرة حديد.

✓ الهيموسيدرين: Hemosiderin يخزن الحديد بشكل ثابت أكثر صعوبة للتحرك . وهو بروتينليزوزومي ، يتطابق مع شكل متحطم من الفيرييتين.

فيريتين المصل Serum Ferritin:

❖ القيم المرجعية تختلف حسب المخابر : 12-300 ng/mL

❖ هو الاختبار الأكثر نوعية و حساسية لفقر الدم بعوز الحديد

❖ يعكس تركيزه البلازمي حديد المدخرات : 1ng/mL من الفيرييتين البلازمي يعادل تقريبا 10mg من حديد المدخرات.

❖ ينقص في عوز الحديد : عند الأطفال الأصغر من 5 سنوات يكشف عوز الحديد إذا كان عيار الفيرييتين >12ng/mL و >30ng/mL في حال وجود إنتان مرافق.

- ❖ يزداد في فرط حديد الجسم : الهيموكروماتوز البدني و الثانوي : عسر تصنع النقي، التلاسيما الكبرى، فقر الدم بالأرومات الحديدية، نقل الدم المتكرر، الكحولية المزمنة، فرط نشاط الدرق، بعض المتلازمات الاستقلابية.
- ❖ يزداد كذلك بشكل مستقل عن حديد المصل في الالتهابات (أحد بروتينات الطور الحاد)، و في الانحلالات الخلوية الكبدية و العضلية.
- ❖ **الفيريتين داخل الكريات الحمر intraeryocyte concentration of Ferritin**: يعاير بعد حل الكريات الحمر، لكن معايرته تتطلب دم طازج + ضرورة عزل الكريات البيض مما يحد من استخدامه الروتيني.
- ❖ **مستقبل الترانسفيرين المنحل في الماء sTFR**: يرتبط معقد حديد – ترانسفيرين بمستقبلات الترانسفيرين الموجودة على الوريقة الخارجية للغشاء السيتوبلازمي (التي توجد غالباً على سطوح الأرومات الحمر في النقي) ، و يدخل داخل الأندوزومات و يتحرر الحديد في النهاية داخل السيتوبلازما. يتحرر الترانسفيرين المرتبط بالغشاء السيتوبلازمي عبر قطع بروتيني للمجال الخارجي مما ينتج عنه تشكل : شكل مقطوع (مقتضب) من مستقبل الترانسفيرين الحول في الماء sTFR و الذي ينتقل جانلاً في الدوران.
- ❖ يقترح عياره بسبب عدم اعتماده على الحالة الالتهابية أو في حالة داء كبدي
- ❖ يزداد في حالات : عوز الحديد، و في تكون الدم غير الفعال (كما في عوز vitB12 و التلاسيما) ،
- ❖ ينصح بعدم استخدامه لتشخيص فقر الدم بعوز الحديد في مناطق انتشار التلاسيما.
- ❖ **امتصاص الحديد** : في الحالات المرضية قد يزداد امتصاص الحديد 10 أضعاف عنها في الحالات السوية.
- ❖ يكون الحديد في الأغذية بشكل ثلاثي التكافؤ لكن الجسم لا يمتصه إلا بشكله الثنائي، يبدأ حمض كلور الماء في المعدة الخطوة الأولى بتمرير حديد الأغذية بشكلها الثلاثي ثم يأتي دور الأنزيمات و المرجعات و على رأسها الفيتامين C و مجموعة السيستئين فترجعه إلى ثنائي و هنا يصبح سهل الذوبان و سهل الامتصاص.
- ❖ يمتص بشكل رئيسي من القسم العلوي من الأمعاء الدقيقة و خاصة العفج و الجزء القريب من الصائم بسبب انخفاض الحموضة في هذه المنطقة.
- ❖ يتم امتصاص الحديد الغذائي : اما بالشكل المعدني(مصدر نباتي) أو بالشكل الهيمي(مصدر حيواني و هو الشكل الأسهل في الامتصاص)، كل شكل منهما له طريق امتصاص خاص به

أولاً: طريقه امتصاص الحديد المعدني:

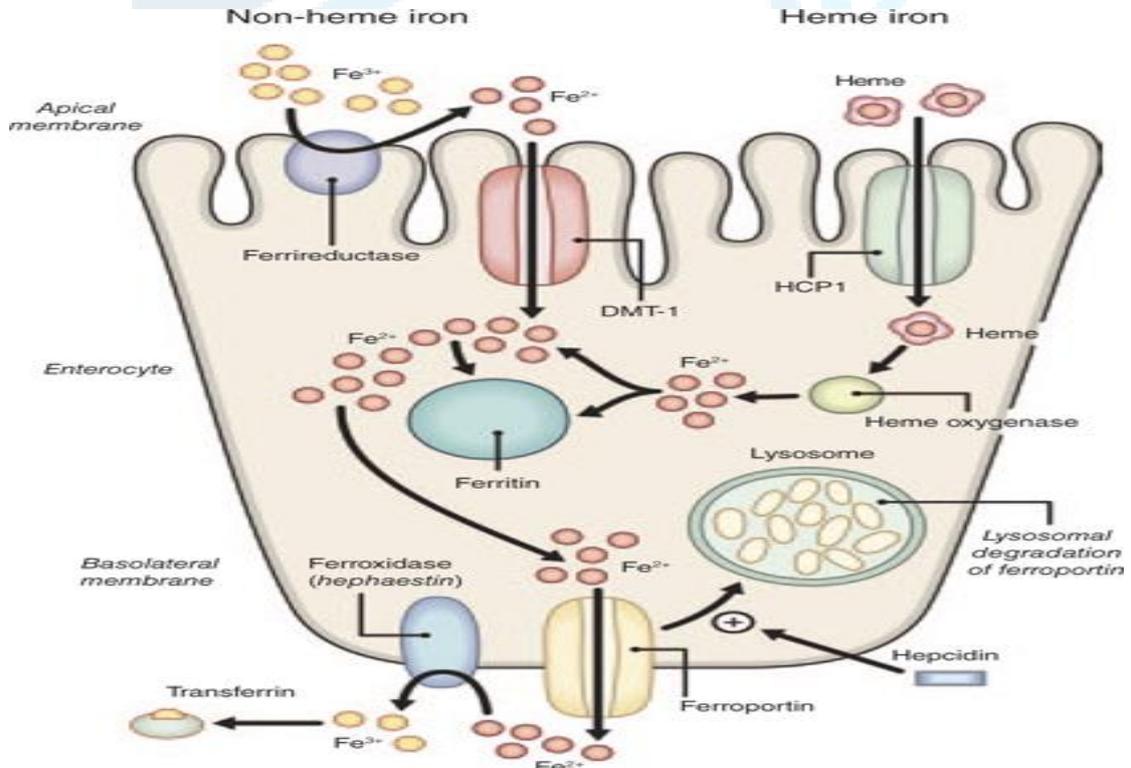
غالباً ما يتواجد الحديد في الطعام بشكله الثلاثي ولكن لعبوره إلى الخلايا المعوية يتوجب تحويله إلى الشكل الثنائي ويتم ذلك عن طريق انزيم غشائي Ferroreductase يلي ذلك نقله إلى داخل المعوية

عن طريق ناقل (Divalent Metallo Transporter) DMT1 وبعد الدخول إلى الخلية إما أن يخزن بداخلها على شكل Ferritin أو ينقل إلى المجرى الدموي

ثانياً : الطريق الهيمي:

يتم إدخال الهيم إلى الخلية المعوية عن طريق ناقل هو HCP 1 (Heme Carrier Protein) يلي ذلك خضوعه للأكسدة عن طريق انزيم Hemeoxgynase محرراً الحديد الثنائي

إذا لم يخزن الحديد على شكل Ferritin يتم نقله إلى المجرى الدموي عن طريق الفيروبروتينين Ferroprotein والذي يكون مرتبطاً مع انزيم Hephastien القادر على أكسدة الحديد إلى الشكل الثلاثي متيحاً للـ Transferrin قبضه ومن ثم نقله.



يساعد الفيروپورين الموجود في الخلية الزغليّة في نقل الحديد ، عن طريق حيدالصل ليزداد الفيروپورين

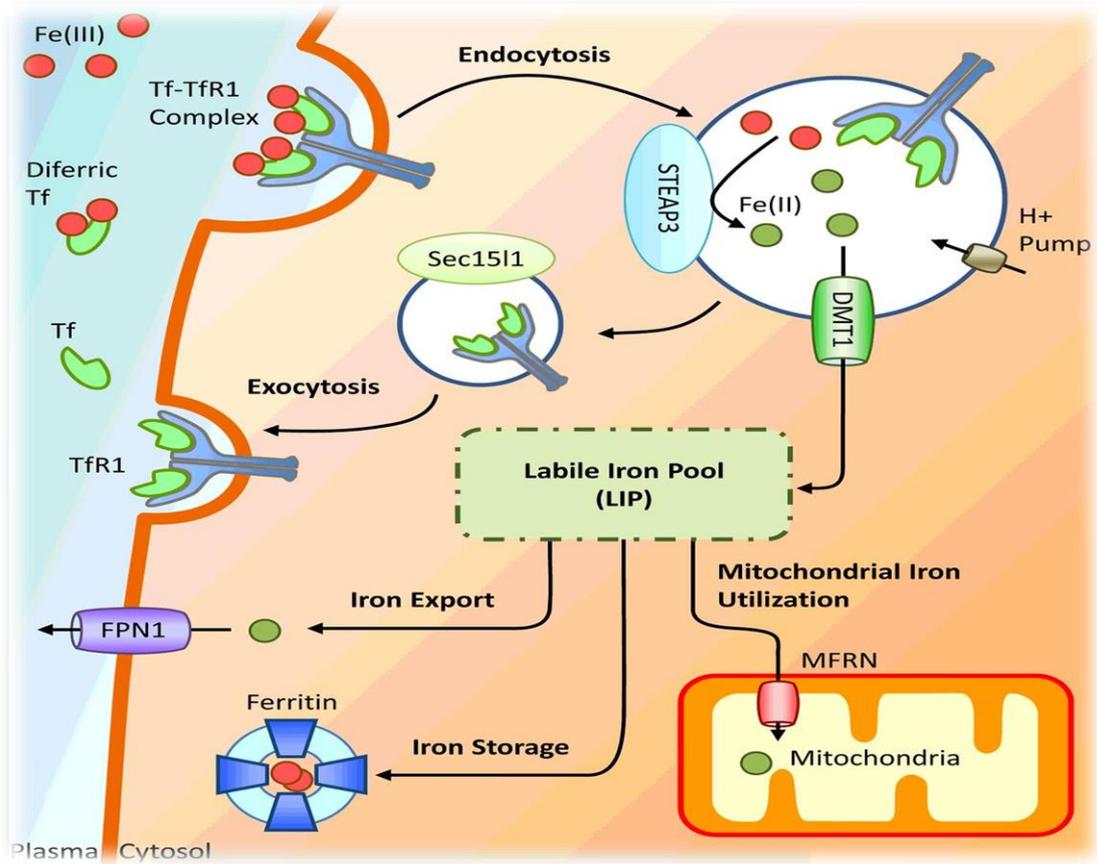
نقل الحديد:

يعد الترانسفيرين هو ناقل الحديد الأهم وتتواجد على شكل طليعة Apo-Transferrin قادر على الارتباط مع جزيئين حديد يحصل عليهما أما من السبيل المعوي أو من تحطم الحمر في الطحال ، يقوم هذا الناقل بدوره بالارتباط مع مستقبلاته المتواجدة على سطوح الخلايا في النسيج المعنية باستخدام الحديد .

إدخال الحديد لداخل الخلايا:

يرتبط الترانسفيرين مع مستقبله المتوضع على سطح الخلايا وهذا الارتباط بحفز حوصلة معقد (المستقبل-ترانسفيرين) وإدخاله إلى داخل الخلية عن طريق البلعمة Endocytosis وفي داخل الحويصل تعمل مضخة البروتين المتوضعة على غشاء الحويصل على خفض ال pH مما يحفز انفصال الحديد عن الترانسفيرين وتتم اكسدته إلى الحديد الثنائي عن طريق عائلة من الإنزيمات (1,2,3,4 STEAP) ومن ثم ينتقل إلى السيتوبلازما يشكل الحديد داخل الخلوي ما يسمى LIP (Labile Iron Pool) مجمع الحديد المتغاير والذي يكون تحت تصرف الخلية وفق ما يلي:

- 1-قسم تخرجه الخلية إلى المجرى الدموي عن طريق Ferroportin.
- 2-قسم يخزن على شكل Ferritin.
- 3-قسم من الحديد يتم إدخاله إلى الميتوكوندريا لتوظيفه في عمليات الأكسدة التنفسية وسلسلة نقل الإلكترون.



التنظيم الجهازي للحديد:

يعد الهيبسيدين أحد بروتينات الطور الحاد الذي يصطنع كبديا البروتين المسؤول عن تنظيم الحديد الدموي من خلال حجب نواقل الحديد Ferro protein وزيادة تحطم الـ mRNA المرمز لهذا الناقل.

وبذلك يكون دور الهيبسيدين تقليل إخراج الحديد من البالعات الطحالية والخلايا المعوية والكبد إلى المجرى الدموي. نقص الحديد يؤدي لنقص الهيبسيدين ليسمح بامتصاصه والعكس صحيح.

العوامل المؤثرة على إفراز الهيبسيدين:

يزداد الهيبسيدين:

التحال الكلوي وانخفاض معدل الترشيح الكبيبي، نقل الدم، الإغذاء الفموي أو الوريدي للحديد امتلاء مخازن الحديد الكبدية، الانتانات والأمراض الالتهابية حيث أن IL6 يحفز التركيب الكبدية للهيبسيدين و بالتالي تأثيره على الفيروبورتين.

ينخفض الهيبسيدين:

فقر الدم ونقص الاكسجة (خاصة ف فقر الدم بعوز الحديد)، العوامل المحرصة لإنتاج الحمر

أمراض الكبد المزمنة المترافقة مع نقص في الاصطناع الكبدي، التهاب الكبد الفيروسي، الهرمونات الجنسية.

✓ بعض الاختبارات الأخرى :

▪ **اختبار الحديد المشع Fe-59 :**

يهدف لدراسة حركية الحديد بعد الحقن الوريدي لكمية محددة من الحديد المشع المرتبط بالترانسفيرين.

يتثبت الحديد المحقون على الأرومات الحمر ليظهر بعد ذلك ضمن الكريات الحمر المتشكلة حديثاً و التي تظهر في الدوران اعتباراً من اليوم الثاني.

يبلغ اندخال الحديد مداه الأعظمي ضمن الكريات الحمر في اليوم الثامن (80-90% من الفعالية الإشعاعية المحقونة). ثم يجرى تصوير ومضاني يظهر تثبت الحديد مباشرة على مستوى عظام العجز و اختفاء كلي له في اليوم الثامن. إجراء طويل و مكلف و يقتصر على المراكز المتخصصة. لكن دراسة حركية الحديد تعكس بشكل جيد اضطرابات تكون الحمر.

فقر الدم صغير الخلايا Microcytic anemia

يتميز بانخفاض MCV عن 80 FL، وهناك عدة مسببات لفقر الدم صغير الخلايا، وهي حسب الأشيع:

- Iron deficiency anemia
- Thalassemia
- Anemia from chronic diseases
- Sideroblastic anemia
- Lead poisoning

فقر الدم بعوز الحديد IDA

➤ الأنيميا هي مصطلح مشتق من الكلمة اليونانية Anaimia وتعني lack of blood أي فقر الدم. تعرف بأنها نقص في كمية الهيموغلوبين الكلية.

تعتبر WHO فقر الدم بأنه قيم هيموغلوبين أقل من 13 g/dl لدى الرجال، وقيم هيموغلوبين أقل من 12g/dl لدى النساء. وقيم أقل من 11g/dl لدى الحوامل والأطفال من 6-2 سنوات.

➤ فقر الدم بعوز الحديد هو أحد أشكال الأنيميا صغيرة الخلايا، ويعود فقر الدم إلى نقص الحديد الكافي لتشكيل كريات حمر سوية. غالباً يعود نقص الحديد إلى النزوف المزمنة أو نقص الوارد من الحديد أو كليهما.

وهو الشكل الأشيع من فقر الدم حول العالم، حيث يشكل حوالي 50% من حالات فقر الدم.

أسباب فقر الدم بعوز الحديد:

➤ **Chronic Blood loss**: أو النزوف المزمنة، حيث فقد كمية دم تعادل 5-10 ml يومياً، ستتجاوز كمية الحديد التي يمكن للجسم امتصاصها في الحمية الطبيعية.

يحدث النزف المزمّن غالباً لدى الرجال ولدى النساء بعد سن اليأس بشكل نزوف هضمية. قد تكون خسارة الدم كبيرة ومع ذلك يبقى مظهر البراز طبيعياً.

من الآفات الشائعة المسببة للنزوف الهضمية، آفات حميدة كالقرحات الهضمية المعدية أو الاثني عشرية، وقد تكون آفات خبيثة وأشيع آفة مسببة للنزوف الهضمية السفلية هي سرطان الكولون. كذلك بعض العدوات الطفيلية قد تسبب نزوف هضمية. كذلك *helicobacter pylori* قد تسبب قرحات ونزوف.

أما لدى الفتيات في سن البلوغ، فقد المزمّن يعود للدورات الطمثية الشديدة وكذلك بعض الأمراض النزفية المزمنة مثل مرض الناعور وداء فون ويلبراند.

➤ **زيادة الحاجة للحديد**: لدى الأطفال والمراهقين في مرحلة النمو، الحوامل والمرضعات، متبرعي الدم الدائمين قد يصابون بفقر الدم بعوز الحديد.

حديثي الولادة والخدج، لأن حليب الأم فقير بالحديد، لذا يعطى الحديد منذ الولادة وحتى عمر السنتين.

➤ **Malabsorption** أو سوء الامتصاص، غالباً يكتشف عند عدم وجود نزف هضمي، ووجود مقاومة على العلاج بالمستحضرات الفموية للحديد.

الداء الزلاقي الحاد (الحساسية على غلوتين القمح)، يسبب نقص في امتصاص

الحديد لأن الموقع الأمثل لامتصاص الحديد (الاثني عشر) يكون مصاباً في

الداء الزلاقي. كذلك داء كرون يسبب نقصاً في امتصاص الحديد.

➤ **الوارد غير الكافي من الحديد**: كما في الحميات النباتية بسبب فقرها بمصادر الحديد الهامة كاللحم الحمراء والأسماك، وكذلك في الدول الفقيرة يعتبر أهم سبب لفقر الدم بعوز الحديد هو سوء التغذية.

➤ **عمليات تحويل مسار المعدة واستئصال المعدة الجزئي**: بسبب تجاوز الاثني عشر موقع امتصاص الحديد، ونقص العصارة المعدية الحامضية الضرورية لامتصاص الحديد.

- **بعض الأدوية:** مثل الأسبرين، NSAIDs بسبب حدوث القرحات التي قد تسبب النزوف الهضمية، والأدوية المعدلة لحموضة المعدة مثل مضادات الحموضة، H2 Antagonists، PPIs (تسبب عوز vit B12 أكثر من IDA لأن حموضة المعدة ضرورية لتفكك vit B12 من مركباته الغذائية أكثر من أهميتها بالنسبة للحديد).
- **أسباب غير شائعة:** خسارة الدم بطريق غير هضمي، مثلاً عن طريق الكلية (بيلة دموية).

مراحل فقر الدم بعوز الحديد:

. نضوب مخازن الحديد: هي المرحلة الأولى، يزداد الحديد المستهلك عن الحديد الوارد، مما يؤدي لنقص في المخازن يتظاهر بانخفاض فيريتين المصل. بينما تبقى مشعرات الحديد الأخرى طبيعية ولا يتأثر إنتاج الكريات الحمر، لذا يبقى MCV، Hg طبيعيين.

عوز الحديد أشيع من فقر الدم بعوز الحديد ب 3 أضعاف

النساء بعمر 18 إلى 30 سنة : 90% من الحالات لديهن عوز حديد مع خضاب طبيعي.

2. عوز الحديد (المرحلة الكامنة): باستمرار زيادة الضياع و/أو النقص في وارد الحديد، يستمر الفيريتين بالانخفاض، وتبدأ مشعرات الحديد بالتغير، حيث ينخفض حديد المصل، وينخفض إشباع الترانسفيرين، وترتفع السعة الكلية الرابطة للحديد، يزداد TFR و محتوى الكريات الحمر من البروتوبورفيرين، و محتوى الشبكيات من الهيموغلوبين. في هذه المرحلة، يبدأ إنتاج الكريات الحمر بالتأثر، لكن يبقى MCV، Hb ضمن الحدود الطبيعية الدنيا.

3. فقر الدم بعوز الحديد: نتيجة النقص المزمن في الحديد، تنضب المخازن لدرجة لا تستطيع توفير حديد كافٍ لصنع الكريات الحمر السوية. حيث ينخفض كل من MCV، Hb في هذه المرحلة.

الأعراض السريرية:

تتراوح الأعراض من كونه لا عرضي، ويكشف عادة صدفة بالفحوص الروتينية، إلى وجود أعراض متنوعة وبدرجات مختلفة.

الأعراض هي أعراض نقص أكسجة في جميع الأنسجة بسبب نقص الهيموغلوبين وتكون غير نوعية، وهي: ضعف عام، تعب، هيجان، صداع، تسرع النفس، تراجع في الإنتاجية والأداء الوظيفي أهم الأعراض :

شحوب الجلد و المخاطيات

تشققات على الشفة وزوايا الفم.

تقعر الأظافر وهشاشتها Spoon-shaped nails

عسر البلع (بلومر فينسون : غشاء كاذب في المصرة العلوية) والتهاب اللسان الضموري أي ضمور الزغابات.

التوجه من الأعراض لمعرفة سبب عوز الحديد: والسؤال عن فقد العنني للدم: سؤال المرأة عن غزارة الدورات الطمثية خاصة أو الأعراض الهضمية (ألم بطني، تغير عادات التغوط، لون البراز، خسارة الوزن) خاصة عند الرجل.

الفحص السريري : المس الشرجي لملاحظة وجود كتلة نازفة ، و متابعة الاستقصاءات : تنظير كولون...

التشخيص المخبري:

CBC Complete Blood Count ✓

يعتبر مفيداً كخطوة أولى للتوجه نحو نوع فقر الدم، حيث يوفر عدة معلومات مهمة:

Hemoglobin (Hb) يكون منخفضاً في حال فقر الدم.

Mean Corpuscular Volume (MCV) القيم المرجعية هي 80-100 FL ، وعندما تنخفض القيمة عن 80 FL ، فهو مؤشر لوجود فقر دم صغير الخلايا.

Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC)

N: 32-36g/dl ، قد تنخفض في IDA.

Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH) تنخفض في IDA ، N: 27-31pg

Red cell Distribution Width (RDW) معيار يقيس توزع حجوم الكريات الحمر، القيم المرجعية %11-15، يعكس ارتفاعه تبديلاً في أحجام الكريات الحمر، هو ما يعرف بـ *ANISOCYTOSIS*.

يرتفع في المراحل الأولى من IDA، بسبب طرح كريات صغيرة في الدوران مع بقاء الكريات الطبيعية. كما يرتفع عند بدء المعالجة المعاوضة للحديد.

كما يلاحظ ارتفاعه في فقر الدم كبير الخلايا، المسبب بعوز الفولات وفيتامين B12.

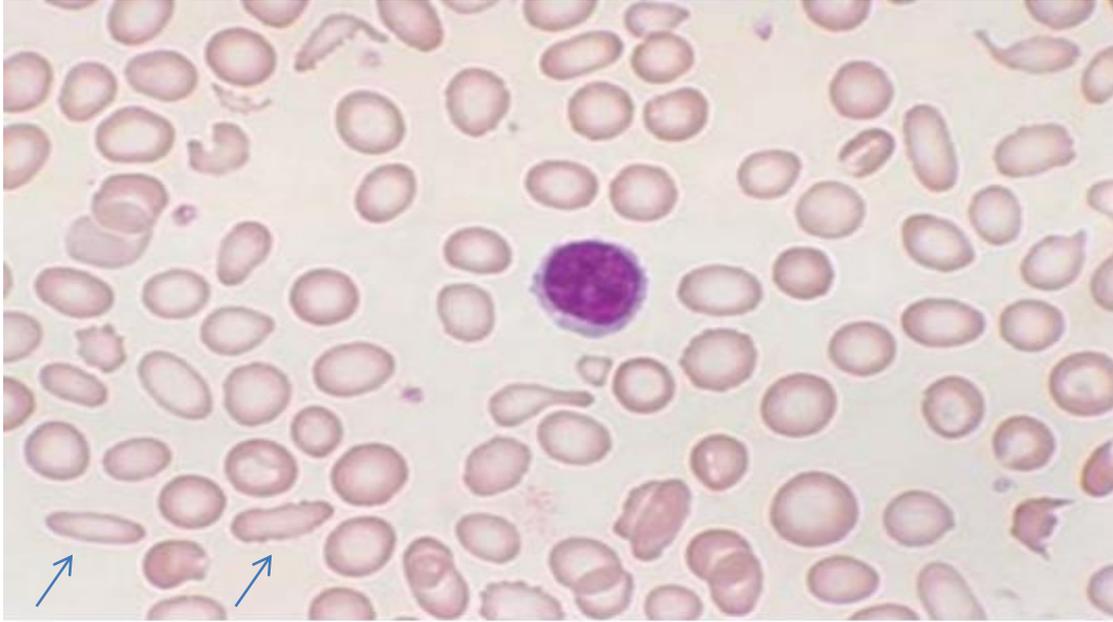
Platelets (PLT) القيمة المرجعية $150-400 \times 10^3/ml$ ، تبقى طبيعية أو قد ترتفع قليلاً و لايتجاوز مليون /ملم³، بشكل عابر.

White Blood Cell (WBC) تبقى طبيعية.

Peripheral Blood Smear ✓ أو لطاخة الدم المحيطي،

في المراحل الأولى من IDA نلاحظ نقص أحجام بسيط للكريات الحمر، ومع تطور المرض نلاحظ نقص أحجام واضح و اختلاف حجوم *Anisocytosis*. كما نشاهد أشكال مختلفة وخاصة الحلقية. وزيادة قطر الشحوب المركزي.

في الحالات الشديدة، نشاهد اختلاف أشكال *POIKILOCYTES* وخلايا شبيهة بالقلم-pencil shaped cells، وقد نرى خلايا هدفية.



Iron Indices ✓

□ الفيريتين:

- يعتبر الفيريتين مخزن للحديد، ومؤشراً لمخازن الحديد في خلايا الشبكة البطانية للكبد ونقي العظم.
- هو الاختبار الأكثر نوعية وحساسية (بعد محتوى الشبكيات من الهيموغلوبين) لفقر الدم بعوز الحديد، حيث يعتبر The Gold Standard.
- تنخفض قيمته عن الطبيعي حتى قبل انخفاض بقية المعايير الأخرى، أي يفيد في الكشف المبكر عن IDA. N: 12-300 ng/mL، لكنه آخر ما يعود للطبيعي بعد العلاج.
- نقصه يؤكد التشخيص، لكن ارتفاعه أو قيمته الطبيعية لا تنفي التشخيص.
- يعتبر الفيريتين من بروتينات الطور الحاد، فيرتفع بحالات الالتهاب والانتانات و الخباثات، لذا يصبح غير كافياً لتشخيص IDA. أي يعطي سلبية كاذبة -false negative. فيجب إجراء اختبارات أخرى لتأكيد التشخيص، و يفضل *sTfR* خاصة في الحالات الالتهابية المزمنة مثل الداء الرثياني، الذئبة الحمامية الجهازية، داء كرون....

□ sTfR (soluble Transferrin Receptor)

- حيث في IDA يزداد اصطناع مستقبلات الترانسفيرين الغشائية في النقي، وبعضها يكون قابلاً للكشف في المصل باستخدام أضداد وحيدة النسيلة موجهة نحو المستقبل.
- يتم اللجوء له في الحالات الالتهابية حيث لا يتأثر بها كما في الفيريتين ، ويجب استبعاد الأسباب الأخرى المسببة لنشاط السلسلة الحمراء، لا يفضل استخدامه في المناطق التي تكثر فيها التلاسيما.

□ Serumiron: حديد المصل

- يكون منخفضاً عادة .
- ليس له أهمية تشخيصية خاصة في حال ترافق ال IDA مع حالة التهابية، حيث يكون ناقصاً أيضاً في الحالات الالتهابية، إلا إذا ترافق إجراؤه مع ال TIBC التي تكون مرتفعة في عوز الحديد و ناقصة أو طبيعية في فقر الدم الالتهابي.

□ Total IronBindingCapacity(TIBC): السعة الرابطة الكلية للحديد

- تكون مرتفعة في ال IDA.
- ترتفع كذلك في حالات أخرى كما عند الحوامل و تناول مانعات الحمل الفموية.
- N: 200-450 µg/dL

□ Coefficient Saturation Transferrin (CST): معامل إشباع الترانسفيرين

- يمثل نسبة حديد المصل إلى السعة الرابطة، و يكون >15% في IDA
- N: 20-45%

✓ بزل نقي العظم

- غير ضروري للتشخيص
- قد نلجأ لتلوين بيرلسلطاخة النقي لتمييز IDA عن فقر الدم الالتهابي حيث نجد الأرومات الحديدية في فقر الدم الالتهابي زائدة بينما تكون ناقصة أو غائبة في ال IDA.

العلاج:

- ❖ يهدف إلى تعويض الحديد الناقص + علاج السبب + العلاج الوقائي (في الحالات الأكثر عرضة لعوز الحديد / زيادة الحاجة)
- ❖ يهدف العلاج إلى إصلاح فقر الدم أولاً ثم ملء المدخرات.
- ❖ تعتمد مراقبة العلاج على :
- تعداد الشبكيات : يزداد بعد أسبوع

عيار الهيموغلوبين : بعد 3 أسابيع الذي يجب أن يرتفع 2-1,5 غ/دل

و في حال عدم ارتفاع الهيموغلوبين بالمعدل السابق يجب التفكير ب : متلازمة سوء امتصاص،
نزف مستمر، خطأ في التشخيص أو وجود عوز مرافق لB12 أو الفولات.

❖ 3 أشكال للحديد : فموي ، عضلي، ووريدي، المفضل : الفموي حيث لا يرفع العضلي
أو الوريدي الحديد بشكل أسرع.

❖ الحديد الفموي أو أملاح الحديد : تكون بشكل شوارد ثنائية : سلفات أو غلوكونات أو
فوماتات الحديدي.

❖ أفضلها : السلفات لسهولة امتصاصها و رخص ثمنها.

❖ الجرعة اليومية : 150-200 mg من الحديد الخالص ، تعطى على 3 حبات من سلفات
الحديدي. أما الجرعة اليومية للأطفال : 6-10mg/Kg

❖ يجب الاستمرار بإعطاء الحديد بعد 6 أشهر من عودة الخضاب للطبيعي، و عندها يعاير
الفيريتين لتقييم المدخرات.

❖ من الآثار الجانبية : الإمساك، الغثيان ، آلام شرسوفية و مغص بطني، تلون البراز
بالأسود لذلك يجب إيقاف الحديد لمدة يومين قبل تحري الدم الخفي في البراز.

❖ الحديد العضلي و الوريدي : الأفضل الوريدي

✓ Iron Sucrose و IronDextran

✓ الاختلاط الأخطر في الشكل الوريدي هو التحسس، نادرا ما يتحسس عليه مرضى
التحال.

✓ استطببات الطريق العضلي ، الوريدي :

1. مرضى التحال

2. عدم تحمل الحديد الفموي

3. التهاب قولون قرحي

4. سرطان قولون

✓ استطببات نقل الدم : حالة عامة غير مستقرة ، قرحة نازفة، هبوط ضغط شديد، آفة
قلبية (قصور قلب ، خناق غير مستقر) ، حادث وعائي دماغي.

✓ الهيموغلوبين أقل من 7 هو استطببات لنقل الدم

✓ فقد الحديد أكثر من 25 مغ/يوم هو استطببات لنقل الدم.

فقر الدم الالتهابي

الأسباب:

- ❖ الإلتان Infection أو الخمج: التقيحات، ذات العظم و النقي، ذات الرئة، السل
- ❖ المتلازمات الالتهابية Inflammation : التهاب المفاصل الرثياني و الآفات الروماتيزمية الأخرى، داء كرون
- ❖ الخباثات Neoplasia: خاصة السرطانات البشرية Carcinoma و خاصة السرطانات الهضمية، أما السرطانات الرئوية فهي أشيع الخباثات الصلبة المسببة لفقر الدم الالتهابي، داء هودجكن و اللمفومات الأخرى.
- ❖ الأمراض الجهازية: الداء الرثياني، الذئبة الحمامية الجهازية، الساركويد
- ❖ قصور الكبد، القصور الكلوي..

أكثر من نصف أسبابه إنتانية، وخاصة الجرثومية
ارتفاع سرعة التثفل + ارتفاع البيض + ترفع حروري يسبب فقر دم التهابي

الآلية الإمراضية:

- ❖ تعود بشكل رئيسي إلى السيتوكينات الالتهابية المتحررة (وخاصة IL6 و IL1) والتي تؤدي إلى اضطراب في حركية الحديد (أي خلل توزيع الحديد في الجسم و اختزانه في البالعات) و بالتالي نقص حديد المصل و ازدياد الفيريتين مع ترقى المرض.
- ❖ في البداية الآلية المسيطرة هي نقص إنتاج في النقي بسبب نقص إنتاج للإريثروبويتين إضافة إلى التأثير السمي على عملية تكون الحمر في النقي بتأثير السيتوكينات الالتهابية المتحررة، و بالتالي في البداية يكون فقر الدم سوي الحجم ، سوي الصباغ.
- ❖ إن زيادة تحرر الهيبيسيدين الكبدي بفعل IL6 يؤدي لنقص امتصاص الحديد المعوي و احتجازه في البالعات مما يؤدي لاضطراب حركية الحديد و نقص حديد المصل مما يسبب ترقى نقص حجم الحمر بعد عدة أسابيع.
- ❖ غالباً ما ينقص اصطناع الترانسفيرين و يزيد استقلابه مما يؤدي لنقص مستواه المصلي ، و بالتالي نقص السعة الرابطة للحديد ..
- ❖ نظراً لترافق نقص حديد المصل مع نقص السعة الرابطة للحديد لذلك يرتفع معامل إشباع الترانسفيرين CST أو يكون طبيعياً على عكس ال IDA.
- ❖ يكون فيريتين المصل طبيعي و غالباً مرتفع، بسبب اختزان الحديد في البالعات.

❖ إذن : في البداية فقر دم سوي الحجم ، سوي الصباغ، غير متجدد ، يتطور إلى فقر دم ناقص الحجم سوي الصباغ و قد يصبح ناقص الصباغ، غير متجدد.

❖ في بعض الحالات : منذ كشف المرض فقر دم ناقص الحجم ناقص الصباغ

الموجودات المخبرية:

- فقر دم معتدل الشدة (Hb: 8-9 g/dL)
- سوي الحجم و الصباغ في البداية ، يتطور إلى ناقص الحجم ناقص الصباغ ، نقص الحجم معتدل (نادرا ما تقل ال MCV عن 70fL)
- ارتفاع الكريات البيض .
- ارتفاع تعداد الصفيحات : لدرجة أكبر منها في ال IDA و يعتبر ارتفاع الصفيحات واسم التهابي عابر.
- ارتفاع ESR:
- ارتفاع ال CRP
- ارتفاع بروتينات الطور الحاد : الفيبرينوجين ، الهابتوغلوبين ، السيرولوبلازمين ، الغاما غلوبولينات المناعية (ألفا1، ألفا2، بيتا، غاما).

يستخدم لتمييزه عن فقر الدم الانحلالي حيث ينخفض فيه الهابتوغلوبين

العلاج:

- ✓ هو علاج المرض المستبطن.
 - ✓ من غير المفيد إعطاء الحديد إلا إذا ترافق مع فقر الدم بعوز الحديد
 - ✓ يفيد أحيانا إعطاء الإريثروبيوتين الصناعي تحت الجلد ، 2 إلى 3 مرات أسبوعياً بجرعة 30 ألف وحدة ، و ذلك بشكل مؤقت ريثما تتم السيطرة على المرض الأساسي.
- يحتاج 6 أشهر للتحسن.



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

فقر الدم كبير الخلايا

Macrocytic anemia

- ❖ إن فقر الدم العرطل Megaloblastic anemia هو جزء من مصطلح فقر الدم كبير الخلايا Macrocytic anemia الذي يعرف: فقر دم مع $MCV > 100$ fL عند البالغ و $MCV > 95$ fL عند الأطفال بين 2 و 12 عاماً.
- ❖ عند حديث الولادة يوجد زيادة فيزيولوجية في حجم الحمر $MCV(105-125)$ fL تتناقص تدريجياً لتبلغ 100fL بعد 3 إلى 6 أسابيع.
- ❖ فقر الدم كبير الخلايا هو فقر دم غير متجدد غالباً (أهمية تعداد الشبكيات).
- ❖ قد يكون متجدد مع تعداد شبكيات مرتفع في حالات النزوف الحادة و انحلالات الدم حيث يترافق مع $MCV : 110$ fL و سبب ارتفاع ال MCV هنا يعود لزيادة تعداد الشبكيات التي يكون حجمها أكبر ب 20% من الكرية الحمراء الناضجة أو بسبب عوز ثانوي للفولات.

