

جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة المنارة
كلية الصيدلة

التلاسيميا

Thalassemia

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلانية

إعداد

سيدرا مازن الكنج

تالا نبيل البري

إشراف

د. كندا درويش

2022 - 2021

شكراً وتقديراً

أيام مضت من عمرنا بدأناها بخطوة وها نحن اليوم نقطف ثمار مسيرة أعوام كان هدفنا فيها واضحاً وكنا نسعى في كل يوم لتحقيقه والوصول إليه مهما كان صعباً وها نحن وصلنا وبيدنا شعلة العلم وسنحرص عليها كل الحرص حتى لا تنطفئ وشكراً لله أولاً وأخيراً على توفيقه لنا

ولا بد لنا ونحن نخطو خطواتنا الأخيرة في الحياة الجامعية من وقفة نعود إلى أعوام قضيناها في رحاب الجامعة مع أساتذتنا الكرام الذين قدموا لنا الكثير باذلين بذلك جهوداً كبيرةً في بناء جيل لتبعث الأمة من جديد

وقبل أن نمضي نقدم أسى آيات الشكر والامتنان والتقدير والمحبة إلى الذين حملوا أقدس رسالة في الحياة

إلى الذين مهّدوا لنا طريق العلم والمعرفة

إلى جميع أساتذتنا الأفاضل

ونخص بالشكر

د. كندا درويش

التي تكرمت وأشرفت وكانت عوناً لنا في بحثنا هذا

وزرعت التفاؤل في دربنا

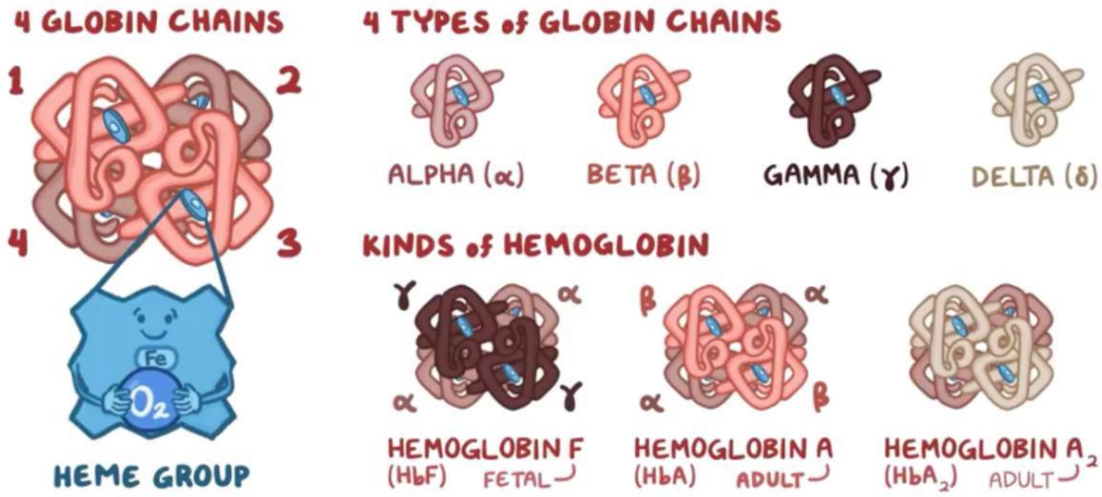
المحتويات

1	1. المقدمة.....	1
3	1. 2. اعتلالات الخضاب.....	1
5	1. 3. الانتشار الوبائي والتصنيف.....	1
8	2. التلاسيميا β -thalassemia.....	2
8	2. 1. مورثة الغلوبين بيتا.....	2
8	2. 2. الأساس الجزيئي للتلاسيميا بيتا.....	2
9	2. 3. التلاسيميا بيتا.....	2
9	2. 4. التصنيف والانتشار.....	2
10	2. 5. التشخيص.....	2
11	3. التلاسيميا بيتا الكبرى (فقر الدم كولي).....	3
11	3. 1. التظاهر السريري.....	3
15	3. 2. تشخيص التلاسيميا بيتا الكبرى.....	3
16	3. 3. التدبير العلاجي للتلاسيميا بيتا الكبرى.....	3
20	4. التلاسيميا بيتا الوسطى.....	4
20	4. 1. التظاهر السريري.....	4
21	4. 2. تشخيص التلاسيميا بيتا الوسطى.....	4
22	4. 3. التدبير العلاجي للتلاسيميا بيتا الوسطى.....	4
24	5. التلاسيميا بيتا الصغرى.....	5
26	6. التلاسيميا ألفا.....	6
26	6. 1. مورثة الغلوبين ألفا.....	6
26	6. 2. الأساس الجزيئي للتلاسيميا ألفا.....	6
27	6. 3. الأنماط السريرية.....	6
30	6. 4. تشخيص التلاسيميا ألفا.....	6
32	6. 5. تدبير مرضى التلاسيميا ألفا α Management of rhalassemia.....	6
34	7. فلم الدم.....	7
35	7. 1. تشخيص داء الخضاب H (إظهار مكثفات الخضاب H داخل الكرية الحمراء).....	7
36	8. Zynteglo (betibeglogene autotemcel).....	8
38	9. المراجع.....	9

Thalassemia التلاسيميا

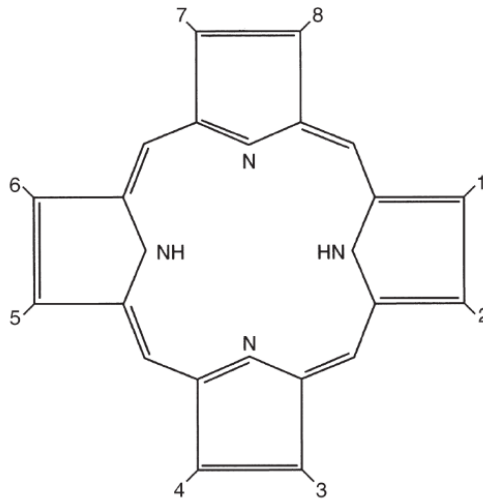
1.1 المقدمة:

يتكون الهيموغلوبين أو الخضاب من 4 سلاسل ببتيدية تسمى الغلوبين، وعادة تكون سلسلتين من alpha وسلسلتين non-alpha، وكل من تلك السلاسل مرتبطة بجزيئة هيم. (شكل 1)



شكل 1 جزيئة هيموغلوبين

كل جزيئة هيم (شكل 2) تتألف من نواة البورفيرين المكونة من 4 حلقات بيرول مرتبطة ببعضها، وعندما تحوي ذرة حديد مركزية يتم تنسيقها بواسطة أربعة روابط N

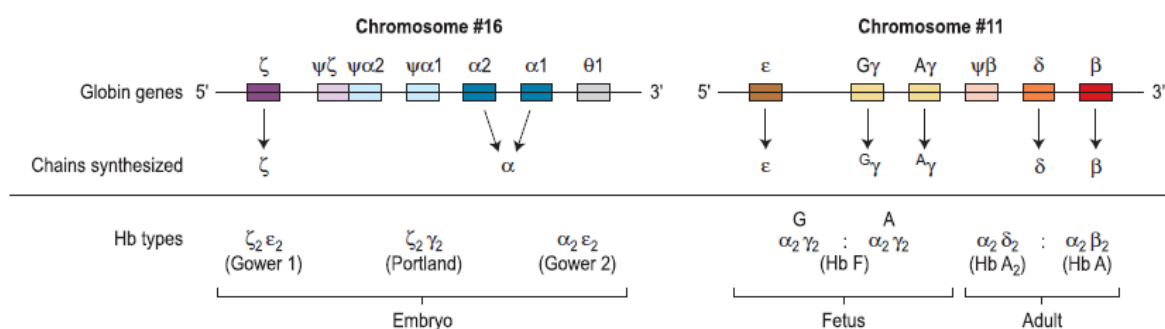


شكل 2 نواة البورفيرين دون وجود ذرة الحديد في منتصفها

يرتبط الهيم بالبروتين عبر رابطة تساهمية من نهاية أمينية N محورية توفرها سلسلة جامبية من الايميدازول في HisF8 يوجد أربع أنماط للغلوبين الطبيعي: غلوبين α يتكون من 141 حمض أميني أما غلوبين δ, γ, β تتألف من 146 حمض أميني

يختلف نوع الهيموغلوبيين ونسبته من المرحلة الجنينية إلى مرحلة الطفولة المبكرة وعند البلوغ (شكل 3)

Haemoglobin	Globin chains	Amount
Embryo0		42%
Hb Gower1	$\zeta_2\epsilon_2$	24%
Hb Gower2	$\alpha_2\epsilon_2$	
Hb Portland	$\zeta_2\gamma_2$	
*by 5 th week		
Fetus	$\alpha_2\gamma_2$	85%
HbF	$\alpha_2\beta_2$	5-10%
HbA		
Adult		97%
HbA	$\alpha_2\beta_2$	2.5%
HbA ₂	$\alpha_2\zeta_2$	0.5%
HbF	$\alpha_2\gamma_2$	



الشكل 3

يعد الخضاب الجنيني ($\alpha_2\beta_2$) Hbf الخضاب الأكثر تعبيراً لدى الجنين في المراحل الأخيرة للحمل. ينزاح التعبير المورثي لسلاسل الغلوبين بعد الولادة إلى اصطناع الخضاب ($\alpha_2\beta_2$) HbA وذلك على مدى عدة أشهر بعد الولادة. لذلك تتظاهر الطفرات العرضية التي تؤثر على اصطناع سلاسل الغلوبين γ, α عادةً خلال الحمل أو عند الولادة. بينما يتأخر تظاهر المضاعفات الناجمة عن طفرات اصطناع السلاسل β إلى عدة أشهر بعد الولادة.

2.1. اعتلالات الخضاب:

تم تسجيل أكثر من 1000 نوع من اضطرابات الخضاب وأغلبها لا عرضية ولكن في حالات معينة قد تتظاهر أعراض سريرية هامة والتي تنضوي تحت الاضطرابات التالية:

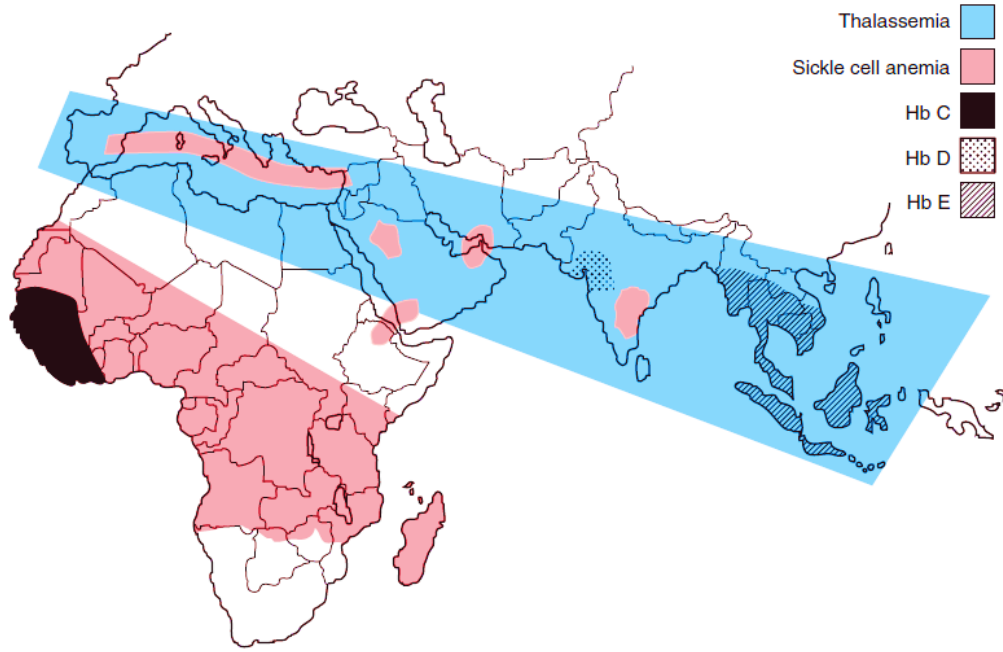
- التلاسيما α, β
- اضطرابات تمنجل الدم (HbS, HbC, HbD, HbO)
- زراق Cyanosis (Hb K ansas)
- فقر دم انحلاي (الخضاب H)
- كثر الحمر (Hb Malmo)

تنتقل اعتلالات الخضاب بشكل جسي متتحي، فلذلك يكون حملة المرض الذين يملكون صبغي واحد مصاب والخر سليم أصحاء عادةً أو مصابين بفقر دم خفيف.

