

## اضطرابات الكريات الدموية الحمراء (2)

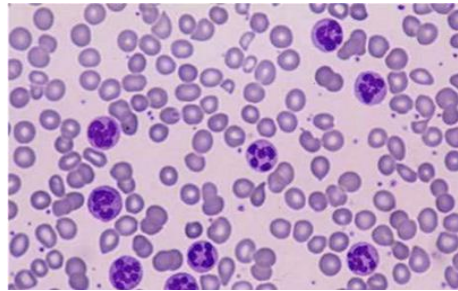
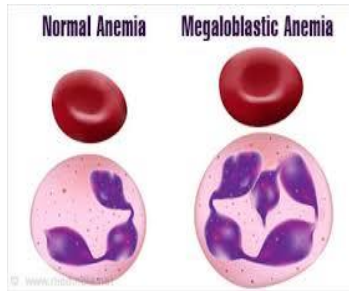


د. سلاف الوسوف

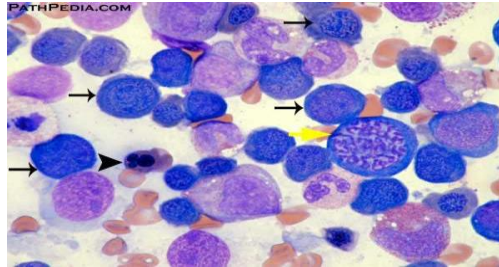
### فاقات الدم العرطلة Megaloblastic Anemia

- ❑ مجموعة من فاقات الدم ناجمة عن خلل في اصطناع DNA ، حيث يواجه تطور الكرية الحمراء في مرحلة الأرومات الحمراء Megaloblast صعوبة في الانقسام الخلوي بينما يستمر الـ RNA بالترجمة و التعبير إلى بروتين. الأمر الذي يؤدي إلى تأخر في نضج النواة مقارنة مع نضج السيتوبلازما معطية أشكال غير طبيعية و غير فعالة للأرومات الحمراء Megaloblast في نقي العظم.
- ❑ إن الخلايا الناتجة تبقى كبيرة الحجم (عرطلة) لذا يطلق عليها خلايا عرطلة Megaloblast Erythrocyte و فقر الدم الناجم Megaloblastic Anemia.
- ❑ تشكل فاقات الدم هذه حوالي 5% فقط من مجمل فاقات الدم وهي بالتالي قليلة التصادف في السريرييات ولكن لها أهمية كبرى لسببين:
  - إذا أهملت ساءت حالة المريض جداً وقد تنتهي بالوفاة.
  - إذا عولجت بالمعالجة النوعية: تحدث استجابة جيدة ويشفى المريض تماماً .

## Megaloblastic Anemia فاقات الدم العرطة



Megaloblastic anemia, Blood film

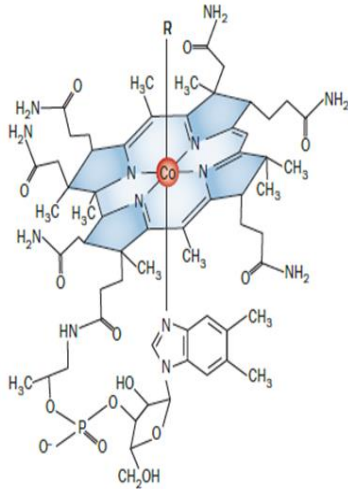


Megaloblastic anemia, Bone marrow biopsy

## Causes of Megaloblastic Anemias

- Vitamin B12 Deficiency
- Folate Deficiency
- Other causes
  - Orotic acid uria
  - Thiamine responsive megaloblastic anemia
  - Arsenic poisoning
  - Nitrous oxide inhalation
  - Chemotherapy

## فيتامين B12 (Cobalamine)



❑ الكوبالامينات مجموعة من مركبات تشترك بنفس البنية الأساسية وهي حلقة كورين تحوي ذرة كوبالت مركزية ترتبط مع نوكليوثيد.

❑ يتواجد فيتامين B12 في الأطعمة ذات المصدر الحيواني (الكبد، اللحم، السمك ومنتجات الألبان) ولا يتخرب بسهولة بالطهي.

### Vitamin B12 Rich Foods



Cheese



Eggs



Leafy Greens



liver



Milk



Nuts



Red Meat



Salmon



Whole Cereals

## فيتامين B12 (Cobalamine)

❑ يمتص حوالي 5 مكغ من فيتامين B12 يوميا مع الغذاء وهي أكبر بكثير من الحاجة اليومية التي تتراوح بين 1 - 3 مكغ / اليوم.

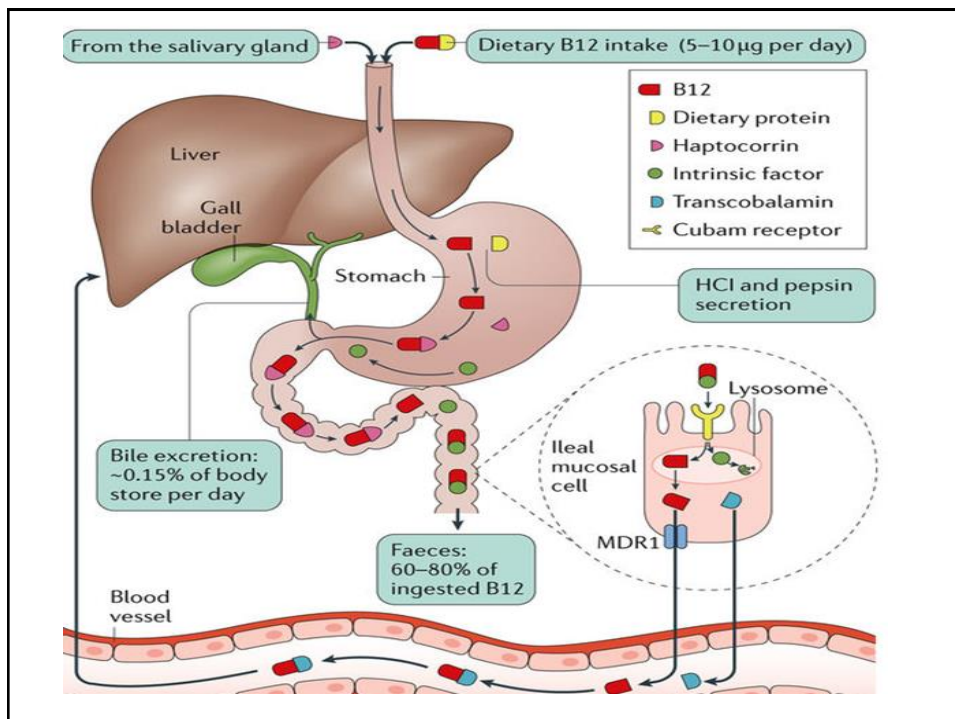
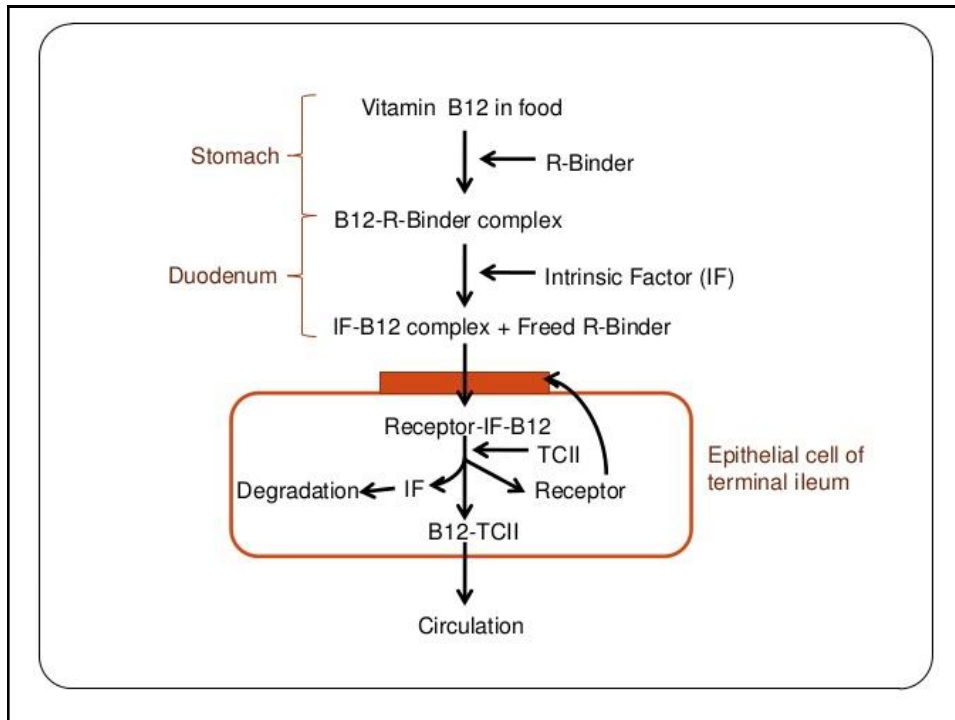
❑ يتحد vit B12 مع البروتين R في المعدة رغم وجود العامل الداخلي (عامل كاستل) (Castle's intrinsic (IF factor الذي تفرزه الخلايا الجدارية في المعدة.

❑ في بداية الأمعاء ومع ارتفاع pH ويتأثر أنزيمات المعثكلة، يتحرر vit B12 من ارتباطه مع بروتين R ليتحد مع IF. يمتص معقد (IF+vitB12) عبر مستقبلات خاصة (Cubilin) موجودة على خلايا القسم القاصي اللغافي من الأمعاء الدقيقة (الدقاق)، ليمتص vitB12 وحيداً إلى الدوران البابي مرتبط مع أحد البروتينين الناقلين:

❑ الترانسكوبالامين TC (كان يعرف سابقاً TCH) ورغم أنه يربط كمية ضئيلة فقط من فيتامين B12 في الدوران، فإنه الشكل الفيزيولوجي الفعال لعملية نقل الفيتامين إلى الخلايا وخاصة أرومات الحمر في النقي.