أهم أسباب فقر الدم كبير الخلايا غير المتجدد :

- اعتلالات الكبد الشديدة من منشأ كحولي (الكحولية المزمنة) : $MCV : 90-130$ fL
- قصور الدرق : $MCV : 90-105$ fL
- الأدوية الكيماوية : مضادة للانقسام : $MCV : 90-130$ fL الهيدروكسي يوريا، الميتوتريكسات
- فقر الدم العرطل (عوز vitB12 أو الفولات) : $MCV : 100-140$ fL
- متلازمات عسر تصنع النقي : $MCV : 90-120$ fL

فقر الدم العرطل Megaloblastic Anemia

- هو فقر دم مترافق مع وجود الأرومات الحمر في النقي، بسبب عوز vitB9 (حمض الفوليك)، أو الفيتامين vitB12 الضروريان لتصنيع الحمض النووي DNA في الأرومات الحمر.
- ❖ هذا الخلل في تركيب ال DNA يؤدي إلى تطاول الطور S من حلقة الانقسام الخلوي مما يؤدي إلى كبر حجم الخلية مع استمرار نضج السيتوبلازما و تشكل الهيموغلوبين أي كبر حجم السيتوبلازما مع عدم نضج النواة و هذا ما يسمى افتراق نووي سيتوبلازمي.

- ❖ يتميز بنفي مفرط الخلوية بسبب زيادة إنتاج النقي من الأرومات الحمر، لكنها هشة تتحطم بسرعة (Apoptose) و تتحطم السيتوبلازما و تتشكل الكريات الحمر المجزأة (Schizocytes) أي انحلال داخل النقي.
- ❖ غالباً ما تتأثر النسيج ذات التكون السريع : النسيج المكون للدم و خاصة الحمر + خلايا الأنبوب الهضمي.
- ❖ الفيتامين B12 (الكوبالامين) هو مركب معدني تتوضع فيه ذرة كوبالت ضمن حلقة كورين و تماثل هذه البنية البورفيرين الذي يشتق منه الهيم.
- ❖ و لكن على خلاف الهيم لا يمكن تصنيع الكوبالامين في الجسم و يحصل عليه من الغذاء.
- ❖ المصدر الغذائي الوحيد للكوبالامين هو المشتقات الحيوانية : اللحوم و مشتقات الألبان، لذلك غالباً ما يصادف عند النباتيين بعد حمية طويلة.
- ❖ تبلغ الحاجة اليومية منه 2-5مكغ وهي قليلة بالنسبة للمخزون الذي يتشكل في الكبد، و يبلغ 2 إل 5 ملغ و يكفي عادة 2 إل 5 سنوات.
- ❖ يوجد 3 بروتينات ناقلة في البلازما هي : الترانسكوبالامين (TCI,II,III) حيث يفرز ترانسكوبالامين I و III من الكريات البيض خاصة سليفة النقوية و النقوية، و رغم أن 90% من الفيتامين B12 في البلازما يجول مرتبطاً بهذين البروتينين (خاصة TCI)، فإن ترانسكوبالامين II فقط هو القادر على نقل الفيتامين B12 لداخل الخلايا، لذلك نجد في الأبيضايات الحادة و أدواء النقي التكاثرية و خاصة الأبيضايات النقوية المزمنة يكون TC الكلي مرتفعاً و ذلك لأن الكريات البيض المتزايدة تفرز TCI,III و نجد كذلك ارتفاع عيار vitB12 المصلي و مع ذلك نجد فقر دم عرطل بعوز B12 ، لعدم إدخاله بشكل كاف لداخل الخلايا.
- ❖ يتم امتصاصه من اللغائفي بمساعدة العامل الداخلي و الذي يتم إنتاجه من قبل الخلايا الجدارية في المعدة

الدور الكيميائي الحيوي للفيتامين B12

هو مساعد انزيمي في تفاعلين حيويين مهمين في جسم الانسان:

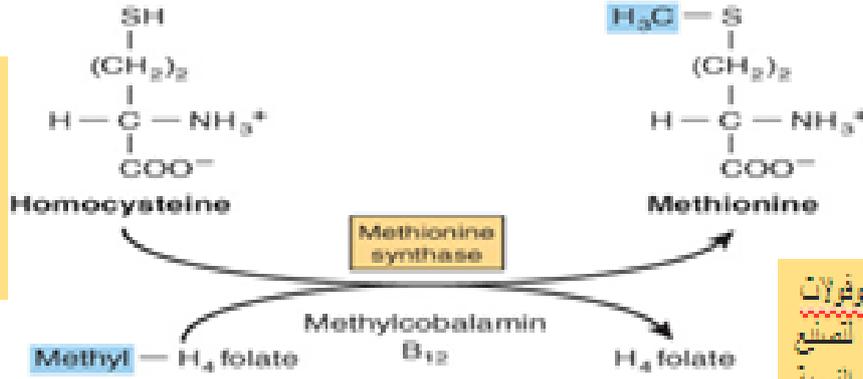
1. ميثيل فيتامين ب12: وهو عامل مساعد لمصنعة الميثيونين: وهي الانزيم المسؤول عن تحويل الهوموسيسيتئين إلى ميثيونين. يحتاج هذا التفاعل إلى ميثيل تتراهيدرافولات كمانح لجذر الميثيل. يدخل الميثيونين في تركيب الامينات والبروتينات والمابيلين و DNA
2. ديوكسي ادينوزيل B12 (ado B12) يساعد في تحويل ميثيلمالونيلكوانزيم A إلى سوكسينيلكوانزيم A

نقل مجموعة ميثيل من ميثيل الفولات
ثلاثية البيروجين عن طريق CoA إلى
الهوموسيتئين لتشكل الميثيونين

مساعد أنزيمي في تفاعلين حيويين مهمين في الجسم:

ميثيل كوبولامين: مساعد لمصنعة الميثيونين ✓

عملية نزع
الميثيل هي
خطوة مهمة
في تصنيع ال
DNA



تراهايدروفولات
ضرورية لتصنيع
الحامض النووية

ديوكسي أدنوزيل كوبولامين: تحويل ميثيل مالونيل CoA إلى سوكسينيل CoA ✓

عوز فيتامين B12 يؤدي لارتفاع كل من: الهوموسيتئين + الميثيل مالونيل CoA ✓

❖ للـ Methionine Synthase دور في تحويل الهوموسيسنتئين إلى ميثيونين و يتم ذلك بواسطة أحد مستقلبات الكوبولامين و هو الميثيلكوبولامين ، عندما يضطرب هذا التفاعل يضطرب استقلاب الفولات (لأن الفولات مانح للميثيل) و تحدث الاختلالات العصبية لعوز الكوبولامين لأن الميثيونين المتشكل في هذا التفاعل ضروري لإنتاج الكولين و الفوسفاتيديل كولين.

❖ ففي حال عوز الكوبولامين لا يمكن تحويل N5-methyl tetrahydrofolate إلى الأشكال الأخرى للتتراهايدروفولات و بما أن 5 ميثيلتتراهايدروفولات تعتبر ركيزة ضعيفة للأنزيم الرابط فتبقى بالشكل غير المقترن و تتسرب ببطء من الخلية و بالتالي يحدث عوز فولات مع تشكل كريات حمر عرطلة . و تفسر هذه النظرية سبب نقص مخازن الأنسجة من الفولات في حالة عوز الكوبولامين و تفسر كذلك لماذا تسبب الجرعات العالية من الفولات هجوما دمويا جزئيا في مرضى عوز الكوبولامين.

امتصاص vit B12

- ❖ إذا كان الفيتامين B12 مرتبطاً مع بروتين عندما يتواجد في مصادره الغذائية فلا بد له من ان يخضع لعملية فصل قبل ان يتم امتصاصه. يتم التحطيم باستخدام الببسين. لكن معظم اشكاله المتواجدة في الطعام لاتخضع لهذه العملية لانه غالباً مايتواجد بشكله الحر.
- ❖ عندما يتم تناوله بشكله الحر اي غير المرتبط مع البروتين فانه سيقوم بالارتباط مع بروتين حامل يدعى البروتين R او TC-I أو الهابتوكورين والذي يتم افرازه من الغدد اللعابية والخلايا المخاطية للمعدة.
- ❖ في العفج : ومع ارتفاع قيم الPh وبتأثير انزيمات المعثكلة (بروتياز) يتحرر من ارتباطه مع البروتين R في العفج عندها يرتبط الفيتامين B12 مع العامل الداخلي IF ويتابع طريقه إلى اللفانفي من الامعاء الدقيقة. ويتم امتصاص معقد (IF-Vit B12) عبر مستقبلات خاصة (cubilin) موجودة على القسم القاصي من اللفانفي. يتم نقله لداخل الخلايا ويدخل الى الدوران مرتبطاً بالناقل TC-II.
- ❖ يتم امتصاص المعقد TCII-B12 إلى الخلايا المستفيدة منه بعملية البلعمة.

أسباب فقر الدم العرطل بعوز vitB12

- ❖ أهم الأسباب : 1. فقر الدم الخبيث أو داء Biermer (40-50%)
- ✓ مناعي ذاتي، يصيب الإناث أكثر من الذكور، حوالي عمر الستين عاماً ...
- ✓ وجود أضداد من نوع IgG موجهة ضد العامل الداخلي في 70 % من الحالات، أو ضد الخلايا الجدارية في المعدة المفترزة للعامل الداخلي. الأضداد الموجهة ضد العامل الداخلي نوعان : النمط I: التي تمنع تشكل المعقد تشاهد خاصة بداء بيرمر vitB12-IF و النمط II : الأضداد تمنع الارتباط مع المستقبل في اللفانفي (توجد في 50_70 % من الحالات و هي إذن قليلة الحساسية أو الخصوصية لداء بيرمر)
- ✓ أضداد الخلايا الجدارية في المعدة تمنع إنتاج العامل الداخلي و توجد عند 15% من النساء فوق سن 65 عاماً.
- ✓ هناك زيادة في حدوث فقر الدم لخبيث عند المرضى الذين يعانون من امراض المناعة الذاتية مثل التهاب الغدة الدرقية ل هاشيموتو وداء غريف والوذمة المخاطية وقصور جارات الدرق أو داء سكري نمط I.
- ✓ حوالي 90 بالمئة من فقر الدم الخبيث لديهم اجسام ضدية غير طبيعية تهاجم الخلايا الجدارية و حوالي 60 بالمئة لديهم اضداد دورانية ضد العامل الداخلي. اقارب مرضى فقر الدم الخبيث لديهم احتمالية عالية للاصابة بالمرض.
- ✓ تنظير المعدة يفرق داء بيرمر الذي يكون فيه التنظير طبيعي، حيث يفرقه عن التهاب المعدة الضموري المزمن: الذي قد يكون مناعي و جزء من بيرمر حيث يشاهد ارتشاح

التهابي بالوحيدات، تخرب غدي موضعي و حؤول البواب أو الأمعاء (ضمور شديد و نهائي)

أهم طرق تشخيص فقر الدم الخبيث أو داء Biermer

- ✓ نقص فيتامين B12 (معايراته)
 - ✓ التنظير العلوي للبحث عن داء معدي و أخذ خزعات نسيجية للكشف عن التهاب المعدة الضموري الذي يدخل في التشخيص التفريقي أو يكون جزءاً من داء بيرمر.
 - ✓ تحري الأضداد ضد العامل الداخلي.
 - ✓ تحري الأضداد ضد الخلايا الجدارية في المعدة : حساسية عالية لكن نوعية ضعيفة حيث توجد عند 15% من النساء < 65 عاماً.
 - ✓ عيار غاسترين المصل : يرتفع حتى < 100 مرة من الطبيعي، مؤشر جيد على نقص حموضة المعدة.
 - ✓ اختبار شيلينغ : لم يعد يستخدم في الدول المتقدمة، يهدف لكشف سوء امتصاص vit B12 .
- المبدأ : إعطاء vitB12 الموسوم بالكوبالت المشع المعطى فمويا يليه الحقن العضلي بعد ساعة إلى ساعتين لجرعة عالية من vitB12 بهدف إشباع بروتينات المصورة و طرح أكبر كمية مشعة ممكنة عن طريق البول ثم تقييم الفعالية الإشعاعية في البول التي تكون شبه غائبة في داء بيرمر.
- و للتفريق إن كان سوء الامتصاص لسبب معوي أو لنقص العامل الداخلي نعيد الاختبار بعد ربط vit B12 الموسوم مع العامل الداخلي، ففي عوز العامل الداخلي ترتفع نسبة إخراج vit B12 الموسوم في البول إلى الحدود السوية بينما يبقى منخفضاً أو غائباً في حالة سوء الامتصاص لسبب معوي.

❖ العلاج: إعطاء فيتامين B12 بالطريق العضلي مدى الحياة.

الأسباب الأخرى لعوز vit B12:

2. تناول مثبطات مضخة البروتون (خاصة في التهاب المعدة المزمن بالهليكوباكتر بيلوري)
3. نقص الوارد : خاصة في نظام غذائي شديد معتمد على الخضار لمدة سنوات (الأطفال أكثر حساسية)، الحمل ، الإرضاع.
4. قصور بنكرياس مزمن.

5. كبار السن.

6. اضطرابات معوية : داء كرون ، مجازة أو قطع اللفائفي، لمفوما الأمعاء ، السل الهضمي.

7. أدوية : PPI ، الميتفورمين المستخدم في الداء السكري، نيومايسين (يعيق الامتصاص).

8. أسباب وراثية : عامل داخلي شاذ أو عوز خلقي في TC، و بيلة الهوموسيستئين.

الأعراض السريرية : لفقر الدم العرطل بعوز vitB12

1. الأهم : الأعراض العصبية :

استحالة تحت حادة للنخاع و هي وصفية لعوز vitB12: اضطراب الاهتزاز و الحس العميق، حس خدر و نمل، ضعف منعكسات تتجلى بإيجابية علامة بابنسكي فقط ، اعتلال أعصاب محيطية ، اضطرابات نفسية تعود لفقر الدم ...

لا تتراجع الأعراض العصبية تماما على العلاج ب vitB12 و قد تترك عقابيل معقدة في معظم الأحيان.

2. متلازمة فقر الدم : ، بدء متدرج ، غالبا متحمل بشكل جيد، رغم أن الهيموغلوبين قد ينخفض أحيانا بشكل كبير، لون تحت يرقاني (أصفر ليموني) ثانوي لانحلال شديد داخل النقي. غياب اعتلال عقد لمفاوية أو ضخامة كبدية طحالية.

3. العلامات الهضمية : غالباً في الخد الأول : ضمور المخاطيات الهضمية ، التهاب لسان ضموري مع جفاف فم، حروق ، لسان أملس أحمر لامع بلا حليمات، عسر بلع ، آلام بطنية ، اضطرابات تخمة ، إمساك ، إسهال...

4. علامات جلدية : غير اليرقان و الشحوب ، فرط اصطباغ و بهاق متكرر خاصة في داء بيرمر.

❖ العلامة الأبرك : الخدر و النمل لا نراها بعوز حمض الفوليك، يكون بالجهتين و هو ما يميزه عن انضغاط الجذور العصبية.

❖ قد نجد الأعراض العصبية دون فقر دم و هي كافية لتشخيص عوز vitB12

❖ قد لا يشاهد الاعتلال العصبي لكن وجوده مؤكد.

❖ قد لا تنخفض مستويات vitB12 و قد تكون على الحدود الدنيا للطبيعي و من الأفضل معايرة مستقبلاته : حيث نجد ارتفاع الهوموسيستئن + الميتيلمالونيك أسيد.

❖ حديثة زوال النخاعين يقلد التصلب اللويحي.

الموجودات المخبرية : لفقر الدم العرطل بعوز vitB12

➤ CBC :

✓ فقر دم: قد يكون شديداً (Hb أحياناً $> 4\text{g/dL}$) ، كبير الحجم : MCV حتى 140fL ، طبيعي الصباغ ، غير متجدد.

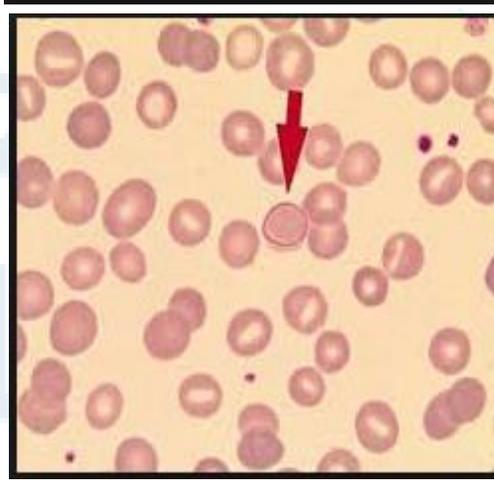
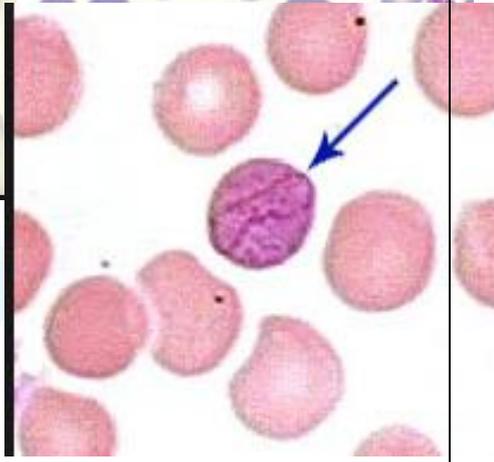
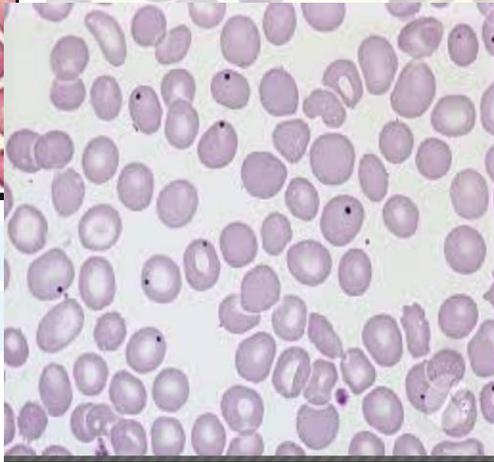
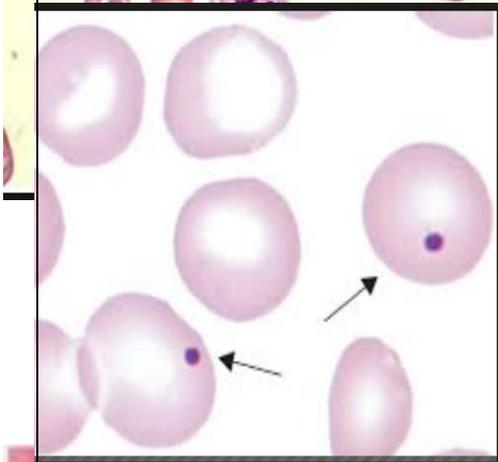
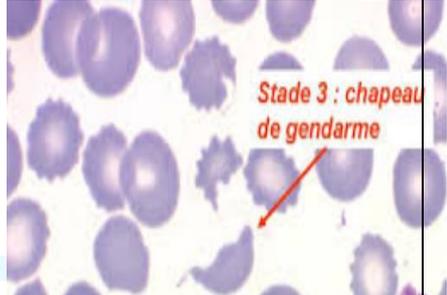
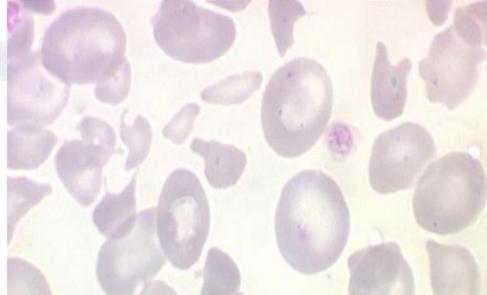
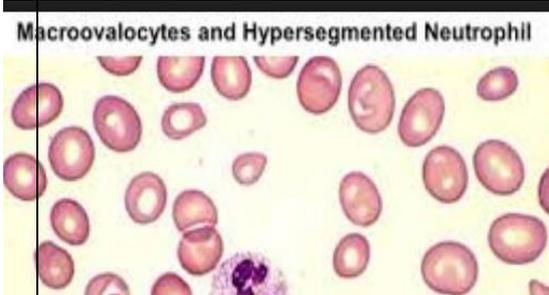
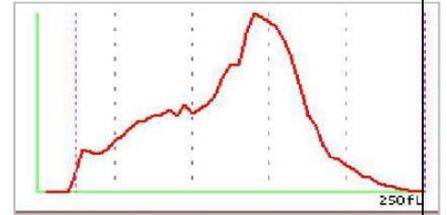
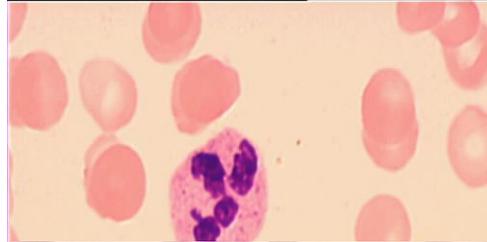
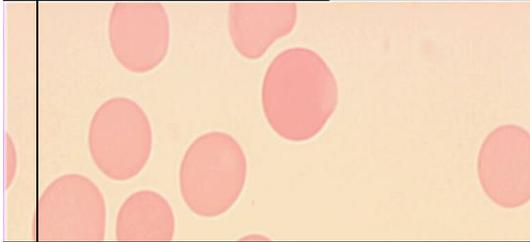
✓ الكريات البيض و الصفيحات : قيم طبيعية في البداية ، ثم نقص عدلات، و نقص صفيحات شديد أحياناً $> 50000/\text{mL}$ إذا كان فقر الدم شديداً جداً.

ملاحظة: اللوحة المتكاملة هي بنقص عناصر الدم الثلاثة + كبر حجم الخلايا بشكل غير متجدد.

➤ اللطاخة الدموية المحيطية أو فيلم الدم :

تشوهات شكلية للكريات الحمر :

- تباين حجم ، اختلاف صباغ، وجود كريات حمر بيضوية كبيرة Macroovalocyte يختلف شكلها عن شكل الشبكيات ، تباين أشكال أيضاً.
- في الحالات الأكثر شدة : غالباً $\text{Hb} < 6\text{g/dL}$ نجد كريات حمر مجزأة Schizocytes ، كريات حمر دمعية ، و أحياناً بعض الأرومات الحمر، كريات هدفية.
- المخطط البياني للتوزع الحجمي للكريات الحمر : يظهر قمة لكبر الحجم مع ميلان مهم نحو اليسار يتطابق مع الكريات الحمر المجزأة
- ارتفاع RDW
- من العلامات الواسمة على اللطاخة : زيادة تفحص المعتدلات (6 إلى 12 فص) مسؤولة عن النزوح لليمين لصيغة Arneeth.
- مشتملات ضمن الكريات الحمر :
 - أجسام هاول جولي
 - حلقات Cabots
 - ترقط قاعدي : Basophilic Stippling
- الصفيحات : وجود صفيحات عرطلة



➤ بزل نقي العظم Myelogramme:

يؤكد التشخيص، و نلاحظ فيه :

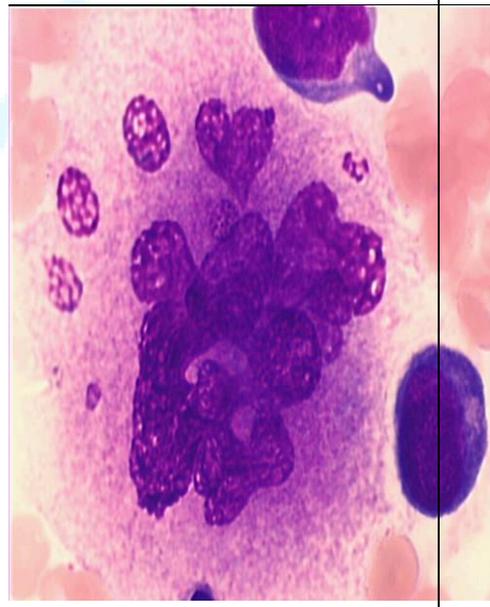
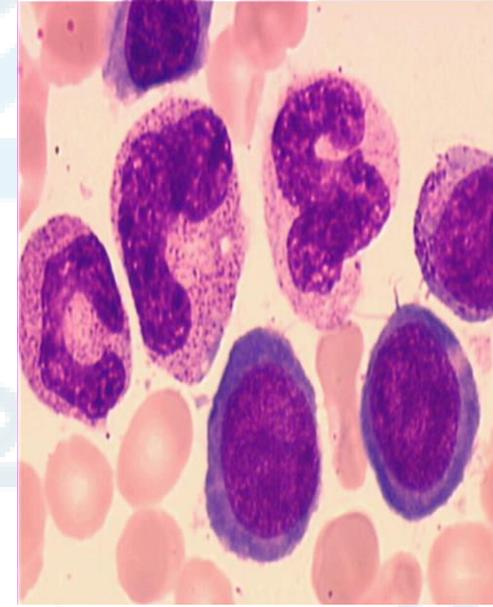
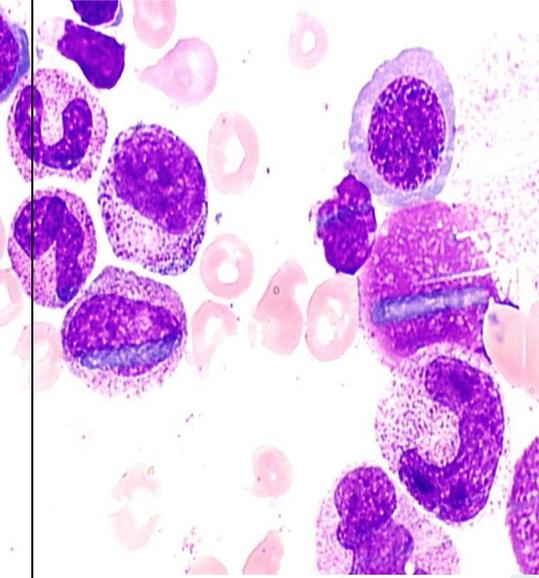
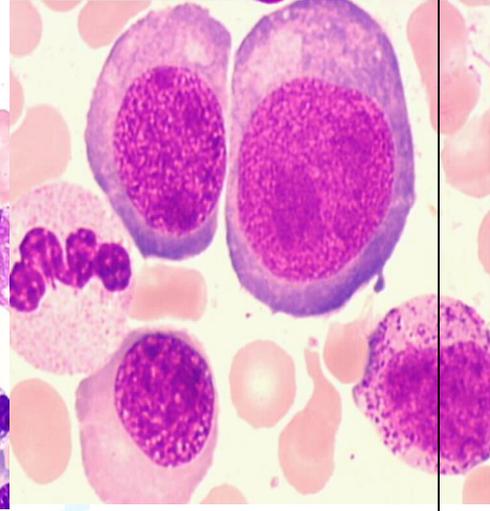
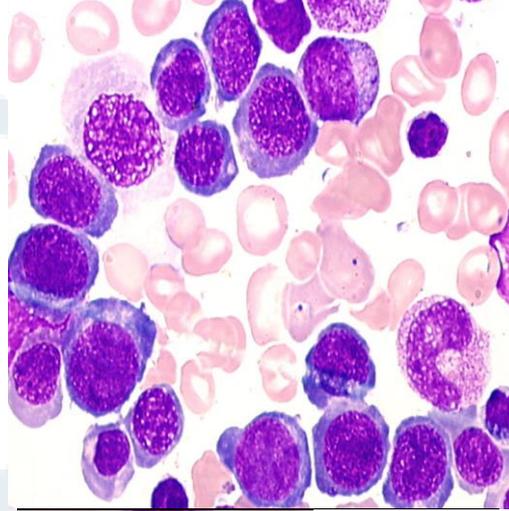
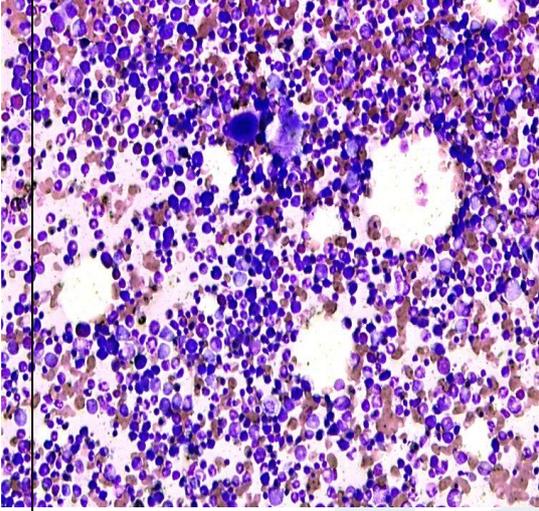
نقي مفرط الخلوية ، فرط تصنع السلسلة الحمراء (>50%)، في الحالة الطبيعية نسبتها الثلث .



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

نقي مفرط الكثافة بسبب فرط اصطناع سيتوبلازما الأرومات الحمر.

وجود بعض خليفات النقيوية Metamyelocytes العرطلة ، ذات النواة المتمددة كالوشاح.



- من الأفضل معايرة فولات المصل
- القيم على الحدود الدنيا للطبيعي لا تنفي بداية العوز.
- لا يوجد تناسب دقيق بين نقص قيمة الهيموغلوبين و نقص ال vitB12
- يوجد حالات من النقص البسيط في عيار الفيتامين دون ترافقه مع أعراض (شكل تحت حاد)
- يوجد حالات سريرية مع أعراض عصبية مع قيم طبيعية أو على الحدود الدنيا للفيتامين B12

- ❖ عيار حمض الميثيل مالونيك: يرتفع في عوز B12 ، مؤشر دقيق و لكن قد يرتفع في حالات أخرى كما في حالة القصور الكلوي و المسنين < 65 عام.
- ❖ عيار الهوموسيسنتين: مؤشر مبكر لعوز vitB12 كما يرتفع أيضاً في عوز vitB9
- ❖ علامات الانحلال داخل النقي :
 - ارتفاع البيليروبين الحر
 - نقص الهابتوغلوبين
 - ارتفاع شديد في ال LDH (قد تصل لأكثر من 30 ضعفاً)
 - حديد المصل و الفيريتين : قيم مختلفة جداً ، غالباً مرتفعة بفعل الانحلال.
- ملاحظة : إن نقص حموضة المعدة تنقص كذلك انفصال الحديد من مركباته الغذائية و تحوله إلى حديد الحديدي، مما يؤدي إلى فقر الدم بعوز الحديد المرافق.
- علاج فقر الدم العرطل بعوز vitB12

- حسب السبب
- يعطى حقناً عضلياً
- في داء بيرمر يعطى جرعة هجومية بمقدار حقنة عضلية (1000مكغ)
- كل يومين و لمدة شهرين بهدف ملء المدخرات ثم يستكمل بعلاج داعم : حقنة عضلية شهرياً مدى الحياة
- ضرورة العلاج الوقائي في كل مرة يتم فيها قطع المعدة أو اللفائفي بإعطاء حقنة عضلية شهرياً(1000مكغ)
- تعود قيم LDH للطبيعي خلال 24-48 ساعة
- نوبة الشبكيات : خلال 5-8 أيام
- حديد المصل : خلال 48 ساعة
- الهيموغلوبين : زيادة 1غ/دل خلال أسبوع و كذلك عودة MCV
- تبدأ الأعراض العصبية بالتحسن خلال أسبوع و تعود للطبيعي خلال 1 إلى 3 أشهر

فقر الدم بعوز الفولات : الفيتامين B9

- أكثر حدوثاً من عوز الفيتامين B12 لأن الحاجة له أكبر من مخزونه.
- لا يترافق بأعراض عصبية عادة و إن وجدت يجب التفكير بالكحولية المزمنة

- السبب الرئيسي له نقص الوارد .. بسبب نقص مدخراته في الكبد بشكل رئيسي و التي تنفذ في حال نقص الوارد خلال 4 أشهر
- الحاجة اليومية منه 100-200 ميكروغرام.
- الفواكه والخضار هي المصدر الاساسي له ولكن الطهي المطول يخربه.
- تزداد الحاجة له عند الحوامل و في الانحلالات.

امتصاصه:

- ✓ يتواجد في الأغذية على شكل عديد غلوتامات ولذلك لا بد من تحويله انزيميا الى مركب وحيد الغلوتامات عن طريق فولاتريدزكتاز المنتج من قبل مخاطية غشاء الصائم لكي يتم امتصاصه.
- ✓ الفولات ليست فعالة حيويًا لذلك يتم تحويلها من ديهيدروفولات إلى تيتراهيدروفولات عبر ديهيدروفولاتريدوكتاز، هذا التفاعل يتم تثبيطه من قبل الميتوتريكسات.
- ✓ يتم تحويل تيتراهيدروفولات إلى 5،10 ميثيلين تيتراهيدروفولات ويلعب هذا المركب بسبب احتوائه الميثيلين دورا رئيسيا كمعط للميثيل.
- ✓ وظيفته الأساسية هي تركيب التيميديلات اعتبارا من الديوكسيوريديلات، و هو خطوة أساسية لتركيب ال DNA

أسباب عوز الفولات:

- ❖ نقص الوارد
- ❖ الكحولية : إفراط الكحول يؤدي لنقص فولات خلال 2 إلى 3 أيام
- ❖ زيادة الحاجة : الحمل ، الإرضاع ، مرضى فقر دم انحلالي مزمن ، حديثي الولادة و الأطفال (حليب الأم فقير بالفولات)
- ❖ أدوية : تتداخل مع استقلاب حمض الفوليك : ميتوتريكسات ، مضادات الاختلاج (فينيتوئين، هيدانتوين) السلفاميدات (تريميتوبريم)، مضادات الحمل الفموية ،التحال، إنعاش و عناية مشددة (تغذية وريدية مديدة)،
- ❖ سوء الامتصاص : الداء الزلاقي، داء الأمعاء الالتهابي، داء الأمعاء الارتشاحي، متلازمة الأمعاء القصيرة، سوء امتصاص الفولات الوراثي (نادر جداً)،
- ❖ الموجودات السريرية و المخبرية مشابهة لعوز vit B12، تنذر الأعراض العصبية،

❖ عيار الفيتامين B9 : 5-15µg/L N

❖ في عوز B9 يرتفع عيار الهوموسيستئين بينما في عوز B12 يرتفع عيار الهوموسيستئين و المانوليك أسيد

العلاج :

✓ يجب علاج السبب

✓ العلاج فموي (5مغ / يوم) لمدة 3 إلى 6 أسابيع

✓ في حال سوء امتصاص ، أو تشمع كبدي أو علاج بمضادات حمض الفوليك فيمكن إعطاء حمض الفولينيك عن طريق العضل (5 – 0.5مغ / يوم)

✓ يعاد التقييم بعد 6 إلى 8 أسابيع و التأكد من عودة الهيموغلوبين للطبيعي

في حال عدم معايرة vit B12 يجب إعطاء vit B12 معه لأن إعطاء الفولات مع وجود عوز vit B12 مرافق يفاقم الأعراض العصبية.



