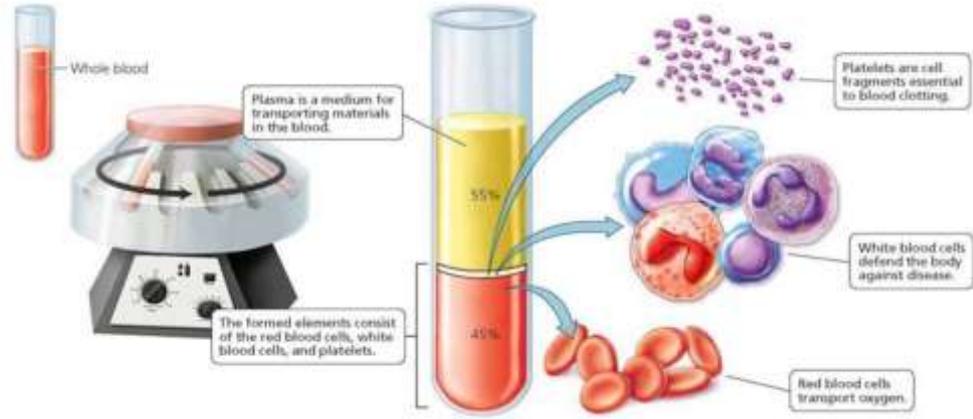


## أمراض الدم

الدم نسيج سائل يشكل حوالي 7% من وزن الجسم ، عند تثقيل الدم نميز ثلاث مناطق : طبقة علوية تشكل 55% هي البلازما وطبقة سفلية هي الكريات الحمراء وتشكل حوالي 45% وبينهما طبقة رقيقة تتجمع فيها الكريات البيض والصفائح

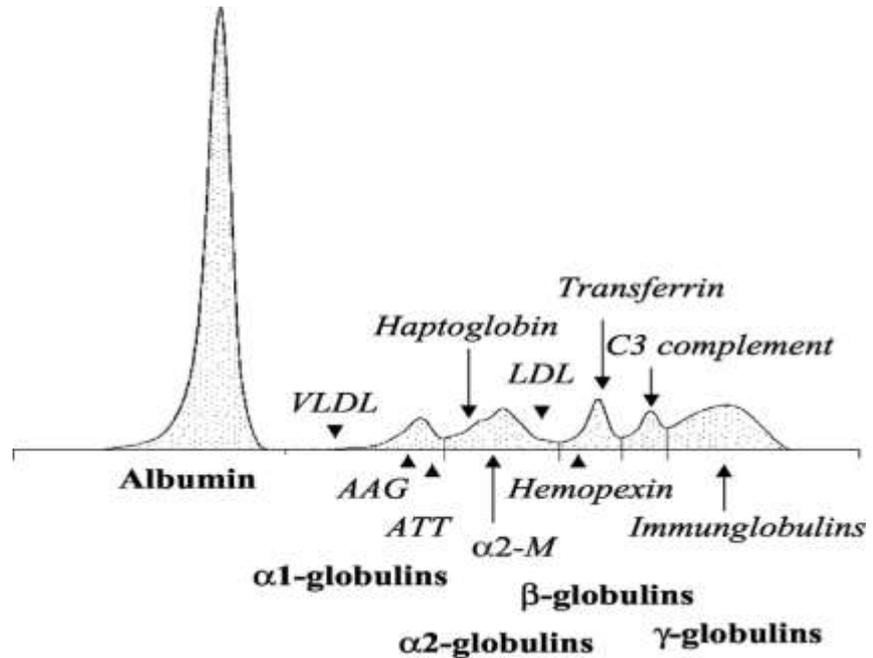


تحتوي البلازما الكثير من العناصر أهمها البروتينات

عند إجراء رحلان كهربائي لبروتينات البلازما لوحظ ان البروتينات تنتشر على الأوساط الخاصة بالترحيل وتتجمع في مناطق محددة ميز منها منطقتين : 1- الألبومين 2- الغلوبولين

في حين يأخذ الألبومين منطقة واحدة في الرحلان فإننا نميز خمس مناطق في الغلوبولين هي ألفا 1 وألفا 2 وبيتا 1 وبيتا 2 وغاما

لكل بروتين من بروتينات الجسم كهربية محددة لذلك فهو يرحل في مكان محدد على مخطط الرحلان ، فالهابتوغلوبين يرحل في المنطقة ألفا 2 في حين يرحل الترانسفيرين في بيتا 1 وترحل بروتينات المتممة في بيتا 2 ، أما الغلوبولينات المناعية فهي ترحل في مجال واسع يمتد من المنطة ألفا 2 حتى المنطقة غاما .ولكن الكمية الأكبر تكون في منطقة الغاما



ولرحلان البروتينات قيمة تشخيصية مهمة في : أمراض الخلايا البلازمية والمفاوية الخبيثة وفي تشمع الكبد والنفروز

## تكوّن الدّم Hemopoiesis

لمحة فيزيولوجية عن تكون الدم :

تكون الدم هو العملية التي تحدد تطور مجموعة واسعة من المكونات الخلوية للدم .

تنتج العناصر المكونة للدم المحيطي عن عملية تطورية معقدة ومنظمة بعناية . تقوم الخلية الجذعية متعددة الكمون (Pluripotent Stem cell) المكونة للدم بالحفاظ على ذاتها بعملية التجدد الذاتي ، وفي الوقت نفسه تبدأ بالانخراط في عملية تمايز متعددة السلاسل لتكوين الأعداد والأنواع المناسبة من الخلايا ضمن الحيز الدموي الجوال بحيث تحافظ على التعداد الطبيعي للعناصر الدموية ، بالإضافة للقدرة الإحتياطية للإستجابة للمتطلبات غير الإعتيادية كالنزف والخمج وغير ذلك من الشدات حيث يظهر في الدم المحيطي الخلايا الأقل نضجا بنسبة أعلى من الطبيعي كزيادة الشبكيات في النزف والإنحلال والخلايا الباند في الإنتانات الحادة

النسج المكونة للدم: يبدأ تكوين الدم ضمن الكيس المحي الجنيني الذي تكون فيه الأرومات الحمر الباكرة في الجزر الدموية هي أولى الخلايا الحاوية على الخضاب وذلك ابتداءً من الأسبوع الأول من الحمل. تهاجر الخلايا الجذعية بعد ستة أسابيع من الحمل إلى الكبد ثم الطحال، ويستمر في ذلك حتى الشهر الخامس. ومن ثم يتحول تكوين الدم باتجاه مقره النهائي في نقي العظم، وهو الموقع الأساسي لتكوين الدم طوال الحياة في الشخص الطبيعي.

في الحياة الباكرة، تحتوي جميع العظام على هذا النقي العظمي المتجدد، لكن يستبدل تدريجياً مع التقدم بالعمر. وعند الكهول لا يتواجد النقي الفعال سوى في العظام المسطحة ( الفص، الفقرات، الحوض، الأضلاع ) وفي النهايات القريبة للعضد والعضد.

ونتيجة لذلك فإن عينات النقي التي نحتاجها في كثير من الفحوص الدموية تؤخذ من قنزعة الحرقفة أو من القص أو من الطنبوب عند الأطفال الصغار . ولكن تبقى هناك خلايا متعددة الكمون في طور الراحة في مواقع التكوين الدموي الجنيني خارج النقي يمكن أن تتفعل وتستعيد عملها في الحالات المرضية التي تنقص من قدرة الحيز النقوي، كما في الأمراض المترافقة مع تليف النقي (الأمراض النقوية التكاثرية) أو فقر الدم الانحلالي الوراثي الشديد ( التلاسيميا الكبرى ) وهو ما يسمى الحؤول النقواني . كما أن الحبل السري غني بالخلايا الطليعية المكونة للدم التي قد تستخدم كمصدر للخلايا الجذعية للزرار. وتوجد الخلية الجذعية في الدم المحيطي أيضا بنسبة أقل من 2% من تعدادها في النقي

نظرية الخلية الجذعية في التكون الدموي

تقترح المعطيات أن الخطوة الأولى باتجاه السلسلة المحددة أمر يتشكل صدفة stochastic، أما المراحل اللاحقة من النضج فيفتراض أنها تتأثر بعوامل النمو أو السيتوكينات الخلوية ، التي تعمل على خلايا مختلفة من خلال مستقبلاتها النوعية ويساهم في هذا التكاثر البيئة الشحمية لنقي العظم والتي تتألف من ( مصورات الليف والخلايا البطانية وبانيات العظم والخلايا الشحمية )

سبل التمايز الدموي:

يسير التكون الدموي بشكل هرمي منظم للغاية . تحت تأثير سيتوكينات نوعية.

من الناحية الشكلية ، تتحول هذه الخلايا من خلايا غير نوعية مشبهة بالأرومات إلى خلايا يمكن تمييزها عن طريق اللون والشكل والمحتوى النووي والحببي . تكتسب هذه الخلايا وظيفياً مستقبلات سطحية مميزة وتستجيب للإشارات النوعية ..

وفي النهاية تتحرر هذه الخلايا من النقي على شكل كريات حمر ناضجة وظيفياً، هي الكريات الحمر ، المعتدلات ، الأسسات ، وحيدات ، حمضات ، بالعات وصفائح.بالإضافة للمفاويات

يهيمن من السيتوكينات الخلوية الأثروربيتين – الترومبويتين – GM-CSF لاستعمالاتها السريرية المهمة

1- الأثروروبويتين Erythropoietin: بروتين سكري يفرز بشكل رئيسي من الكلية 90% في حين ينتج الكبد الكمية الباقية تحت تأثير نقص الأكسجة . له مستقبلات على سليفة الأرومة السوية في النقي ( أولى الخلايا التي تتميز فيها الجملة الحمراء ) تنقص المستقبلات مع زيادة النضج ليكون غائب في المراحل المتأخرة من النضج ، وهو يساعد في الإنقسام والتمايز ، كما أن له فائدة تشخيصية وعلاجية ، حيث يزداد تركيزه في المصل في حالات احمرار الدم الثانوي في حين يكون طبيعي أو ناقص في احمرار الدم الحقيقي ، يفيد مركبه التجاري المسمى Epoetin في علاج بعض أنواع فقر الدم كالموافق للقصور الكلوي .

2- الثروموبويتين : انتاجه كبدي ، له مستقبل على النوات حيث يلعب دورا في تمايزها ونضجها باتجاه انتاج الصفائح ، تم تصنيع مركبات مقلدة له تعطى في بعض أمراض نقص الصفائح باسم تجاري Revolade

3- Granulocyte Macrophage Colony – Stimulating Factor عامل التحرض النسيلى للمعدلات – المحببات

يوجد بشكل فيزيولوجي في الجسم تنتجه الخلايا النائية والبالعات والخلايا البطانية ومولدات الليف ، يوجد له بديل صناعي Neupogen والذي يساهم في التحريض على انتاج المحببات وخاصة عندما ينقص عددها بعد المعالجة الكيماوية القاتلة للخلايا

### تكون الكريات الحمر : Erythropoiesis

1- تساهم عوامل وآليات متنوعة في تنظيم عملية إنتاج و تطور السلسلة الحمراء كالهرمونات و الأنترلوكينات التي لها مساهمات ضرورية بشكل واضح في هذه العملية ( تكون الحمر ) وفق معدل ثابت أهمها الأريثروبويتين وهو الهرمون الأهم في هذه العملية حيث له مستقبلات تظهر على أول خلايا الجملة المولدة للكريات الحمر ( سليفة الأرومة السوية ) وهو يحث على تكاثر ونضج هذه الجملة فقط من الجمل الدموية ويحث على انتاجه حاجة الجسم للأوكسجين كما تساهم الأندروجينات- الكورتيزول هرمون النمو- التيروكسين- فيتامينات B9-B12- حديد وتوتياء.. إلخ في تشكيل الكريات الحمراء

2- إن سليفة الأرومة السوية Proerythroblast هي الخلية الأولى في هذه الجملة و التي ترى في نقي العظم هي خلية كبيرة محبة للأساس وتقيس قطرياً 15-20 ميكرون بشكل تقريبي وتحتوي : نواة مدورة، جسيمات ريبية ،جسيمات كوندرية وجهاز غولجي

ينقص حجم الأرومة الحمراء كلما زاد نضجها وتصغر نواتها وتتكثف حتى تطرد خارج الخلية في مرحلة الشبكية

كذلك يتحول اللون الأساسي الى لون حامضي يزداد تدريجياً كلما زاد النضج وهو يعبر عن الخضاب الذي يزداد تدريجياً في الأرومة . ويميز بعد مرحلة سليفة الأرومة السوية : الأرومة السوية الباكرة ثم الأرومة السوية المتوسطة ثم الأرومة السوية المتأخرة ثم الشبكية والكرية الحمراء الناضجة وهناك من يضع تسمية مراحل النضج حسب التلون الأساسي الحامضي

حجم الشبكية أكبر من الكرية الحمراء الناضجة ، لذلك يزداد حجم الكريات الوسطي عند ارتفاع معدل الشبكيات كما في النزف والإنحلال ويتم خلال التحول من الشبكية للكرية الناضجة حدوث الشكل المقعر الوجهين وتفقد الشبكية مستقبلات الترانسفيرين المغطي للغشاء، وتكون قد فقدت مستقبلات الأريثروبويتين ، كذلك تفقد بنية المتقدرات الموجودة في الشبكية

تعيش الكرية الحمراء 120 يوم لتصيبها الشيخوخة فتحجزها الجملة الشبكية البطانية لتخربها وتستفيد من مكوناتها وخاصة الحديد

في أثناء الظروف الفيزيولوجية الطبيعية فإن 25% تقريباً من الخلايا في نقي العظم تكون من سلسلة الخلايا المولدة للكريات الحمر ، بكل مراحل النضج التي ذكرت سابقاً. ويعبر عنها بالنسبة M\E والتي تكون 1\5-3 ويمكن في نشاط الجملة الحمراء أن تتقلب هذه النسبة

## الكريات الحمراء :

الكرية الحمراء لها شكل قرصي مقعر الوجهين وهذا يفيد في أمور عديدة أنه يعطي مساحة سطح كرية واسع بأقل حجم مما يفيد بزيادة مساحة التبادل الغازي ، كما أنه يفيد في امكانية دخول الماء داخل الكرية بدون أن تنتفج ، أما الفائدة الثالثة في امكانية أن تلتف الكريات حول نفسها لتدخل في أوعية شعيرية ذات قطر يقل عن قطر الكرية الحمراء حيث تمر ببطء يؤمن تبادل غازي أفضل ( لذلك فإن وجود خثار في هذه الأوعية يؤدي لتمزق الكريات الحمر كما في حالات فقر الدم الانحلالي باعتلال الأوعية الدقيقة )

يمكن أن نشبه الكريات الحمراء بأكياس تحتوي الخضاب فهي تفقد نواتها ومعظم العضويات داخلها لتنتج لكمية كبيرة من الخضاب أن تكون داخلها ، كما تفيد هذه الاكياس بأن تجعل الخضاب محجوز بحيث لا يؤثر على حلوية البلازما ولا يطرح عن طريق الكلى

## الخضاب

### وظائف الخضاب

- 1- يحمل الأوكسجين وثاني أكسيد الكربون
- 2- يعمل كوقاء ( بفر ) ليحافظ على التوازن الحمضي القلوي في الجسم إذ يشكل 85% من جهاز الوقاء في الجسم في حين تشكل كل بروتينات الجسم الأخرى الـ 15% الباقية

### تركيب الخضاب Haemoglobin Synthesis

إن الوظيفة الأساسية للخضاب في الكريات الحمر هي حمل الأوكسجين من الرئتين إلى النسج والمساهمة بالتخلص من ثاني أكسيد الكربون الموجود في النسج في الرئتين، ويتألف جزيء الخضاب الطبيعي لدى البالغ من سلسلتي  $\alpha$  وسلسلتي  $\beta$  . ( سلاسل حموض أمينية )

يؤلف الخضاب A قرابة 97% من الخضاب لدى البالغ، وهناك نوعان آخران من الخضاب الطبيعي الأول هو الخضاب A2 المؤلف من سلسلتين  $\alpha$  وسلسلتين  $\delta$  ، ويكوّن 3-1.5% من الخضاب لدى البالغ، والثاني هو الخضاب الجيني F المؤلف من سلسلتين  $\alpha$  وسلسلتين  $\gamma$  ، ويكون أقل من 1% من الخضاب لدى البالغ، ويجري تكوين الخضاب في المتقدرات، والخطوة الرئيسية الواسمة لتكوينه هي تحويل الغليسين glycine + حمض السوكسينيك succinic acid إلى ، وبعد الفيتامين B6 تميماً إنظيمياً لهذا التفاعل الذي يثبّط بالهيم ويتحرّض بالاريتروبيوتين، وينجم عن اجتماع سلسلتي  $\delta$ -ALA تكوّن حلقة البيرو (مولد البورفوبيلين porphobilinogen)، وتتجمع هذه الحلقات في رباعيات فتتشكل البروتربورفيرينات protoporphyrins التي تشكل مع الحديد ما يسمى الهيم ، وفي النهاية ينضم الهيم إلى سلسلة الغلوبين لتكوين الهيموغلوبين.

تختلف أنواع الخضاب عن بعضها باختلاف سلاسل الغلوبين

يمتلك الخضاب بنية أولية تمثل تسلسل الحموض الأمينية في سلاسل الغلوبين وبنية ثانوية يمثلها التفاف سلاسل الغلوبين ببنية حلزونية ألفا مشكلة قطع متماسكة تتحرك بشكل قطعة واحدة بينها مناطق غير حلزونية تشكل مفاصل تمكن القطع الحلزونية من التحرك ، أما البنية الثالثة فيمثلها توضع القطع مشكلة جيب الهيم

يمتلك جزيء الخضاب بنية رابعة تمثل علاقة سلاسل الخضاب الأربعة مع بعضها لتعطي لهذه السلاسل خواص تآدرية ونميز في هذه البنية شكلين للخضاب هما الشكل الرخو R والشكل المرصوص T

الشكل الرخو يكون مشبعاً بالأوكسجين ولكن من الصعوبة أن يتخلى عن الأوكسجين ، في حين يكون الشكل المرصوص غير مشبع ولكنه يتخلى عن أوكسجينه بسهولة ( حالة عجائبية تنجم عن العلاقة بين السلاسل الأربعة المشكلة لجزيء الخضاب ) وتفيد هذه الحالة أن الخضاب يبقى محتفظاً بالأوكسجين حتى يصل للأنسجة حيث يكون ضغط الأوكسجين منخفض بشدة

يزداد الشكل المرصوص في حال وجود شارة الهيدروجين وثاني اوكسيد الكربون ومركب DPG-2,3 وبالتالي يزداد تحرر الأوكسجين في النسج ، كما تزيد الحرارة من تحرر الأوكسجين وكل الحالات السابقة نجدها في الأنسجة التي يحدث بها الاستقلاب

الخصاب F غير قادر على الارتباط مع DPG-2,3 وبالتالي يزداد فيه الشكل الرخو ويكون شديد الولوج بالأوكسجين ، في حين يكون هناك خصابات شاذة تكون ناقصة الولوج بالأوكسجين كما هو الحال في **الخصاب المنجلي S**

ويتزايد تركيز (DPG-2,3) في داء المرتفعات حتى قبل أن يحدث الاريتروبيوتين أي ارتفاع في قيم الخصاب، أما فعالية الخصاب المرتفعة في نقل الأوكسجين إلى النسج فيفسرها وجود المنحدر في منحنى افتراق الأوكسجين مقابل الضغوط الجزئية للأوكسجين التي توجد في النسج

يعبر عن ألفة الخصاب للأوكسجين بـ P50 ؛ وتعني الضغط الجزئي للأوكسجين الذي يُحدث إشباعاً قدره 50٪ في الخصاب ، وعندما تزداد ألفة الخصاب للأوكسجين ينحرف منحنى افتراق الأوكسجين نحو الأيسر وينخفض الـ P50، والعكس صحيح.

يتأثر منحنى افتراق الأوكسجين بمستوى (DPG3-2) والـ PH وتركيز CO2 في الكرية الحمراء وبنية الخصاب، ويحرف التركيز العالي للـ (DPG3-2) أو ارتفاع ثاني أوكسيد الكربون أو وجود مستويات منخفضة من الـ PH أو وجود خصاب معين كالخصاب S منحنى افتراق الأوكسجين نحو الأيمن، ويؤدي ذلك إلى انخفاض الألفة للأوكسجين، ويحدث انحراف منحنى افتراق الأوكسجين نحو الأيسر في حالات نادرة كوجود خصاب شاذ نادر؛ إذ تنجم كثرة الحمر آنذاك عن زيادة الألفة للأوكسجين ونقص تحرر الأوكسجين في النسج، ويصادف ذلك أيضاً في حال وجود الخصاب F وهذا يفسر ارتفاع الخصاب عند الجنين والوليد حيث يمكن أن يكون الخصاب عنده أكثر منه عند الرجل الكهل ويفيد هذا في ان الوليد يكون لديه احتياطي من الحديد يفيد في مرحلة الرضاعة والتي يكون فيها وارد الحديد ضعيفا

#### التفاعلات الكيميائية للخصاب :

- 1- يوجد الحديد داخل حلقة الهيم مرتبطاً مع ذرات الأزوت الاربعة في حلقة البروتوبورفيرين بالإضافة لارتباطه مع الهيستيدين القريب في سلسلة الغلوبين لتبقى رابطة ضعيفة يشغلها الاوكسجين الذي يرتبط مع الحديد من جهة ومع الهيستيدين البعيد من جهة أخرى لذلك يكون من السهل على الاوكسجين ترك الحديد ليقوم بوظيفته ، ويكون الحديد ثنائي التكافؤ سواء ارتبط مع الاوكسجين أم لم يرتبط به ويمكن أن نسمي عملية الارتباط أكسجة وليست أكسدة
- 2- يوجد الحديد ضمن جيب كاره للماء وهذا ما يحميه من الأكسدة التي تعطل وظيفته بتحول الخصاب الى ميثيموغلوبين ذو حديد ثلاثي التكافؤ لا يستطيع حمل الاوكسجين . وبوجود العوامل المؤكسدة يمكن أن يحدث هذا التحول ولكن خميرة NADH methB reductase تعيد الحديد لشكله الثنائي . يمكن أن يكون هناك نقص في هذه الخميرة ويؤدي ذلك لزيادة الميثيموغلوبين في الدم ويكون الطفل أزرق اللون
- 3- في حين يرتبط الأوكسجين بالحديد مشكلاً أوكسي هيموغلوبين فإن ثاني أوكسيد الكربون لا ينافسه على هذا الموقع حيث أن جزء منه يرتبط بالحموض الأمينية لسلسلة الغلوبين ( كاربأمينوهيموغلوبين ) والجزء الأكبر يتم التخلص منه كيميائياً حيث يتحول مع الماء لحمض الكربون الضعيف الذي يتفكك لشاردة الكربونات والهيدروجين وهذا الأخير يرتبط مع النهاية الأمينية لسلسلة الغلوبين محرضاً على اطلاق الاوكسجين . أما أول أوكسيد الكربون فهو ينافس الأوكسجين على الحديد بل أن ارتباطه بالحديد أقوى 200 مرة ويمكن أن يؤدي الانسمام به للوفاة

المقادير السوية للكريات الحمر وتغيراتها الفيزيولوجية

- 1- تعداد الكريات الحمر : يمكن أن يتم يدويًا أو آليًا وهو الأدق
- 2- قياس الهيماتوكريت : ويعرف بأنه حجم الخلايا الحمر المضغوطة إلى نسبة حجم الدم

3- قياس الهيموغلوبين : يقاس بعد تحرير الخصاب بتفجير الكريات الحمر وتحويله لميتهيموغلوبين يعاير بمقياس الطيف الضوئي

4- تعداد الشبكيات يتم بعد تلويها بأزرق الكريزل اللماح الذي يؤدي لتلوين بقايا RNA وهو مشعر دقيق لوظيفة النقي نعتد عليه لتصنيف فقر الدم بين متجدد Regenerative وغير متجدد Aregenerativ. تبلغ نسبة الشبكيات عند الكهول 0.2-2% من الكريات الحمر. وهي عند الولدان 2-6%.

5- المشعرات الدموية وتعرف أيضاً بالمناسب الدموية Blood Indices، ويمكن استخراجها من تعداد الكريات الحمر والهيموغلوبين والهيماتوكريت. وهي تفيد في تصنيف ووصف فاقات الدم المختلفة. أهم هذه المشعرات هي:

- حجم الكرية الحمراء الوسطي: Mean Cell Volume (MCV):

يحسب بتقسيم مقدار الهيماتوكريت (%) على عدد الكريات الحمر مقدراً بالمليون، ثم يضرب الناتج بعشرة. يبلغ الـ MCV الطبيعي من 75-95 ميكرون مكعب أو فمتوليتير (f1). نطلق على الكرية الحمراء سوية الحجم Normocytic إذا كان الـ MCV ضمن الحدود السوية، ونطلق عليها صغيرة الحجم Microcytic إذا كان أقل من الحدود السوية، وكبيرة الحجم Macrocytic إذا كان أكثر من الحدود السوية.

محتوى الكرية الوسطي من الهيموغلوبين Mean Cell Hemoglobin (MCH)

يحسب بتقسيم الهيموغلوبين مقدراً بالـ غ/دل على تعداد الكريات الحمر مقدراً بالمليون، ثم يضرب الناتج بعشرة. يبلغ الـ MCH الطبيعي من 28-32 بيكوغرام (pg) وهو يذهب على الأغلب باتجاه الـ MCV.

- تركيز هيموغلوبين الكرية الوسطي: Mean Cell Hemoglobin Concentration (MCHC)

يحسب بتقسيم الهيموغلوبين مقدراً بالغرام بالـ دل على مقدار الهيماتوكريت مقدراً بالنسبة المئوية ثم يضرب الناتج بمئة. يبلغ المقدار الطبيعي 30-34%. إذا كان الـ MCHC ضمن الحدود السوية أطلق على الكريات الحمر سوية الصباغ Normochromic. أما إذا كان أقل من ذلك فإنها تسمى ناقصة الصباغ Hypochromic. وهو يرتفع في حالات وجود الكريات المكورة

6- دراسة الكريات الحمر على اللطاخة الدموية:

تعتبر دراسة اللطاخة الدموية Blood film من أهم الاختبارات التي نجرها لدراسة أمراض الدم، حيث تقوم بمد نقطة من الدم على شريحة زجاجية نظيفة ثم نلونها بأحد الملونات المعروفة كملون غيمزا أو ملون رايت.

تفيد اللطاخة الدموية في دراسة أشكال الكريات الحمر والبيض وكذلك الصفحات الدموية. وستتطرق هنا إلى ما يتعلق بالكريات الحمر فقط.

أ- تفاوت حجم الكريات Anisocytosis:

وهو يعني وجود فروق كبيرة في حجم الكريات الحمر، فبعضها يبدو صغير الحجم Microcytic، وبعضها كبيراً Macrocytic وقد تكون هناك نسبة من الخلايا السوية الحجم Normocytic. يدل تفاوت حجم الكريات على اضطراب دموي، ولكنه غير نوعي لمرض دموي محدد.

ب- عدم انتظام الشكل Poikilocytosis:

ونقص بذلك وجود اختلاف كبير في شكل الكريات الحمر فبعضها يبدو مكسراً وبعضها الآخر يأخذ شكل الإحاص وبعضها يكون متطاولاً، يلاحظ هذا الشذوذ في العديد من أمراض الدم، منها فقر الدم العرطل، وتليف النقي البدئي. ولكنه لا يدل على مرض دموي بعينه.

ج- نقص الصباغ Hypochromia:

يصطبغ محيط الكرية الحمراء بشدة بسبب شكلها المقعر الوجهين، ويكون مركزها شاحباً ولا يتجاوز قطر هذا الشحوب المركزي ثلث قطر الكرية، وهنا ندعوها سوية الصباغ Normochromic أما إذا اتسع هذا الشحوب ونقص الهيموغلوبين تصبح الكرية ناقصة الصباغ، وهذا ما نراه في فقر الدم بعوز الحديد، وفي بعض الحالات الأخرى تأخذ الكرية الحمراء شكل حلقة رقيقة محيطية بسبب نقص الصباغ الشديد ( الخلية الخاتمية Annulocyte = Ring Cell ).

ع- تعداد الاصطباغ أو الحؤول اللوني Polychromsia:

وهذا يعني وجود خلايا حمراء في مراحل مختلفة من التطور . فالخلايا الكاملة النمو يكون قد تم تكون الهيموغلوبين فيها ، وبالتالي تأخذ اللون الوردي الفاتح على اللطاحة الملونة أما الخلايا التي توجد في مراحل مبكرة من النمو فهيو لاها تأخذ اللون الأزرق وما بين المرحلتين هناك تفاوت باللون حسب مرحلة النضج والتطور، توجد هذه الخلايا بالدم المحيطي بنسبة 0.2-2%، وزيادتها تدل على فرط نشاط نقي العظم، وهذا مانراه في النزوف الحادة وفرط انحلال الدم.

هـ- الخلايا الهدفية Target Cells:

هي كريات حمر رقيقة تتصف بوجود الهيموغلوبين في مركزها بحيث يحل محل الشحوب المركزي. توجد نسبة قليلة جداً من هذه الخلايا عند الشخص السوي، إذ إن كثرتها تدل على بعض فاقات الدم كالتلاسيمية وفقر الدم المنجلي. تشاهد هذه الخلايا بعد استئصال الطحال أيضاً.

و- أجسام هاول – جولي Howell-jolly:

هي عبارة عن بقايا نووية قطرها 1 ميكرون، تتوضع في محيط الكرية الحمراء وتتلون باللون البنفسجي. تلاحظ هذه الأجسام في فقر الدم الخبيث، والتلاسيميا وبعد استئصال الطحال.

ف- أجسام بابنهيمر Papenheimer:

هي عبارة عن ذرة أو أكثر تتوضع ضمن الكرية الحمراء وتأخذ اللون البنفسجي القاتم، وتتلون بمحالييل الفيروسيانيد، إذ في عبارة عن ذرات من الحديد. توجد هذه الخلايا بعد استئصال الطحال، وفي فقر الدم بالأرومات الحديدية.

7- سرعة التثفل الكريوية: (Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR هي سرعة ترسب الكريات الحمر المأخوذة على مانع للتخثر ( سترات الصوديوم غالباً) ضمن أنبوب رأسي طوله 20سم ومدرج من الصفر حتى الـ 200 درجة. تقرأ سرعة التثفل بعد ساعة، وبعد ساعتين من الزمن. وهو ينجم عن تجمع الكريات الحمراء على بعضها وبالتالي زيادة وزنها وترسبها وأهم سبب هو تعديل الشحنة الكهربائية على سطحها التالي لزيادة الأيونات المحيطة والفيبرينوجين

المقدار السوي لسرعة التثفل في الساعة الأولى من 3-5 عند الرجل ومن 4-7 عند المرأة. وبشكل عام فإن سرعة التثفل تكون أقل من 10 في الساعة الأولى عند معظم الناس، ولا يفضل الحديث عن ارتفاع سرعة التثفل إلا اعتباراً من الرقم 20.

هناك العديد من العوامل التي تؤثر على سرعة التثفل، منها كيفية سحب الدم، ومانع التخثر المستعمل ودرجة حرارة المخبر. كما أنها تتأثر بوضع الأنبوب ونظافته.

تناسب سرعة التثفل عكساً مع تعداد الكريات الحمر، لذلك فهي مرتفعة في جميع فاقات الدم ( عدا فقر الدم المنجلي) ولكن ارتفاعها يكون معتدلاً كما أن زيادة بعض البروتينات والغلوبولين والفيبرينوجين ترفع من سرعة التثفل. في حين ترتفع في حالات نقص الألبومين

نلاحظ بعض التبدلات الفيزيولوجية في سرعة التثفل، فهي أكثر ارتفاعاً عند المرأة من الرجل كما أنها ترتفع مع تقدم العمر بحيث يمكن اعتبار سرعة تثفل بين 20-30 طبيعية عند كهل فوق الستين من العمر بشرط ألا تترافق بأعراض سريرية معينة ترتفع سرعة التثفل في أشهر الحمل الأخيرة لتصل إلى 40-50 في الساعة الأولى كما أنها ترتفع أثناء الطمث بشكل طفيف.

ترتفع سرعة التثفل في العديد من الأمراض أهمها:

- كل فاقات الدم عدا فاقات الدم المنجلية.
- الأخماج المزمنة والحادة ( المتلازمات الخمجية).
- الأمراض المناعية وأمراض الغراء ( ذئبة حمامية جهازية، التهاب حول الشريان العقدي، تصلب الجلد، التهاب العضلات العديد....)
- اعتلالات الغلوبليينات وحيدة النسيلة ( ورم نقوي متعدد، مرض فالدنشتروم، ابيضاض لمفاوي مزمن)
- اعتلالات الغلوبليينات عديدة النسائل (حمامى عقدة، تشمع الكبد، التهاب الكبد والكلىة ، النفروز، التهاب القولون النزفي القرصي...).
- الأورام الخبيثة عامة
- الأمراض الرثوية( الحمى الرثوية ، التهاب المفاصل الرثواني، التهاب المفاصل والفقار المقسط...)
- الارتفاع المعزول بسرعة التثفل.
- تنخفض سرعة التثفل في الحالات التالية:
- فيزيولوجياً : عند الأطفال والولدان
- في كثرة الحمر البدئية والثانوية
- فقر الدم المنجلي.
- في حالات عوز الفيبرينوجين

وأخيراً يجب أن نؤكد على ارتفاع سرعة التثفل ليس وصفاً لمرض محدد، ولكنه ذو فائدة في مراقبة وتحديد تطور العديد من الأمراض . هذا الاختبار على بساطته شديد الحساسية والتأثر بالعوامل الخارجية ، سواء أكانت فيزيولوجية ( طمث مثلاً) أم مرضية .

تصنيف فاقات الدم

يصنف فقر الدم تبعاً لـ:

1- تعداد الشبكيات

\* فقر دم متجدد Regenerative

\* فقر دم غير متجدد Aregenerative

2- المشعرات الدموية:

\* فقر دم صغير الحجم ناقص الصباغ Microcytic Hypochromic

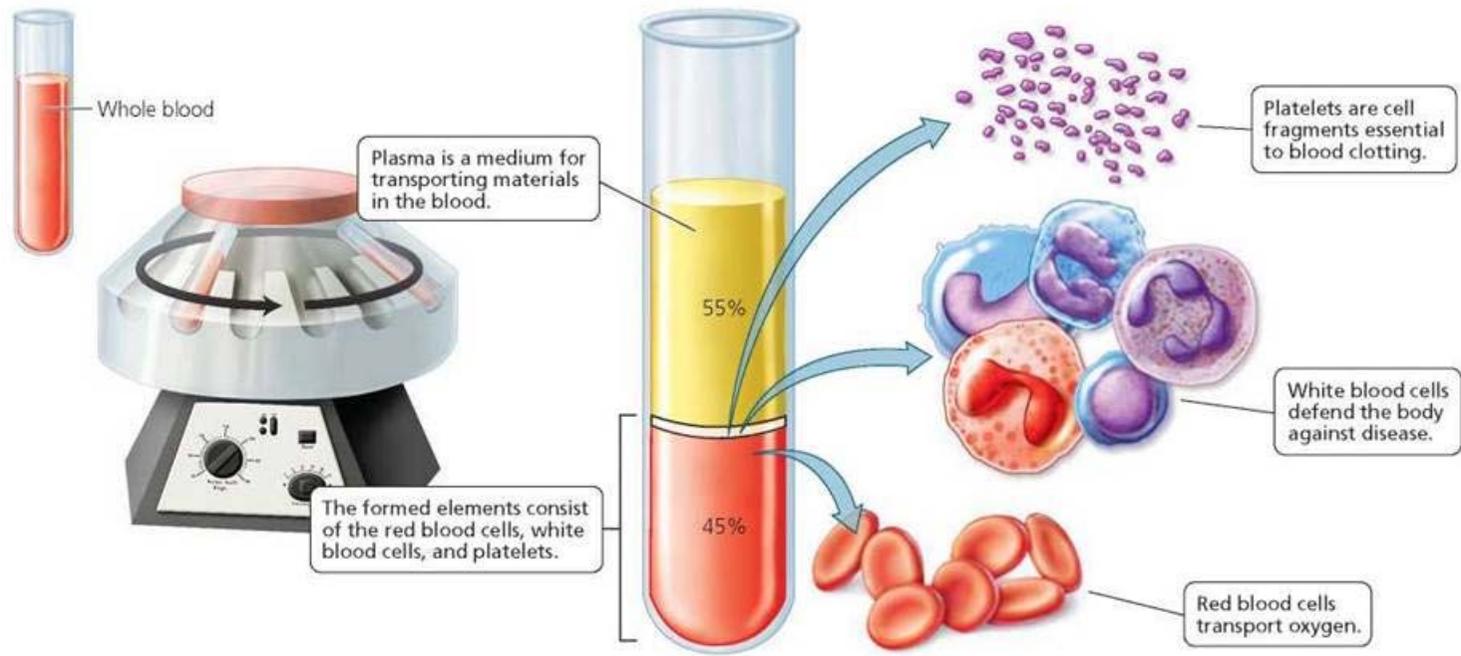
\* فقر دم سوي الحجم والصباغ Normocytic Normochromic

\* فقر دم كبير الحجم زائد الصباغ Macrocytic Hyperchromic

3- ترافقه مع نقص عناصر الدم الأخرى:

\* فقر دم صرف

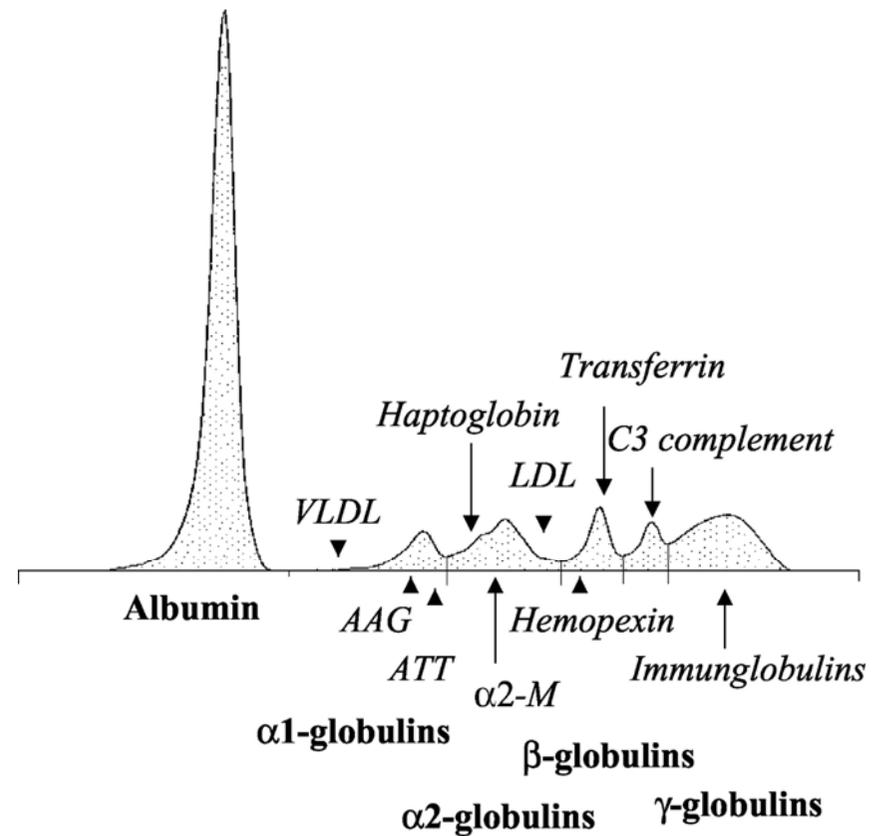
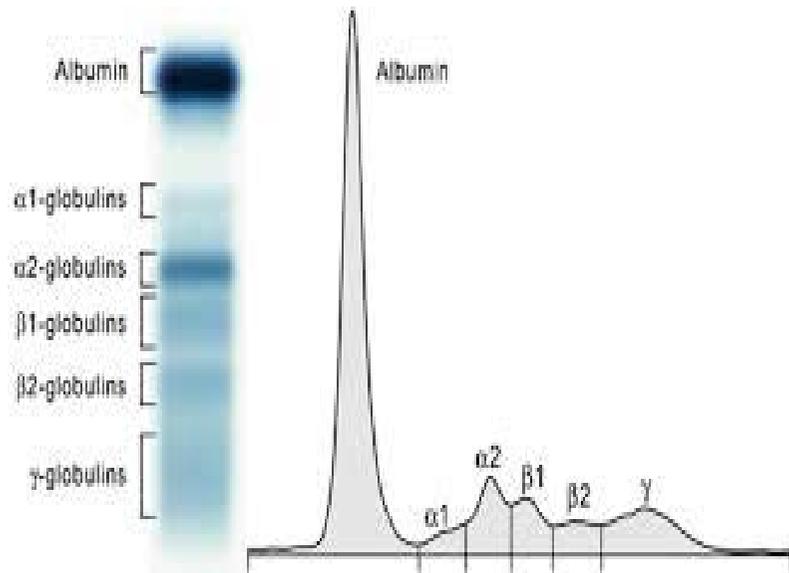
\* فقر دم مرافق لنقص سائل لعناصر الدم الأخرى: Pancytopenia