عندما يكون كلا الأبوين حاملين للمرض فإن احتمال ولادة أطفال أصحاء تماماً هو 25% وأن يكونوا حاملين المرض هو 50%، أما احتمال أن يولدوا متماثلي اللواقح ومصابين بشدة بالمرض هو 35%.

تتجم اعتلالات لخضاب عادةً عن طفرات موروثية للمورثات المرمرية لاصطناع سلاسل الغلوبين، قد أنه حوالي 5% من سكان العالم هم حملة لأحد اضطرابات الخضاب.

يوضح الشكل (4) مخطط التوزع والانتشار الجغرافي لأشيع اضطرابات الخضاب



الشكل 4 مقارنة الانتشار الجغرافي لكل من التلاسييميا وفقر الدم المنجلي و HbC , HbD , HbE

3.1. الانتشار الوبائي والتصنيف:

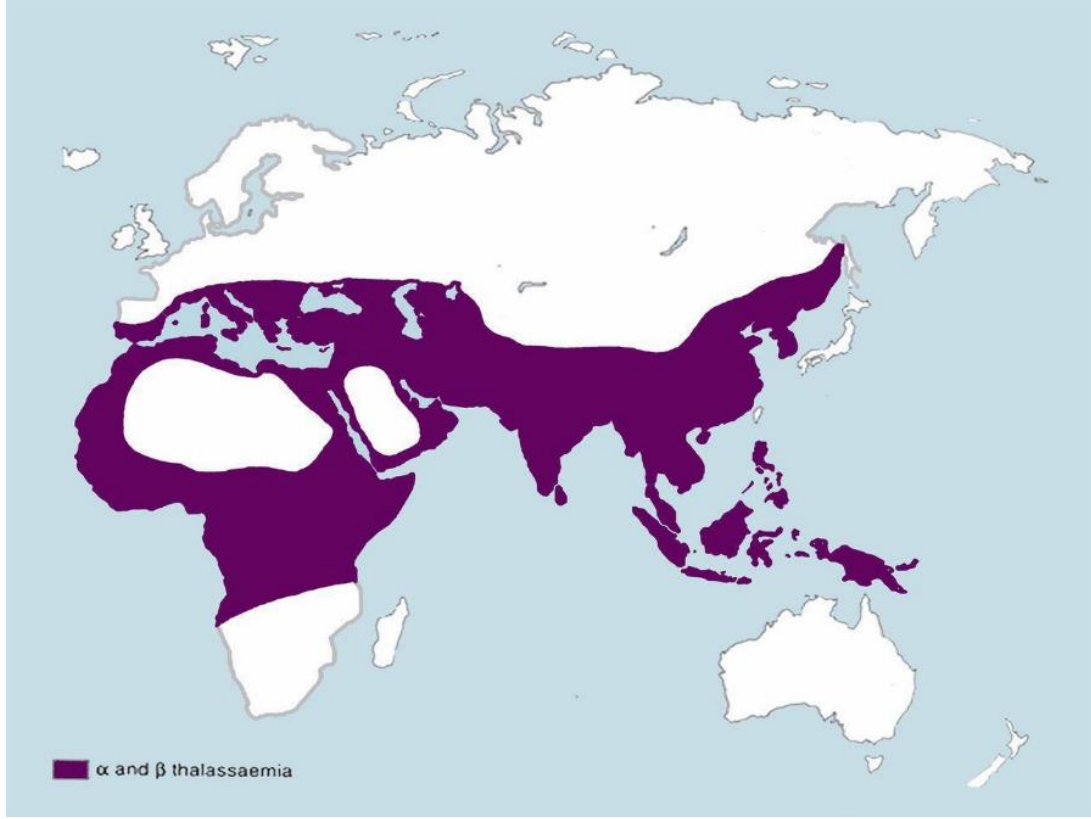
يعد التلاسيميا أحد أبرز الاضطرابات الموروثة للهيموغلوبين، والتي تضم أيضاً (الخضاب المنجلي، الخضاب C،....) حيث تعد الاضطرابات الموروثة للهيموغلوبين أشيع الأمراض التي تصيب مورثة مفردة.

قد تؤدي الطفرات في سلاسل الغلوبين إلى انخفاض كمي بإنتاج الغلوبين أو حتى بتغيير لتسلسل الأحماض الأمينية للبروتين (تغيير كيميائي) تسبب العيوب الكمية متلازمات التلاسيميا بينما تسبب العيوب الكيفية ما يدعى باعتلالات الخضاب Hemoglobin variants وعلى رأسها الخضاب المنجلي HbS؟

قد تؤدي الطفرات في سلاسل الغلوبين إلى انخفاض كمي بإنتاج الغلوبين أو حتى بتغيير لتسلسل الأحماض الأمينية للبروتين (تغيير كيميائي) تسبب العيوب الكمية متلازمات التلاسيميا بينما تسبب العيوب الكيفية ما يدعى باعتلالات الخضاب Hemoglobin variants وعلى رأسها الخضاب المنجلي HbS.

تم تسجيل التلاسيميا أول مرة عام 1925 من قبل Cooley & Lee على أنها حالات فقر دم شديد مصاحبة لضخامة طحال وتغيرات عظمية عند الأطفال. يشتق مصطلح "thalassemia" من كلمة "البحر" باليونانية وذلك لأن أغلب الحالات المسجلة بداية كانت من منطقة حوض المتوسط

لكن حالياً، تعد التلاسيميا عالمية الانتشار وتنتشر في المناطق المدارية وشبه المدارية من ضمنها الشرق الأوسط وأجزاء من أفريقيا والهند وجنوب شرق آسيا. وجد أن مرضى التلاسيميا متخالفي اللواقح يعدون محميين من الإصابة الشديدة بالمalaria وهو ما قد يفسر انتشار حالات التلاسيميا بالاصطناع الطبيعي في تلك المناطق والتي تعد مناطق انتشار للمalaria.



الشكل 5 خريطة توضح الانتشار العالمي للتلاسييميا ألفا وبيتا

تصنف التلاسييميا إلى نمطين أساسيين وهما التلاسييميا ألفا α -thalassemia والتلاسييميا بيتا β -thalassemia

وذلك وفقاً لنوع سلسلة الغلوبين المتأثرة (شكل 5). تتواجد أيضاً أنماط أخرى من التلاسييميا ولكن تعد أنماطاً نادرة ولن يتم التوسع بها في البحث مثل التلاسييميا γ والتلاسييميا δ والتلاسييميا $\beta\delta\epsilon\gamma$.

قد تسبب طفرات التلاسييميا غياباً كاملاً لسلسلة الغلوبين الموافقة وعندها يرمز لها بالرمز $(\alpha^0$ او $\beta)$ أو تتظاهر بغياب جزئي لسلاسل الغلوبين وعندها ترمز $+\alpha\beta+$.

تعد طفرات التلاسييميا متنحية، حيث غالباً ما يكون المرضى متخالفي اللواقح لا عرضيين إلا بحالة ترافقه مع اعتلال آخر للخضاب، بينما تكون الأعراض أشد لدى المرضى متماثلي اللواقح.

تصنف التلاسييميا سريريّاً تبعاً لشدة لمرض إلى تلاسييميا كبرى major thalassaemia وتلاسييميا وسطى intermediate thalassaemia والتلاسييميا الصغرى minor thalassaemia والتي تدعى أيضاً خلة التلاسييميا thalassaemia trait.

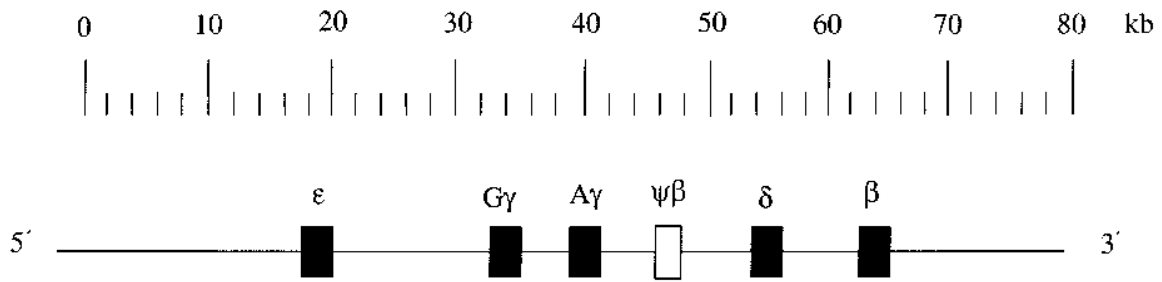
تتصف التلاسيميا الكبرى بكونها تترافق مع أعراض شديدة ويعد العمرىض معتمداً على النقل المنظم للدم للبقاء على قيد الحياة. وعلى العكس، تعد التلاسيميا الصغرى لا عرضية غالباً ويعد المريض حامل للمرض. تتصف التلاسيميا الوسطى بفقر دم (مع أو دون ضخامة طحال) ولكن لا تكون الأعراض شديدة غالباً ولا تتطلب نقلاً منتظماً للدم.

تتنوع التظاهرات السريرية وشدتها في التلاسيميا الوسطى بين أعراض شديدة شبيهة بالتلاسيميا الكبرى أو طفيفة كخلة التلاسيميا. يشار أيضاً التلاسيميا الوسطى بالنلاسيميا غير المتطلبة لنقل الدم - non-transfusion dependent thalassemia (NTDT) والتي ينضوي تحتها كل من التلاسيميا بيتا الوسطى وداء الخضاب H (HbH disease) كما سنوضح خلال البحث.

2. التلاسيما β -thalassemia

2.1. مورثة الغلوبين بيتا:

تتوضع على الذراع القصير للصبغي 11 (11p15.5) يظهر الشكل (6) المورثات المشابهة للمورثة بيتا β -like genes وهي خمس مورثات وظيفية $3 - \beta - \delta - \psi\beta - A\gamma - G\gamma - \epsilon - 5'$ تعد المورثة $\psi\beta$ مورثة كاذبة pseudogene حيث تحوي تسلسل نيكليوتيدي مشابه للمورثة بيتا ولكن تملك أسس مغايرة تمنع التعبير وإنتاج سلسلة غلوبين بيتا وظيفية.



الشكل 6 المورثات المشابهة للمورثة بيتا

2.2. الأساس الجزيئي للتلاسيما بيتا:

تنتج التلاسيما بيتا عن طفرات على مستوى تسلسل الـ DNA ضمن أو بجوار مورثة الغلوبين بيتا وهي حوالي 200 طفرة نقطية على الأقل أو طفرات إدخال أو حذف قصيرة.

تسبب الطفرات إما انخفاضاً في التعبير عن مورثة الغلوبين (النمط β^+) أو تسبب غياباً لمورثة الغلوبين (النمط β^0) تتوافق بعض أنماط الطفرات β بمظهر سريري طفيف بشكل غير معتاد حيث يدعى أحياناً بالنمط β^{++} . قد تؤثر الطفرات على مرحلة انتساخ المورثة أو نضج الـ RNA أو على مرحلة الترجمة أو على اقتطاع الـ RAN وإضافة ذيل البولي أدينين. قد تؤدي الطفرات أيضاً إلى تشكل سلسلة غلوبين بيتا غير مستقرة.