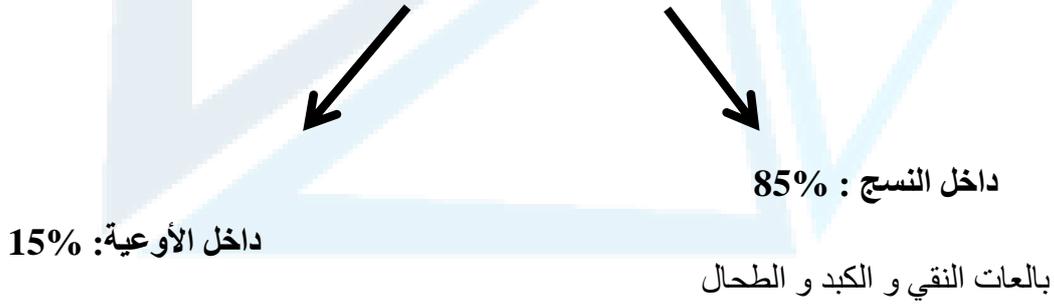
جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

فاقات الدم الانحلالية

هي مجموعة كبيرة من الأمراض تختلف في أسبابها وأعراضها لكن القاسم المشترك هو قصر عمر الكرية الحمراء و موتها المبكر (أقل من 120 يوماً)

- ✓ قصر عمر الكرية لا يترافق دوماً بفقر دم لأن النقي يستطيع المعاوضة ← لا بد من انكسار المعاوضة ليحدث فقر دم
- ✓ إن انحلال الدم هو آلية فيزيولوجية تهدف لتخريب الكريات الحمر الهرمة ← يفضل مصطلح فرط انحلال الدم للتعبير عن الانحلال المرضي

فيزيولوجيا انحلال الحمر



عند تحطم الكرية الحمراء :

يستقلب DNA إلى حمض البول: (في حالة الأرومات الحمر التي ما تزال تحوي على نواة)

الهيموغلوبين : الحديد يعاد استخدامه

الغلوبين يستقلب إلى أحماض أمينية

أما استقلاب الهيم فموضح في الشكل التالي:

MANARA UNIVERSITY



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

الهيم (التواء رياضية البيروول «بيروتوبورفيرين»)

الهيم أوكسجيناز

Biliverdin

البيروفيرين ريدوكتاز

بيليرويين (حر، غير مباشر، غير مرتبط، حلول في الدم غير حلول في الماء)

Albumin

ينقله إلى الخلية المنوية

UDP Glucuronyl transferase

بيليرويين (مرتبط، مباشر، يتحلل في الماء)

من الشجرة الصفراوية إلى السيل المعوي ، يرجع بواسطة جراثيم الأمعاء

يوروبيلينوجين و يوروبيلين

في البول
(يوروبيلينوجين)

يتم إعادة امتصاص قسم منه
15% في الحلقة المعوية
الكبدية
ليتم إخراجها

بعضه يتم إخراجها في البراز

(ستيركوبيلين)

التأثيرات الناجمة عن زيادة تخرب الكريات الحمر

فرط تنسج الجهاز الشبكي البطاني خاصة في فاقات الدم الانحلالية المزمنة ، و نواتج تحطم الكريات الحمر و يتجلى ب:

✓ ضخامة الطحال

✓ زيادة أنزيم LDH

✓ زيادة البليرويين غير المباشر

✓ يبدأ الهيموغلوبين الحر بالازدياد عندما تكون قدرة الهابتوغلوبين غير كافية للارتباط به

مما يؤدي لعبور الهيموغلوبين للكرب الكلوية ليعاد امتصاصه بواسطة الخلايا الظهارية للأنايب الكلوية حيث يتفوض ضمنها ويخترن الحديد الذي يخزن بشكل فيريتين و هيموسيدرين ← ظهور بيلة الهيموسيدرين بعد عدة أسابيع و يتم الكشف عنها بتلوين الراسب البولي بملونات الحديد (محلول فيروسيانيد)

✓ بيلة الهيموغلوبين

التأثيرات الناجمة عن فرط تكون الحمر المعاوز

✓ زيادة الشبكيات في الدم المحيطي

✓ ظهور الأرومات الحمر في الدم المحيطي

✓ زيادة الكثافة الخلوية لنقي العظم مع فرط تصنع السلسلة الحمراء

تشوهات عظمية تحدث خاصة في فاقات الدم الانحلالية الوراثية الشديدة كالتلاسيما

✓ قد تشارك أيضاً في الفاقات الانحلالية الوراثية المزمنة أعضاء غير معروفة بإنتاجها للعناصر الدموية بعد الولادة كالطحال و الكبد في إنتاج الكريات الحمر

تصنيف فاقات الدم الانحلالية

➤ وراثية: وتقسم حسب منطقة الخلل الى:

خلل في الغشاء : - تكور الحمر الوراثي Hereditary Spherocytosis

- داء الكريات الإهليلجية الوراثي Hereditary Elliptocytosis

- داء الكريات الفاغرة الوراثي Hereditary Stomacytosis

- داء الكريات المشوكة الوراثي Hereditary Acanthocytosis

خلل في الاستقلاب (الأنزيمات): - عوز G6PD

- عوز البيروفاتكيناز

خلل في الهيموغلوبين: - اعتلالات كمية: تلاسيما

- اعتلالات كيفية: فقر دم منجلي، داء الخضاب C



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي

✓ يتميز بوجود أضداد ذاتية في بلازما وعلى سطح الكريات الحمر للمريض، حيث تكون هذه الأضداد موجهة ضد مستضدات الكرية الحمراء

✓ تقسم الأضداد الذاتية إلى قسمين

▪ **أضداد حارة** فعالة بدرجة حرارة 37 م

❖ هي غالبا , IgG ،

❖ 70% من الحالات ،

❖ الانحلال غالبا داخل النسيج ،

❖ غالبا أساسيا أو ثانوي في إطار أمراض مناعية ذاتية أو في إطار أمراض تكاثيرية لمفاوية (لمفومات ، CLL ، IMN ، MM ، فالدينشتروم...) أو خباثات أخرى أو فيروسية (CMV) ..

❖ على لطاخة الدم المحيطي : كريات حمر مكورة، تشاهد في ثلث الحالات قد تصل نسبتها على اللطاخة إلى 100%

❖ قد تشاهد ضخاماتحشوية (كبد ، طحال، عقد لمفاوية)

❖ يستجيب عادة بشكل جيد على الستيروئيدات حيث تكون الخط العلاجي الأول ، و في حال الفشل يلجأ للأدوية الكابتة للمناعة و استئصال الطحال.

▪ **أضداد باردة** فعالة بدرجة حرارة 22 أو أقل

بييلة الخضاب الانتيايبي البردية PCH، الأضداد هنا ذاتية باردة ، من نمط IgG، تسمى أضداد-Donath

❖ وهي غالبا IgM

Landsteiner

ويميز اختبار أضداد Landsteiner- ال PCH عن

❖ تمثل 30 % من الحالات،

داء ال اصابات المتأثرة المزمنة

❖ الانحلال غالبا داخل الأوعية ، حيث يتطلب تعيين الممنه ،

❖ أشيع عند الأطفال ، أما داء الرصاصات الباردة المزمن فهو أشيع عند المسنين

❖ غالبا تالي لإنتانات خاصة عند الأطفال (بالميكوبلازما ، EBS، الحصبة ، النكاف) أو

تالي لإنتانات لمفاوية ببنية (لمفومات ، داء فالدينشتروم...)

❖ على لطاخة الدم المحيطي : تراص الحمر بشكل عناقيد العنب

❖ العلاج بالكورتيزون و استئصال الطحال قليل الفعالية ، قد يلجأ لل : Rituximab

Anti CD20 لكن قابلية النكس واردة ، و الاستفادة منه حسب الحالة.

الموجودات السريرية

ممکن أن تبدأ الأعراض بشكل مفاجئ و تتظاهر بترفع حروري ,قشعريرة , آلام بطنيه حدوث
يرقان هام مع بيلة الهيموغلوبيين و هي تعكس انحلال شديد داخل الأوعية
في أغلب الحالات تظهر الأعراض تدريجيا و تتضمن أعراض و علامات فقر الدم. مع ضخامة
طحالاً و اللون تحت ليرقاني

غالبا يتطور المرض على الأغلب نحو الإزمان مع فترات من التحسن و النكس

يطلق على ترافقه مع نقص الصفيحات بالمناعة الذاتية متلازمة EVANS

الموجودات المخبرية

موجودات فرط الانحلال الدموي و زيادة نشاط النقي

- ✓ فقر دم سوي الحجم , سوي الصباغ , MCV مرتفع قليلاً
 - ✓ اختلاف حجوم ، اختلاف أشكال، تعدد اصطباغ polychromasia
 - ✓ زيادة الشبكيات
 - ✓ لطاخة الدم المحيطي وجود الكريات الحمر المكورة وأحياناً الأرومات الحمراء
 - ✓ بزل نقي العظم تظهر فرط تنسج الكريات الحمر و يفيد في دراسة أشكال اللمفاويات خاصة في إطار البحث السببي عن متلازمة تكاثرية لمفاوية
 - ✓ الكريات البيض عدد طبيعي مع احتمال زيادة تفصص العدلات مع زيادة نقوية الدم(أشكال غير ناضجة للكريات)
 - ✓ الصفيحات : عدد طبيعي أو زائد بشكل خفيف
- المشعرات الكيماوية الحيوية :
- ✓ زيادة البيلروبين الغير مباشر
 - ✓ زيادة LDH
 - ✓ نقص الهابتوغلوبيين قد يصبح شبه معدوم في الانحلال الشديد داخل الأوعية
 - ✓ ارتفاع حديد المصل و الفيريتين،
 - ✓ ارتفاع يوروبيلينوجين البول و ستيركوبيلينوجين البراز خاصة في الانحلال داخل النسيج

الاختبارات المخبرية

اختبار كومبس المباشر :



لكشف وجود الأضداد على سطوح الكريات الحمر: غالباً: من نمط IgG بمفرده أو IgG مع المتمة أو المتمة لوحدها أو IgM مع المتمة

اختبار كومبسالا مباشراً:

لكشف وجود الأضداد في مصل المريض ، يسمح بتحديد خصوصية الضد و كميته (بعض المصل مع مجموعة كريات حمر Panel معروفة النمط الظاهري

اختبار الشطف Elution:

عبر فصل الأضداد المتثبته على الكريات الحمر بالحرارة أو الكحول ، ثم توضع بتماس مجموعة معروفة من النمط الظاهري.

جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

عوز G6PD

تحتوي الكرية الحمراء حوالي 100-300 أنزيم وأهمها G6PD، PK

غاية هذه الأنزيمات هي المحافظة على هيموغلوبين الكرية الحمراء وبروتيناتها في حالة مرجعة وفعالة، فعند نقص تركيز هذه الأنزيمات تصبح وقاية الكرية الحمراء من العوامل المؤكسدة ضعيفة، لذلك عند تعرضها لأحد المؤكسدات سوف يتأكسد الهيموغلوبين الى ميثيموغلوبين الذي يتخرب ويترسب بشكل جسم صغير يقال له جسم هاينز Heinz body . تستمد الكرية الحمراء الطاقة اللازمة لها من استقلاب الغلوكوز الذي تحوله إلى لاكتات بفضل هذه الأنزيمات ويتم ذلك بأحد طريقتين:

الطريق الهوائي ويسمى Pentose phosphate shunt ويقوم به أنزيم G6PD الذي يزود الكرية الحمراء ب 90% من الطاقة اللازمة لها.
الطريق اللاهوائي ويسمى Embden meyerhof pathway ويقوم به أنزيم PK الذي يزود الكرية الحمراء ب 10% من الطاقة اللازمة.

ويؤدي استقلاب الغلوكوز إلى تشكيل الـ ATP, NADH, NADPH حيث الـ NADH هو تميم أنزيمي لـ Methemoglobin reductase الضروري للحفاظ على الخضاب في حالة مرجعة فعالة، NADPH تميم أنزيمي للـ Glutathione reductase الذي يؤدي دورا في تدمير البيروكسيد والمواد المؤكسدة التي تعتبر سامة للخلية، ATP مصدر للطاقة في الخلية.

عوز أنزيم G6PD

- ✓ هو اضطراب أنزيمي شائع حيث يبلغ عدد المصابين به حوالي 400 مليون شخص حول العالم، ويكون أكثر انتشارا " في افريقيا، اسيا، وبعض أجزاء البحر الأبيض المتوسط.
- ✓ هو عوز وراثي من نمط الاضطراب الجيني مرتبط بالصبغي الجنسي (X) على شكل صاغر، ويكون إما متمائل اللواقح أو متخالف اللواقح (انتشاره كبير)
- ✓ تكثر الإصابة به عند الذكور وتقل عند الإناث لامكانية معاوضة الصبغي الآخر (X) عند الإناث عمل الصبغي الطافر.

أنماط الانحلال: حسب WHO:

- Class I: شديد، الفعالية > 2%، انحلال مزمن
- Class II: شديد، الفعالية 2-10%، متقطع (نوب انحلال)
- Class III: خفيف أو متوسط، الفعالية 10-60%، متقطع



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

Class IV: طبيعي، 60-100%، لا انحلال ولا أعراض

Class V: الفعالية حتى 150% لا انحلال ولا أعراض، عيار الأنزيم زائد

العوامل المحرضة: تبدأ النوبة الانحلالية وسطياً بعد 1-3 يوم من التعرض للمرض:

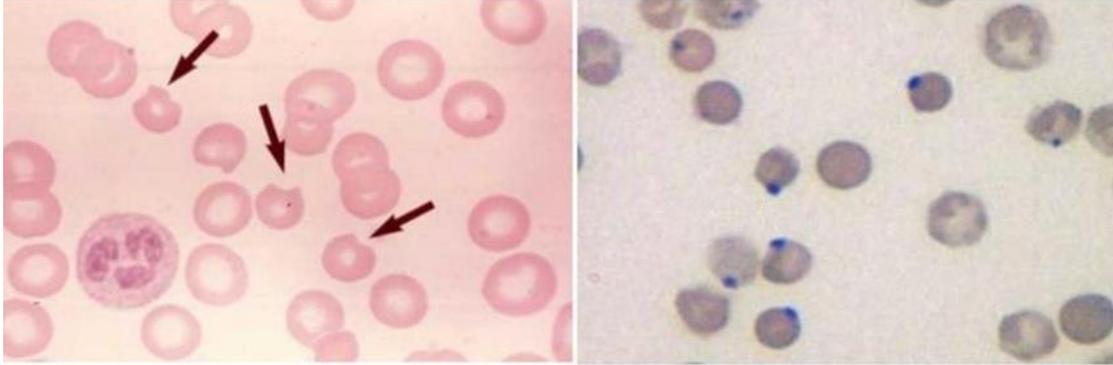
- السبب الأشيع لتحريض النوبة هو الانتانات (بعد 2-4 يوم): سالمونيلا، ليجيونيلا، E. coli، التهابات الكبد- الانفلونزا، فيروسات (CMV, EBV)
- الأغذية: وهي ثاني أشيع سبب (5-25%) حيث تبدأ النوبة بعد 8-24 ساعة: وأهمها الفول وبشكل أقل فصيلة البقوليات المشابهة لها
- الأمراض الحادة: الحمض الخلوي السكري
- الأدوية: NSAIDs، السلفا، الأسبرين، الكلورامفينيكول، نيتروفينيتوئين، فيتامين C وفيتامين K، أدوية الملاريا (لا علاقة للجرعة بالانحلال)

الأعراض:

- غالبية المرضى غير عرضيين
- انحلال داخل الأوعية
- آلام عامة، شحوب
- اضطرابات هضمية (اقياء، اسهالات)
- بيلة دموية
- أخطر المضاعفات: القصور الكلوي الحاد بسبب أسطوانات الهيموغلوبين.

التشخيص المخبري

- ✓ التشخيص الأكيد: معايرة الأنزيم بعد 9 أسابيع من النوبة على الأقل
- ✓ يمكن تحريض تشكيل أجسام هاينز بإضافة Acetyl Phenylhydrazine إلى عينة الدم خارج أوقات النوبة (يبقى هذا اختبار مسحي)
- ✓ يوجد اختبار مسحي آخر fluorescence spot of Beutler
- اللطاخة الدموية: خلال النوبة
- كريات حمراء (Bite, purse, horns) معضوطة، شبحية و مجزأة
- أجسام هاينز بكثرة وارتفاع نسبة الشبكيات 15-20%



Bite cells

Heinz bodies

■ **CBC:** خلال النوبة

■ انخفاض قيم Hb -RBC -HCT

■ **معايرة انزيمية:**

■ **تتم خارج نوبة الانحلال**

■ خلال النوبة 1- استبدال الكريات الحمر الناضجة بالفتية

■ 2- ارتفاع نسبة الشبكيات

■ 3- زيادة الفعالية الانزيمية

■ نقص الهابتوغلوبين- ارتفاع LDH - ارتفاع البيليروبين غير المباشر

العلاج:

■ نقل الدم في حال الخضاب أقل من 8 غ/دل

■ إمامة جيدة للحفاظ على إدرار بولي (80-100 مل/ساعة) ويجب مراقبة وظائف الكلية يومياً خلال النوبة الانحلالية

■ وقائي: تجنب العوامل المؤكسدة / الإنتانات

■ في الحالات الخفيفة والمتوسطة يجب إعطاء الحديد لزيادة حاجة النقي له وهو الشكل الانحلالي الوحيد الذي يعطى فيه الحديد ويعطى المريض فولات وقائياً.

■ في الحالات الاستشفائية الشديدة: الكورتيزون والأمينوغلوزيد ومثبطات المناعة في حال كان المحرض دواء أو انتان شديد

■ في حال استمرار انخفاض الخضاب يتم نقل دم واستئصال الطحال وقد يعطى EPO لزيادة إنتاج الحمر في المرضى الذين لديهم مشاكل كلوية



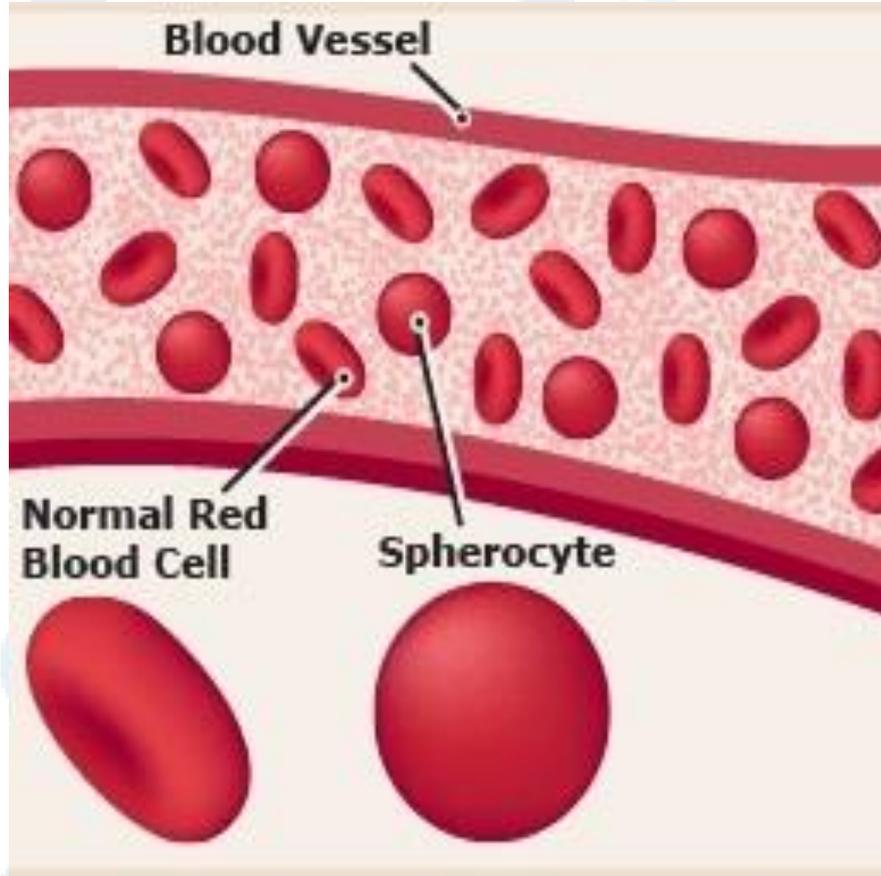
جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

تكور الحمر الوراثي

Hereditary Spherocytosis

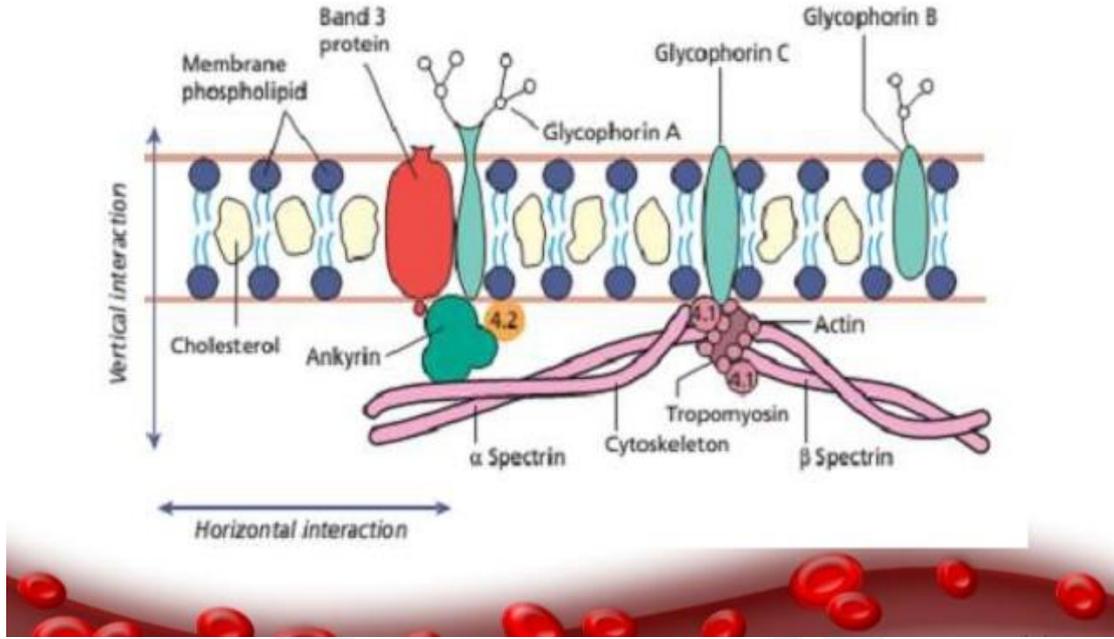
تعريف:

- ❖ هو مجموعة من الطفرات الوراثية التي تنتقل كصفة جسدية قاهرة (75% من الحالات)
- ❖ أشيع فاقات الدم الانحلالية بسبب شذوذ في غشاء الكرية الحمراء



المنارة
MANARA UNIVERSITY

بنية غشاء الكرية الحمراء:



الإمراضية:

قد يكون الاضطراب في:

- البروتينات العابرة للغشاء
- البروتينات الهيكلية الداعمة للغشاء الخلوي (خلل وظيفتها او في ارتباطها مع الهيكل الخلوي)

Spectrine ▶

Ankrine ▶

Protein 4,2 ▶

الخلل في وظيفة البروتينات الهيكلية الداعمة للغشاء الخلوي او الشذوذ في الارتباط البروتيني الشحمي

1. تفقد الكرية الحمراء أجزاء من غشائها الليبيدي (مساحة السطح بالنسبة للـ Na^+ و K^+) تفقد الشكل الطبيعي مقعر الوجهين و تصبح كروية

2. تحدث اضطرابات شاردية حيث K^+ و Na^+ داخلة تعاني من التجفاف (يصلح الاضطراب بإعطاء الجلوكوز حيث تحتاج للطاقة ATPase)

3. في الطحال: تحطم الحمر الطبيعي 40 ثانية بينما تحطم المكورة 15-150 دقيقة
 تطاول زمن تماسها مع بالعات الطحال التي تلتهم الحمر القاسية و pH الموضعي
 يحرض ضياع الغشاء من قبل الكرية الحمراء ↓

سريرياً:

مظاهر متنوعة

➤ انحلال الدم : الأهم

1. فقر دم (Hb 12-9 g/dL)

2. ↑ شبكيات

3. حصيات مرارية

4. بريقان

5. ضخامة طحال

➤ 5 – 10 % من الحالات يحتاج علاج فعال مثل نقل الدم أو استئصال الطحال

➤ شدة المرض :

○ لا عرضي 20 %

○ خفيف أو متوسط 70 %

○ شديد 10 %

➤ حسب نسب :

○ Hb < 6

○ ≥ 3 البيلروبين

○ ≥ 10 الشبكيات

مخبرياً:

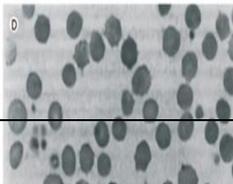
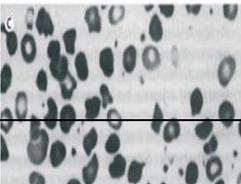
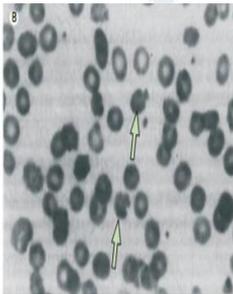
(1) لطاخة الدم المحيطي

▶ كريات مكورة صغيرة بقطر صغير على اللطاخة ولكن CV

▶ فاقدة للشحوب المركزي في الحالات الشديدة

▶ شكل الفطر (عوز في Band 3)

Spherocytosis
 Mushroom-shaped
 Acanthocytes
 stomatocytes





جَامِعَة
الْمَنَارَة
MANARA UNIVERSITY

▶ Acantocytes (عوز في السبكترين)

▶ فاغرة أو فموية (عوز في Protine2-4)

▶ خلايا هدفية بعد استئصال الطحال

▶ أجسام هاول جولي

▶ لا يستطب بزل النقي إلا عند الشك بوجود نقص أرومات حمر حادة



(2) مشعرات الانحلال :

▶ ↑ البيلروبين

▶ ↓ الخضاب

▶ ↑ LDH

(3) مشعرات الحمر :

▶ MCV طبيعي أو مرتفع قليلا

▶ ↑ MCHC : 35-42 g/dl

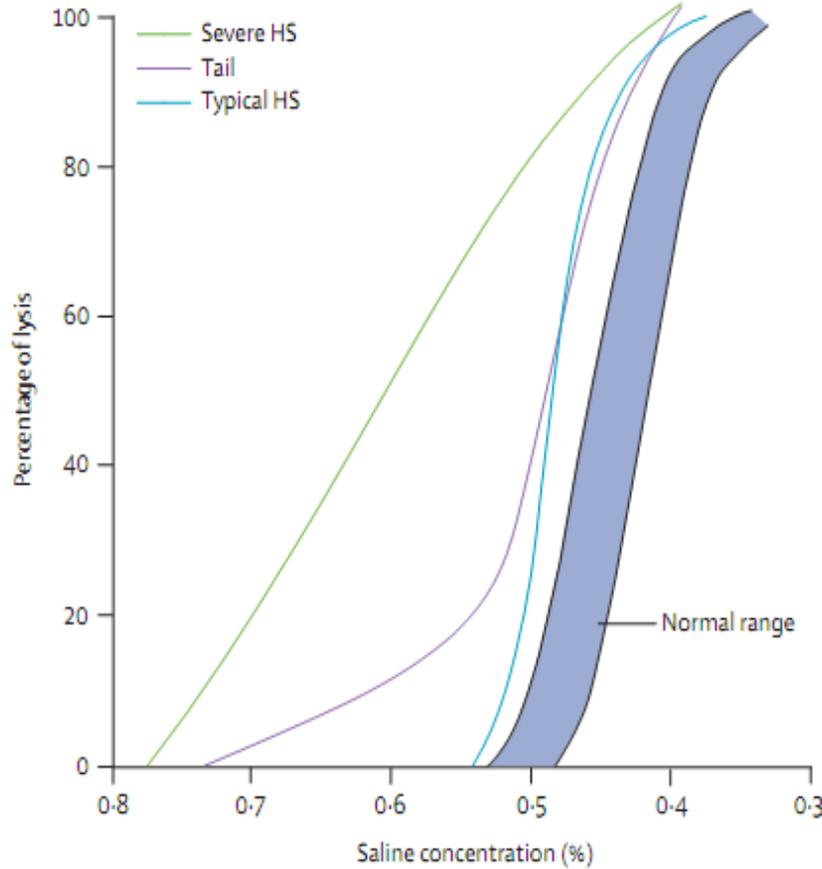
▶ ↑ RDW

جَامِعَة
الْمَنَارَة
MANARA UNIVERSITY

الاختبارات النوعية:

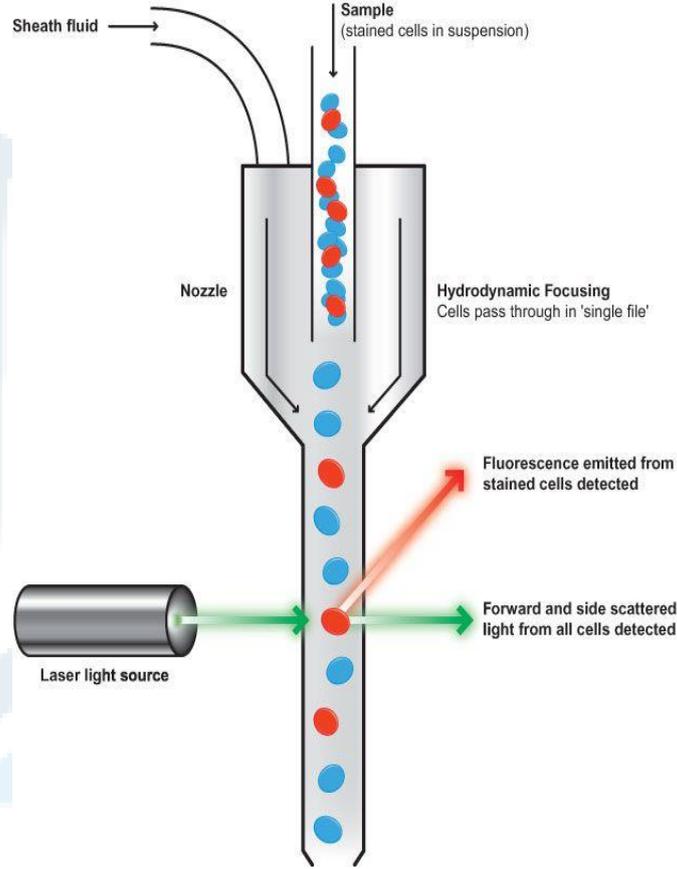
❖ اختبار الهشاشة الحلوية Osmotic fragility

- ✓ توضع الكريات الحمراء في سلسلة من المحاليل الملحية متناقصة التركيز
- ✓ يبدأ الانحلال في محلول ملحي بتركيز 0.7% اما الكريات الحمراء الطبيعية تنحل بتركيز 0.5%
- ✓ اختبار سهل لكنه يفتقد للحساسية والنوعية



❖ EMA Flow Cytometry

- ▶ صبغ متألق يرتبط إلى البروتينات العابرة لغشاء الحمر (Band3)
- ▶ يحضن دم المريض مع EMA ويقاس التألق
- ▶ يبدي المرضى انخفاض في التألق (25-35% مقارنة مع الكريات الطبيعية)
- ▶ الاختبار الأدق



❖ اختبار الانحلال الذاتي Autoheemolysis Test

- ✓ يعتبر اختبار حساس نسبياً، لا يُجرى بشكل روتيني، وقت أطول
- ✓ عندما تحضن الكريات الحمراء لمدة 48 ساعة، تنحل الكريات الطبيعية تدريجياً بينما تنحل الكريات المكورة بشكل أكبر
- ✓ الكريات الطبيعية تنحل 1-2% > 5%
- ✓ الكريات المكورة تنحل 5-20%

SDS-PAGE ❖

✓ يكشف العوز في بروتينات الغشاء

Protein	
SDS-PAGE band 1	α -spectrin
SDS-PAGE band 2	β - spectrin
SDS-PAGE band 2.1	Ankyrin-1
SDS-PAGE band 2.9	β -adducin
SDS-PAGE band 3	Band 3 (AE1)
SDS-PAGE band 4.1R	Protein 4.1
SDS-PAGE band 4.2	Protein 4.2

التشخيص التفريقي:

فقر الدم الانحلالي المناعي	تكور الحمر الوراثي
كريات مكورة	كريات مكورة
تزداد الهشاشة الحلولية	تزداد الهشاشة الحلولية
كومبس إيجابي	كومبس سلبي
	قصة عائلية

المضاعفات:

1. حصيات مرارية : 50 % من الحالات
2. نوبات انحلاية : أكثر شيوعا
 - ▶ غالبا تحدث لدى الأطفال (+الأمراض الفيروسيّة, غالبا خفيفة, لا تحتاج إلى علاج)
 - ▶ تكون النوبات اللاتنسية مرافقة للإصابة ب Paravirus Big حيث يثبط نقي العظم وبشكل خاص Erythropoietic progenitor cell انخفاض تعداد الشبكيات رغم وجود فقر دم شديد
 - ▶ تشاهد نوبات الأرومات الحمر عند زيادة الحاجة (حوامل، أطفال) والوقاية - إعطاء الفوليك

3. تقرحات الساقين

العلاج:

- ❖ الحالات الخفيفة لا تحتاج إلى علاج
- ❖ الحالات المتوسطة والشديدة : (نقل دم حيث يحتاج المريض إلى نقل دم متكرر في الحالات الشديدة) + خلب الحديد + حمض الفوليك
- يفيد استئصال الطحال عندما يصبح المريض معتمدا على نقل الدم والهدف منه :
 - ▶ إطالة عمر الكريات الحمر في الدم المحيطي
 - ▶ منع تشكل الحصيات الصفراوية
 - ▶ لا يفضل استئصال الطحال إلا اذا دعت الحالة السريرية (حصيات مرارية ، قرحات ساقين ، تأخر نمو)
 - ▶ يعطى اللقاح والبنسلين وقائيا لتقليل خطر إنتان الدم والموت بالمكورات العقدية والرئوية بعد استئصال الطحال
 - ▶ الرضع والأطفال هم الأكثر خطورة لإنتان الدم (يؤجل استئصال الطحال لعمر 8-10 سنوات)
 - ▶ بعد استئصال الطحال
 - ▶ مستوى الخضاب الطبيعي
 - ▶ لمستويات البيلروبين
 - ▶ تصحح فقر الدم
 - ▶ تبقى الكريات المكورة ولكن مدة حياتها تعود طبيعية تقريبا
 - ▶ تقل الحاجة لنقل الدم ومعدل حدوث الحصيات الصفراوية
 - ▶ يبقى اختبار EMA إيجابي
 - ▶ تظهر أجسام هاول جولي بعد (2-3) أشهر من استئصال الطحال



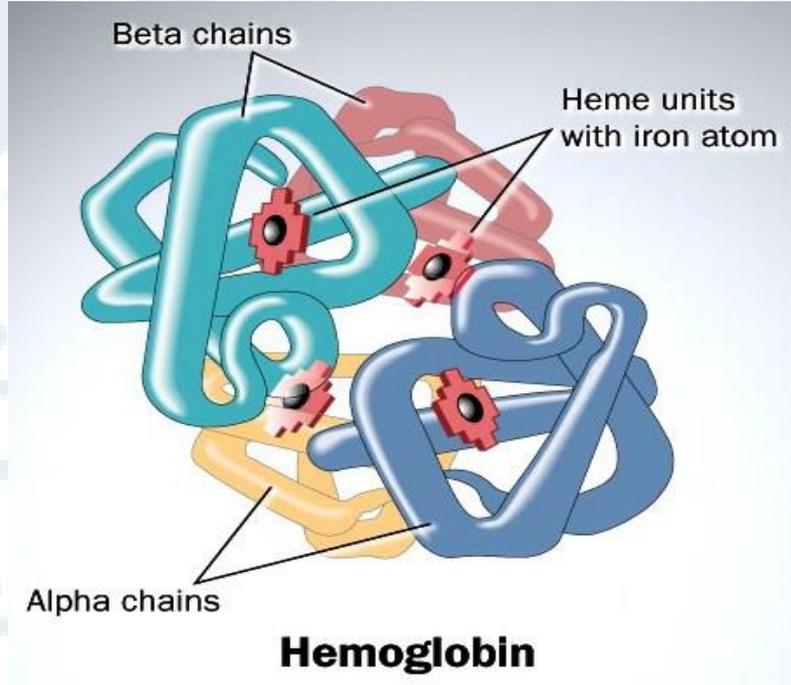
جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

اعتلالات الخضاب

Hémoglobinopathies

تركيب جزيء الخضاب:

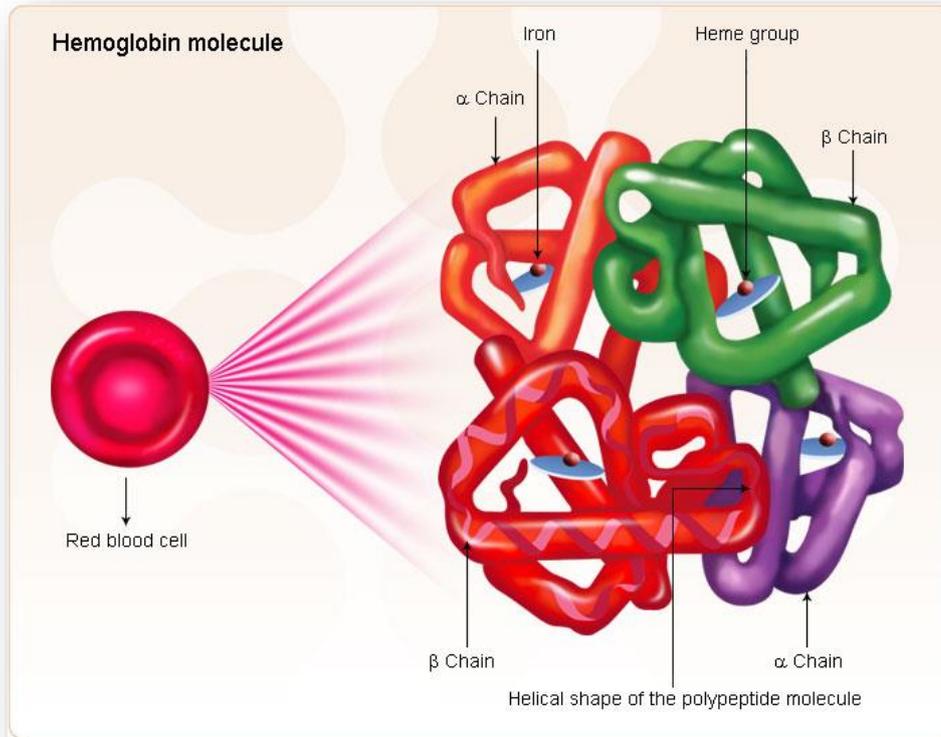
- ✓ خضاب الدم ذو وزن جزيئي حوالي 64.500
- ✓ يتألف جزيء الهيموغلوبين من 4 سلاسل ببتيد تسمى الغلوبين ($2\alpha+2 \text{ non } \alpha$) ، كل منها مرتبط ب جزيئة هيم (4 جزيئات هيم)
- ✓ يتألف جزيء الهيم من 4 حلقات بيرولية و ذرة حديد ثنائي Fe^{++}
- ✓ تتألف كل سلسلة α من 141 حمض أميني ترتبط مع بعضها بروابط ببتيدية وفق تسلسل محدد أما كل سلسلة β (δ أو γ) فتتألف كل سلسلة من 146 حمض أميني ترتبط مع بعضها بروابط ببتيدية وفق تسلسل محدد .