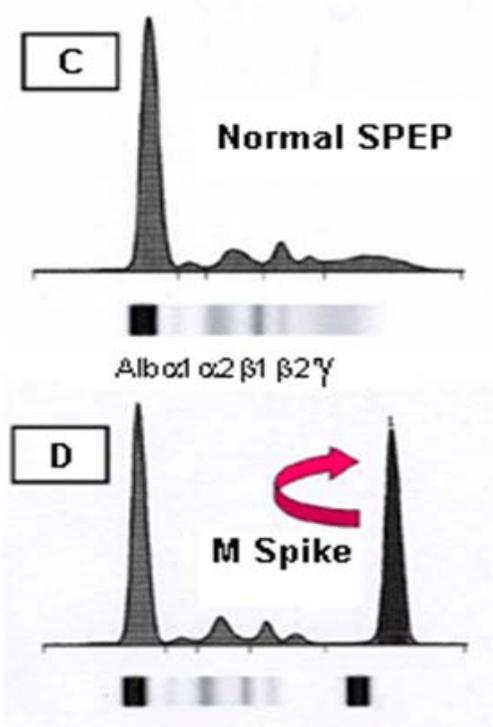
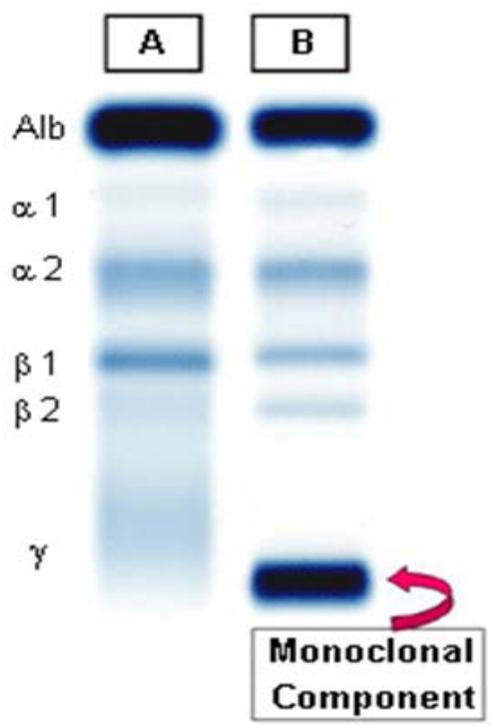


## وظائف الدم

- ١ - نقل الأوكسجين وثنائي أكسيد الكربون والمغذيات والفضلات والأنزيمات والشوارد والأملاح والهرمونات
- ٢ - التوازن الحمضي القلوي والضغط الأوزمولي
- ٣ - الحفاظ على حرارة البدن
- ٤ - وظيفة دفاعية (خاطية وخلوية)
- ٥ - الإرقاء وسلامة الوعاء الدموي

# بروتينات البلازما



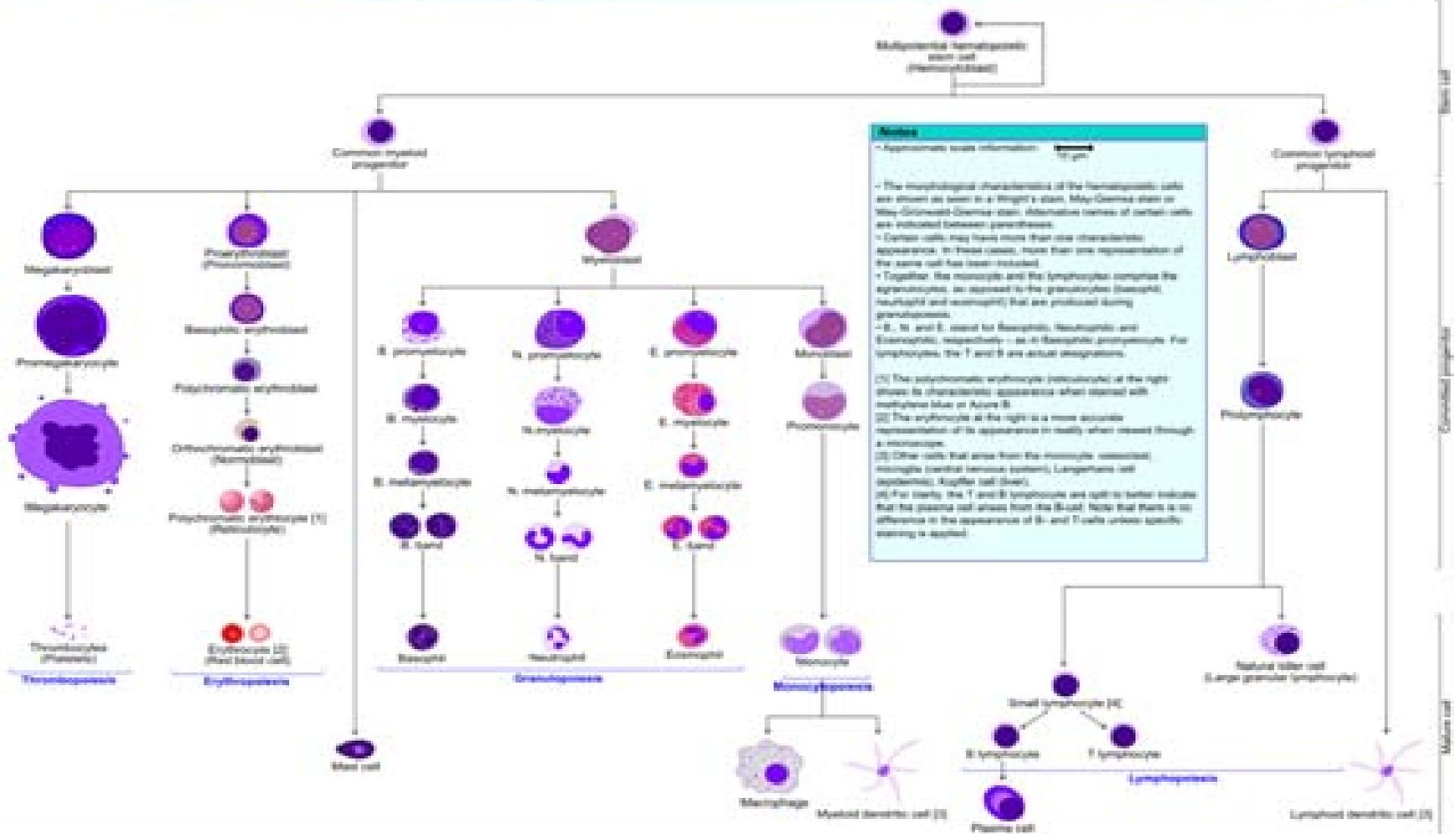


# Hematopoiesis in humans

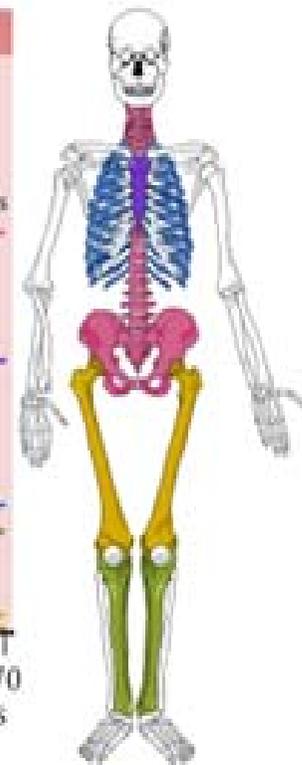
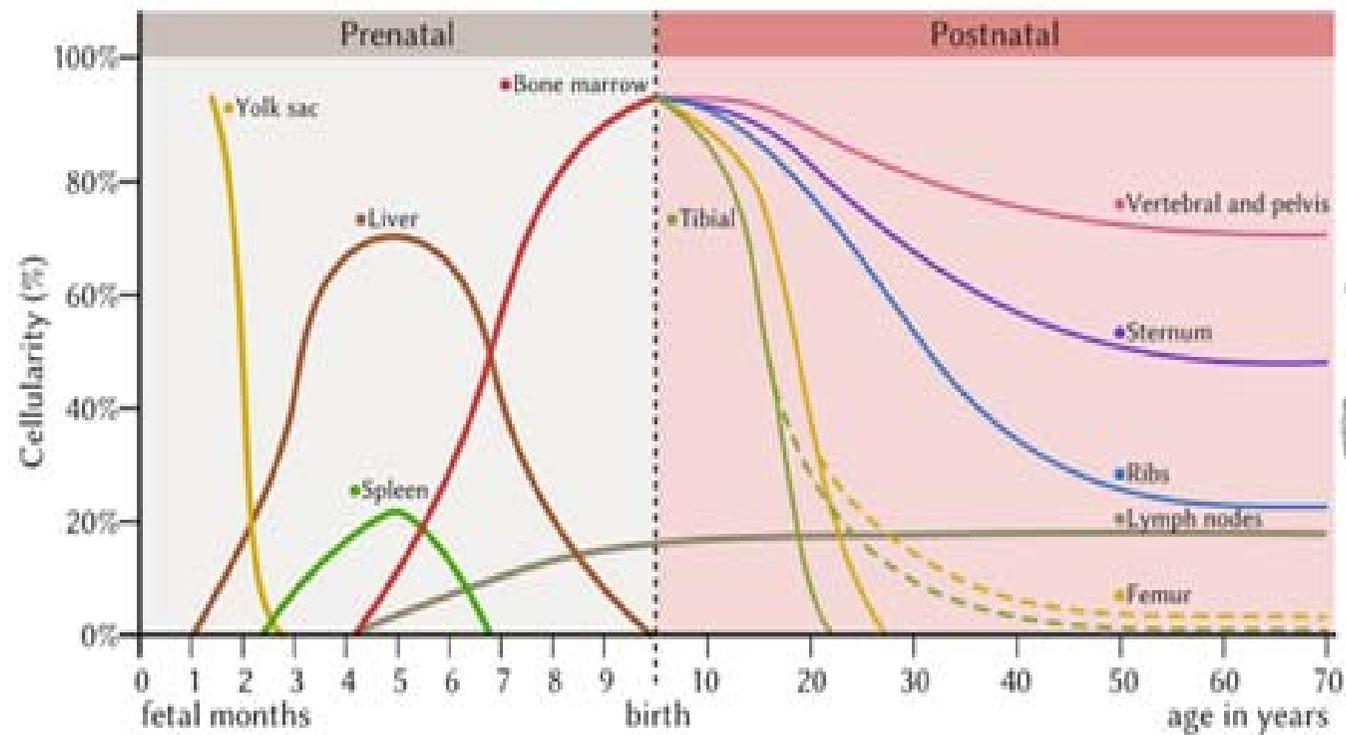
Bone marrow

Blood

Tissue



# HEMATOPOIESIS



# نظرية الخلية الجذعية في التكون الدموي

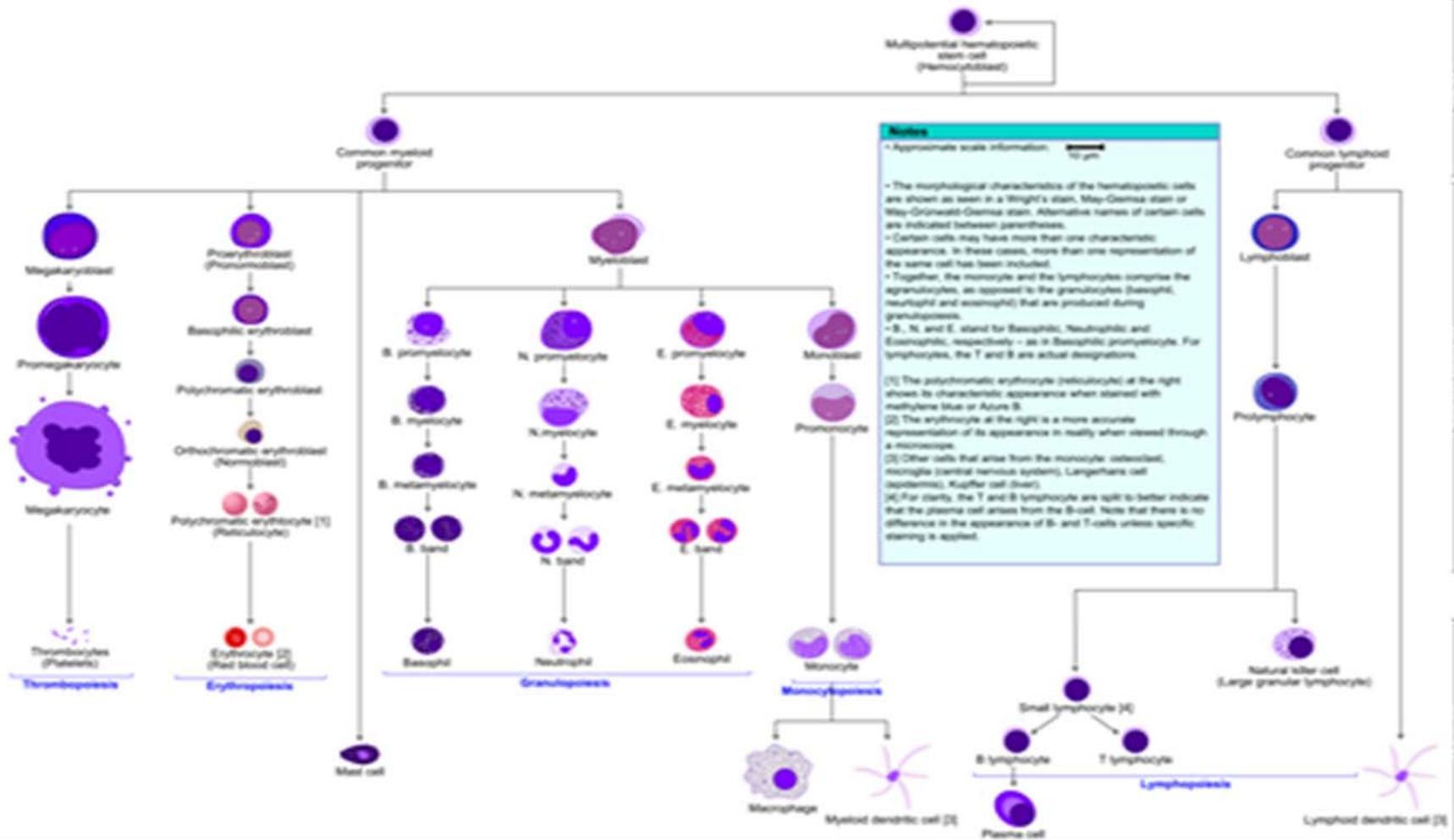
- تتواجد الخلايا الجذعية في النقي بنسبة لا تتجاوز ٥% ، وفي أماكن التشكل الدموي الجنينية الكبد والطحال وفي الدم المحيطي بنسبة ٢% من مجموع الخلايا الجذعية كما تتواجد بنسبة عالية في الحبل السري
- الخطوة الأولى باتجاه السلسلة المحددة أمر يتشكل صدفة, stochastic, أما المراحل اللاحقة من النضج فيفترض أنها تتأثر بعوامل النمو أو السيتوكينات الخلوية

# Hematopoiesis in humans

Bone marrow

Blood

Tissue



Stem cell

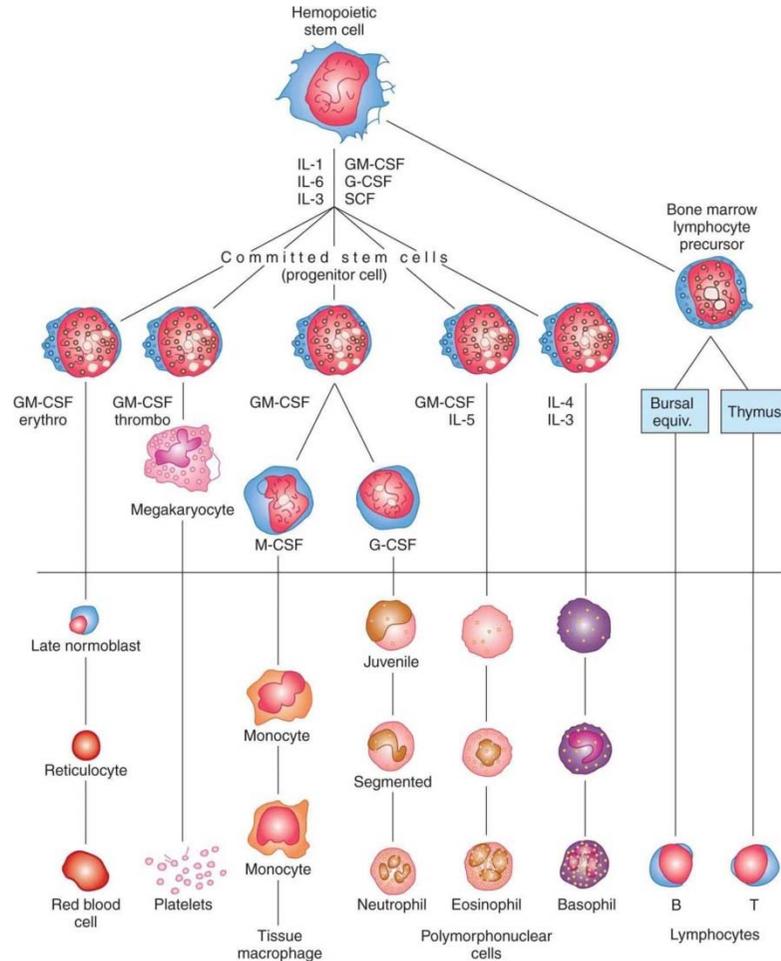
Common progenitor

Mature cell

## أماكن بزل النقي وخزعة العظم



# العوامل الضابطة لعملية التكون

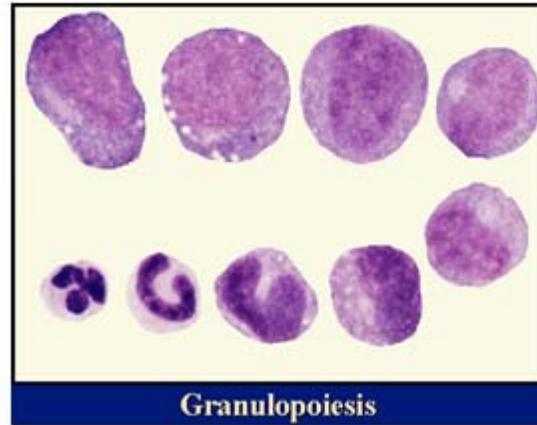
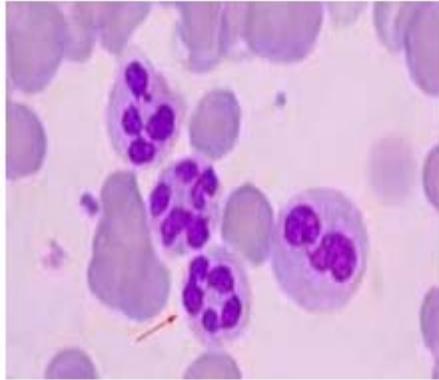


## Hem(at)opoiesis = Blood Cell Formation

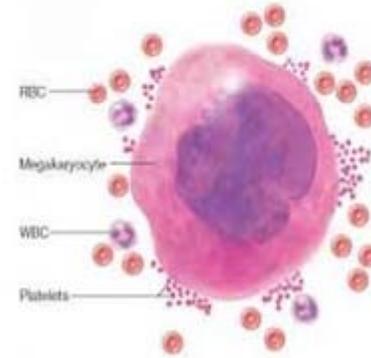
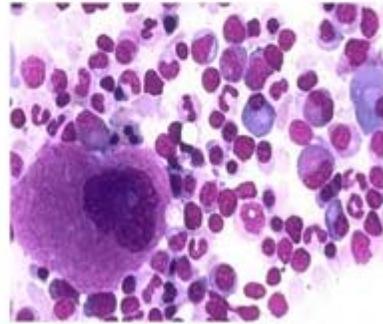
- Few uncommitted stem cells in red bone marrow throughout life time (Fig 16-2)
- Controlled by cytokines. *Examples:*
  - **Erythropoietin**
  - CSFs and ILs: e.g. M-CSF, 3 (= multi CSF)
  - Thrombopoietin
- Leukemia vs. leukocytosis vs. leukopenia

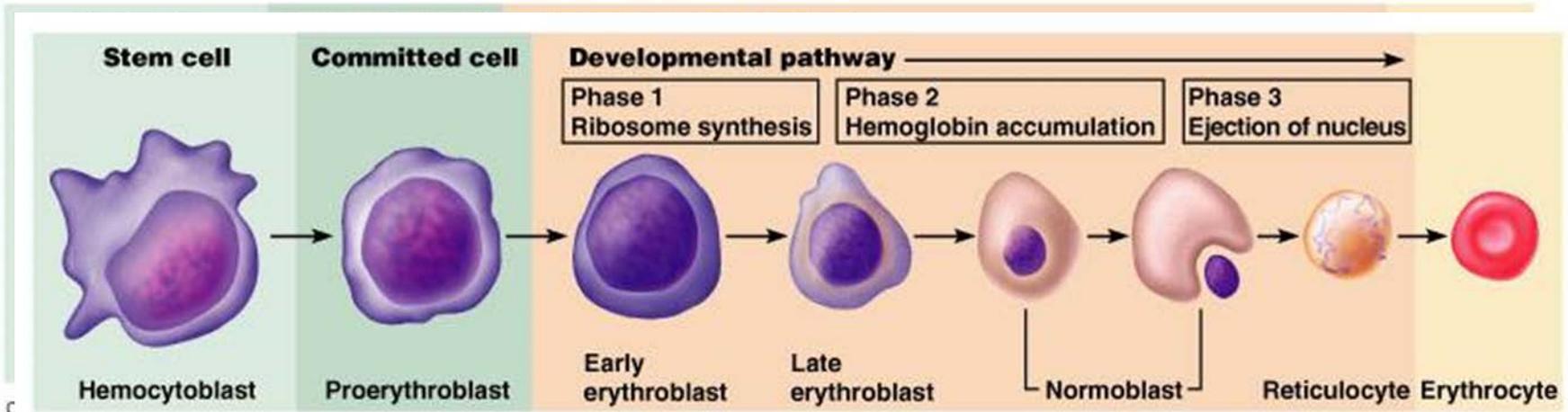
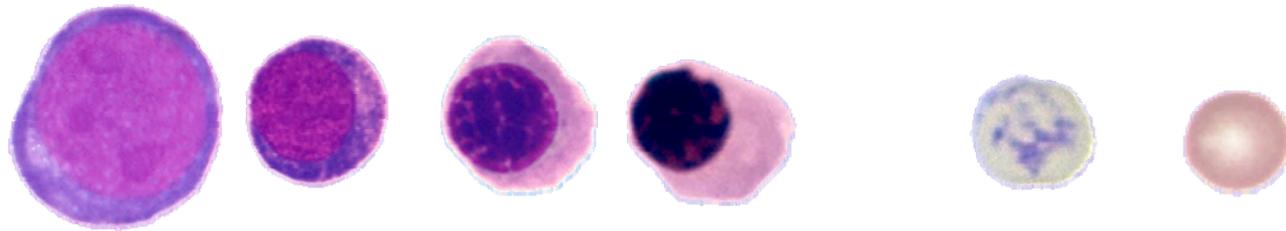


## تطور الجملة المحببة



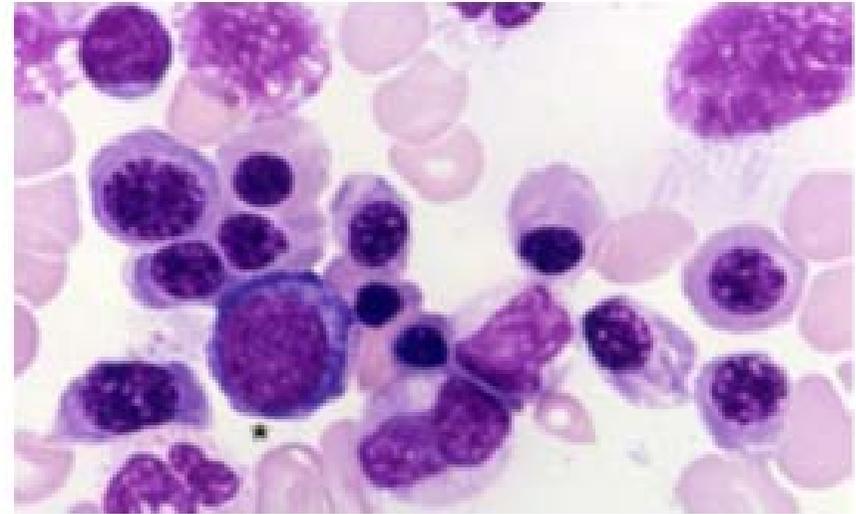
## تكون النوات والصفحات

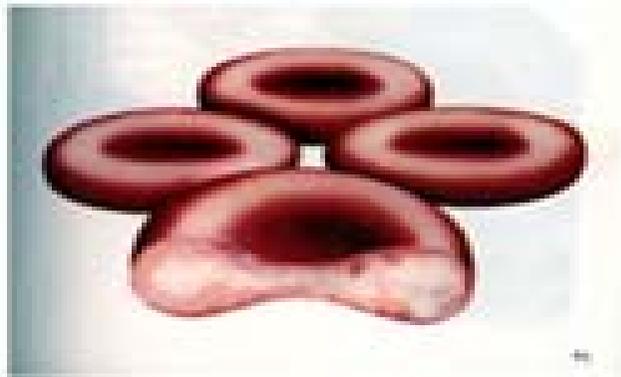


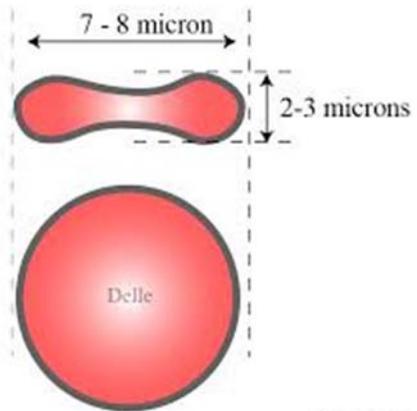


c

# تكون الكريات الحمراء







www.Pyrotech.com

### Hemolysis



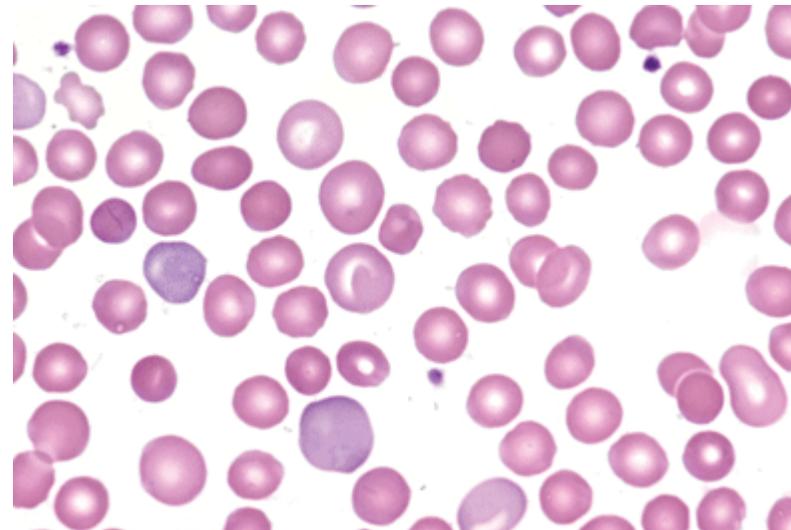
Normal red blood cell (erythrocyte)



Spherocyte (erythrocytes that are sphere-shaped)



Rupturing of erythrocyte, and the release of contents into blood plasma





Diameter  
( $\mu\text{m}$ )

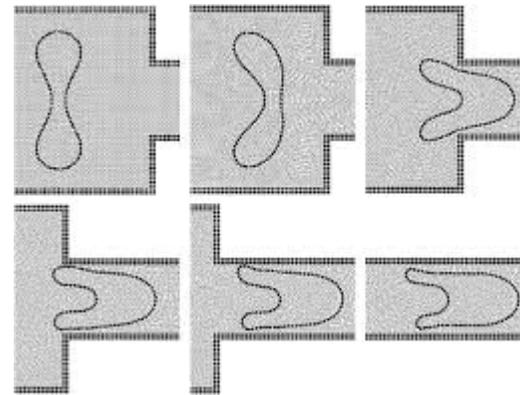
17



7



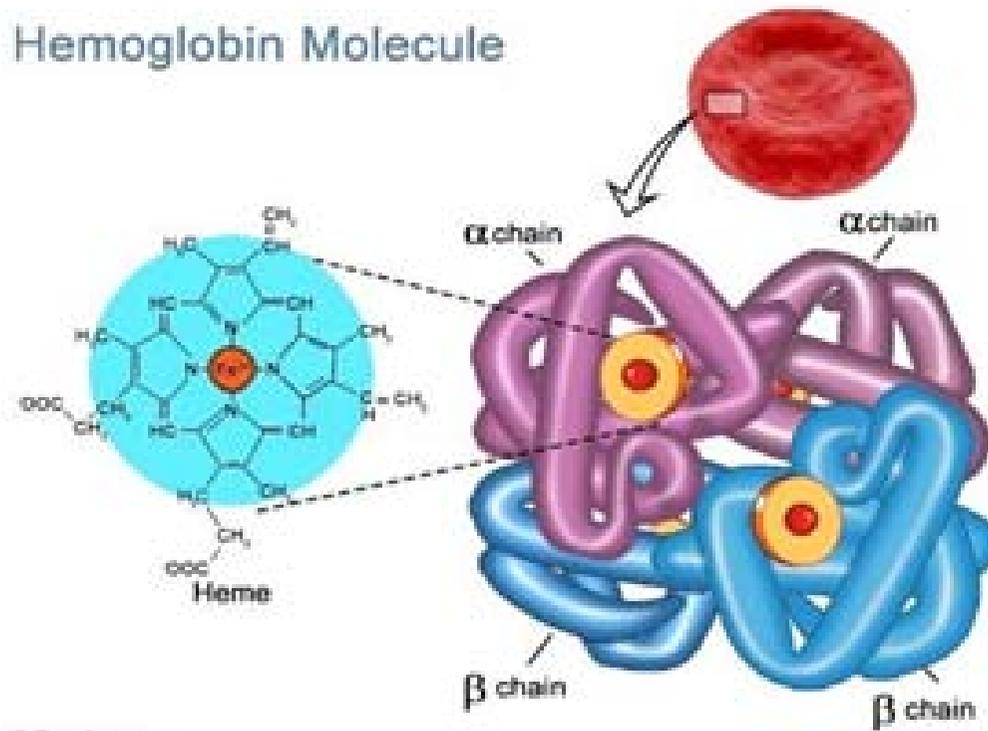
4



# الخصاب

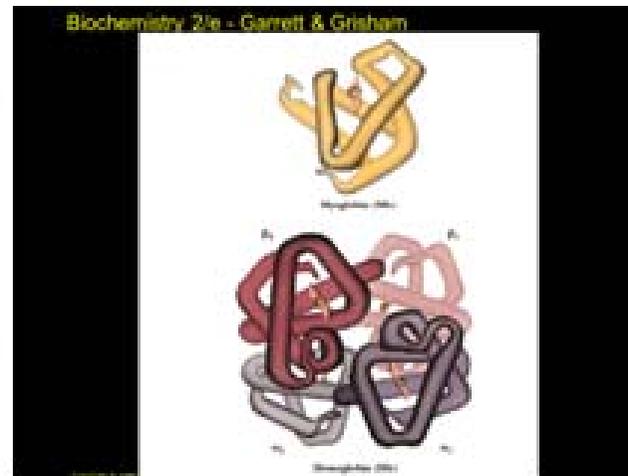
- وظائف الخصاب
- ١- يحمل الأوكسجين وثنائي أوكسيد الكربون
- ٢- يعمل كوقاء ( بفر ) ليحافظ على التوازن الحمضي القلوي في الجسم إذ يشكل ١٥% من جهاز الوقاء في الجسم في حين تشكل كل بروتينات الجسم الأخرى ال ١٥% الباقية

# Hemoglobin Molecule



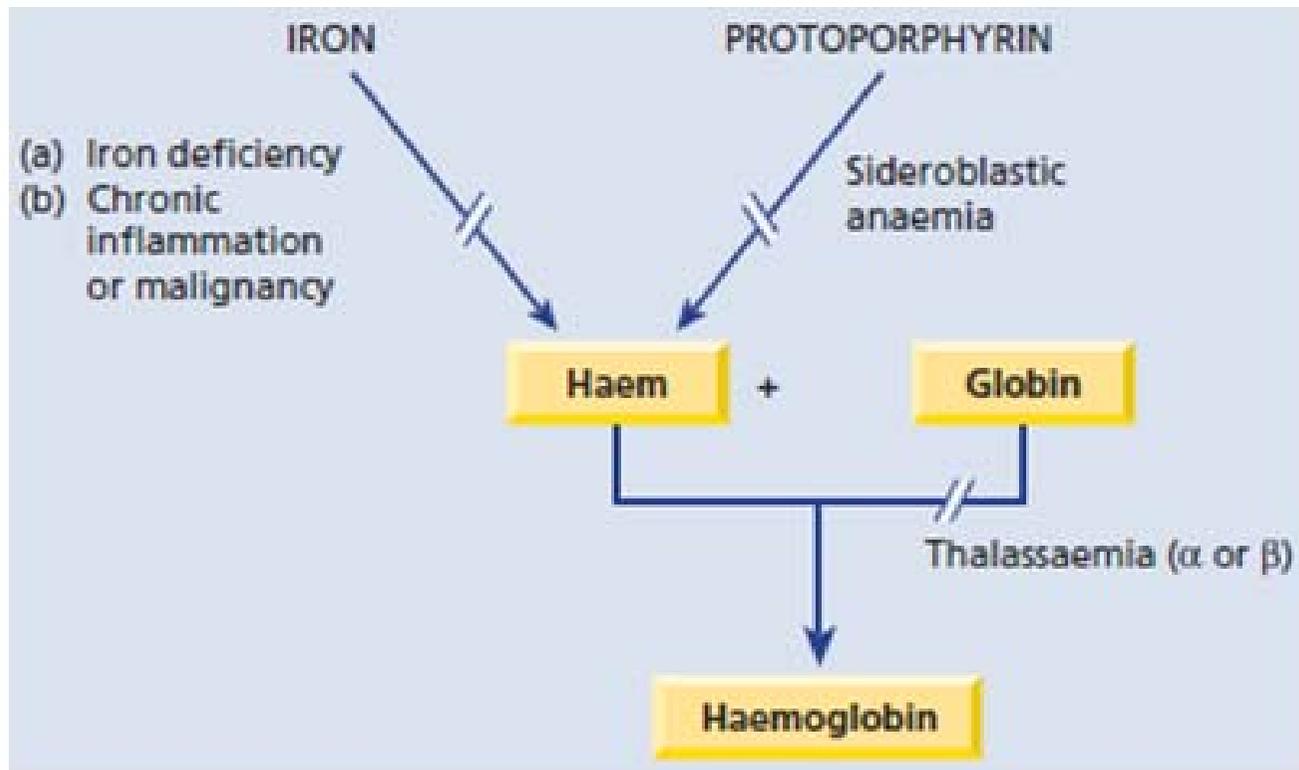
## Adult haemoglobin

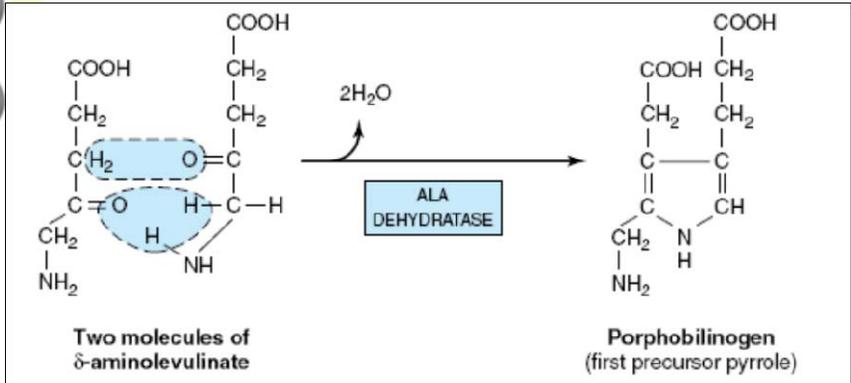
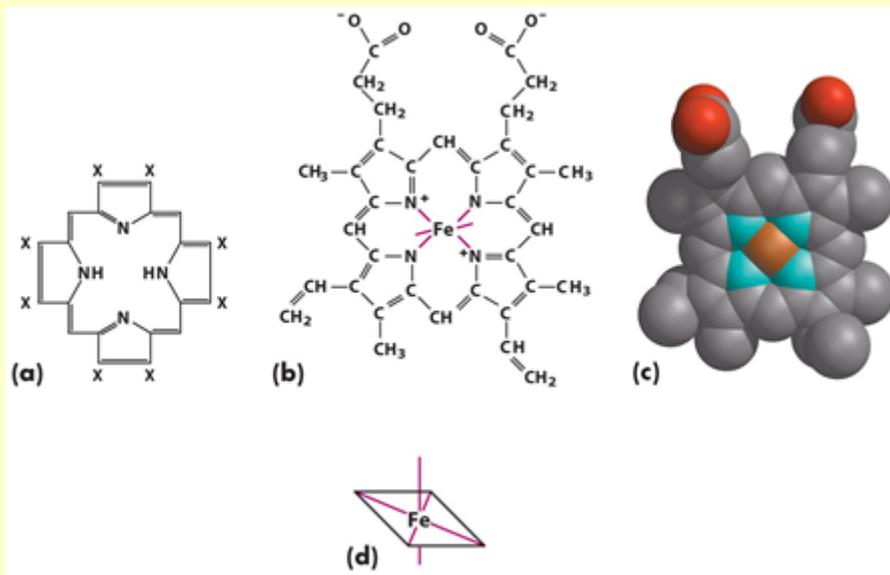
	Hb A	Hb A <sub>2</sub>	Hb F
structure	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2\delta_2$	$\alpha_2\gamma_2$
Normal %	96-98 %	1.5-3.2 %	0.5-0.8 %