❑ الهابتوكورين Haptocorrin (أو ما كان يعرف بـ TCI) فلا يستطيع نقل فيتامين B12 إلى الخلايا.

❑ يخزن الجسم حوالي 2 - 4 ملغ من فيتامين B12 (الكبد بشكل رئيسي) وهي كمية تكفي عادة 2 - 4 سنوات في حال حدوث نقص شديد مزمّن في الوارد (قطع المعدة شبه الكامل) بالرغم من الضياع اليومي المقدّر حوالي 3 - 5 مكغ.

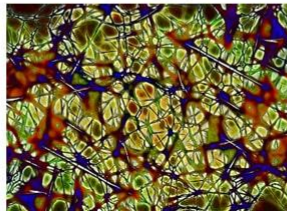


# Vitamin B12 is essential for

Red blood cell  
formation



Neurological  
function



DNA  
synthesis



## B12 coenzyme function

❑ يدخل vit B12 كإنزيم مساعد Co-enzyme في تفاعلين حيويين مهمين في جسم الإنسان:

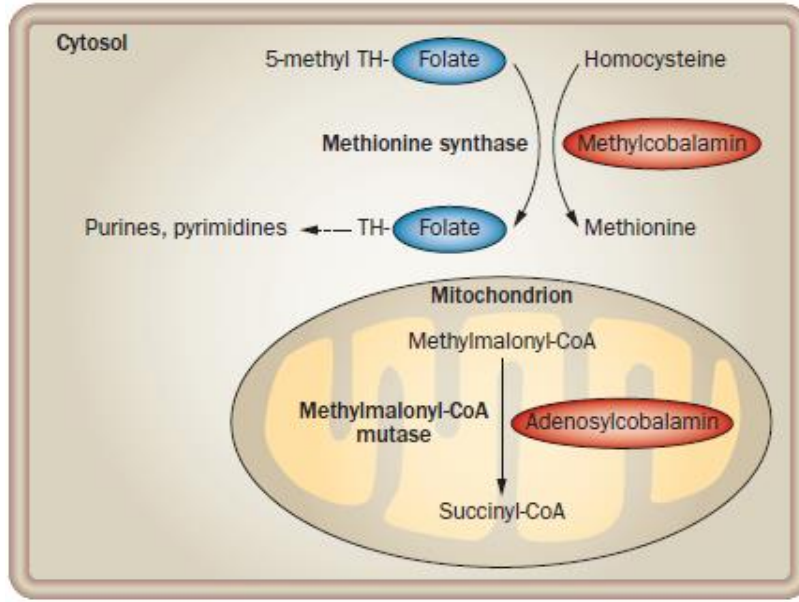
- ميثيل فيتامين B12 أو ما يدعى ميثيل كوبالامين (methylcobalamin): عامل مساعد في اصطناع الميثيونين، حيث يعتبر الأنزيم المسؤول عن تحول الهوموسيسنتين Homocysteine إلى ميثيونين Methionine. يحتاج هذا التفاعل إلى 5-ميثيل تتراهيدروفولات methyltetrahydrofolate (5-Methyl THF) كممانحة لجذر الميثيل.

**يدخل الميثيونين في تركيب البروتينات والأمينات والميلين (النخاعين) و DNA.**

- أدينوزيل B12 أو ما يدعى أدينوزيل كوبالامين (Adenosylcobalamin) يساعد في تحويل CoA إلى Succinyl CoA .

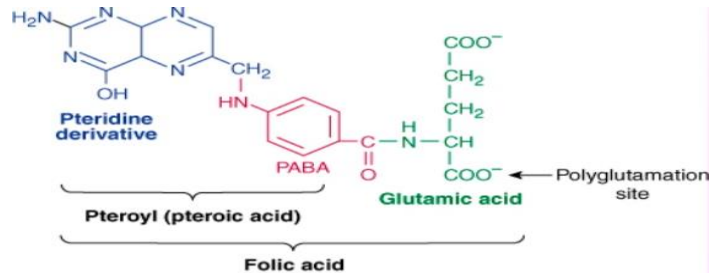


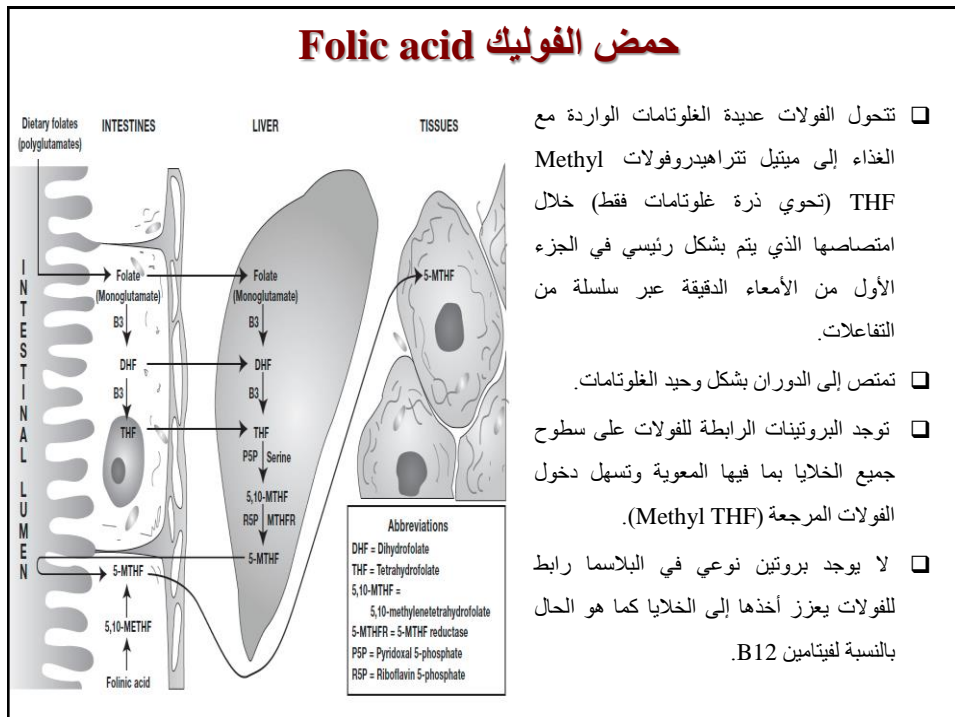
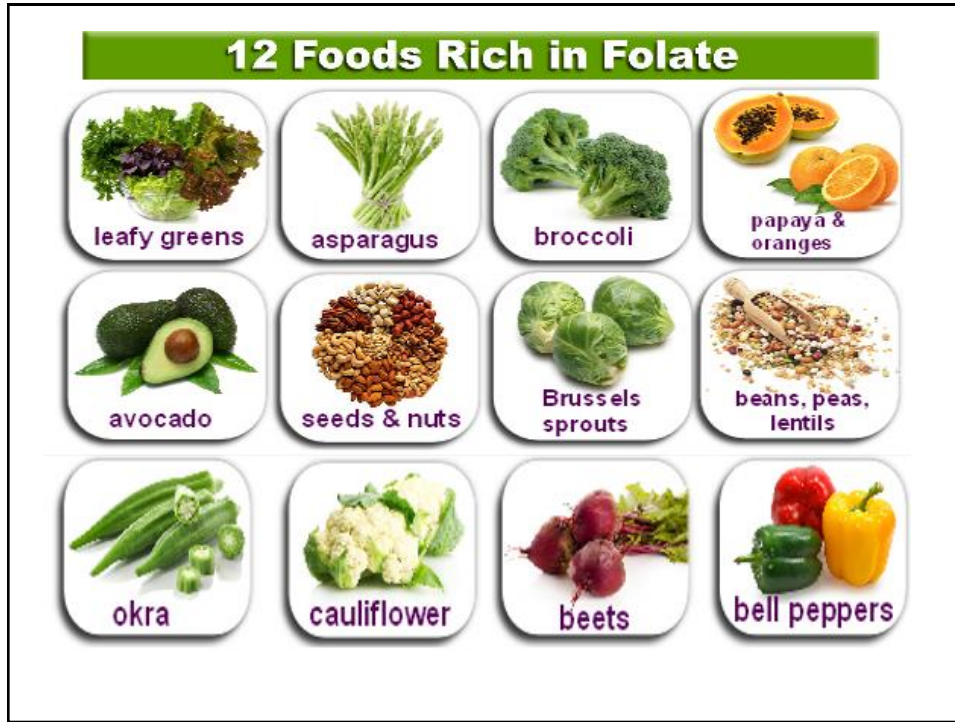
## B12 coenzyme functions



## حمض الفوليك Folic acid

- ❑ هو أحد فيتامينات B (B9) و المركب الأساسي لمجموعة كبيرة من المركبات التي تدعى بالفولات Folate.
- ❑ لا يستطيع الإنسان تركيب الفولات لذا يعد النقص الغذائي السبب الأكثر شيوعاً لعوز حمض الفوليك.
- ❑ المصادر الغذائية الرئيسية هي الكبد، الخميرة yeast، والخضار الطازجة.
- ❑ فيتامين ذواب بالماء، هش، يتخرب بسهولة بالطهي.
- ❑ تقدر الحاجة اليومية بـ 100-150 مكغ، وأما المخزون فيقدر بـ 10-12 ملغ، وهو يكفي حوالي 4 أشهر في حال انعدام الوارد.





## حمض الفوليك Folic acid

□ تعد الفولات بشكلها المرجع ضرورية في مجموعة متنوعة من التفاعلات الكيميائية الحيوية في

الجسم:

• نقل الجذور وحيدة الكربون (كالميثيل)، كتحويل الهوموسيسيتين إلى ميثونين.

• تحويل السيرين إلى الغليسين.