MANARA UNIVERSITY



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

تركيب ال خضاب ال طبي عي ع ال هب ال غ $2\alpha + 2\text{non}\alpha$

95.6%	$2\alpha + 2\beta$	الخضاب A
2 – 3.5 %	$2\alpha + 2\delta$	الخضاب A2
1% >	$2\alpha + 2\gamma$	الخضاب F

العوامل المؤثرة على ألفة الخضاب للأوكسجين:

➤ Po_2

➤ 2,3- DPG ترتبط بال Hb بشكل تنافسي مع ال O_2

2,3 دي فوسفو غليسريد ، ناتج عن استقلاب السكر في الكريات الحمر ، يزداد تركيزها على مستوى النسيج فترتبط بالأوكسجين و تقل ألفة الخضاب له في حين يحدث العكس على مستوى الرئتين حيث يرتفع الضغط الجزئي للأوكسجين.

➤ PH نقص ألفة الخضاب للأوكسجين مع نقص ال PH (على مستوى النسيج)

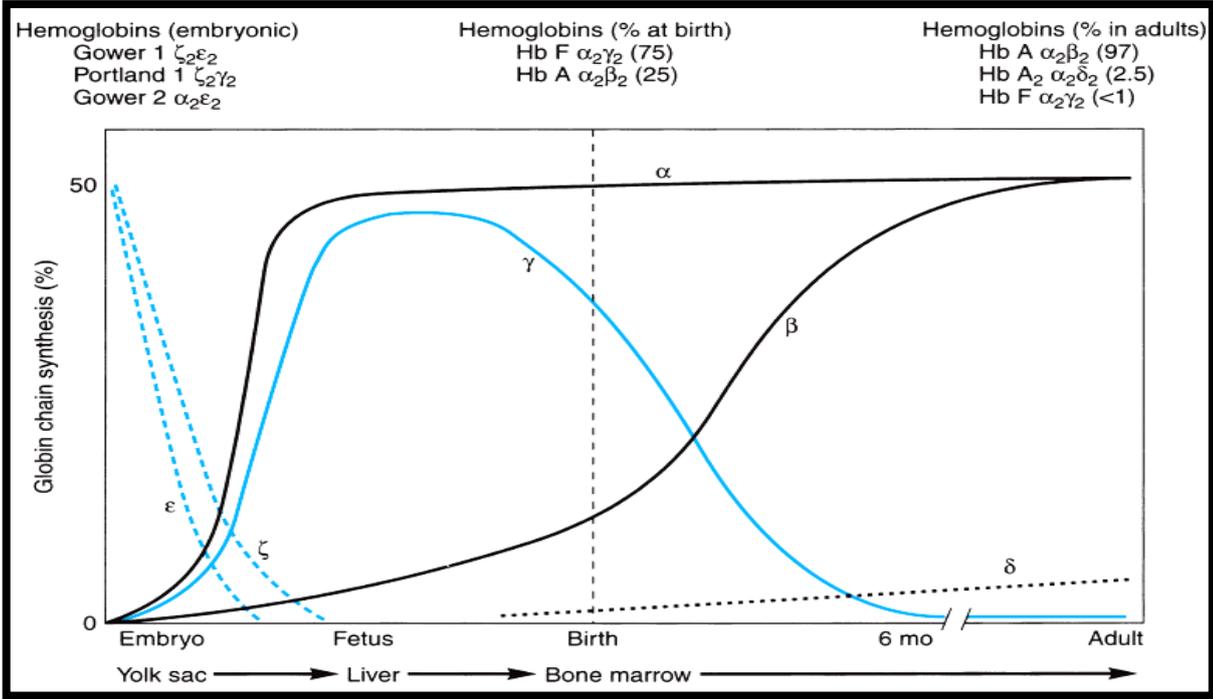
فعل Bohr : نقص ألفة الخضاب للأوكسجين على مستوى النسيج بسبب ارتفاع الضغط الجزئي لثاني أوكسيد الكربون و ازدياد حموضة الوسط.

في الحياة الجنينية :

بعد 10 أسابيع من الحمل ال epsilon تصبح غاما و ال Zeta تصبح ألفا



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



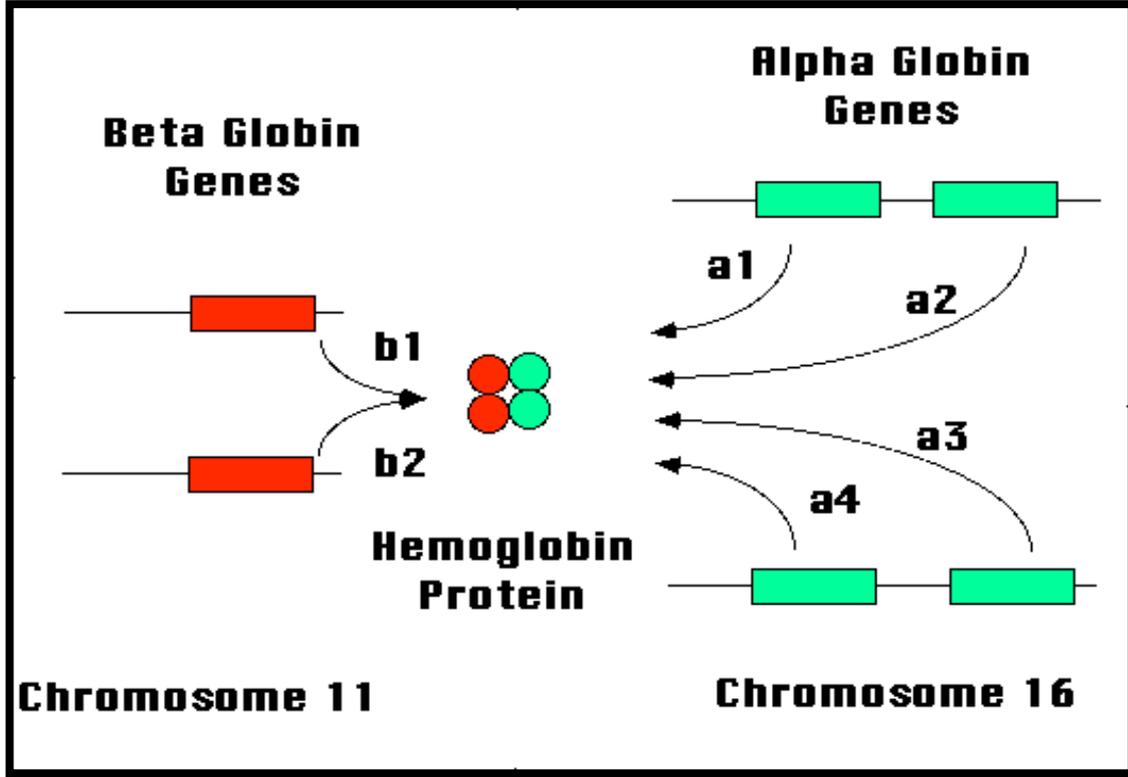
شذوذات الخضاب :

كمية : متلازمات التلاسيما

كيفية : خضابات شاذة

✓ و لكن يتداخلان مع بعضهما و قد تتظاهر العيوب الكمية بنفس تظاهرات الشذوذات
الكيفية .

جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



الخضابات الشاذة :

1. الأنواع ذات التظاهرات السريرية الكبرى : HBS (الشعب الإفريقي) HBE (جنوب شرق آسيا)
2. الأنواع الأقل شدة لكن موجودة : HbC ، O-Arab ، D-Punjab (لوحدها لها تأثير مرضي ضعيف ، لكن مع ال HbS لها تظاهرات سريرية كبرى) .

الهيموغلوبين s :

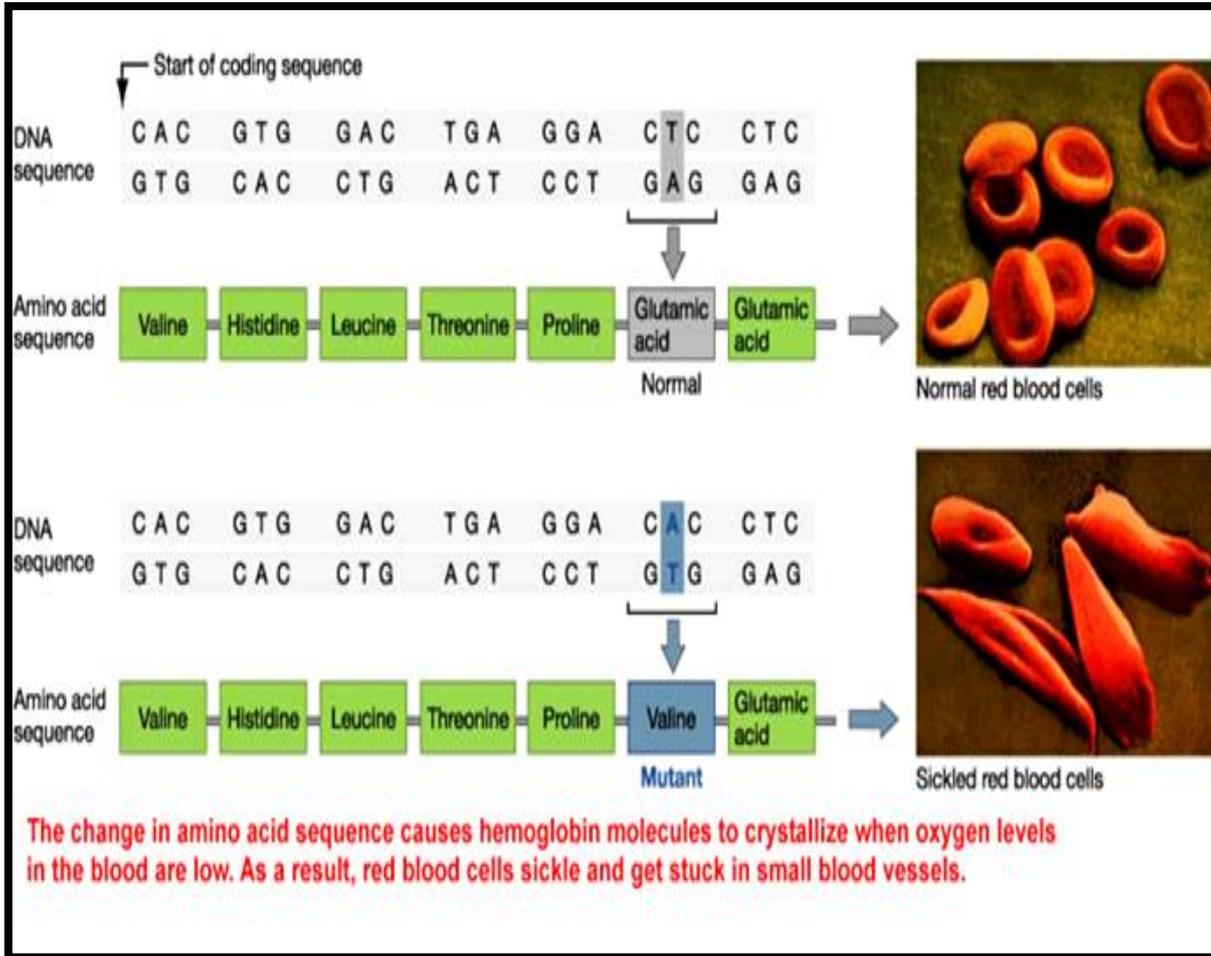
انتشار الهيموغلوبين s

إفريقيا الاستوائية , الشرق الأوسط , الهند،

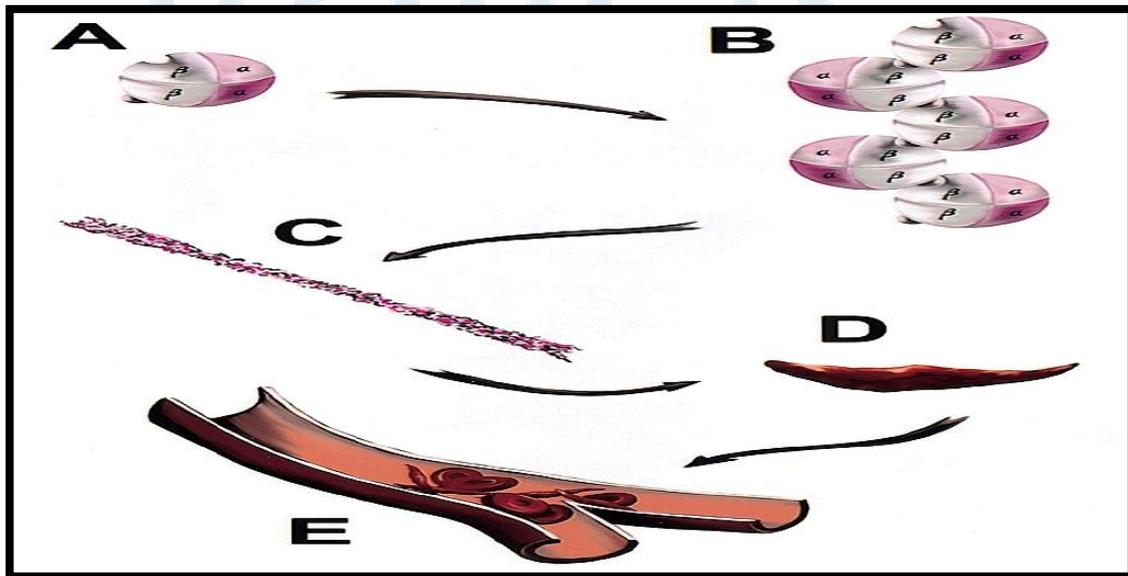
الطفرة : طفرة في سلسلة الغلوبين بيتا بحيث يحل الحمض الأميني فالين محل الحمض الأميني غلوتاميك في الموقع السادس من السلسلة البروتينية

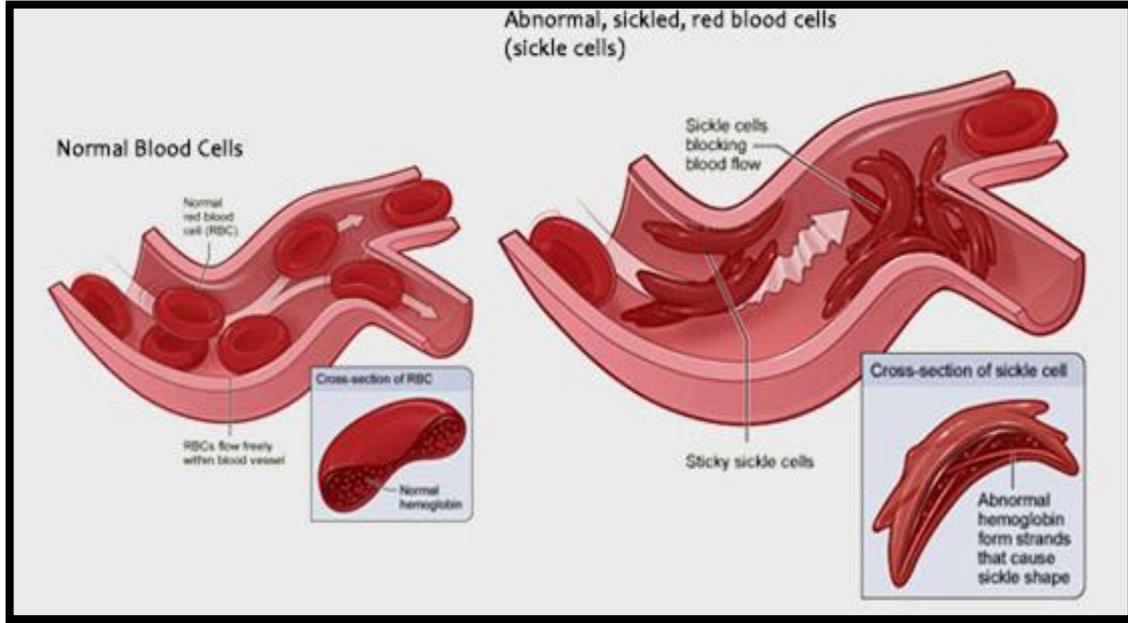
VALINE ←

GLUTAMIQUE



الهيموغلوبين s : التبلر و تمنجل الحمر





في وسط ناقص الأكسجة ، يتبلمر الخضاب S ويترسب في الكرية الحمراء مؤديا إلى تغير شكلها بحيث يزداد قطرها على المحور الطولي و تأخذ شكل المنجل ، مما يمنعها من العبور في الأوعية الصغيرة و تشكيل خثرات سادة للأوعية لذلك فإن التظاهرات الرئيسية للمنجلي هي الحوادث الإقفارية السادة للأوعية و الاختشاءات الوعائية.

فقر الدم المنجلي : التظاهرات السريرية :

➤ فقر دم انحلاي مزمن مع فترات اشتداد حادة

➤ ظواهر وعائية انسدادية

➤ التعرض للإنتانات الجرثومية

المظاهر السريرية الرئيسية:

☐ منجلي متخالف اللواقح أو خلة المنجلي : غير ظاهر ، سجلت عدة حالات من النوبات المنجلية من نمط احتشاء طحالي في حالات شديدة (ارتفاعات و تمرين فيزيائي شديد).

☐ منجلي متماثل اللواقح S/S :

➤ تظهر الأعراض عدة أعوام بعد الولادة ، أحيانا حتى 2 إلى 4 أعوام

➤ نوب من التمنجل تؤدي لحوادث إقفارية حادة : غالبا سادة للأوعية و مؤلمة (العوامل المؤهبة : تجفاف ، حماض ، ارتفاع حرارة ، إنتان ، نقص أكسجة ، مشاكل تنفسية ،التعرض للبرد)

➤ الاختلاطات المزمنة :

- الاحتشاءات الوعائية
- رئوية : متلازمة الصدر الحاد : الأشيع في فقر الدم المنجلي
- عظمية : آلام عظمية (متلازمة اليد و القدم) ، النخرة العقيمة في رأس العضد و رأس الفخذ، ذات عظم و نقي بالسالمونيلا، تقرحات الطرفين السفليين...
- دماغية
- كلوية : تنخر حليمات الكلية (بيلة دموية ، قصور كلوي عند البالغين)
- القضيبي : نعوظ دائم مؤلم .
- صماوية : تأخر نمو
- عصبية حسية

➤ الطحال : نوب تشظي الطحال (انسداد وريدي حاد) ←
مؤلمة حادة

ثم لا طحالية وظيفية أو ضمور الطحال أو استئصال الطحال الذاتي في عمر 3 إلى خمس سنوات بسبب الاحتشاء الطحالي : (تبدأ الاحتشاءات الأولى للطحال في عمر 18 إلى 36 شهراً)
□ متلازمة فقر الدم : شحوب جلدي مخاطي، لون بني داكن.

الداء المنجلي : الاختلاطات

- تأخر التطور الروحي الحركي
- الإلتانات المتكررة
- ارتفاع التوتر الرئوي و القلب الرئوي
- زيادة حمل الحديد : بشكل أقل توترا منه في التلاسميا
- النوب اللاتنسية : حيث تنكسر المعاوضة عند الإصابة بفيروس B19 paravirus المسبب ل لا تنسج النقي.

□ الأسباب الرئيسية للوفاة : الملاريا / الحساسية المرتفعة للإنثانات، خاصة المكورات
الرئوية و الهيموفيليس، بالمقارنة مع اللاتحالية الوظيفية المتدرجة المؤدية لضمور
طحال التي قد تبلغ الذروة في عمر 6 إلى 8 سنوات

التشخيص المخبري :

□ HbS/S فقر الدم المنجلي متماثل اللواقح

1. CBC : فقر دم 7-9 g/dL سوي الصباغ سوي الحجم ، متجدد : الشبكيات 200-400 G/L

2. الطاخة : وجود ثابت للكريات الحمر المنجلية (5-15%) و بعض الكريات الحمر
قاربية الشكل و (10-30%) خلايا هدفية، اختلاف حجوم ، اختلاف أشكال، وجود
أرومات حمر (0-20%) ، أجسام هاول جولي تظهر بعمر 3 إلى 4 سنوات و بكمية
مهمة من 6 إلى 10 سنوات .

- البيض : عدد طبيعي و أحيانا زائد لصالح العدلات
- الصفائح : عدد طبيعي
- سرعة التثفل : طبيعية أو ناقصة .

3. اختبار الحلولية Test ITANO : + : عكر بوجود وسط ناقص الأكسجة ، يثبت
ضعف انحلال ال HbS في وسط ناقص الأكسجة.

4. اختبار Emmel : + دم + ميتايبسلفيت الصوديوم ————— تنهجل الحمر

5. رحلان الخضاب : HbA : 0%

HbS: 80_95%

HbA2 : 2-3,5%

HbF : 1-10%

□ فقر الدم المنجلي متخالف اللواقح HbA/S :

1. CBC : طبيعي

2. الطاخة : شكل الحمر طبيعي.

3. اختبار الحلولية و اختبار ميتايبسلفيت الصوديوم : إيجابي.

4. رحلان الخضاب : HbA : 55-70%

HbS : 30-45%

ملاحظة : أن مصاب مريض منجلي متمائل اللوفاح نقل له دم قد يظهر منجلي متخالف اللوفاح
** في جميع شذوذات الخضاب يكون تأكيد التشخيص بإجراء 3 طرق تشخيصية مختلفة للنمط
الظاهري واحدة منها على الأقل تمثل طريقة رحلان كهربائي :

- رحلان الخضاب على pH قلوي أو حمضي
- FIE التبئير النقطي متعادل الشحنة ، يسمح بكشف الأجزاء القليلة من $HbS > 10\%$
- رحلان الخضاب الشعري

**تقنيات الكروماتوغرافيا : RT-HPLC و HPLC

لاختبارات المتخصصة (الثبات ، الحلولية ITANo ، التمنجل Emmel ، Betke)

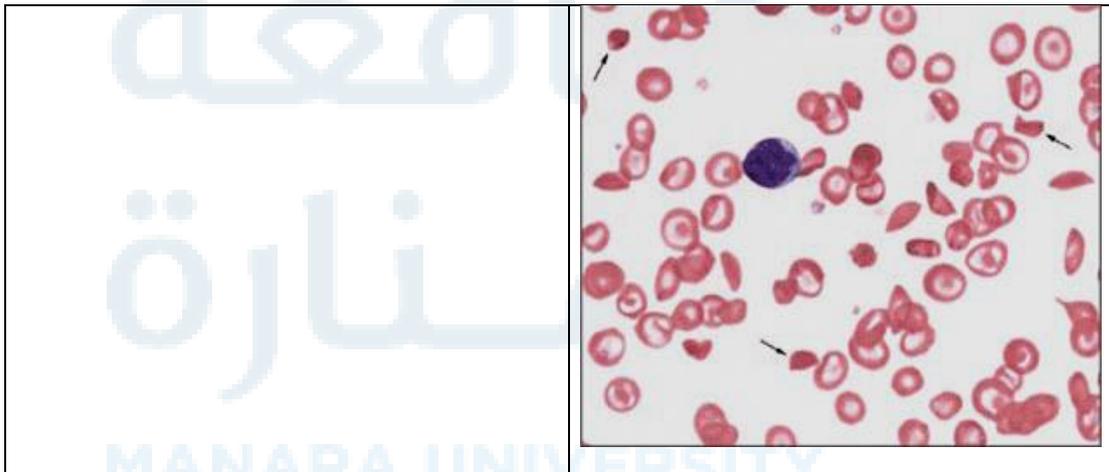
↓
الخضاب F

الهيكل و بين s رحلان الخضاب

	Hb	HbA	HbS	HbF	HbA2
S Homozygote	6-11	0	80-95%	5-20%	✓
S/B+	9-12	1-25%	55-90%	5-15%	✓
S/B0	7-11	0	80-90%	5-15%	✓
S/PHHF	N لا عرضي	0	$\geq 70\%$	15-35%	✓

	داء منجلي شديد	داء منجلي متوسط	داء منجلي خفيف	داء منجلي خفي
S/S	+	-	-	-
S/B0	+	-	-	-
S/B+	شديدة	متوسطة+ (6-15)% HbA	صغرى+	-
S/PHHF	-	-	-	+
S/C	-	+	-	-
S/E	-	-	+	-
S/α أو أنماط أخرى	-	+	+	+

الهيموغلوبين s : لطاخة دم محيطي



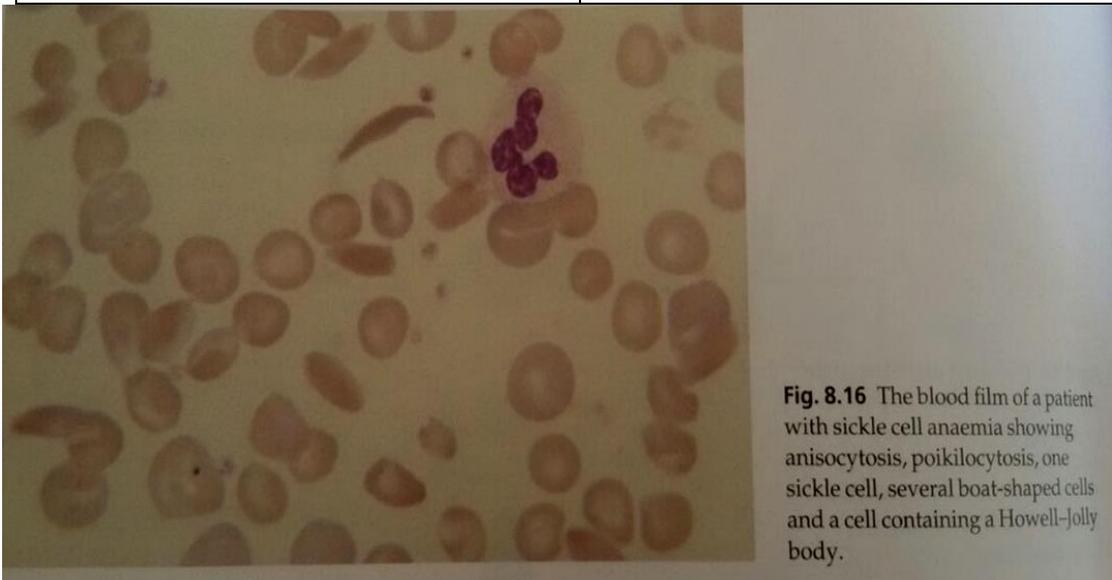
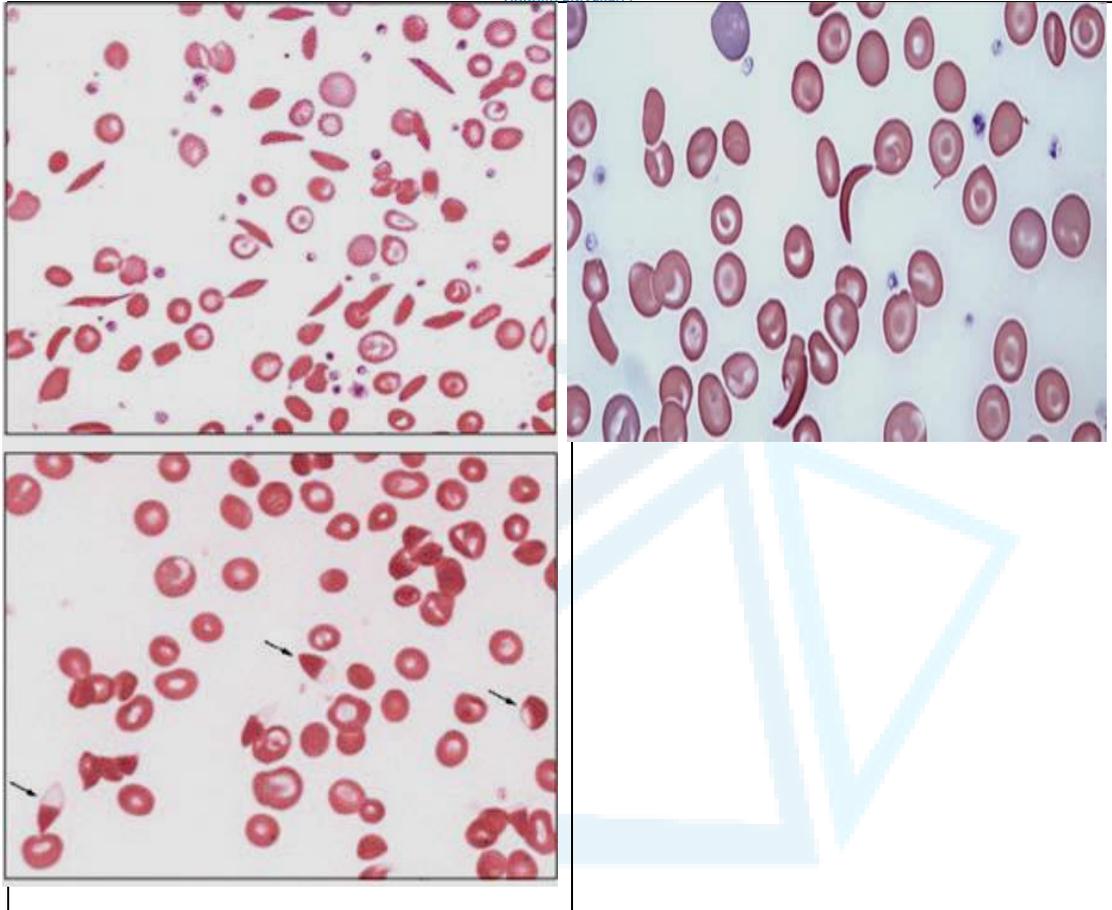


Fig. 8.16 The blood film of a patient with sickle cell anaemia showing anisocytosis, poikilocytosis, one sickle cell, several boat-shaped cells and a cell containing a Howell-Jolly body.

الهيموغلوبين s + خلة التلاسيميا β : نطاخة دم محيطي

الهيموغلوبين s :

- في طرق تشخيص النمط الظاهري لا يمكن تمييز الـ HbS/S عن الـ HbS/B θ thal وهنا لا بد من اللجوء للبيولوجيا الجزيئية
- عند ترافق فقر الدم المنجلي مع التلاسيميا B قد نلاحظ ضخامة الطحال و صغر حجم الحمر مع كريات دمعية على اللطاخة و نادرا ما تشاهد الخلايا المنجلية.
- عند ترافق فقر الدم المنجلي مع التلاسيميا α تقل كمية السلاسل α المنتجة و بالتالي تقل كمية الخصاب S بما يتناسب مع شدة الحذوفات في التلاسيميا α المرافقة، مما يؤدي للوحة مخبرية منجلية أقل (عدد شبكيات أقل ، انعدام أو ندرة الخلايا المنجلية) وضوحا لكن دون تغيير على اللوحة السريرية .

HbA + HbS	HbA + HbC	HbA + HbE
HbS=35-40% ↓ HbS heterozygote	Hbc : 35-40% ↓ HbC heterozygote	HbE :25-30% ↓ HbE heterozygote
HbS< 35% ↓ HbS heterozygote + α thalassemia انخفاض حديد مرافق	HbC<35% ↓ HbC heterozygote + α thalassemia أو نقص حديد مرافق	HbE<25% ↓ HbE heterozygote + α thalassemia أو نقص حديد مرافق
HbS>HbA ↓ HbS heterozygote composite S/ β^+ thalassemie	HbC>HbA ↓ Heterozygote composite C/ β^+ thalassemie	HbE>HbA ↓ Heterozygote composite E/ β^+ thalassemia

علاج فقر الدم المنجلي (1) :

- ✓ اللقاحات (المكورات الرئوية ، الهيموفيليس)، راحة ، إمالة جيدة ، مضادات الألم ، حمض الفوليك في الأيام العشرة الأولى من الشهر
- ✓ علاجات تعتمد على تحفيز تركيب ال خضاب F الذي يثبط تبلمر الخضاب S، اقترح بعض الأدوية مثل ال Hydrea و هنا يصبح فقر الدم كبير الحجم.
- ✓ علاجات لإنقاص التجفاف داخل الكرية الحمراء المنجلية : Clotrimazole, Mg++
- ✓ علاجات أخرى قيد الدراسة : التثبيط الكيميائي لتبلمر الخضاب S ، إنقاص التركيز داخل الخلوي من ال Hb

علاج فقر الدم المنجلي (2) :

- ✓ علاج النوبة :
- مسكنات
- إمالة
- أكسجة
- نقل الكريات الحمر المفصولة عن المصورة : بالاعتماد على استطببات خاصة و ليس على رقم الخضاب.
- الأفضل : تبديل دم جزئي لإنقاص عدد الخلايا المنجلية خاصة في حالات (الحوادث الصمية الخطيرة ، نقص أكسجة حاد، أخماج حادة و معدنة ، نوبات ألمية و انحلالية معدنة ، التحضير لمداخلات جراحية كبيرة ، الحامل في أشهر الحمل الأخيرة للحفاظ على خضاب S أقل من 35%
- ✓ زرع النقي : هو العلاج الشافي و لكن لا يستطب إلا في حالات محدودة جدا.

التلاسيما

- طفرة في الأنترونات غير المرمزة للمورثة تؤدي الى عدم كفاية ربط RNA لينتج mRNA وبالتالي نقص انتاج mRNA
- حذف جزئي أو كلي لمورثة الغلوبين
- طفرة في البادئة مؤدية الى نقص التعبير
- طفرة في موقع الإنهاء مؤدية إلى إنتاج mRNA أطول وغير مستقر
- طفرة بدون معنى

• أي من هذه العيوب تؤدي إلى:

- ✓ زيادة في سلسلة الغلوبين الطبيعية الأخرى
- ✓ نقص الكمية الطبيعية للخصاب الفيزيولوجي
- ✓ محدثا فقر دم ناقص الصباغ، صغير الكريات

إذا ماهي التلاسيما ؟؟؟؟

- ✓ مجموعة أمراض وراثية لمورثة واحدة تسبب نقص أو عدم إنتاج سلسلة غلوبين واحدة أو أكثر
- ✓ هذا ينتج عنه عدم توازن إنتاج سلاسل الغلوبين ، مع زيادة سلاسل طبيعية تسبب التأثيرات المرضية :
- أذية سلائف الكريات الحمر — إنتاج غير فعال للكريات الحمر في نقي العظم (انحلال نقي العظم)
- أذية الكريات الحمر الناضجة — فقر دم انحلالي (انحلال في النسيج)
- ✓ وينجم فقر دم صغير الكريات ، ناقص الصباغ.

أشياء هي حروب شرق آسيا وتنتشر كالتالي في قوتها

شأن هي حوض المتوسط ، لئلا لفيال شرق الأوسط والهند والصين

تلاسيما ألفا α :

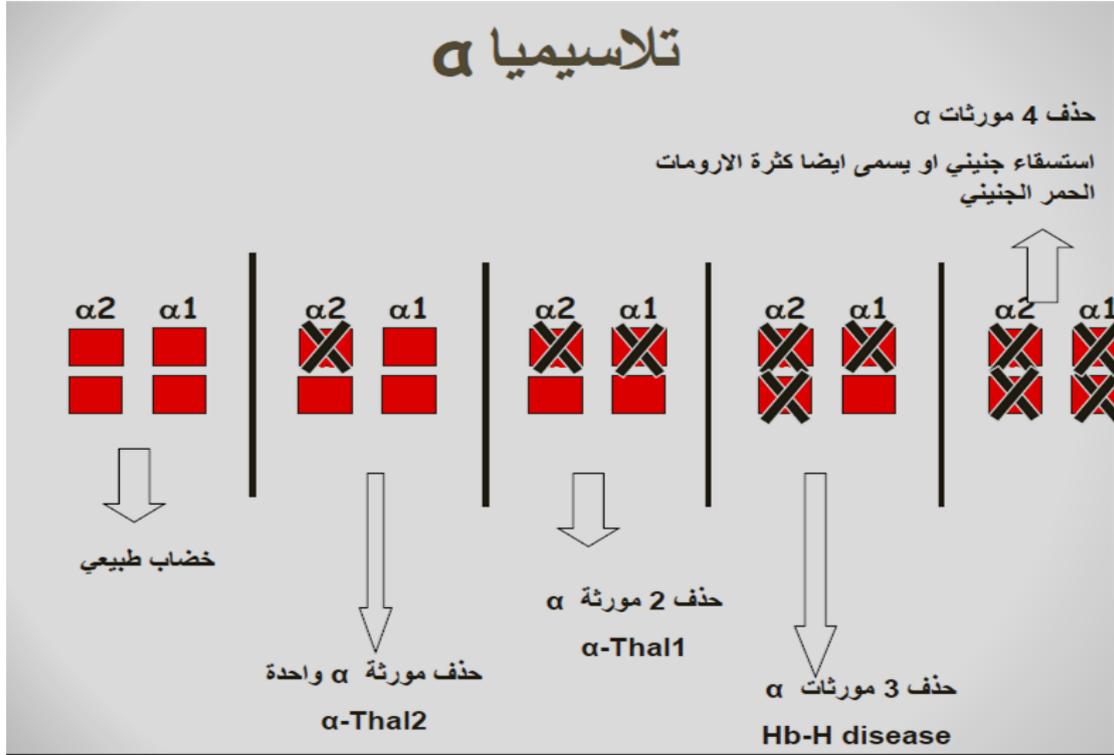
- ✓ يتظاهر المرض فورا بعد الولادة (من نمط انحلالي/يرقان/)
- ✓ يوجد بشكل طبيعي 4 سلاسل ألفا ، وبالتالي يوجد تنوع كبير للمرض
- ✓ عند الولادة هناك زيادة في سلاسل غاما (هيموغلوبين +Barts عام 4) ولاحقا يصبح هناك زيادة في سلاسل β (هيموغلوبين +H بيتا 4) ، وهذا يشكل جزيئات رباعية غير وظيفية ، غير مستقرة تترسب مما يؤدي لانخفاض بقايا الكريات الحمر .
- ✓ هذا المرض يعود عادة إلى حذف المورثة α وأحيانا إلى مورثة α غير طبيعية الوظيفة.