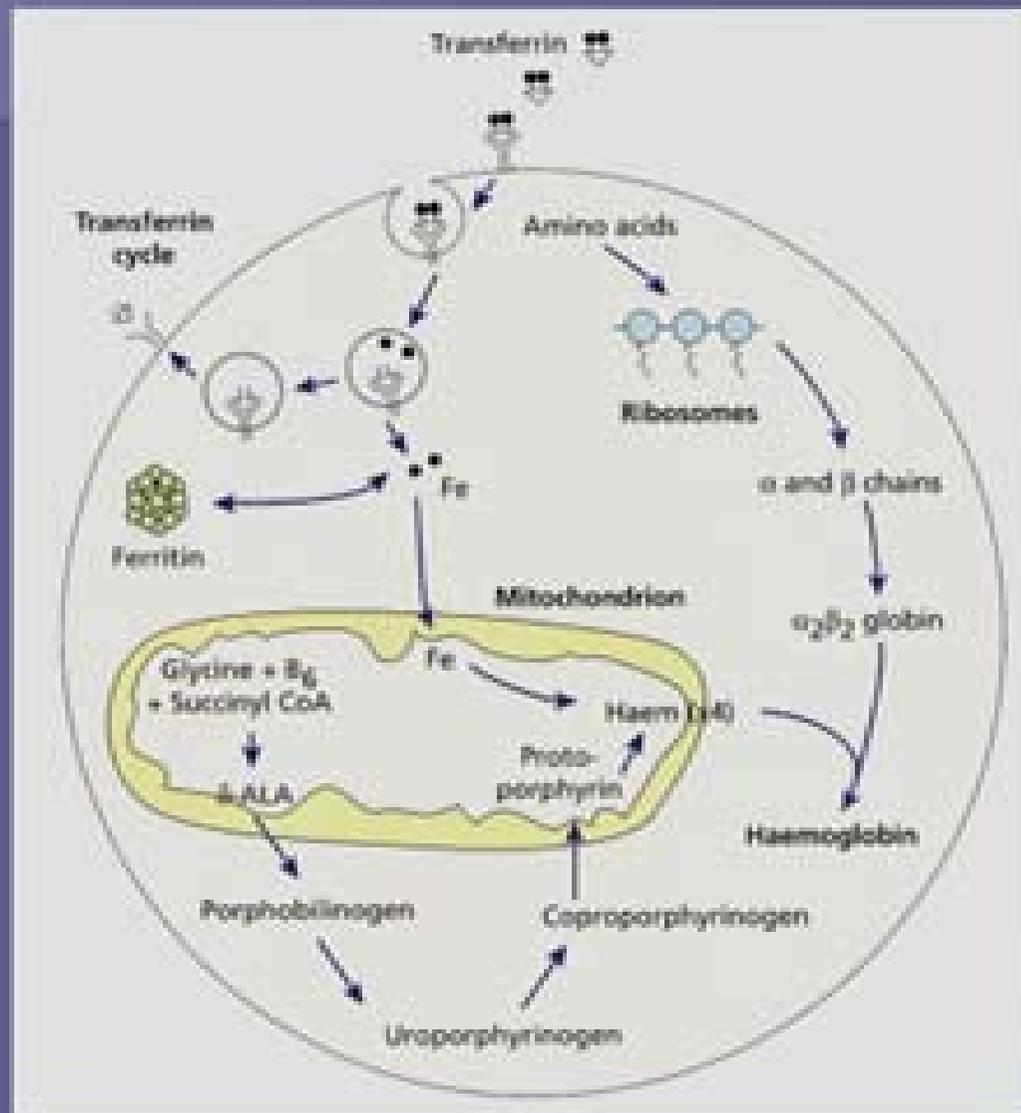
# البروتينات الهيمية

- الهيموغلوبين
- الميوغلوبين
- سيتوكروم C
- سيتوكروم أوكسيداز
- حلقة كريبس

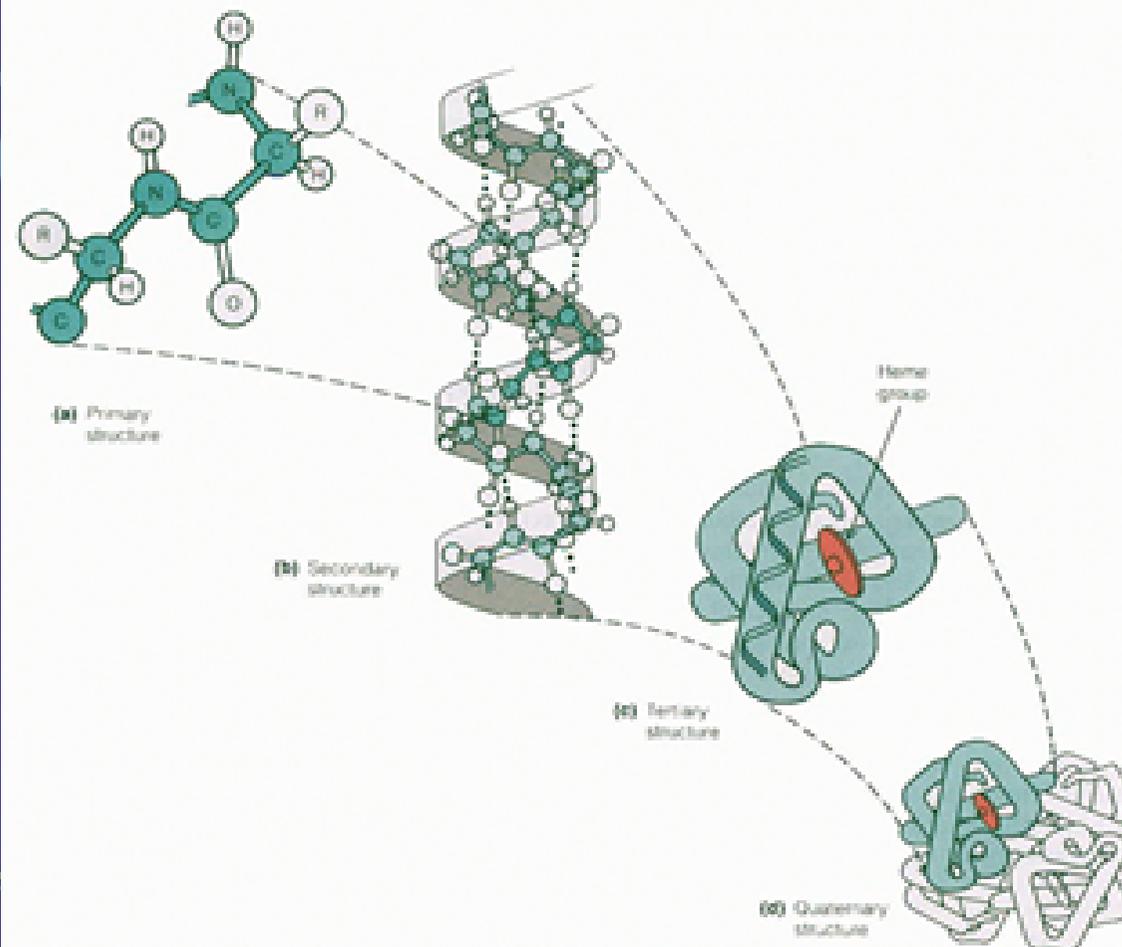




# Synthesis of Haemoglobin



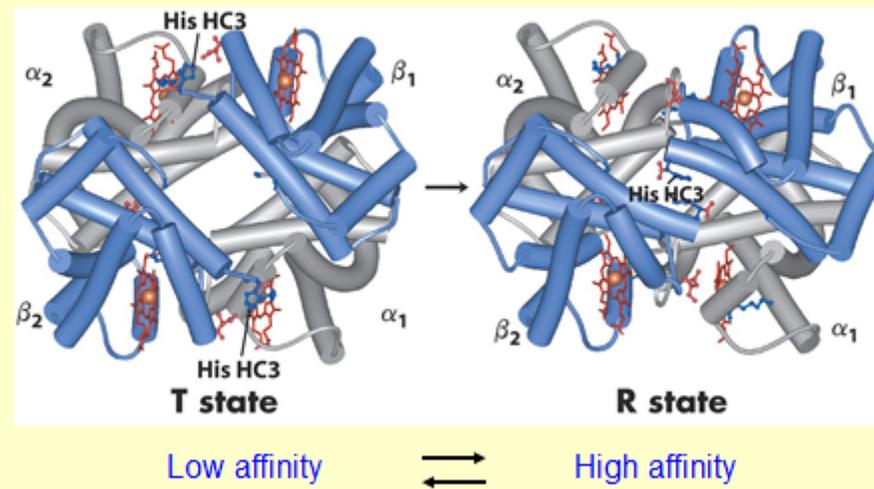
# All Levels of Structure

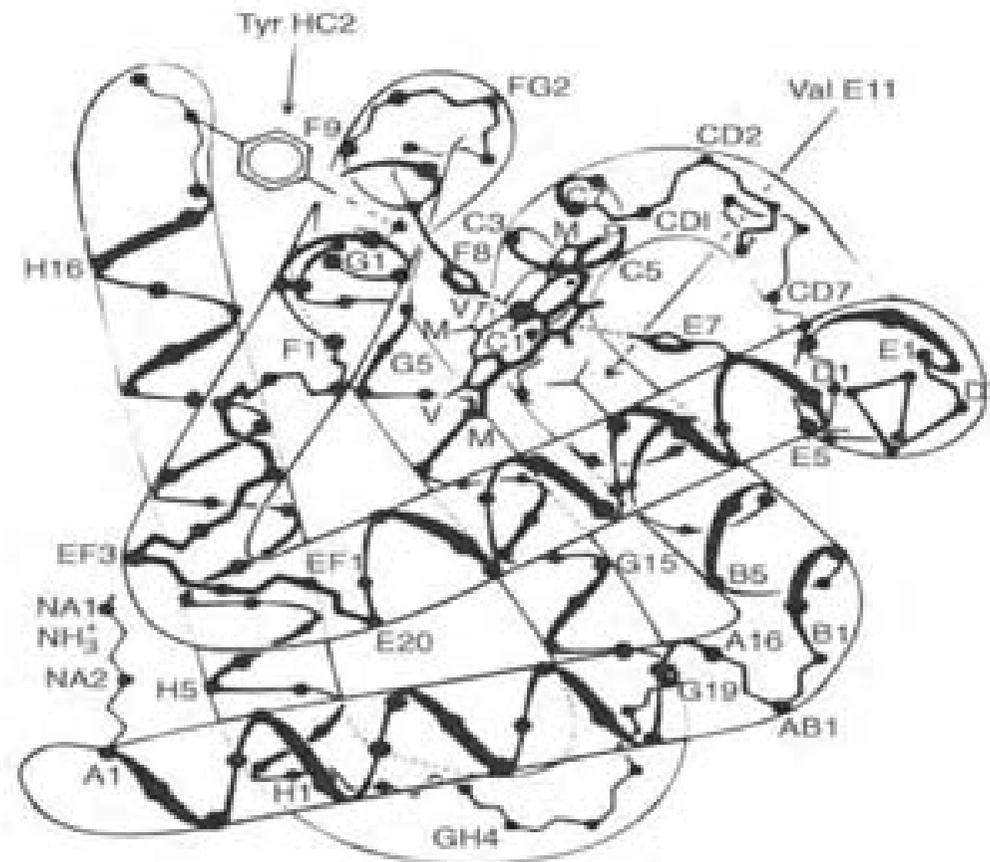


<http://sosnickuchicago.edu/precpsastru.html>

two states: R (relaxed) and T (taut)

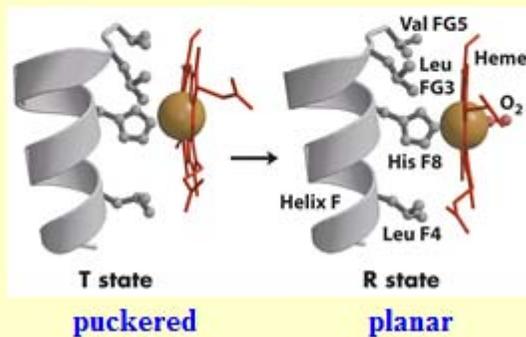
⇒ Hemoglobin exists in two conformations, the low-affinity **T** state, and the high-affinity **R** state.



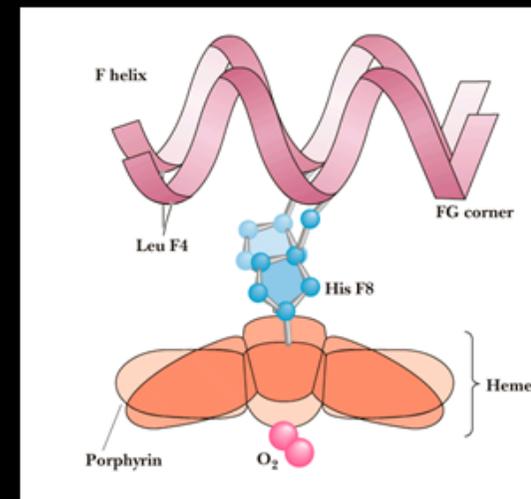


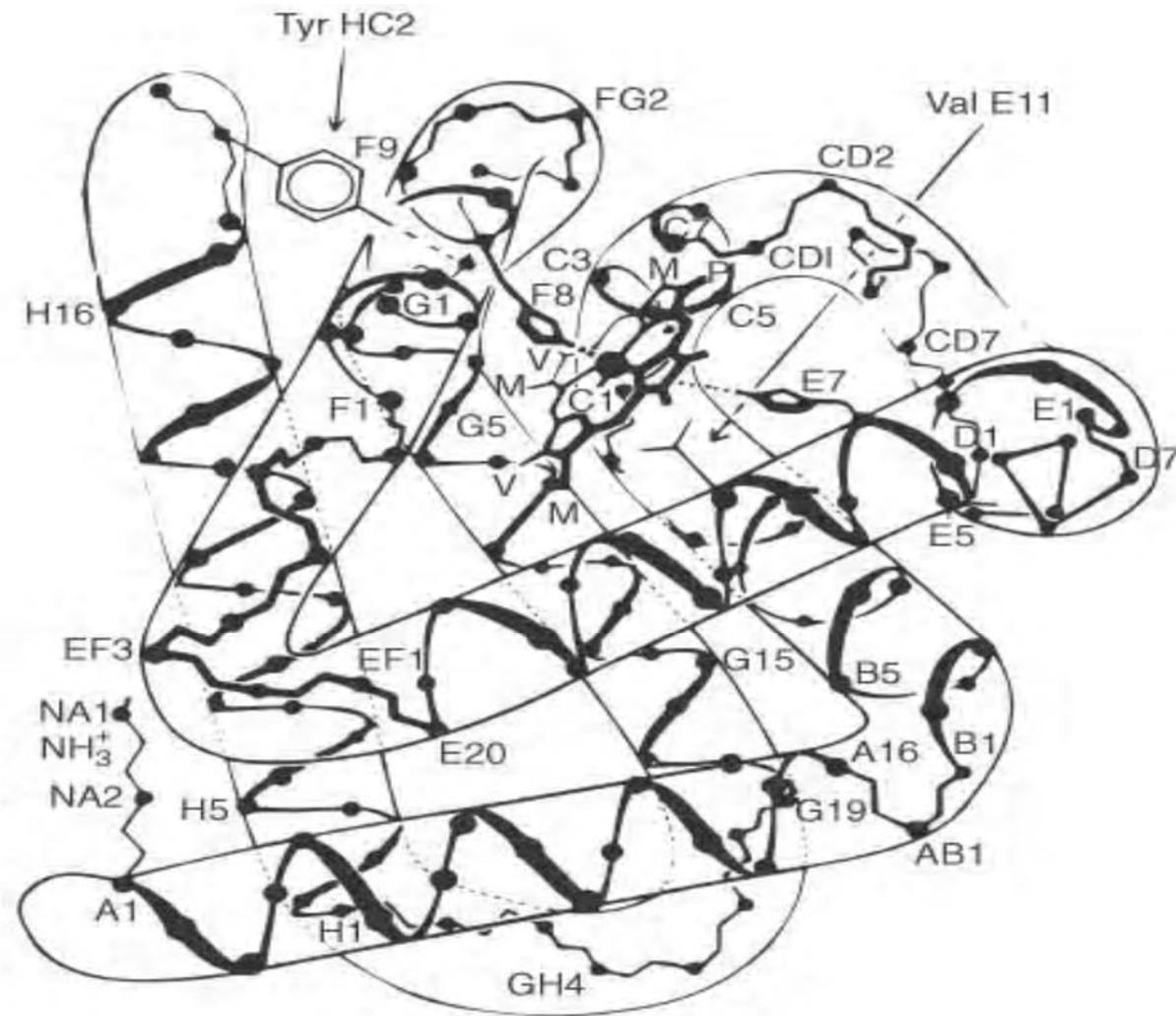
**Figure 28-2** Tertiary structure of a globin chain. Globin folds into a tertiary structure such that polar or charged groups are located on the exterior of the molecule and the heme ring resides in a hydrophobic niche between the E and F helices. Linked to the heme are the proximal (F8) histidine and the distal (E7) histidine. (From Perutz MF: *Molecular physiology, and pathology of hemoglobin*. In Stamatoyannopoulos G, Neithuis AW, Leder P, Majerus PW (eds) *Molecular Basis of Blood Diseases*. Philadelphia, WB Saunders, 1987, p 127.)

- ⇒ The **T** state is more stable, and unbound Hb (deoxyHb) exists predominantly in the **T** form.
- ⇒ When  $O_2$  binds to a Hb subunit in the **T** form, it triggers a conformational change in adjacent subunits, converting them to the **R** form.
- ⇒ a **sigmoidal (positive cooperative)** binding curve.



### Biochemistry 2/e - Garrett & Grisham

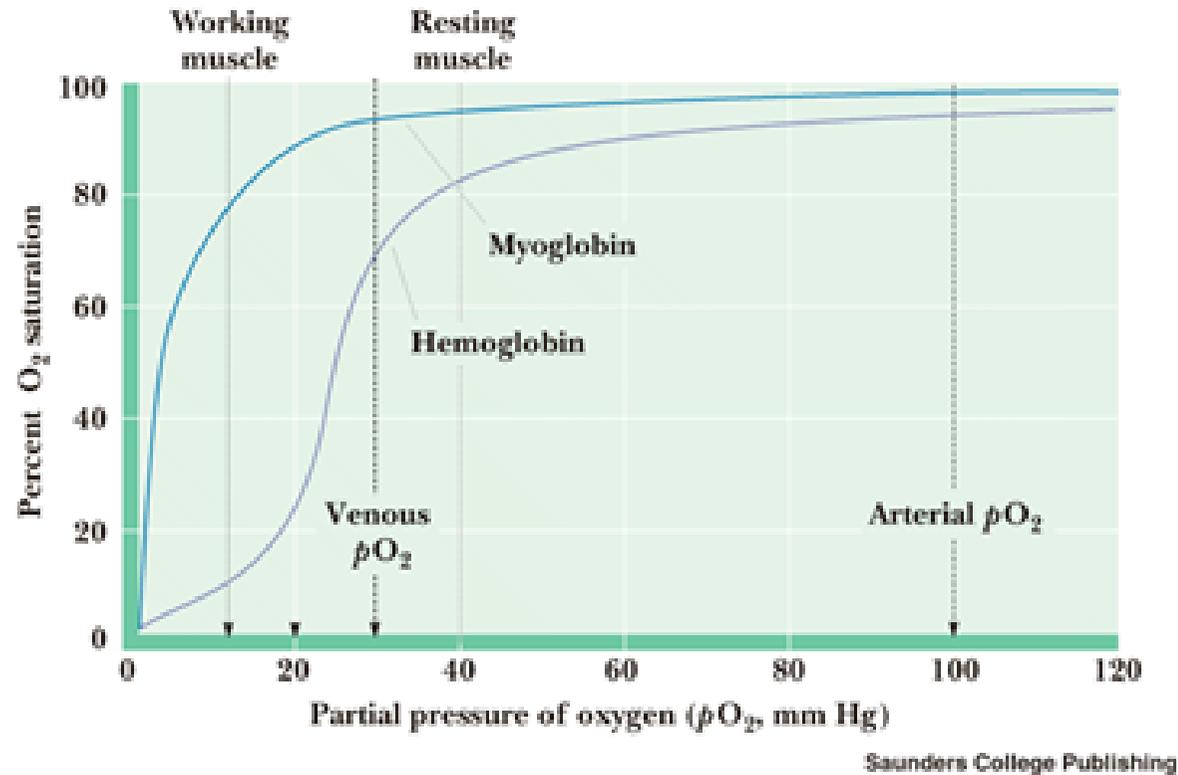




**Figure 28-2** Tertiary structure of a globin chain. Globin folds into a tertiary structure such that polar or charged groups are located on the exterior of the molecule and the heme ring resides in a hydrophobic niche between the E and F helices. The amino acid residues linked to the heme are the proximal (F8) histidine and the distal (E7) histidine. (From Perutz MF: *Molecular physiology, and pathology of hemoglobin*. In Stamatoyannopoulos G, Neinhuis AW, Leder P, Majerus PW [eds] *Molecular Basis of Blood Diseases*. Philadelphia, WB Saunders, 1987, p 127.)

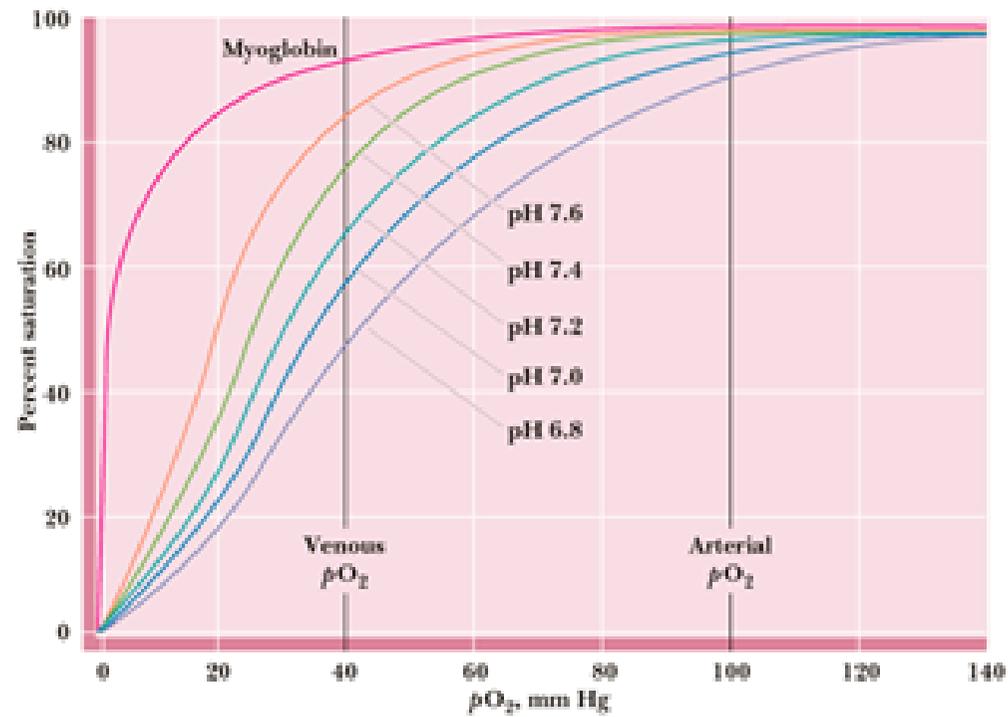
# Biochemistry 2/e - Garrett & Grisham

Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e  
Figure 15.22

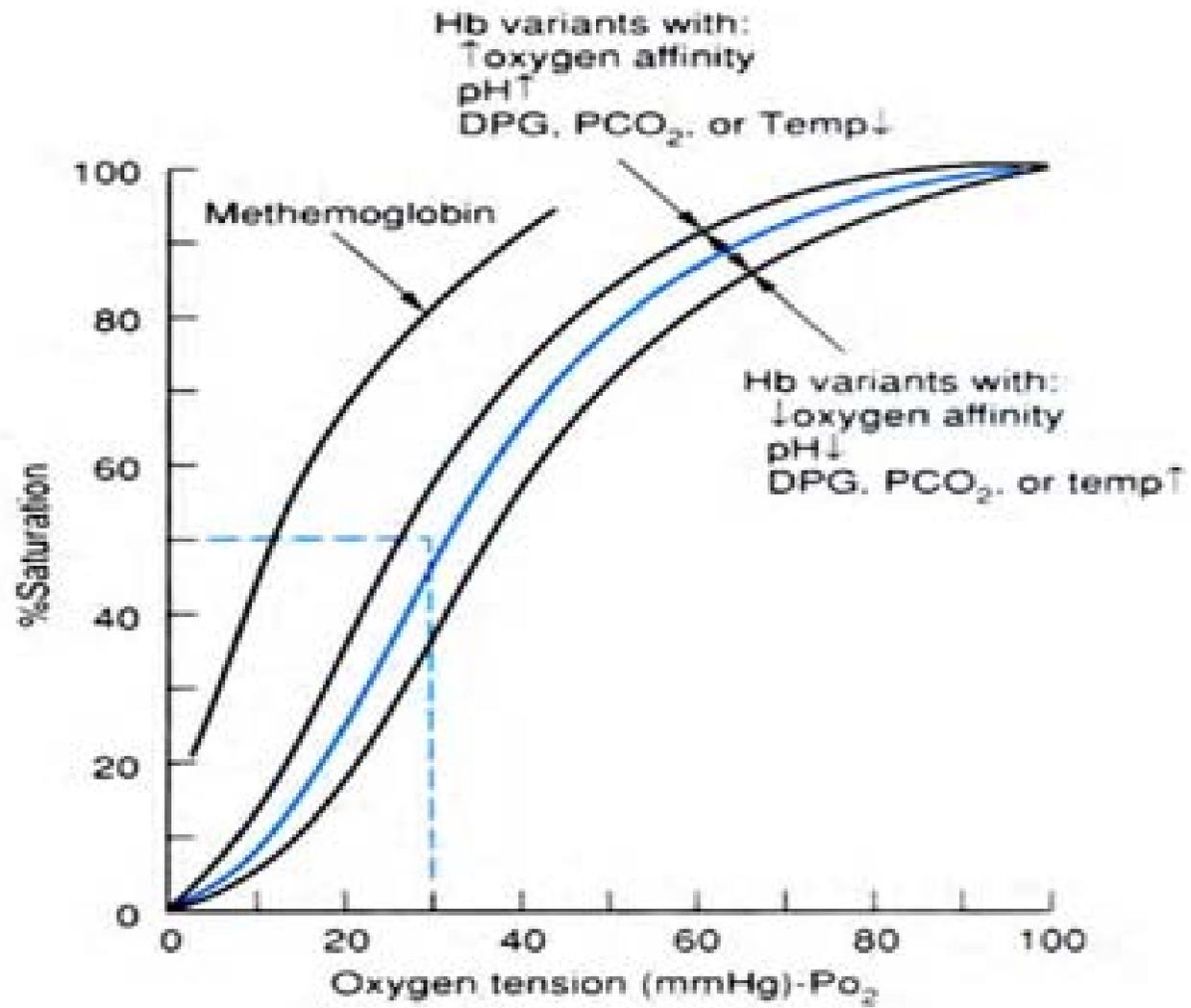


# Biochemistry 2/e - Garrett & Grisham

Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e  
Figure 15.34

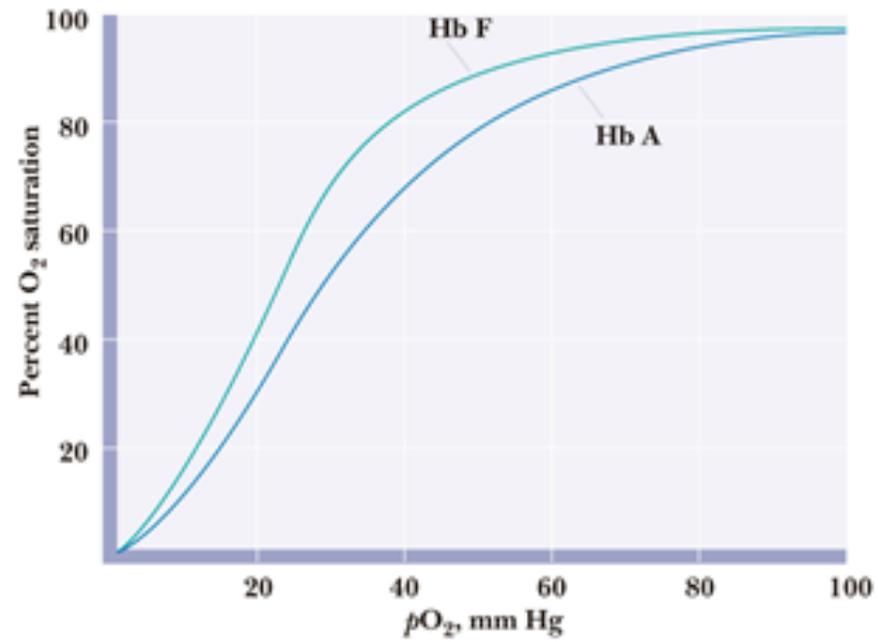


Saunders College Publishing



## Biochemistry 2/e - Garrett & Grisham

Garrett & Grisham: Biochemistry, 2/e  
Figure 15.39

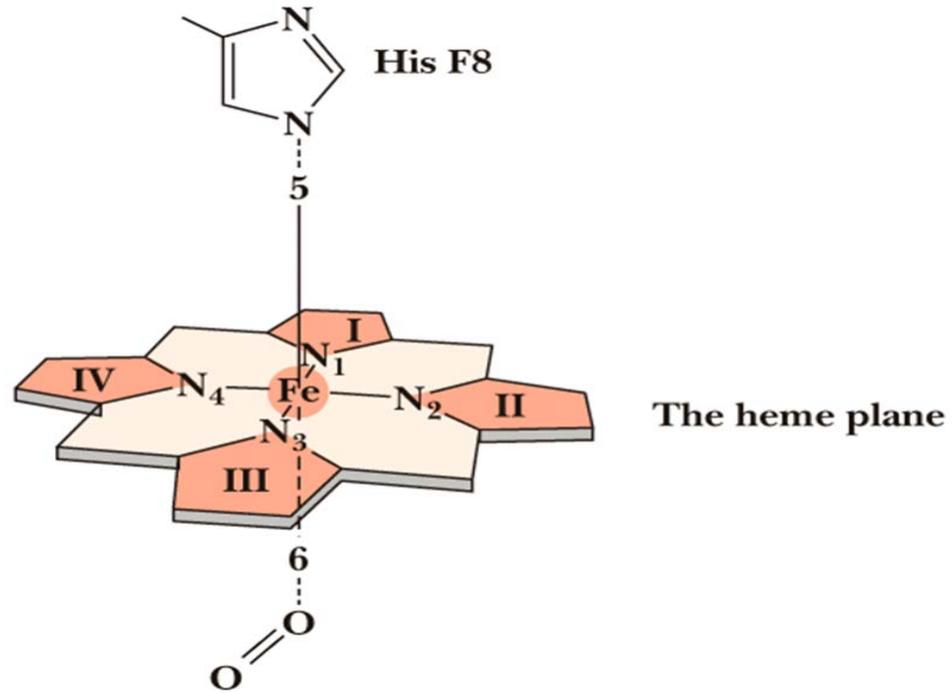


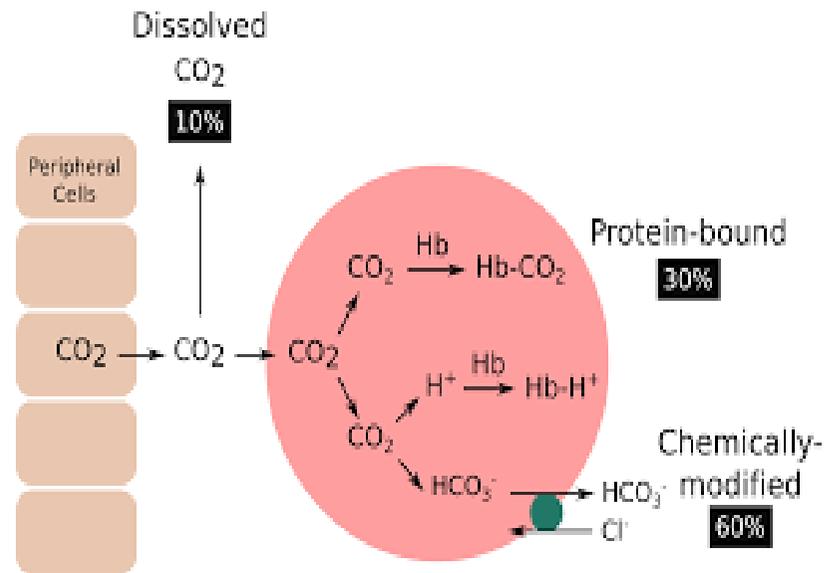
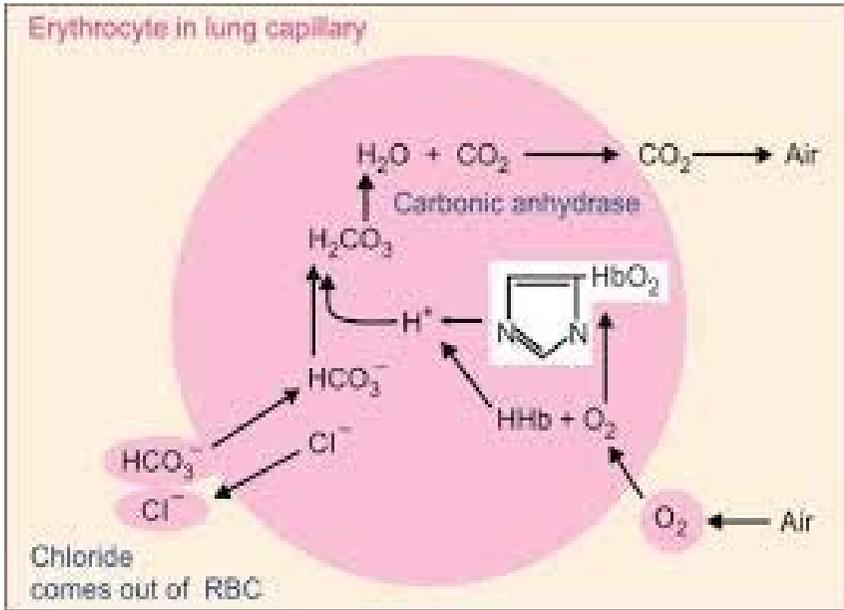
Saunders College Publishing

# التفاعلات الكيميائية للخضاب

- يكون الحديد ثنائي التكافؤ سواء كان مرتبط بالاكسجين أو غير مرتبط به

# عملية نقل الاوكسجين





## كاربودي اكسيد CO2

- لا يزاحم الأوكسجين
- كاربامينو هيمو غلوبين

## كاربومونوكسيد

- يزاحم الأوكسجين على الحديد
- كاربوكسي هيمو غلوبين
- أقوت اتحادا ب ٢٠٠ مرة من الأوكسجين على الحديد

- الميتهموغلوبيين ذو حديد ثلاثي التكافؤ لا يستطيع حمل الاوكسجين . ولكن خميرة *NADH metHB reductase* تعيد الحديد لشكله الثنائي



TEST	RESULT	FLAG	LIMIT	REFERENCE RANGE (LIMIT 1)
WBC	8.2 K/uL	[ * ]	[ * ]	4.1 - 10.9 K/uL
LYM	2.9 35.7 %L	[ * ]	[ * ]	0.6 - 4.1 10.0 - 58.5 %L
*MID	0.7 9.0 %M	[ * ]	[ * ]	0.0 - 1.8 0.1 - 24.0 %M
GRAN	4.5 55.3 %G	[ * ]	[ * ]	2.0 - 7.8 37.0 - 92.0 %G
RBC	4.58 M/uL	[ * ]	[ * ]	4.20 - 6.30 M/uL
HGB	12.8 g/dL	[ * ]	[ * ]	12.0 - 18.0 g/dL
HCT	38.7 %	[ * ]	[ * ]	37.0 - 51.0 %
MCV	84.6 fL	[ * ]	[ * ]	80.0 - 97.0 fL
MCH	27.9 pg	[ * ]	[ * ]	26.0 - 32.0 pg
MCHC	33.1 g/dL	[ * ]	[ * ]	31.0 - 36.0 g/dL
RDW	12.8 %	[ * ]	[ * ]	11.5 - 14.5 %
PLT	173. K/uL	[ * ]	[ * ]	140. - 440. K/uL
				0.0 - 99.8 fL
				0.00 - 9.98 %
PDW	16.9 10(GSD)	[ * ]	[ * ]	0.0 - 99.8 10(GSD)

\* MID cells may include less frequently occurring and rare cells correlating to monocytes, eosinophils, basophils, blasts and other precursor white cells.

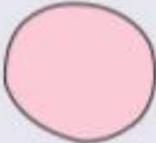
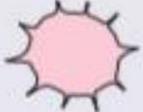


# لطاخة الدم المحيطي

- أ- تفاوت حجم الكريات Anisocytosis:
- ب- عدم انتظام الشكل Poikilocytosis:
- ج- نقص الصباغ Hypochromia:
- د- تعداد الاصطباغ أو الحؤول اللوني Polychromsia:
- هـ- الخلايا الهدفية Target Cells:
- و- أجسام هاول – جولي Howell – jolly:
- ف- أجسام بابنهيمر Papenheimer



- ترتفع الشبكيات
- النزف
- الإنحلال
- خروج النقي من حالة تثبيط
- بعد المعالجة بالحديد والفيتامين ب ١٢ وحمض الفوليك

Red cell abnormality	Causes	Red cell abnormality	Causes
	Normal		Microspherocyte Hereditary spherocytosis, autoimmune haemolytic anaemia, septicaemia
	Macrocyte Liver disease, alcoholism. Oval in megaloblastic anaemia		Fragments DIC, microangiopathy, HUS, TTP, burns, cardiac valves
	Target cell Iron deficiency, liver disease, haemoglobinopathies, post-splenectomy		Elliptocyte Hereditary elliptocytosis
	Stomatocyte Liver disease, alcoholism		Tear drop poikilocyte Myelofibrosis, extramedullary haemopoiesis
	Pencil cell Iron deficiency		Basket cell Oxidant damage—e.g. G6PD deficiency, unstable haemoglobin
	Echinocyte Liver disease, post-splenectomy, storage artefact		Sickle cell Sickle cell anaemia
	Acanthocyte Liver disease, abetalipoproteinaemia, renal failure		Microcyte Iron deficiency, haemoglobinopathy

# سرعة التثفل

ترتفع سرعة التثفل في العديد من الأمراض أهمها:

- - كل فاقات الدم عدا فاقات الدم المنجلية.
- - الأحماج المزمنة والحادة ( المتلازمات الخمجية).
- - الأمراض المناعية وأمراض الغراء
- - اعتلالات الغلوبينات وحيدة النسيلة ( ورم نقوي متعدد، مرض فالدينشتروم، ابيضاض لمفاوي مزمن)
- - اعتلالات الغلوبينات عديدة النسائل (حمامى عقدة، تشمع الكبد، التهاب الكبد والكلية ، النفروز،التهاب القولون النزفي القرحي...).
- - الأورام الخبيثة عامة
- - الأمراض الرئوية( الحمى الرئوية ، التهاب المفاصل الرئواني، التهاب المفاصل والفقار المقسط...)
- - الارتفاع المعزول بسرعة التثفل.



تنخفض سرعة التثقل في الحالات التالية:

• - فيزيولوجياً : عند الأطفال والولدان

• - في كثرة الحمر البدئية والثانوية

• - فقر الدم المنجلي.