2.3. التلاسيميا بيتا:

هو فقر دم وراثي ناجم عن طفرات جسمية متنحية مختلفة. يتصف التلاسيميا β بانخفاض أو غياب اصطناع سلسلة الغلوبين β . يتم تصنيف مرضى التلاسيميا بيتا إلى صغرى وسطى أو كبرى تبعاً لنسبة كل من سلاسل الغلوبين بيتا وألفا وشدة فقر الدم والتظاهر السريري. تم تحديد أكثر من 200 طفرة لمورثة الغلوبين بيتا والتي تتراوح من طفرات صامتة (β Silent) وطفرات متوسطة الشدة تؤدي لانخفاض نسبي بإنتاج سلسلة الغلوبين بيتا β^+ وطفرات شديدة تؤدي لغياب تام لاصطناع سلسل الغلوبين بيتا (β^0) مع احتمال قليل لوجود طفرات حذف.

تتضمن التلاسيميا بيتا 3 أنماط رئيسية وهي:

- التلاسيميا β الكبرى (β -thalassemia major TM): وتعرف أيضاً بفقر دم كولي "Coole's anemia"، أو فقر الدم المتوسطي "Mediterranean".
- التلاسيميا β الوسطى (β -thalassemia intermediate TI)
- التلاسيميا β الصغرى (β -thalassemia minor): وتعرف بحامل التلاسيميا β (β -thalassemia carrier)، وبخلة التلاسيميا بيتا (β -thalassemia trait):

2.4. التصنيف والانتشار:

يتم تصنيف مرضى التلاسيميا بيتا إلى صغرى وسطى أو كبرى تبعاً لنسبة كل من سلاسل الغلوبين بيتا وألفا وشدة فقر الدم والتظاهر السريري. تم تجديد أكثر من 200 طفرة لمورثة الغلوبين بيتا والتي تتراوح من طفرات صامتة (β Silent) وطفرات متوسطة الشدة تؤدي لانخفاض نسبي بإنتاج سلسلة الغلوبين بيتا β^+ وطفرات شديدة تؤدي لغياب تام لاصطناع سلاسل الغلوبين بيتا β^0 مع احتمال قليل لوجود طفرات حذف. تنتشر التلاسيميا β في منطقة المتوسط وشبه الجزيرة العربية وتركيا وإيران، وسط وغرب إفريقيا والهند ومناطق أخرى من جنوب شرق اسيا.

2. 5. التشخيص:

يستند التشخيص الى الصورة السريرية والمخبرية والجزئية إضافة لرحلان الخضاب. يساهم رحلان الخضاب بالتحديد الكمي والكيفي لسلسلة الغلوبين بيتا وبالتالي تقدير نمط وشدة التلاسيما بيتا حيث يتباين نمط الرحلان تبعاً لنمط التلاسيما بيتا. حيث تزداد نسبة الخضاب HbA2 في التلاسيما الصغرى وتكون نسبته متغيرة في التلاسيما بيتا متماثلة اللواقح او التلاسيما بيتا الناجمة عن طفرات متخالفة مشتركة. يظهر التلاسيما β^0 متماثل اللواقح غياباً كاملاً لسلسلة الغلوبين بيتا حيث يشكل الخضاب HbF 92-95% من اجمالي الخضاب في التلاسيما β^+ متماثلة اللواقح او بحالة وجود طفرات مشتركة β^0 / β^+ فإن نسبة الخضاب HbF 70-90% والخضاب HbA 10-30% وذلك استناداً لتباين شدة انخفاض اصطناع سلسلة الغلوبين بيتا .

يفيد اجراء رحلان الخضاب او HP;C ايضاً يكشف اعتلالات الخضاب الأخرى والتي قد تتداخل مع التلاسيما بيتا.

التشخيص الجزيئي :

وذلك اما بالبحث عن طفرات محددة شائعة في مورثة الغلوبين بيتا لدى المريض او بدراسة التسلسل المورثي ومقارنته مع التسلسل المرجعي لكشف وجود طفرات في مورثة الغلوبين لدى المريض. بحال لم يتم تحديد وجود طفرات لدى دراسة التسلسل المورثي لدى المريض فمن الممكن التوجه للبحث عن وجود حذف مورثي او تضاعف في تسلسل الغلوبين بيتا.

3. التلاسيميا بيتا الكبرى (فقر الدم كولي):

3.1. 1. التظاهر السريري:

تبدأ الاعراض السريرية والتي تستدعي العناية الطبية بالظهور من عمر 6 أشهر الى 24 شهر، يتطلب المرضى بعدها نقل منتظم للكريات الحمر RBC للبقاء على قيد الحياة. يعاني الرضع المصابين من فشل بالنمو ويصبحون شاحبي اللون تدريجياً إضافة لمشاكل في التغذية والاسهال والهياج ونوبات متكررة من الحمى. وقد يبدي الرضع ضخامة تدريجية في البطن نتيجة تضخم الطحال في البلدان النامية بحال لم يتم اجراء تقصي تشخيصي ما قبل الولادة يجب تشخيص المرض من هذه المرحلة والبدء بنقل الدم المتكرر. تشاهد حالياً الصورة السريرية النموذجية للتلاسيميا الكبرى فقط في بعض البلدان النامية التي لا تتحمل تكلفة برامج نقل الدم طويل الأمد للمرضى.

ابرز السمات السريرية للمرضى غير المعالجين او الخاضعين لنقل الدم غير كافي هي التراجع في النمو وشحوب في الوجه ويرقان و تصبغات جلدية بنية اللون إضافة الى الضعف العضلي والركبة الروحاء Genu valgum وتضخم كبدي طحالي وتقرحات الساقين، ظهور تكتلات ناتجة عن تصنع الدم خارج النقي (الحؤول النقياني) وتغيرات عظمية ناجمة عن توسع نقي العظم تتضمن تلك التغيرات تشوهات في العظام الطويلة للساق وتبدلات قحفية ووجهية نموذجية وتخلخل العظام (شكل 7-8-9).

يموت عادة الافراد الذين لم ينقل لهم دم بفشل قلبي ولكن بحالة اجراء نقل دم منتظم للمرضى والذي يحافظ على تركيز هيموغلوبين بقيمة 10.5-9.0 g/dl فيسبب تثبيط تصنع الدم الغير فعال ويكون النمو والتطور طبيعياً حتى عمر 10-12 عام لكن قد يفاقم المرضى الخاضعين لنقل دم متكرر مضاعفات متعلقة بفقرط حمل الحديد في الجسم وذلك اعتماداً على مدى التزامهم بالعلاج بممخلبات الحديد تتضمن مضاعفات فرط حمل الحديد عند الأطفال تراجع في النمو وفشل البلوغ الجنسي. اما عند البالغين فأعراض فرط حمل الحديد هي تليف وتشمع كبدي واضطراب وظيفية الغدد الصم (داء السكري، قصور جارات الدرق، قصور الدرق وبشكل اقل شيوعاً قصور الغدة الكظرية)، اعتلالات ولانظيمات قلبية.

من المضاعفات الأخرى إضافة الى الحالة فرط حمل الحديد هي ضخامة طحال والتهاب كبد مزمن (نتيجة العدوى بالفيروسات المسببة لالتهاب الكبد B او C) تشمع كبدي (نتيجة فرط حمل الحديد والتهاب الكبد

المزمن)، عدوى HIV، خثار وريدي وترقق العظام يعد سرطان الخلية الكبدية Hepatocellular carcinoma أيضاً من المضاعفات المحتملة لفرط حمل الحديد والتي قد تؤدي لوفاة المرضى. من أبرز الأسباب الوفاة لدى مرضى التلاسيميا الكبرى هي الاعتلالات القلبية والكبدية ولكن السبب الأول للوفاة هو الالتهاب وخاصة لدى المرضى مستأصلي الطحال.



الشكل 7: يظهر حالة تكون الدم خارج النقي: يلاحظ توسع كبير للأضلاع ووجود كتل مكونة للدم في جوف الصدر



هيكل طبيعي قدم روجاء

الشكل 8: تشوهات في العظام الطويلة للساق

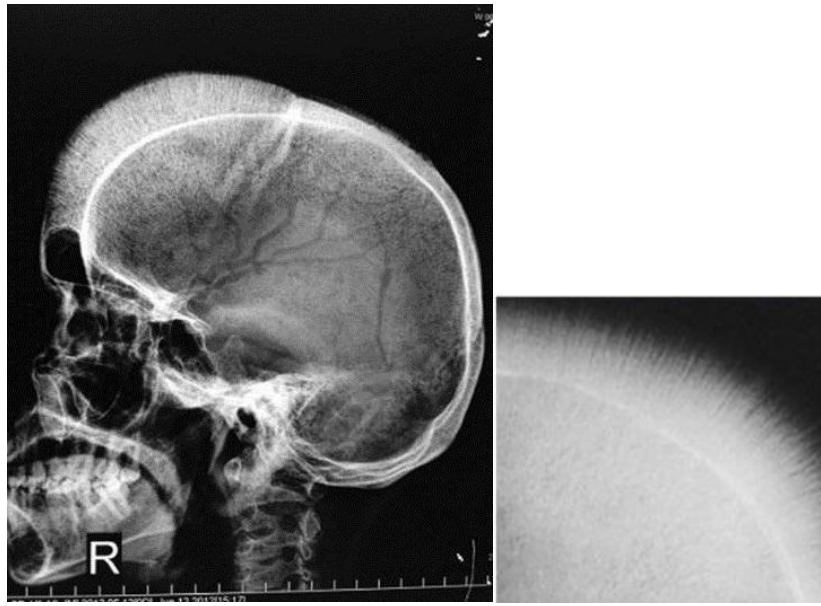


الشكل 9: درجات التشوهات الرأسية والوجهية لدى مرضى التلاسييميا (a) . انتفاخ للأجفان بدون وجود فرط نمو لعظام الفك (b)

فرط نمو فكّ خفيف (c) . فرط نمو فكّ شديد مع تقدم وتواء للعظام الوجنية والأسنان الأمامية بما يعرّف بـ chipmunk's face



مظهر الوجه النموذجي لمريض التلاسيما الكبرى



تشوهات عظم القحف وبتوء العظام الوجنية وفرط نمو الفك لدى مريض التلاسيما، يظهر الشكل المظهر الشائك الذي يشاهد بالصور الشعاعية للجمجمة



الترقق العظمي وتوسع العظام السنية تعطي مظهر النقانق Sausage like bns

3. 2. تشخيص التلاسيميا بيتا الكبرى:

3. 2. 1. التشخيص السريري:

يتم الاشتباه بالتلاسيميا الكبرى لدى الرضع او الأطفال اقل من سنتين الذين يعانون من فقر دم صغير الحجم ويرقان متوسط، ضخامة كبد وطحال.

3. 2. 2. التشخيص المخبري:

تظهر مشعرات الكريات الحمر وجود فقر دم ناقص الحجم :

المجال المرجعي	القيمة المرضية	المشعر الدموي
6 months-2 years 9.5-14 g/dl 2-6 months: 10- 17 g/dl 0-2 weeks: 12-20 g/ dl Newbom: 14-24 g/dl	<7 g/dl	الخضاب Hemoglobin Hb
Child: 80- 95 fl Newborn: 96-108 fl	50- 70 fl	حجم الكريات الحمر الوسطي Mean corpuscular volume MCV
Child: 27 31 pg Newborn: 32-34 pg	12-20 pg	كمية الخضاب الوسطية في الكرية الحمراء Mean corpuscular Hemoglobin MCH

تبدي لطاخة الدم المحيطية تغيرات شكلية للكريات الحمراء حيث تكون ناقصة الحجم والصبغ مع اختلاف اشكال واختلاف حجوم واضح بالإضافة لوجود كريات حمر منوأة يتناسب عدد أرومات الكريات الحمر مع درجة فقر الدم ويزداد ظهورها بشكل كبير بعد استئصال الطحال .