** لنمط المورثي الطبيعي هو $\alpha\alpha/\alpha\alpha$

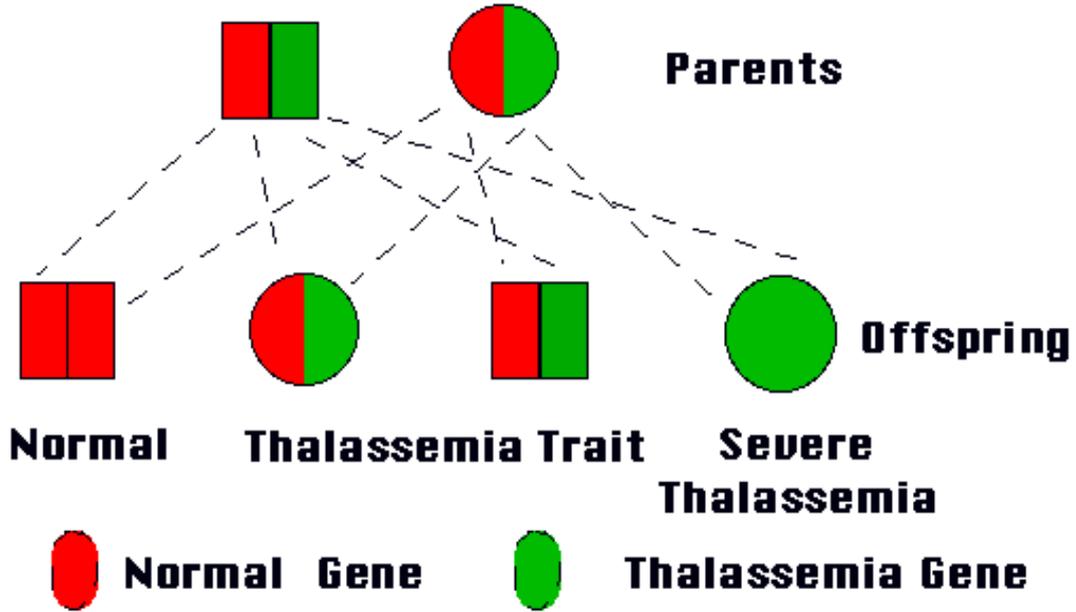
- إذا حذفت إحدى المورثتين فإن النمط الظاهري هو α thal 2 يقابله النمط الجيني : $\alpha^- / \alpha\alpha$
- إذا حذفت كلتا المورثتين فإن النمط الظاهري هو α thal 1 يقابله النمط الجيني : α^- (trans) : $\alpha^- /$ أو (cis) : $-- / \alpha\alpha$
- **وبما أن الشخص يحصل على مورثتين من كل من الأبوين فهناك 4 أنماط للتلاسيما α :
 $\alpha^- / \alpha\alpha$ = حامل صامت α / α thal 2 ✓
 α thal2 / α thal 2 أو α / α thal 1 = خلية تلاسيما α مع فقر دم خفيف :
(trans) : α^- / α^-
(cis) : $-- / \alpha\alpha$ أو
 α thal1 / α thal2 = مرض الخضاب H (β^4) : $- / - \alpha$ ✓
 α thal1 / α thal1 = استسقاء أو خبز جنيني موت عند الولادة أو خلال ساعات منها (خضاب بارت γ^4 100% . $-- / --$) ✓

تلاسيما الفا (α)

Mother's haplotype →	$\alpha 2 \quad \alpha 1$ $\alpha\alpha$	$\alpha 2$ $\alpha 1$ $-\alpha$	$\alpha 2$ $\alpha 1$ $--$
Father's haplotype ↓	$\alpha 2 \quad \alpha 1$ $\alpha\alpha$ Normal	$\alpha 2$ $\alpha 1$ Silent carrier	$\alpha 2$ $\alpha 1$ α thalassemia minor
$\alpha 2$ $\alpha 1$ $-\alpha$	$\alpha 2 \quad \alpha 1$ Silent carrier	$\alpha 2$ $\alpha 1$ α thalassemia minor	$\alpha 2$ $\alpha 1$ Hb H disease
$\alpha 2$ $\alpha 1$ $--$	$\alpha 2$ $\alpha 1$ α thalassemia minor	$\alpha 2$ $\alpha 1$ Hb H disease	$\alpha 2$ $\alpha 1$ Hb Bart's



Thalassemia Inheritance Two Carriers



➤ في التلاسيميا α المتوسطة HbH يكون:

HbH 10-30% ، HbA₂ 1-2% ، HbF 1-3% ، HbH 1-40%

Bart عند الولادة 20-40%

➤ في التلاسيميا α الصغرى Hb Bart: 5-10% عند الولادة

في التلاسيميا α الصامتة: 1% Hb Bart عند الولادة

❖ التلاسيميا α الصامتة و الصغرى تؤكد بالبيولوجيا الجزيئية

❖ قد يكون من المفيد إجراء رحلان عند الولادة لكشف الهيموغلوبين بارت في إطار تقصي التلاسيميا ألفا الصامتة و الصغرى و التي لا يمكن تأكيدها عند البالغ إلا بالبيولوجيا الجزيئية

حامل صامت للتلاسيما α

- $-\alpha/\alpha$
- حذف مورثة واحدة، 3 مورثات الفا سليمة
- اشخاص سليمون
- خضاب وهيماتوكريت طبيعي
- لاعلاج
- يمكن ان يكشف فقط بدراسة DNA

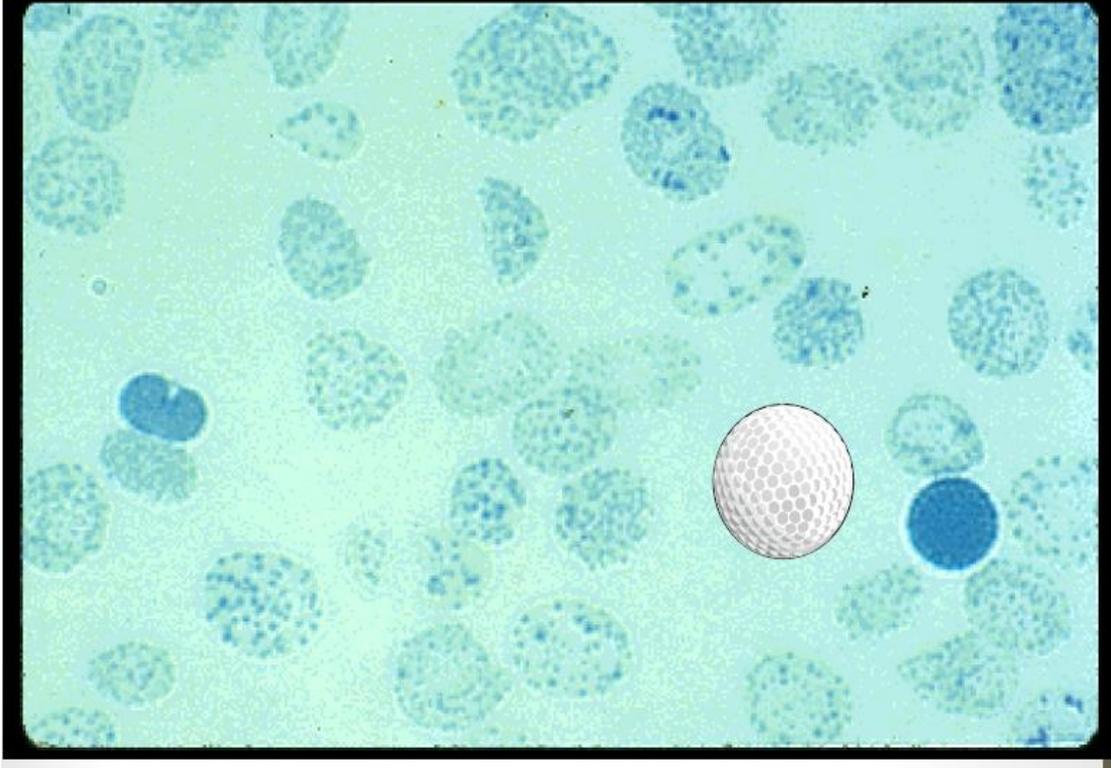
سمة التلاسيما الفا

- يسمى أيضاً تلاسيما الفا الصغرى
- بسبب بفق مورثتي الفا قد يكون متماثل اللواقح ($-\alpha/\alpha-$)
- أو متخالف اللواقح ($\alpha\alpha/--$) معرضاً لفقر دم خفيف ناقص الصباغ صغير الكريات
- MCV من 70-75 fl
- يمكن أن يلتبس مع فقر دم بعوز الحديد
- رغم وجود بعض خضاب بارت γ_4 عند الولادة لكن لا يوجد خضاب بارت لدى البالغ

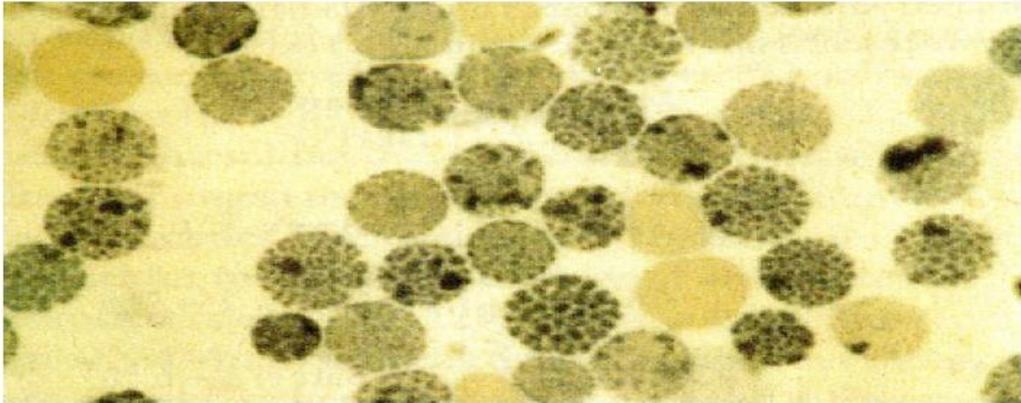
داء الخضاب H

- ثاني أخطر شكل لتلاسيميا ألفا
- عادة يسبب بوجود فقط مورثة α واحدة غير مصابة تنتج سلاسل ألفا (α -/-).
- ينجم عن ذلك تراكم سلاسل زائدة غاما أو بيتا غير مزدوجة أو متحدة
- عند الولادة : خضاب بارت 10-40% (γ_4) والذي يستبدل تدريجياً بخضاب H (β_4)
- البالغ لديه حوالي 5-40% HBH
- $\gamma_4 \leftarrow \beta_4$
- يعيش حياة طبيعية غير أن الاخماج، الحمل، التعرض لأدوية مؤكسدة يمكن أن يحرض نوب انحلالية
- الكريات الحمر صغيرة ناقصة الصباغ مع اختلاف أشكال ملحوظ ، خلايا هدفية عديدة
- الخضاب 7-10 g/dl
- رحلان الخضاب الكهربائي: عصابة سريعة الرحلان تتعلق بخضاب H
- HBH حساس للتأكسد يترسب تدريجياً في الحياة ليشكل أجسام هانز من الخضاب المتأكسد، الخلايا الموصوفة لها مظهر (كرة الغولف) خاصة عندما تلون بأزرق الكريزيل اللماع (حضان لمدة ساعتين)

Hemoglobin H Golfballs



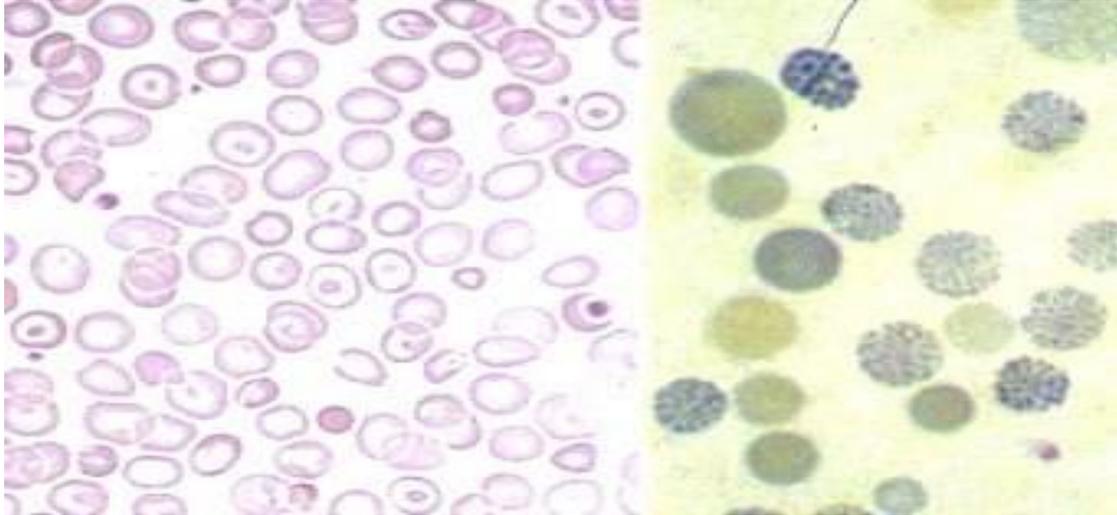
ترسب Hb-H



نفس تحضير تلوين عد الشبكيات لكن مع تمديد زمن
الحضن الى 2 ساعة بدلا من 15 دقيقة

تناذر الاستسقاء الجنيني BART

- الشكل الأكثر خطورة غير متوافق مع الحياة، يملك مورثات سلسلة ألفا غير وظيفية (--/ (--/)
- الطفل يولد مع استسقاء جنيني وهو وذمة وحبس بسبب تراكم شديد للسائل في نسج الجنين كنتيجة لفقر دم شديد، أيضاً يمكن أن ترى ضخامة كبد وطحال وضخامة قلب
- الخضاب المسيطر هو خضاب بارت Hb Bart لوحده مع خضاب Portland وأثر من خضاب H
- خضاب بارت له ألفة عالية للأوكسجين وبالتالي لا يستطيع حمل الأوكسجين للنسج، الجنين يموت في الرحم أو بعد الولادة بزمن قصير. عند الولادة يمكن أن نرى فقر دم شديد ناقص الصباغ صغير الكريات مع العديد من كريات حمر منواة



تلاسيميا بيتاβ

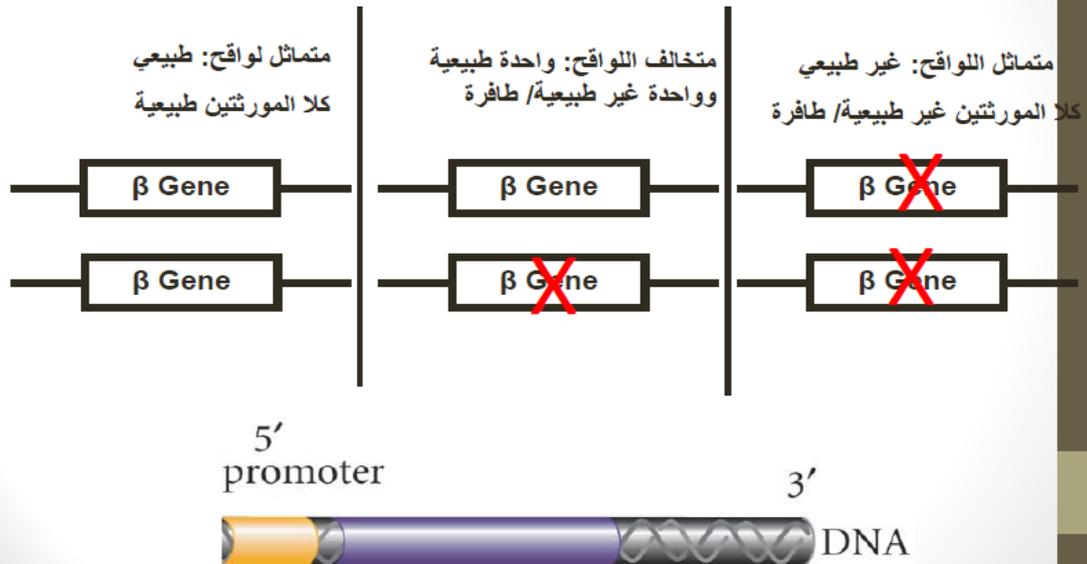
- عادة غالبية تسبب بطفرات مورثية في مورثة الغلوبين بيتاβ على الصبغي 11 رغم أن الحذف قد يحدث
- ماثات من الطفرات ممكنة في مورثة الغلوبين بيتا وبالتالي فإن التلاسيميا بيتا أكثر تنوعاً في العرض (العرض يختلف بين الأفراد حسب نمط الطفرة)
- وهي تنتج عادة عن زيادة سلاسل ألفا لأنها لا تستطيع أن ترى شريكها سلاسل بيتا لترتبط بها

التلاسيميا β

□ ان ال-βتلاسيميا هي المسؤولة عن حالات سريرية أكثر شدة.

- الأشكال الكيفية (+) حيث يتركب البروتين بكمية محدودة.
- الأشكال المترافقة (0) مع لا تركيب نهائي للحين أي غياب الجين المسؤول عن تركيب البروتين.
- ال- β تكون قليلة الخطورة، أيضاً β قليلة الخطورة.
- رغم قلة خطورة التلاسيميا الصغرى لكن لابد من التقصي عنها خوفاً من تلاسيميا كبرى عند الاطفال من آباء حاملين لخلّة التلاسيميا
- التوزيع الجغرافي: حوض المتوسط، افريقيا، الشرق الأوسط، جنوب شرق آسيا وتحت القارة الهندية.
- انتشار المرض (1-20) % في المناطق المذكورة.
- وجود جين التلاسيميا يؤكد درجة محدودة من الحماية ضد الملاريا، مما يفسر الانتشار الشديد للمرض

كل منا يرث مورثة واحدة من كلا الوالدين



- I. ال- β تلاسيميا متخالفة اللواقح أو الصغرى : لا عرضي أو نقص في حجم الحمر أو معاً (فقر دم لا عرضي صغير الحجم) - ارتفاع HbA 2 حوالي 4-5% - ارتفاع HbF حوالي 2-7% وذلك في 30-40% من الحالات و هنا يعتمد التحليل على نوع الشذوذ الجيني المسبب.
- II. ال- β تلاسيميا الوسطى : وهي بين الصغرى و الكبرى ، يكون الخضاب (6-9g/dl) ، نقل الدم نادر و يحتاج إلى استشارة طبية، ارتفاع للـ HbF , HbA2 مع انخفاض او غياب للـ HbA 1. معايير الخضاب تتوقف على النمط الجيني لذلك لا بد من اجراء اختبارات البيولوجيا الجزيئية المحددة.
- III. التلاسيميا β الكبرى: تظهر من الشهور الاولى للحياة و تطورها يؤدي للموت في غياب نقل الدم، يكون فقر الدم صغير الحجم و ناقص الصباغ بشدة، $Hb < 7$ - ارتفاع شديد للـ HbF و ارتفاع متوسط لـ HbA 2 ومن الممكن ان يكون طبيعي.
- نلاحظ غياب HbA في التلاسيميا $\beta 0$ ، وانخفاض كبير لهذا النوع من الخضاب في التلاسيميا $\beta +$.
- اصطناع غير متوازن يؤدي إلى نقص إنتاج الخضاب الكلي للكريات الحمراء وفقر دم ناقص الصباغ صغير الكريات
 - زيادة في سلاسل α المترسبة مسبباً إلى انحلال سلائف الكريات الحمر في نقي العظم مؤدياً إلى تكون كريات حمر غير فعال
 - في الكريات الحمر الجائلة، سلاسل ألفا يمكن أن تترسب أيضاً مؤدية إلى تحريض التحطم في الطحال ونقص بقايا الكريات الحمر من خلال عمليات انحلال مزمنة
 - السبب الأكر لفقر الدم الشديد هو تكون الحمر غير الفعال
 - فقر الدم الشديد المزمن الباكر في الحياة يؤدي إلى توسع ملحوظ في مساحة النقي وتبدلات هيكلية نتيجة زيادة تكون الدم
 - الأفراد غير المعالجين يموتون باكراً ، عادة من فشل قلب (نتيجة العمل الزائد والهيموكروكاتوز)
 - الأشخاص قد تكون لديهم ضخامة طحال كبيرة تؤدي إلى نقص بيض ثانوي ونقص صفيحات وهذا يمكن أن يؤدي إلى مشاكل خمجية ونزفية
 - الموجودات المخبرية تضم:
 - فقر دم ناقص الصباغ صغير الحجم
 - اختلاف أحجام وأشكال ملحوظ

- خلايا مجزأة، خلايا بيضوية وخلايا هدفية
- زيادة الشبكيات وكريات حمر منوأة
- حديد المصل طبيعي إلى زائد
- رحلان كهربائي للخضاب يظهر زيادة HbF ، كميات مختلفة من HbA وكمية طبيعية إلى زائدة من HbA 2

خللة التلاسيما B أو التلاسيما B الصغرى :

- ✓ المريض لا عرضي
- ✓ فقر دم خفيف Hb : 10-12 g/dL
- ✓ لا توجد ضخامة طحالية
- ✓ حديد المصل طبيعي أو مرتفع
- ✓ زيادة الشبكيات

التلاسيما B الوسطى:

- نمط ظاهري يقع بين تلاسيما صغرى وتلاسيما كبرى
- يمكن مشاهدة ارتفاع إنتاج كل من HbF-HbA2
- صورة طخاخة الدم المحيطي مشابهة للتلاسيما الصغرى
- أعراض مختلة لفقر دم، يرقان، ضخامة كبد وطحال
- زيادة هامة في مستويات البيليروبين
- فقر الدم عادة يصبح أسوأ مع الخمج-الحمل-عوز حمض الفوليك
- قد يصبح معتمداً على نقل الدم
- يميل لتطویر فرط حمل حديد كنتيجة لزيادة الامتصاص المعدي المعوي

الاختلاطات:

- ✓ زيادة امتصاص الحديد من الأمعاء
- ✓ فرط نشاط الطحال مع ضخامة متوسطة
- ✓ الحصيات الصفراوية
- ✓ قرحات الساقين

✓ تشوهات هيكلية: أقل من الكبرى

✓ حوادث خثرية صمية

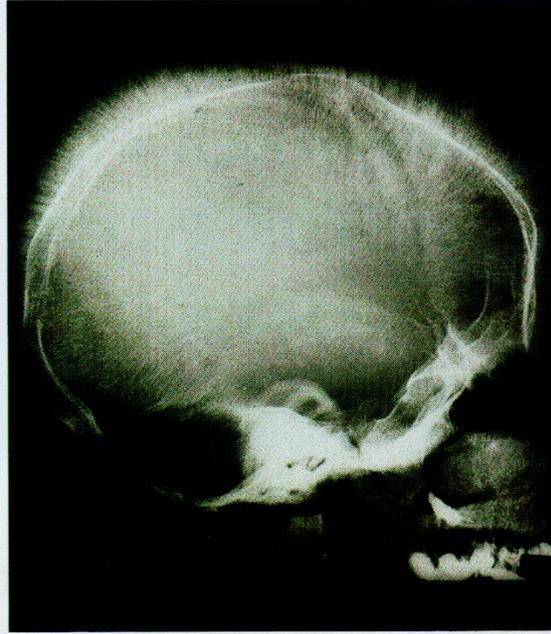
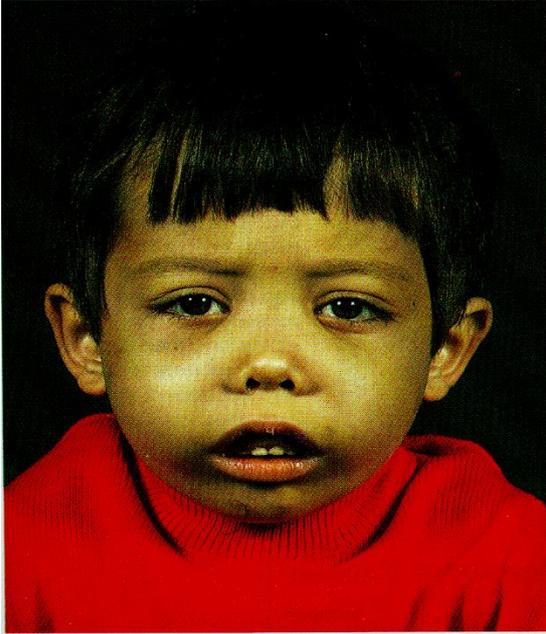
التلاسيميا B الكبرى :

- تتصف بفقر دم شديد جداً صغير الكريات ناقص الصباغ
- تكشف باكراً في مرحلة الطفولة
- مستوى الخضاب بين 2 و 8 غ/دل
- فقر الدم الشديد يسبب تبدلات عظمية ملحوظة نتيجة توسع مساحة النقي لزيادة تكون الحمر (يزداد Epo)
- يشاهد تبدلات مميزة في الجمجمة، العظام الطويلة وعظام اليد
- نتوء الأسنان العلوية ومظهر منغولي للوجه
- نمو فيزيائي وتطور متأخر
- الصورة البسيطة للجمجمة تظهر منظر الشعر الواقف
- الدم المحيطي يظهر كريات حمر صغيرة وناقصة الصباغ مع اختلاف أشكال شديد كخلايا هدفية، كريات قطرة الدمع وكريات اهليلجية. يشاهد تنقطات أسسة هامة وعديد من كريات حمر منواة
- Mcv ضمن مجال 50-60 FL
- عدد الشبكيات بيدي 2-6% لكنه قليل نسبة إلى درجة فقر الدم.
- غالبية الخضاب الموجود هو HbF مع ارتفاع بسيط في HbA2

التلاسيميا β الكبرى



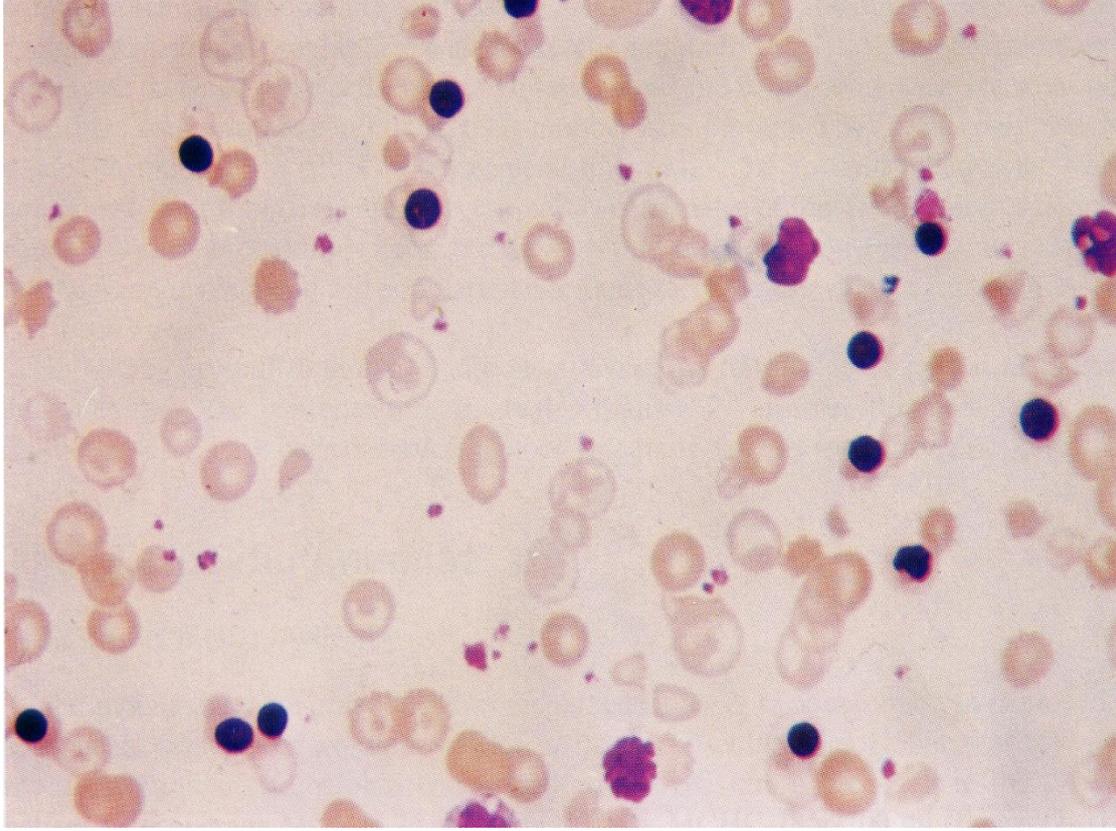
جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



تلاسيما β كبرى



MANARA UNIVERSITY



العلاج

نقل الدم

- الأشكال الكبرى من التلاسيميا يجب أن تعالج بنقل الدم منذ وضع

التشخيص

- كريات حمر مركزة 15 مغ/كغ كل 3 أسابيع أو 20 مع/كغ كل 4 أسابيع
- موافقة مستضديا للمريض (منمطة) Rh-Duffy-kell-Kidd-Ss
- للوقاية من التمنيع المغاير ضد مستضدات الكريات الحمر
- مفلترة (مزالة الكريات البيض): للوقاية من التمنيع المغاير ضد مستضدات البيض وخاصة Anti-HLA
- أن يصبح الخضاب < 10 غ/دل
- نقل الدم المتكرر يؤدي إلى اندخال الأعضاء بالحديد بسبب تراكمه

استئصال الطحال

يستطب في :

✓ زيادة الحاجة إلى نقل الدم : أكثر من مرة كل 3 إلى 4 أسابيع أي بمعدل سنوي أكثر من 180مل/كغ.

✓ في حال فرط نشاط طحال مرافق : نقص بيض و صفيحات مرافق لفقر الدم

✓ ضخامة طحال شديدة

استئلاب الحديد

حقن الديسفيرال Desferrioxamine تحت الجلد

زرع النقي الغيري

من متبرع متوافق ال HLA .

باننتظار الثورة الحقيقية التي تتمثل بالعلاج الجيني

فيزيولوجيا الإرقاء

الإرقاء (1)

وهو العملية الفيزيولوجية التي تؤدي إلى إيقاف النزف وتجري وفقا لثلاث مراحل رئيسية:

- 1- الإرقاء الأولى ← تشكل الخثرة الصفحية
 - 2- الإرقاء الثانوي أو التخثر الدموي ← تشكل خثرة الفيبرين
 - 3- انحلال الفيبرين ← التخلص من الفيبرين الزائد المتراكم على جدر الأوعية
- * تذكرة بطبقات الجدر الوعائي

1- الطبقة الداخلية (البطانة وما تحت البطانة) تفصلها عن

2- الطبقة المتوسطة (طبقة الخلايا العضلية الملساء الوعائية و الألياف المرنة)

3- الطبقة الخارجية (Adventice) ويغذى الوعاء بشبكة من الأوعية والأعصاب تدعى Vasa-vasorum

عند حدوث اذية وعائية (قطع في طبقات الجدار الوعائي) تصبح طبقا الجدار الوعائي على تماس مع الدم

كما أن لكل طبقة من طبقا الجدار الوعائي دور مساعد و/أو مضاد للارتقاء الدموي بحسب الجزيئات الموجودة أو التي تركيبها كل طبقة من طبقات الجدار الوعائي.

نبدأ بالطبقة الداخلية (البطانة وما تحت البطانة)

للبطانة خصائص مؤهبة للتخثر وخصائص مضادة للتخثر التوازن لمصلحة الخصائص المضادة للتخثر

أما تحت البطانة فتتميز بخصائصها المؤهبة للتخثر (بفضل بروتيناتها اللصوقة)

خاصة عندما تتعرض الخلية البطانية لأذية إفراز السيتوكينات الالتهابية: (IL6، أو عامل النمو)	1- تمتلك غليكوبروتينات من نمط Heparine-like (اشباه الهيبارين)
FT Expression (العامل النسيجي) ↑ ←	2- Expression على سطحها للمركبات الداخلية في نظام البروتين C المفعّل (ترومبوموديلين TM, مستقبل البروتين C البطاني EPCR Endothelial Protein C (Receptor)
FV ↑	3- Expression على سطحها للـ TFPI
↑ مستقبلات للـ FXa, FIXa, FIX	4- مثبط سبيل العامل النسيجي Tissue Factor Pathway) (Inhibitor)
↑ الفوسفوليبيدات المشحونة سلبيا خاصة PS مستقبل للبروترومبين (وهو الانتغرين $\alpha v \beta 3$)	5- Expression (أو تنتج) T-PA (مفعّل البلاسمنيوجين النسيجي) Tissue Plasminogen ← (Activator)
- خاصية التصاقية (التصاق الكريات البيض الغنية بـ FT على سطحها) مع خلايا الطبقة البطانية	↑ البلاسمنيوجين ← ↑ البلازمين ← ↑ انحلال الفيبرين (خاصية مضادة للتخثر)
	6- تفرز NO, PGI2 (بروستاغلاندين I2 أو بروستاسيليكين) موسعات وعائية و مضادات تجمع صفيحي

7- مستقبلات للـ UK و
البلاسمينوجين

2- الطبقة المتوسطة (أو طبقة الخلايا العضلية)

هناك قلة من الدراسات التي تثبت دور الخلايا العضلية الملساء الوعائية في عملية التخثر الدموي، لكن أثبت حديثاً بأنه تساهم في إنتاج الترومبين (في الزجاج) حيث تحوي على سطحها فوسفوليبيدات مشحونة سلبياً (فوسفاتيديل سيرين PS), كما أثبتت بعض الدراسات وجود البروتينات على سطحها, وكذلك العامل FV, إضافة إلى FT, وكذلك مستقبل للبروترومبين ($\alpha\text{v}\beta\text{3}$ الانتغرين)

أما من حيث الخصائص المضادة للتخثر: فهناك Expression على سطحها للـ TFPI وكذلك مركبات البروتين C المفعّل (TM, EPCR)

3- الطبقة الخارجية

تتميز بوجود مولدات الليف FiberBlasts التي أول ما وصف وجود العامل النسيجي FT على سطحها. عند حدوث أذية وعائية (قطع في طبقات الجدار الوعائي) تصبح الطبقة الخارجية أي FT على تماس مع الدم (ومن هنا أنت تسمية سبيل العامل النسيجي بالسبيل الخارجي)

3 مراحل للارقاء

الارقاء الأولي

-الزمن الوعائي: تقبض الأوعية

- الزمن الصفيحي:

- التصاق الصفيحات

- تفعيل الصفيحات

- تجمع الصفيحات

تشكل المسمار الصفيحي أو الخثرة البيضاء →

- الزمن البلازمي:

التخثر الدموي (الارقاء الثانوي)

تشكل البروترومبيناز التي تحول البروترومبين إلى ترومبين

الترومبين المتشكل يحول إلى الفيبرينوجين إلى فيبرين (خثرة فيبرينية)

في الارقاء الأولي (زمنان)

* الزمن الوعائي (تقبض وعائي)

- تحمل الصفائح الجائئة ال AD, NAD و السيروتونين في مستوى الأذية لوعائية وعندما تتفعل الصفائح تفرز الترومبوكسان A2 (مقبض وعائي قوي جدا)

- تلعب الخلايا البطانية دورا معاكسا عبر إفراز PGI2 أو البروستاسيكلين +NO (نيتريك أوكسيد) (موسعات وعائية) وبالتالي حدوث توازن في هذه المراحل الأولى

* الزمن الصفحي

- التصاق الصفائح على طبقة ما تحت البطانة

- تفعيلها وإفرازها لمحتواها

- تجمع الصفائح

التغريبات على السطوح الصفيفية (غليكوبروتينات)	بروتينات التصاقية على ما تحت البطانة
GPIb-IX-V (على سطوح الصفائح غير الفعالة)	vWF
GPIa-IIa	Collagene
GPIIb-IIIa (plaq actives)	vWF Fibrinogene (تجمع الصفائح) Fibrinectine Vitronectine
GPIa-IV	Thrombospondine

تجمع الصفائح في الزجاج بواسطة ريستوسيتين (الذي يشكل مفتاحا بين GPIb و fvw)

- مرض بيرناردسولبير: (↓ في GPIb) لا يوجد التصاق للصفائح العامل fvw

لا تجمع صفحي في الزجاج بوجود الريستوسيتين).

تفعيل الصفائح = اكتسابها فعالية موهبة للتخثر + تفعيل سبل الإشارات الخلوية

Activateurs des plaquettes:

(ADP, collagene, thrombine, serotonine, PAF, acide arachidonique, TXA2)

- فعالية مؤهبة للتخثر: انتقال Pser من الوريقة الداخلية إلى الوريقة الخارجية من الغشاء البلازمي ركيزة خلوية لتفاعلات التخثر.
- تفعيل سبل الإشارات الخلوية (PLK, TK, PI3 kinase)
- ↑ التعبير لل GPIIbIIa (في الحالة الطبيعية 5000 جزيء/الصفحة, 70% منها على الغشاء الصفحي والباقي على سطوح الحبيبات والنظام القنوي المفتوح)
- التصاق غشاء الحبيبات السميكة مع الغشاء البلازمي المحتويات
- التصاق غشاء الحبيبات α مع الغشاء القنوي المفتوح
- إفراز مواد محتواة في الأنواع الثلاثة للحبيبات الصفحية
- الحبيبات السميكة (ADP, ATP, سيروتونين, هيستامين, calcium, phosphore, magnesium)
- الحبيبات α (FP4, fibrinogene FV, PS, FvW, fibronectine, thrombospondine, albumin, IAP)
- الليزوزومات (phosphatase acides, collagenase, proelastase, Cathespine G...)