• عوز الفيبرينوجين

# فوائد بزل النقي

- دراسة قوام العظم
- دراسة الكثافة الخلوية
- دراسة النسبة M\E
- دراسة السلاسل الخلوية والتغيرات المورفولوجية
- تحري الخلايا الشاذة والإرتشاح بالأرومات
- دراسة الطفيليات مثل الليشمانيا
- الدراسة المناعية الخلوية للنقي

# استطبابات بزل النقي

- الحالات التي ينقص فيها أكثر من عنصر واحد من عناصر الدم الثلاثة
- الشك بابيضاضات الدم الحادة أو المزمنة
- نقص الصفائح
- الشك بأفة ارتشاحية أو ورمية
- فقر الدم العرطل
- دراسة توزع الحديد

# خزعة العظم

- تستطب في حالات النقي الجاف
- تحري الإنتقال الورمي للعظم
- التصنيف السريري للمفومات وتقييمها الدوري
- الآفات الإرشاحية

## فقر الدم Anaemia

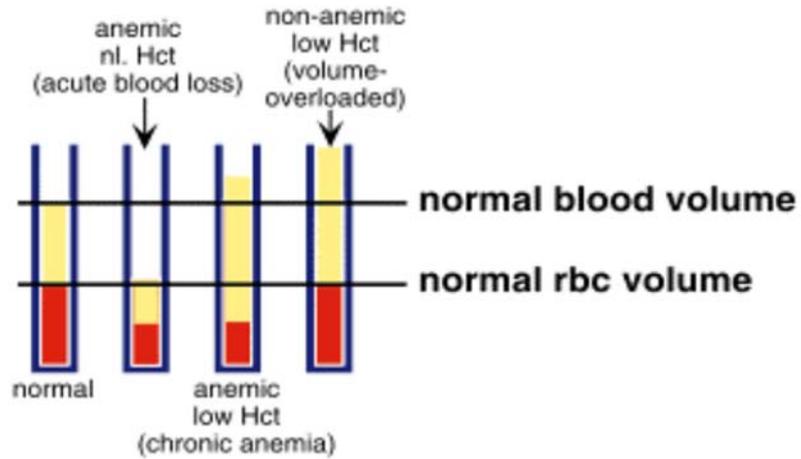
فقر الدم سريريا: هو نقص تركيز الخضاب الجائل الضروري لتحقيق أكسجة نسيجية كافية مما يؤدي لنقص أكسجة نسيجية معمم وتظاهرات سريرية موافقة ، والعرض السريري الأكثر شيوعا هو التعب أو الزلة الجهدية

فقر الدم مخبريا: هو نقص حجم كتلة الكريات الحمر والذي يتظاهر بنقص تركيز الخضاب والهيماتوكريت والكريات الحمر عن الحد الأدنى للقيم الطبيعية تبعا للعمر والجنس :

فيكون الخضاب عند الذكور : أقل من 13,5 غ\دل الإناث : أقل من 11,5 غ\دل حديثي الولادة أقل من 14 غ\دل الكريات الحمر عن 4,5 مليون عند الرجال و3,9 مليون عند النساء

تبدلات تركيز الخضاب بتبدل حجم البلازما :

- في حالات التجفاف يعطي ارتفاع كاذب للخضاب أو يخفي وجود فقر دم
- حبس السوائل عند الحامل يعطي نقص كاذب للخضاب لذلك نقول أن الحامل لديها فقر دم عند هبوط الخضاب عن 11 غ\دل
- بالنزف الحاد ينقص الكريات الحمر والبلازما بنفس الوقت ، لذلك لا تعطي قيم الخضاب أو الهيماتوكريت تقيما دقيقا وتقييم الحالة سريريا ، قد لا نجد فقر دم بعد نزف واضح حتى يعود حجم المصورة إلى الحدود الطبيعية،



يُصنف فقر الدم تبعاً لدرجة التصبغ و حجم الكرية الوسطى MCV إلى ثلاثة أقسام رئيسية وهي:

1- فقر الدم صغير الحجم ناقص الصباغ.

2- فقر الدم سوي الحجم سوي الصباغ

### 3- فقر الدم كبير الحجم سوي الصباغ

#### المظاهر السريرية Clinical features

قد يكون مريض فقر الدم لا عرضياً، ويترافق نقص مستوى الخضاب التدريجي بحدوث معاوضة دموية حركية (ديناميكية) وتحسن قدرة الدم على حمل الأوكسجين؛ فازدياد مستوى 2-3 DPG مما يحرف منحى افتراق الأوكسجين نحو الأيمن ويسمح بسرعة تحرر الأوكسجين في النسج، أما إذا حدث فقر دم سريعاً فقد تصادف أعراض شديدة ولا سيما لدى الكهول وخاصة في حالات النزف المترافقة بصدمة نقص الحجم.

#### الأعراض Symptoms (غير نوعية)

1- تعب عام Fatigue

2- صداع Headache

3- ضعف Faintness

(هذه الأعراض الثلاثة شائعة لدى عامة المصابين)

4- ضيق النفس Breathlessness

5- خناق صدر جهدي Angina of effort

6- عرج متقطع Intermittent claudication

7- خفقان Palpitation

العلامات Signs:

1- شحوب Pallor

2- تسرع قلب Tachycardia

3- نفخة انقباضية Systolic flow murmur

4- قصور قلبي Cardiac failure

أما العلامات النوعية لكل نوع من أنواع فقر الدم فستناقش لدى دراسة كل نوع لاحقاً، ومن هذه العلامات:

1- تقعر الأظافر (تأخذ شكلاً شبيهاً بالملعقة) في فقر الدم عوز الحديد.

2- اليرقان الذي يشاهد في فقر الدم الانحلالي.

3- التشوهات العظمية التي تشاهد في التلاسيما الكبرى.

4- قرحات الساق المشاهدة في فقر الدم المنجلي.

### الاستقصاءات Investigations

آ- الدم المحيطي Peripheral blood :

يجب أن تدرس قيم الخضاب المنخفضة دائماً بالترابط مع :

1- تعداد عناصر الدم الثلاث

3- تعداد الشبكيات (تعطي فكرة عن فعالية النقي).

4- لطاخة الدم المحيطية: لدراسة عناصر الدم

ب- النقي Bone marrow: يهدف فحص النقي إلى تحري أسباب الشذوذات الموجودة في الدم المحيطي

طرق الحصول على نقي العظم .

1- الرشف (البزل) Aspiration

الموقع : الشوك الحرقفي الخلفي العلوي ، عظم القص، الظنوب ، ونتحري به :

1- القساوة العظمية

2- قوام مادة النقي وعدد محاولات البزل للحصول على مادة النقي أو كون البزل جاف

3- خلوية النقي

4- نموذج تكون الدم ( سوي الأرومات ، كبير الأرومات )

5- خلوية الجمل الدموية المختلفة

6- غزو النقي

7- مخازن الحديد

كذلك يمكن إجراء فحوص نوعية كدراسة الصيغة الصبغية الخلوية والمورثية والتنميط المناعي ودراسة تثبيط الذي اوكسي يوريدين والزرورع الجرثومية ..

2- النقب (الخرع) Trepine

الاستطبايات :

- بزل جاف لنقي العظم.

- إعطاء صورة أفضل عن الخلوية مثال (فقر الدم اللامنع).

- تحري الإنتقالات الورمية والتصنيف السريري للمفومات

- إجراء التلويينات المناعية والنوعية.
- الموقع: الشوك الحرقفي الخلفي العلوي.

#### فقر الدم صغير الخلايا Microcytic anaemi

- 1- فقر الدم بعوز الحديد
- 2- فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة
- 3- فقر الدم بالأرومات الحديدية
- 4- التلاسيما

#### فقر الدم بعوز الحديد : Iron- Deficiency Anemia

يعرف فقر الدم بعوز الحديد أنه عجز عن تكوين عدد كاف وسوي من الكريات الحمر بسبب نقص الحديد الضروري لتكوين الهيموغلوبين.

لا يدل نقص الحديد بالضرورة على فقر الدم بعوز الحديد فهو يدل على نضوب المدخرات ( مخازن الحديد) وفي هذه المرحلة يبقى تركيز الحديد في المصل والخضاب طبيعى. ويمكن أن يكون الحديد ناقصاً والخضاب زائد كما في حالات إحصار الدم

إن أهمية الحديد ليس فقط ضرورياً لتشكيل الكريات حمر وإنما عامل مساعد في 60 ٪ من الأنزيمات وخاصة المعتمدة على وجود عنصر الحديد فيها :

أ – حلقة كربس .

ب- ستيو كروم C والسيتو كروم أو كسيداز .

ج- Succinil dehydrogenase .

- الأمر الذي يؤدي إلى نقص تحمل الجهد و حتى في حالة غياب تطور فقر الدم

- يظهر لدى بعض مرضى عوز الحديد أعراض عصبية ( خدر ونمل ) .

- لوحظ عند الأطفال انخفاض التركيز والاستجابة على المحرض الحسي .

- قد تظهر كل هذه الأعراض في مرحلة عوز الحديد وقبل تطور فقر دم .

- تحسن الأعراض السريرية لمريض فقر الدم بعوز الحديد قبل ان ترتفع أرقام الخضاب

## استقلاب الحديد : Iron metabolism :

زيادة الحديد تشكل سمية عالية لان الجسم لا يملك الآليات التي تنظم اطراح الحديد ، لذلك يوجد مراقبة شديدة على امتصاصه من الامعاء فيزداد الامتصاص عندما يكون مخزونه قليلا أو عندما يكون هناك حاجة له لزيادة نشاط الجملة الحمراء

يحتوي الغذاء الطبيعي في الغرب على حوالي 10-20 ملغ حديد في اليوم يمتص منها 5-10%. بشكل طبيعي يرجع الحديد في الاثنى عشري إلى شكل فيروز ( $Fe^{2+}$ ) بواسطة السيتوكروم b الاثنى عشرية قبل أن يرتبط الى ناقل المعادن ثنائية التكافؤ  $divalent\ metal\ transporter\ DMT$  على غشاء لمعة الأمعاء في الخلايا المعوية الاثنى عشرية . ويقبض على الحديد داخل الخلايا بخزنه بشكل مباشر كفيريتين ( والذي يمكن أن يفقد بتوسف الغشاء المخاطي المعي ويطرح مع البراز )

أو يؤكسد إلى شكل فيريك بواسطة البروتين العابر للغشاء hephaestin وينقل للبلازما بواسطة جزيء فيروبورتنين على الجهة القاعدية للخلية المعوية . الحديد في البلازما يربط الناقل الترانسفيرين الذي يوصل الحديد الى الجملة الحمراء في نقي العظام

وهنا يدخل خلايا الجملة الحمراء متفاعلا مع مستقبل الترانسفيرين السطحي . ترفع الكريات الحمراء في نهاية حياتها من الدوران بواسطة بالعات الجملة الشبكية البطانية ويخضع الهيم الى اعادة تدوير للاستفادة من الحديد الموجود في حلقة الهيم الذي يرتبط الى الترانسفيرين ليعاد الى نقي العظم ويخزن كفيريتين

نقاط تفتيش عديدة تعمل خلال هذه العملية . القبض على الحديد داخل الخلية المعوية الاثنى عشرية يمكن أن تتأثر بواسطة ضغط الاوكسجين الموضوعي لتصنيع DMT . انتاج DMT يتأثر بشكل مباشر بواسطة الحديد .....

انتقال الحديد من الخلية المعوية الى الدوران يراقب بواسطة هرمون هيبسيدين .

هذا البروتين ينتج من الكبد ويرتبط إلى الفيروبورتنين ويمنع تدفق الحديد من الخلية المعوية وبالتالي تتوسف الخلية ويطرح معها الحديد الى البراز

انتاج الهيبسيدين ينظم بواسطة آليات متعددة . عندما يزداد حمل الحديد فإن الترانسفيرين يعطي علامات تزيد انتاج الهيبسيدين وهكذا ينقص الحديد الممتص من الأمعاء . وعلى العكس نقص الاكسجة عامل نقص انتاج الهيبسيدين ، كما في فرط نشاط الجملة الحمراء . في هاتين الحالتين نقص الهيبسيدين سوف يؤدي لزيادة امتصاص الحديد

بالمختصر بالرغم من أن الكهول لديهم مخزون حديد طبيعي من الحديد فإنهم يمتصون حوالي 5-10% من واردتهم الغذائي وهو خاضع لاختلافات مهمة استجابة للحاجة الفيزيولوجية . الهيبسيدين هو المنظم الأهم في هذه الحديثة .

من أين يأتي الحديد اللازم لتصنيع الخضاب في الكريات الحمراء الجديدة

القسم الأعظم من هذا الحديد يأتي من إعادة تدوير الكريات الحمراء التي انتهى عمرها وتخربت في النسيج الشبكي البطاني وتم المحافظة على حديدها ، أما الكمية الصغيرة المتبقية فهي تأتي من الغذاء .

يحتوي الغذاء نوعين من الحديد

1- الحديد الهيمي : يعبر جدار الخلية مع الأمعاء بسهولة محمول على البروتين الحامل للهيم ( Haem carrier protein HCP ) ويشكل هذا الحديد 10% فقط من الحديد الغذائي

2- حديد غير هيمي : وهو من منشأ نباتي تساهم المعدة بامتصاصه من خلال حمض كلور الماء الذي يخلص الحديد من الأطعمة غير الهيمية . لذلك يكون امتصاص الحديد من العفج وبداية الدقاق حيث حموضة المعدة موجودة

هذا الحديد يكون ثلاثي التكافؤ فهو يحتاج للفيتامين C حتى يرجع الى شكله الثنائي ويكون قابل للإمتصاص ، حيث يعبر عشاء الخلية بواسطة الناقل ( Divalent Metal Transporter ) وهو يرتبط بكل المعادن ثنائية التكافؤ والتي يمكن أن تنافس الحديد بالدخول كما هو الحال بالكالسيوم ، لذلك لا ينصح بتناول الأغذية الحاوية على الكلس مع الحديد

بعد دخول الحديد بكلا شكله الى الخلية البطانية يتحول لشكل ثلاثي و يرتبط بالفريتين وهنا حسب حاجة الجسم تدخل الكميات اللازمة للجسم عبر الناقل ( Ferroportin (FP

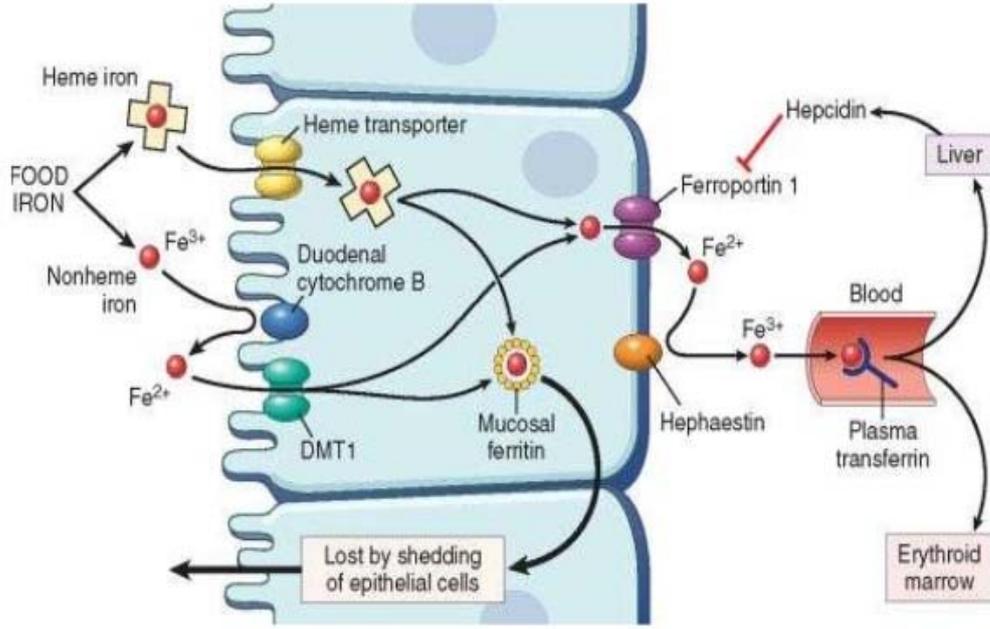
هناك بروتين مكتشف حديثا ينظم عملية انتقال الحديد يدعى هيبسيدين Hcpidin يمنع دخول الحديد للجسم كذلك يمنع خروج الحديد من الخلية البالعة

يحدث الامتصاص المحدد للحديد في كل مستويات الطريق المعوي لكنه أكثر فاعلية في العفج duodenum ويجب أن يكون الحديد اللاعضوي بشكل ثنائي التكافؤ ليحدث الامتصاص مع أن الهيم يمتص مع جزئه الحديدي ferric.

وعند الأشخاص السليمين يمتص حوالي 10 ٪ من حديد القوت وهذا المقدار في الرجل هو حوالي 1مغ يوميا. ونظرا لعدم وجود جهاز اطراح فإن تنظيم كمية الحديد تعتمد على تنظيم الإمتصاص

وتزداد نسبة الحديد الممتصة في حال وجود عوز حديد أو تسارع تكوين الكريات الحمر وينقص عندما يوجد نقص تنسج نقي العظم Bone marrow hypoplasia.

للتعويض عن فقدان اليومي لحوالي 25مل من الكريات الحمر ، إن حوالي 20مغ من الحديد المطلوب تأتي من تقويض الهيموغلوبين أما البقية فتأتي من مخازن الحديد أو الحديد الممتص.



DUODENAL EPITHELIAL CELL UPTAKE OF HEME AND NONHEME IRON.

– أجزاء الحديد : Iron compartments

1- الهيموغلوبين : Hemoglobin

يحتوي الهيموغلوبين بشكل طبيعي على الجزء الأكبر من الحديد في الجسم، لدى البالغ هو حوالي 3 غرام ويتغير جزئياً بحسب الجنس وحجم الجسم.

2- الحديد المخزون : Storage iron

يوجد الحديد المخزون بشكلين أحدهما فيريتين Ferritin والآخر هيموسيدرين Hemosidrine ، ويحتوي الجزء المخزون في الرجل بشكل طبيعي حوالي 1000مغ من الحديد بينما يكون مخزون الحديد متغيراً تماماً لدى المرأة فهو يتراوح من 0 إلى 500مغ.

3- الحديد المنقول : Transport iron

وهو الحديد المرتبط بالترانسفيرين Transferrin في البلازما و يقدر جزء الحديد المنقول بقياس تركيز حديد المصل ويقدر تركيز الترانسفيرين في البلازما غالباً بقياس الاستطاعة الكلية الرابطة للحديد (Total Iron Binding Capacity ( TIBC). يشكل جزء الحديد المنقول بشكل طبيعي 3 مغ من الحديد تقريباً

4- حديد الميوغلوبين : Myoglobin iron

تحتوي الخلايا العضلية الهيكلية والقلبية على الميوغلوبين ويكون مقدار الحديد في هذا الجزء في الحالة الطبيعية حوالي 130 مغ .

5- حديد الأنسجة الأخرى:

يدل حديد الأنسجة الأخرى على الحديد الذي يشكل جزءاً من الأنزيمات ، السيتوكرومات، وبشكل طبيعي فإن بضعة ميلليغرامات من الحديد ترتبط بأنزيمات وسيتوكرومات متنوعة وحوالي 2/1 أنزيمات حلقة كريبس Krebs cycle تحتوي الحديد أو تحتاجه كعامل مساعد .cofactor

إن العديد من هذه الأنزيمات تصبح منضوبة الحديد تماماً في الحال مما يفسر بعض التأثيرات السريرية لنقص الأوكسجين الناتج عن فقر الدم.

6- الجمعية القلقة: Labile pool

إن جمعية الحديد القلقة غير محددة تشريحياً أو وظيفياً ، تحتوي جمعية الحديد القلقة تقريباً 80 مغ من الحديد.

- مصادر الحديد: Source of iron

- تتضمن الأغذية الغنية نسبياً بالحديد: الكبد، المحار(Oysters) ، البقول، لحم البقر، الحمل، الخنزير، الدواجن، والسماك كلها مصادر غير كافية للحديد. وإن الحبوب (cereals) حتى ولو كانت غنية بالحديد فإن تزويدها بحديد قابل للامتصاص بشكل قليل ( معظمه يخلب (chelated) من قبل الفيتات phytates في الحبوب )

انتشار نقص الحديد :

- ينتشر نقص الحديد بين المجموعات السكانية التالية:

أ- الأطفال : يصادف بكثرة عندهم عندما يكون الوارد الغذائي غير قادر على متطلبات حاجات النمو وخاصة بوجود بعض العادات الغذائية السيئة مثل تناول الشاي بعد الطعام الذي يقود إلى عدم امتصاص الحديد حيث يتنافس مع الحديد على مستقبلات الحديد لذلك ينصح بعدم تناول الشاي خلال 2-3 ساعة بعد الطعام .

ب - النساء : نتيجة النزوف التناسلية الغزيرة والولادات المتكررة حيث تفقد المرأة بدم الطمث 30ملغ/ شهرياً و كل حمل يستهلك حوالي 700-600 مغ من مخزون الجسم بالإضافة إلى 1 ملغ يومياً في فترة الإرضاع ومن الجدير بالذكر أن فقر الدم عند الأم لايؤثر على الجنين الذي يأخذ حاجته من الحديد بشكل نقل فاعل على مستوى المشيمة.

ج -الفقراء: يسبب سوء التغذية ونقص الوارد من الحديد.

د- المتبرعون بالدم الدائمون : Regular blood donors

يستنزف حديدهم بشكل شائع مالم يأخذوا إضافات حديدية .

-أسباب نقص الحديد: Causes of deficiency

كيف يحدث فقر الدم بعوز الحديد :

عوز الحديد ينشأ في أي من الحالات الثلاث التالية

1- الغذاء يحتوي كميات ضئيلة من الحديد لا تفي للحاجة الفيزيولوجية

2- سوء امتصاص الحديد من الاثني عشري

3- زيادة فقد الحديد من خلال النزف مثلا

عوز الحديد غير نادر في الاطفال الذين يتلقون الحليب غير المدعوم أو الذين يقتصرون على الأرضاع أكثر من ستة أشهر . وبشكل مشابه في زيادة الحاجة للحديد في الاطفال خلال فترة النمو وعند النساء في سن النشاط التناسلي اذا كان الغذاء فقير بالحديد

ترتفع الحاجة الفيزيولوجية بشكل جوهري للحديد خلال الحمل ، وعوز الحديد يكون شائع هنا

الحديد أكثر جاهزية للإمتصاص في شكله الهيمي من الحديد غير الهيمي يمكن أن يكون مرتبط بالفيتات والفوسفات الموجودة أيضا في الغذاء

التغذية النباتية تحتوي بشكل خاص الحديد غير الهيمي لذلك تميل لاحداث عوز حديد غذائي المنشأ

حمض كلور الماء المعدي مطلوب لارجاع الفريك الى فيروز لحدوث امتصاص فعال . لذلك استئصال المعدة الجزئي او الكامل يمكن أن يسبب عوز حديد من خلال فقد حمض كلور الماء . المركبات المضادة للحموضة تعمل بشكل مشابه في حالات الاستعمال المديدة لمثبطات مضخة البروتون مثل الامبرازول الذي يمكن أن يختلط بشكل نادر بعوز الحديد .

الأمراض في الإثني عشري كالداء الزلاقي يمكن أن يثبط امتصاص الحديد في حمية جيدة الحديد

على كل حال فقدان الدم يبقى السبب الأكثر لعوز الحديد

عند النساء في سن النشاط التناسلي يبقى النزف الطمثي هو الاكثر أهمية . أما في النساء بعد سن النشاط التناسلي وعند الرجال فإن النزف الهضمي هو التفسير الاهم لعوز الحديد لذلك يجب اجراء التقييم لامراض المعدة والكولون بما فيها الخباثات

- يمكن أن تؤدي أورام المثانة أو الكلية إلى بيلة دموية هامة مستمرة وتلك يمكن أن تكون عيانية أو مجهرية.

- إن فقر الدم بعوز الحديد قد يحدث نتيجة بيلة الخضاب الليلية الاشتدادية التي لا تكون البيلة الخضابية واضحة فيها ( الثفالة البولية طبيعية )، لكن اختبار الأورثوتوليدين إيجابي غالباً.

- إن البيلة الخضابية التي تقود إلى نقص حديد يمكن أن تنتج أيضاً من الانحلال الدموي داخل الأوعية الناشء عن صمام أبهري بديل معيب أو الرقعة الحاجزية بين البطينية ( نادراً من شدوذات داخل قلبية أو صمامية ).

المظاهر السريرية : بالإضافة لأعراض فقر الدم العامة ، تحدث تبدلات خلوية نتيجة نقص الحديد

- 1- تقصف الأظافر
- 2- تقعر الأظافر
- 3- ضمور الحليمات اللسانية
- 4- التهاب زاوية الفم
- 5- تقصف الأشعار
- 6- عسر البلع والتهاب اللسان (يلومرفنسون )
- 7- شهوة الطين
- 8- ضخامة الطحال وتشاهد في 10% من الحالات وخاصة عند الأطفال

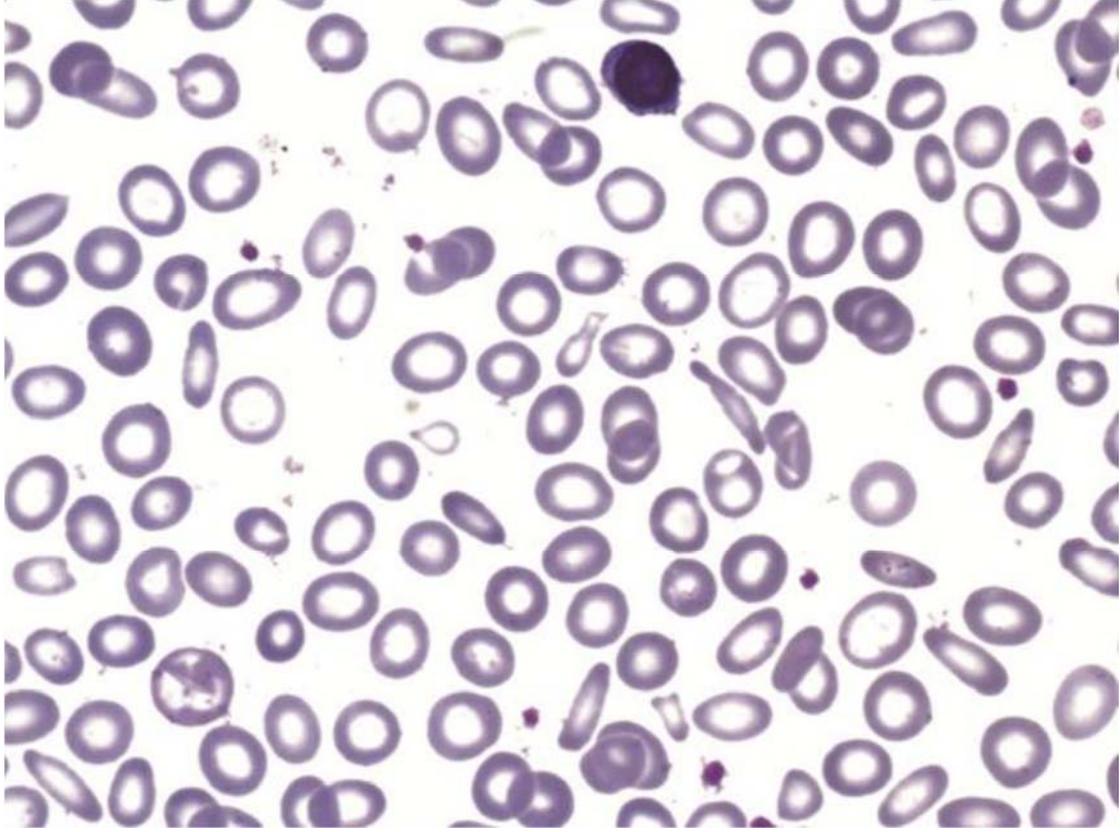
المظاهر المخبرية :

- تعداد الدم :

- تعداد الكريات البيض بتعداد طبيعي أو على الحد الأدنى الطبيعي .
- تعداد الكريات الحمر منخفضة العدد ، انخفاض الخضاب و الهيماتوكريت و المناسب ( MCV , MCH , MCHC ) .
- الصفيحات الدموية بتعداد طبيعي أو مرتفع .

- ينخفض حديد المصل ، سعة الترانسفيرين الرابطة للحديد ( TIBC ) مرتفعة بينما يكون مستوى فريتئين المصل منخفضاً ، ونسبة إشباع الترانسفيرين منخفضة .

- اللطاخة المحيطية : تظهر كريات حمر صغيرة الحجم ناقصة الصباغ ، مع اختلاف في الشكل وقد يشاهد اختلاف في الحجم . تشاهد كريات عسوية ، هدفية . هذه الصورة النمطية لا تشاهد في أكثر من ثلث إلى نصف الحالات كما هو مشاهد في اللطاخة أدناه



التشخيص التفريقي لفقر الدم صغير المناسب:

- فقر دم بعوز الحديد.
- الانسمام بالرصاص.
- فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة ( يكون TIBC و Fe منخفضان).
- التلاسيميا.
- فقر الدم بالأرومات الحديدية.

المعالجة:

- 1- يجب أن يحدد سبب عوز الحديد.
- 2- يجب أن يزال السبب ويصحح مثلاً بتغيير الغذاء عند الطفل المغذى بالحليب، الحليب فقير جداً بالحديد وإذا كان الدم يضيع فيحدد موقع وطبيعة الآفة التشريحية ويعالج سبب النزف.

3- تقديم المعالجة الفعالة لفترة زمنية كافية .

4- تصحيح العادات الغذائية الخاطئة كتناول الشاي بعد الطعام .

5- المعالجة بمركبات الحديد الفموية وتتضمن:

أ- الحماية الغنية بالحديد وحدها لا تكفي

ب- أملاح الحديد هي الأرخص والأكثر أماناً

ج - إعطاء الحديد العنصري بمقدار 150-200 ملغ موزعة على 3 جرعات على معدة فارغة قبل ساعة من الوجبة الغذائية

- التأثيرات الجانبية: عدم التحمل - الإمساك - الإسهال - الطعم المعدني وهذا يتطلب:

تخفيض الجرعة اليومية الكلية، تغيير مستحضر الحديد الفموي وإلا نلجأ إلى الطريق الوريدي  
تقدر الاستجابة كما يلي:

1- يصلح نصف تركيز الهيموغلوبين المفقود خلال 18 يوم

2- يعود الهيموغلوبين إلى المستوى الطبيعي خلال 2-4 أشهر

- قد لا تفيد المعالجة الفموية بالحديد في الحالات التالية :

1. عدم التحمل.

2. قطع جزئي للمعدة ( سوء امتصاص ).

3. تنشؤ هضمي نازف ( استمرار النزف ).

4. وجود الديدان في الأمعاء.

5. الإصابة بالهيكلوباكتري غير المعالجة.

- في الحالات السابقة يعطى الحديد الوريدي (venofer) حيث يتم تسريبه بمحلول ملحي.

6- العلاج الجراحي : للآفة النازفة كالبوليبيات أو النواسير أو البواسير أو غيرها.

7- الإستشارة النسائية.

فقر الدم بالأرومات الحديدية Sidroblastic anaemia

قد يكون فقر الدم بالأرومات الحديدية اضطراباً وراثياً أو مكتسباً، ويشخص بوجود فقر دم معنّد مع كريات حمر ناقصة الصباغ في لطاخة الدم المحيطي وفرط حديد النقي، ويعدّ وجود

الأرومات الحديدية حلقيه في نقي العظم علامة واسمة لفقر الدم بالأرومات الحديدية، ويتراكم الحديد دون نظام في متقدرات الأرومات الحمر نتيجة اضطراب تكوّن الخضاب، وتتشكل حلقة من حبيبات الحديد حول النواة ترى بوساطة ارتكاس بيرلز.

تكون اللطاخة الدموية مزدوجة الشكل (صورة الدم ثنائي الشكل كريات سوية الحجم سوية الصباغ وكريات صغيرة الحجم ناقصة الصباغ) وقد وجد أن الخلل في النمط الوراثي لفقر الدم بالأرومات الحديدية يكمن في بنية حمض دلثا أمنيوليفولينيك  $\delta$ -aminolaevulinic acid ((ALA)) والأنزيم المرتبط بالبروكسيدين المسؤولين عن اقتران الغليسين وحمض السوكسينيك كخطوة أولى في سبيل تركيب الهيم، ويعدّ الشكل البدئي المكتسب من فقر الدم بالأرومات الحديدية أحد اضطرابات عسر تنسج النقي، ويوضّح الجدول ( 5 ) تصنيف أسباب فقر الدم بالأرومات الحديدية.

تصنيف أسباب فقر الدم بالأرومات الحديدية

وراثي:

مرتبط بالصبغي X ينتقل عن طريق الإناث.

مكتسب:

بدئي : أحد تناذرات عسر تنسج النقي.

ثانوي:

الاضطرابات الأخرى لعسر تنسج النقي.

الأدوية كالايزونيازيد.

الكحول.

الرصاص

قد يستجيب بعض المرضى لإيقاف الكحول أو الأدوية المسببة، وقد تستجيب بعض الحالات ولا سيما الحالات الوراثية لتطبيق البيروكسيدين

التسمم بالرصاص Lead poisoning :

يدرس التسمم بالرصاص في قسم الطب المهني؛ لذلك نبين هنا الموجودات الدموية المميزة فقط:

1- فقر الدم بالأرومات الحديدية: وينجم عن تثبيط الرصاص لعدة أنزيمات ضرورية لتكوين الهيم كجملة حمض ايبسيلون أمنيوليفولينيك (ALA)  $\delta$ -aminolaevulinic acid).

2- فقر دم انحلالي: ويكون خفيفاً عادة ينجم عن أذية غشاء الكرية الحمراء.

3- وجود الكريات الحمر المرقطة (مبكرة): يظهر في لطاخة الدم المحيطي كريات حمر ذات جزئيات زرقاء ملونة؛ إذ يؤدي تثبيط الرصاص للبريميدين-5-نكليوتيداز الضروري لتبديد الـ RNA إلى تكدسه فتتكون بقع زرقاء منتشرة تشاهد داخل الشبكيات في اللطاخة المحيطية.

### فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة Anaemia of chronic disease

أشيع أنماط فقر الدم ولا سيما لدى مرضى المستشفيات، ويحدث لدى المصابين بالأخماج المزمنة (مثل التهاب الشغاف الخمجي والتدرن وذات العظم والنقي) في الدول النامية ولدى مرضى الآفات الالتهابية المزمنة (مثل الداء الرثياني والذئبة الحمامية الجهازية ومتلازمة الألام العضلية الرثوية المتعددة)، ويشاهد كذلك لدى مرضى الآفات الخبيثة، وفي هذه الحالات يكون هناك نقص في تحرر الحديد من النقي إلى الأرومات الحمر الناضجة، ويتناقص عمر الكريات الحمر، وتتنقص استجابة الاريتروبيوتين لفقر الدم، ولا تزال الآلية المرضية المسؤولة عن التبدلات أنفة الذكر غير واضحة حتى الآن؛ ولكن يبدو أنها ناجمة عن الوسائط الالتهابية كالـ IL-1 والعامل المنخر للورم والانتروفرون و اللاكتوفيرين والهيبسيدين.

ينقص مستوى الحديد المصلي والسعة الرابطة عادة، أما مستوى الفيرتين المصلي فيكون طبيعياً أو زائداً بسبب الحدئية الالتهابية، ويمكن كشف وجود الحديد في النقي عادة بيد أنه لا يشاهد في الأرومات الحمر الناضجة؛ لذلك لا يستجيب أولئك المرضى لإعطاء الحديد.

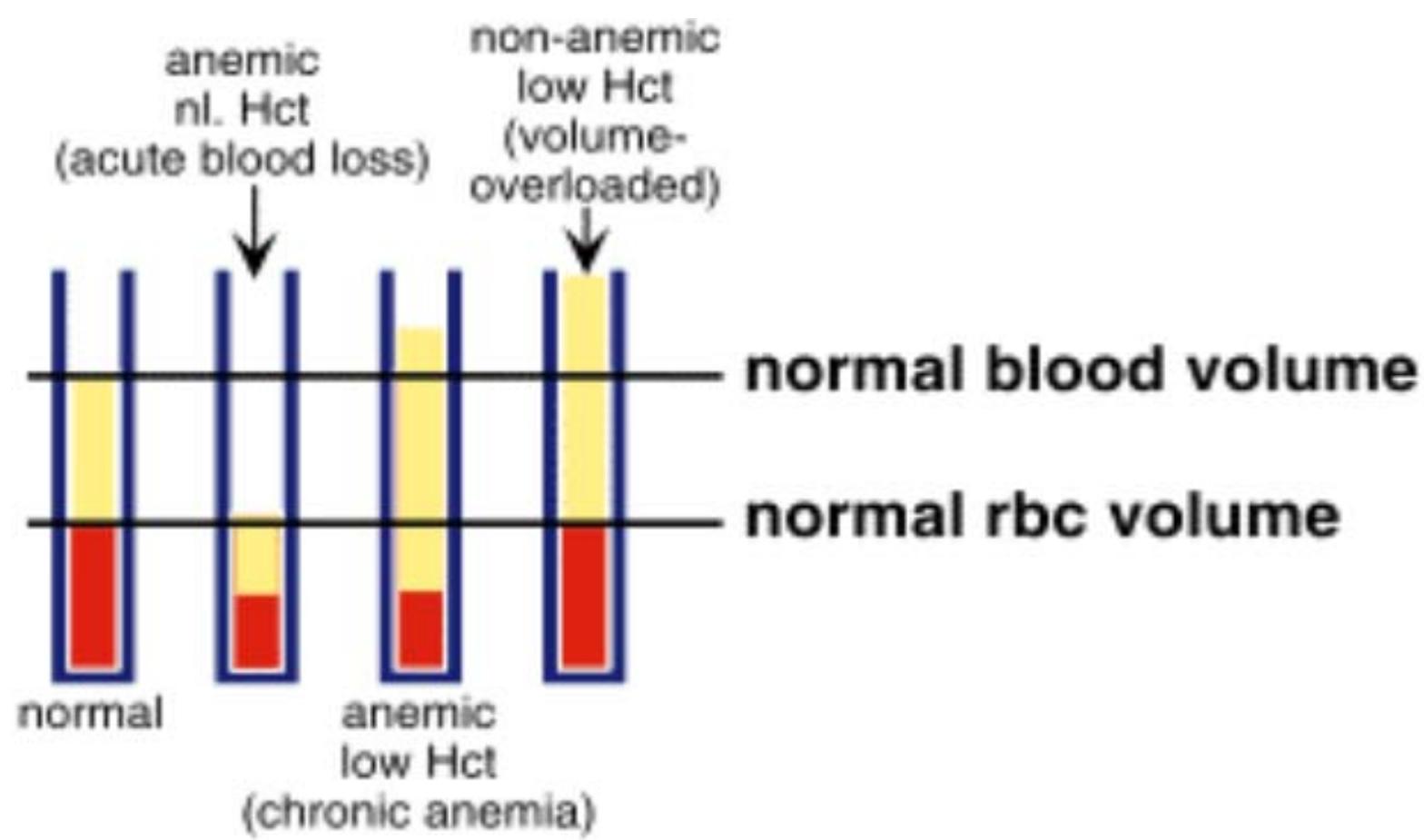
### فقر الدم سوي الخلايا Normocytic anaemia

يشاهد فقر الدم سوي الصباغ سوي الخلايا مرافقاً للأمراض المزمنة وبعض آفات الغدد الصم كقصور النخامى و قصور الدرق و قصور الكظر وفي بعض الاضطرابات الدموية كفقر الدم اللاتنسجي وبعض أنواع فقر الدم الانحلالي، كذلك يمكن أن يشاهد فقر الدم سوي الخلايا في حالات فقد الدم (النزف).