3.3. التدبير العلاجي للتلاسيما بيتا الكبرى :

3.3.1. نقل الدم Transfusion:

يهدف نقل الدم إلى تصحيح فقر الدم وكبح تكون الدم الغير فعال بالإضافة لتثبيط زيادة الامتصاص الهضمي للحديد والذي يحدث لدى المرضى نتيجة الزيادة في تكون الحمر erythropoiesis والتي تكون غير فعالة (أي نوع الخضاب ناقص للسلاسل بيتا).

قبل البدء بالنقل الدموي يجب تأكيد التشخيص بالتلاسيما، يجب أيضاً الاخذ بالاعتبار كل من نوع الاختلال الجزيئي وشدة فقر الدم ومستوى تكون الدم إضافة للمعايير السريرية كالفشل بالنمو والتغيرات العظمية والتشوهات الوجهية.

يجب قبل البدء بنقل الدم للمرة الأولى أن يتم إعطاء لقاح التهاب الكبد B وإجراء تنميط شامل لأضداد الكريات الحمر من ضمنها Rh, kell, kidd, Duffy كما من الضروري تحديد الغلوبولينات المناعية المصلية والتي تساهم بكشف الأفراد المصابين بعوز IgA والذين يحتاجون لوحدة دم خاصة (مغسولة عدة مرات للتخلص من الأضداد IgA من كيس الدم للمتبرع) وذلك قبل كل عملية نقل دم.

يتضمن العلاج الموصى به لمرضى التلاسيما الكبرى نقل الدم كل 2-5 أسابيع للحفاظ على مستوى خضاب أعلى من الحد المرضي (9.0-10.5 g/dl) يتيح هذا الأسلوب للفرد أن ينمو طبيعياً ويحافظ على نشاطه البدني، بالإضافة لأنه يقلل تراكم الحديد التالي لنقل الدم ويثبط توسع نقي العظم وذلك عند أغلب المرضى.

يجب ألا تتجاوز كمية كريات الدم الحمراء المسربة 20-15 ml/kg باليوم، وبمعدل نقل لا يتجاوز 5 ml/kg في الساعة وذلك لتجنب الزيادة الكبيرة بحجم الدم. تفيد بعض المشعرات بمراقبة فعالية النقل الدموي كقياس الخضاب قبل نقل الدم وبعده، حجم وقيمة الهيماتوكريت لوحدة الدم المنقولة، معدل الانخفاض اليومي لمستويات الخضاب.

3. 3. 2. استئصال الطحال Splenectomy:

لا توجد بعين الاعتبار إلا بحالات خاصة وذلك بسبب ملاحظة زيادة خطورة حدوث الخثار الوريدي وارتفاع الضغط الرئوي إضافة لزيادة خطورة حدوث العدوى بعد استئصال الطحال.

يوصى بتجنب إجراء استئصال للطحال قدر الإمكان عند الأطفال الصغار، وذلك لكونه يترافق بشكل كبير مع خطر حدوث الانتان الصاعق التالي لاستئصال الطحال والذي تسببه الجراثيم المغلفة

(Streptococcus pneumonia, Haemophilus, Neisseria, meningitides)

بعد التمنيع للجراثيم السابقة واستخدام المضادات الحيوية وقائياً ولدى بدء أعراض الحمى من الإجراءات الهامة للوقاية من حدوث الانتان لاستئصال الطحال.

الاستطبابات الرئيسية لاستئصال الطحال عند مرضى التلاسيميا بيتا الكبرى هي زيادة الحاجة لنقل الدم ($200-220 \text{ ml/kg/year}$) والتي تحول دون الضبط الملائم لمستويات الحديد حتى مع استخدام مخבלات الحديد، كما يستطب استئصال الطحال بوجود فرط طحالية مع نقص تعداد خلايا الدم *cytopenia*، أو بوجود ضخامة طحال مع خطر تمزق الطحال.

3. 3. 3. وقاية وعلاج فرط حمل الحديد:

يحدث فرط حمل الحديد كنتيجة لا يمكن تلافيتها لنقل الدم المنتظم، وذلك لأن جسم الانسان لا يملك الآليات الكافية لطرح الحمل الزائد من الحديد. ولكن يمكن تلافي معظم مضاعفات فرط حمل الحديد التالي للنقل الدموي *Transfusional hemosiderosis* كفشل القلب والتشمع الكبدي وتراجع النمو واضطرابات الغدد الصم وحتى عكس تلك الأعراض بوساطة استعمال العلاج الملائم الممخبل للحديد *iron chelation therapy* والتي تضم ما يلي:

:Desferrioxamine

أول الممخليات المستخدمة سريرياً، يعد الديسفيروكسامين جزيئة كبيرة ذات توافر حيوي فموي منخفض وعمر نصفي قصير حوالي 20 دقيقة، وبالتالي تتطلب تسريب بطيء تحت الجلد 8-10

12 ساعة 5-7 أيام بالاسبوع أبرز الآثار الجانبية الممكن حدوثها هي السمية السمعية والبصرية وتراجع النمو ونادراً حدوث قصور كلوي ذات رئة خلالية وزيادة احتمال العدوى باليريسينيا .Yersinia

:Deferiprone

أو ممخبل فموي رخص للاستخدام لدى مرضى التلاسيميا الكبرى، يعطى 3 مرات يومياً لدى المرضى ذوي الاستجابة غير الكافية بالـ desferroxamine أو من كان مضاد استطباب لديهم. تتضمن الآثار الجانبية اعتلال مفصلي والأعراض الهضمية، والأكثر أهمية هو حدوث نقص المعادلات وقد المحببات والتي تتطلب مراقبة دقيقة للمريض.

:Deferasirox

طور كعلاج وحيد يعطى فموياً مرة واحدة يومياً يعد ذو فعالية لدى الأطفال والبالغين ويعد آمناً للاستخدام بأعراض سريرية قابلة للعلاج بوجود المراقبة الملائمة. أبرز التأثيرات الجانبية في الاضطرابات الهضمية والطفح الجلدي وازدياد معتدل وعابر لكرياتيلين المصل.

يتم ضبط جرعة الممخبلات تبعاً لتغير ظروف المريض، والتي يتم تحديدها بالمراقبة اللدقيقة لمستويات الحديد وتوزعه، وذلك لتجنب زيادة السمية بالحديد نتيجة انخفاض جرعة الممخبلات أو حدوث زيادة سمية بجرعة الممخبلات يتم تقييم مستويات الحديد لدى المرضى الخاضعين لنقل دم متكرر بعدة طرائق، كقياس فيريتين المصل وتركيز الحديد الكبدي وخزعة الكبد، بالإضافة للتصوير بالرنين المغناطيسي MRI وذلك لتحديد تراكم للحديد في الكبد أو القلب.

3. 3. 4. التدبير العلاجي عند الحوامل:

لدى المراقبة والتدبير المناسبين، يمكن لمريضات التلاسيميا الكبرى أن ينجبوا أطفالاً بفترة حمل آمنة وبدون حدوث مضاعفات هامة، ولكن ذلك يتطلب مراقبة دقيقة ومستمرة من قبل فريق طبي مختص يتضمن أخصائي قلبية وأخصائي غدد وأخصائي أمراض نسائية تحت إشراف خبير بالتلاسيميا بيتا وذلك طيلة فترة الحمل لديهن.

3.3.5. زرع نقي العظم:

يتم زرع نقي العظم من فرد مطابق لجزيئة HLA، ويعد بديلاً واسع الانتشار عن نقل الدم والاستخدام المتكرر للمخدرات، وهو الخيار الوحيد الشافي لمرضى التلاسيميا الكبرى. تعتمد حالة المرضى بعد زرع النقي على مدى تطور حالتهم قبل إجراء الزرع وبشكل خاص وجود ضخامة طحالية أو تليف كبدي ومدى تراكم الحديد في الجسم، في حال عدم وجود عوامل الخطورة السابقة فإن معدل البقاء الحر للأطفال بعد الزرع يتجاوز 90%. يعد زرع النقي علاجاً نافعاً حتى في البلدان النامية حيث يعد مناسباً من حيث التكلفة بحال مقارنته مع تكلفة اللجوء مدى الحياة لنقل الدم والعلاج بالمخدرات.

4. التلاسيما بيتا الوسطى:

4. 1. التظاهر السريري:

تعد التلاسيما بيتا الوسطى ذات طور متأخر لظهور الأعراض مقارنة مع التلاسيما بيتا الكبرى، ويكون فقر الدم أقل شدة ولا يتطلب نقلاً للدم إلا في بعض الحالات التي تطلب نقل الدم بشكل متقطع. أحياناً قد يكون الأفراد المصابين لا عرضيين حتى مرحلة البلوغ. تتضمن المظاهر السريرية كل من الشحوب وبقان خفيف إلى متوسط وتضخم بالكبد والطحال، مضاعفات عظمية متوسطة لشديدة وتقرحات في الساقين، تكون الدم خارج النقي واحتمال حدوث نقص كثافة عظمية وترقق عظام. تتوافق التلاسيما الوسطى أيضاً مع خطورة الاضطرابات الخثارية والمشاكل القلبية وارتفاع الضغط الرئوي.

قد يطور المرضى ورم أصغر كاذب مرن PSEUDOXANTOMA ELASTICUM، وهو اضطراب يصيب الجلد والعينين والأوعية الدموية مناطق أخرى بشكل أقل شيوعاً. يتسم بتراكم ترسبات للكالسيوم وغيره من المعادن في الأنسجة المرنة.

قد يحدث فرط حمل الحديد حتى لدى المرضى غير المنقول دم لهم، وذلك ينتج بشكل رئيسي بسبب زيادة الامتصاص المعوي للحديد نتيجة تكون الدم الواسع ولكن غير فعال. على الرغم من أن معدل تراكم الحديد في أنسجة مرضى التلاسيما الوسطى أقل من معدل تراكمه لدى مرضى التلاسيما الكبرى، ولكن بالنهاية قد يطور مرضى التلاسيما الوسطى نفس مضاعفات فرط حمل الحديد التي يصاب بها مرضى التلاسيما الكبرى من ضمنها اضطرابات الغدد الصم والاضطرابات الكبدية والقلبية.

قد يطور مرضى التلاسيما الكبرى أيضاً سرطان الخلية الكبدية Hepatocellular carcinoma والتي تنتج بشكل رئيسي عن تراكم الحديد في الكبد.

4. 2. تشخيص التلاسيميا بيتا الوسطى:

تعد التلاسيميا الوسطى ذات طور متأخر لبدء الأعراض مقارنة مع التلاسيميا الكبرى، وتتظاهر بأعراض مشابهة للتلاسيميا الكبرى ولكن تكون أخف شدة.

4. 2. 1. التشخيص المخبري:

فقر دم ناقص الحجم مع المعالم المخبرية التالية:

المجال المرجعي	القيمة المرضية	المشعر الدموي
6 months–2 years 9.5– 14 g/dl 2–6 months: 10– 17 g/dl 0–2 weeks: 12–20 g/ dl Newborn: 14–24 g/dl	7–10 g/dl	الخضاب Hb Hemoglobin
Child: 80– 95 fl Newborn: 96–108 fl	50– 80 fl	حجم الكريات الحمر الوسطي Mean corpuscular volume MCV
Child: 27 31 pg Newborn: 32–34 pg	16–24 pg	كمية الخضاب الوسطية في الكرية الحمراء Mean corpuscular Hemoglobin MCH

تكون لطاخة الدم المحيطية مشابهة لتلك الموجودة في التلاسيميا الكبرى.