تنطلق ظاهرة الإفراز عبر نظم مختلفة:

- 1- التصاق غشاء الحبيبات السميكة مع الغشاء البلازمي
- 2- التصاق غشاء الحبيبات α مع الجهاز القنوي المفتوح

التجمع الصفحي = تشكل جسور من الفيبرينوجين بين الصفائح عبر الغليكوبروتين GPIIbIIA

في الزجاج: تفعيل الصفائح ← تحرير ال ADP، السيروتونين

TXA2 ترومبوكسان A2 ← توظيف صفائح جديدة (تفعيلها) + تحرير الكالسيوم الضروري لارتباط الفيبرينوجين مع مستقبله (GP IIbIIIa) + إفراز البروتينات اللصوقة من الحبيبات α والتي معظمها الترومبوسبوندين الذي يرتبط مع GPIV ← التجمع يصبح غير عكوس +↑↑ التعبير عن GP IIbIIIa ← ارتباط مع العامل fvw و الصفائح مع تفعيل عملية التخثر في مستوى الأذية الوعائية ← تقوية المسمار الصفحي

داء غلانزمان (اضطرابات نزفية)

المرضى يعانون من نقص الغليكوبروتين GPIIbIIIa ←

لا وجود لتجمع الصفائح عبر جسور من الفيبرينوجين (الارتباط Agglutination هو تجمع الصفائح في الزجاج بواسطة الريستوسيتين - نتيجة الارتباط بين العامل fvw و GPIX-V)

الفحوص البيولوجية لتقصي الإرقاء الأولي

- تعداد الدم وتعداد الصفيحات: نقص الصفيحات، فقر الدم النزفي
- زمن النزف (Duke) (شحمة الأذن) أو IVY (من الوجه الأمامي للذراع):
 - ليس ذو أهمية في حال نقص الصفيحات
 - يعكس اعتلالات الصفيحات
 - تناول أدوية (مضادات التجمع الصفحي)
 - داء فيليبيراند (طبيعي في أنماط محددة وفي الأنماط المعتدلة)
- PFA (100) (Platelet Function Analysis): مؤتمت، الصاق الصفيحات وتجمعها، البدء باستبدال زمن النزف في مخابر مختصة.
- وظائف الصفيحات: في مخابر مختصة جدا

الفحوص البيولوجية لتقصي الإرقاء الأولي

- 1- تعداد الدم وتعداد الصفيحات: نقص الصفيحات، فقر الدم النزفي.
- 2- زمن النزف (Duke أو IVY): ليس ذو أهمية في حال نقص الصفيحات
 - Duke: شحمة الأذن, Ivy: من الوجه الأمامي للذراع.
 - يعكس اعتلالات الصفيحات
 - تناول أدوية (مضادات التجمع الصفحي)
 - داء فيليبيراند (طبيعي في أنماط محددة وفي الأنماط المعتدلة)
- 3- PFA (100) (Platelet Function Analysis): مؤتمت، الصاق الصفيحات وتجمعها، البدء باستبدال زمن النزف في مخابر مختصة.
- 4- وظائف الصفيحات: في مخابر مختصة جدا

ملاحظة:

زمن النزف Duke: وهو الزمن اللازم لتوقف النزف بعد إحداث جرح سطحي في شحمة الأذن، عمق الجرح (3-4) مم، ثم يستقبل الدم النازف على ورقة نشاف كل 30 ثانية، يفتقد إلى الحساسية والدقة، (اختلاف الدقة في إحداث العمق اللازم، اختلاف سماكة الجلد)
القيمة الطبيعية: 2-6 دقائق

زمن النزف Ivy: وهو إحداث جرح سطحي على الوجه الأمامي للذراع, بعد رفع الضغط (بواسطة جهاز ضغط إلى 40 ملم زئبقي), و بواسطة أداة خاصة تحدث بطول و عمق مختلف, الجرح عمودي أو أفقي.

حسب الأداة: مثلا طول 5 ملم وعمق 1 ملم

واستقبال الدم على ورقة نشاف كل 30 ثانية حتى توقف النزف.

يفتقد نوعا ما إلى الدقة, لكنه مؤتمت أكثر (بسبب استخدام أداة خاصة أي إحداث الجروح بالعمق و الطول المطلوب بشكل دقيق)

وهناك خطر في إحداث ندبات

القيم الطبيعية: 4-8 دقائق

هناك طريقة Ivy 3 نقاط (بواسطة microlance):

- 3 نقاط من الجروح (1-2 ملم من الزئبق)

- على الوجه الأمامي للذراع بنفس شروط طريقة جرح Ivy

- وسطي الأزمنة الثلاثة أو الزمنين المتقاربين هو الزمن المقاس

- القيم الطبيعية هنا (2-5) دقائق

زمن النزف (100) PFA:

المبدأ: مرور الدم عبر وعاء شعري تحت قوى ضغط ثابتة باتجاه غشاء تتوسطه فتحه (يقال عنها فعالة) أي مغطاة بـ $collagene + ADP$ أو $collagene + epinephrine$ (adrenaline). يقاس زمن إغلاق الفتحة أي زمن تشكل المسامر الصفحي (يقيس قدرة الصفائح على التفاعل و الالتصاق)

(100) PFA مؤتمت, أكثر دقة, ولكن لا يمكن اعتباره بديلا عن TS في العضوية *In vivo*:

1- الغشاء صناعي (وليس الجدار الوعائي)

2- الغشاء مغطى بالكولاجين ليس من منشأ بشري

3- تراكيز ADP/AD ليست فيزيولوجية

4- يتجاهل بعض مفعلات الصفائح الفيزيولوجية مثل (الترومبين)

يتناول زمن النزف في:

1- اضطرابات الأوعية (الداء السكري, الأمراض القلبية)

2- الأدوية المضادة للتجمع الصفحي (اسبرين, كلوبيدوغريل, تيكلوبيدين)

3- داء فون ويلبيراند (خاصة في الأشكال الشديدة والمتوسطة)

4- اعتلالات وظائف الصفائح:

داء Bernard- soulier (صفائح عملاقة) // تعداد صفائح طبيعي أو ناقص قليلا/ داء
 غلانزمان Glanzmann / عدد صفائح طبيعي

5- انخفاض الفيبرينوجين

6- الولدان

7- كبار السن

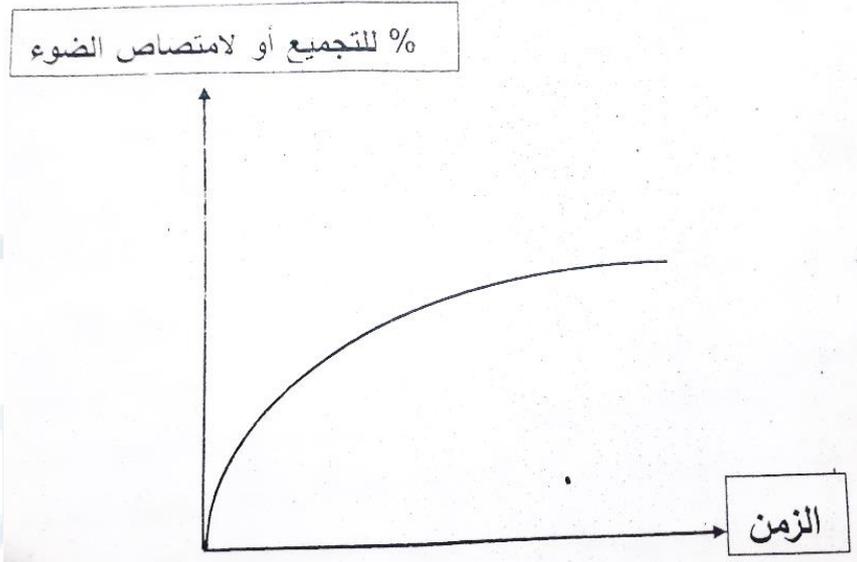
اختبارات وظائف الصفائح:

1- اختبار تجمع الصفائح بالاعتماد على الطريقة الضوئية Photomrtrie:

عندما تبدأ الصفائح بالتجمع بإضافة مفعلات صفيحية (ADP, Adrenaline Collagene)

(Aspirin, AINs) → Acidearachidonique

تزداد نقاوة الوسط (البلازما تصبح أفقر بالصفائح مع بداية تجميعها فيمر الضوء أي يزداد امتصاص الضوء (Transmission lumiere) إلى أن يبلغ قيمة عظمى ينقص في اعتلالات الصفائح).



2- تقنيات التدفق الخلوي CMF:

استقصاء المستضدات السطحية على سطح الصفائح:

واسمات الحبيبات :x GPIIbIIIa : CD 41, GPIb : CD 42

واسمات الحبيبات السميكة: CD 63

3-تحري مدة حياة الصفائح (عبر الحقن الوريدي PRP موسومة بالكروم المشع)
(^{51}Cr , $^{111}Indium$)

قياس الفعالية الإشعاعية بعد 30 دقيقة ثم يوميا

مدة الحياة الطبيعية: 7-10 أيام, في حال ↓ الصفائح من سبب محيطي قد تصل مدة حياة الصفائح إلى 3 ساعات.

الإرقاء الثانوي (التخثر)

التخثر الدموي: هو ظاهرة سطح

مخطط تمثيلي لمعقد البروترومبيناز (fII, fxa, fva, ca, PI) يبين ارتباط FXa, FII على السطوح الفوسفوليبيدية للصفائح الدموية (نميز جسور الكالسيوم) هذا الارتباط يؤمن وجود ركيزة لأنزيمات التخثر الدموي مما يؤدي على تسريع التفاعلات الأنزيمية على السطوح الخلوية في الزجاج تم تمييز سبيلين للتخثر الدموي:

السبيل الخارجي: يبدأ بارتباط العامل النسيجي FT مع العامل FVIIa بوجود Ca, pL فإذا كانت كمية العامل النسيجي كافية فإن ذلك يؤدي إلى تفعيل العامل FX مباشرة

أما في حال كانت غير كافية فإن تفعيل العامل FX يمر عبر عدة عقد JOSSO أي تفعيل FIXa بوجود الكالسيوم ومن ثم العامل FXa و FVa و الكالسيوم و الفوسفوليبيدات تؤدي إلى تحويل الفبرينوجين إلى فيبرين الحلول في الماء في البداية وبوجود العامل FXIIIa تتشكل شبكة الفبرين غير القابلة للانحلال في الماء.

السبيل الداخلي:

يبدأ بتماس الدم مع مفعل العامل FXII (سطوح بلاستيكية، أنواع خاصة من الزجاج، سيليكون، وفي المخبر بإضافة مفعل السبيل الداخلي)

تماس الدم مع مركبات في تحت البطانة تتشكل بتدخل KHPM و PK كعوامل مساعدة (الكينوجين عالي الوزن الجزيئي)

في العضوية السبيل المسيطر هو السبيل الخارجي

في العضوية (IN VIVO):

ثلاث مراحل: البدء، التضاعف، الانتشار

مرحلة البدء: تبدأ بارتباط العامل النسيجي مع العامل FT مع FVIIa ويؤدي إلى تفعيل العامل FX في حال كانت كمية العامل النسيجي كافية

أما في حال كانت كمية العامل النسيجي غير كافية فإن المعقد (FT-FVIIa) يؤدي غل تفعيل العامل FIXa بوجود الكالسيوم ومن ثم العامل FIXa و العامل FVIIIa.. بوجود الكالسيوم والسطوح الفوسفوليبيدية ويؤدي إلى تشكيل معقد التيناز

العامل FXa يؤدي إلى تحويل البروترومبين على ترومبين

إذا: مرحلة البدء تؤدي إلى تشكيل الأثار الأولى من الترومبين

.....

التضاعف والانتشار:

الأثار الأولى من الترومبين المتشكل تؤدي إلى تفعيل العوامل 5,8,11 كما تؤدي إلى تفعيل الصفائح الدموية ليزداد دورها كعناصر خلوية مقحمة في عملية التخثر الدموي الترومبين يضاعف تشكله بنفسه

(Autoactivation)

لتفعيل العامل الثامن والخامس أهمية كبيرة ← تضاعف وانتشار تشكل الترومبين.

تحول الفيبرينوجين إلى فيبرين بواسطة الترومبين:

- عندما يصبح تركيز الترومبين المتشكل كافياً، فإن الترومبين يحول الفيبرينوجين إلى وحدات الفيبرين عبر قطع الفيبرينونبتيدات A,B على مستوى المجال N الطرفي للسلاسل $B\beta, A\alpha$
- الأطراف الجديدة المنتهية بالرمز N للسلاسل α و β ترتبط مع بنى مكملة من وحدات الفيبرين المتجاورة (مناطق منتهية بالرمز الكربوكسيلية من السلاسل بيتا و غاما) مما يؤدي إلى بلمرة وحدات الفيبرين ويشكل منها روابط هيدروجينية
- تجمع الفيبرين على مستوى تجمع الصفائح يؤدي إلى تشكل الخثرة.
- يتم ثبات الخثرة عبر العامل 13 الذي يفعل بواسطة الترومبين.

مضادات التخثر الفيزيولوجية:

-ATIII:

يثبط البروتياز (المعدقات الأنزيمية) عبر موقع فعال موجود في النهاية الكلابوكسيلية- لها القدرة على الارتباط بالهيبارين أو جزيئات مشابهة عبر سلسلة عديدة السكرية, هذا الارتباط يسرع قدرتها (يضاعف قدرتها) على تثبيط الأنزيم الهدف (مثل الترومبين).

ال- ATIII يثبط F IX F X- F XI-F XII وخاصة الترومبين

FXa و الكالكرينوالبلازمين والمعقد F T-F VII a بشكل خفيف.

- الهيبارين يضاعف قدرته على تثبيط الترومبين عبر تشكيل معقد ثلاثي (هيبارين AT-III- ترومبين) وكذلك يشكل معقدا ثلاثيا مع باقي الأنزيمات مثل F IX a و F XI a ولكن ليس FXIIa و FXa حيث يشكل فقط معقدا ثنائيا (هيبارين AT III يضاعف قدرة AT على تثبيط الأنزيم الهدف)

- الهيبارين يرتبط بال- AT III عبر بولي سكارايدات خاصة (بحجوم وأطوال مختلفة) طولها يحدد قدرة الهيبارين على تثبيط الأنزيم الهدف مثلا:

← POLYSACARIDE <15 فقط فعالية anti Xa وليس فعالية anti IIa (ترومبين)

نظام البروتين المفعّل C:

يثبط PCa العامل FVa و FVIIIa على السطوح الفوسفوليبيدية بوجود الكالسيوم و البروتين S (Scofactor)

ملاحظة: يزيد البروتين S حساسية ال- PCa للفوسفوليبيدات المشحونة سلبيا على سطح الصفائح أو الخلايا البطانية مسهلا التفاعل أنزيم- ركيزة (تثبيط F VIIIa و F Va).



الترومبين بمفرده قادر على تفعيل البروتين C

يحدث التفعيل بقطع السلسلة Arg12-leu

يتسرع التفعيل بشكل كبير بوجود ال- TM

EPCR (Endothelial protein c receptor)

البروتين S: 40% حر

60% مرتبط مع بروتين المتممة (C4/BP)

لا يستطيع PCa ممارسة قدراته التثبيطية لل- fvIII و fvII إلا بعد انفصاله عن ال- EPCR

الترومبين يستطيع إعادة تفعيل إنتاجه الذاتي (Autoactivation) وكذلك مرحلة تثبيط إنتاجه بعد ارتباطه بـ TM

1- يفقد الترومبين قدرته على تفعيل الصفائح و العامل fva و fvIIP

2- يتوقف عن تحويل الفيبرينوجين إلى فيبرين

3- يفعل البروتين C (PCPCa)

ارتباط ATIII مع الهيبارين أو غليكوز أمينو غليكان GAG يضاعف 1000 مرة من تأثير تغيير تطابقي في تركيب الترومبين

3- a2-macroglobuline: يثبط الترومبينو الكاليرين

الفعالية المضادة للتخثر في البلازما ← 75% (ATIII)

a2-macroglobuline 25%

4- TFPI (Tissue factor Pathway Inhibitor): على السطوح الخلوية (وخاصة الخلايا

البطانية CE, الخلايا العضلية الملساء الوعائية CML)

وكذلك على سطوح أخرى مثل (الخلية الكبدية, قليلا على سلائف الصفائح, قليلا على الوحيدات, مولدات الليف الرئوية)

يتم تثبيط العامل النسيجي (FT) من قبل TFPI على مرحلتين:

1- ارتباط المعقد TFPI بالعامل FXa

2- المعقد TFPI-FXa يثبط FT-FVIIa

الهيبارين يقوي تأثير TFPI بطريقتين مختلفتين:

1- حقن الهيبارين يحرق TFPI من الجدار الوعائي (الخلايا البطانية) بحيث يزيد تركيزه البلازمي من (2-10) مرات

2- يزيد الهيبارين من الالفة والارتباط بين FXa-TFPI مقويا بذلك القدرة التثبيطية للمعقد FT-FVIIa.

TFPI ← على السطوح الخلوية 80%
← (% حرفي للالازم 20-5)

أهم أسباب فرط الخثار الوراثي:

حاليا العامل Fv leiden هو الطفرة الوراثية الأكثر انتشارا عند المرضى ذوي السوابق الشخصية أو العائلية من الخثار الوريدي العميق في (20-10)% من الحالات غالبا heterozygote تؤدي إلى تضاعف الخطر الصمي (3-5) مرات Homozygote تؤدي إلى تضاعف الخطر الصمي إلى 50 مرة

التظاهرات السريرية:

خثار وريدي عميق و/أو صمة رئوية عفوية أو بوجود عامل مفعّل (ارضاع طويل، مضاد حمل فوري، أو ستيربروجسترون، حمل....)
عند البالغين الشباب (عند البلوغ، قبل الأربعين....)

أهمية البحث في طفرة لايدن:

مضاد حمل فموي يزيد من مخاطر الصمات عند حاملات RPCa بـ 10 مرات هل يجب تقصي الطفرة عند كل النساء قبل وصف مضاد حمل فموي؟ أم يجب إعطاء مضادات الحمل البروجسترونية فقط؟ هي أسئلة قيد البحث

يشك ب FV Leiden عند الشباب > 40 عام مع خثرات وريدية عميقة متكررة

أمراض وراثية أخرى تؤدي إلى خثرات:

- طفرة في البروترومبين (تجعله مقاوم للحل بواسطة البلازمين) la mutation G2021A du gene de la prothrombin
- الارتفاع في مستويات الهوموسيستئين (طفرة غي الهوموسيستئين)
- الانخفاض في ATIII
- الانخفاض في PC
- الانخفاض في PS

طفرة العامل FV Leiden:

طفرة للجين FS الواقع في Locus q 23 من الكروموزوم 1 ينتج عن استبدال النكليوتيد 1691 (استبدال الأذنين ب غوانين) ويؤدي إلى استبدال الـ Arg506 بغوانين يؤدي إلى تشكيل العامل FV Leiden المقاوم لتأثير PCa نادر جدا عند السود - الآسيويين - الأستراليين

انحلال الفيبرين:

يحول الفيبرين إلى فيبرينوجين ومنتجات تحطم الفيبرين والأنزيم الأساسي هو البلازمين
زمن الترومبين: 10-20 ثانية، يتناول في:

1- عوز الفيبرينوجين

2- عسر تصنع الفيبرينوجين

3- انحلال الفيبرين البدئي

4- DIC

5- العلاج بالهيبارين

زمن الريبتيلاز: لا يؤثر عليه الهيبارين أي مستقل عن العلاج بالهيبارين

اختبارات المزج أو التصحيح: في حال تطاول أحد أزمنة التخثر (خاصة PT أو aPTT)

تضاف بلازما شاهد + بلازما المريض: ويقاس PT و/أو Aptt

في حال تصحيح التطاول ← السبب عوز عامل ← معايير عوامل التخثر (اختبارات التوجه الثاني)

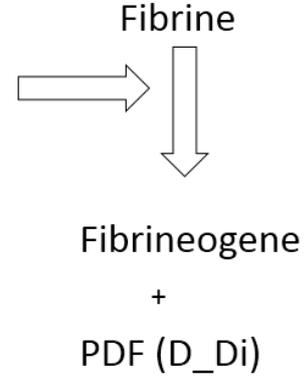
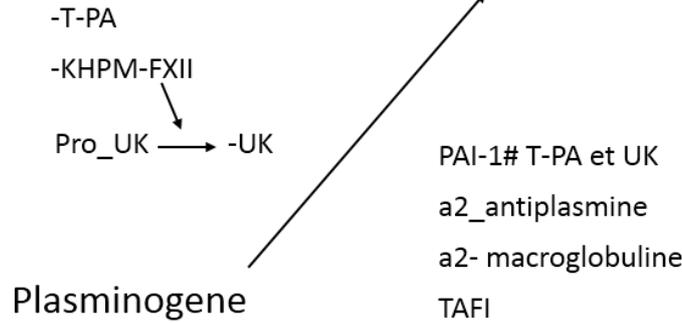
في حال عدم تصحيح التطاول ← مضاد تخثر جائل في الدوران

تطاول مباشر مضاد تخثر ذاتي LA

تطاول معتمد على الوقت: مضاد عامل

3) la fibrinolyse

Lenzyme principale est **la plasmine**



اختبارات التوجه الأول في تقصى التخثر الدموي:

1- زمن PT (Prothrombin Time)

2- زمن APTT (Activated Partial Thromboplastine Time)

3- زمن الترومبين TT (Thrombin Time)

4- معايرة الفيبرينوجين

تعريف PT:

هو زمن التخثر لبلازما فقيرة بالصفائح، خالية من الكالسيوم، وقد أعيد إصابة الكالسيوم إليها بوجود الترومبوبلاستين النسيجي (مزيج من العامل النسيجي TF والفوسفوليبيدات)

يستقصى: العامل السابع fVII + عوامل السبيل المشترك (الفيبرينوجين FI، البروتروجين fII، fX، fV)

يعبر عنه:

- بالزمن (ثا)

- النسبة المئوية لعوامل السبيل الخارجي

- INR ← (لتقصى الفعالية العلاجية عند المعالين بمضادات التخثر الفموية antivitk)

تعريف apTT:



هو زمن التخرثر لبلازما فقيرة بالصفائح، خالية من الكالسيوم، وقد أعيد إضافة الكالسيوم إليها بوجود

- الفوسفوليبيدات (cephaline، أو بديل الصفائح)

- مفعّل لطور التماس (السييل الداخلي)

يعبر عن الزمن المقاس بالنسبة لبلازما شاهد والتي قيمها الوسطية تتراوح بين 3-4 ثانية حسب الكواشف المستخدمة

قد يعبر عن النتيجة كنسبة زمن المريض/زمن الشاهد $\geq 1,2$ (ط)

انتهت

جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

اضطرابات الإرقاء الأولي والثانوي

قد تتظاهر اضطرابات الإرقاء بالنزوف :

- ✓ نزوف الجلد و الأغشية المخاطية : غالبا تنتج عن اضطرابات الأوعية أو الصفائح :
- كدمات ، فرفريات، رعاف ، نزف لثة ، نزوف هضمية ، نزوف طمئية ، بيبة دموية.
- ✓ نزوف عميقة : تتعلق بعوامل التخثر و غالبا نزوف عميقة (عضلية أو مفصالية).

❖ تقصي الإرقاء الأولي :

- ✓ تعداد الصفائح
- ✓ زمن النزف
- ✓ تقصي داء فيليبيراند
- ✓ اختبارات وظائف الصفائح
- ❖ تقصي الإرقاء الثانوي أو التخثر الدموي :

□ اختبارات التوجه الأول :

PT ✓

aPTT ✓

TT ✓

✓ زمن الفيبرينوجين

و حاليا استعويض عن زمن الترومبين بمعايرة الفيبرينوجين

□ اختبارات التوجه الثاني :

✓ معايرة عامل من عوامل التخثر

❖ تقصي انحلال الفيبرين:

✓ زمن انحلال العلكة (Van Kaula)

FDP ✓

D-Dimers ✓

✓ معايرة البلاسمينوجين

✓ $\alpha 2$ -antiplasmin

سوف نكتفي بتصنيف اضطرابات الصفائح وشرح فرغية نقص الصفائح المناعية (ITP)

اضطرابات الصفائح

و تقسم عيوب الصفائح إلى اضطرابات بالعدد أو اضطرابات بالوظيفة

✓ نقص الصفائح : Thrombocytopenia

إن عدد الصفائح الطبيعي 400-150 ألف/ملم و3 يحصل النزف هند وصول الصفائح لأقل من 50 ألف أما أعلى من ذلك فقد نجد نزوف مجهرية أما تحت ال 20 ألف تكون النزوف خطيرة و إذا كانت الأوعية سليمة أي لا يوجد تصلب أو التهاب فالصفائح التي أقل من 10 آلاف تسبب نزف.

1. آلية مركزية (نقص إنتاج نقي العظام): هذا النقص إما أن يكون معزولاً أو شاملاً لعناصر الدم الثلاثة pancytopenia و أهم الأسباب :

➤ وراثي : (فقر الدم اللاتنسجي لفانكوني، ندرة النوات الولادي، عوز مكون الصفائح Thrombopoietine)

➤ مكتسب : (تليف النقي، تشيع النقي و المعالجة الكيماوية، الخباثات الدموية المرتشحة في النقي، عسر تصنع النقي ، عوز vit B12 ، الكحولية المزمنة).

2. آلية محيطية (زيادة الحجز الطحالي Splenic sequestration متلازمة الحجز أو زيادة التخرّب و الاستهلاك) :

أي ضخامة في الطحال قد تترافق مع فرط طحالية ثانوي secondary hypersplenism فرط الطحالية هذا (مرض كبدي ، خباثات دموية ، ارتشاحات) هو المسؤول عن احتجاز و تخريب عدد كبير من الصفائح فضلاً عن باقي العناصر الدموية، حتى أنه بعد استئصال الطحال تخرج منه كميات كبيرة من الصفائح و الحمر

زيادة التخرّب و الاستهلاك

I. آلية مناعية :

❖ بالأضداد الذاتية : فرغية نقص الصفائح المناعية أو مجهولة السبب ، الذأب الحمامي المنتشر، ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن.

❖ بالأضداد الغريبة :نقل الدم أو الصفائح المتكرر، عدم توافق الزمر الجنيني الوالدي.

❖ مناعية تحسسية دوائية : كينين، كينيدين، سلفاميد، هيبارين.

II. غير مناعية :

❖ التخرثر المنتشر داخل الأوعية.

- ❖ فرفرية نقص الصفائح الخثرية.
- ❖ المتلازمة الانحلالية اليوريمائية.
- ❖ الدسامات الصناعية القلبية، و الدوران خارج الجسم.
- ❖ تبديل الدم أو نقل الدم الكتلي.

الصورة السريرية لنقص الصفائح:

1. فرفریات نمشية : يتراوح حجمها بين رأس الدبوس و حبة العدس، لا تزول بالضغط، تتوضع غالبا في المناطق ذات الضغط الوريدي المرتفع كالأطراف السفلية و منطقة الحزام و الجوارب. قد تصيب الأغشية المخاطية أيضا.
2. الكدمات : ذات لون أزرق أو بنفسجي أو مخضر أو أصفر تبعا لقدم الدم و التغيرات التي تحدث في لون الخضاب.
3. نزوف المخاطيات : رعاف، نزوف اللثة، النزوف الهضمية.
4. النزوف النسائية : طمثية أو رحمية.
5. نزوف عند الإجراءات الرضاة.
6. النزوف الدماغية : خطيرة و مهددة للحياة.
7. من النادر حدوث نزوف في المفاصل و العضلات.

التشخيص:

- ✓ قصة سريرية و فحص سريري ، قصة تناول أدوية ، كحول ، مرض سابق ، وجود ضخامة طحال.
- ✓ لطاخة الدم المحيطي : استبعاد تجمع الصفائح، تقصي كريات حمر مجزأة التي تشاهد في TTP،DIC
- ✓ تعداد الدم الكامل : تحديد لوجود سلاسل خلوية أخرى
- إذا وجد فقر دم أو نقص بيض أيضا ، يجب نفي عوز vit B12 و حمض الفوليك، إذا كانا طبيعيين نفكر بإجراء بزل نقي و خزعة.
- ✓ في حال ازدياد مستويات D-Dimer ، aPTT ، PT نفكر ب DIC
- ✓ معايرة الكرياتينين لتقصي TTP ، HUS
- ✓ اختبارات وظائف الكبد

مخبريا :

- 1.دراسة الدم المحيطي : لإثبات نقص الصفيحات و لدراسة عناصر الدم الأخرى التي قد تساعد في تشخيص بعض الحالات.
- 2.دراسة نقي العظم : مفيدة لمعرفة آلية نقص الصفيحات : مركزية أو محيطية، كما تساعد في وضع التشخيص في بعض الحالات (ابيضاضات الدم، فقر الدم اللاتنسجي، تليف النقي)
3. تطاول زمن النزف و إيجابية علامة الشريط (الهشاشية الوعائية) و تكون أزمنة التخثر طبيعية.
- 4.تقدير مدة حياة الصفيحات و مكان احتباسها باستخدام الومس بالكروم المشع Cr51 (حيث تقصر في الأسباب المحيطية)بهدف تحديد آلية الحدوث و مدى الفائدة من استئصال الطحال.
5. الدراسة المناعية بهدف الكشف عن الأضداد الذاتية للصفائح الدموية و مدى تركيزها (اختبار Dixon)

فرقية نقص الصفيحات المناعية : Immune thrombocytopenic purpura (ITP)

كانت سابقا تسمى فرقية نقص الصفيحات مجهولة السبب idiopathic .
لكن تبين فيما بعد أن السبب هو تشكل أضداد ذاتية تجاه الصفيحات لذلك أصبح اسمه Immune .
قد تكون معزولة أي لا تتشارك مع أمراض و قد تتظاهر مع أمراض أخرى (الذأب،جوغرن)

الوبائيات :

تصيب خاصة الأطفال : و عندها غالبا ما تكون بشكل حاد و عابر تشفى لوحدها.
غالبا ما تتلو إنتان فيروسي (بعد نهاية الأسبوع الأول غالبا من الخمج)
هناك شكل يصيب البالغين (خاصة النساء) يتميز بأنه يميل للإزمان و لا علاقة له بالإنتان (الإزمان < 6 أشهر)
*تقسم في بعض المراجع حسب الإزمان : إلى فرقية نقص الصفيحات الحادة و فرقية نقص الصفيحات الأساسية المزمنة.

الآلية المرضية :

إن نقص الصفيحات الذي يحدث في الأيام الأولى من الإصابة بالخمج الفيروسي غالبا لا يكون ذو طبيعة مناعية و إنما يعود للإصابة المباشرة للنوئات أو الصفيحات أو الاثنين معا و هذا الشكل غالبا ما تحدث عند الأطفال بنتيجة إنتان فيروسي، أما في الشكل المناعي فيظهر بين نهاية الأسبوع الأول و الأسبوع الثاني من الإصابة بالمرض حيث تتشكل أضداد ضد مستقبلات

مجهولة على سطح الصفائح ، و تتم بلعمة معقد (ضد-صفيحة) في الطحال ، لذلك استئصال الطحال هو أهم طرق العلاج في الأشكال المزمنة عند الكبار.

قد يكون تشكل الأضداد في سياق أمراض أخرى (SLE، CLL)

خمج فيروسي

معدنات على سطح الصفائح

تلف الصفائح والالتها في الجهاز
الاشكالي بطولي

الآلية المرضية :

الأضداد الذاتية موجهة ضد الغليكوبروتينات الموجودة على سطح الصفائح، غالبا ال GPIIb-IIIa ، الغليكوبروتين GPIX ، و بشكل أقل ضد الغليكوبروتينات IV و GPIa-IIb

الأعراض :

أعراض نقص الصفائح بشكل عام (نزوف جلدية مخاطية و نادرا دماغية)، فرريات نمشية ، كدمات، نزف طمئي، قد تحدث نزوف بولية و هضمية
لا توجد أية أعراض جهازية .

وظيفة النقي (أي عناصر الدم الأخرى) كلها طبيعية .

مخبريا :

نقص شديد في تعداد الصفائح.

دراسة نقي العظم تبدي زيادة في النواءات خاصة عند الأطفال.، قد تكون طبيعية أو حتى ناقصة
تطاول زمن النزف.

قصر عمر الصفائح الموسومة بالكروم المشع من 5 إلى 7 أيام حتى 1 إلى 4 ساعات.

- فرغية نقص الصفيحات المناعية تشخص بالاستبعاد
- يجب استبعاد او نفي الاسباب الاخرى لنقص الصفيحات كنقص الصفيحات المحدث بالادوية، فشل نقي العظم، نقص صفيحات وراثي، اعتلال او عية دقيقة و ابيضاض وامراض اخرى مرافقة لنقص الصفيحات
- عملية التشخيص الاساسي تركز على قصة المريض، فحص سريري، تعداد دم كامل وفحص دم محيطي
- فحص الدم المحيطي يظهر صفيحات طبيعية الى عريضة مع كريات حمر وخلايا بيض طبيعية الشكل
- بزل النقي يظهر عدد ناقص، طبيعي او مزداد للنوءات
- فحص النقي قد يكون ضروريا لدى المرضى بعمر فوق 60 سنة او المرشحين لاستئصال طحال



تعداد دم كامل واستبعاد مشاركة سلاسل عدة و ابيضاض	مظهر تفريقي للطاخة او لانتسج/عسر تنسج
تقييم حجم الصفيحات	علاقة او "مثل الغبار"
تعداد الشبكيات	فقر دم انحلاي او ضياع دمم زمن
زمرة الدم، Rh، كشف اصداد	Anti-D، علاج فقر دم انحلاي مناعي ذاتي
دراسة كيميائية	استبعاد امراض جهازية:متلازمة انحلاية يوريمائية، التهابات كبد، انحلال، خباثة لاطئة مع ارتفاع LDH او حمض البول، نقصي DIC، انتان دم
مستوى كمي للغلوبولينات المناعية لاستبعاد:	اعواز مناعية شائعة مختلفة - ديسكوت الديرينش
مستوى اصداد فيروسية، PCR	HIV، EBV، CMV
مخطط داء الكولاجين الوعائي المرضى المسنين خاصة الظهور المزمن	ANA، anti-DNA

يحدث الشفاء التلقائي عند الأطفال : في أكثر من 80% من الحالات في فترة تتراوح بين بضعة أيام و بضعة أشهر، و يتحول المرض إلى الشكل المزمن في حوالي 20% من الحالات ..
أما عند البالغين فيحدث الشفاء العفوي في 10% فقط
تعتبر النزوف الدماغية من أخطر الاختلاطات و هي نادرة عند الأطفال.

فرغرية نقص الصفيحات المناعية المزمنة : Immune thrombocytopenic purpura (ITP)

تصيب كافة الأعمار خاصة بين العشرين و الخمسين و تكون الإصابة أكثر عند النساء ، يعزى المرض لوجود أضداد ذاتية (عادة IgG) ملتصقة على غشاء الصفيحات إلا أن المستضد الهدف يبقى غير معروف تماما قد يكون هذا المستضد مرتبطا بمعقد البروتينات الغشائية السكرية GPIIb/IIIa ، يقوم الطحال بدور أساسي في إنتاج الأضداد الذاتية من جهة و تخريب الصفيحات المحسنة من جهة أخرى.

يبقى المرض مجهول السبب، إلا أنه يتوجب استبعاد الأمراض التي تسبق أو تترافق بحدوث نقص الصفيحات مثل :

1. فقر الدم الانحلالي، الذأب الحمامي المنتشر، قلة العدلات، فرط نشاط الدرق، فقر الدم الخبيث.
2. ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن، اللمفومات.
3. متلازمة عوز المناعة المكتسبة.

سريريا :

نادرا ما تكون النزوف كبيرة و خطيرة و تتعلق غالبا بشدة نقص الصفيحات، تكثر الإصابة بالفرغريات النمشية و الكدمات . قد تحدث فقاعات نزفية في مخاطية الفم مشيرة إلى نقص شديد في عدد الصفيحات ، و في بعض الحالات تكون غزارة الطمث هي العلامة الكاشفة للمرض.

مخبريا :

نقص عدد الصفيحات، تكون كبيرة الحجم على اللطاخة الدموية. يحدث فقر دم في حالات النزف الغزير أو إذا كان المرض مترافقا مع فقر دم انحلالي مناعي (متلازمة Evans) و هنا يكون اختبار كومبس المباشر إيجابيا.

تطاول زمن النزف

دراسة نقي العظم لبيدي زيادة هامة في النواءات

قصر عمر الصفيحات الموسومة بالكروم المشع (أقل من 30 ساعة و أحيانا أقل من ساعتين)

اختبار Dixon يهدف التحري المباشر عن الأضداد IgG على سطح الصفيحات ، يكون إيجابيا في أغلب الأحيان.