والعلاج هنا بإصلاح المرض الأصلي

# فقر الدم

- سريريا: هو نقص تركيز الخضاب الجائل الضروري لتحقيق أكسجة نسيجية كافية
- مخبريا: هو نقص تركيز الخضاب والكريات الحمر عن الحد الأدنى للقيم الطبيعية تبعا للعمر والجنس
- الذكور : أقل من ١٣,٥ غ ادل الإناث : أقل من ١١,٥ غ ادل حديثي الولادة أقل من ١٤ غ ادل
- وعدد الكريات الحمر عن ٤,٥ مليون عند الرجال و٣,٩ مليون عند النساء



- يُصنّف فقر الدم تبعاً لدرجة التصبغ و حجم الكرية الوسطى MCV إلى ثلاثة أقسام رئيسية وهي:
  - ١- فقر الدم صغير الحجم ناقص الصباغ.
  - ٢- فقر الدم سوي الحجم سوي الصباغ
  - ٣- فقر الدم كبير الحجم سوي الصباغ

# المظاهر السريرية لفقر الدم

- تختلف الأعراض حسب حدة حدوث فقر الدم
- أعراض غير نوعية : صداع ، تعب ، ضعف
- أعراض نوعية : ضيق النفس ، خناق صدر جهدي ، عرج متقطع ، خفقان

# العلامات

- - شحوب Pallor
- -تسرع قلب Tachycardia
- -نفخة انقباضية Systolic
- flow murmur
- -قصور قلبي Cardiac
- failure
- - تقعر الأظافر (تأخذ شكلاً شبيهاً بالملعقة) في فقر الدم عوز الحديد.
- - اليرقان الذي يشاهد في فقر الدم الانحلالي.
- - التشوهات العظمية التي تشاهد في التلاسيميا الكبرى.
- - قرحات الساق المشاهدة في فقر الدم المنجلي.

التشوهات العظمية في التلاسيميا



قرحات الساقين في فقر الدم المنجلي



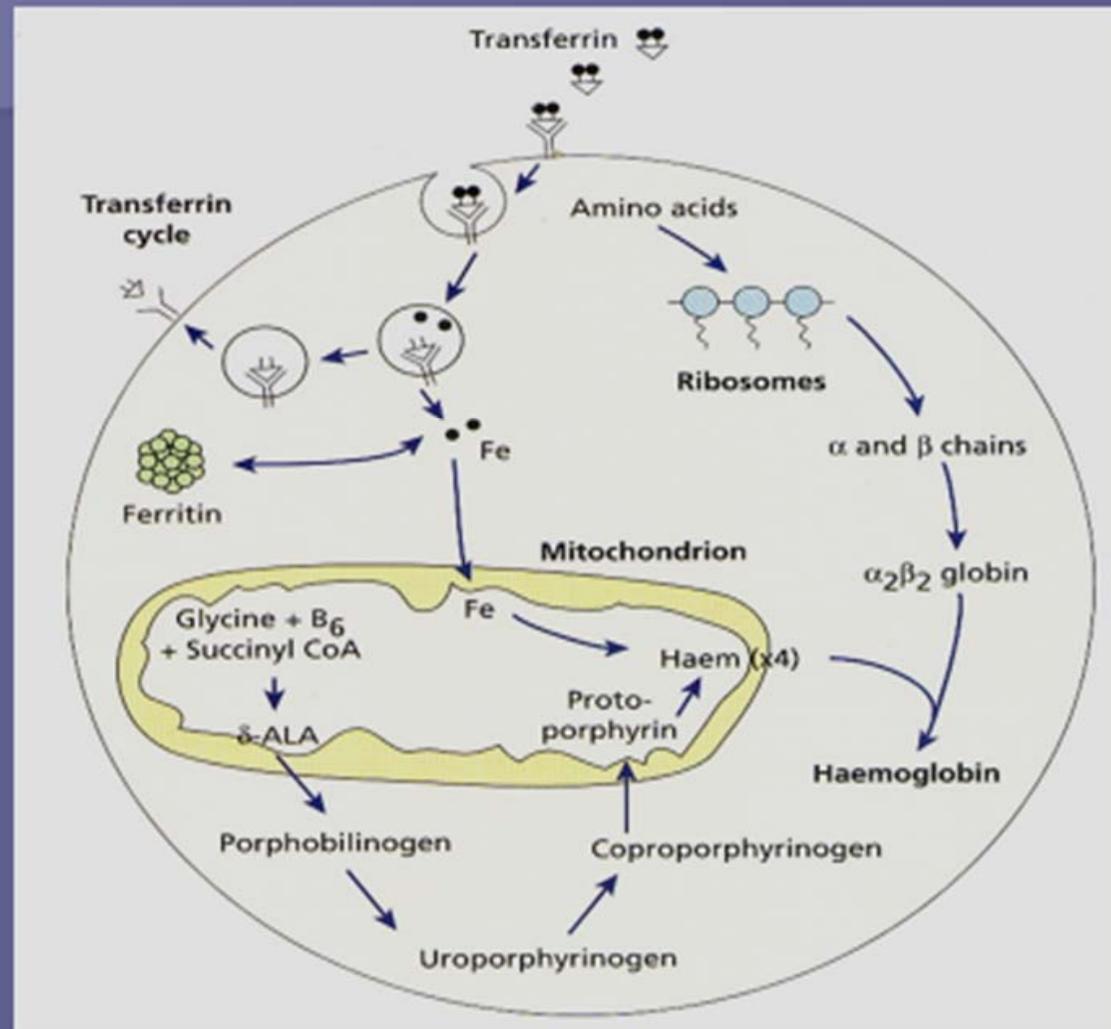
# الإستقصاءات

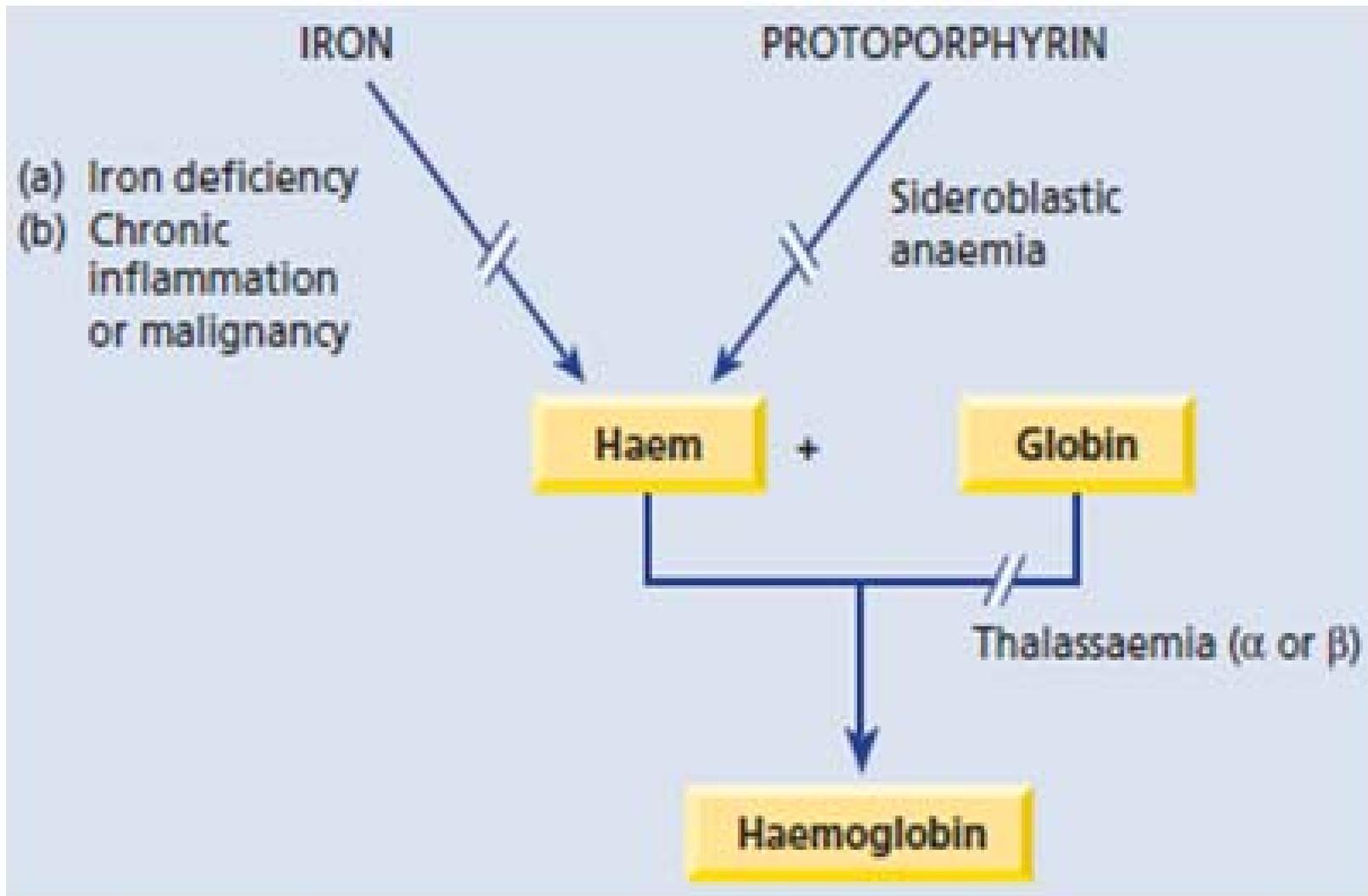
- الدم المحيطي : ندرس نقص الخصاب بالتوازي من دراسة عناصر الدم الثلاث ، الشبكيات ، لطاخة الدم المحيطي
- نقي العظم لتفسير الشذوذات المشاهدة في الدم المحيطي

# طرق الحصول على نقي العظم

- الرشف Aspiration
- ١- القساوة العظمية
- ٢- قوام مادة النقي وعدد محاولات البزل للحصول على مادة النقي أو كون البزل جاف
- ٣- خلوية النقي
- ٤- نموذج تكون الدم (سوي الأرومات ، كبير الأرومات )
- ٥- خلوية الجمل الدموية المختلفة
- ٦- غزو النقي
- ٧- مخازن الحديد
- النقب (الخزغ) Trepine
- - بزل جاف لنقي العظم.
- - إعطاء صورة أفضل عن الخلوية مثال (فقر الدم اللامصنع).
- - تحري الإنتقالات الورمية والتصنيف السريري للمفومات
- - إجراء التلويينات المناعية والنوعية

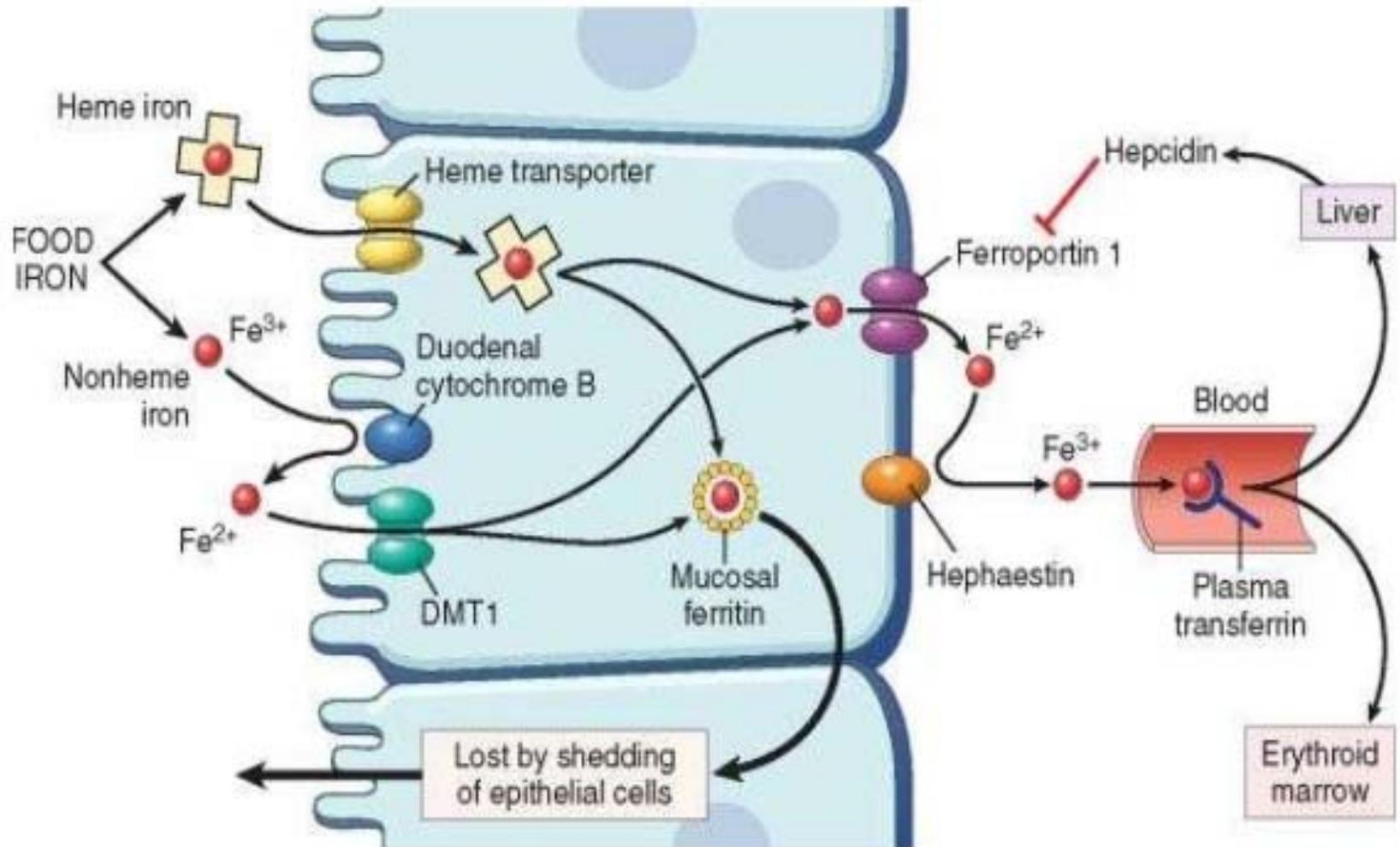
# Synthesis of Haemoglobin





## فقر الدم بعوز الحديد : Iron- Deficiency Anemia

- يعرف فقر الدم بعوز الحديد أنه عجز عن تكوين عدد كاف وسوي من الكريات الحمر بسبب نقص الحديد الضروري لتركيب الهيموغلوبين.
- نقص مخازن الحديد هي أول التظاهرات ولا تعني بالضرورة وجود فقر دم
- الهيموغلوبين ليس البروتين الوحيد المعتمد على الحديد



**DUODENAL EPITHELIAL CELL UPTAKE OF HEME AND NONHEME IRON.**



## أجزاء الحديد

- الهيموغلوبين Hemoglobin حوالي ٣ غ
- الحديد المخزون : Storage iron من صفر – ١ غ
- الحديد المنقول: Transport iron: ٣ ملغ
- حديد الميوغلوبين: Myoglobin iron: ١٣٠ ملغ
- حديد الأنسجة الأخرى
- الجمعية القلقة: Labile pool ٨٠ ملغ

# مصادر الحديد

- اللحوم والمحار
- الخضار
- الحبوب : امتصاص الحديد الموجود فيها ضعيف لوجود الفيتات في قشرتها

ينتشر عوز الحديد في المجموعات التالية :

- الأطفال
- النساء في سن النشاط التناسلي
- الفقراء
- المتبرعون بالدم

# اسباب عوز الحديد نقص الوارد للجسم

## سوء الأمتصاص

- أمراض العفج
- غياب حموضة المعدة
- مواد خالبة كالسيوم - فيتامينات - تانسيدي

## الحمية

- الرضع
- سوء التغذية
- المجاعة

# زيادة الحاجة

## فيزيولوجيا

- الولدان بمختلف أعمارهم
- النساء في سن النشاط التناسلي

## مرضي

- النزف
- النزف الطمئي
- دودة الأنكلستوما

# المظاهر السريرية

- تبدلات الأظافر وتقصف الأشعار
- ضمور الحليمات اللسانية
- التهاب زاوية الفم
- عسر البلع والتهاب اللسان ( بلומר فنسون )
- شهوة الطين و الثلج
- ضخامة الطحال

تبدلات الأظافر



تشقق الصوارين وضمور الحليمات اللسانية



# المظاهر المخبرية

التعداد العام

تعداد البيض طبيعي أو ضمن الحد الأدنى للطبيعي

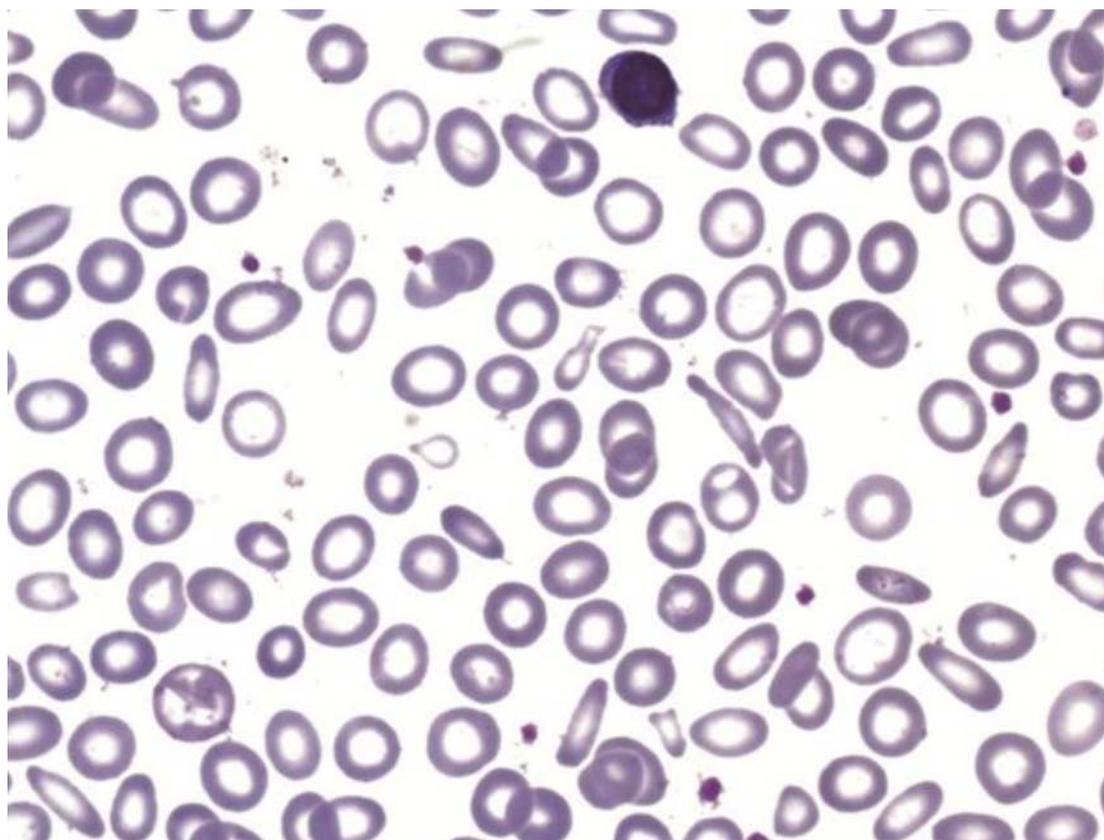
انخفاض تعداد الحمر والهيماتوكريت والمناسب

تعداد الصفيحات مرتفع أو طبيعي

ينخفض حديد المصل والفريتتين ونسبة اشباع الترانسفيرين في

حين ترتفع السعة الرابطة للحديد

# لطاخة الدم المحيطي



# التشخيص التفريقي لفقر الدم صغير المناسب

- فقر الدم بعوز الحديد
- فقر الدم أرومات الحديد والإنسام بالرصاصة
- فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة
- التلاسيميا

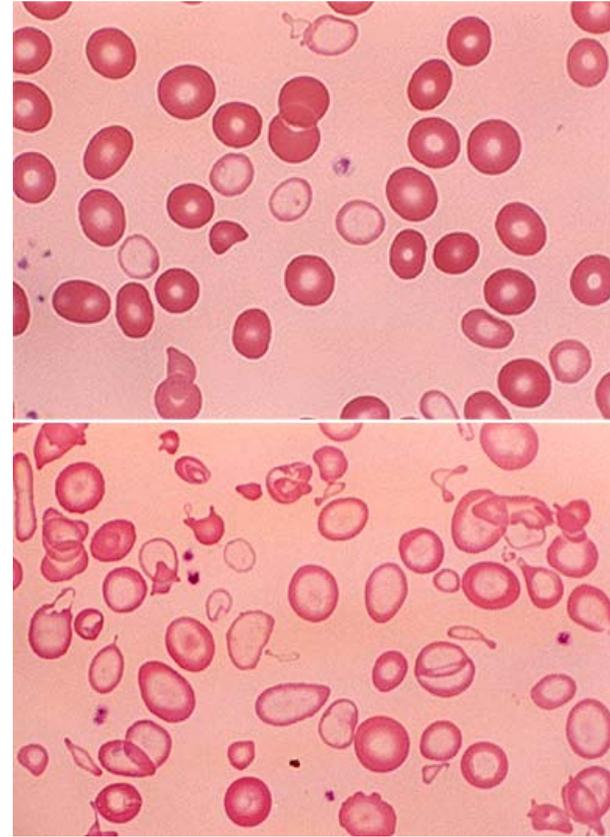
# المعالجة

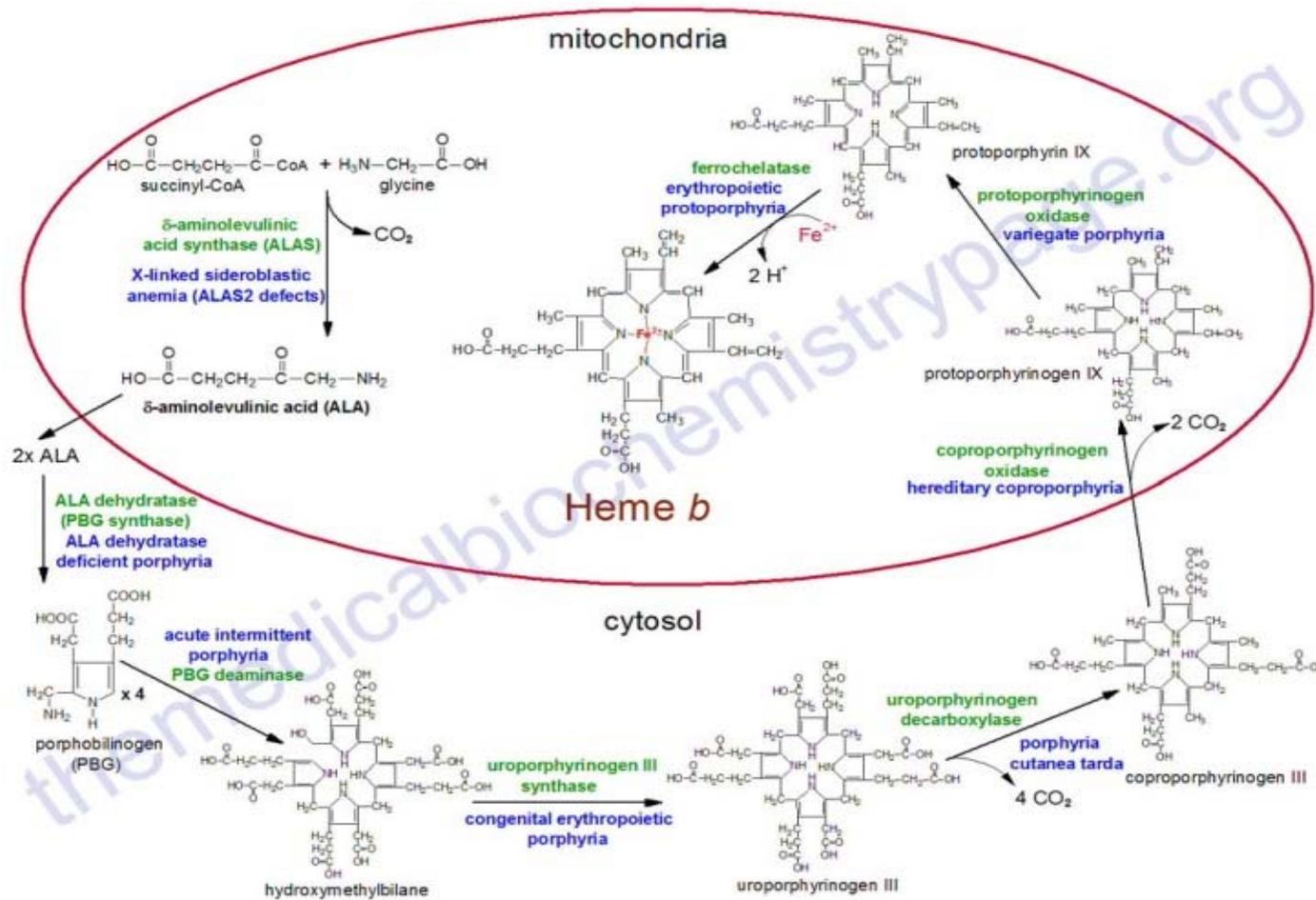
- تحديد سبب عوز الحديد
  - معالجة السبب
  - تقديم المعالجة الفعالة لفترة كافية
- المعالجة بمركبات الحديد تتضمن :
- ١- الحماية الغنية بالحديد لا تكفي
  - ٢- أملاح الحديد هي الأرخص و الأكثر أمانا
  - ٣- إعطاء الحديد العنصري بمقدار ١٥٠ - ٢٠٠ ملغ موزعة على ثلاث جرعات على معدة فارغة إن أمكن
  - ٤- تقدير الإستجابة
  - ٥- العلاج الجراحي
  - ٦- الإستشارة النسائية

# تحري لأسباب عدم الإستجابة للمعالجة الفموية

- ١- عدم التحمل
- ٢- قطع جزئي للمعدة
- ٣- تنشؤ هضمي نازف
- ٤- وجود الديدان في الأمعاء

# فقر دم أرومات الحديد





# تصنيف أسباب فقر الدم بالأرومات الحديدية

- وراثي:
- مرتبط بالصبغي X ينتقل عن طريق الإناث.
- مكتسب:
- بدئي : أحد تناذرات عسر تنسج النقي.
- ثانوي:
- الاضطرابات الأخرى لعسر تنسج النقي
- الأدوية كالايزونيازيد.
- الكحول.
- الرصاص

# Lead poisoning التسمم بالرصاص

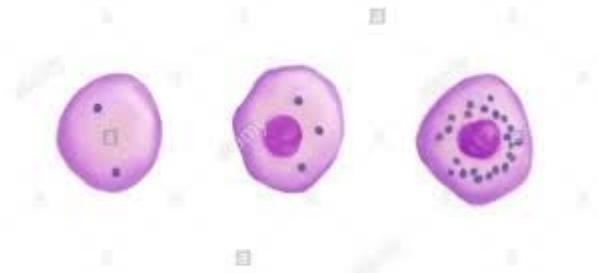
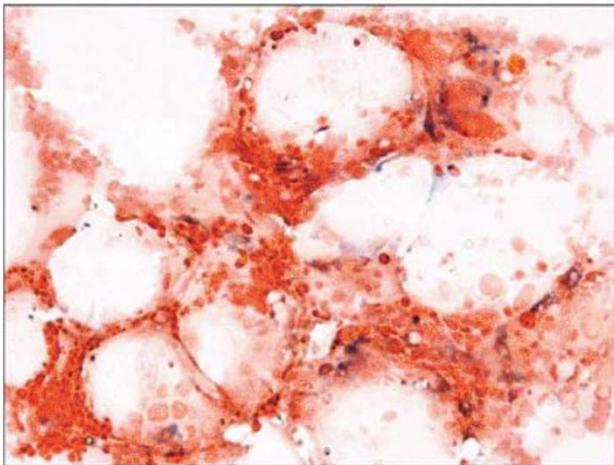
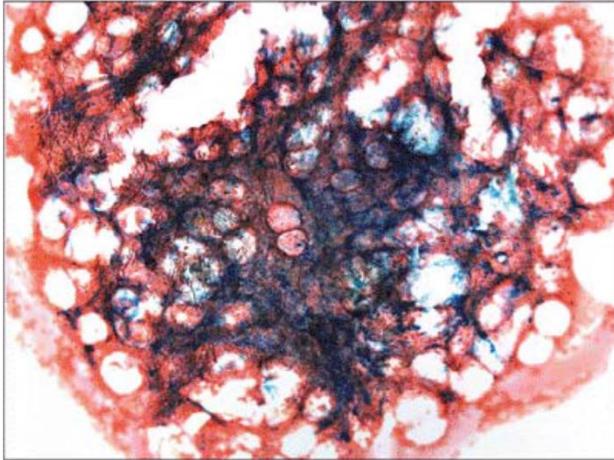
- فقر دم بالأرومات الحديدية
- فقر دم انحلالي
- وجود كريات مرقطة



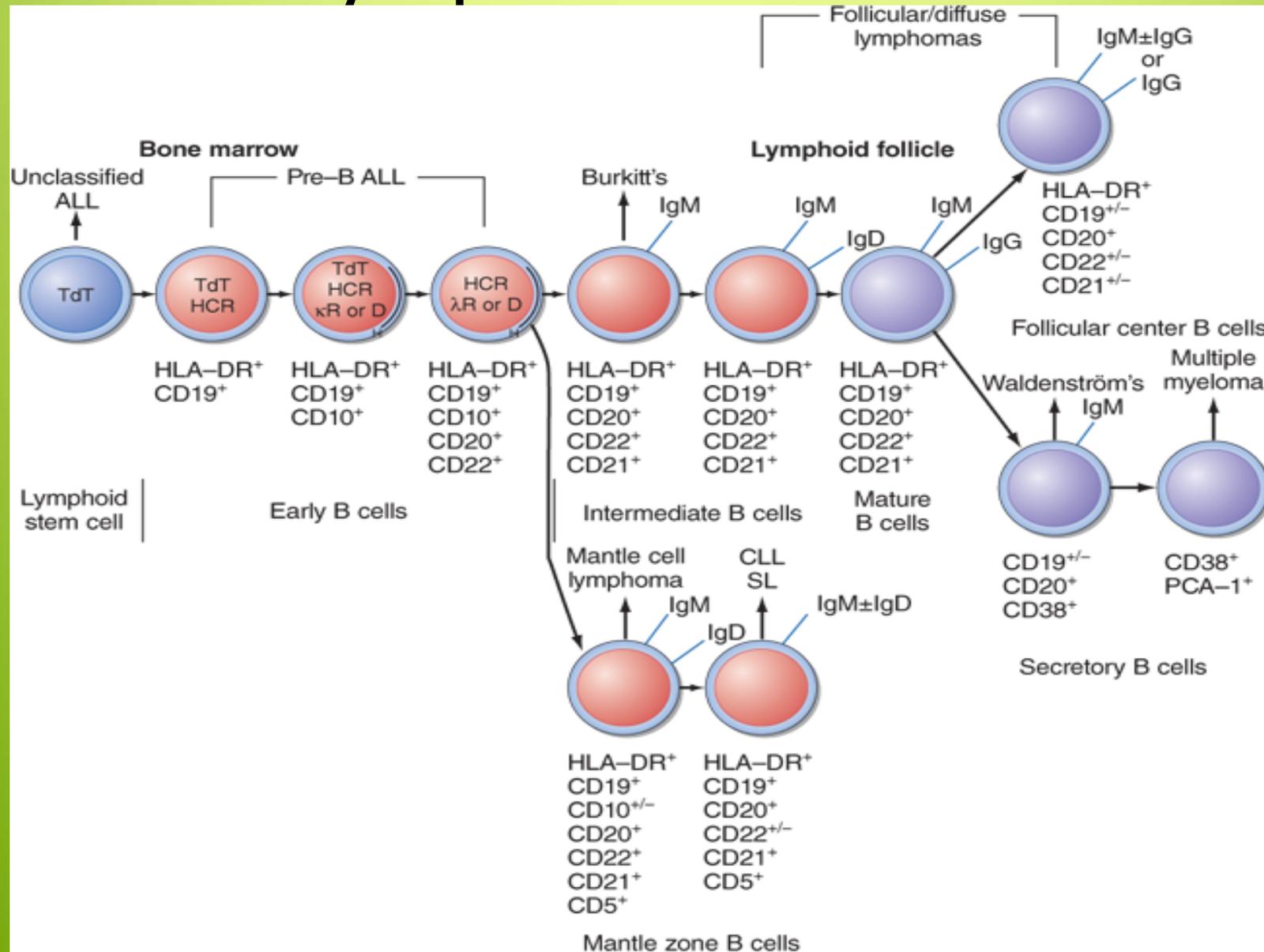
# فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة Anaemia of chronic disease

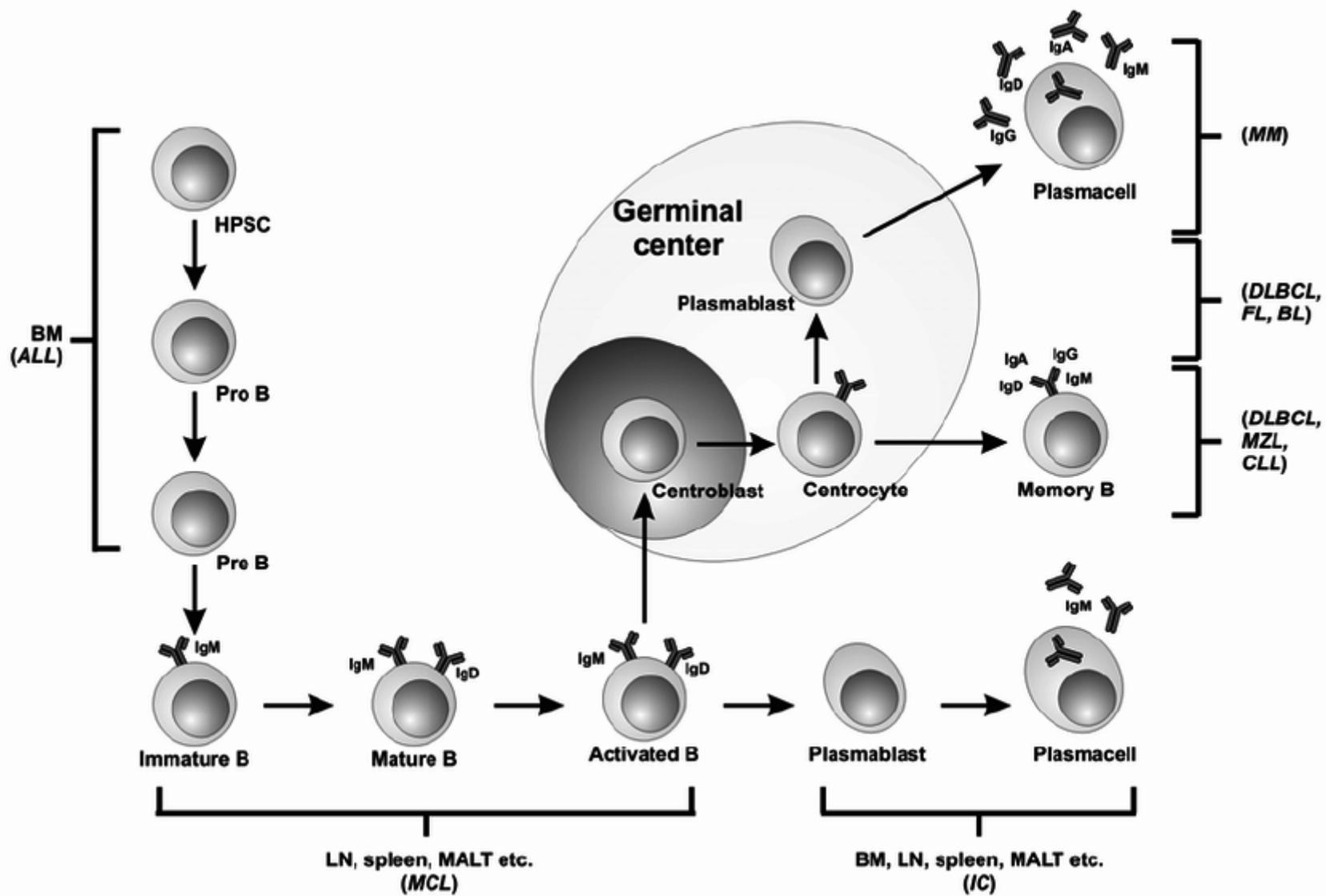
- الأخماج المزمنة (مثل التهاب الشغاف الخمجي والتدرن وذات العظم والنقي)
- الآفات الالتهابية المزمنة (مثل الداء الرثياني والذلكب الحمامي الجهازية ومتلازمة الآلام العضلية الرثوية المتعددة)
- مرضى الآفات الخبيثة
- أسباب فقر الدم
  - ١- نقص في تحرر الحديد من المخازن إلى الأرومات الحمر الناضجة
  - ٢- تناقص عمر الكريات الحمر
  - ٣- نقص استجابة الارينروبويتين لفقر الدم
- الآلية الإمراضية
  - IL-1
  - العامل المنخر للورم
  - الانترفيرون
  - اللاكتوفيرين
  - الهيبسيدين

- ينقص حديد المصل
- تنقص السعة الرابطة للحديد
- الفريتين طبيعي أو زائد



# اللمفومات: Lymphomas





**TABLE 2: Immunophenotypic and histochemical markers of B-cell lymphomas/leukemias**

	slg	clg	CD5	CD10	CD20	CD23	CD43	CD103	Cyclin D1
Follicular	+	-	-	+	+	-(+)	-	-	-
CLL/SLL	dim <sup>+</sup>	-(+)	+	-	dim <sup>+</sup>	+	+	-	-
Mantle	+	-	+	-	+	-(+) <sup>^</sup>	+	-	+
MZL/ MALT	+/+	-(+)/(+)	-/-	-/-	+/+	-/-	-(+)/-(+)	+	-/-
B-cell-PLL* <sup>+</sup>	+	-	-(+)	-	+	+(-)	+	+	-
DLBCL <sup>#</sup>	+(-)	-(+)	-(+)	-(+)	+	-	-	-	-
HCL	+	-	-	-	+	-	+	-	+(-)
BL/BLL	+	-	-	+	+	-	+	NA	-
LPL	+	+	-	-	+	-	-(+)	-	-

+ = > 90% positive; +(-) = > 50% positive; -(+) = < 50% positive; - = < 10% positive; BL/BLL = Burkitt lymphoma/Burkitt-like lymphoma; clg = cytoplasmic immunoglobulin; CLL = chronic lymphocytic leukemia; B-cell PLL = B-cell prolymphocytic leukemia; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; HCL = hairy cell leukemia; LPL = lymphoplasmacytic lymphoma; MZL/MALT = splenic marginal zone/mucosa-associated lymphoid tissue; slg = surface immunoglobulin; SLL = small lymphocytic leukemia

\* = A T-cell variant is present in approximately 20% to 30% of PLL cases.

# = A T-cell histiocyte-rich B-cell lymphoma variant is present in approximately 1% to 3% of DLBCL cases.

<sup>^</sup> = 20% to 25% of cases are CD23+ by flow cytometric immunophenotyping; testing for *bcl-1* is essential.

# اعتبارات مورثية

المورثة السرطانية	الشذوذ الصبغي	المرض
—	t( 14;15)	• المرض
BCR / ABL	t (9;22)	• - الابيضاض اللمفاوي المزمن
AF4 / ALL1	t (4;11)	• -الابيضاض اللمفاوي الحاد
BCL-1 /IYH	t (11;14)	• -لمفوما خلايا المعطف
BCL-2 /	t (14;18)	• -اللمفوما الجرابية
		IYH
C-MYC	t (8;14)	• لمفوما بوركيت

# تقييم حالة المريض المصاب باللمفوما

- سرعة التنقل
- تعداد عام
- تقييم وظائف الأعضاء الهامة ( مثل الكبد و الكلية)،
- CT للصدر والبطن والحوض
- خزعة عظم
- معايرة مستوى الـ  $\beta 2$  Microglobulin ,LDH
- رحلان البروتينات الكهربائي أحياناً..