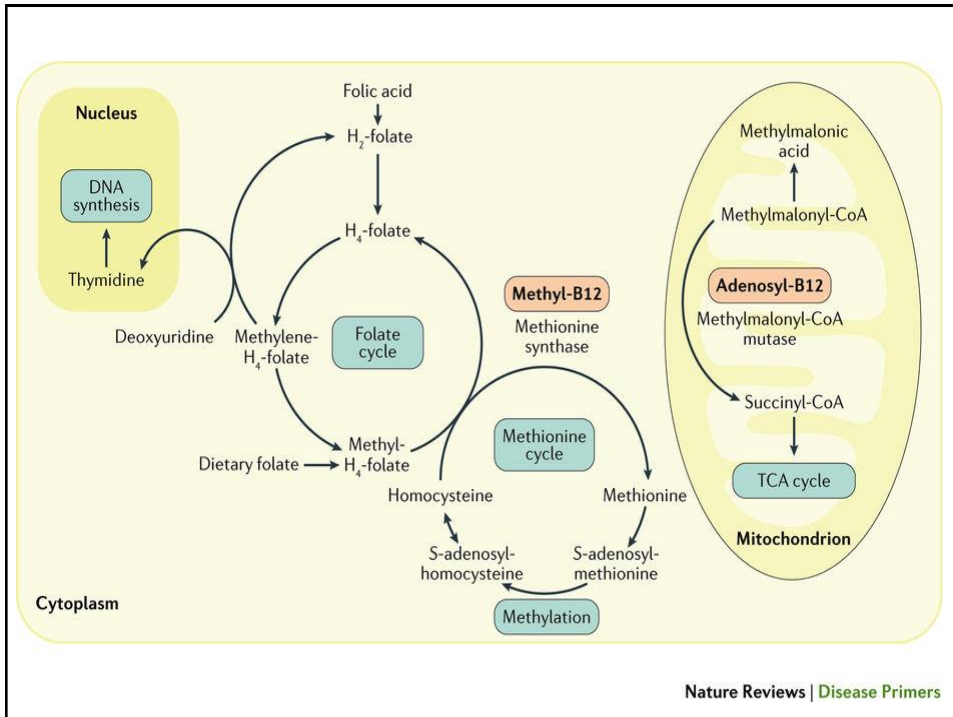
• تصنيع العديد من الطلائع البيورينية اللازمة لصنع DNA.

□ كل خلايا الجسم بما فيها الأرومات الحمر تحصل على الفولات من البلازما على شكل Methyl

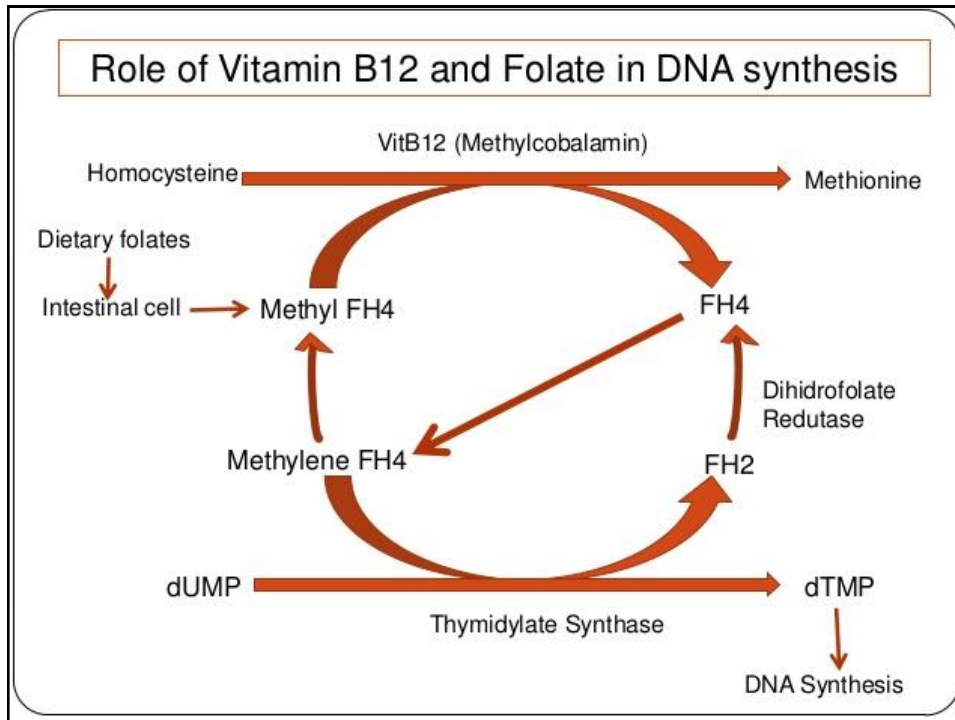
THF.

□ إن فيتامين B12 ضروري لتحويل Methyl THF إلى THF خلال تفاعل اصطناع الميثونين

اعتباراً من الهوموسيسيتين.







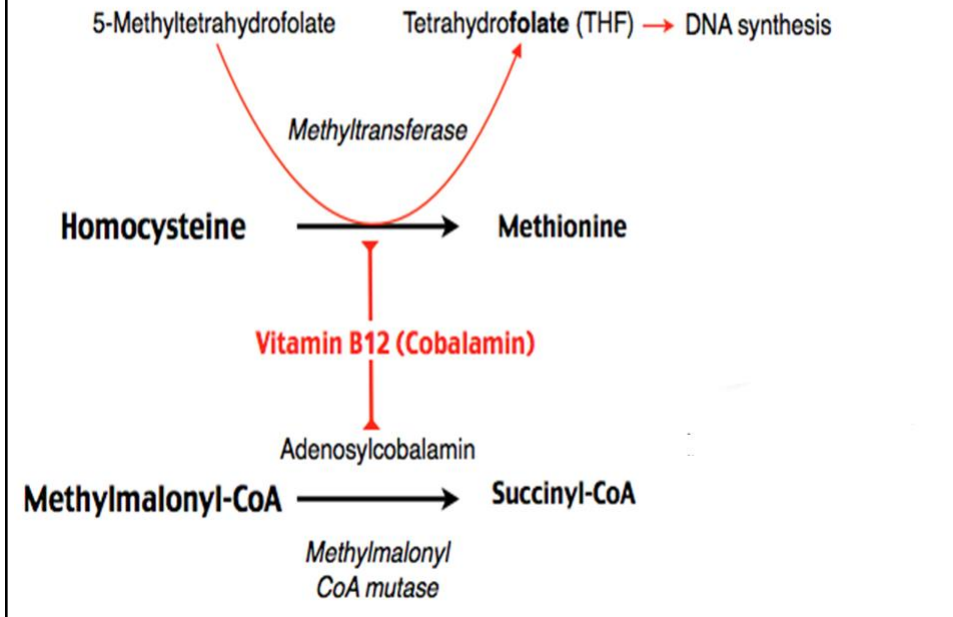
### **فقر الدم بعوز فيتامين B12 Pernicious Anemia فقر الدم الخبيث**

- ☐ فقر الدم الخبيث مرض مزمن يصيب كبار السن.
- ☐ يتصف تشريحياً بوجود ضمور في الغشاء المخاطي للمعدة الذي ينجم عنه عوز فيتامين B12.
- ☐ يتصف سريريا:
  - فقر الدم كبير الكريات Macrocytic anemia.
  - اضطرابات في الجملة العصبية.
  - التهاب اللسان.

#### **الإمراضية: تتجلى في نظرية كاستل Castel's hypothesis:**

- إن العامل الداخلي Interinsic factor الذي تفرزه الخلايا الجدارية في المعدة، عبارة عن بروتين سكري موجود في عصارة المعدة عند الأشخاص الأصحاء، ووظيفته تسهيل امتصاص العامل الخارجي (فيتامين B12 الوارد مع الغذاء) من جدار الأمعاء الدقيقة إلى الدورة الدموية حيث ينتقل إلى النسيج و الأعضاء كافة و بخاصة الكبد.
- السبب الأساسي لفقر الدم الخبيث هو الفشل التام في إفراز العامل الداخلي الذي يترافق دائما مع ضمور في الغشاء المخاطي للمعدة، و بالتالي انعدام امتصاص فيتامين B12 من الأغذية مما يؤدي لظهور أعراض عوزه.

# Vitamin B12 (Cobalamin) Deficiency

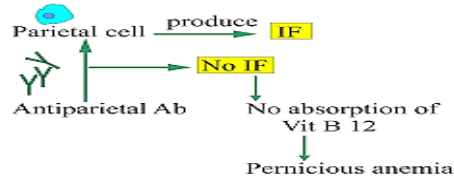


## أسباب عوز فيتامين B12

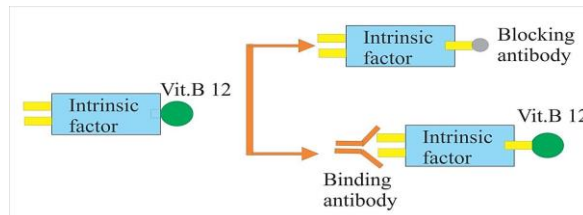
- ❑ نقص الوارد الغذائي و هو قليل المصادفة.
- ❑ العوز الغذائي: كالحمية النباتية في الحضارات الهندوسية.
- ❑ أسباب معدية (غياب العامل الداخلي) : يصادف بعد قطع المعدة التام أو الجزئي أو إصابتها بالسرطان أو شذوذ خلقي.
- ❑ أسباب معدية (سوء امتصاص): يعزى إلى عيب خلقي (سوء شكلها) أو اضطراب الامتصاص فيها أو قطع قسم منها. داء كرون ، اعتلال الأمعاء المحدث بالغلوتين، تناذر العروة العمياء، داء الرتوج.
- ❑ إنتانات معدية و معدية خاصة الطفيلية كالإصابة بشريطية السمك Fish Tapeworm.
- ❑ زيادة الاستهلاك أو الاطراح آليات غير واردة عادة. يبدأ عوز فيتامين B12 خفية ويتطور ببطء (عدة سنوات) حتى يستهلك المخزون تظهر أعراضه.