العلاج:

يحدث الشفاء التلقائي في أقل من 10% من الحالات. تهدف المعالجة إلى تثبيط إنتاج الأضداد الذاتية و بلعمة الصفيحات من قبل خلايا الجهاز الشبكي البطاني

❖ المعالجة بالكورتيزون :

يستخدم البريدنيزون Prednisone بمعدل 1ملغ/كغ يوميا لمدة 4 أسابيع، بعد ذلك تخفف الجرعة بالتدريج حتى إيقاف العلاج. يتم التحسن على العلاج بالكورتيزون بنسبة 50 إلى 70% من الحالات، حيث يزداد عدد الصفيحات في فترة تتراوح بين بضعة أيام و 15 يوما من بدء العلاج و ينصح أحيانا بإعطاء جرعة خفيفة من الكورتيزون خوفا من حدوث نقص حاد بالصفيحات. يجب الحذر من الكورتيزون بالنسبة للأطفال و إذا كانت أرقام الصفيحات فوق 30 ألف /ملم³ فلا داعي لإعطائهم

❖ إعطاء الغاماغلوبولين نمط IgG:

تعطى بجرعات عالية تبلغ 400ملغ /كغ/يوما عن طريق التسريب الوريدي لمدة خمسة أيام. تؤدي هذه المعالجة إلى نتائج جيدة و زيادة هامة في عدد الصفيحات غالبا. و هي مفيدة في حالة النزف الشديد المهدد للحياة و في الحالات المعقدة على إعطاء الكورتيزون، و للحامل المصابة بالمرض و للمرضى المرشحين للعمليات الجراحية كاستئصال الطحال. آلية العمل غير مفهومة تماما : قد تعزى لتثبيط مستقبلات FC الموجودة على سطح الخلايا البالعة و بالتالي منع هذه الخلايا من اقتناص الصفيحات المحسنة ، أو لتعديل إنتاج الأضداد الذاتية أو منع ارتباطها بالصفيحات الدموية. (تعمل هذه الأضداد بألية استنفاد كل طاقة البالعات النهممة لالتهام الصفيحات و إلهائها عنها ببلعمة هذه الأضداد الغريبة عن الجسم و بالتالي تحقق رفعا سريعا للصفيحات)

❖ استئصال الطحال :

يجب التفكير باستئصال الطحال في الحالات التي لا تستجيب على المعالجة بالكورتيزون و في الحالات التي تتطلب جرعة عالية من الكورتيزون للمحافظة على تعداد صفيحات أكثر من 40 ألف / ملم³. و تكون النتائج جيدة في 80% من الحالات خاصة لدى المرضى الذين أبدوا استجابة أولية للعلاج بالكورتيزون.

❖ الأدوية الكابتة للمناعة :

يلجأ إليها إذا فشلت المعالجة باستئصال الطحال أو في حال حدوث النكس بعد عملية الاستئصال. أكثر الأدوية استعمالا : Vincristine، Cyclophosphamide، Azothioprine و هذا الأخير يزيد من إنتاج النقي للصفيحات إضافة لخاصيته الكابتة للمناعة.

❖ تبديل البلازما :

تفيد أحيانا في زيادة عدد الصفائح أو جعل نقل الصفائح فعالا بعد إزالة الأضداد الذاتية بعملية التبديل.

تذكر أن نقل الصفائح غير مفيد أبدا لأن الأضداد ستلتصق بها أيضا، و لكن ممكن استخدامها في حالة التهديد بالحياة.

و أخيرا و برغم جميع المعالجات السابقة تبقى هناك بعض الحالات غير الشافية التي قد تسبب الوفاة بسبب النزوف الدماغية أو بسبب مضاعفات المعالجة.

تابع لاضطرابات الإرقاء الأولي

داء فون فيليبيراند

- ✓ هو أشيع الاضطرابات النزفية الوراثية
 - ✓ يصنع عامل vWF بشكل أساسي في الأوعية و يخضع لعمليات تشذيب عبر خمائر معينة ADAMS13: نقصها أو قصور بوظيفتها يسبب TTP
 - ✓ كما ذكر فإن العامل vWF له دور في الأرقاء الأولي حيث أنه مسؤول عن التصاق الصفائح بجدر الأوعية (و نسيج تحت البطانة) وكذلك في الإرقاء الثانوي حيث يرتبط بالعامل الثامن و يعتبر حامل العامل الثامن في الدوران حيث يحافظ عليه بحالته الفعالة Stabilised factor VIII with coagulant activity.
 - ✓ ينبغي أن يتواجد vWF بنسبته الطبيعية كي يقوم بوظيفته.
- داء فون فيليبيراند : هو اضطراب في هذا العامل يؤدي إلى نقص كميته أو سوء وظيفته دون نقصه كميًا.

✓ شكل النزف فيه هو شكل نزف الصفائح (الجلد و الأغشية المخاطية، نمشات، فرفريات، سهولة تكدم، نزف طمئي غزير، رعاف) و تختلف شدة النزف حسب شدة المرض.

أهم الاختبارات في تقصي داء فون فيليبيراند مخبرياً

- ✓ زمن النزف (Bleeding Time(BT)
- ✓ البنية الوظيفية للعامل عامل فون فيليبيراند
- ✓ كبروتين محدد مناعيا vW Ag
- ✓ RIPA :Ristocetin Induced Platelets Agregation

و هو تراص الصفيحات المحدث بالريستوسيتين وهو صاد حيوي معدوم الاستخدامات السريرية لكنه بفعل عامل vWF يؤدي لتجمع الصفيحات حيث يشكل مفتاحا بين vWF و GPIb، لذلك يستخدم لدراسة الفعالية الوظيفية للعامل vWF فعند نقصه الشديد يكون RIPA معدوم أو متناول

أنماط داء فون فيليباند: **نالتقال للورثي جسديق امر ما غنفي للنمط الشك جسدي مق مور**

النمط الأول I

هناك نقص في عامل vWF كمستضد مع نقص في RIPA لكن العامل طبيعي بنيويا ووظيفيا
النمط الثاني II : له عدة تحت أنماط :

IIA: يكون فيه العامل طبيعيا أو ناقصا قليلا لكن بنيويا ووظيفيا يكون غير طبيعي أي ناقص الفعالية

IIB : العامل كميا طبيعي أو ناقص لكنه بنويا غير طبيعي ووظيفيا زائد الفعالية حيث يزداد في هذا النمط ولع العامل vWF بالصفائح و ترتص الصفائح في الدوران دون وجود أذية وعائية و بالتالي تستهلك الصفائح و ينقص عددها مما يؤدي لختارات أو نزوف.

IIM : نقص ألفة العامل للصفائح.

IIN : نقص ألفة vWF للعامل الثامن

النمط الثالث III

تكون كمية العامل شبه معدومة

يحدث فيه اجتماع لأكثر من اضطراب مورثي و بالتالي تطاول شديد في زمن النزف و قد يكون النزف شديدا لدرجة أن المرضى يموتون في الرحم أو خلال الأسابيع الأولى للحياة.

سريريا :

نزوف من نمط الأغشية المخاطية و الجلد أي فرفريات ، رعاف، نزوف ، نزف طمئي شديد، قد يكشف المرض في أول دورة طمئية.

التشخيص المخبري :

الاختبارات الروتينية :

1. تطاول زمن النزف

2. عدد الصفائح طبيعي ة قد ينقص قليلا في النمط 2B و باقي الأزمنة طبيعية

3. قد يتناول ال PTT قليلا بسبب عوز نسبي بالعامل الثامن لكن بشكل عام لا ينقص كما في الناعور (إلا في النمط 2N حيث يقلد الناعور الخفيف و قد يقلد الناعور الشديد في النمط III).

الاختبارات النوعية :

1. معايرة مناعية مستضدية : (VWF:Ag)

2. معايرة فعالية الريستوسيتين كعامل مساعد للعامل فون فيليبيراند (VWF:RCo)

3. عيار العامل VIII F

العلاج :

1. ركازات العامل فون فيليبيراند و العامل الثامن :

في الأنماط II و III و في النزوف الشديدة كعلاج تعويضية ، و كذلك قبل العمليات الجراحية ، و في حال عدم توفرها يمكن استخدام البلازما الطازجة المجمدة أو الرسابة القرية و نستمر بالتعويض حتى التئام الجروح.

2. **DDVP أو Desamino D-argenin Vasopressin : الجرعة 0,3-0,4 ميكروغرام / كغ:**

هو عامل مصنع شبيهه بالعامل المضاد للإدرار ADH (المستخدم لعلاج البيلة التفهية) و هو يعمل على إطلاق مخزون vWF الاحتياطي الموجود في الخلايا البطانية (زيادة تركيزه).

يعطى في حالة النزوف البسيطة إذ أن تأثيره محدود حيث يعطى لمرة واحدة فقط يتحرر خلالها المخزون سابق الذكر ثم لا يعود له فائدة مباشرة حتى يتشكل لاحقا مخزون جديد أي لا يفيد تكرار الجرعة، يعطى عادة كل 24 ساعة.

يعطى في النمط الأول و الأنماط الخفيفة من النمط الثاني خاصة النمط IIA

إن DDVP مضاد استطباب في النمط IIB حيث يكون فيه vWF زائد الفعالية أي المشكلة تكون بعامل فون فيليبيراند الشاذ و هذا الدواء يزيد فعالية هذا العامل زائد الفعالية أصلا و بالتالي تفاقم المشكلة .

له شكلان : وريدي : Minirin®

بخاخ : Octim®

داء فون فيليبيراند المكتسب : بسبب تشكل أضداد ضد العامل فون فيليبيراند:

بعد نقل الدم المتكرر ، بعض الأمراض المناعية وبعض الاضطرابات التكاثرية للمفاوية

و الجدير بالذكر أيضاً : أن الأشخاص ذوي الزمرة الدموية O لديهم نقص في نسبة العامل ف٢ن فيليبيراند بحدة الي 25 إلى 35 %، و أن العامل فون فيليبيراند يرتفع فيزيولوجياً في بعض الحالات الشدة ، العمليات الجراحية ، المتلازمات الالتهابية، الحمل .

اضطرابات نقص عوامل التخثر

أهم أسباب نقص عوامل التخثر الوراثية : الناعور.

Hemophilia A : A الناعور

يتلو داء فون فيليبيراند من حيث الشيع و الخلل فيه عوز العامل الثامن VIII

- وراثته مرتبطة بالجنس مقهورة على الصبغي X أي غالباً ما يصيب الذكور
 - قيل سابقاً إنه لا يصيب النساء و السبب أن الذكور المصابين ما كانوا ليعيشوا حتى يصبحوا آباء لكن حالياً مع تطور المعالجات أصبحنا نرى ذكورا مصابين و نساء مصابات من أم حامل و أب مصاب لديهن المرض ظاهر
 - أما عند زواج رجل سليم من أنثى حامله : يصاب مصف الذكور و تحمله نصف الإناث
 - يقسم هذا المرض لعدة أنواع أو درجات حسب شدة الإصابة و فعالية العامل الثامن
1. فعالية العامل الثامن أقل من 1% : ناعور شديد
 2. فعالية العامل الثامن بين 1% و 5% : ناعور متوسط الشدة
 3. فعالية العامل الثامن بين 5% و 25% : ناعور خفيف الشدة
 4. فعالية العامل الثامن بين 25% و 50% : ناعور خفي

التشخيص :

1. تطاول زمن PTT و باقي الأزمنة طبيعية
2. التشخيص الروتينية للاضطرابات النزفية : طبيعية
3. التشخيص الأكيد بمعايرة العائل الثامن.

الأعراض و العلامات :

- ✓ نزوف الجلد و الأغشية المخاطية : رعاف ، نزوف اللثة ، كدمات ، و لا تشاهد الفرغريات....

يتظاهر المرض في حالاته الشديدة منذ الأشهر الأولى (بعمر 6 أشهر) مع بدء حركة الطفل و يندر أن يتظاهر المرض قبل ذلك لأن الطفل لم يتعرض بعد لأي رض.

النزوف تكون من النمط العميق، نزوف مفصليّة و نزوف عضلات عميقة و أخطرها النزوف العصبية.

✓ النزوف المفصليّة :

يمكن لأي مفصل أن يصاب لكن مفصلي الركبة و المرفق هما الأكثر إصابة.

تكرار النزف المفصلي يؤدي لتشكّل أورام دموية متعضية مع زيادة توعية المفصل و زيادة القابلية للنزف حتى البسيط، و بالتالي يتخرب المفصل و يحدث التهاب عظم و مفصل تنكسي باكر، كثيرا ما يحتاج عند حدوثه إلى تبديل المفصل.

✓ النزوف العضليّة :

تؤدي لسوء وظيفة العضلات نتيجة النزف و التليف التالي له و ما يتبعه من انكماش في العضلات و ضغط على الأعصاب المجاورة.

قوت حدث أورام دموية خطيرة نحل أورام جوفلافم و أورام لحم اليتوان

المعالجة و التدبير :

➤ العلاج الوقائي :

تجنب الحقن العضلية ، استعمال فرشاة أسنان ناعمة، عدم استخدام مضادات الالتهاب كالأسبرين و ال NSAIDS، المشورة الوراثية قبل الزواج، التشخيص قبل الولادة و إنهاء الحمل بذكر مصاب بالناعور.

➤ علاج النزوف: يعتمد على شدة النزف و موضعه و مدى خطورته

فالنزوف الموضعية : تعالج بالضغط الموضعي المديد و التبريد المقبض للأوعية و بالمرقنات الموضعية كالترومبين.

أما النزوف الهامة (العضلية أو المفصليّة) أم في أماكن لا يمكن تطبيق الضغط عليها فلا بد من العلاج المعوض :

✓ في حال عدم توفر ركازات العامل الثامن نلجأ إلى المعالجات المعوضة :

البلازما الطازجة المجمدة أو المجففة (1 مل يحتوي على وحدة من العامل الثامن)

أو الرسابات القرية المجمدة (1 مل = 3,5 وحدة من العامل الثامن)

✓ ركازات العامل الثامن و هي الأفضل (ا مل = 25 - 40 وحدة من العامل الثامن)

يبلغ العمر النصفى للعامل الثامن 12 ساعة ، لذلك يجب أن يعطى مرتين يوميا.
مع العلم أن النسب الواجب الوصول لها هي 20% في النزوف المتوسطة و 50% في حالات التداخل الجراحي و النزوف الهامة.
إن الحقن الباكر للعامل الثامن يساعد على وقف النزف و التخلص من خطورته و تطوره.
يجب تدريب المرضى أو ذويهم على الحقن الوريدي للعامل الثامن عند الحاجة.

نقل ركازات العامل الثامن : يتم تعويض العامل الثامن VIII حسب الأذية الحادثة أو المتوقعة (تحضير عمل جراحي مثلا)

1. في النزوف الصغيرة (نزف مفصلي بسيط برض بسيط، جرح بسيط، نزف تحت الجلد، نزف بعد تغيير على الجرح) هنا تزيد فعالية العامل الثامن فقط 25 إلى 30 % نعطي هنا 10 - 15 وحدة /كغ كل 12 ساعة لمدة 2-4 أيام.
 2. في النزوف الخطيرة أو التحضير لعمل جراحي (نوف مفصلي كبير، نزف عضلي عميق، قلع ضرس) هنا تزيد فعالية العامل الثامن 60%
 3. النزوف في المناطق الهامة كقاعدة اللسان و البلعوم (خطر الاختناق) تستوجب النقل الإسعافي للعامل الثامن و بكميات كبيرة.
- الجراحات الكبرى كتبديل المفصل و جراحات الجملة العصبية المركزية CNS و نزوف هذه الجملة تستوجب التعويض فوق 70 % و ربما 100 %
يتم حساب الجرعة البدنية المطلوب إعطاؤها بالقانون التالي :

وزن المريض (كغ) x النسبة المئوية المرغوبة للعامل الثامن x 0,5
نصف الكمية تكرر كل 8 إلى 12 ساعة (أي نصف العامل الثامن) لمدة أسبوع أو أكثر
معالجات أخرى :

➤ **مضادات انحلال الفيبرين :** مثل حمض إيسيلون أمينو كابرونيك عن طريق الحقن الوريدي أو عن طريق الفم، و هي تفيد خاصة في النزوف المخاطية و لا ينصح بإعطائها في البيلة الدموية لأن الخثرات المتشكلة في حويضة الكلية لا تنحل أو تنحل ببطء شديد مما يعرض المريض لداء كلوي شديد.

➤ **1- دي أمينو – 8 دي أرجنين – فازوبريسين DDAVP:**

أحد أنوتع هرمون الفازوبريسين ، يحرض على تحرير العديد من البروتينات في الخلايا المخاطية، و منها عامل فون فيليبيراند الذي يزيد من التصاق و انتشار الصفائح الدموية في مكان الأذية الوعائية. يفيد هذا العلاج الذي يعطى عن طريق التسريب الوريدي أو الاستنشاق في حالات الناعور الخفيف فقط و يجب مشاركته بمضادات انحلال الفيبرين بهدف معاكسة فرط انحلال الفيبرين الناتج عن تحرر منشطات البلاسمينوجين بتأثير DDAVP.

اختلاطات العلاج :

1. الحوادث الأرجية.

2. اختلاطات نقل الدم من HBV إلى HIV إلى HCV

رغم أن الإصابات الأخيرة قد قلت كثيرا أو غاب تماما في الأعوام الأخيرة بسبب تصنيع عبوات من العامل الثامن خالية من الحمات بسبب اللجوء إلى التسخين أو استخدام المذيبات التي تعطل الحمات. و قد تم حاليا تحضير ركائز فائقة النقاوة من العامل الثامن بطريقة DNA المأشوب.

3. تنكس مفصل باكر

4. تشكل أضداد ضد العامل الثامن (لدى 15% من المرضى): و هو اختلاط خطير يجعل المرض معندا على المعالجة خاصة في حالات النزف مما يعرض حياة المريض لخطر، و هنا يمكن اللجوء لحقن كميات كبيرة من الوحدات ، أو إلى تبديل المصورة أو حقن عوامل مفعلة تتجاوز تأثير المضادات و تحدث تخثرا دمويا لا يعتمد على العامل المضاد للناعور A أو إعطاء كابتات المناعة . يفيد في بعض الحالات إعطاء ركازات العامل الثامن من منشأ حيواني أو إعطاء ركازة العامل السابع Novoseven®

تعديل هذه الأضداد كمية العامل الثامن المعطى فمثلا مريض كان سابقا يحتاج ألف وحدة و الآن يحتاج ثلاثة آلاف حيث هناك ألفا وحدة تعديها الأضداد يتم تحديد كمية هذه الأضداد بالطرق المناعية و ذلك لتحديد الكمية المطلوبة للمريض بعد أن تولدت لديه هذه الأضداد.

التشخيص التفريقي للناعور A:

يجب استبعاد الأمراض النزفية الأخرى التي تؤدي لتطاول زمن السيفالين المفعل مع بقاء زمن البروترومبين معاً و أهمها :

- نقص العامل الحادي عشر الوراثي: و يكشف بالمعايرة النوعية لهذا العامل
- داء فون فيليبيراند : يتميز بنقص فاعلية العامل فون فيليبيراند و نقص الفاعلية المستضدية للعامل الثامن ، و ينقص تكدس الصفائح بوجود الريستوستين و يتطاول زمن النزف.

- الناعور B : نقص العامل FIX، و يتميز بنفس طرق الانتقال الوراثي و التظاهرات السريرية و المخبرية سوى أن النقص يكون في العامل التاسع.
- مضادات التخثر الجوالة : و هي أضداد موجهة ضد العامل الثامن أو التاسع، تحدث أحيانا بعد الولادة أو في سياق الذأب الحمامي المنتشر، و التهاب المفاصل الرثياني. في هذه الحالات لا توجد قصة عائلية، و لا يصح تطاول زمن السيفالين المفعّل بإضافة مصورة شاهدة سوية.

الناعور B

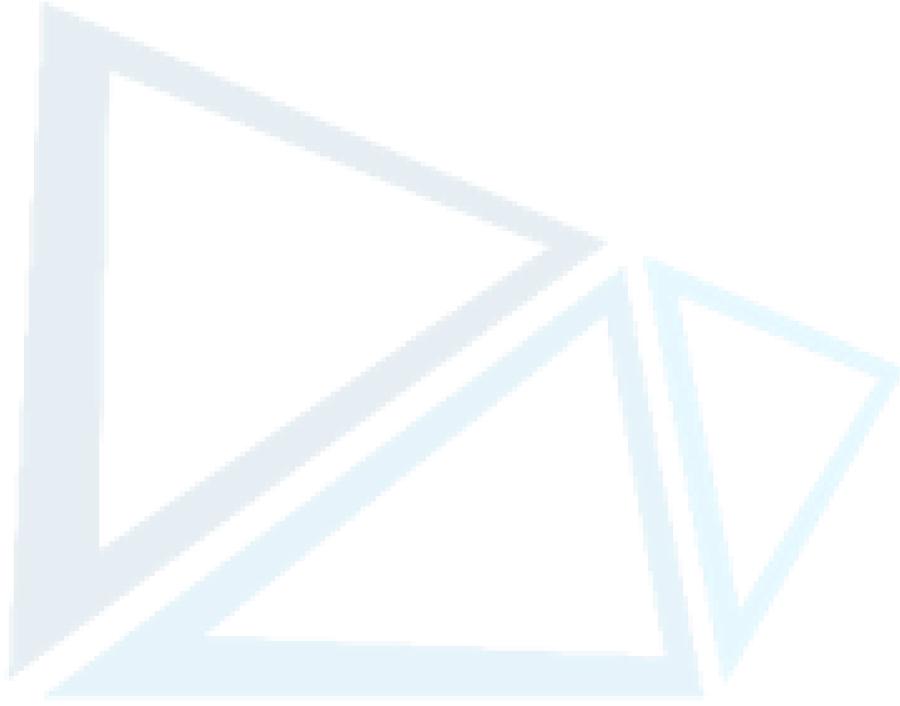
أو Hemophilia B أو داء كريسماس

- ❖ العوز يكون في العامل التاسع FIX
- ❖ أقل شيوعا من عوز العامل الثامن ب 4 إلى 5 مرات
- ❖ لا يختلف أبدا عن الناعور A من حيث طرق الانتقال الوراثي و التظاهرات السريرية و المخبرية ما عدا عيار العامل التاسع الذي يؤكد تشخيص المرض A.
- ❖ العلاج : ركازات العامل التاسع

إن أي عامل من عوامل التخثر الأخرى قد يكون معدولاً ناقصاً ولكن قد تكون الأمراض الناجمة عنه ان ادرة



جَامِعَة
الْمَنَارَة
MANARA UNIVERSITY



جَامِعَة
الْمَنَارَة
MANARA UNIVERSITY



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

أمراض السلسلة البيضاء والسليمة والخبيثة

أولاً : أمراض السلسلة البيضاء السليمة

القيم الطبيعية للكريات البيض :

✓ عند البالغ : 4000-10000/ملم³

✓ Leukocytosis : >10000/mm³ ، Leukopenia : <4000/mm³

✓ عند حديث الولادة : 10000-26000/ملم³

✓ عند الرضيع 1 سنة : 6000-17500/ملم³

✓ عند الطفل (3-6) سنوات : 5000-15000/ملم³

✓ عند الطفل (10) سنوات : 4500-13500/ملم³

✓ العدلات :

❖ تشكل العدلات 40-70% من الكريات البيض

❖ Neutrophilia : >7000/mm³ ، Neutropenia : <1700/mm³

❖ Agranulocytosis : <500/mm³ (ندرة المحبيات)

✓ فرط الحمضات : Eosino : >700/mm³

✓ فرط الأسسات : Baso : >100/mm³

✓ اللمفاويات :

❖ عند البالغ : 1500-4000/ملم³

❖ عند الأطفال : زيادة اللمفاويات : <7000/ملم³

حيث أن الرضع بالحالة الطبيعية تكون النسبة عندهم مقلوبة و اللمفاويات هي المسيطرة ، و لكن هذه الزيادة قد تكون سليمة أو خبيثة.

❖ تمايز اللمفاويات :

→ HSC → L-CFU → Lymphoblast → prolymphocyte
Lymphocyte

❖ تطور اللمفاويات B

1. الخلية الجذعية stem cell : CD34+ ، مستضد ال HLADR

2. (Pro-B) : CD19+ ، CD22+ ، CD79+

3. (Early B common) : CD10+ ، CD21+ ، CD19+ ، CD22+ ، CD79+

4. PRE-B : CD20+ ، CD10+ ، CD21+ ، CD19+ ، CD22+ ، CD79+

5. بائية ناضجة: SIg ، CD20+ ، CD10+ ، CD21+ ، CD19+ ، CD22+ ، CD79+

سلبية CD34 ، و سلبية HLADR ← Surface Immunoglobulin

علامة نضج اللمفاوية B

6. الخلية البلازمية plasma cell: المفرزة للأضداد يصبح Ig في البلازما بعد أن كان على السطح.

مما يوضح أهمية التتميط المناعي لتحديد مرحلة التكاثر : التكاثر الحاد = إيجابية CD34+ و سلبية SIg و العكس في المزمن :

❖ تطور اللمفاويات T :

1. في النقي : stem cell : CD34+ ، مستضد ال HLADR

2. في النقي : Pro- T : CD3+ ، c CD7+ ، CD2+ ، CD5+

Core

3. في قشر التيموس: CD1+ إضافة لما سبق

4. في لب التيموس : تتمايز إلى (T cytotoxic) CD8+ و (T helper) CD4+ ، و تصبح سلبية CD34 و سلبية HLADR

5. في الدم المحيطي تصبح خلية تائية ناضجة بعد أن تكتسب : CD3+ Surface

6. ثم تهاجر للنسج حيث تتحول لخلايا مناعية ، خلايا ذاكرة ، خلايا مفعلة.

✓ في الدم المحيطي : 75% من اللمفاويات صغيرة الحجم و 25% من اللمفاويات كبيرة

الحجم لكن لا يمكن التمييز بينهما إلا بالتتميط المناعي أو الدراسة الخلوية

الوراثية. (80% تائية، 10% بائية، 10% NK "لا تحوي، CD8، CD3" إيجابية

(CD56+، CD57+، CD16+، rKir

✓ غالباً التكاثر اللمفاوي التائي سليم في حين أن التكاثر اللمفاوي البائي غالباً خبيث.

✓ اللمفاويات المفعلة تائية المصدر ، تشاهد في الحالات الإنتانية و غالباً الفيروسية.

الخلايا البائية دورها في المناعة الخلطية و التائية في المناعة الخلوية . (إفراز السيتوكينات أو للمفوكينات) كما تعتمد المناعة الخلطية على المناعة الخلوية .

أمراض السلسلة المحببة

إما نقص عدلات أو فرط عدلات

يعتمد على العدد المطلق و ليس على النسبة المئوية.

فرط العدلات : $>7500/mm^3$: Polynucleosis

قلة العدلات : $<1500/mm^3$: Neutropenia عند البالغ،

Neutropenia عند الطفل ، $<4000/mm^3$: Neutropenia عند حديث الولادة

ندرة محبيبات : $<500/mm^3$: Agranulocytosis استطباب استشفاء و البحث عن السبب.

نقص العدلات : $<1500/mm^3$: Neutropenia

الآلية : مركزية . (الأشيع) بسبب نقص الإنتاج داخل النقي أو محيطية : بسبب قصر حياة العدلات الجائلة

نقص العدلات المركزية: مكتسبة (الأشيع) أو وراثية (مرض غاسر، متلازمة شواشمان، متلازمة فانكوني)

فقر م العيسجي
عشوهات خلقيه +
تأخرن موجسدي نسبي

قلة عدلات شديدة خلقيه
م عيص وربنكرياس
خارجي النفسأ مع
تأخرن مو

قلة عدلات مزنية خلقيه
حيدة

في حال ترافقه مع نقص باقي عناصر الدم فكر بـ

فقر الدم العرطل أو MDS (متلازمات عسر تصنع النقي)

من العلامات الثابتة : الإنتانات البلعومية الأنفية و التنفسية

خاصة في النقص الشديد ، في النقص الخفيف أو المتوسط ($1000-1500/mm^3$) تكون التظاهرات الإنتانية خفيفة أو غائبة.

كل قلاع متكرر يجب الشك بنقص عدلات

أهم الأسباب المكتسبة :

- بعض الإنتانات الجرثومية أو الفيروسية، إنتانات الدم
- التحال الدموي
- ضخامة الطحال النقوي . متلازمة فيلتي
- غياب العدلات الدوائي المناعي التحسسي : كلورامفينيكول، السلفا ، مضادات الدرق (التيامازول)، مضادات الفيروسات ، أملاح الذهب
- نقص محببات سمي أو دوائي : مثل الفينوتيازين ، الكحول
- لا تصنع نقي (سمي، دوائي)
- متلازمات سوء تصنع النقي Myelodysplasia
- اجتياح النقي السرطاني (الابيضاضات الحادة ، ابيضاض الدم بالخلايا المشعرة ، نقائل)

أهم الأسباب المحيطة :

- فرط نشاط الطحال
- أضداد ذاتية جائلة: في إطار أمراض مناعية (الذئبة الحمامية الجهازية SLE)

ندرة محببات: السبب دوائي في 90% من الحالات

- $Agranulocytosis < 500/mm^3$: خطر مهدد بإنتان صاعق و صدمة إنتانية ، يجب البحث عن علامات إنتان الدم (حرارة ، عرواءات هبوط ضغط ، تسرع قلب) و في المراحل المتقدمة برودة الجلد (الصدمة الباردة)
- السبب غالبا دوائي نادرا ما تسببه الأورام، من أهم الأدوية المسببة إما بألية سمية أو ألية مناعية تحسسية صاعقة: NSAIDS، كلورامفينيكول، السلفا ، مضادات الدرق (التيامازول)، مضادات الفيروسات ، أملاح الذهب
- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، quinidine ، سيميبيدين ، رانيتيدين، تيكلوبيدين...
- أكثر الحالات خطورة هي ندرة المحببات الحموية : Febrile Agranulocytosis
- الأسباب الخلقية نادرة (داء كوستمان، ندرة المحببات الدورية)

نالتق الالولوي جسدق اهرللسببطفرة تصريب مورثة إليلاماز 2 -
تحدثن يقوقص ع التاكل 3أسري عتحتحسن فعيها هيتق حوالى 3
لى عثرة ليامحتققص مجدداً يتجنن لامريص مع اللنمو حوالى 10
سنوات هويتق رعلى أرقام ع الت عجدنعي 1300- 1500 لملم 3

يعم دال علاج على محرضات النمو

نالتق الالولوي جسدق اهرتظا مرات
قتايه خطيرة لسبب طفرة تصريب مورثة
اي اليتاز هتقيلثي الخال، العلاج :
محرضات النمو و اغراس النقي الغيري

فرط العدلات: إما سليم (ارتكاسي) أو خبيث. (الخبيث في إطار متلازمة تكاثرية نقوية)

فرط العدلات السليم (الارتكاسي)

إما فيزيولوجي (التدخين، الجهد البدني العنيف، الحمل في الأشهر الأخيرة، التدخين لأكثر من 15 سيجارة في اليوم)

فرط العدلات السليم (المرضي)

• أسباب غير دموية (ارتكاسية)

- إنتانات جرثومية
- الحمل
- متلازمة التهابية مزمنة خلال الأمراض الجهازية (SLE)
- تنخر نسيجي حاد (احتشاء عضلة قلبية ، التهاب بنكرياس حاد)
- الأدوية : الكورتيزونات ، الليثيوم ، عوامل النمو المولدة للدم (G-CSF)
- بعد استئصال الطحال
- اعتلالات الغدد الصم (كوشينغ، التهاب الغدة الدرقية الحاد)

فرط العدلات الخبيث (في إطار متلازمة تكاثرية نقوية)

• أسباب دموية (تكاثر خبيث) :

احمرار الدم الهبي

فرط هبي حائلس اساي

➤ المتلازمات التكاثرية النقوية دون زيادة عددها في الدم (Vaquez, thrombocytémie primitive)

المتلازمات التكاثرية النقوية مع زيادة عددها في الدم (CML, primitive osteomyelosclerosis)

ليبيضاض الدم النقوي المزمن

➤ الابيضاض الوحيدي النقوي المزمن تصلبالعظام الهبي

مصطلحات :

Myelémie نقوية الدم :

وجود الخلايا المحببة الفتية في الدم المحيطي: Myelocyte ، promyelocyte ، Metamyelocyte. في إطار سببي سليم (إنتان شديد، تجدد الدم بعد النزوف و الانحلالات) أو خبيث (المتلازمات التكاثرية النقوية)

: Bicytopenia

نقص سلسلتين من سلاسل الدم الثلاثة

: Pancytopenia

نقص سلاسل الدم الثلاثة : $Neut < 1500/mm^3$ ، $plt < 100000/mm^3$ ،

$Hb < 10g/dL$

فرط الحمضات Eosinophilia

ارتفاع العدد المطلق للحمضات في الدم المحيطي لأكثر من $500/mm^3$

• التحسس

✓ أمراض التحسس : شري ، أكزيما خلقية، ربو ، التهاب جيوب تحسسي ...

✓ الأدوية : المسببة ل التهاب رئة بالحمضات (ذات رئة خلالية : مثل أملاح الذهب)

و التهاب الكبد و الكلية الخلالي المناعي التحسسي (الريفامبيسين، البنسيلين، NSAIDS)

• الأمراض الطفيلية (الديدان الطفيلية، كيسات مائية، ملاريا ، ليشمانيا خاصة مع غزو نسيجي)

• التهاب الأوعية و الأمراض الجهازية

✓ التهاب ما حول الشريان العقيدي

✓ الذئبة الحمامية الجهازية

✓ الداء الرثياني

✓ الساركويد

✓ التهاب الجلد الفقاعي : قد تصل الحمضات ل $10000/mm^3$

• السرطانات والاعتلالات الدموية

• متلازمة فرط الحمضات الأساسي المجهولة السبب :

ارتفاع حمضات هام لأكثر من $1500/mm^3$ لستة أشهر على الأقل دون سبب واضح، غالبا ما تصيب اليافعين، تتميز بارتشاح مختلف الأعضاء بالحمضات (الرئتين، القلب، الجلد ...) مما ينجم عنه أعراض مختلفة : اعتلال عضلة قلبية ، أذيات جلدية ، خثرات شريانية ، التهاب رئة خلالي، اعتلال كلية، ضخامة طحالية كبدية ، نقص حجم البطينات ، آفات دسامات القلب، إصابة المصليات كالمفاصل و التامور ، التهاب شغاف ، أكزيما لا نموذجية...

التشخيص :

- ✓ تعداد الحمضات في الدم المحيطي ، تشوهات شكلية في الحمضات (نقص في حجم و عدد الحبيبات) ، فقر م في حوالي نصف المرضى
- ✓ الخزعات ، تحري الحمضات في سوائل الجسم
- ✓ إيكو قلب ، طبقي محوري للدماغ : ارتفاع ضغط السائل الدماغي الشوكي
- ✓ أظهر نسبة من المرضى طفرة في جينات PDGFRA و FIP1L1 على الكروموزوم 4 مما أدى إلى tyrosin kinase fusion protein و قد أثبتت حديثا استجابة على مثبطات التيروسين كيناز TK1 مثل imatinib

العلاج :

الهيدروكسي يوريا ، الستيروئيدات القشرية ، مثبطات التيروسين كيناز TK1

زيادة اللمفاويات Lymphocytosis

- $4000/mm^3$ < للبالغ
- $7000/mm^3$ < عند الطفل
- $11000/mm^3$ < عند حديث الولادة

أهم الأسباب :

- الحادة :
 - متلازمة وحيدات النوى الخمجية
 - زيادة لمفاويات حادة إنتانية (سعال ديكي , فيروسات)
 - المزمنة : (<3 شهور على اللطاخة المحيطية)
 - الابيضاض اللمفاوي المزمن
 - (لمفاويات صغيرة ، + CD5 LB)
 - متلازمات لمفاوية تكاثرية أخرى
- هام . اللمفوما تبدأ ب تكاثر نسيج لمفاوي محيطي قد يصيب النقي أو لا .
- أما الابيضاض يبدأ في النقي وقد يصيب أو لا يصيب الأعضاء المحيطية

متلازمات داء وحيدات النوى: Mononucleosis Syndromes

تعرف بوجود خلايا لمفاوية مفعلة أو مفرطة الأسمية في الدم المحيطي نتيجة تفاعل مناعي في العضوية.

إن متلازمة وحيدات النوى يجب أن تحقق شرطين على صيغة البيض في الدم المحيطي:

1. $< 50\%$ من اللمفاويات

2. $\leq 10\%$ من اللمفاويات المفعلة

أكثر من 80% من متلازمات وحيدات النوى سببها فيروس أبشتاين بار EBV و هنا تسمى ب متلازمة وحيدات النوى الخمجي، تشمل الأسباب الرئيسية الأخرى الفيروسات بالفيروس المضخم للخلايا CMV ، التوكسوبلازموز ، الإبتان الأولي بال HIV ، حمى الضنك، الحماق، التهاب الكبد الفيروسي، الحصبة ، الحصبة الألمانية...إنتانات جرثومية : تيفية، مالطية، بروسيل ، ليستريا، أو طفيلية : الملاريا، الليشمانيا أو نتيجة ارتكاس دوائي.

إن وجود 5-10% من اللمفاويات المفعلة في الدم المحيطي هي نتيجة ارتكاس التهابي (فيروسي أو جرثومي) أو مناعي.

داء وحيدات النوى الخمجي: MNI

يمثل الشكل الأكثر نموذجية و الأكثر انتشارا من متلازمات وحيدات النوى ، يصيب المراهقين و اليافعين (15-20 عام) غالبا يكون الإبتان الأولي بفيروس EBV لا عرضي، أكثر من 80% من الأشخاص الأكبر من 15 عام لديهم أصداد ضد الفيروس، أقل من 1% من المصابين يطورون أعراض ال MNI خاصة في الدول المتقدمة.