# مراحل اللمفوما: نظام Ann Arbor في تحديد مرحلة اللمفوما ( هودجكن ولاهودجكن )

- : إصابة مجموعة عقدية واحدة ، أو عضو لمفي وحيد ( طحال، تيموس، حلقة والداير Waldeyer's ring ).
- : إصابة مجموعتين عقديتين على جانب واحد من الحجاب الحاجز.
- : إصابة العقد أو الأعضاء اللمفية على جانبي الحجاب الحاجز وتقسم هذه المرحلة إلى:
  - : 1- الإصابة البطنية فوق مستوى الجذع الزلاقي.
  - : 2- الإصابة البطنية تحت مستوى الجذع الزلاقي.
  - : 4- إصابة أكثر من موقع واحد خارج عقدي.
  - : أو إصابة الكبد أو نقي العظام.
  - : هذا ويضاف الحرف A أو B أو E حسب التالي:
  - : A لا يوجد أعراض عامة.
  - : B أعراض عامة : - نقص أكثر من 10% من وزن الجسم خلال 6 أشهر ماضية.
  - : - حرارة دائمة أو متكررة أكثر من 38م خلال الشهر الماضي.
  - : - تعرق ليلي غزير خلال الشهر الماضي .
  - : E إصابة خارج عقدية.

# عوامل الخطورة في اللمفومات International prognostic Index for NHL

- حسب النمط النسيجي، فالخطورة تكون عالية في الأنماط عالية الدرجة، وقليلة في الأنماط خفيفة الدرجة. ويتعلق الإنذار في كل نمط نسيجي على حدة بعوامل عديدة أهمها:
- العمر أكثر من ٦٠ سنة.
- ارتفاع الـ LDH.
- الحالة العامة للمريض
- مرحلة IIA أو IV.
- إصابة خارج عقديّة.

## الخبثات البائية الأرومية الباكرة:

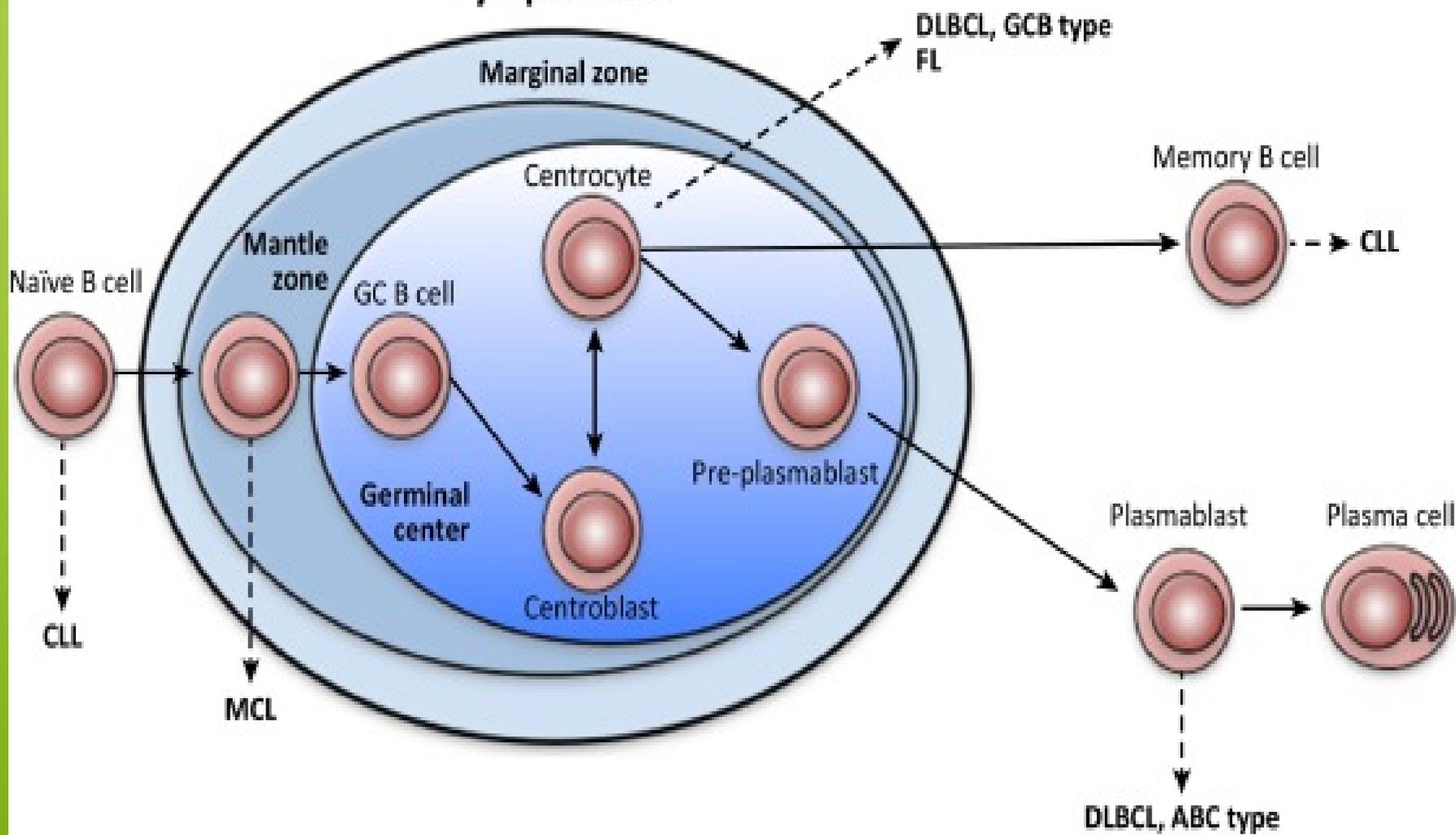
- ١- الأبيضاض الحاد بالأرومات البائية: precursor B cell lymphoblastic L.

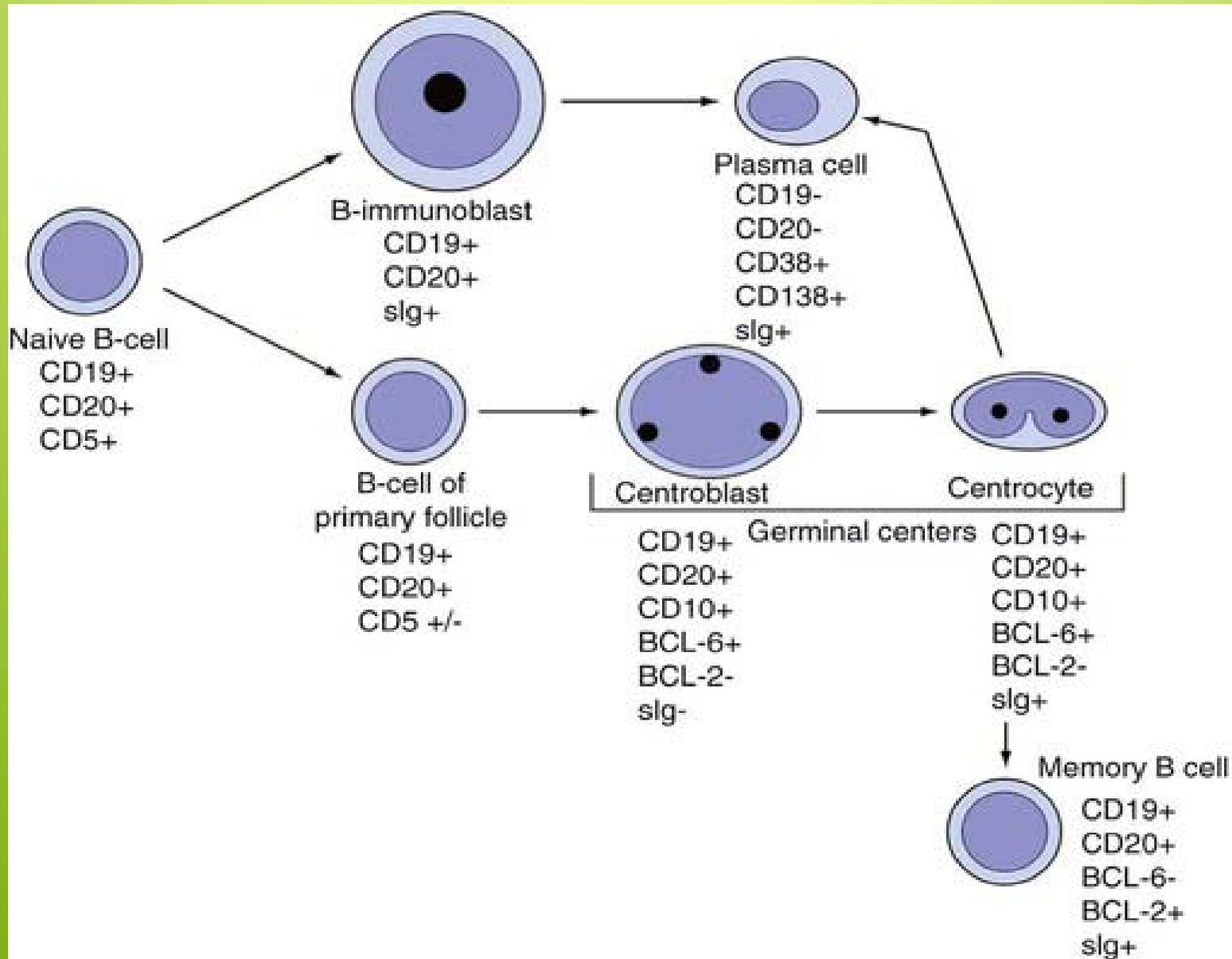
- ٢- لمفوما الأرومات البائية: و نادراً ما تتظاهر هذه الخبثة بشكل لمفوما و غالباً ما تتطور إلى شكل ابيضاضي . ولا يختلف الإنذار والمعالجة في كلا الشكلين.

# الخبثات البائية الناضجة ( المحيطية ):

- ١- الالبيضاض اللمفي المزمن CLL \ اللفوما صغيرة الخلايا المنتشرة SLL
- ٢- لمفوما خلايا المعطف: Mantle cell lymphoma:
- يصيب الذكور أكثر. و متوسط العمر ٦٣ سنة وغالباً ما يتظاهر هذا النوع من اللمفومات بضخامة عقد لمفية مترافقة مع أعراض عامة. ويشخص حوالي ٧٠% من المرضى في المرحلة الرابعة. وتكثر نسبياً إصابة الجهاز الهضمي.
- تبدي الدراسة الصبغية غالباً ( ١٤, ١١ ) t، هذا الشذوذ الذي يضع المورثة bcl-1 على الصبغي - ١١ بجوار مورثة السلاسل الثقيلة على الصبغي ١٤ وهذا يؤدي إلى زيادة إنتاج بروتين Bcl-1.
- المعالجة:
- يفضل المراقبة لدى المرضى المتقدمين بالسن دون أعراض وإعطاء معالجة كيميائية بدواء واحد عند الضرورة. أما معالجة المرضى الأصغر سناً فتكون بعدة أدوية كيميائية بالإضافة إلى تطبيق أضداد وحيدة النسيلة مثل الأضداد CD20

# Lymph node





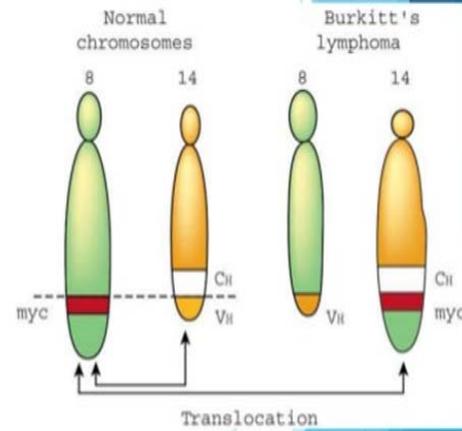
# اللمفوما الجرابية Follicular lymphoma

- يشكل هذا النوع حوالي ٢٢% من اللمفومات فهو أكثر أشكال اللمفوما منخفضة الدرجة شيوعاً. يصيب الذكور بنسبة ٤٠% ومتوسط العمر ٥٩ سنة.
- يتظاهر بضخامة عقد لمفية غير مؤلمة دون أعراض عامة غالباً. ويمكن أن يصيب أي عضو في الجسم.
- يتكون الورم من خلايا مركز الجراب الصغيرة المثلثة بالإضافة إلى خلايا أرومات مركز الجراب الكبيرة بنسب مختلفة وكلما كانت الأرومات أكثر يكون الإنذار أسوأ ودرجة الخباثة أكبر.
- أما صبغياً فهناك الشذوذ (١٤,١٨) t، وتبدي الدراسة المناعية نمطاً بانياً
- المعالجة:
- هذا النمط من اللمفومات من أكثر الخباثات حساسية للمعالجة الكيماوية والشعاعية، ولكن حسب الحالة يمكن أن يكتفى بالمراقبة لدى المرضى غير العرضيين وتطبق المعالجة الشعاعية لمرضى المراحل الأولى على ندرتهم. أو أن تطبق المعالجة بدواء واحد أو أنظمة علاجية CVP, CHOP, R-CHOP

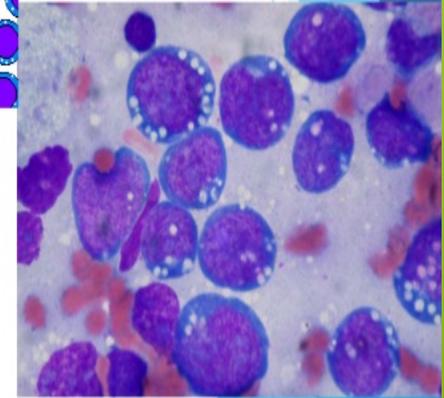
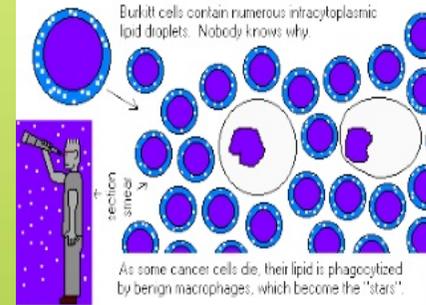
## لمفوما الخلايا الكبيرة المنتشرة: Diffuse large B cell lymphoma

- أكثر أشكال اللمفومات شيوعاً حيث يشكل ٣ / ١ الحالات، أما متوسط العمر فهو ٦٤ سنة ونسبة إصابة الذكور ٥٥% وهومن الأنماط الخطرة ( متوسط إلى عالي الخطورة ).
- يتظاهر المرض بإصابة العقد اللمفية عند وضع التشخيص وأكثرها شيوعاً الجهاز الهضمي ونقي العظام، ولكن يمكن إصابة أي عضو في الجسم.
- يتكون الورم من خلايا كبيرة هي الأرومات المناعية أو أرومات مركز الجراب وتأخذ شكلاً منتشراً ضمن العقد اللمفية.
- المعالجة :
- يعالج المرضى كيميائياً بعدة أدوية مثل نظام الـ CHOP.
- مع أو بدون rituximab.

# بوركيت لمفوما



## Burkitt's Lymphoma: Starry Sky



# لمفوما بوركيت، ابيضاض بوركيت

- ورم سريع النمو وشديد الخطورة جدا.
- ينذر حدوثه لدى البالغين، إذ يشكل أقل من ١% من لمفوما لاهودجكن ، لكن تصل هذه النسبة إلى ٣٠% لدى الأطفال.
- له ثلاثة أشكال سريرية:
- ١- الشكل الوبائي ( ) : (endemic) ويشاهد في إفريقيا ولـ EBV دور في تطوره. يتظاهر بإصابة الفكين.
- ٢- الشكل الفرادي ( ) : (sporadic) ويشاهد في البلاد الغربية. يتظاهر بضخامة عقد لمفية، أو كتلة بطنية.
- ٣- الشكل المرافق لضعف المناعة ويشاهد لدى مرضى الإيدز.
- ينشأ هذا الورم على حساب الخلايا البائية الناضجة العذراء، أي قبل تعرضها لأي مستضد.
- ويشاهد فيها الشذوذ الصبغي (٤١ ٨) t، الذي يجمع المورثة المسرطنة c-oncogene (myc إلى مورثة السلسلة الثقيلة.
- كما يمكن مشاهدة الشذوذ (٢٢ ; ٨) t أو (٨ : ٢) t حيث تأتي المورثة c-myc إلى جوار مورثة السلسلة الخفيفة كبا أو لامبدا. تؤدي الشذوذات الصبغية المذكورة إلى زيادة في إنتاج المورثة السرطانية c-myc وفي النهاية نشوء الورم.
- المعالجة:
- يجب البدء بالمعالجة بالسرعة القصوى وبالإنظمة العلاجية المستعملة للإبيضاضات

# لمفوما الخلايا اللمفوبلاسمية

## Lymphoplasmacytic lymphoma

- وهو الشكل النسيجي لداء والدينستروم. يتصف سريريا بضخامة عقد وطحال وارتشاح في الخلايا اللمفية الخبيثة بالنقي والدم المحيطي. و لدى هؤلاء المرضى غالباً بروتين IgM ووحيد النسيلة، مما يؤدي ارتفاعه الشديد إلى أعراض زيادة اللزوجة الدموية.

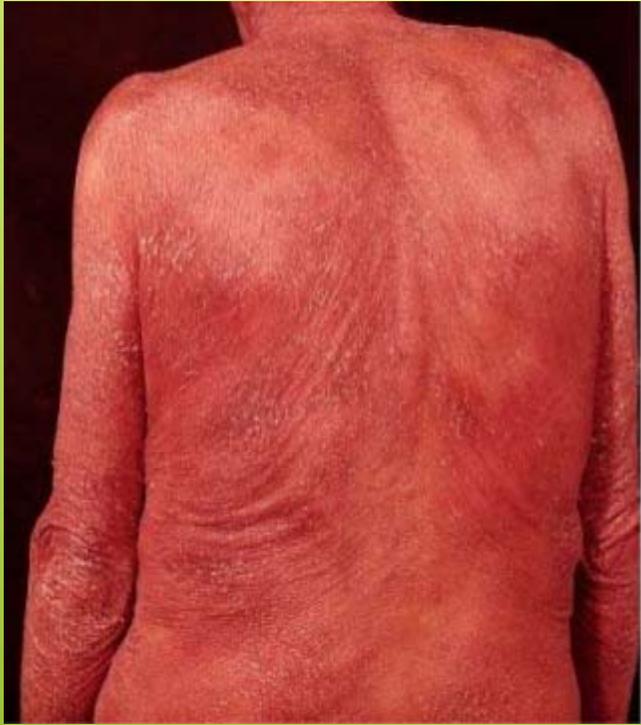
# داء والدينستروم

## Waldenstrom macroglobulinaemia

- ينشأ على حساب الخلايا اللمفاوية-البلاسمية Lymphoplasmacytoid
- المظاهر السريرية: Clinical features:
- - أعراض ناجمة عن فرط لزوجة كالصداع واضطراب الرؤية.
- - وهن عام ونقص وزن.
- - ضخامة عقد لمفية.
- - أعراض فقر الدم.
- - ميل للنزف.
- الاستقصاءات: Investigations:
- - تعداد الدم: الخضاب طبيعي أو منخفض وتعداد الكريات البيض طبيعي أو منخفض والصفائح طبيعية أو منخفضة.
- - سرعة التثفل: عادة مرتفعة.
- - اللطاخة المحيطية: تظهر حادثة الرصيصة.
- - بزل النقي: ارتشاح النقي بالخلايا اللمفية الشبيهة بالبلاسمية.
- - رحلان البروتينات: وجود نظير البروتين IgM بتركيز أكثر من ٢٠ غ/ل.
- المعالجة: Treatment:
- إن العوامل المؤكدة، ولكن على الرغم من حدوث استجابة مهمة في البدء إلا أن النكس حتمي، وقد تفيد فصادة البلازما لدى وجود فرط لزوجة الدم

## خباثات الخلايا التائية الناضجة :

- ١- الفطار الفطرائي Mycosis Fungoides
- ٢- الابيضاض أو اللمفومات التائية لدى البالغين : Adult T- cell
- ٣- اللمفوما التائية كبيرة الخلايا غير المصنعة : Anaplastic large t- cell L.



# لمفوما هودجكين

## Hodgkin's lymphoma

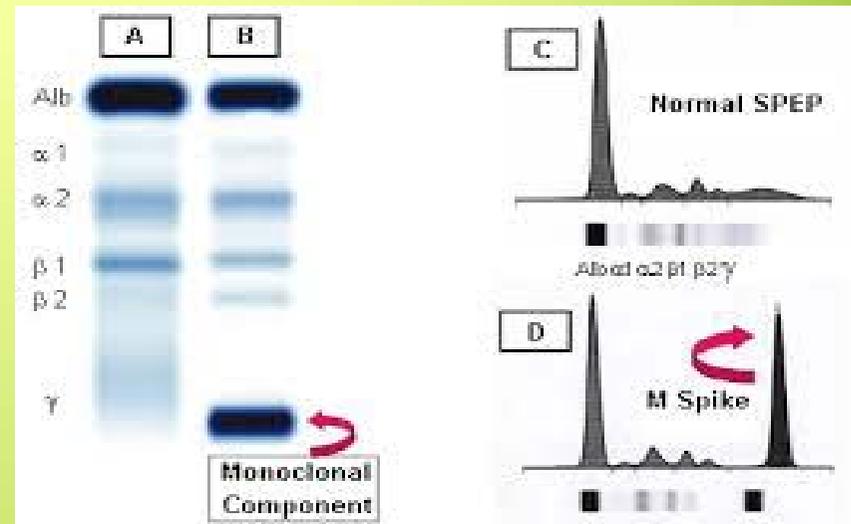
- تتظاهر لمفوما هودجكين في معظم الحالات بضخامة عقد لمفية غير مؤلمة غالباً في الرقبة أو فوق الترقوة أو تحت الإبط، وأكثر من نصف المرضى لديهم ضخامة عقد منصفية عند التشخيص.
- ويعاني ثلث المرضى تقريباً من أعراض عامة ( B-Symptoms حرارة، نقص وزن، تعرق ليلي).
- يشخص المرض بدراسة خزعة مناسبة لعقدة لمفية مصابة. وهناك نمطان رئيسان حسب التصنيف WHO، هي:
- النمط العقيدي مع سيطرة اللمفاويات Nodular Lymphocyte- Predominant HL
- النمط التقليدي Classic HL
- - المصلب العقيدي nodular sclerosis
- - مختلط الخلية mixed cellularity
- - سيطرة اللمفيات lymphocyte predominant
- - نضوب اللمفيات lymphocyte depletion

# لمفوما هودجكن

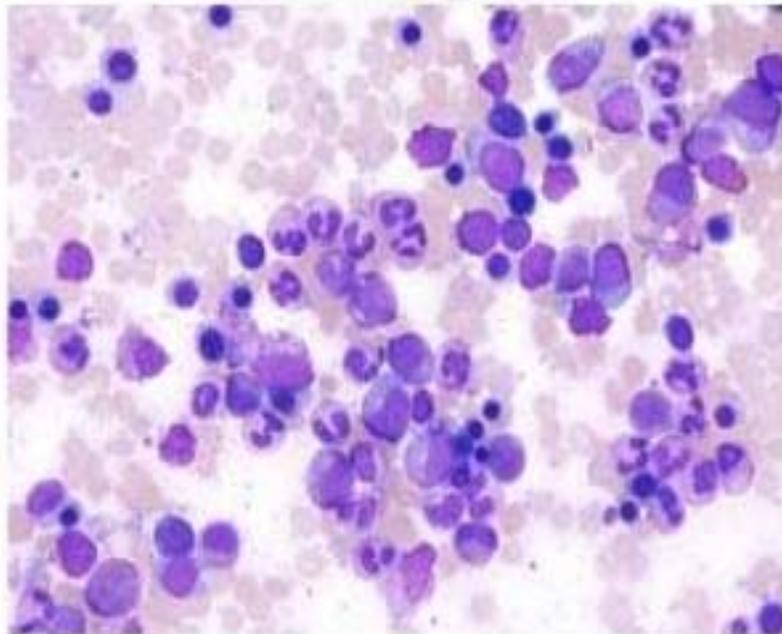
- بعد وضع التشخيص النسيجي و التلوينات الناعية ( ايجابية المستضدات المناعية , CD15 , CD30 يجب تحديد مرحلة المرض بواسطة الفحص السريري والمخبري والشعاعي ( صور شعاعية بسيطة، إيكو، طبقي محوري ) وإجراء خزعة عظم. وتحدد مرحلة المرض حسب تصنيف Ann Arbor المذكور سابقاً. ليتسنى بعد ذلك وضع الخطة العلاجية المناسبة.
- المعالجة:
- تستجيب لمفوما هودجكن بشكل جيد للمعالجة الشعاعية أو الكيماوية.
- ويمكن معالجة المراحل الباكرة بالأشعة فقط
- Adriablastin و bleomycin و vinblastin و dacarbazine، نظام ال (A B V D).

# الورم النقوي العديدي Multiple Myeloma

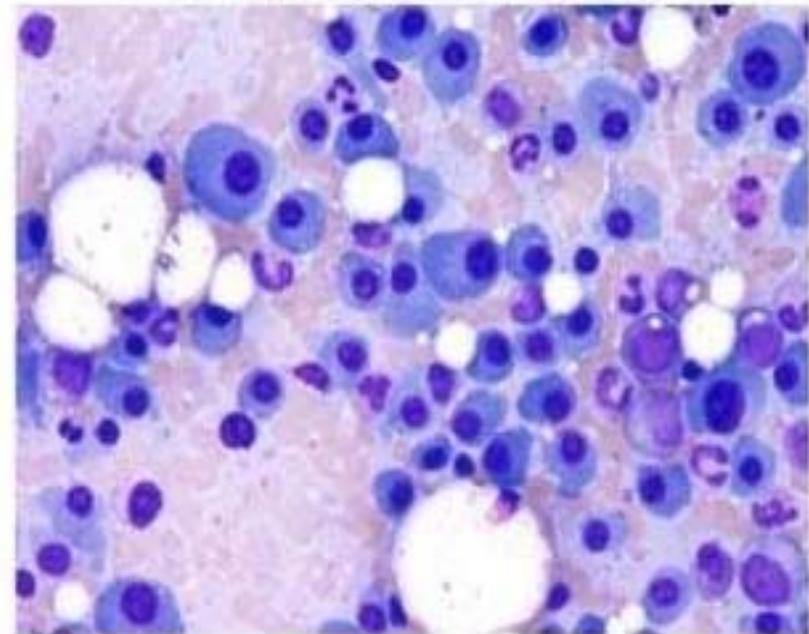
تكاثر خبيث وحيد النسيلة للخلايا البلاسمية

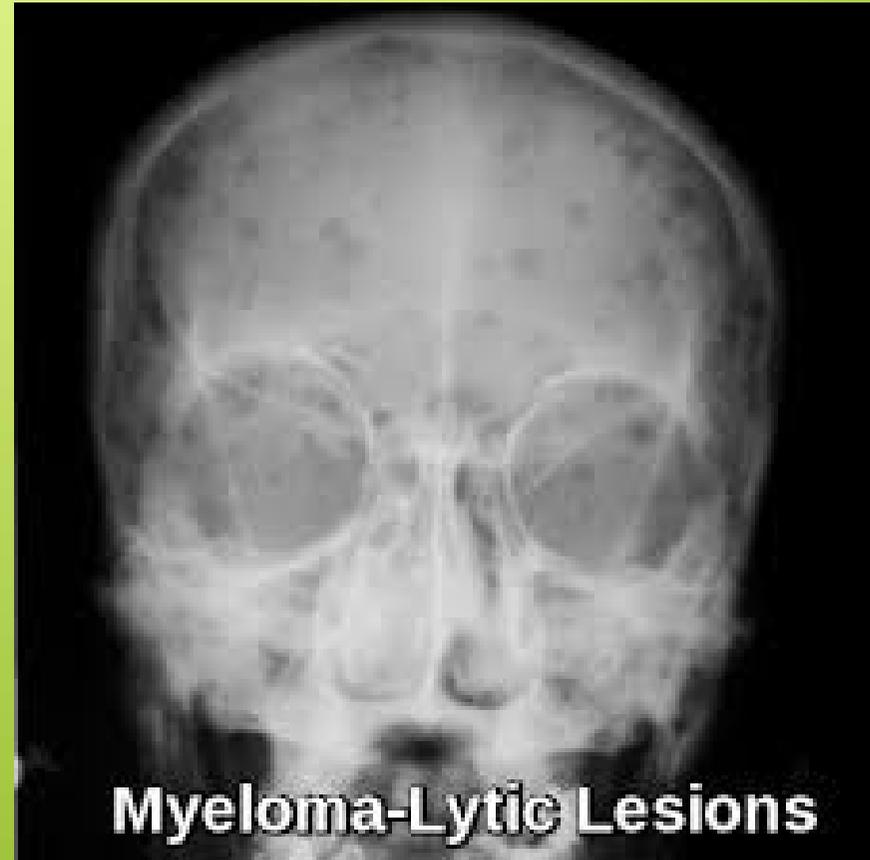


Normal Bone Marrow

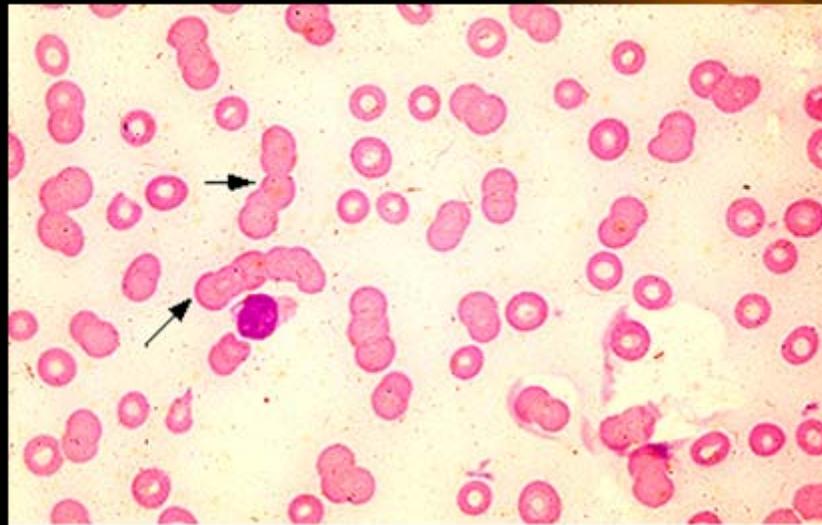


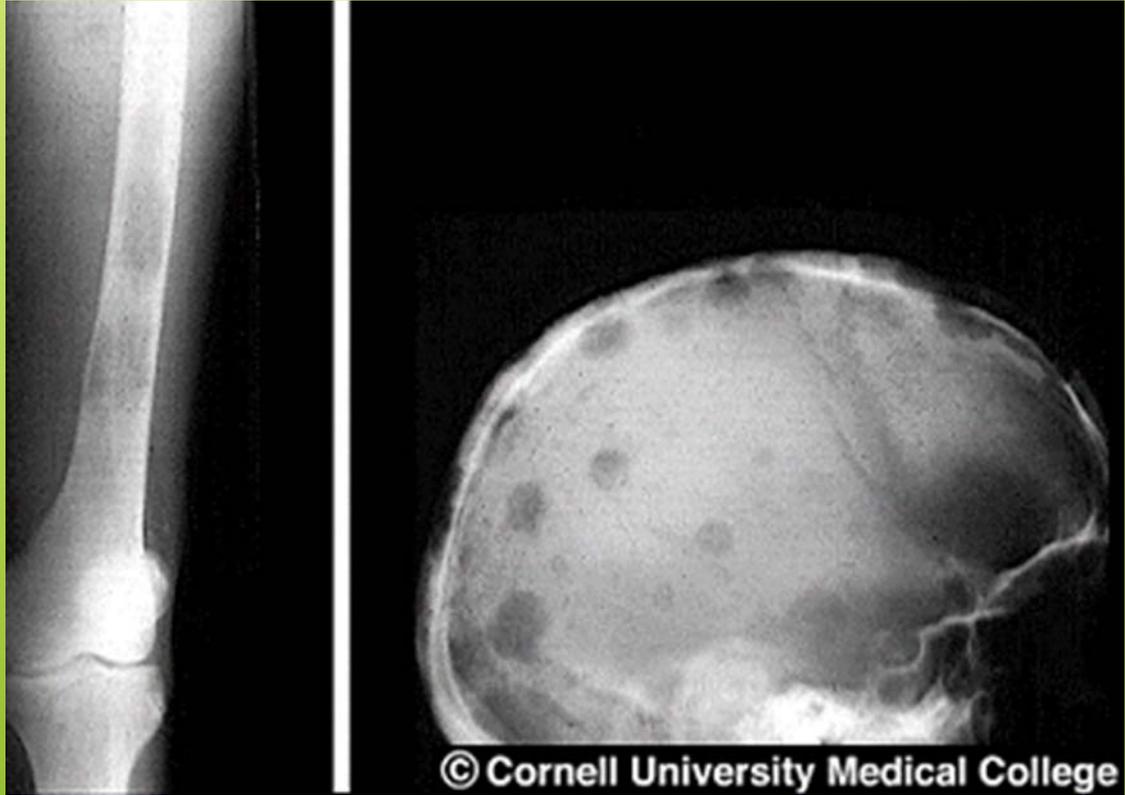
Multiple Myeloma Bone Marrow





*Rouleaux formation*





© Cornell University Medical College

# CRITERIA FOR DIAGNOSIS OF MULTIPLE MYELOMA (SALMON AND DURIE)

## MAJOR CRITERIA-

1. Plasmacytoma on biopsy
2. Bone marrow plasmacytosis >30% plasma cells
3. M band in serum
  - IgG >3.5 g/dl OR IgA >2 g/dl
  - Light chain excretion in urine  $\geq 1$  g/24 HOURS

## MINOR CRITERIA-

1. Bone marrow plasmacytosis 10-30% plasma cells
2. Monoclonal globulin spike IgG <3.5 g/DL, or IgA <2g/DL
3. Lytic bone lesions
4. Normal IgM <50 mg/dl, IgA <0.1 g/dl OR IgG <0.6 g/dl

## CRITERIA FOR MM

Diagnosis of myeloma is confirmed when at least-

- One major + one minor criteria OR
- 3 minor criteria, that must include 1 and 2 of minor criteria.

## *Bone Marrow Aspirate*

- Usually >10% plasma Cells, but can be from 5-100%
  - $\geq 50\%$  involvement – worse prognosis
- **Immunoperoxidase** staining detects either kappa or lambda light chains, NOT both (confirming proliferation is monoclonal)
- **Immunophenotyping** – Malignant Plasma Cells stain positive for CD38, CD56, and CD138

## *Staging 1.*

- Hb/Serum Ca/M component level/radiology
  - Stage I: Hb  $>10$ ; Serum Ca  $< 12$ ; Normal Bone survey; Low M component levels
  - Stage III: HB  $< 8.5$ , Serum Ca  $>12$ ; Lytic lesions+; High M component levels
  - Stage II : Intermediate
- Divided into A or B depending on Serum Creatinine level  $<$  or  $>$  than 2 mg/dl.

## *International Staging System*

- Stage I – B2M  $< 3.5$  mg/L and serum alb  $\geq 3.5$  g/dL
- Stage II – neither stage I nor Stage III
- Stage III – B2M  $\geq 5.5$  mg/L

# الأعراض

- - الألم العظمي: أكثر الأعراض شيوعاً ويشاهد لدى ٧٠% من المرضى، ويتوضع غالباً في الظهر والأضلاع ويزداد بالحركة. وقد يشير الألم الموضع الثابت إلى كسر مرضي.
- يتحرك الكلس من العظام نتيجة لتلك الآفات ويؤدي إلى ارتفاع كلس الدم و ينجم عنه اختلاطات حادة ومزمنة.
- - نقص المناعة وكثرة حدوث الإنتانات وخاصة بالرئويات
- - القصور الكلوي
- - الاضطرابات الدموية
- في حال كون البروتينات الشاذة غلوبولينات قرية Cryoglobulin يمكن مشاهدة ظاهرة رينو. أما فرط لزوجة الدم فيمكن أن تؤدي إلى الصداع والتعب وتشوش الرؤية واعتلال الشبكية.
- الأعراض العصبية: يؤدي فرط الكلس إلى ضعف عضلي وكآبة وتخليط ذهني. يمكن أن تحدث متلازمة نفق الرسغ بسبب ترسب المادة النشوانية بالأعصاب المحيطة. وقد تؤدي أذية عظام العمود الفقري إلى انضغاط النخاع الشوكي وما ينجم عنه من أعراض عصبية.

المعايير التشخيصية لاعتلال البروتينات وحيد النسيلة غير المحدد: MGUS  
(Monoclonal gammopathy of undetermined significance)

- 1- وجود البارابروتين أقل من ٣٠ غ/ل
- 2- خلايا بلازمية في نقي العظم أقل من ١٠ %
- 3- عدم وجود اضطراب لمفاوي تكاثري على حساب B
- 4- عدم وجود قصور عضوي بسبب المرض نفسه

# المعايير التشخيصية للورم النقوي المتعدد: MM (Multiple myeloma)

- ١- بروتين وحيد النسيلة في المصل أو البول / لحدود دنيا/
- ٢- خلايا بلازمية وحيدة النسيلة ( لا يوجد مستوى أدنى)
- ٣- قصور عضو أو أكثر بسبب الورم النقوي المتعدد

# الورم النقوي المتعدد الحدي: SMM (Smoldering multiple myeloma)

- ١- وجود بارابروتين  $< 30$  غ/دل. و/أو خلايا بلازمية في نقي العظم أكثر من ١٠%
- ٢- لا يوجد اضطراب لمفي تكاثري
- ٣- لا قصور لأي عضو بسبب الورم نفسه: آفات حالة عظمية - فقر دم - قصور كلية - ارتفاع كلس الدم.