## أسباب عوز فيتامين B12

- قد يكون فقر الدم الخبيث جزءاً من أمراض مناعية ذاتية ، و تكون الأضداد المناعية الذاتية المتشكلة أحد نوعين:
- (a) أضداد ضد الخلايا الجدارية: وهي الأكثر شيوعاً (90% من المرضى) ولكن نوعيتها منخفضة (15% من النساء فوق 60 من العمر لديهن مثل هذه الأضداد).



- (b) أضداد ضد العامل الداخلي: أقل شيوعاً ولكنها أكثر نوعية بكثير من السابقة. وتكون أحد نوعين:
- أضداد حاصرة Blocking: تمنع ارتباط فيتامين B12 مع IF، توجد لدى 50 - 60% من المرضى.
  - أضداد مرسية Precipitation: تمنع ارتباط المعقد (IF + vit B12) مع مستقبلاته على اللغافي، توجد لدى حوالي 35% من المرضى.



## VITAMIN B12 DEFICIENCY PROBLEMS



التهاب الأعصاب المحيطة (تميل وخدر في الأطراف خاصة السفلية وهز (ترنح في المشية).



تنكس النخاع الشوكي المشترك تحت الحاد



اللسان المتقرح



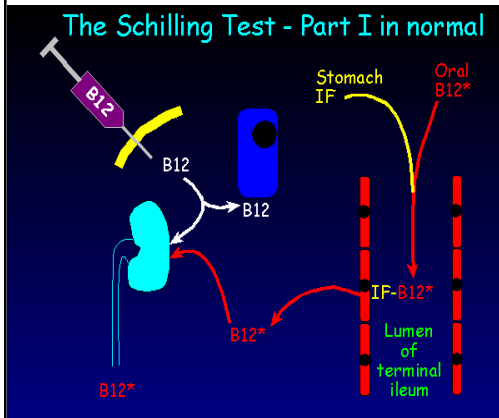
قصور قلب احتقاني

## التشخيص المخبري لفيتامين B12

- ❑ فقر الدم كبير الخلايا معتدل أو شديد: MCV و MCH مرتفعة، MCHC مرتفعة أو طبيعية، نقص خضاب معتدل مع تناقص عدد الكريات الحمراء بشدة.
- ❑ اللطاخة الدموية: وجود كريات حمراء مختلفة الشكل (كريات كبيرة بيضوية، أجسام هاول جولي، ترقت أساسية)، زيادة تفصص المعتدلات (أكثر من 5 فصوص) علامة مميزة، قد توجد بعض الصفائح العرطلة. يوجد تفاوت في حجم الكريات الحمراء ( يعبر عنه في الأجهزة الآلية ارتفاع RDW).
- ❑ يوجد غالباً نقص شامل في العناصر الدموية الثلاثة Pancytopenia.
- ❑ انخفاض نسبة الشبكيات في الدم المحيطي (فقر دم غير متجدد)، إلا أنها ترتفع بعد 2 – 3 من إعطاء فيتامين B12 فموياً.
- ❑ انخفاض عيار فيتامين B12 المصلي.
- ❑ عيار الفولات طبيعي أو مرتفع.
- ❑ معايرة الأضداد المناعية الذاتية للخلايا الجدارية و العامل الداخلي في المصل.
- ❑ ارتفاع خفيف في البيلروبين غير المباشر، ارتفاع مهم في LDH.
- ❑ حديد المصل طبيعي أو زائد قليلاً (باستثناء وجود عوز مشترك طبعا).

## التشخيص المخبري لفيتامين B12

- ❑ بزل نقي العظم مهم في التشخيص (أمام وجود نقص في عنصرين أو أكثر من عناصر الدم): مظهر النقي الأزرق، فرط تصنع النقي مع سيطرة الأرومات الحمر الباكورة ذات الهيولى قاعدية التلون مع وجود أجسام هولي جولي في بعض الأرومات.
- ❑ يبدو الغشاء المخاطي للمعدة ضامراً بمنظار المعدة، عدم إفراز حمض كلور الماء في المعدة حتى ولو حقن المريض بالهستامين.



- ❑ اختبار شيلينغ (اختبار امتصاص فيتامين B12 المشع): اختبار تشخيصي لفقر الدم الخبيث و يعتمد على معرفة ما إذا الجسم يستطيع امتصاص فيتامين B12 أو لا ، و يتم ذلك بإعطاء مقدار قليل (1مكغ) من الفيتامين B12 الموسوم بالكوبالت المشع فموياً على الريق ، و بعد ساعتين يحسب مقدار الإشعاع بقياسه في البول.

## معالجة فقر الدم الخبيث

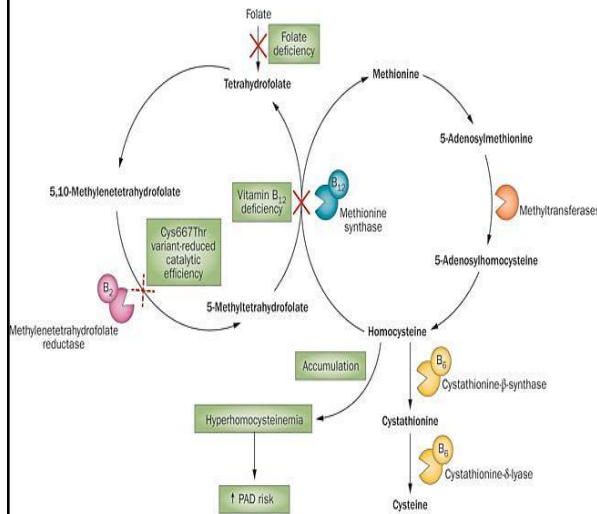
- ❑ يجب التأكيد على تشخيص العوز النوعي وتعويض الفيتامين الناقص وعدم إعطاء المعالجة اعتباطياً.
- ❑ فقر الدم الخبيث اضطراب مدى الحياة، إذا لم يتابع المريض العلاج الشهري فإن عوز هذا الفيتامين يتكرر.
- ❑ يحتاج مريض عوز فيتامين B12 معالجة غير معوية لعدم قدرتهم على امتصاصه. لذا يعطى فيتامين B12 بشكل حقن عضلي (200 مكغ) لكل جرعة، تعطى يومياً في الأسبوع الأول لإصلاح فقر الدم ثم جرعة أسبوعياً في الشهر الأول وبعدها شهرياً مدى الحياة.
- ❑ نقل الدم غير ضروري إلا إذا كان تركيز الخضاب منخفض بحدود 4 – 5 غ/دل.
- ❑ لا يعطى الحديد إلا في حال وجود فقر دم بعوز الحديد مرافق للمرض الأصلي.
- ❑ لا يعطى حمض الفوليك لوحده على الرغم أنه يغطي أعراض عوز فيتامين B12 لأنه يؤدي إلى اضطرابات عصبية شديدة غير قابلة للتراجع.
- ❑ **الاستجابة للمعالجة:**
  - ❖ تتحسن حالة المريض بشكل ملحوظ خلال 48 ساعة من بدء العلاج المناسب وتزداد شهيته.
  - ❖ يجب أن يرتفع الخضاب من 2-3 غ/دل كل أسبوعين.
  - ❖ تزداد الشبكيات خلال 5 – 7 أيام، وتعود الكريات البيض والصفائح للطبيعي خلال 5 – 7 أيام.
  - ❖ يعود النقي إلى الطبيعي وتغيب التبدلات العرطلة خلال 48 ساعة، إلا أنه يمكن أن تبقى بعض خليفات النقوية العرطلة حتى مدة 12 يوم.
  - ❖ قد يتحسن الاعتلال العصبي المحيطي بشكل جزئي، ولكن تغيرات الحبل الشوكي تكون غير عكوسة.

## فقر الدم بعوز حمض الفوليك Folic Acid Deficiency

- ❑ ينجم عن عوز حمض الفوليك فقر دم كبير الكريات الذي ينجم عن نقص تركيب اليورين و البريميدين، و هذا يؤدي إلى نقص قدرة النسيج المولدة للدم على تركيب DNA و على التمايز.
- ❑ يشبه إلى حد كبير فقر الدم بعوز فيتامين B12 من حيث شكل الكريات الحمراء.

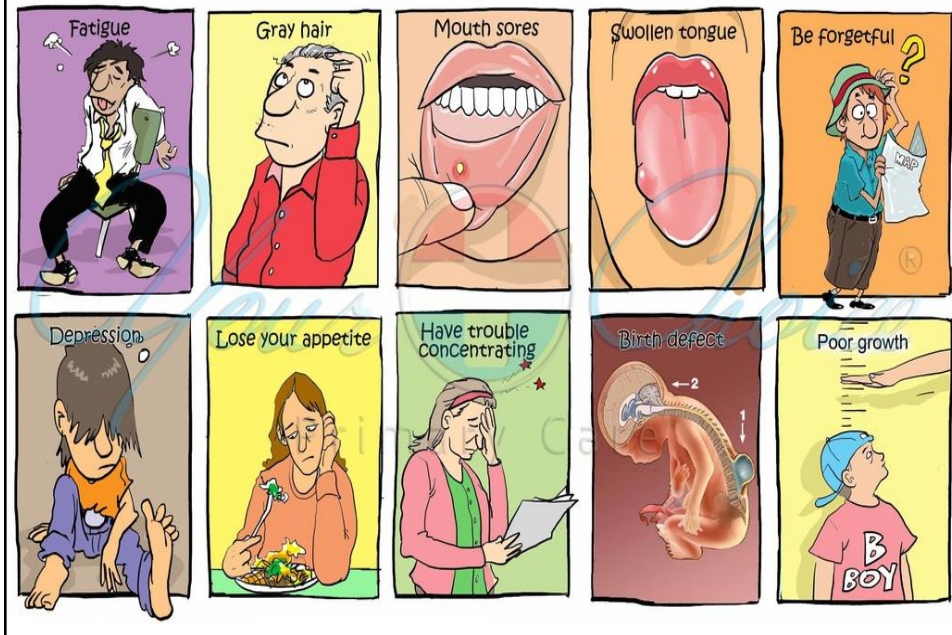
### أسباب عوز حمض الفوليك:

- نقص الوارد الناجم عن عدم تناول الخضار و الفواكه الطازجة.
- انتانات معوية.
- استخدام أدوية الصرع و السرطان.
- طهي الطعام بشكل زائد.
- نقص امتصاص ناجم عن آفات خلقية.
- زيادة الحاجة أثناء الحمل و الإرضاع و خلال فترات النمو.