رحلان الخضاب والتشخيص الجزيئي: كما تم توضيحهما سابقاً.

4. 3. التدبير العلاجي للتلاسيما بيتا الوسطى:

تكون المعالجة عرضية للتخفيف من أعراض مرضى التلاسيما الوسطى. يمكن إعطاء مكملات حمض الفوليك للوقاية من عوزرة الناجم عن فرط نشاط النقي.

- قد يكون استئصال الطحال تدبيراً مفيداً لأن الضخامة الطحالية قد تسبب زيادة شدة فقر الدم وتراجع النمو وأذية ميكانيكية للأعضاء الأخرى في جوف البطن بسبب تضخم الطحال. بسبب ترافق استئصال الطحال مع زيادة احتمال حدوث التحصي الصفراوي وخطر حدوث التهاب الحويصل الصفراوي، وبالتالي يجب إجراء فحص للحويل الصفراوي واسئصاله عند الضرورة.
- يستند علاج الكتل المكونة للدم الناجمة عن تكون الدم خارج النقي بكشفها بواسطة الرنين المغناطيسي MRI وعلاجها شعاعياً وينقل الدم والـ Hydroxycarbamide.
- في حالات قرحات الساقين، من الصعب تدبيرها عندما تتشكل ولكن يمكن الوقاية من حدوثها بنقل الدم المنتظم، مكملات الزنك، الـ Pentoxifylline كما تم اقتراح استخدام حجرة الاكسجين Oxygen chamber لعلاج القرحات. يعد الـ hydroxycarbamide علاجاً مفيداً سواء كعلاج وحيد أو بالمشاركة مع الـ اريتروبيوتين، وقد بينت بعض النتائج وجود تأثير إيجابي محتمل عامل النمو المشتق من الصفيحات Placlet- derived growth factor.
- يجب الانتباه لاحتمال حدوث مضاعفات خثارية لدى مرضى التلاسيما الوسطى والتي يزيد خطرها عند استئصال الطحال. تتضمن الخيارات العلاجية الموصى بها استخدام مانعات التخثر قبل العمليات الجراحية أو الإجراءات الخطرة، استخدام مانعات تكس الصفيحة في حالة الانسدادات الخثارية، استخدام الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي لدى حدوث حالات خثارية لدى المرضى
- يوجد دور لنقل الدم في الوقاية أو التقليل من حدوث الوفيات المتكررة لدى المرضى البالغين، على الرغم من قلة الدراسات السريرية التي تقيم فائدة العلاج بنقل الدم عند مرضى التلاسيما الوسطى.
- قد يكون نقل الدم مفيداً في وقاية وتدبير المضاعفات متكررة الحدوث عند مرضى التلاسيما الوسطى كقرحات الساقين والحوادث الخثارية وارتفاع الضغط الرئوي والاحتشاءات الدماغية الصامتة والاورام الكاذبة الناجمة عن تكون الدم خارج النقي.
- قد يحتاج مرضى التلاسيما الوسطى لعلاج بالمخدرات وذلك بسبب احتمال حدوث فرط لحمل الحديد نتيجة نقل الدم أو زيادة امتصاصه المعوي. يعد Desferasirox العامل المخلب الوحيد

الموصى به لدى المرضى غير المعتمدين على نقل الدم المستمر كالتلاسيميا الوسطى وذلك بحال
كان الاستجابة العلاجية بالـ Deferoxamin غير كافية لدى المرضى بعمر 10 سنوات أو أكبر.

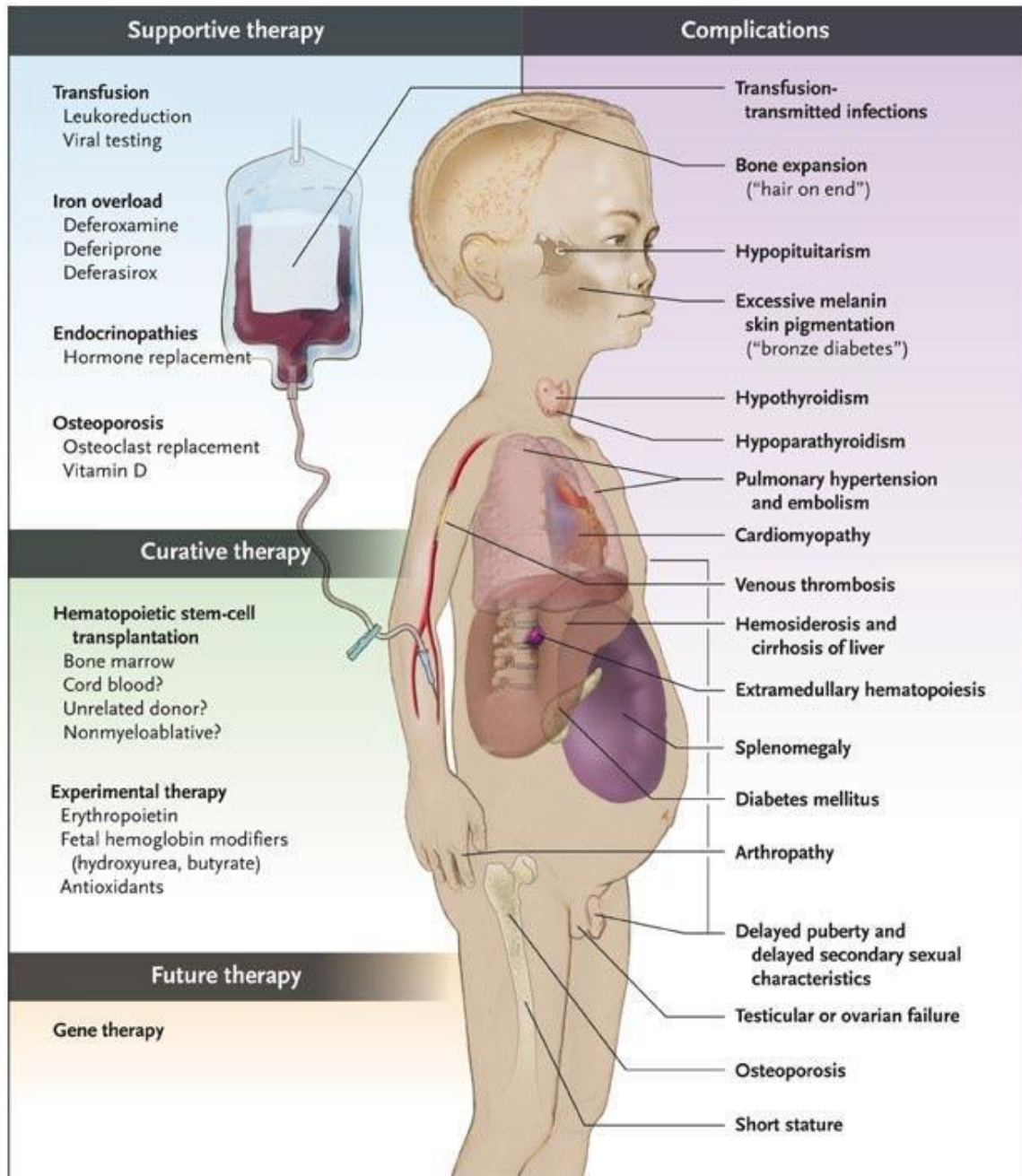
5. التلاسيميا بيتا الصغرى:

يتظاهر المرض نتيجة نمط وراثي متخالف للواحد لطفرات التلاسيميا بيتا. المرضى لا عرضيين مع فقر دم صغير الكريات.

إن الأفراد المصابين بخلة التلاسيميا يكونون عادة لا عرضيين إلا بحالات الشدة كالحمل الذي قد يترافق بفقر دم شديد نسبياً. قد يكون نقل الدم ضرورياً بحالة الحمل، ولكنه لا يتطلب مراقبة أو علاج إضافي.

ومن النادر حدوث ضخمال الطحال القابلة للجس. قد يكون لدى المرضى فقر دم طفيف حيث يتراوح مجال الخضاب لديهم بين 9-12.5 g/dl تبدي الكريات الحمر نقصاً في الصباغ والحجم والذي قد يكون نسبياً أعلى من درجة نقص الصباغ المشاهدة في فقر الدم بعوز الحديد. ويكون تعداد الشبكيات ضمن المجال الطبيعي. ويبيدي نقي العظم فرط تصنع متوسط للسلسلة الحمراء مع ارتفاع موافق في مستويات مستقبلات الترانسفيرين الحرة.

تعد مستويات الخضاب HbA2 مشعراً تشخيصياً للتلاسيميا بيتا الصغرى، حيث تكون مستويات HbA2 لدى إجراء رحلان للخضاب عادة أعلى من 3.5% مع ارتفاع طفيف لـ HbF بين 1-3% وذلك في 50% من الحالات. ولكن توجد حالات نادرة من الحملة الصامتة للتلاسيميا بيتا بمستويات HbA2 طبيعية مع نقص صباغ طفيف وبالتالي فإن الفشل في تشخيص مثل هؤلاء الأفراد قد يؤدي لإصابة محتملة شديدة وغير متوقعة في ذريتهم بحالة كان الشريك أيضاً حاملاً للتلاسيميا بيتا.



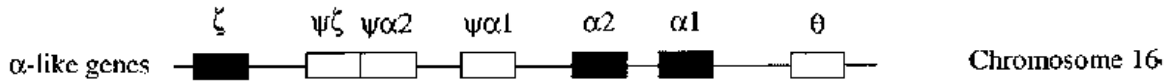
الشكل 10 علاج التلاسيميا بيتا والاختلالات الممكنة

6. التلاسيما ألفا

6.1. مورثة الغلوبين ألفا:

تتوضع على الذراع القصير للصبغي 16 (16p13.3). يظهر الشكل (11) المورثات المشابهة للمورثة ألفا α -like genes بالترتيب التالي:

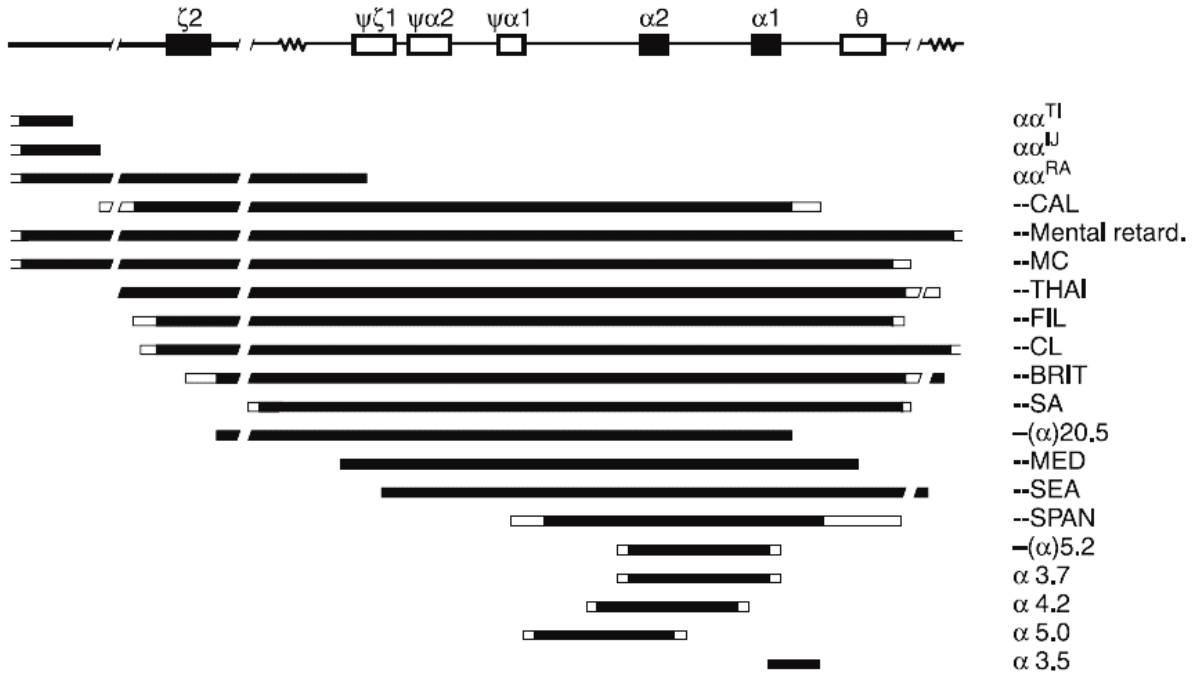
$3' - \theta - \alpha 1 - \alpha 2 - \psi\alpha 1 - \psi\alpha 2 - \psi\xi - \xi - \varepsilon - 5'$. توجد ثلاث مورثات وظيفية (مورثتي α تتعدان عن بعضهما مسافة 3.6 kb ومورثة)، كما أن هناك ثلاث مورثات كاذبة $pseudogenes$ ($\psi\xi, \psi\alpha 1, \psi\alpha 2$)، ومورثة غير محددة الوظيفة.