# الاستقصاءات: Investigations:

- ●تعداد الدم الكامل: يكون تعداد الكريات البيض وتعداد الصفائح وقيم الخضاب ضمن الحدود الطبيعية أو منخفضة.
- ●سرعة التثفل: مرتفعة في أكثر المرضى
- ●الطاخة المحيطية: قد تظهر وجود حادثة الرصيص الناجمة عن وجود نظائر البروتين.
- ●كالمسيوم الدم: طبيعي أو مرتفع.
- ●الفوسفوتاز القلوية المصلية: طبيعية عادة.
- ●البروتين الكلي: طبيعي أو مرتفع.
- ●ألبومين المصل: طبيعي أو منخفض.
- ●\* عيار بيتا ميكروغلوبولين ويكون عادة مرتفعاً ويتعلق الإنذار بمدى ارتفاع بيتا ميكروغلوبولين ومستوى الألبومين في الدم.
- ●رحلان البروتينات الكهربائي: يبدي شريطاً وحيد النسيلة مميز الشكل.
- ●حمض البول: طبيعي أو مرتفع، ارتفاع الكرياتين وحمض البول شائع.
- ●الدراسة الهيكلية الشعاعية: قد تظهر بقعاً انحلالية مميزة أسهل ما ترى في صورة الجمجمة.
- ●جمع بول ٢٤ ساعة: يساعد في تقييم إطراح السلاسل الخفيفة.
- ●بزل نقي العظم: يظهر ارتشاحاً مميزاً بالبلازميات.
- ●\* عيار الغلوبولينات المناعية

## فقر الدم كبير الكريات (فقر الدم العرطل )

فقر الدم كبير الكريات ( فقر دم عرطل ) : وهو تعبير يستعمل للدلالة على فقر دم مترافق مع كريات كبيرة الحجم في الدم المحيطي . وهو يقسم إلى قسمين حسب وجود التبدلات العرطلة في نقي العظم أو غيابها

- 1- فقر الدم كبير الكريات سوي الأرومات : لا تشاهد التبدلات العرطلة في نقي العظم ويشاهد في الكحولية ، أمراض الكبد ، قصور الدرق ، ارتفاع الشبكيات، نقص الأكسجة ، الحمل ، عسر تصنع النقي ، الورم النقوي العديد ويمكن أن تكون صناعية عندما تترافق الكريات الحمر مع بعضها
- 2- فقر الدم كبير الكريات كبير الأرومات : ويشاهد في عوز الفيتامين ب12 وحمض الفوليك

### فقر الدم العرطل كبير الأرومات

المظهر المشترك لكل فاقات الدم كبيرة الأرومات هو الخلل في تكوين الDNA والذي يؤثر على الخلايا خاصة المنقسمة بشكل سريع في نقي العظم والنسج الأخرى حيث أنه في عوز أي من الفولات أو الكوبولامين يحدث فشل في قلب دي اوكسي يوريدين وحيد الفوسفات ( dUMP ) إلى دي أوكسي تيميدين وحيد الفوسفات ويتم ذلك بواسطة كوانزيم ميثيلين تتراهيدروفولات الذي ينقص في كلا العوزين ( الفوليك والفيتامين ب12) . يتوقف النضج الخلوي في حالة عوز أحدهما أو كلاهما (التضاعف الباكر للدنا يتأثر بشكل خاص وبعض الخلايا تتوقف في هذه المرحلة وتموت بالموت الخلوي المبرمج )

الفولات مطلوبة للعديد من التفاعلات في الأنسجة. ولكن فقط يعرف مكانين للكوبولامين

- 1- على الميثيل مالونيل كو انزيم A حيث يقلب الميثيل مالونيك أسيد إلى السيكسونيل كو أنزيم A الذي يدخل في حلقة كريبس . لذلك نقص الفيتامين ب12 يرفع مستوى الميثيل مالونيك أسيد في حين أنه لا يرتفع في عوز الفولات
  - 2- التفاعل الثاني هو تفاعل نقل الميثيل ليقرب الهيموسيسيتين الى ميثيونين ( باضافة مجموعة ميثيل ) و5- ميثيل تتراهيدروفولات الى تتراهيدروفولات ( برفع مجموعة ميثيل ) .
- ايضا الكوبولامين يكون كوفكتور . وأحد نتائج عوز الفيتامين ب12 هو الفشل في إعادة تشكيل التتراهيدروفولات وهو شكل من الفولات يكون جوهري في تكوين البريميدين

في حين أن RNA لا يتأثر فيستمر النضج في السيتوبلازما مما يؤدي لزيادة حجم الخلايا المولدة للجملة الحمراء في نقي العظم ( أرومات حمر عرطلة ) .

الكوبولامين ضروري لطريق تقود لتكون S-adenosyl-methionine التي تكون المعطي الوحيد لمجموعة المثيل لعديد من التفاعلات في الدماغ تشمل البروتينات و الدسم الفوسفورية الغشائية والناقلات العصبية وهذا ما يفسر العلامات العصبية النفسية المرافقة لعوز الفيتامين ب12 ، الفولات غير مشمولة بهذه التفاعلات ولا تصحح الاصابة الناجمة عن عوز فيتامين ب12 .

يتابع الأريثروبيوتين التحريض على انتاج الجملة الحمراء فتتراكم عناصر الجملة الحمراء في النقي والتي تفشل في النضج النووي ، فتتقلب النسبة M\E وتصيح الجملة الحمراء هي الغالبة في النقي ، تتخرب هذه الأرومات في نقي العظم فقط وعدد قليل منها تفقد النواة في نهاية هذا النضج الشاذ فتخرج الكريات الحمراء العرطلة إلى الدم المحيطي ، هذا النضج الشاذ ليس محصور في الجملة الحمراء بل في كل الخلايا وخاصة الخلايا سريعة التكاثر كبقية الجمل الدموية والخلايا الإبتليالية المبطنة للجهاز الهضمي فنشاهد نقص التعداد الشامل كما نشاهد الإسهال التالي لنقص سطح الإمتصاص التالي لضمور زغابات الأمعاء.

بالتوازي مع تخرب الأرومات الحمر في النقي والفشل في تكوين عدد كافي وسليم من الكريات الحمر فإن الكريات الحمراء العرطلة في الدم المحيطي تكون قصيرة العمر لهشاشتها ونقص مطاوعتها ، فنشاهد المعايير المخبرية للإنحلال ( ارتفاع LDH ، ارتفاع البيروبين على حساب اللامباشر ، هبوط الهابتوغلوبين ) ، اما الشبكيات فتكون ناقصة في فقر الدم العرطل الناجم عن عوز أي من الفيتامين ب12 أو حمض الفوليك . .

#### الفيتامين ب12 :

يسمى بالعامل الخارجي لانه خارجي المصدر و بالسايانوكوبولامين لوجود الكوبالت في حلقة الكورين فيه كما يسمى عامل النضج لمسؤليته عن النضج الخلوي أول حامل له عند دخوله الجسم هو البروتين R الذي يفرز من الغدد اللعابية يرتبط به و يسلمه للعامل الداخلي الذي تفرزه المعدة بعد التخلص من البروتين R بواسطة البروتياز الذي تفرزه البنكرياس وهو سبب لظهور المرض في قصور البنكرياس .

الحامل الثاني هو العامل الداخلي الذي تفرزه الخلايا المفرزة لحمض كلور الماء في المعدة ، وهو بروتين سكري يرتبط بالفيتامين ب12 ويحميه من التخرب في الطريق الهضمي ليمتصا معا في القسم النهائي من اللفائفي . بعد الإمتصاص يحمل من قبل الحامل الثالث وهو الترانسكوبولامين II الذي يحمله لمكان تخزينه في الكبد .

الحاجة اليومية من الفيتامين ب12 تتراوح بين 1-5 ميكروغرام في حين يبلغ مخزون الجسم منه حوالي 2-5 ملغ لذلك فإن هذا المخزون يكفي لعدة سنوات ، في حين أن مخزون حمض الفوليك لا يكفي أكثر من أربع أشهر

تشكل اللحوم والمشتقات الحيوانية مصدر للبروتين ب12 في حين تكاد النباتات أن تكون خالية منه

عوز الفيتامين ب12 :

عوز الكوبولامين الناجم عن نقصه في الحمية الغذائية نادر وكذلك الناجم عن زيادة استهلاكه الحمية النباتية الصارمة يمكن أن تؤدي لنضوب المخازن ، وهنا شنت الكوبولامين من الام للجنين يجعلها في خطر العوز . و بشكل نادر بعض الديدان الشريطية يمكن أن تؤدي للعوز . بشكل حاد يمكن لاستقلاب الكوبولامين أن يتخرب بواسطة اكسيد النتروز في التخدير ويحدث بشكل فقر دم عرطل عابر سريع أما الاصابة الشديدة والمميتة والتخرب العصبي النفسي يترافق مع الاستعمال المزمن والاستعمال المتكرر

الاكثر شيوعا هو الاصابة في ثلاث مستويات من الجهاز الهضمي يمكن أن تسبب سوء امتصاص :

جوف المعدة ، البنكرياس ، الامعاء الدقيقة

الاستصال الجراحي أو المجازات لأي من هذه المناطق تؤدي لسوء امتصاص الفيتامين ب12 والآليات الاخرى التهايبية التي تؤثر على هذه الأعضاء

في المعدة :الطعام المرتبط بالفيتامين ب12 يجب أن يتحرر بواسطة الهضم بالببسين ويرتبط الى البروتين R وهي تعبير شامل للبروتينات التي ترتبط مع الفيتامين ب12. في الخلايا الجدارية تفرز كلا من الحمض الضروري لهذا الهضم والعامل الداخلي ، البروتين الذي ينقل الفيتامين في الوسط القلوي في العفج . لذلك أي حدثية تخرب الخلايا الجدارية يمكن أن تؤدي لعوز امتصاص الفيتامين والعوز . السبب الاكثر شيوعا ضمور المعدة المناعي المنشأ الذي يزداد مع العمر ويترافق بامراض المناعة الذاتية الأخرى كالتهاب الدرق

البنكرياس : عوز أنزيمات البنكرياس تفشل هضم البروتين R وتحرير الفيتامين ليرتبط مع العامل الداخلي ولكن من النادر أن يصبح واضح سريريا

الامعاء الدقيقة : معقد العامل الداخلي -فيتامين ب12 يمتص من الجزء الاخير من اللفائفي التهابات الامعاء وخاصة الداء الزلاقي والسييرو الاستوائي تتداخل مع هذه الحدثية ، النمو المفرط للجراثيم وخاصة في الاعمار الكبيرة تجعل الفيتامين أقل توفرية ، المتفورمين الدواء المستعمل في الداء السكري يؤدي الى انقاص الامتصاص ، ثلث مرضى السكري لديهم نقص في الفيتامين ب12 ولكن نادرا ما يؤدي لفقر دم

فقر الدم الخبيث Pernicious Anemia

- هو مرض مزمن يصيب كلاً من الرجال والنساء بشكل متساوٍ بعمر الـ 60 سنة.
- نادر الحدوث قبل عمر الـ 30 سنة ، على الرغم من مشاهدة فقر دم خبيث نموذجي عند الأطفال تحت 10 سنوات ( فقر الدم الخبيث الشبابي Juvenile Pernicious Anemia ).

يوجد لدى مرضى فقر الدم الخبيث أعداد مرتبطة بمرضهم:

- لدى 90% من المرضى يوجد أعداد ضد الخلايا الجدارية. ويوجد لدى 60% من المرضى أعداد ضد العامل الداخلي. يزداد لدى أقارب مرضى فقر الدم الخبيث حدوث هذا المرض وحتى الأقارب غير المصابين سريريًا قد يكون لديهم أعداد العامل الداخلي في مصولهم.
- يزداد حدوث فقر الدم الخبيث في المرضى المصابين بأمراض من منشأ مناعي مثل داء غريف، قصور الدرق، قصور قشر الكظر المجهول السبب، البهاق، قصور جارات الدرق.

التظاهرات السريرية:

أ - اضطرابات المظهر العام:

- تكون هذه الاضطرابات أوضح لدى أصحاب السحنة الاسكندنافية ( وجه مستطيل، عينان زرقاوان ) والمتقدمين بالعمر ( لذلك غالباً ما يكون المريض شاحباً ). يصبح لون الجلد أصفر ليمونياً ناجماً عن الشحوب مع اليرقان الخفيف و قد نجد تصبغات بقعية منتشرة مترافقة مع بقع بهاق Vitiligo. وقد نشاهد فرط تصبغات الجلد يشيع نقص الوزن بوجود القهم Anorexia ويحدث التهاب اللسان الذي يتميز بأنه مؤلم، أملس، أحمر .

ب- اضطرابات هضمية:

- الإسهال في 7، 50% من الحالات ( حس امتلاء وعدم ارتياح وحرقة وألم بطن ) .
- تضخم الكبد ( نتيجة قصور القلب الأيمن في المراحل النهائية من فقر الدم ) .
- ضخامة طحال في 19% من الحالات .
- اليرقان ويكون على حساب البيلروبين اللامباشر

ج- الاضطرابات العصبية :

- تشاهد في 95% من الحالات ، وتكون شديدة في 30% من الحالات. إن درجة الإصابة العصبية غير مرتبطة بشدة فقر الدم حيث تصاب المادة البيضاء للعمود الخلفي والجانبى للنخاع الشوكي ( علامة رومبرغ، اشتداد المنعكسات ، علامة بابنسكي ).
- تظاهرات حسية: شواش حسي ، وخز في نهاية الأصابع أحياناً بتوزع القفاز والجوارب، اضطرابات تبول واحتباس بول ( إصابات عصبية لأعصاب المثانة ) .
- الاضطرابات النفسية: اكتئاب، اضطرابات الذاكرة، وتوهمات، أهلاسات .

د- الأعراض الدورانية :

● تعب ووهن متدرج، لكن المريض يتحمل فقر الدم بعوز B12 ( فقر دم متحمل ) ، أي أن المريض قد يأتي بخضاب 5 أو 6 ومع ذلك يستطيع المشي، وذلك للهبوط التدريجي البطيء للخضاب

● زلة جهدية مع تطور الأمر إلى زيادة الخفقان Tachycardia وينتهي الأمر بقصور القلب الأيمن.

- إن الأعراض السابقة الذكر كلها تنطبق أيضاً على حمض الفوليك باستثناء عدم وجود الأعراض العصبية في هذا العوز.

الموجودات المخبرية:

1 - التعداد العام: الخضاب ناقص ، الشبكيات ناقصة ( هام جداً ) بسبب نقص في التصنع ، الكريات الحمر ناقصة وكذلك البيض والصفائح في الحالات المتقدمة ( Pancytopenia ) . ارتفاع المناسب ما عدا MCHC يمكن أن تكون طبيعي أو مرتفعة قليلاً .

- اللطاخة الدموية: الكريات الحمر كبيرة الحجم، بيضوية أو متطاولة. مع وجود اختلاف شديد بالأشكال Poikilocytosis والأحجام Anisocytosis و قد نجد بعض الكريات الحمر الفتية (أرومات حمر سوية متأخرة كبيرة )، وجود أجسام Jolly- Howell في بعض الكريات، وهي ليست واسمة.

● الصفائح : كبيرة الحجم وناقصة العدد .

● الكريات البيض: زائدة النقص ( فالتفصص الطبيعي بين 3-4 فصوص ) وقد يصل التفصص لـ 10 فصوص ضمن الكرية البيضاء ، نقص عدد البيض

- دراسة نقي العظام

● يكون النقي مفرط الخلوية Hypercellular ، عدا النواءات فهي ناقصة ولكنها عرطلة ونواها زائدة النقصص.

● تبدلات عرطلة في السلسلة الحمر ( أرومات حمر كبيرة ونضج غير متزامن للنوى والسيتوبلازما ) أي يستمر نضج السيتوبلازما بينما يضطرب تصنيع الـ DNA مما يسبب تأخر في تطور النوى .

● تبدلات عرطلة في السلسلة النقية ونجد خلايا عملاقة أحياناً Giant Cells . وخاصة على مستوى السليفات والخليفات

● الهيموسيدرين موجود بكميات زائدة .

- وجود الخلايا خلية النقيية Metamyelocyte العرطلة يعد علامة تشخيصية هامة لتمييز عوز B12 عن الـ MDS الذي لا يوجد فيه هذا النمط من الخلايا ( وهي مرحلة من مراحل تطور السلسلة النقيية قبل أن تحدث زيادة التفصص ) .

- المناسب :

- زيادة  $MCV > 100$  فيمتولتر، MCHC طبيعية أو مزدادة قليلا، زيادة MCH
- ارتفاع الـ LDH : ترتفع بعشرات أضعاف القيم الطبيعية ويعود ذلك لانحلال الكريات الحمر الضخمة داخل النقي، وكذلك التخرب المحيطي لضعف غشاء الكرية الحمراء وكبر حجمها.
- \* معايرة البيلروبين : حيث يكون مرتفعاً على حساب النمط اللامباشر.

\* معايرة B12 في المصل :

- العيار الطبيعي بين 200-900 بيكوغرام /مل ، وإن الانخفاض لأقل من 100 هو مشخص لعوز B12.

- ترتفع مستويات الميتيل مالونيل أسيد والهوموسيستئين في المصل حيث يرتفع كلاهما في عوز الكوبالامين بينما يرتفع فقط الهوموسيستئين بدون المالونيل في عوز الفولات.

تشير هذه الاختبارات إلى تقييم مخازن الفيتامين B12 في النسيج بشكل مبكر قبل ظهور أعراض فقر الدم لدى المريض، وإن ارتفاع ميتيل مالونيل أسيد قد يجعل المرضى يعانون من اضطراب نفسية عصبية.

■ اختبار شيلينغ Schilling test: وهو اختبار يستعمل فيه الفيتامين ب12 الموسوم وقد فقد أهميته بعد تطبيق قياسات الفيتامين الدموية

العلاج:

- لابد من معرفة سبب عوز B12 لذلك في البداية نقوم بإجراء تنظير علوي ، وإذا وجدنا ضمور في المعدة فعندها يجب الاستمرار بإعطاء فيتامين B12 مدى الحياة + إجراء تنظير كل سنتين لنفي الأدينوكارسينوما التي تزيد نسبتها في هذا المرض

- في حال وجود سبب آخر لعوز B12 لابد من علاجه ( صادات – طاردات ديدان ، معالجة اللمفوما ... ) .

- تتم المعالجة بإعطاء الفيتامين B12 عضلياً بأبولة تحوي 1000مكغ (1مغ ) كجرعة تحميل يومية لمدة أسبوع ، وتراقب النتائج بارتفاع الشبكيات في اليوم 6-7 فإذا حدثت استجابة تكمل العلاج بنفس الجرعة كل أسبوع لمدة شهر ثم كل ثلاث أشهر مدى الحياة.

- يتم مراقبة العلاج على الشكل التالي:

ارتفاع الشبكيات في اليوم 6-7 .

يتلوها ارتفاع الخضاب وانخفاض MCV و MCHC.

إن تأخر الاستجابة السابقة يستدعي نفي وجود عوز حديد مرافق ، أو خبائث أو إنتان

انخفاض ال LDH خلال يومين.

زيادة التفحص يمكن أن تستمر حتى اليوم الرابع عشر من بداية المعالجة.

تحسن الأعراض العصبية إن وجدت خلال أشهر ( 3-6 ) أشهر.

- يجب الانتباه إلى نقص البوتاسيوم لأنه في سياق المعالجة بـ B12، يحدث انخفاض K وذلك بسبب إنتاج كريات حمر جديدة واستخدامه لتصنيع الكريات الجديدة.
- إن نقل دم ليس ضرورياً إلا إذا كان الخضاب منخفضاً بشدة ويجب إعطائه بحذر وخاصة عند المسنين المعرضين لقصور القلب الاحتقاني ، ويجب إعطائه ببطء مع إعطاء مدرات.
- من الممكن إعطاء B12 فموي وهناك طرق حديثة تحت اللسان أو بخاخ أنفي.

## عوز الفولات Folate deficiency

أسباب عوز الفولات:

يبدو أن السبب الرئيسي لعوز الفولات هو نقص الوارد، ويكون نقص الوارد إما معزولاً أو متشاركاً مع زيادة الاستهلاك أو سوء الامتصاص، ويُعدّ مخزون الجسم من الفولات قليلاً خلافاً لمخزون الفيتامين B12 ؛ فقد يظهر عوز الفولات خلال 4 أشهر من نقص الوارد أو سوء الامتصاص، ولكنه قد يتفاقم بسرعة كبيرة لدى المرضى الذين يستهلكون الفولات بكثرة ويكون واردهم الغذائي منها منقوصاً كما هو الحال عند مرضى العناية المشددة أو الحوامل

غذائي (السبب الرئيس)

نقص الوارد:

الطعام المطبوخ ، الإفراط في تناول الكحول ، نقص الوارد بسبب نقص الشهية

(القمة):

الأمراض المعوية وداء كرون و الداء الزلاقي.

الخبائث.

فرط الاستهلاك:

فيزيولوجي : الحمل ، الارضاع ، الخداج.

مرضي:

- الأمراض الدموية المترافقة مع زيادة إنتاج الحمر كانهلال الدم.
- الخبثات مع تزايد التقلب الخلوي.
- الأمراض الالتهابية.
- الأمراض الاستقلابية مثل بيلة الهيموسيسيتين.
- التحال الدموي أو الصفاقي (البريتواني).

سوء الامتصاص:

- يحدث في أمراض الأمعاء الدقيقة لكن تأثيره أقل مقارنة مع العوز الناجم عن القمه.
- الأدوية المضادة للقوليات:
- مضادات الصرع كالفينوتئين البريميديون.
- الميتوتركسات.
- بريميتامين.
- تري ميتوبريم.

المظاهر السريرية Clinical features:

قد يكون مرضى عوز القوليات لا عرضيين، ولكن تصادف أعراض فقر الدم لدى الكثير من المرضى، وقد يحدث التهاب اللسان، وخلافاً لعوز الفيتامين B12 لا يبدي عوز القوليات أعراضاً عصبية.

الاستقصاءات Investigations:

تمائل الموجودات الدموية موجودات فقر الدم بعوز الفيتامين B12 التي ذكرت آنفاً.

المعايير الدموية :

تبلغ القيم الطبيعية للقوليات في المصل ( 8-14 ميكروغرام/ل )، وتعدّ معايرة القوليات ضمن الكريات الحمر أفضل من معايرتها في المصل، وتبلغ القيم الطبيعية للقوليات في الكريات الحمر (160-460 ميكروغرام/ل).

استقصاءات أخرى:

لا يمكن في العديد من الحالات تحديد سبب عوز الفولات تبعاً للصورة السريرية أو تحري المصدر الغذائي، لذلك فقد يتطلب الأمر استقصاءات أخرى كإجراء خزعة الصائم لدى الشك بوجود آفة معوية.

علاج عوز الفولات :

تبلغ الحاجة اليومية من حمض الفوليك حوالي 100 ميكروغرام في حين تبلغ الحاجة عند الحامل 600 ميكروغرام الكميات التي تؤمنها الحمية اليومية حوالي 500 ميكروغرام

يمكن تصحيح عوز الفولات بإعطاء 5 ملغ من حمض الفوليك يومياً، وتحدث استجابة دموية شبيهة بالاستجابة لمعالجة عوز الفيتامين B12 ، وتُستطب المعالجة الوقائية بمقدار 400 ميكروغرام يومياً لدى النساء اللواتي يخططن للحمل، و بإعطاء حمض الفوليك وقائياً خلال الحمل، أما النساء اللواتي لديهن أطفال مصابين بشذوذات في القناة العصبية فيجب أن يتناولن حمض الفوليك بمقدار 5 ملغ يومياً قبل وأثناء الحمل، كذلك يُعطى حمض الفوليك وقائياً لدى وجود اضطرابات دموية مزمنة ذات تقلب خلوي سريع، وقد تكون جرعة مقدارها 5 ملغ أسبوعياً كافية.

## فقر الدم اللاتنسجي ( AA ) ( فقر الدم اللامنع )

التعريف : نقص تعداد شامل ينتج عن عدم تصنيع في النقي . فنقي العظم ينتج عدد قليل من عناصر الدم الثلاث البيض والحمر والصفائح

يصنف إلى نموذجين بدئي وثانوي

النموذج البدئي : 1- ولادي (فقر دم فانكوني )

2- أساسي مكتسب (67% من الحالات )

النموذج الثانوي :و ينجم عن الاسباب التالية :

– الأدوية السامة: أملاح الذهب، الكلورامفينيكول - وهو الدواء الأكثر تسبباً، الفينيل بوتازون، السلفوناميدات ، و مضادات الاختلاج.

- المبيدات العضوية الحشرية التي تحتوي البنزن ومركبات الكربون ثلاثية الكلور .

- التعرض للأشعة: تعتمد على الجرعة الشعاعية.

– الأخماج : التهاب الكبد الفيروسي

- الحمل : قد يتأخر إلى مابعد الولادة في بعض المرضى .

- ورم التوتة ( تيموما ) وخاصة نقص تنسج الحمر

المظاهر السريرية : فقر الدم التالي لنقص انتاج الحمر يتظاهر بسرعة التعب ، الزلة والخفقان والشحوب ، في حين يتظاهر نقص الصفيحات بزيادة خطر النزف والفرريات والنمشات والكدمات ، أما نقص الكريات البيض فيؤدي إلى زيادة خطر الإنتان

ضخامة العقد اللمفاوية والطحال نادرة

يمكن لفقر الدم اللامصنع أن يحدث في أي عمر وهو يصيب كلا الجنسين مع رجحان ذكوري

التشخيص 1- الدم المحيطي : ينقص تعداد عناصر الدم الثلاث كما تنقص الشبكيات

2- دراسة نقي العظم : يكون بزل النقي من النموذج الجاف ( صعوبة الحصول على

مادة النقي بالرشف وتكون الخلوية ناقصة )، فلجاً لإجراء خزعة العظم التي يشاهد فيها حلول النسيج الدهني مكان النسيج المولد للدم ، ولا يشاهد في الخزعة زيادة في النسيج الليفي أو خلايا خبيثة

المعالجة :

أولا المعالجة غير النوعية :

1- إزالة السبب

2- المعالجة الداعمة بنقل الدم والصفائح

3- الوقاية من الإنتان

المعالجة النوعية

1- زرع النقي وهو يعطي عيوشية طويلة في 60-70% من المرضى المتوافقين نسيجيا

2- الأدوية المثبطة للمناعة : Antithymocyte globulin( ATG)

Antilymphocyte globulin (ALG)

Cyclosporin , cyclophosphamide,corticosteroids

فقر دم فانكوني : وراثي ينتقل بوراثة جسمية مقهورة ، يترافق بشذوذات هيكلية ، جلدية ، كلوية ، الجهاز العصبي المركزي مع صغر في الجمجمة وهذه الشذوذات ناجمة عن الآلية لهذا المرض وهو تكسر الصبغيات العديدة

يشاهد عادة في الأعمار بين 5-10 سنة

يعالج بالأندروجينات وزرع النقي

الفيزيولوجيا الإمراضية :

هناك آليات عديدة مسؤولة عن فقر الدم اللاتنسجي منها: الكبت المناعي لتكون الدم ، الخلطي (المتواسط بالأضداد) والخلوي المتواسط بالخلايا اللمفية، أو اضطراب داخلي المنشأ في الخلايا الجذعية أو مشتركة معاً .

الموجودات المخبرية :

الدم المحيطي :

- (1) الحمر تكون سوية الحجم والصبغ وقد يحدث كريات كبيرة الحجم .
- (2) الشبكيات ناقصة .
- (3) قلة العدلات والوحيدات .
- (4) اللمفاويات تقريباً طبيعية .
- (5) الصفيحات ناقصة العدد

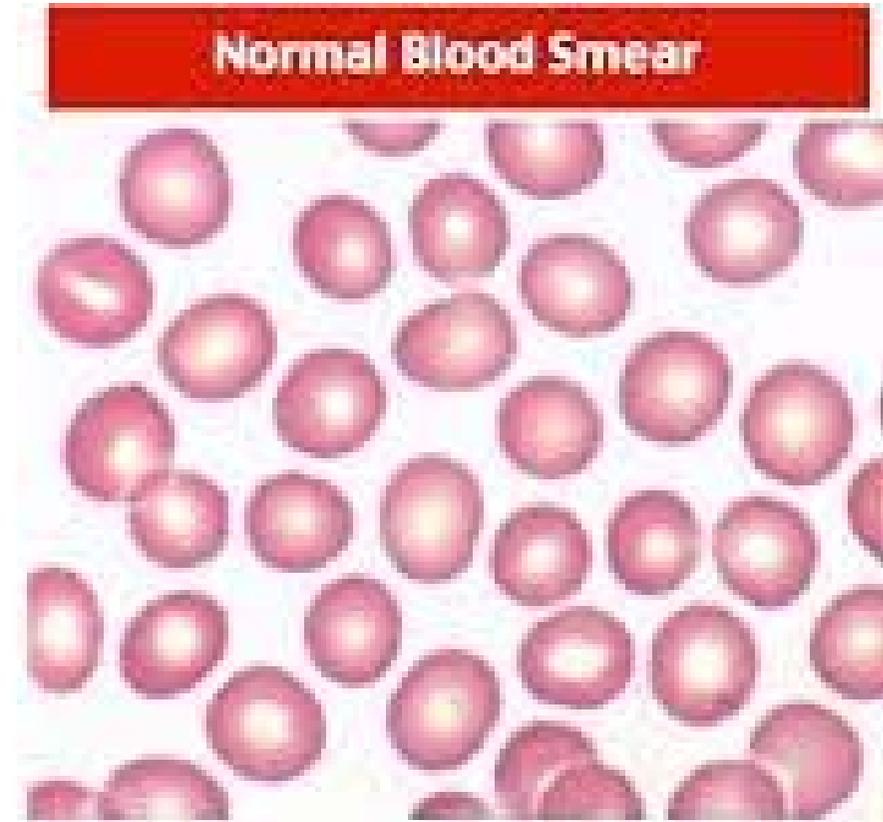
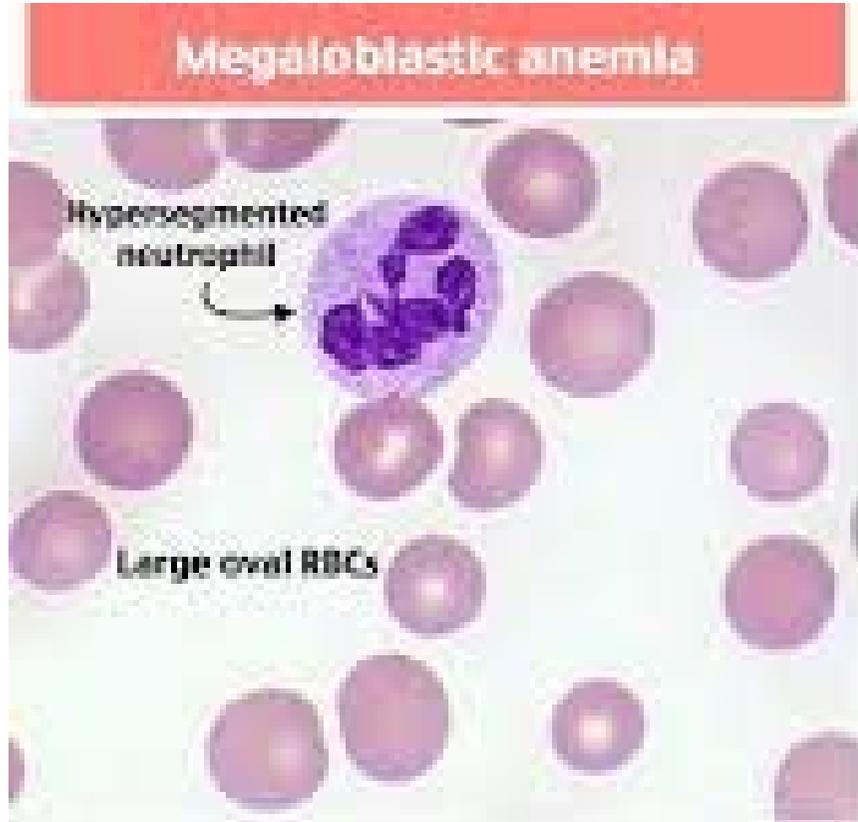
خزعة نقي العظم :

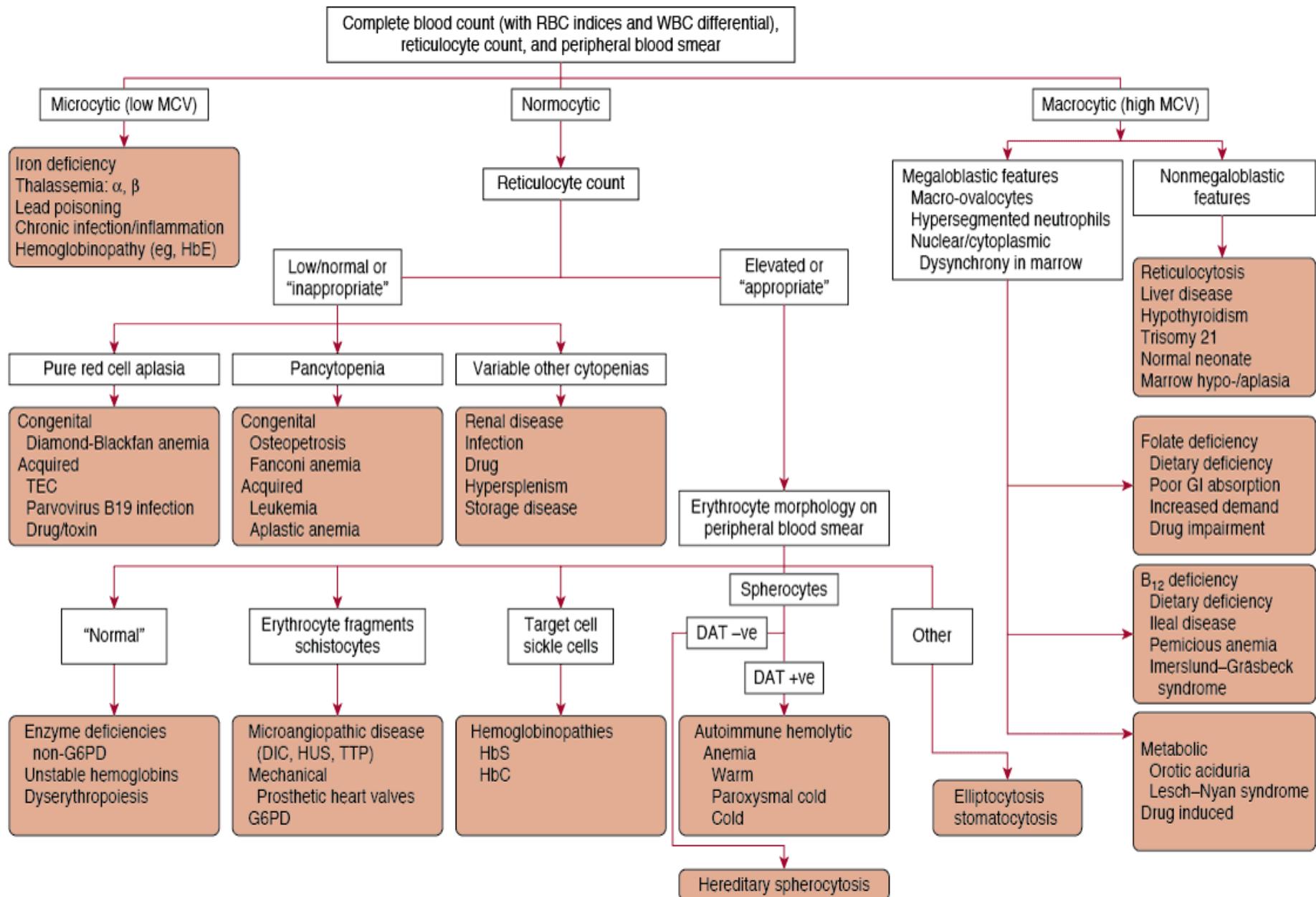
زيادة اللمفاويات والخلايا البلازمية والعناصر الباقية قليلة مع زيادة في الخلايا الشحمية  
الإنذار:

25% من المرضى يعيشون أربعة أشهر أو أقل. 25% من المرضى يعيشون من 4- 12 شهراً. 35% من المرضى يعيشون أكثر من سنة واحدة. في حين أنه من 10-20 % يشفون جزئياً أو كلياً.

معدل الوفيات حوالي 70%، ومتوسط البقيا اثنا عشر شهراً .