# FOLIC ACID DEFICIENCY



## الفرق بين فقر الدم بعوز حمض الفوليك و عوز فيتامين B12

- ☐ لا يصيب الجملة العصبية.
- ☐ يظهر مع كل آفة تصيب مكان امتصاصه في القسم العلوي من الأمعاء الدقيقة وبخاصة الصائم و العفج.
- ☐ يشاهد في أمراض سوء الامتصاص كالإسهال الشحمي ووجود الديدان.
- ☐ سرعة ظهور أعراض عوزة لأن مخزون الجسم منه لا يكفي أكثر من شهرين، بخلاف عوز فيتامين B12 الذي تظهر أعراضه بعد مرور عدة سنوات من عوزة.
- ☐ يشاهد في حال زيادة الحاجة إليه كإثناء الحمل و الإرضاع و الكحولية.
- ☐ يشاهد عوز حمض الفوليك عند العلاج بالأدوية المثبطة لأنزيم دي هيدروفولات ريدوكتاز مثل الميتوتريكسات و التريمتوبريم و أدوية السرطان.
- ☐ تتدخل بعض الأدوية في امتصاص الفولات كمضادات الصرع (الفينيتوين) و مضادات حمض الفوليك كالسلفاسالازين.
- ☐ يترافق مع فاقات الدم الانحلالية الولادية كفقر الدم المنجلي.

## تشخيص فقر الدم بعوز حمض الفوليك

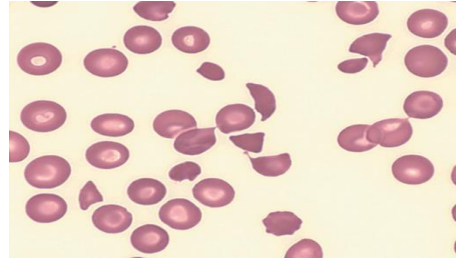
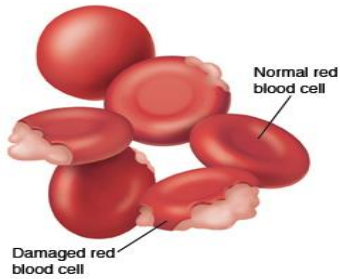
- ❑ تشبه الأعراض السريرية تلك المشاهدة في فقر الدم بعوز فيتامين B12 باستثناء الشذوذات العصبية .
- ❑ فقر دم كبير الأرومات (الكريات الحمراء كبيرة الحجم في الدم المحيطي، عرطلة في النقي، الكريات البيض زائدة الفصوص في الدم المحيطي، و بعض خلفيات النقية عرطلة في النقي).
- ❑ اختبار شيلينغ سلبي.
- ❑ وجود حمض كلور الماء في المعدة.
- ❑ عيار فيتامين B12 طبيعي.
- ❑ معايرة مخزون الجسم من حمض الفوليك:
  - في المصل أقل من 3 نانو غرام/مل (القيمة الطبيعية أكثر من 6 نانو غرام/مل). غير دقيق لأن وجبة غنية بالفولات قد تسبب اصلاحا سريعا لعيار الفولات المنخفض.
  - في الكريات الحمراء أقل من 150 نانو غرام/مل و هو الأدق و المشخص لعوز الفولات.
- ❑ معايرة حمض الفوليك صعبة و بحاجة لأجهزة دقيقة و هناك اختلاف في مقدارها الفيزيولوجي من شخص لأخر لذا يمكن الاستعاضة عن معايرته بالمعالجة التجريبية بحمض الفوليك و فيتامين B12 و تتم بحقن المريض بمقدار قليل من أحدهما فقط (1مكغ من فيتامين B12 أو 200مكغ من حمض الفوليك) و مراقبة عدد الشبكيات. تزداد نسبة الشبكيات و يرتفع معها مقدار الهيموغلوبين في حال فقر الدم بعوز حمض الفوليك، و لارتفاع في حال فقر الدم الخبيث.

## معالجة فقر الدم بعوز حمض الفوليك

- ❑ يعالج فقر الدم بعوز حمض الفوليك بإزالة السبب أولا.
- ❑ إعطاء حمض الفوليك بجرعة 5ملغ / يوميا عن طريق الفم أو حقنا حتى تتراجع الأعراض و العلامات المخبرية يتوقف العلاج.
- ❑ يؤهب عوز حمض الفوليك لدى الحامل إلى عيوب تشكل الأنبوب العصبي في الجنين (انعدام الرأس، الشوك المشقوق، القيلة الدماغية).وقد وجد أن تزويد الحمية بوارد منتظم من حمض الفوليك (مهم لأن التوازن هش ويسهل كسره خلال الحمل) في أشهر الحمل الأولى يخفض نسبة حدوث تشوهات الأنبوب العصبي بنسبة 75%.
- ❑ في كثير من الحالات يعطى الحديد مع حمض الفوليك لتشارك العوزين غالبا.

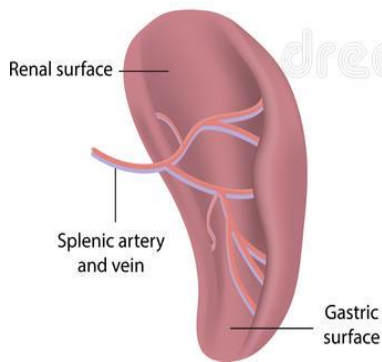
## فاقات الدم الانحلالية Hemolytic Anemia

- ❑ تعيش الكريات الحمراء 90 – 120 يوماً في الدم المحيطي، يمكن لبعض الاضطرابات الدموية أن تقصر عمر الكريات الحمراء (بضع ساعات فقط) هذا ما ينجم عنه فقر دم وخاصة إذا كان النقي غير قادر على استرجاع نشاطه بشكل كاف.
- ❑ يعرف فقر الدم الانحلالي بأنه انخفاض عمر الكريات الحمراء نتيجة زيادة تخریبها إما داخل الأوعية أو خارجها.