الشكل 11 المورثات المشابهة للمورثة ألفا

6.2. الأساس الجزيئي للتلاسيما ألفا:

تتسم التلاسيما α بعوز باصطناع سلاسل الغلوبين ألفا أو تعبير مورثي معيب، أكثر آليات التلاسيما



الشكل 12 بعض أكثر ظفرات الحذف شيوعاً والتي تؤدي للتلاسيما

شيوعاً هي الناجمة عن حذف تتالي نيكليوتيدي في موقع مورثات ألفا. يوضح الشكل (12) بعض أكثر طفرات الحذف شيوعاً والتي تؤدي للتلاسيما ألفا.

يكنم الخلل الأساسي في التلاسيما ألفا عن نقص أو غياب اصطناع سلاسل الغلوبين ألفا، والتي تدخل في تركيب عدة أنماط من الخضاب كالـ (HbA (alpha2 beta2) والخضاب الجيني (HbF (alpha2 gamma2) والخضاب (HbA2 (alpha2 delta2). كحالة باقي الاعتلالات المورثية للخضاب كالتلاسيما بيتا والخضاب المنجلي، تسود التلاسيما ألفا في المناطق المدارية وشبه المدارية والتي تعد مناطق انتشار للملاريا حيث يعد حملة تلك الاعتلالات الخضابية ممنعين نسبياً من الإصابة بالطفيلي. نتيجة الهجرات البشرية الكبيرة فقد أصبحت التلاسيما ألفا اعتلالاً شائعاً نسبياً في شمال أمريكا وشمال أوروبا وأستراليا.

يوجد تنوع كبير للمرض حيث يؤدي تباين الطفرات المورثية لاختلاف المظهر السريري للتلاسيما α كالخضاب H (HbH disease) ومتلازمة الخبز الجنيني Hb Bart Hydrops fetalis syndrome.

6.3. الأنماط السريرية:

يعود المرض عادة إلى حذف المورثة α أو إلى مورثة α غير طبيعية الوظيفة. تصنف التلاسيما ألفا إلى 4 أنماط سريرية منهم نمطين لا عرضيين (حامل للتلاسيما ألفا) ونمطين هامين سريرياً: النمط المورثي الطبيعي هو $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ حيث يملك الانسان مورثتين محمولتين على الصبغي 16 لكل من صبغي الأم والأب.

❖ يعد المريض حاملاً للتلاسيما ألفا بإحدى الحالتين:

(1) الحامل الصامت: حدوث حذف أو اضطراب وظيفة إحدى المورثتين ويقابله النمط المورثي $\alpha\alpha/-\alpha$.

(2) خلة التلاسيما α : ويتمثل بحدوث حذف أو اضطراب وظيفة كلتا المورثتين في الصبغي الأول ووجود تعبير مورثي طبيعي في الصبغي الآخر ويقابله النمط المورثي $-(cis)$ ، أو حدوث حذف أو اضطراب لمورثة واحدة من كلا الصبغيين ويقابله النمط المورثي $-(trans)$.

❖ أما الحالات الهامة سريرياً فتصنف تحت نمطين:

3) داء الخضاب HbH disease: مورثة واحدة فقط فعالة وظيفياً (α -/-) -

4) متلازمة الخبز الجنيني: Hb Barts hydrops fetalis syndrome غياب مورثات α وظيفية - - / - .

6.3.1. الحامل الصامت للتلاسيما ألفا **Silent carrier of thalassemia alpha**

ينتج عادة حذف مفرد للمورثة α ، ويتظاهر لدى حديثي الولادة بوجود ارتفاع طفيف للخضاب بارت Hb Bart بنسبة 1-2% (يتكون الخضاب بارت من أربع سلاسل للغلوبين غاما γ_4 والذي يتشكل بزيادة السلاسل غاما وانخفاض مكافئ للسلاسل ألفا). لكن أحياناً قد لا يشاهد ارتفاع للخضاب بارت في عينة دم الحبل السري وذلك لا ينفي تشخيص الحامل الصامت للتلاسيما α .

أما لدى البالغين فقد يكون الحذف الجيني المفرد للمورثة α صامتاً تماماً ولا عرضياً أو قد يترافق مع نقص حجم ونقص صبغ متوسط مع مستويات طبيعية لكل من الخضاب HbF, HbA2.

6.3.2. خلة التلاسيما ألفا α (alpha trait) **alpha thalassemia trait** : يبدي الأفراد بمورثتين ألفا وظيفيتين نمط مورثي إما cis (alpha alpha / -) أو trans (alpha / alpha -) ويتظاهر لديهم ما يدعى بخلة التلاسيما α . يتظاهر لدى حديثي الولادة بارتفاع متوسط للخضاب بارت بنسبة 5-6%، أما عند البالغ فتكون النسب الحجمية للكريات الحمراء (كال MCV, MCH) مشابهة للتلاسيما ألفا وبمستويات طبيعية للخضاب HbF, HbA2 وانخفاض نسبة اصطناع سلاسل الغلوبين ألفا إلى السلاسل بيتا α/β RATIO وذلك إلى المجال 0.7-8.0 وذلك عند البالغين.

6.3.3. داء الخضاب HbH disease

حالة سريرية ناجمة عن وجود مورثة وظيفية واحدة فقط (α -/-)، وذلك يؤدي لزيادة نسبية للسلاسل بيتا والتي تشكل خضاب شاذ مكون من 4 سلاسل بيتا bera4 tetramers والذي يدعى بالخضاب HbH disease II يعد HbH غير مستقر ويترسب عادةً داخل الكريات الحمر الهرمة والتي يتم تحطيمها قبل أوانها في الطحال مما يسبب انحلال دموي متوسط لشديد. يظهر HbH تبايناً كبيراً بالشدة السريرية والدموية، ولكن أبرز سماته هو فقر دم انحلالي ناقص الحجم والصبغ مع ضخامة كبدية طحالية ویرقان وأحياناً مع تبدلات عظمية. يظهر الجدول التالي المشعرات الدموية الملاحظة في داء الخضاب H.

القيمة المرضية	المشعر الدموي
7-10 g/dl	Hb
Childhood: around 58 fl Adulthood: around 64 fl	MCV
Around 18 pg	MCH
Between 5%-10%	نسبة الشبكيات
Markedly reduced: 0.20- 0.60	نسبة اصطناع السلاسل ألفا إلى بيتا

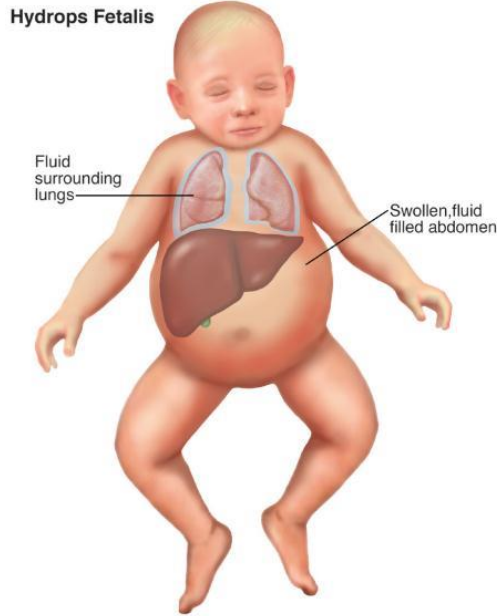
قد يتفاقم فقر الدم خلال الحمل أو نتيجة زيادة انحلال الدم بحالة الانتان أو إعطاء أدوية مؤكسدة والتي يفضل تجنبها لدى المرضى. يتظاهر بضخامة الطحال لدى جميع المرضى تقريباً ولكن تعد الضخامة الكبدية أقل شيوعاً. تعد حالة فرط حمل الحديد غير شائعة ولكن تسجيلها عند عدة مرضى كبار بالسن حيث يحدث عندها فرط حمل الحديد نتيجة نقل الدم المتكرر أو زيادة امتصاص الحديد. تم تسجيل حالات نادرة وغير اعتيادية لداء خضاب H مترافق مع الخبز الجنيني hydrops fetalis. يسود داء الخضاب H في جنوب شرق آسيا ولكنه قليل الحدوث ولكن نادراً في منطقة حوض المتوسط.

6. 3. 4. داء الخضاب بارت (متلازمة الخبز الجنيني) HbBart hydrops fetalis syndrome:

أكثر أنما التلاسيما α شدة. تترافق عادةً مع غياب وظيفي كامل لجميع المورثات α الأربعة (---/---) يكون الجنين المصاب غير قادر على إنتاج سلاسل الغلوبين ألفا اللازمة لاصطناع HbA, HbF، حيث يتكون الخضاب الجنيني بشكل رئيسي من الخضاب الشاذ بارت والذي تكون من أربع سلاسل غاما (Hb Bart:gamma4) بالإضافة لكميات قليلة من الخضاب (zeta2 gamma2) ، Portland1: (zeta2 gamma2) Portland2: (zeta2 bera2)

يتسم المظهر السريري بفقر دم شديد جداً (Hb: 3-8 g/dl) وضخامة كبدية وطحالية واضحة واستقاء جنيني بالإضافة لفشل قلبي، عدا عن تسجيل شذوأت أعضاء أخرى وخاصة شذوأت قلبية وعظمية وللجهاز البولي التناسلي.

لا تتوافق هذه الحالة عادةً مع الحياة بعد الولادة، حيث يموت الجنين لحظة ولادته أو بفترة قليلة جداً بعد الولادة. سجلت أيضاً مضاعفات لدى الأم خلال فترة الحمل ومن ضمنها الانسمام الحلمي preeclampsia (ارتفاع الضغط واحتباس السوائل مع أو دون وجود بيلة بروتينية)، زيادة أو قلة "السائل الأمينوسي" poly- oligohydramnios (زيادة أو انخفاض تراكم السائل الأمينوسي)، نزف وفقر دم وإنتان جهازي sepsis.



نظراً لشدة هذه المتلازمة وللمضاعفات الأمومية الخطيرة خلال الحمل، يوصى بالإجهاض المبكر لحالات الحمل الخطرة ويوصى في بعض البلدان بإجراء تقصي قبل الولادة لتحديد احتمال حدوث التلاسيما ألفا متماثلة اللواقح. تعد متلازمة الخرب الجنيني (داء الخضاب بارت) شائعة نسبياً في جنوب شرق آسيا ولكنها تعد قادرة نسبياً في منطقة المتوسط. حالياً لا يوجد علاج فعال للمتلازمة.

6. 4. تشخيص التلاسيما ألفا

تتضمن الفحوص المخبرية الأولية بتحديد حملة التلاسيما α كل من MCV, MCH والتحليل الكمي للخضاب (باستخدام HPLC عادةً)، ولكن من الصعب تحديد المرضى حاملي التلاسيما ألفا وذلك لأن لديهم نقص حجم وصباغ بدون تغيرات نموذجية لـ HbF, HbA2.