الفيزيولوجيا المرضية:

ينتقل من شخص لآخر بطريق اللعاب، يكون المريض معدياً فقط في الفترة التالية لإصابة حديثة بالفيروس، ينتبث الفيروس على مستقبل خاص (CD21=مستقبل C3D و ال EBV) من اللمفاويات B ، و لكن له مستقبلات على خلايا أخرى على اللوزة و البلعوم الفموي التي تعتبر مضيفة للفيروس أيضاً.

بعد فترة حضانة لا عرضية تستمر من 4 إلى 6 أسابيع يسبب الفيروس :

تكاثر اللمفاويات B المصابة حوالي 1،0% من اللمفاويات B في الدم ، و التي تعبر على سطحها المستضد LYDMA و تنتج عدة مركبات فيروسية ، مما يؤدي إلى استجابة مناعية خلطية (أصداد غير نوعية و أخرى نوعية موجهة ضد مستضدات الفيروس المحررة) و خلوية : (يتم التعرف على الخلايا اللمفاوية B المصابة من قبل خلايا TCD8+ السامة نوعية لل اللمفاويات B المصابة و خلايا أخرى TCD8+ غير نوعية)

ملاحظة :

✓ في حالات نادرة جدا تحدث استجابة مناعية شاذة تؤدي لتكاثر مفرط من الخلايا اللمفاوية B و للخلايا TCD8+ غير النوعية مما يؤدي إلى MNI مدمر.

✓ يلعب فيروس EBV دور عامل مؤهب ل لمفوم بوركيت، ول كارسينوما البلعوم الأنفي، والتكاثرات اللمفية بعداغتراس الأعضاء وكذلك لل SIDA

التظاهرات السريرية:

غالبا عند المراهقين بين 15 و 25 سنة و نادرا تحت ال 4 سنوات أو فوق الأربعين.

المضاعفات الأشيع : اضطرابات عصبية ، توضعات في الجنب...

التشخيص السريري : فترة الحضانة : 2 إلى 6 أسابيع

- ❖ الشكل النموذجي يتضمن التهاب لوز مع وجود لويحات غشائية سهلة الإزالة (غشاء أبيض قاسي) مع التهاب بلعوم حمامي أو حمامي غدي مع عسر بلع + حرارة + اعتلال عقد لمفية متعددة.

هذه التظاهرات البلعومية تلاحظ في جميع الحالات.

- ❖ تكون ضخامة العقد اللمفية الرقبية الأمامية و الخلفية ثابتة، ضخامة متناظرة، غير مؤلمة ، غير متحركة، و توجد أيضا ضخامة عقد لمفية في الإبط و المغبن.

- ❖ ضخامة طحالية معتدلة في 60 % من الحالات

- ❖ تكون فرورية الحنك الرخو موجهة بشدة لل MNI

- ❖ فقدان شهية ، صداع ، ألم عضلي،

- ❖ قد يحدث انحلال خفي للخلية الكبدية : قد يؤدي الى يرقان خفي.

- ❖ تظاهرات عصبية : التهاب سحايا فيروسي و التهاب دماغ.

مخبرياً :

غالباً ما يكون CBC وصفي لل MNI.

الكريات البيض:

زيادة بيض: 10000-20000/mm³ أحيانا حتى 30000/mm³.

تكون هذه الزيادة مرافقة للأعراض السريرية، و تختفي مع الأعراض (خلال 3 إلى 6 أسابيع) ،

زيادة لمفاويات: 5000-10000/mm³ مع 20 إلى 50% من اللمفاويات المفعلة.

اللمفاويات المفعلة:

هي خلايا TCD8+ ونادراً NK تتميز بـ سيتوبلازما شديدة القاعدية (كميات كبيرة من الـ ARN)، مع زيادة في حجم الخلية (حتى 3 أضعاف حجم الخلية للمفاوية) مع بقاء نسيج كروماتيني ناضج (نويات نادرة)

إن مستوى التفعيل المختلف بين الخلايا إلى اختلاف في حجم الخلايا (كبيرة و متوسطة و صغيرة) مع اختلاف في قاعدتها، مع توزع غير منتظم للأسس في الخلية، اختلاف كذلك في شكل النواة بين الخلايا (دائرية أو محيطية)، تشاهد جميع أشكال للمفاويات من ذات الزرقة السيتوبلاسمية الخفية إلى شديدة الزرقة أو القاعدية ($30\mu\text{m}$) ، قد تشاهد الحبيبات المحبة للأزور (بأعداد حتى 15 إلى 20/خلية)

تأخذ للمفاويات المفعلة تسميات عديدة:

خلايا مفعلة أو مفعلة مناعياً، لمفاويات زرقاء كبيرة، لمفاويات كبيرة مفرطة الأسسية، خلايا كبيرة زرقاء وحيدة النواة، لمفاويات لا نموذجية.

بشكل خاص في الـ MNI تكاثر الـ TCD8+ الـ suppressor يكبح بشكل ذاتي ، مما يؤدي الى وجود 20% من الخلايا في حالة أبوتوز.

الهيموغلوبين:

نادراً فقر دم (انحلاي مناعي ذاتي في 0,5 إلى 3% من الحالات) مع اختبار كومبس مباشر إيجابي (anti IgMi)

الصفائح:

نقص خفيف في نصف الحالات : (100-150 G/L)

إذن التشخيص :

- ✓ CBC و فيلم الدم : لمفاويات مفعلة
- ✓ Serologie EBV : و هو المستخدم عملياً البحث عن أضداد EBV IgM
- ✓ MNI test هو الأسرع تراص على صفيحة لكريات حمر الخروف مع بلازما المريض قلت أهميته بوجود إيجابية كاذبة في 5% من الحالات ، و يصبح سلبياً بسرعة رغم عدم وجود نتائج سلبية كاذبة بشكل عام.
- ✓ Test PBD (paul-Bunnel-Davidson) : لم يعد يستخدم، يعتمد على التراص في أنبوب لكريات حمر الخروف أو الثور أو الحصان مع بلازما المريض. يكون إيجابي منذ الأسبوع الأول إيجابيته عظيمة خلال 2 إلى 3 أسابيع، و يصبح سلبياً بين 6 و 12 أسبوع . لكن 10% من حالات الـ MNI تبقى سلبية .
- ✓ التتميط المناعي و إيجابية TCD8+ مؤكداً للتشخيص و لكن نادراً ما يطلب.



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

✓ البيولوجيا الجزيئية و PCR التشخيص الأكيد.

ملاحظات :

- ✓ IgG يلغي الإصابة الحادة حيث أغلب الأشخاص ممنوعين مسبقاً.
- ✓ بزل النقي غير مستطوب للتشخيص إلا في حالات نادرة
- ✓ العدوى تبقى شهرين بعد الإصابة
- ✓ أهم سبب لفقر دم مناعي ذاتي خارج دموي هو فيروس أبشتاين بار

العلاج :

عرضي، و الشفاء عفوي في 90 % من الحالات، آخر ما يتصحح هو فرط اللمفاويات و الاختلاطات نادرة .

تستخدم الستيروئيدات القشرية :

في حال وجود الاختلاطات ، آلية مناعية ذاتية (فقر دم و نقص صفيحات)، التهاب سحايا و دماغ، إصابة كبدية حادة و بعض الإصابات الجلدية.

التشخيص التفريقي لارتفاع اللمفاويات المعتدل:

- (1) متلازمة وحيدات النوى
- (2) فيروسات أخرى
- (3) اللوكيميا الحادة
- (4) أحيانا لمفوما هودجكن

نقص اللمفاويات Lymphopenia

➤ > 1000-1500/mm³

الأسباب:

- الإنتانات (VIH): تنقص اللمفاويات دائماً ، " CMV قد ترتفع اللمفاويات أو تنخفض " ، السل ، تجرثم الدم ، الملاريا ، فيروسات أخرى ، التهابات الكبد)
- نقص اللمفاويات من منشأ علاجي (العلاج بالكورتيزون، كابتنات المناعة، العلاج الكيماوي، المصل المضاد لللمفاويات، أزداد وحيدة النسيلة، المعالجة بال PUVa، الفصادة ...)

- الأمراض الجهازية: (الذئبة الحمامية الجهازية ، الساركويد ، متلازمة جوغرن ، الوهن (
- أحد أشكال هودجكن (يعتبر علامة إنذار سيئة)
- التهاب الأمعاء النضحي
- الكحولية، أسواء التغذية الشديدة
- أعواز المناعة الوراثية

زيادة الوحيدات Monocytosis

➤ $800/mm^3 <$

الأسباب:

- حادة :
 - بعد الخروج من لا تصنع و لا تحبب النقي الدوائي
 - متلازمة التهابية / إنتانية : السل ، التهاب الشغاف ، الحمى التيفية و المالطية
 - نقص محبيبات دوري مجهول السبب (طور إعادة التصنيع)
- مزمنة :

➤ متلازمة التهابية مزمنة / إنتان مزمن / الساركويد

➤ أمراض الكولاجين

➤ المتلازمات النقوية التكاثرية

➤ ابيضاض الدم النقوي الوحيدي المزمن

➤ السرطان

نقص الوحيدات Monocytopenia

➤ $200/mm^3 >$

الأسباب:

- لا تصنع نقي
- العلاج بالكورتيزون
- ابيضاض الدم بالخلايا المشعرة (Trichocellular Leukemia)

ثانياً: أمراض السلسلة البيضاء الخبيثة

❖ تشمل الأمراض الخبيثة للكريات البيض:

1. الالبيضايات الحادة (النقوية و اللمفاوية)
2. متلازمات النقي التكاثرية المزمنة (الالبيضايات النقوية المزمنة CML، كثرة الحمر البدئية (داء Vaquez)، فرط الصفيحات الأساسي، الأگران اللمفية (Lymphosarcoma)
3. المتلازمات التكاثرية اللمفاوية المزمنة (الالبيضايات اللمفاوية المزمنة LLC، داء فالدينشتروم، الورم النقوي العديدي Multiple Myeloma، تليف النقي البدئي أو ضخامة الطحال النقوية)
4. اللمفومات (هودجكن ولا هودجكن)

الالبيضايات الحادة: Acute Leukemia

- ❖ هو تكاثر خبيث وحيد النسيلة لطلائع الكريات البيض بعد أن أضاعت قدرتها على النضج.
- ❖ قد تكشف صدفة بتعداد الدم، لكن تتظاهر غالباً قبل ظهورها بأيام أو أسابيع، بتظاهرات سريرية مميزة لقصور النقي، وتشكل أحياناً لوحة سريرية ذات بدء دراماتيكي.
- ❖ يتم التوجه للتشخيص من تعداد الدم (زيادة كريات بيض أو نقصها، أرومات دموية) لكن تأكيد تشخيص ال LA يتم بفحص نقي العظم .
- ❖ تشكل 1 تقريباً % من السرطانات
- ❖ عند الأطفال: 85% من ALL، 15% من AML
- ❖ عند البالغين: 85% من AML، 15% من ALL
- ❖ إذن: ALL تصيب غالباً الأطفال وتمثل الإصابة الخبيثة الأكثر شيوعاً لديهم بينما AML تصيب بالأحرى الكبار المعمرين

الأسباب:

السبب الرئيسي غير معروف، لكن حددت مجموعة من عوامل الخطر:

1. عوامل وراثية : تناذر داون أو تثلت الصبغي 21 ، تثلت الصبغي 18 ، متلازمة فانكوني.

2. التعرض للسموم : خاصة لل AML كالبنزين و الإشعاعات المؤينة ، و بعض الأدوية الكيماوية المستخدمة في علاج السرطانات مثل ال فينكريستين ، و Etoposide و anthracyclines، و كذلك السيكلوسبورين (مثبط مناعي)

3. الأمراض ما قبل الابيضاضية : حيث تؤدي لابييضاضات ثانوية :

✓ المتلازمات التكاثرية النقوية : حيث قد يتطور الابيضاض النقوي المزمن إلى AML أو ALL.

✓ عسر تصنع النقي MDS قد تتطور ل AML، حتى أصبح أحد تصنيفاته فقر دم معند مع تحول لابييضاض

✓ متلازمة تكاثرية لمفاوية مزمنة كفالدينشتروم

✓ الفيروسات : فيروس أبشتاين بار قد يحدث لمفوم بوركيت بائي L3

HTLV: قد يحدث ابيضاض لمفاوي حاد تائي L2

5 . الوراثة الإصابة عائلية في 10% من الحالات و خاصة ALL

التظاهرات السريرية

الملاحح السريرية هي نتيجة درجة الارتشاح الورمي في نقي العظم مما يؤدي إلى :

(1) تظاهرات مرتبطة بقصور نقي العظم: قصور سلسنتين على الأقل

فقر دم شحوب زلة تنفسية

قلة عدلات: حمى انتانات فموية انتانات تنفسية تعب

نقص صفيحات: كدمات عفوية نزوف وضخامة لثة فرورية

(2) تظاهرات مرتبطة بالارتشاح الورمي:

ضخامة كبد، ضخامة طحال، ضخامة عقد لمفية .

متلازمة الارتشاح بالكريات البيض:

✓ تشاهد في الابيضاض النقوي الوحيددي M4 و M5الوحيدي تترافق بإصابة الجهاز العصبي المركزي، عراض عصبية كالتخليط أو السبات، ضخامة اللثة و كذلك التوضعات الجلدية خاصة في M4 و كذلك وذمة الرئة الخالية، ضخامة اللثة مميز للنقوي الوحيددي

✓ الابيضاض اللمفاوي الحاد نمط T: المتلازمة الورمية المنصفية ، الإصابة العظمية ، إصابة الخصية ، الجهاز العصبي المركزي.، توضعات جلدية

الحالات التي تتطلب تدخل علاجي إسعافي

- أشكال فرط البيض لأكثر من 100 ألف / ملم:3خطر الارتشاح الحشوي (رئوي أو دماغي خاصة) بسبب فرط اللزوجة و نقص التروية النسيجية : ضرورة فصادة البيض و العلاج الكيماوي الإسعافي
- الأشكال المترافقة ب DIC
- الأشكال المختلطة بلوحة إنتانية شديدة و حادة.

الابيضاض النقوي الحاد AML

- مجموعة من التكاثرات الخبيثة النسيجية لطلائع من الخلايا الدموية من طبيعة نقوية و تدعى الأرومات النقوية Myeloid Blasts و التي فقدت تماماً قدرتها على التمايز بحيث تتجمع في النقي (قد تمر إلى الدم ، و بشكل حادثي لأعضاء أخرى)
- يعتمد التشخيص على:
 - الفحص الخلوي و الشكلي للدم و النقي
 - التتميط المناعي
 - وعلى الدراسة الخلوية الوراثية .
- إن التتميط المناعي للأرومات و الدراسة الجزيئية تكمل التشخيص و هي مفيدة في الإنذار و البروتوكولات العلاجية الحديثة.
- يعتمد علاج الابيضاض النقوي الحاد قبل كل شيء على العلاج الكيماوي ، يستكمل بشكل حادثي بإجراء التطعيم الغيري (الزرع الغيري) للخلايا الجذعية الدموية ، و في بعض الحالات عبر إجراءات علاجية أكثر تخصصاً. حسب النمط الخلوي الوراثي ممكن شفاء 20 - 75 % من ال AML عند المرضى > 60 عاما لكن فقط 10% من المرضى الأكبر سنا .

الابيضاض اللمفاوي الحاد ALL

- الابيضاضات اللمفاوية الحادة هي تكاثرات خبيثة تؤدي إلى التجمع النسيجي في النقي، في الدم و بشكل حادثي في أعضاء أخرى ، لخلايا غير ناضجة من السلالة اللمفاوية .
- طلائع لخلايا لمفاوية B أو T
- 75% من الحالات بعمر أقل من 18 عام .. أشيع عند الأطفال
- ذروة الحدوث بين 2 و 5 سنوات
- تمثل LALB % 75 من الحالات عند الأطفال، بينما LALB تمثل 25%

■ عند البالغين تقل نسبة LALT : تقريباً 15% فقط.

بدء حاد غالباً مع قصة قصيرة لتعب أو لنزف عفوي .

متلازمة ورمية : مع اعتلالات عدة عقد لمفية سطحية و غالباً ضخامة الطحال و التي ال

ضخامة كبدية (4/3 الأطفال و 1/2 البالغين)

_ أحياناً اعتلال عقد لمفاوية عميقة على المنصف أكثر توجهها نحو LAL-T، أو كتلة بطنية توجه نحو لمفوم بوركيت

_ ارتشاح في الخصية، نادراً: 2% عند الأطفال، غالباً الطفل والبالغ مترافقة مع فرط بيبض وضخامة طحال.

_ علامات صريحة بشكل أو بآخر لقصور نقوي (فقر دم، متلازمة إنتانية، متلازمة نزفية، نزف، رعاف، كدمات، أو نمشات.

أو تشاهد غالباً عند الأطفال أكثر من البالغين . آلام عظمية و مفصلية ،

(الاعتلالات عصبية غالباً للزوجين السادس و السابع من الأعصاب القحفية الإصابة العصبية : أكثر شيوعاً في ال LAL منها في LAM)

ارتفاع الضغط داخل الجمجمة ، مع إقياءات ، غثيان ، دوار في الرأس ، وذمة العصب البصري

الابيضاض النقوي المزمن

Chronic Myeloid Leukemia

- أحد المتلازمات التكاثرية النقوية
- تكاثر وحيد النسيلة يتميز بارتشاح النقي بطلائع السلاسل المحببة الناضجة: عدلات، خلايا نقوية Myelocytes وخليفة النقوية Metamyelocytes وسليفة النقوية Promyelocytes
- يتميز بوجود اضطراب صبغي هو صبغي فيلادلفيا (t(9,22).
- يتميز أيضا بالتحول نحو الابيضاض الحاد في المراحل المتقدمة حيث تتكاثر الأرومات داخل النقي.
- مجهول السبب، تنهم الإشعاعات المؤينة والبنزن... وجود صبغي فيلادلفيا.
- يصيب كافة الأعمار، وخاصة بين 20 و 50 عاماً.

صبغي فيلادلفيا

- عبارة عن إزفاء translocation بين المورثة BCR على الذراع الطويل للصبغي 9 و ABL المورثة على الصبغي 22.
- مما يؤدي لتشكيل مورثة ورمية (BCR, ABL) تمتلك فعالية التيروزين كيناز مما يؤدي لتشكيل بروتينات سبل الإشارة المسؤولة عن تحريض التكاثر الورمي وتثبيط الموت الخلوي لدى 95 % من مرضى الابيضاض النقوي المزمن.

الورم النقوي العديد

Multiple Myeloma

- ✓ يعرف بداء Kahler، وهو عبارة عن تكاثر خبيث لخلايا مصورية تغزو نقي العظم مؤدية إلى قصور نقي عظم وإفراز غلوبولين مناعي شاذ أو جزء منه بالإضافة لإفراز سيتوكينات و عوامل هرمونية تفسر المضاعفات الكلوية و العظمية.
- ✓ مجهول السبب، غالبا فوق الأربعين، مع عمر وسطي للتشخيص حوالي 65 عام، يصيب الرجال أكثر من النساء، تنهم الفيروسات خاصة HHV8
- ✓ قد يكون بدئي و قد يكون تحول خبيث لاعتلال غاما وحيد النسيلة من النمط السليم.

- ✓ إفراز الخلايا المصورية لغلوبولين مناعي شاذ أو أجزاء منه (السلاسل الخفيفة كابا أو لمبدا : لمبدا إنذارها أفضل) يؤدي لمتلازمة فرط اللزوجة المسببة لأعراض : الدوار ، الصداع قد يتطور للذهول و السبات ، اضطرابات الرؤية ، الطنين و الزلة الجهدية ، تعرق الراحتين و الأخصمين و تتميل الأطراف
- ✓ كما تؤدي متلازمة فرط اللزوجة إلى اعتلال وظيفة الصفائح و عوامل التخثر مما يؤدي لتطاول أزمنة التخثر و النزف بسبب التمدد الحاصل لمعاوضة فرط اللزوجة، غالبا نزوف و قد تحدث عند التشخيص و نادرا خثرات.
- ✓ تنقص الغلوبولينات المناعية السوية في المصل خاصة IgG مما يفسر نقص المناعة الخلطية و الأخصام المتكررة.
- ✓ زيادة السلاسل الخفيفة يؤدي إلى البيلة البروتينية و ترسب هذه السلاسل ضمن الأنابيب الكلوية و بالتالي اعتلال أنبوبي كلوي و قصور كلوي حاد خاصة في ظروف نقص الإماهة مما قد يسبب نخر أنبوبي حاد.
- ✓ تقوم الخلايا المصورية بإفراز بعض الهرمونات مثل العامل المنشط لكاسرات العظم osteoclast activating factor مما يؤدي إلى ارتشاف و انحلال عظمي و كسور عفوية و بالتالي ارتفاع كلس الدم الثانوي، و تكون النظاهرات السريرية الغالبة في 70 % من الحالات هي العلامات العظمية.
- ✓ أشيع الإنتانات في الورم النقي العديد : الإنتانات الجرثومية بالجراثيم ذات المحفظة خاصة المكورات الرئوية و المستدمية النزلية بالإضافة إلى الإنتانات الفيروسية خاصة Zona
- ✓ إن فشل النقي تظاهرة متأخرة للورم النقي العديد و أول ما يتأثر هو الخضاب ثم تنخفض الصفائح و آخر ما ينخفض هو العدلات.
- ✓ مخبرياً : ارتفاع شديد بسرعة التثفل تتجاوز 100mm/1hr، ارتفاع البروتينات الكلية في المصل قد تتجاوز 100g/L ، رحلان البروتينات الكهربائي : عصابة حادة ، اعتلال غاما وحيدة النسيلة في المنطقة غاما أو في المنطقتين بيتا و ألفا، و سلبية الرحلان لا تنفي التشخيص لوجود أشكال غير مفرزة ، و لكن يبقى رحلان البروتينات الاختبار الأهم في التشخيص لسهولة إجرائه، ارتفاع عيار الغلوبولين المناعي المصاب أو Ig A، IgG، و نادرا IgD، رحلان البروتين المناعي : يحدد نمط الغلوبين المناعي المصاب و نمط السلاسل الخفيفة، بروتين يول 24 ساعة و التحري عن السلاسل الخفيفة في البول (بروتينات - Bence Jones)، CBC : فقر دم في نصف الحالات سوي الحجم و الصباغ، نقص صفائح ، نقص عدلات، ظاهرة الرولو على لطاخة الدم المحيطي : 1 إلى 3 % من المصوريات في 15% من الحالات ، في 2-4 % من حالات MM يكون عدد الخلايا البلازمية في الدم المحيطي < 2000/ملم³ (أو أكثر من 20

% في حال تعداد البيض أقل من 10000/ملم³ ، و تدعى في هذه الحالة plasmocyte leukemia (، ارتفاع حمض البول ، ارتفاع كلس الدم ، ارتفاع LDH بسبب زيادة الكتلة الورمية و هو ذو قيمة إنذارية

✓ التتميط المناعي : +CD138 و +CD38 هي مشتركة لكل المصوريات الطبيعية و الشاذة

لكن بشكل عام المصوريات الطبيعية : +CD19 و -CD56

المصوريات الشاذة : -CD19 و +CD56

و قد تعتمد النسبة KAPPA /Lambda لتقييم ال isotopic restriction

✓ دراسة نقي العظم: بزل النقي يظهر خلايا مصورية بنسبة <10% قد يصل إلى 100% ، سوية الأشكال أو خلايا مصورية صغيرة مع نواة ناضجة و هي علامات إنذار جيد من نمط Lymphoplasmosyte ، أو شذوذات شكلية غالبا فيها : كبيرة الحجم و تحوي على نواتين و نويات تدعى plasmoblastic cells وجودها بنسبة $\leq 1\%$ من علامات الإنذار السيئة. أحيانا يلجأ للخزعة لأن الورم قد يكون بشكل أعشاش ورمية و ليس بشكل منتشر.

✓ الدراسة الخلوية الوراثية و قيمتها الإنذارية : تتلث الصبغيات (3، 5، 7، 9، 11) علامات إنذار جيدة ، تتلث الصبغي 15 علامة لتقدم المرض ، مثلا حذف الصبغي 17 : علامة إنذار سيئة : يكشف عند التشخيص في 10 إلى 15% من الحالات.

✓ الدراسة الشعاعية الكاملة : لتحديد وجود بؤر انحلالية.

Waldenstrom disease

- ✓ تكاثر خبيث لخلايا بائية متعددة الأشكال (لمفاوية، لمفاوية مصورية، مصورية بشكل قليل تشكل جميعها 20 إلى 60 % من خلوية النقي) تجتاح نقي العظم وتؤدي إلى قصور نقي العظم.
- ✓ يدعى لمفوما لا هودجكن Lymphoplasmocytare أو Macroglobineremie de waldenstromie (بسبب ميل ال IgM للتبلر و تشكيل رباعيات جزيئية)
- ✓ يتميز بإفراز غلوبولين مناعي شاذ وحيد النسيلة دائماً نمط IgM ذو وزن جزيئي كبير مسبباً متلازمة فرط اللزوجة.
- ✓ نادر، أقل حدوثاً من الورم النقوي العديد.
- ✓ الذكور < الإناث، بعمر 50-60 سنة.
- ✓ مجهول السبب، شوهدت بعض الحالات العائلية.
- ✓ سريراً:
- ❖ أشيع الموجودات، ضخامة العقد اللمفية التي تشاهد في 20% الحالات معممة أو موضعة، مع ضخامة طحالية في 15 % من الحالات ، و ضخامة كبدية في 15% من الحالات.
- ❖ قصور نقي العظم: فقر دم سوي الحجم والصبغ، نقص الصفيحات، قلة عدلات.
- ❖ نزوف: فرطريات ونزوف مخاطية بسبب نقص الصفيحات واعتلال عوامل التخثر
- ❖ الغلوبولينات القرية في 10% من الحالات: كظاهرة رينو و الحكة الشتوية
- ❖ توجد بعض الأشكال الصامتة سريراً.
- ✓ التشخيص:
- ❖ ارتفاع شديد بسرعة التنفل.
- ❖ اعتلال غاما وحيد النسيلة دائماً يتجاوز 5 غ/ل على رحلان البروتينات الكهربائي و المناعي من نمط IgM (شرط أساسي للتشخيص)

❖ CBC و اللطاخة : فقر دم + ظاهرة الرولو

❖ بيلة بروتينية ، إيجابية بروتينات بنس جونس فس البول في 40% من الحالات

❖ بزل النقي أو الخزعة تؤكد التشخيص: خلايا لمفاوية ناضجة بائية ولمفاوية مصورية Lymphoplasmacytoid cells و مصورية

❖ التنميط المناعي : خلايا لمفاوية B : CD19+ ، CD20+ ، CD79a+ ، CD22+

سلبية CD5 ، CD23 ، CD10 ، CD138

❖ الانهدامات العظمية نادرة الحدوث كفرق أساسي عن MM

المفومات

Lymphomas

➤ تكاثر خبيث على حساب العناصر الخلوية المختلفة للأنسجة اللمفية في العقد اللمفية و الجهاز الشبكي البطاني (الكبد و الطحال و حلقة فالداير) بالإضافة إلى التشكلات اللمفية المنتشرة في مختلف الأحشاء (تحت مخاطيات جهاز الهضم ، القصبات ، الثدي ، الجلد، الغدد ...)

يحمل مسمى لمفوما ليمفي في
المعدة، الجلد، القصبات

➤ تقسم المفومات إلى مجموعتين : لمفوما هودجكن و لمفوما لا هودجكن تختلفان بالخصائص التشريحية المرضية ، و المظاهر السريرية، و التطور و الإنذار و العلاج حيث تتميز لمفوما هودجكن بوجود خلية ريدستيرنبرغ -Reed-Sternberg

➤ الابيضاض أو اللوكيميا يبدأ في النقي و قد يصيب أو لا يصيب النقي اللمفية المحيطة أما للمفوما فتبدأ في العقد اللمفية و قد تصيب أو لا تصيب نقي العظم ، في حال حدوث اجتياح أو infiltration للنقي قد تكون لا عرضية أو تسبب قصور نقي ، أو طور ابيضاضي (زيادة اللمفاويات في الدم المحيطي)

لمفوما هودجكن

Hodgkin disease

- ❖ تكاثر خبيث على حساب العقد اللمفية ، يتميز نسيجياً بوجود خلية ريدستيرنبرغ، تكاثر خلوي متعدد الأشكال وورم حبيبي التهابي بالإضافة إلى تليف العقد اللمفية.
- ❖ نادر الحدوث
- ❖ له ذروتان عمريتان : الأولى بين (20 إلى 30) عام و هي الأشيع، و الثانية بعد الستين، و يمكن أن يشاهد عند الأطفال
- ❖ يستجيب بشكل جيد على العلاج الكيماوي و الشعاعي
- ❖ الإلية المرضية مجهولة و قد اتهمت عدة عوامل : الوراثة ، الفيروسات خاصة EBV ، الأشعة و المواد السامة.
- ❖ ينتقل بالطريق اللمفاوي (وفق الاتجاه الفيزيولوجي للدوران اللمفاوي) أكثر من الطريق الدموي
- ❖ سريرياً:
- ✓ غالباً ضخامة عقد لمفية سطحية رقبية قد يكشفها المريض بنفسه ، غالباً ما يرافقها ضخامات منصفية،و قد تكون إبطية و بشكل أقل مغبنية ، يتميز اعتلال العقد اللمفاوية في داء هودجكن ، سريع الظهور ، غير متناظر ، قاسية و غير مؤلمة، متحركة ، دون تبدلات التهابية.
- ✓ قد يكشف أمام إجراء صورة صدر بالصدفة، زيادة في عرض المنصف بسبب الضخامات العقدية المنصفية خاصة المنصف الأمامي العلوي
- ✓ أعراض انضغاطية كمتلازمة الأجوف العلوي أو أعراض انضغاطية سفلية..
- ✓ نادراً ما يكشف أمام CBC : ارتفاع البيض أو قلة الكريات الشاملة (عند الانتقال لنقي العظم) ، قد ترتفع الصفيحات بشكل معتدل ، و ترتفع الحمضات كذلك
- ✓ قد يكشف في 10% من الحالات بسبب الأعراض العامة التي تسببها السيتوكينات الالتهابية (خاصة IL6 و الهيبسيدين) تتمثل الأعراض : حرارة مستمرة ، تعرق ليلي ، حكة خاصة عند تناول الكحول و الحمام الساخن، نقص الوزن، التهاب العصب الوركي المحرض عند الذكور بشرب الكحل و ليس انضغاطي.
- ✓ مخبرياً : ارتفاع سرعة التثفل لأكثر من 50 مم /سا ، ارتفاع البيض لأكثر من 12 ألف /ملم³، ارتفاع الفيسرينوجين < 5غ/ل ، ارتفاع ألفا₂ و بيتا₂ ميكرو غلوبولين، نقص حديد المصل ، نقص ألبومين المصل.

- ✓ تضطرب بسكل أساسي المناعة الخلوية كما تضطرب المناعة الخلطية في المراحل المتقدمة من المرض لأن لمفوما هودجكن هي بغلبة بائية(نقص في إنتاج الغلوبولينات المناعية) ،
- ✓ التظاهرات خارج العقدية تشاهد تظاهرات جلدية : التهاب الجلد النخر ، و الشري غير المعهود، جفاف جلد منتشر ، و نادرا تقشر جلد مع وسوف و بشكل أقل تظاهرات حشوية كبدية أو رئوية بسبب النقائل عادة.
- ✓ التشخيص : الخزعة الاستئصالية للعقدة اللمفية : يفضل استئصال الرقبية أو الإبطية (استئصال كامل مع الحفاظ على المحفظة) و ليس المغبنية بسبب خطورة الأحماج في هذه المنطقة.
- ✓ تظهر الدراسة النسيجية المناعية على العقدة المستأصلة خلايا ريديسترنبرغ : خلية كبية ، سيتوبلازما قاعدية غزيرة النواة غالبا متعددة حيث تشاهد نواتان مع نوية داخل كل نواة و لذلك تدعى بعين البوم أو عين الطائر. وجودها مؤكد للتشخيص و لكن غيابها لا ينفي.
- ✓ تظهر كذلك خلية هودجكن تشبه للمفاوية المفعلة +CD15
- ✓ كما تظهر الدراسة على العقدة المستأصلة الورم الحبيبي الالتهابي و التليف المرافق .
- ✓ الدراسة المناعية : خلية ريديسترنبرغ +CD30 ، و خلية هودجكن +CD15 : إيجابية الاثنيتين ضرورية لتأكيد التشخيص.

تشاهد كليا في لفهوم
Anablatic T cell lymphoma
أي CD30+ ولكثر لبيبة CD15

اعتماداً على الدراسة النسيجية حددت 4 أنماط لداء هودجكن :

- (1) النمط الأول : غلبة للمفاويات 5%
- (2) النمط الثاني : المصلب العقيدي: 50% الأشيع والأفضل إنذاراً
- (3) النمط الثالث : المختلط 40%
- (4) النمط الرابع : قلة للمفاويات 5% : يدخل في التشخيص التفريقي للمفوما لا هودجكن حيث لا يشاهد الثالوث النسيجي المميز لهودجكن كما لا تشاهد

CD15+ و لا CD30+ و لكن تشاهد CD20+ و يستخدم العلاج الهدي ضد CD20+ في الأشكال الناكسة منه

- ✓ هناك علاج هدي موجه ضد CD30+ هو prontiximab يستخدم كخط ثان أو ثالث في علاج هودجكن أي المرضى المعندين.
- ✓ يلعب تحديد الدور السريري للمفوما هودجكن العامل الأهم في تحديد الإنذار.

لمفوما لا هودجكن

Non- Hodgkin Lymphoma

- ✓ تكاثر خبيث للخلايا اللمفاوية B أو T أو NK، تصيب الأعضاء اللمفية (عقد لمفية، كبد ، طحال) ، كما تصيب النسيج اللمفاوية في الجهاز الهضمي (اللمفومات الهضمية) كما تصيب الأنسجة خارج العقدية.
- ✓ تختلف هن لمفوما هودجكن في السير و الإنذار و العلاج و العامل الإنذاري الأهم هو النمط النسيجي.
- ✓ إن 90% من لمفومات جهاز الهضم هي لا هودجكنية ، و الأشيع هي المعدة ثم الوصل اللفائفي الأعوري يليه بشكل نادر الكولون و المستقيم. و هي تقلد السرطانة الغدية سريريا و شعاعيا و تنظيريا.
- ✓ من الأشكال خارج العقدية أيضا : لمفوما الثدي ، القصبات
- ✓ تختلف اللمفومات اللاهودجكنية عن لمفوما هودجكن ب :
- 1) وجود أنماط نسيجية مختلفة
- 2) المسنون هم الأكثر إصابة
- 3) إصابة خارج عقدية شائعة و بالتالي إمكانية إصابة النقي أو لا شائع
- 4) غالبا تنتقل بالطريق الدموي لذلك الإصابات الحشوية هي الأشيع
- 5) الإنذار يعتمد على النمط النسيجي و ليس الدور السريري كما في داء هودجكن

✓ التصنيف النسيجي :

❖ لمفوما منخفضة الكثافة :

- (1) لمفوما الخلايا الصغيرة B
- (2) لمفوما الخلايا الجريبية
- (3) اللمفوما المصورية
- (4) اللمفوما الهامشية

❖ لمفوما منخفضة الكثافة :

- (1) اللمفوم المنتشر B كبير الخلايا DLBCL
- (2) لمفوما الخلايا المعطفية MCL
- (3) لمفوما بأرومة اللمفاوية Lymphoblastic Lymphoma
- (4) لمفوما بوركيت Burkitt
- (5) كل اللمفومات التائية

✓ تقسم إلى لمفومات B أو T حسب مصدر التكاثر.

✓ حديثاً تصنف إلى :

- ❖ Very aggressive : بوركيت و اللمفوما بأرومة اللمفاوية
- ❖ Aggressive : كل التائية عدا الفطار الفطراي ، من البائية :
المنتشر،و المعطفية ، و الجريبية بالشكل الكبير.
- ❖ Low grade : ما تبقى من البائية و الفطار الفطراي

✓ بنية العقدة اللمفية :

- في المركز : الجريب : يحوي الخلايا الإنتاشية وفيه B و T و غالبا B إيجابي CD10+
- حول الجريب يوجد المعطف خلايا B فقط : إيجابي CD5+
- حوله المنطقة الهامشية Marginal : يعطي أورام الطحال ، اللمفوما الهضمية، العقدي. و هو سلبي CD10+ ، CD5+
- ✓ الشكل المنتشر diffuse بكل ما سبق إيجابي CD10+ ، CD20+

- ✓ في هذه المفومات لا تتخرب بنية العقدة المفية على عكس لمفوما هودجكن حيث تمحى حدود العقدة بالتشريح المرضي ،أو تتخرب بنية الأجرة.
- ✓ الموجودات السريرية : مشابهة لداء هودجكن مع شيوع الإصابات الحشوية ، إضافة لشيوع إصابة الجهاز العصبي المركزي.
- ✓ أكثر المفومات التي تصيب الجملة العصبية المركزية : لمفوما بوركيت ، DLBCLk ، Peripheral T cell lymphoma و هي نفسها التي تصيب الأطفال حيث يعطون علاج وقائي ضمن الجملة العصبية المركزية.
- ✓ التشخيص: دراسة مناعية نسيجية على خزعة العقدة للمفاوية المستأصلة أو التكاثر مع دراسة مناعية و الكشف عن الواسمات المناعية البائية و التائية.
- ✓ الإنذار : معتمد على النمط النسيجي : و هو سيئ عادة و العلاج أساسا كيمائي مع حالات مقاومة و نكس كثيرة.