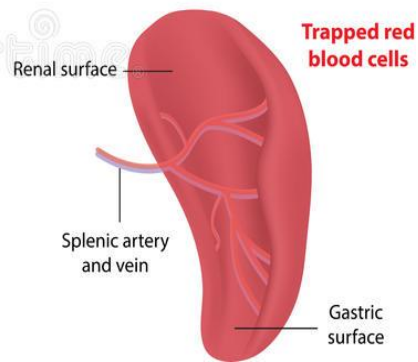


## Hemolytic Anemia

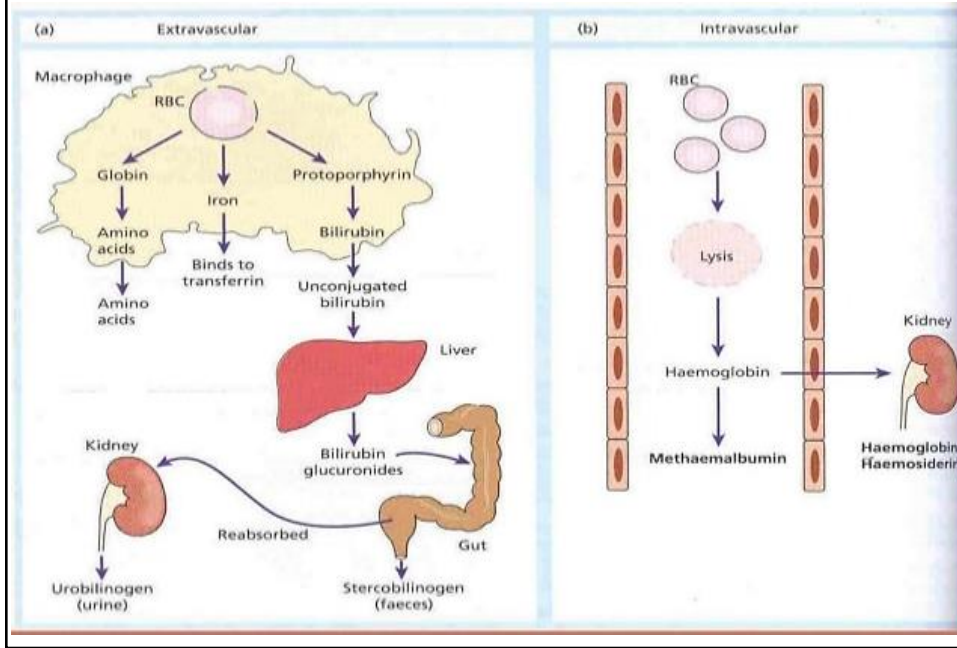
Healthy



Hemolytic Anemia



## الانحلال خارج وداخل الأوعية الدموية

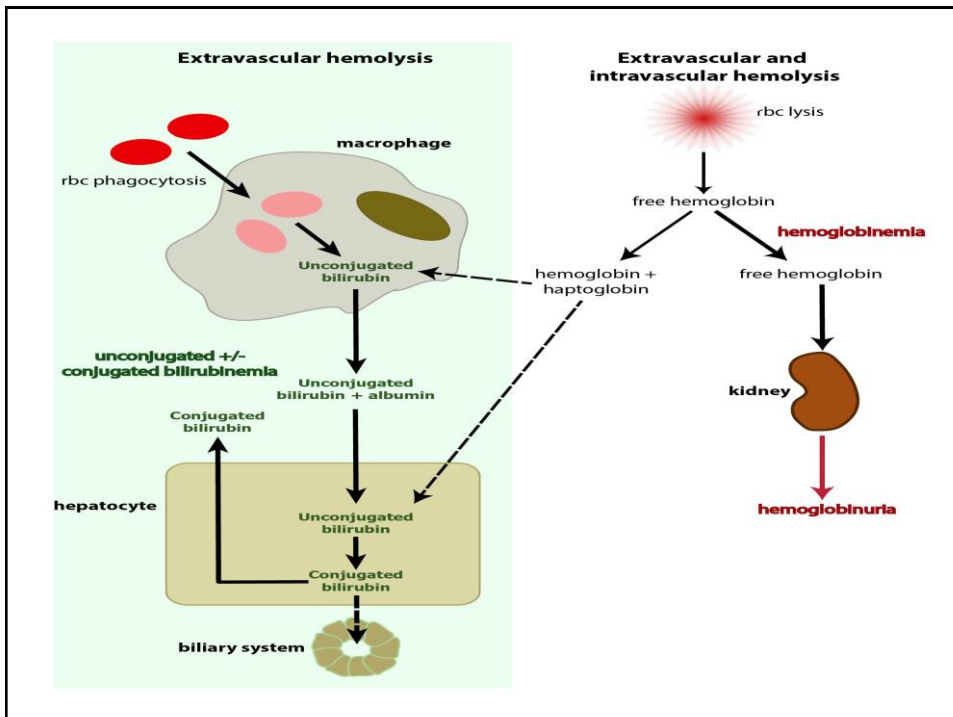


## الانحلال خارج وداخل الأوعية الدموية

- ❑ انحلال الكريات الحمر عملية فيزيولوجية يتخلص فيها الجسم من الكريات المتبدلة والهزلة في نهاية حياتها ( - 120 90يوم وسطيًا). يحدث ذلك في البالعات الجهاز الشبكي البطاني في نقي العظم والكبد والطحال (الانحلال خارج الأوعية). قسم ضئيل أو مهمل قد ينحل داخل الأوعية، فالآلية الرئيسية للانحلال الفيزيولوجية هي خارج وعائية.
- ❑ يتم داخل البالعات تقويض الهيموغلوبين إلى غلوبين (يتفكك إلى حموض أمينية يعاد استخدامها في اصطناع البروتينات) وهم يتفكك بدوره إلى حديد يرتبط مع الترانسفيرين الذي يقوم بنقله إلى الأرومات الحمر ليدخل في اصطناع الهيموغلوبين مجددا وإلى بروتوبرفيرين.
- ❑ يتدرك البروتوبرفيرين ليعطي CO<sub>2</sub> وبيروبيروين حر (غير مباشر، ذواب في الدم، سام للجلمة العصبية).
- ❑ يرتبط البيروبيروين الحر مع الألومين لينقله إلى الكبد حيث يتم ربطه مع حمض الغلوترونك متحولاً إلى بيلروبيروين مقترن (مباشر)، ذواب في الماء، يطرح مع الصفراء إلى الأمعاء حيث يتحول تحت تأثير البنيت الجرثومي إلى ستيروبيروبيروين وستيركوبيروين، يعاد امتصاص جزء منها ليعاد طرحها ثانية في الأمعاء (الدورة الدموية، البابية) وقسم يطرح في البول على شكل يوربيلينوجين ويوربيلين. في حال بقاء كمية صغيرة من الهيموغلوبين الحر ترتبط الهابتو غلوبينات لتتقص خلايا الجهاز الشبكي البطاني معقد الهابتو غلوبين+ الهيموغلوبين الحر من الدوران.

## الانحلال خارج وداخل الأوعية الدموية

- في الانحلال داخل الوعائي، يشبع الهيموغلوبين المتحرر الهابتوغلوبين بسرعة، ثم يرتشح الهيموغلوبين الحر الزائد عبر الكبد الكلوية، وعندما يتجاوز قدرة إعادة امتصاص الأنابيب الكلوية يظهر في البول (بيلة خضاب) والخطر الأكبر هو القصور الكلوي نتيجة التأثير المؤذي للهيموغلوبين الحر. تتشبع أيضا خلايا الأنابيب الكلوية بالحديد المتحرر لتظهر ببيلة الهيموسيدرين عندما تتوسف هذه الخلايا.
- في الانحلال المرضي قد تسيطر إحدى الآليتين، فمثلا في تكرر الحمر الوراثي يحدث الانحلال بشكل رئيسي خارج الأوعية، وفي الانحلال الدموي بآلية مناعية يكون الانحلال ضمن الأوعية عندما يكون السبب هو تنافر ABO الرئيسي (major mismatch) وخارج وعائي في انحلال الدم المناعي الذاتي بالأضداد الحارة (IgG).

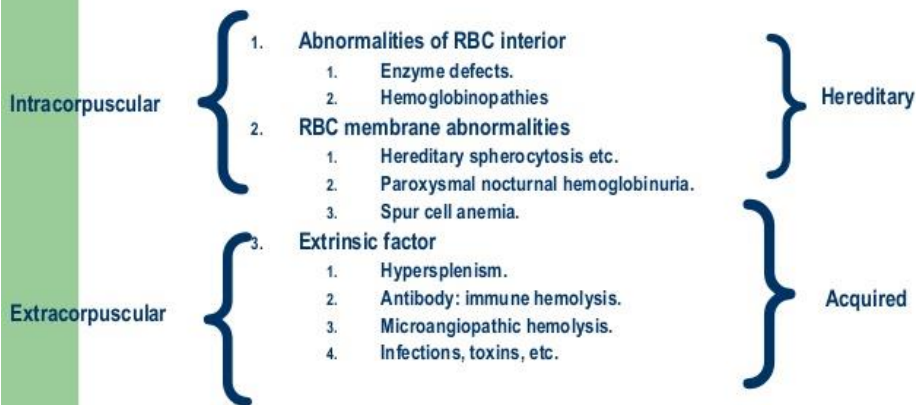




## تصنيف فاقات الدم الانحلالية

مكتسبة	وراثية
<b>A. مناعية:</b> - مناعة ذاتية: فقر دم انحلالي مناعي بالأضداد الحارة أو الباردة - مناعة غريبة: ارتكاس انحلالي تالي لنقل الدم، الداء الانحلالي عند الوليد. - فقر دم انحلالي مناعي محرض بالأدوية.	<b>A. شدوذات في غشاء الكرية الحمراء:</b> - تكور الحمر الوراثي Hereditary Spherocytosis - داء الكريات الاهليجي الوراثي Elliptocytosis. - داء الكريات القموي Stomatocytosis. - داء الكريات المشوكة Acanthocytosis.
<b>B. ميكانيكي:</b> - انتانات (المالاريا، المطثيات)، عضات الأفاعي. - بيلة الخضاب بالمشي (الأرجل المسطحة). - عوامل فيزيائية وسموم كيميائية وأدوية، الحروق. - بيلة الخضاب الليلية الاشدادية PNH. - أمراض الكبد والكلى. - متلازمات تشطي الكريات الحمراء. - Red cell fragmentation syndromes صمامات القلب الميكانيكية، التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC، فرغرية نقص الصفائح الخثرية، المتلازمات الانحلالية اليوريمائية HUS/TTP، التهابات الأوعية، الإرجاج الحلمي، بعض الأورام الخبيثة.	<b>B. اضطرابات الأنزيمات (خلل في الاستقلاب):</b> - عوز G6PD. - عوز البيروفات كيناز PK. <b>C. اضطرابات الهيموغلوبين:</b> - اعتلالات كمية: التلاسيميا. - اعتلالات كيفية: داء المنجلي، داء الخضاب C.

## Classification of Hemolytic Anemias



## المظاهر السريرية لفاقات الدم الانحلالية:

- أعراض فقر الدم العامة التي تتناسب شدتها مع درجة فقر الدم وسرعة تطوره (خفقان وزلة تنفسية، تعب عام ناجم عن نقص الأكسجة، شحوب).
- أعراض خاصة بالانحلال:
  - لوني يرقائي: بسبب ارتفاع البيلروبين غير المباشر الناتج عن انحلال الكريات الحمراء.
  - ضخامة طحالية: فقط عندما يكون الانحلال خارج الأوعية حيث يشكل الطحال مقرا للكريات الحمراء المتخربة.
  - الحصباء الصباغية (بيلروبينية): تتميز بعض فاقات الدم الانحلالية بكثرة حدوثها.
  - تظهر لدى بعض المرضى وخاصة في فقر الدم المنجلي تظهر قرحات مميزة حول الكاحل.
  - قد يؤدي فرط نشاط النقي المعاوض إلى تبدلات عظمية نتيجة اتساع الأجواف المكونة للدم (سحنة مميزة وتبرز بعض العظام، كسور عفوية نتيجة ترقق القشر العظمي)، وأحيانا يمتد النشاط المكون للعظم إلى بنى تعرف بنشاطها المكون للدم خلال الحياة الجنينية، أي الكبد والطحال (الحؤول النقياني Myeloid Metaplasia).
  - يمكن أن نشاهد نوبات لا تصنع النقي aplastic crisis يحرضها بشكل خاص الانتانات بـ Parvovirus.

## التشخيص المخبري لفاقات الدم الانحلالية

- ارتفاع الشبكيات:
 

تتراوح القيمة الطبيعية للشبكيات بين 0.2 – 2 % و تعد مؤشرا على نشاط النقي، و يعبر ارتفاعها عن زيادة نشاط النقي لتعويض النقص الحاصل في عدد الكريات الحمراء في حالات الانحلال و النزوف.
- انخفاض الهابتوغلوبين:
 

الهابتوغلوبين Haptoglobin، و هو بروتين من نمط  $\alpha$ -globulin، يعتبر مسؤولا عن ربط الهيموغلوبين المتحرر من الكريات الحمراء المتخربة ليشكل معه معقد (هيموغلوبين - هابتوغلوبين) الذي يتم تصفيته فيما بعد في الجهاز الشبكي البطاني خلال دقائق.