إن مرضى خلة التلاسيما α سواء من النمك cic أو trans لديهم دائماً انخفاض لـ MCH, MCV.

تكون مستويات الخضاب HbA2 طبيعية أو مرتفعة قليلاً ومستويات HbF طبيعية.

كما أنه من المفيد حصن الكريات الحمراء مع الملون فوق الحيوي وهو زرقة الكريزيل للماعة 1%، حيث تمكن هذه الطريقة من كشف بعض الكريات الحمر الحاوية على بعض المكتنفات inclusion bodies

وهي سلاسل beta4 مترسبة، فبعض تلك الكريات مع الملون تعطي مظهر كريات الغولف والتي تكشف بالمجهر الضوئي. يظهر تحليل اصطناع سلاسل الغلوبين في الزجاج انخفاضاً للنسبة β/α (0.6-0.9).

قد يحدث اختلاط في التشخيص بين خلة التلاسيميا α وفقر الدم بعوز الحديد وذلك لتشابهما بالمشعرات الدموية، وعندها فإن تقييم حالة الحديد (حديد المصل ونسبة إشباع الترنسفيرين وتحديد البروتوبورفيرين للكريات الحمر) يعد غالباً كافياً للتشخيص التقريبي الصحيح.

يظهر حديثي الولادة حاملي التلاسيميا α غالباً ارتفاع خفيف لمتوسط للخضاب بارت (1-5%) وذلك لدى إجراء رحلان كهربائي للخضاب.

لدى مرضى داء الخضاب H فقر دم ناقص الحجم والصبغ وانخفاض مستويات HbA2 (<2%)، ولكن الموجودات المخبرية المميزة هي وجود كميات متفاوتة من HbH (لحدود 30%). يتم تحديد الخضاب H بسهولة بوجود عصابة سريعة الحركة بإجراء رحلان كهربائي على أسيتات السيلولوز أو بعصابة واضحة على HPLC.

يعد حضان الكريات الحمر مع الملونات فوق الحيوية لكشف inclusion bodies فحص بسيط وعالي الحساسية وذلك بالكشف المجهرى لترسبات HbH (مظهر كرات الغولف).

يمكن كشف حديثي الولادة المصابين بداء الخضاب H بإجراء رحلان كهربائي للخضاب حيث تلاحظ مستويات مرتفعة من الخضاب بارت (حوالي 25%)

يتضمن التشخيص الدموي لمتلازمة الخضاب بارت بوجود فقر دم شديد ناقص الحجم ونسبة Hb Bart (85-90%)، وغياب الخضاب HbA, HbF لدى تحليل الخضاب بالرحلان الكهربائي أو HPLC.

6. 4. 1. التشخيص المورثي:

يعد النقصي المورثي هاماً لدى الزوجين المصابين بخلة التلاسيميا ألفا، وذلك لاحتمال حدوث حمل بجنين مصاب بمتلازمة الخضاب بارت بنسبة 25% حيث يوصى بإجراء تشخيص قبل الولادة بسبب شدة المرض وعدم وجود علاج له ولتجنب حدوث المضاعفات السمية المهددة للحياة لدى الأم خلال الحمل. تجري عدة بلدان تقصياً موحداً قبل الولادة للشريكين اللذان يعدان تحت خطر إنجاب طفل مصاب. ليس

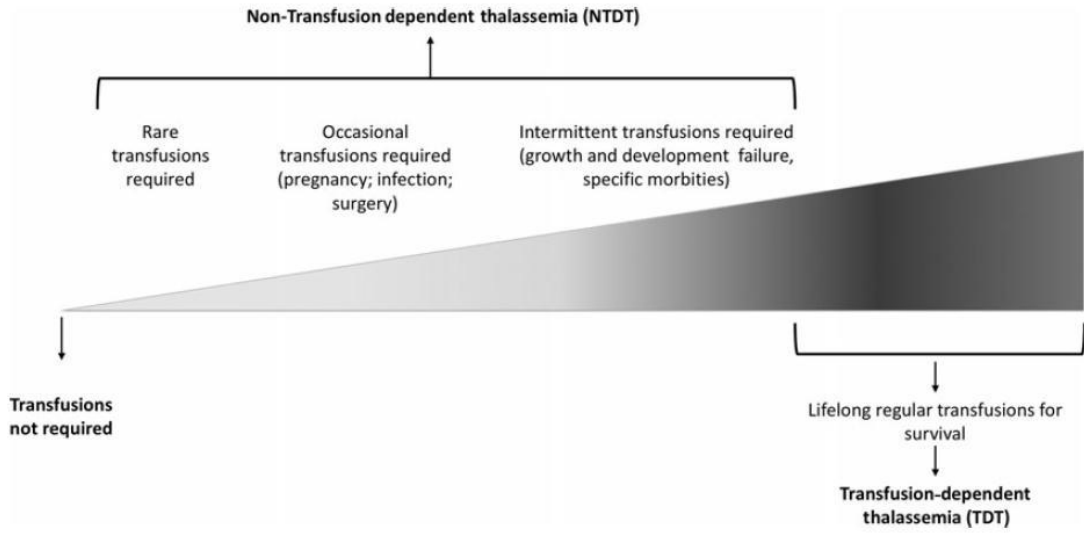
من الضروري إجراء تقصي قبل الولادة بحال احتمال إصابة الجنين بداء الخضاب H- بحالة إصابة أحد الوالدين بخلة التلاسيميا ألفا ($-\alpha/\alpha$) والنخر حامل للتلاسيميا ألفا ($-\alpha/\alpha$)، وذلك بسبب كون داء الخضاب H غالباً متوسطاً وقابل للاحتواء بسير حياة طبيعي تقريباً بعد الولادة.

6.5. تدبير مرضى التلاسيميا ألفا α Management of rhalassemia α :

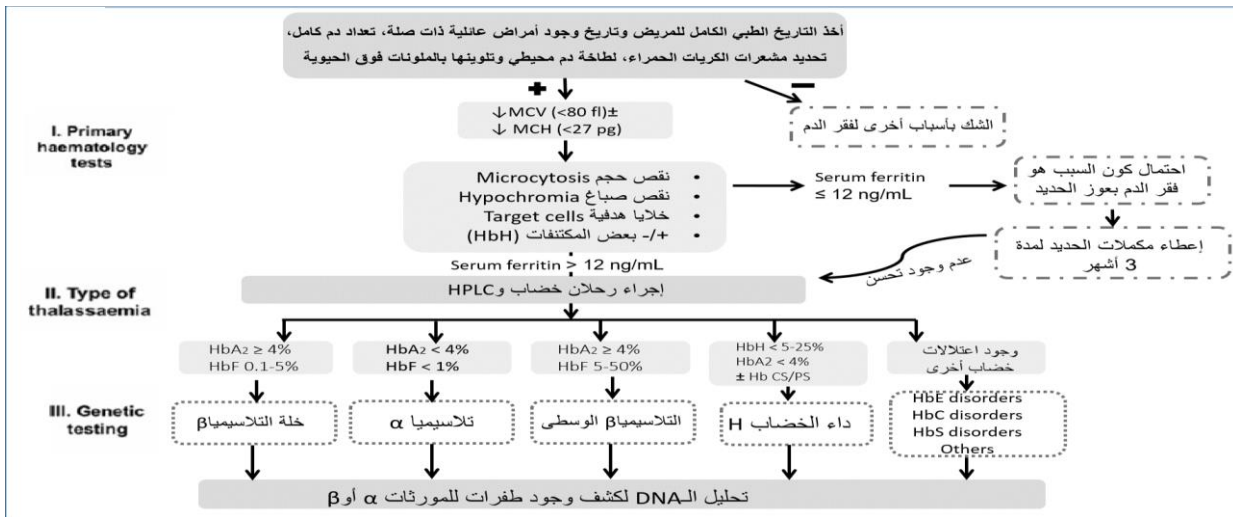
لا يحتاج حملة التلاسيميا ألفا للعلاج، وذلك سواء أكانوا حملة صامتين أم مصابين بخلة التلاسيميا. يتم تدبير داء الخضاب H تبعاً لشدة الحالة السريرية للمرضى، يعد أغلب المرضى المصابين بداء الخضاب H ذوي حالة سريرية جيدة ويمكنهم الحياة بدون أي علاج. يوصي بعض الأطباء السريريين بإعطاء مكملات حمض الفوليك بحال وجود فقر دم انحلالي من الضروري نصح المرضى بتجنب الأدوية ذات الفعالية المؤكسدة (وهي نفس الأدوية التي ينصح بتجنبها لمرضى عوز أنزيم الغلوكوز -6- فوسفات النازع للهيدروجين (G6PD)) وذلك لتجنب خطر حدوث نوبات الانحلال دم. قد يتم اللجوء لنقل الدم بحالة هبوط مستويات الخضاب فجأة بسبب حدوث النوبات الانحلالية أو اللاتسجية التي تحدث بسبب العدوى الفيروسية (Parvovirus).

يجري نقل الدم المتكرر لدى مرضى محددين، وذلك تبعاً لإصابتهم لفقر دم شديد واضطراب القلبية وتوسع للمناطق المصنعة للدم والتي تتمثل بتبدلات عظمية وتصنع خارج النقي. قد يتم اللجوء لاستئصال الطحال بحال وجود فرط ضخامة طحالية ولكن بعد الأخذ بعين الاعتبار خطر حدوث خثار وريدي محتمل تالي لاستئصال الطحال. من القليل تسجيل حالات فرط حمل الحديد وتكون عادة لدى المرضى كبار السن أو الخاضعين لنقل دم متكرر.

لا يوجد علاج حالياً لمتلازمة الخبز الجنيني Hb Bart. تم إجراء محاولات لنقل الدم داخل الرحم التالي للكشف المبكر قبل الولادة بالاستعانة بتصوير دوبلز بالأموح فوق الصوتية، ولكن سجل أغلب الناجين حدوث تشوهات ولادية. في بعض الحالات تم اللجوء لزرع شوكي للدم لدى الجنين cord blood transplant والذي أدى لمشاكل أخلاقية لكل العائلات (شكل 13).