تتراوح قيمه الطبيعية بين 41 – 165 غ/دل، و تنخفض هذه النسبة كثيرا في أنماط الانحلال داخل الأوعية.
- ارتفاع البيلروبين الغير مباشر:
 

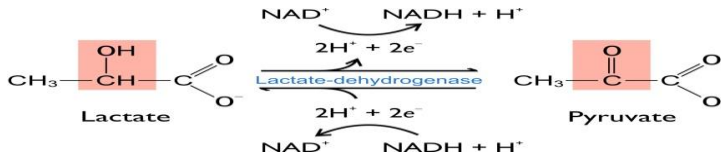
وذلك بسبب ارتفاع كمية الهيم (و تحديدا البروتروبورفيرين) المتدركة إلى بيلروبين غير مباشر.

## التشخيص المخبري لفاقات الدم الانحلالية

### □ ارتفاع LDH:

يتوسط أنزيم Lactate dehydrogenase (LDH) تحول اللاكتات إلى بيروفات و بالعكس، و يتواجد

في نسيج مختلفة.



Isoenzyme name	Composition	Composition	Present in	Elevated in
<b>LDH1</b>	(H <sub>4</sub> )	HHHH	Heart, RBC	myocardial infarction
<b>LDH2</b>	(H <sub>3</sub> M <sub>1</sub> )	HHHM	Heart, RBC	myocardial infarction
<b>LDH3</b>	(H <sub>2</sub> M <sub>2</sub> )	HHMM	lungs and spleen	leukemia
<b>LDH4</b>	(H <sub>1</sub> M <sub>3</sub> )	HMMM	lungs and spleen	viral hepatitis
<b>LDH5</b>	(M <sub>4</sub> )	MMMM	Skeletal muscle, Liver	Skeletal muscle and liver diseases

يعتبر LDH من الأمثلة على نظائر الأنزيمات، حيث يملك خمسة نظائر يتركز كل نظير منها في نسيج معين، و يعتبر النظيران 1 و 2 الأكثر نوعية للكريات الحمراء.

يبلغ تركيز هذا الأنزيم في الدم - 333 105 وحدة دولية/ليتر و يدل ارتفاعه على أذية نسيجية.

## التشخيص المخبري لفاقات الدم الانحلالية

### □ ارتفاع (AST (SGOT:

قد ترتفع قيمة أنزيم AST (Aspartate Amino Transferase) أو ما يدعى

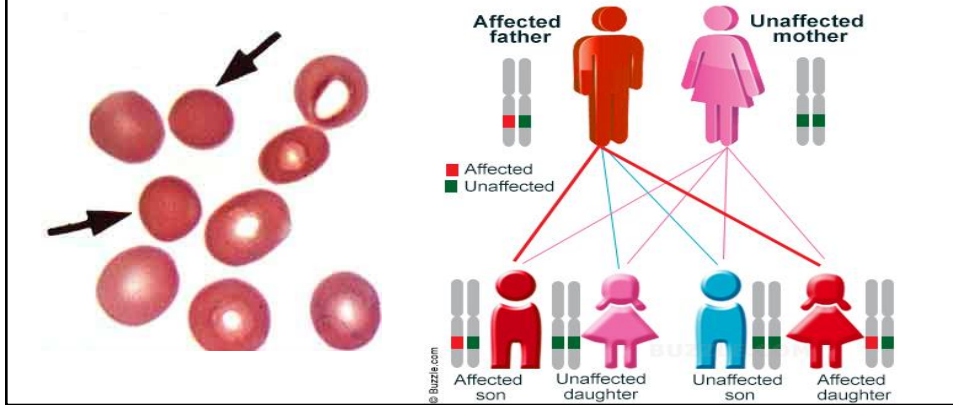
SGOT (Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase) في فقر الدم الانحلالي بينما لا

ترتفع قيمة الـ ALT (SGPT).

□ ارتفاع اليوروبيلينوجين في البول.

## فاقات الدم الانحالية – شذوذات غشاء الكرية الحمراء تكور الحمر الوراثي (HS) Hereditary Spherocytosis

- يعتبر تكور الكريات الوراثي من أكثر أمراض الكريات الحمراء الوراثية شيوعا في شمال أوروبا حيث تصل نسبة الإصابة به إلى واحد من بين 5000 شخص .
- ينتقل المرض كصفة وراثية جسدية قاهرة ، مما يتسبب بإصابة نصف الأبناء في حال كان أحد الأبوين مصابا.

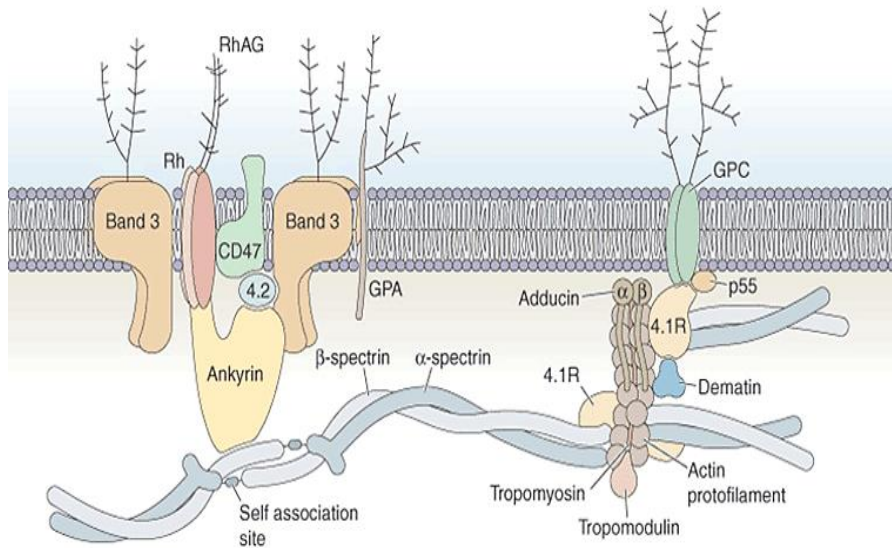


## تكور الحمر الوراثي (HS) Hereditary Spherocytosis

### □ الفيزيولوجيا المرضية:

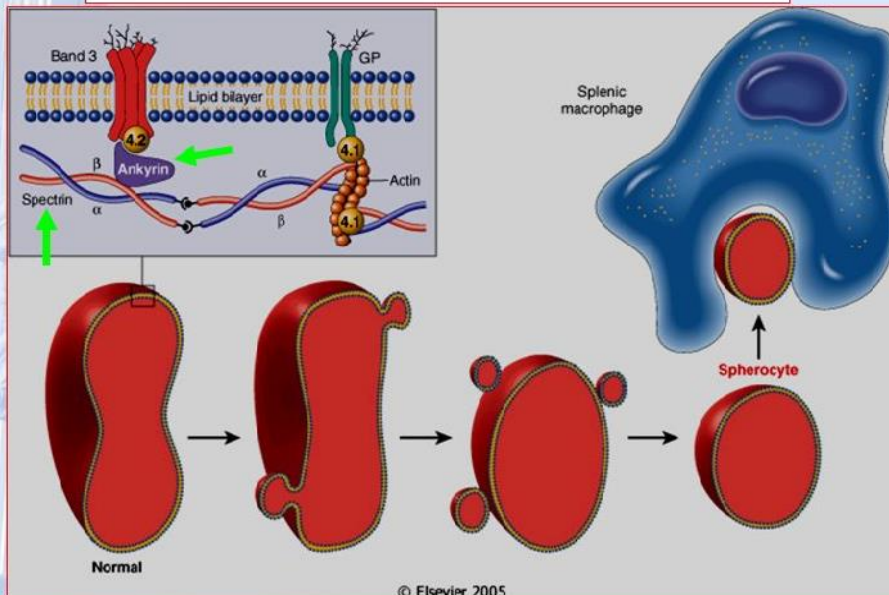
- ينجم داء تكور الكريات الوراثي عن خلل في كمية و بنية البروتينات المكونة لغشاء الكرية الحمراء (Protein 4.2, Band 3, spectrin, Ankyrin)، مما يؤدي إلى اضطراب الهيكل البروتيني لغشاء الخلية ونقص نسبة السطح إلى الحجم في الكرية الحمراء مع بقاء مكوناتها الداخلية طبيعية لتأخذ بذلك الشكل المكور بدلا من الشكل القرصي مقعر الوجهين.
- يؤدي الشكل الكروي للكرية الحمراء إلى زيادة الجهد عليها من أجل المحافظة على التوازن الشاردي داخل و خارج الخلية وهذا يؤدي لاضطراب في مضخة ATPase وتكون محصلة ذلك استنفاد الطاقة (ATP) وزيادة مرور  $Na^+$  إلى داخل الخلية و انحلالها.
- يتسبب هذا الخلل بقصر عمر الكرية عن 120 يوم و اقتناصها من قبل الطحال الذي يعتبرها خلايا شاذة لتكون المحصلة النهائية حدوث فقر دم انحلاي (انحلال خارج الأوعية).

## بنية غشاء الكرية الحمراء



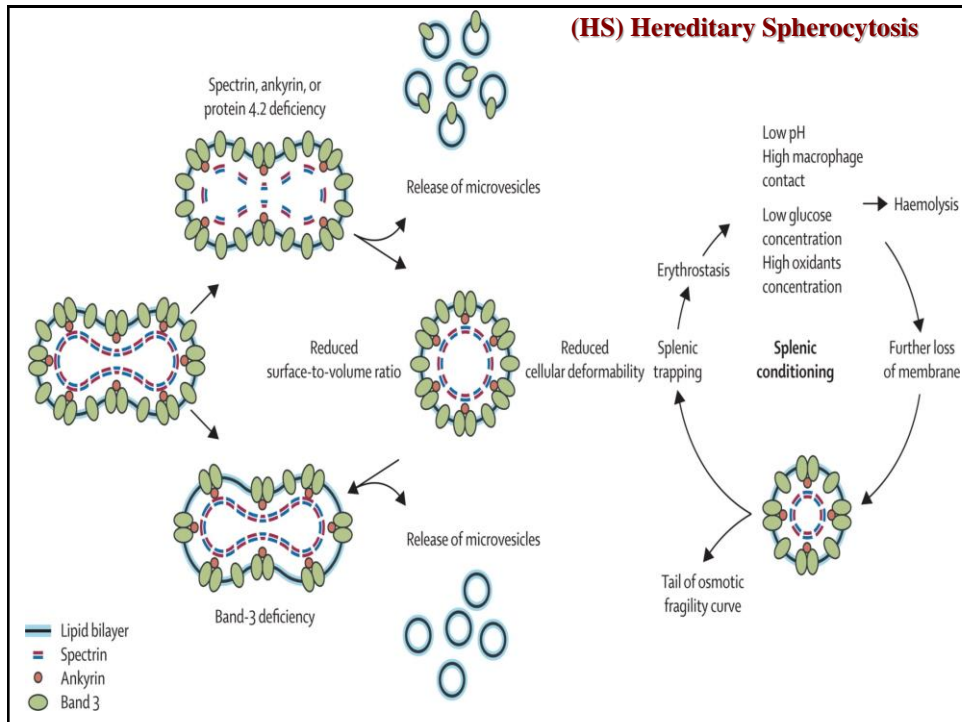
Mosby items and derived items © 2006 by Mosby, Inc.

## Hereditary Spherocytosis (HS)



© Elsevier 2005





## تکور الحمر الوراثي (HS) Hereditary Spherocytosis

### العلامات السريرية:

- تبدأ المظاهر السريرية للمرض منذ الولادة بانحلال الدم و ظهور اليرقان الذي قد يكون شديداً لدرجة تستدعي تبديل دم الوليد و تطبيق المعالجة الضوئية.
- وكغيره من الأمراض الانحلالية يبدي تكور الكريات الوراثي أعراض الانحلال العامة التالية:
  - (a) الشحوب.
  - (b) اليرقان: يكون معتدل الشدة.
  - (c) ضخامة طحالية: بسبب انحلال الكريات الحمراء بشكل أساسي داخل الطحال.

### الاختلاطات:

- (a) حصيات صفراوية: هي شائعة عند 50% من المرضى و تتكون الحصيات من البيليروبين الناتج عن تحطم الكريات الحمراء.
- (b) حدوث نوب لانتنسية للنقي: يحدث ذلك غالبا بعد الإصابة بفيروس Parvovirus 19.
- (c) تبدلات عظمية: نتيجة زيادة نشاط النقي.
- (d) تقرحات الساقين.

## تكور الحمر الوراثي (HS) Hereditary Spherocytosis

### التشخيص المخبري:

- فقر دم خفيف إلى متوسط (خارج نوبات فقر الدم اللامضغ) سوي الحجم عادة.
- $MCV - MCH$  طبيعي أو منخفض قليلاً.
- زيادة  $MCHC$  وهو المنسب الأكثر فائدة و يعكس نقص الغشاء و جفاف الكرية.
- ارتفاع الشبكيات (5-20%).
- تناقص العمر الوسطي للكريات الحمراء.
- يظهر فيلم الدم وجود كريات حمر مكورة صغيرة بدون شحوب مركزي (نسبتها أكثر من 20% عادة).
- ارتفاع البيلروبين و LDH.
- اختبار كومبس المباشر سلبي مما ينفي السبب المناعي للانحلال مع تكور الكريات.
- ازدياد الانحلال الذاتي للكريات الحمر بدرجة 37 درجة سيلسيوس لمدة 24 ساعة.
- مؤخراً تزايد استعمال اختبار الصباغ Dye test (تلوين بـ 5-ME) في التشخيص.

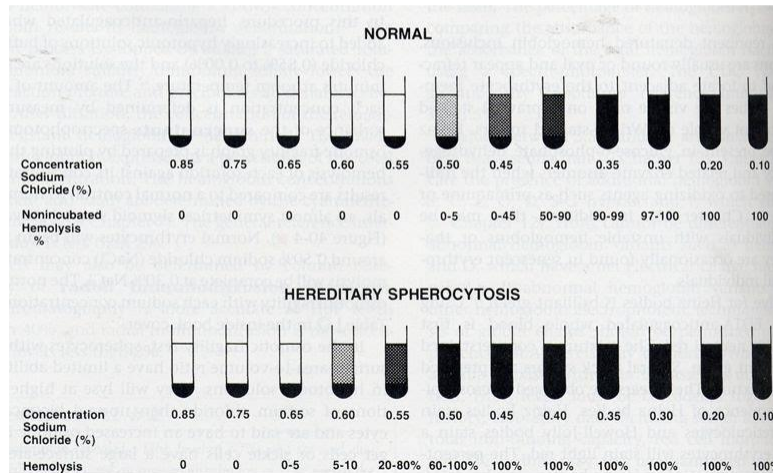
## تكور الحمر الوراثي (HS) Hereditary Spherocytosis

### التشخيص المخبري:

- اختبار الهشاشة الكريوية للكريات الحمراء Osmotic Fragility إيجابي:
- ❖ هو قياس انحلال الكريات الحمر عند وضعها بمحاليل ملحية ناقصة التوتر بشكل متدرج، فعندما يوضع الدم في محلول ملحي تركيزه 0.85% فإن الماء لا يدخل إلى داخل الكريات الحمراء و لا يخرج منها لذلك تبقى محافظة على شكلها. أما عندما يوضع الدم في محلول ملحي تركيزه 0.3% فإن الماء يدخل إلى داخل الكريات الحمراء و بالتالي فإن الكريات تتفجر و تتحلل و تتعلق سرعة حدوث هذا الانحلال ببنية الكرية الحمراء.
- ❖ فعندما تزداد سرعة الانحلال يقال أن هشاشة الكريات الحمراء زائدة أما عندما تنقص سرعة الانحلال يقال أن هشاشة الكريات الحمراء ناقصة.
- ❖ تزداد الهشاشة الكريوية (التضاحية) في تكور الكريات الحمراء الوراثي، فاقات الدم الانحلالية المناعية الذاتية، التسمات و الحروق. يبدأ الانحلال في هذه الحالات في المحلول الذي تركيزه 0.48% و يكون الانحلال تاماً في المحلول الذي تركيزه 0.4%.
- ❖ تنقص الهشاشة الكريوية في التلاسيميا، فقر الدم المنجلي، احميرار الدم، الحالات الشديدة من فقر الدم بعوز الحديد و الخضاب C. يبدأ الانحلال في هذه الحالات في المحلول الذي تركيزه 0.38% و يكون الانحلال تاماً في المحلول الذي تركيزه 0.3%.

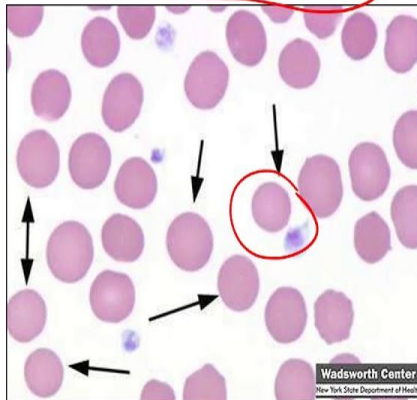
## اختبار الهشاشة الكريوية (التناضحية)

### OSMOTIC FRAGILITY TEST

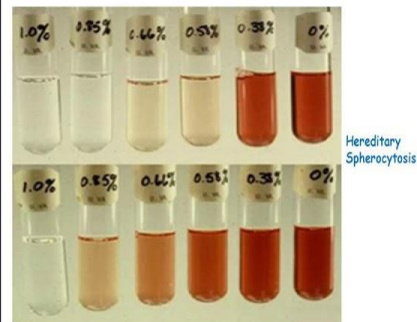


## HEREDITARY SPHEROCYTOSIS DIAGNOSIS

- Spherocytosis
- Increased **OSMOTIC FRAGILITY test**



### Osmotic fragility test



SlidePlayer960 x 720Search by image

## تكور الحمر الوراثي (HS) Hereditary Spherocytosis

### □ المعالجة:

- إن مرض تكور الكريات هو مرض وراثي لذا فإن العلاج الوحيد و الجذري هو زرع النقي.
- إلا يكتفى بالعلاجات التالية:
- استئصال الطحال هو حجر الزاوية في علاج الحالات المعتمدة على نقل الدم، و يلاحظ أن المريض يقل اعتماده على نقل الدم بعد استئصال الطحال. ولا ينصح باستئصاله عند الأطفال بعمر أقل من خمس سنوات أو عند المرضى الذين يكون مستوى الهيموغلوبين لديهم 10 غ/دل نظرا للدور الهام الذي يلعبه الطحال في التصدي للجراثيم بأنواعها المختلفة.
- يجب إعطاء اللقاحات ضد الجراثيم ذات المحفظة (المكورات الرئوية *Streptococcus Pneumonia*، والنييسيريا السحائية *Neisseria Meningitis* والمستدميات النزلية *Hemophilus Influenza*) قبل استئصال الطحال بأسبوعين.
- إعطاء الصادات وقائيا بعد استئصال الطحال كالبنسلين (بجرعة 125 ملغ مرتين يوميا للأطفال و 250 ملغ مرتين يوميا للأفراد الأكبر سنا) للوقاية من الانتانات.
- إعطاء حمض الفوليك للوقاية من عوزه، حيث يزداد استهلاك الجسم لحمض الفوليك بسبب الانحلال المتكرر و الحاجة لتكوين كريات جديدة.