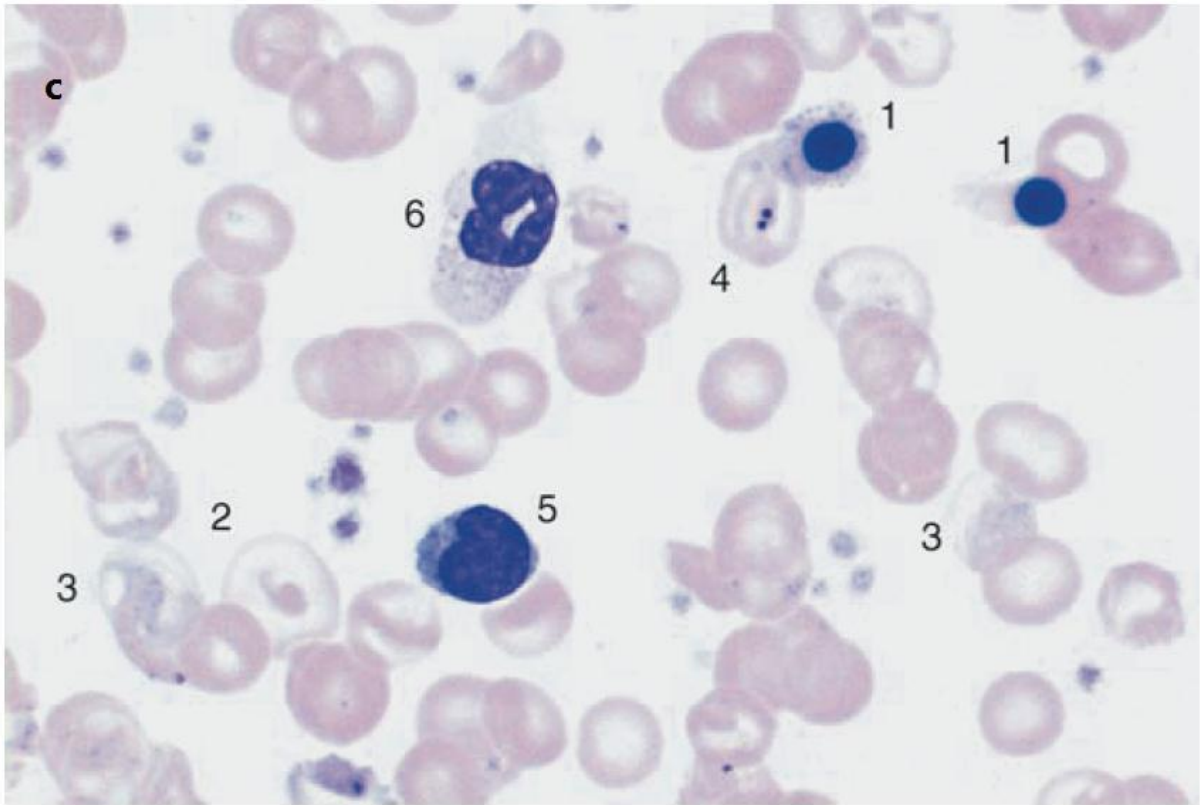
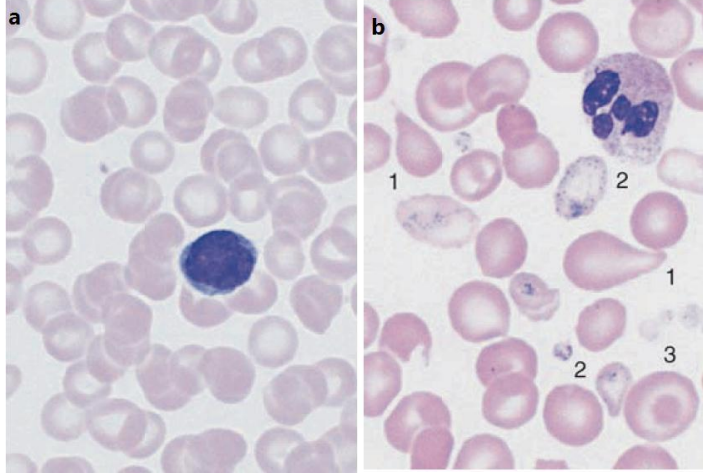
الشكل 13 يوضح تباين الحاجة لنقل الدم وذلك وفقاً لنمط وشدة التلاسيما



الشكل 14 بروتوكول تشخيصي للتلاسيما

7. فلم الدم:

فقر دم ناقص الصباغ بغياب عوز الحديد والذي يترافق أحياناً مع خلايا هدفية.



الشكل 15 اللطاخة الدموية المشاهدة في التلاسيميا

1.7. تشخيص داء الخضاب H (إظهار مكثفات الخضاب H داخل الكرية الحمراء):

الكاشف : محلول 1% من زرق الكريزول اللماعة أو أزرق الميتيلين.

طريقة العمل:

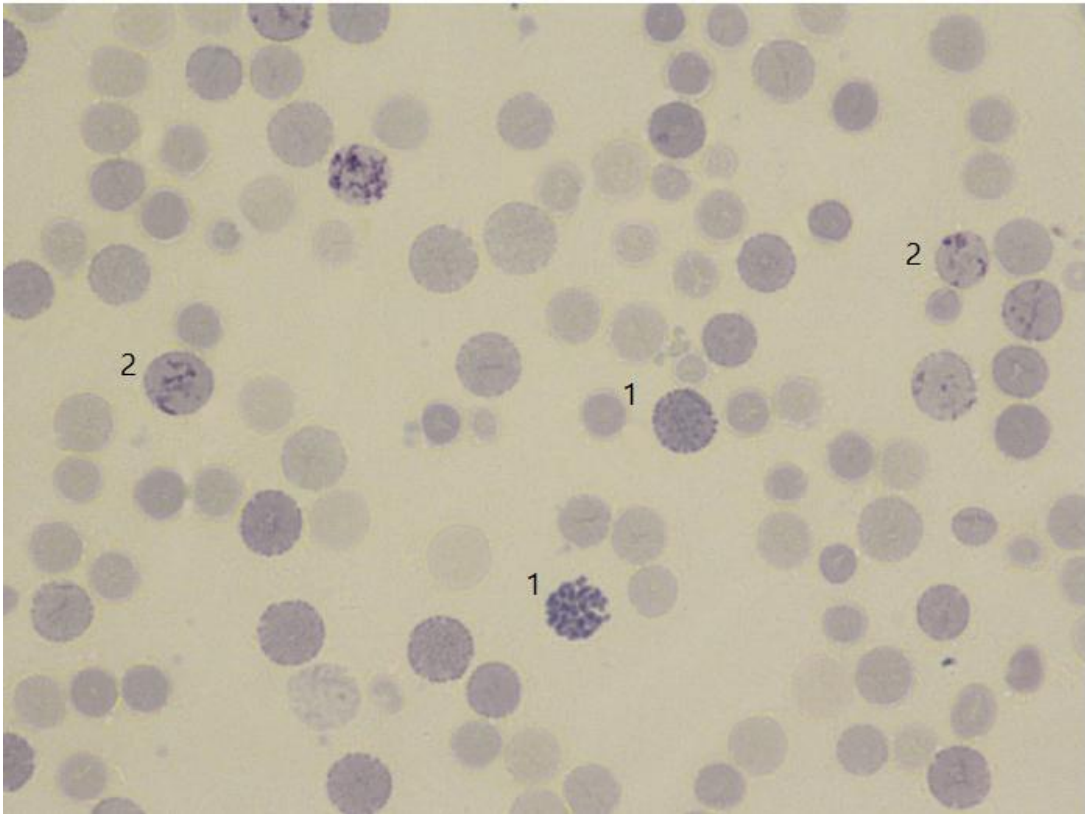
يتم مزج حجمين من العينة الدموية المسحوبة على EDTA (العينة مسحوبة خلال 24 ساعة) مع حجم واحد من المحلول الملون.

يتم الحضان لمدة ساعتين بالحرارة 37°C أو لمدة 4 ساعات بدرجة حرارة الغرفة.

يتم إعادة تعليق الخلايا ومد فلم دم رقيق.

فحص الفلم، تظهر المكثفات بمظهر نقط كروية متعددة بلون أزرق مخضر تشبه كرة الغولف.

والتي تكون مميزة عن الشبكيات التي تأخذ لون أغمق، الشكل (16).



الشكل 16 يبدي الفلم ارتفاع لتعداد الشبكيات وبعض الكريات التي تحتوي مكثفات الخضاب H

1- مظهر كرية الغولف الناجم عن ترسب الخضاب H

2- شبكيات

.8 Zynteglo (betibeglogene autotemcel)

منحت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA الموافقة على شركة Zynteglo

لشركة بلوبيرد بيو بتاريخ ٢٠٢٢/٨/١٧

وهو أول علاج جيني قائم على الخلايا لعلاج المرضى البالغين والأطفال المصابين بالثلاسيميا بيتا والذين يحتاجون إلى عمليات نقل منتظمة لخلايا الدم الحمراء.

وهو تقدم مهم في علاج ثلاسيميا بيتا، لا سيما لدى الأفراد الذين يحتاجون إلى عمليات نقل مستمرة لخلايا الدم الحمراء. "نظرًا للمضاعفات الصحية المحتملة المرتبطة بهذا المرض الخطير، يسلط هذا الإجراء الضوء على التزام إدارة الغذاء والدواء المستمر بدعم تطوير العلاجات المبتكرة للمرضى الذين لديهم خيارات علاج محدودة."

Zynteglo

هو منتج علاج جيني لمرة واحدة يتم إعطاؤه كجرعة وحيدة. كل جرعة من Zynteglo هي علاج مخصص تم إنشاؤه باستخدام خلايا المريض (الخلايا الجذعية لنخاع العظم) المعدلة وراثيًا لإنتاج بيتا غلوبين وظيفي (مكون الهيموغلوبين).

تم إثبات سلامة وفعالية Zynteglo في دراستين سريريتين متعددتي المراكز شملت المرضى البالغين والأطفال المصابين بالثلاسيميا بيتا التي تتطلب عمليات نقل منتظمة. تم تحديد الفعالية بناءً على تحقيق استقلالية نقل الدم، والتي يتم تحقيقها عندما يحافظ المريض على مستوى محدد مسبقًا من الهيموجلوبين دون الحاجة إلى أي عمليات نقل خلايا الدم الحمراء لمدة 12 شهرًا على الأقل. من بين 41 مريضًا يتلقون Zynteglo، حصل 89 ٪ على استقلالية نقل الدم.

تضمنت الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا المرتبطة بـ Zynteglo:

انخفاض الصفائح الدموية ومستويات خلايا الدم الأخرى، بالإضافة إلى التهاب الغشاء المخاطي، قلة العدلات الحموية، القيء، الحمى، تساقط الشعر، الرعاف، آلام البطن، آلام العضلات والعظام، والسعال، صداع، إسهال، طفح جلدي، إمساك، غثيان، قلة الشهية، اضطراب تصبغ وحكة

هناك خطر محتمل للإصابة بسرطان الدم المرتبط بهذا العلاج؛ ومع ذلك، لم تظهر أي حالات في دراسات Zynteglo.

يجب أن يخضع المرضى الذين يتلقون Zynteglo لمراقبة دمهم لمدة 15 عامًا على الأقل بحثًا عن أي دليل على الإصابة بالسرطان.

يجب أيضًا مراقبة المرضى بحثًا عن تفاعلات فرط الحساسية أثناء العلاج به ويجب مراقبة قلة الصفيحات والنزيف.

- 1- Gell, David A. structure and function of haemoglobins.
<https://doi.org/10.1016/J.bcmed.2017.10.0060>
- 2- Drew Provan, et al. Oxford Handbook of clinical Haematology, second edition
S.l.: OXFORD UNIVERSITY PRESS.
- 3- Lewis, Dacie and. Practical Haematology. Elsevier, 2017, vol. TWELFTH
EDITION.
- 4- Thom, Christopher S et al. Hemoglobin variants: biochemical properties and
clinical correlates Cold Spring Harbor perspectives in medicine, vol 3.3. Mars
2013.
- 5- Randolph, Tim R. Hemoglobinopathies (structural defects in hemoglobin),
chapter 24, part 4 " Erythrocytes disorder". Page 400.
- 6- Hoffbrand. A Victor, et al, postgraduate hematology. S.l.: John Wiley & Sons,
2016.
- 7- Old, John. Hemoglobinopathies and thalassemia. CHAPTER 71.
- 8- Origa, Raffaella. Beta- thalassemia. Genetics in Medicine. Volume 19,
Number 6, June 2017.
- 9- Hemoglobinopathies and thalassemias chapter 4. Hemoglobin and coagulation,
Elsevier. 2020.
- 10- Al, Kathleen P. Mosby's Diagnostic and laboratory test Reference. S.
l. : Elsevier, Fourteenth Edition.
- 11- Alm Renzo Galanello et. Alpha- thalassemia. Genetics in Medicine. February
2011, vols. Volume 13, Number 2.
- 12- Al, Brancaloni et. Laboratory diagnosis of thalassemia. International journal
of laboratory Hematology 32-40, 2016.
- 13- Thiel, H, color atlas of hematology. Practical Microscopic and clinical
Diagnosis. 2004, vol. 2nd edition, THIEME FLEXIBOOK.