# فقر الدم كبير الكريات (فقر الدم العرطل)





# فقر الدم كبير الكريات

## كبير الأرومات

- عوز الفيتامين ب ١٢
- عوز حمض الفوليك

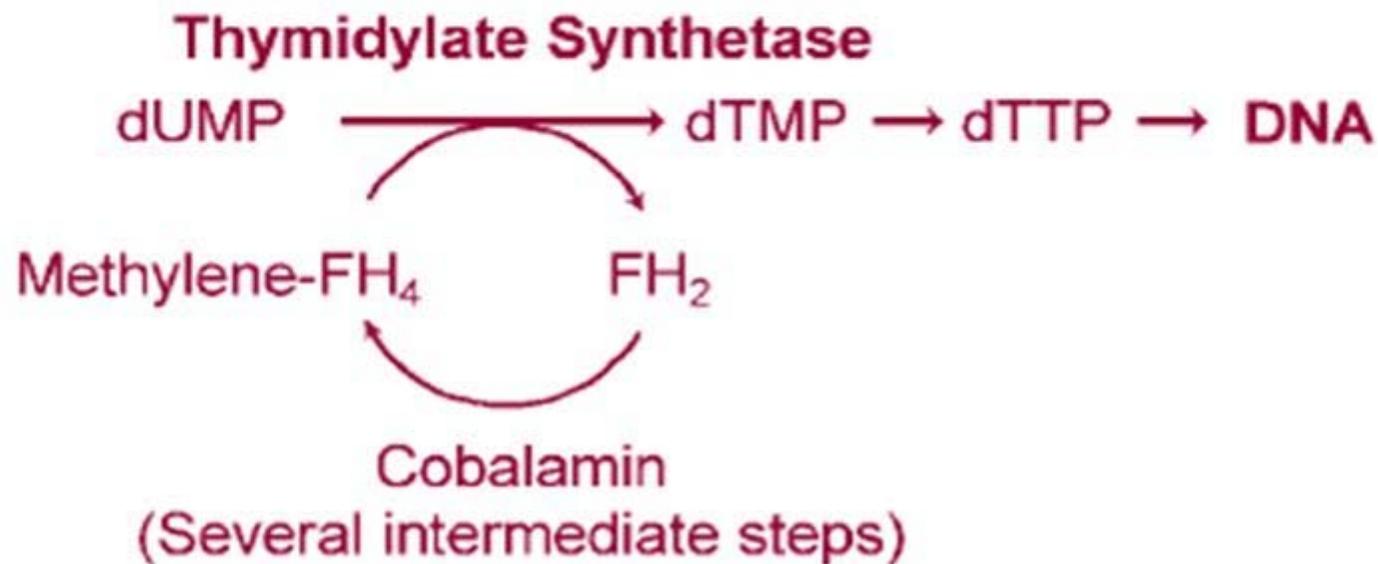
## سوي الأرومات

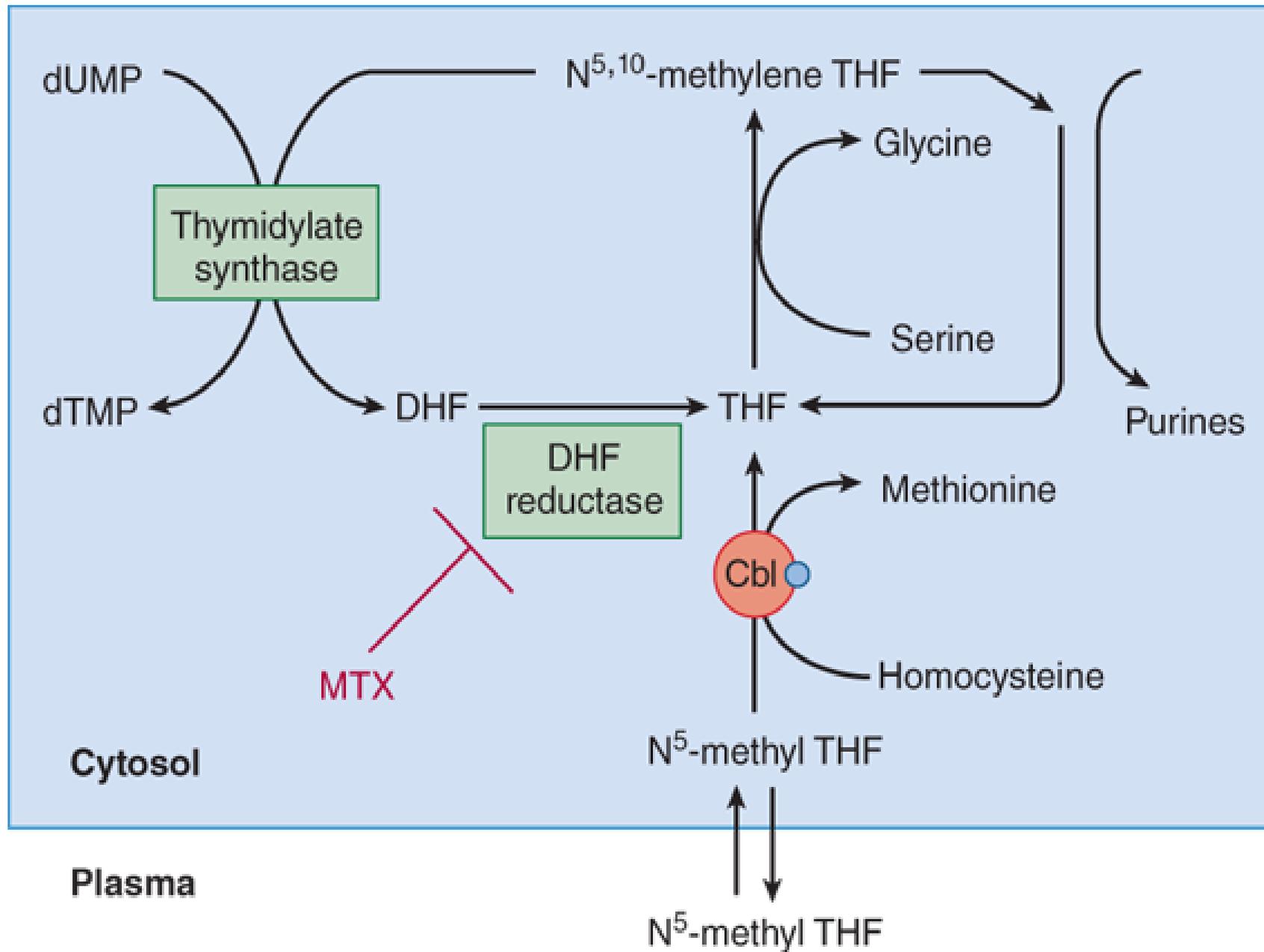
- الكحولية
- أمراض الكبد
- قصور الدرق
- عسر تصنع النقي
- فقر الدم اللامصنع وعدم تصنع الجملة الحمراء
- ارتفاع الشبكيات
- نقص الاكسجة
- الورم النقوي العديد
- الحمل
- صناعي

# Pathophysiology of Megaloblastic Anemia

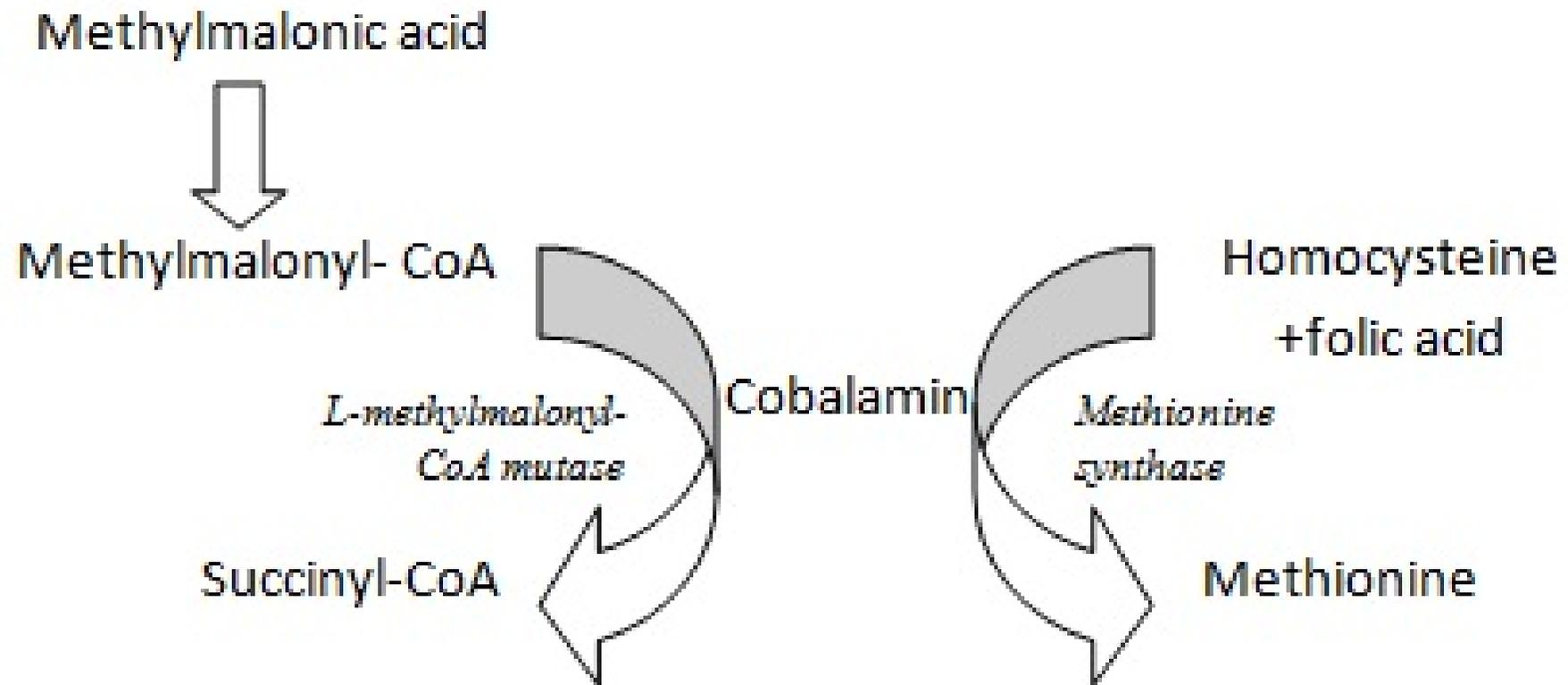
## Key Reactions (1)

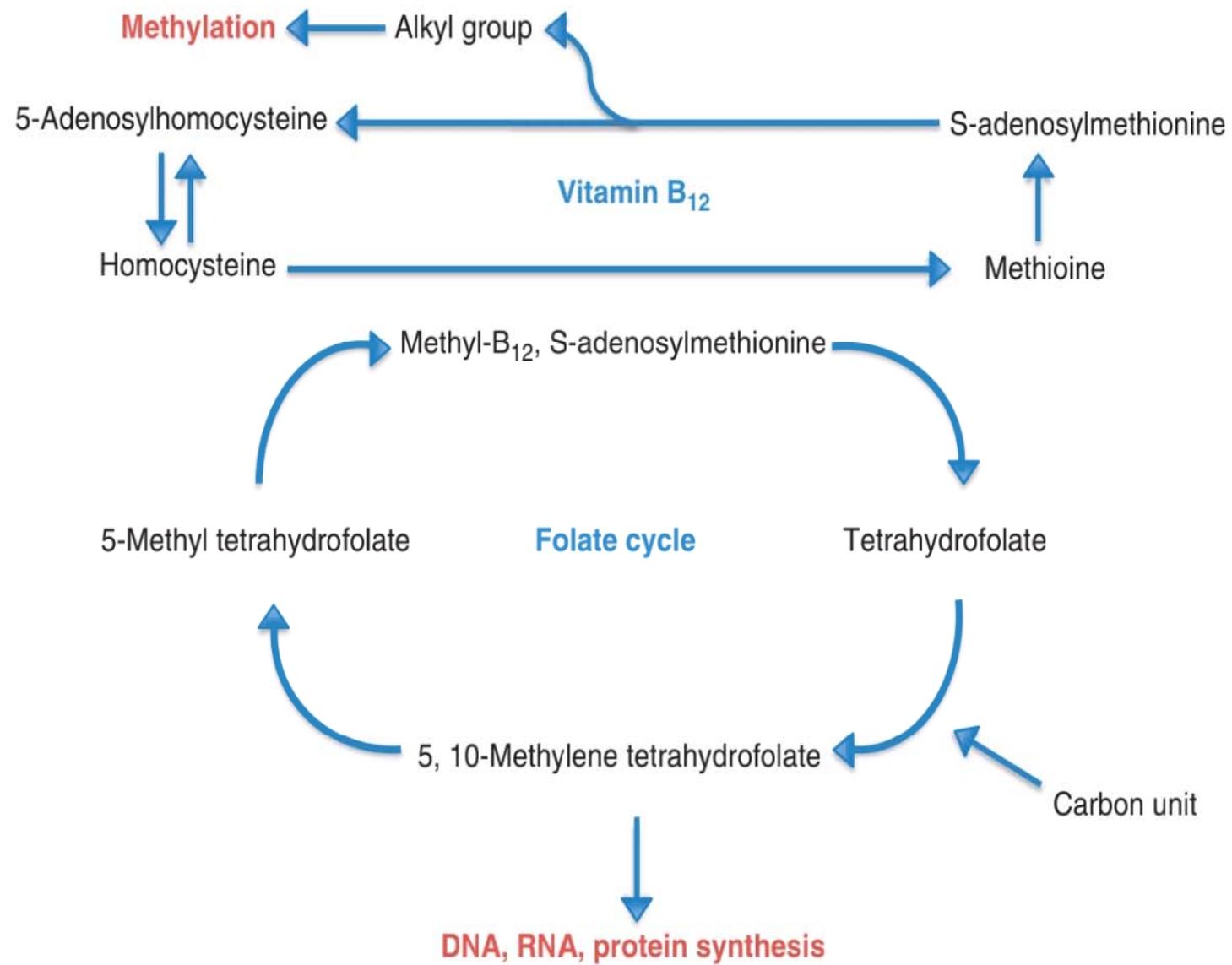
- ▶ 5,10-methylene tetrahydrofolate required for dUMP conversion to dTMP by **thymidylate synthetase**
- ▶ dTMP required for DNA synthesis
- ▶ Cobalamin required for regeneration of methylene-FH<sub>4</sub>
  - Without cobalamin, folate trapped as methyl-FH<sub>4</sub>



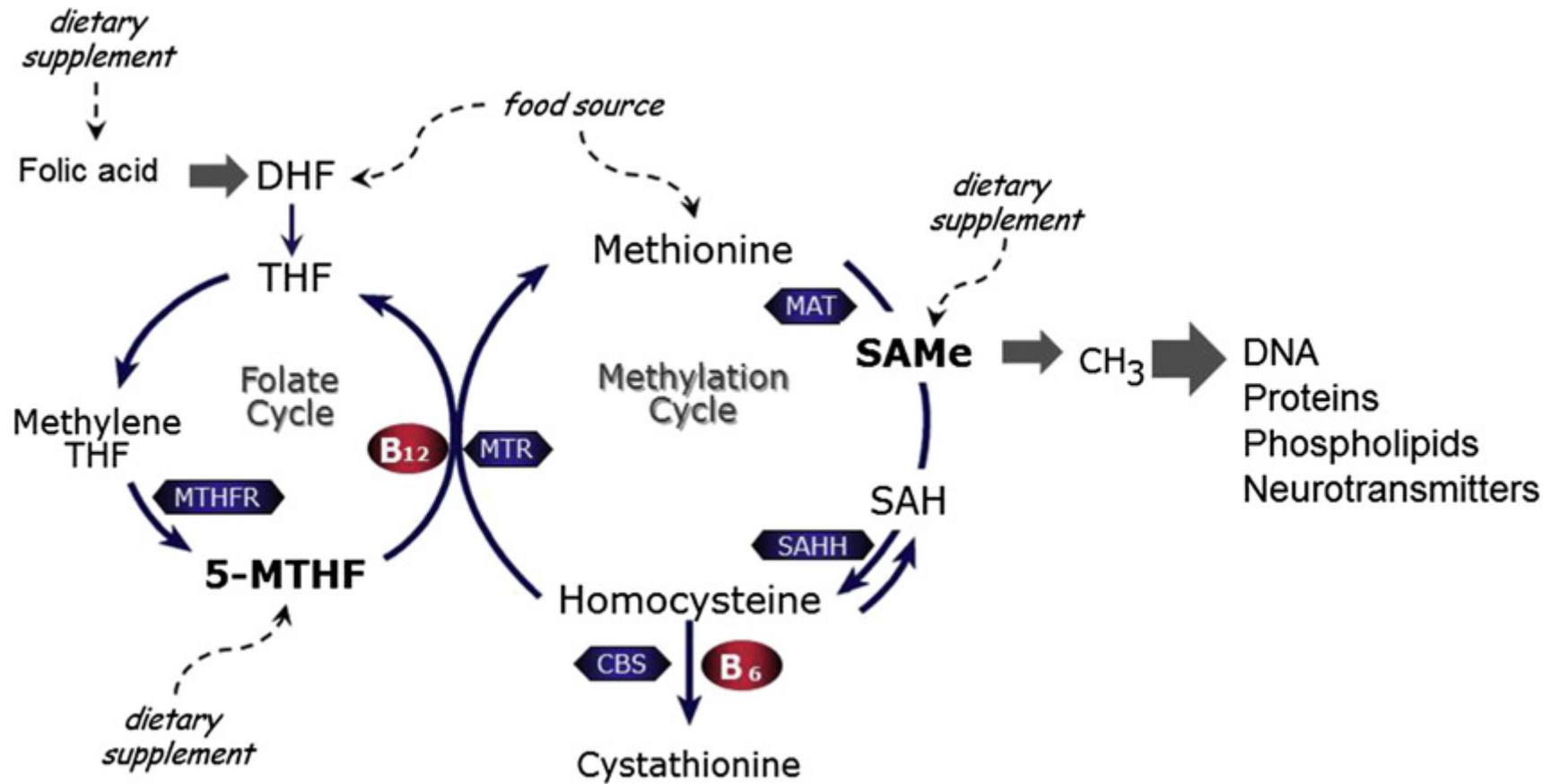


Source: Jon C. Aster, H. Franklin Bunn:  
 Pathophysiology of Blood Disorders, Second Edition





**Figure 4.1** Vitamin B<sub>12</sub> and folate methylation pathway[6].

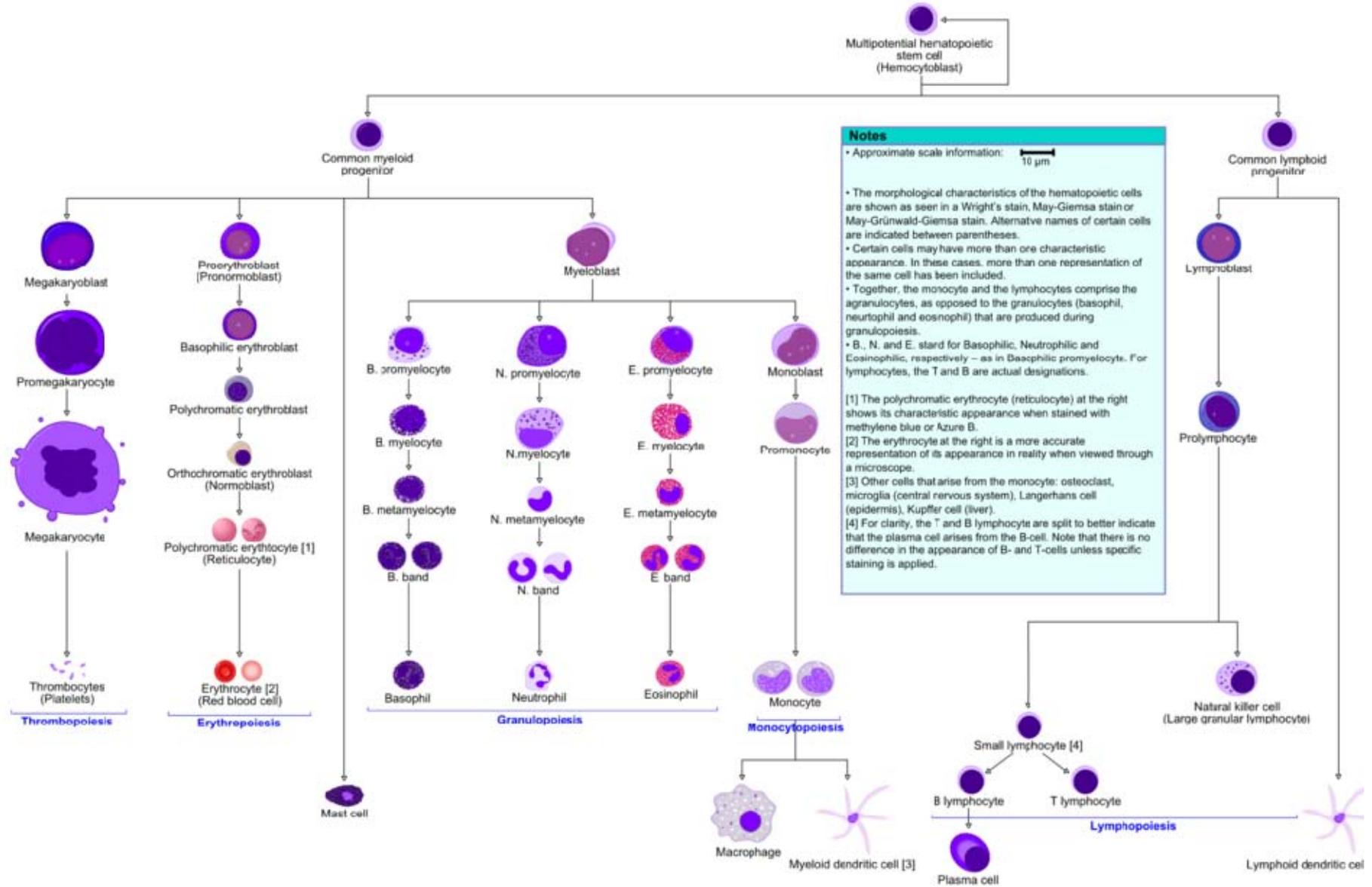


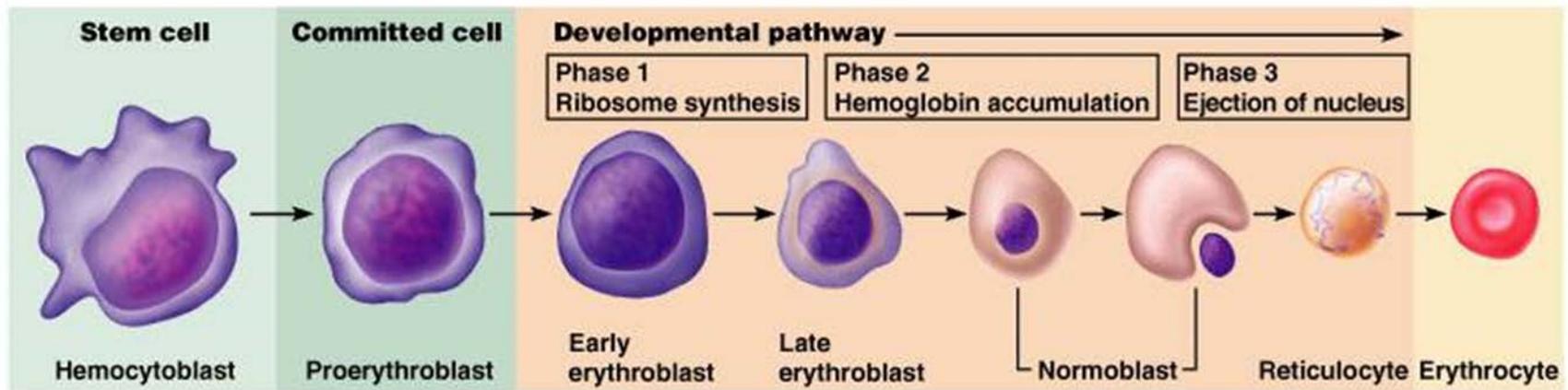
# Hematopoiesis in humans

Bone marrow

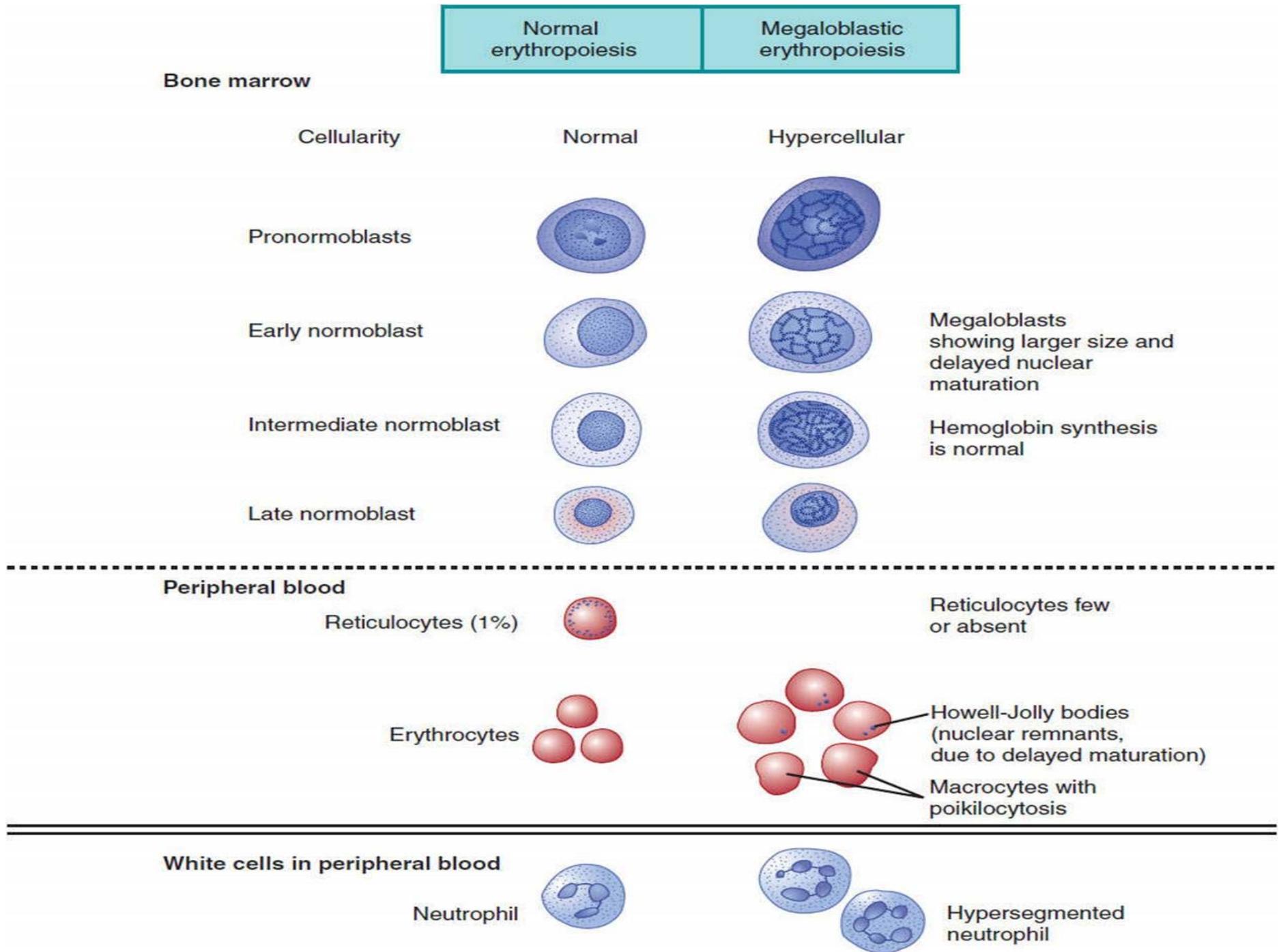
Blood

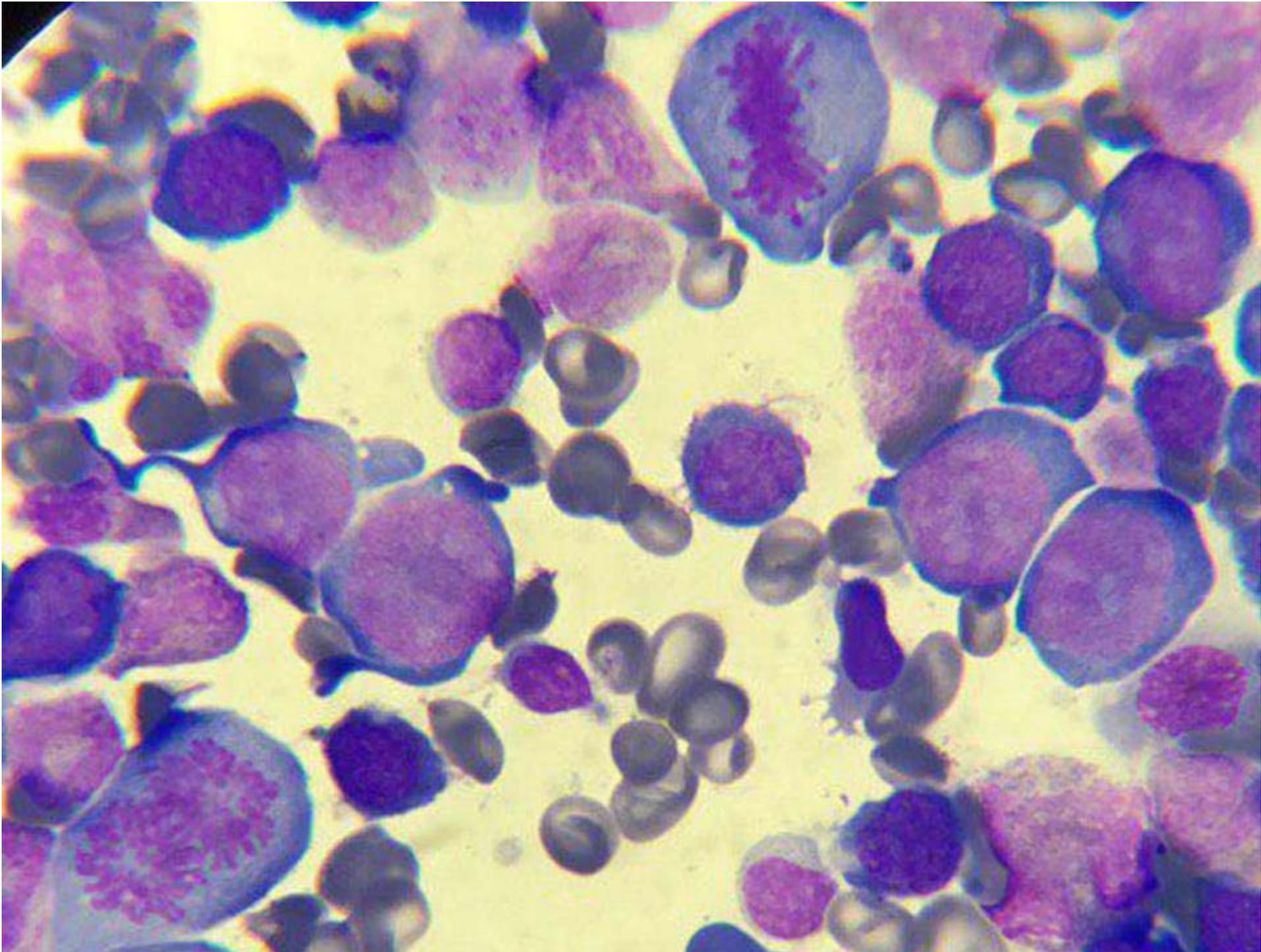
Tissue

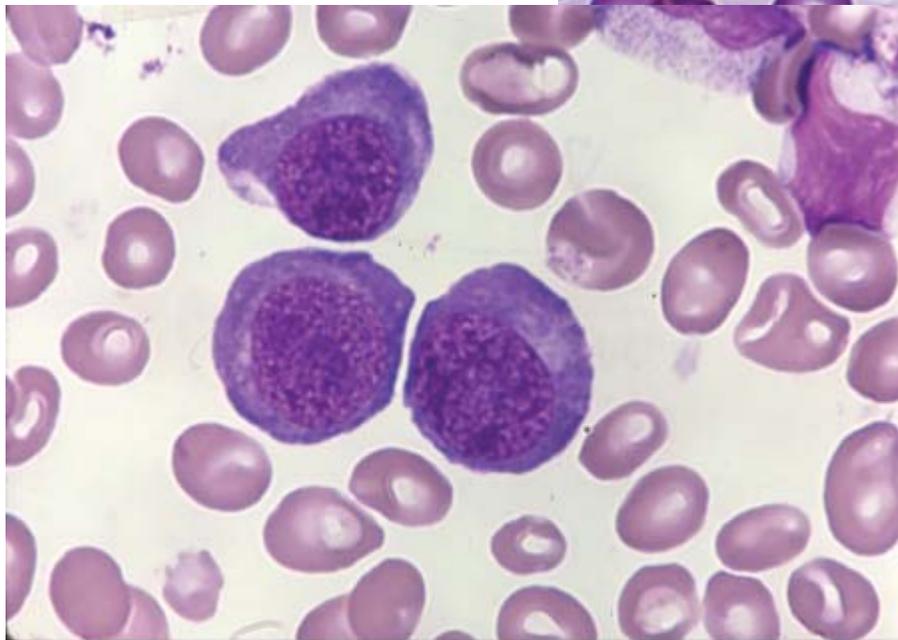
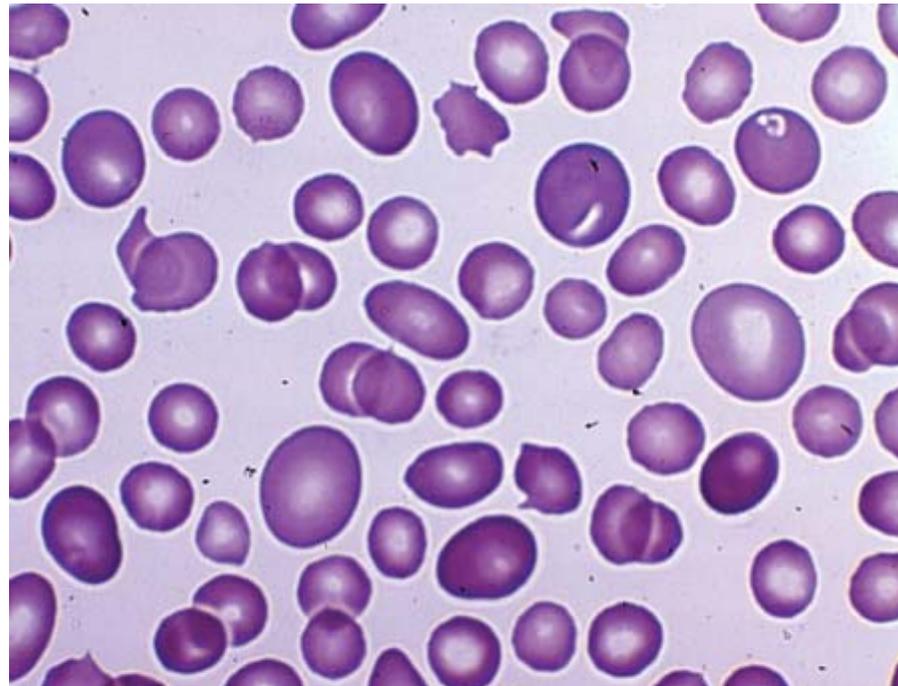




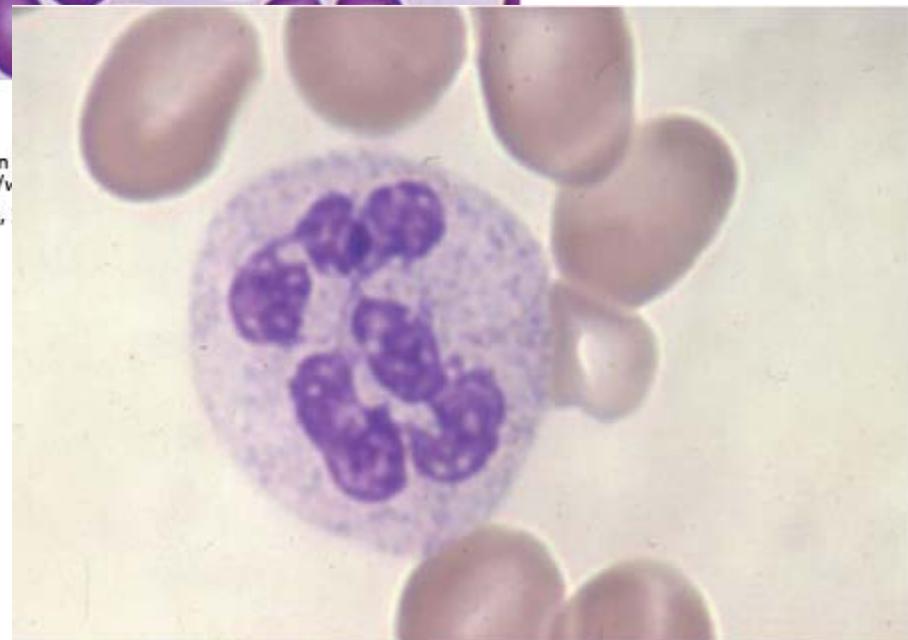
Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.







sohn  
p://v  
ries,



**A**

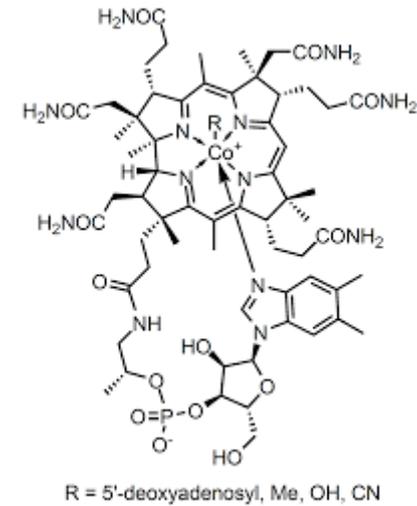
Source: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT:  
*Williams Hematology, 8th Edition*. <http://www.accessmedicine.com>

**C**

Source: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT:

الفيتامين B12  
العامل الخارجي  
عامل النضج  
الكوبولامين

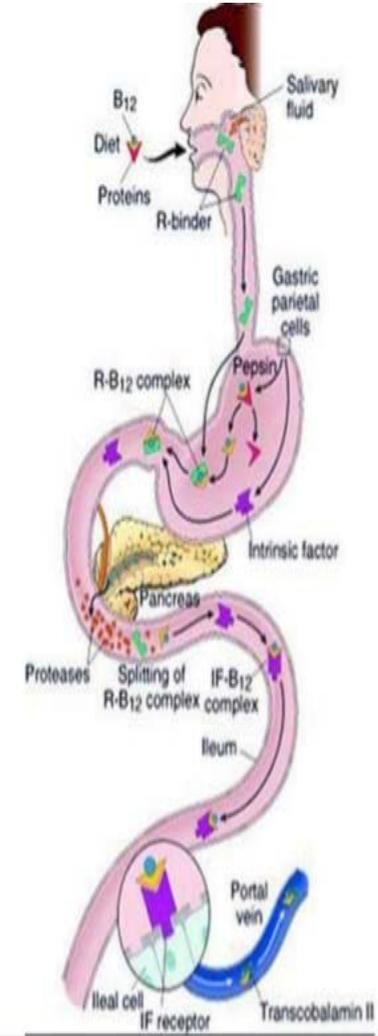
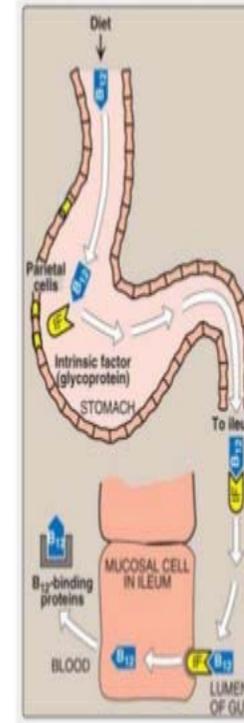
الحاجة اليومية تتراوح بين ١ - ٥ ميكروغرام  
يبلغ مخزون الجسم منه حوالي ٢-٥ ملغ



- العوز الناحم عن نقص الوارد أو زيادة الاستهلاكى نادر جدا ويشاهد في التغذية النباتية المتشددة وخاصة مع الحمل
- الدودة الشريطية
- اكسيد النتروز
- الاصابة في ثلاث مستويات من الجهاز الهضمي (المعدة – البنكرياس – الامعاء الدقيقة )



## Absorption



# فقر الدم الخبيث Pernicious Anemia

- هو مرض مزمن يصيب كلاً من الرجال والنساء بشكل متساوٍ بعمر الـ ٦٠ سنة.
- نادر الحدوث قبل عمر الـ ٣٠ سنة ، على الرغم من مشاهدة فقر دم خبيث نموذجي عند الأطفال تحت ١٠ سنوات ( فقر الدم الخبيث الشبابي Juvenile Pernicious Anemia ).
- يوجد لدى مرضى فقر الدم الخبيث أضداد مرتبطة بمرضهم:
- - لدى ٩٠% من المرضى يوجد أضداد ضد الخلايا الجدارية. ويوجد لدى ٦٠% من المرضى أضداد ضد العامل الداخلي. يزداد لدى أقارب مرضى فقر الدم الخبيث حدوث هذا المرض وحتى الأقارب غير المصابين سريراً قد يكون لديهم أضداد العامل الداخلي في مصولهم.
- - يزداد حدوث فقر الدم الخبيث في المرضى المصابين بأمراض من منشأ مناعي مثل داء غريف، قصور الدرق، قصور قشر الكظر المجهول السبب، البهاق، قصور جارات الدرق.

# التظاهرات السريرية - المظهر العام



- تكون هذه الاضطرابات أوضح لدى أصحاب السحنة الاسكندنافية ( وجه مستطيل، عيان زرقاوان ) والمتقدمين بالعمر ( لذلك غالباً ما يكون المريض شاحباً ). يصبح لون الجلد أصفر ليمونياً ناجماً عن الشحوب مع اليرقان الخفيف و قد نجد تصبغات بقعية منتشرة مترافقة مع بقع بهاق. Vitiligo وقد نشاهد فرط تصبغات الجلد يشيع نقص الوزن بوجود القهم Anorexia ويحدث التهاب اللسان الذي يتميز بأنه مؤلم، أملس، أحمر

## التظاهرات السريرية - اضطرابات هضمية:

- الإسهال في ٧، ٥٠٪ من الحالات ( حس امتلاء وعدم ارتياح وألم بطن ) .
- • تضخم الكبد ( نتيجة قصور القلب الأيمن في المراحل النهائية من فقر الدم ) .
- • ضخامة طحال في ١٩٪ من الحالات .
- • اليرقان ويكون على حساب البيلروبين اللامباشر

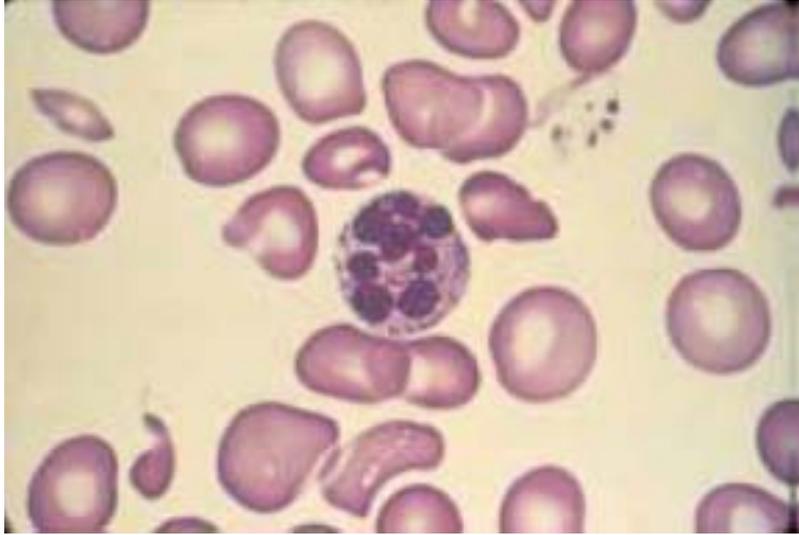
## التظاهرات السريرية - الاضطرابات العصبية :

- تشاهد في ٩٥٪ من الحالات ، وتكون شديدة في ٣٠٪ من الحالات. إن درجة الإصابة العصبية غير مرتبطة بشدة فقر الدم حيث تصاب المادة البيضاء للعمود الخلفي والجانبى للنخاع الشوكي ( تشنج منعكسات علامة بابنسكي ).
- تظاهرات حسية: شواش حسي ، وخز في نهاية الأصابع أحياناً بتوزع القفاز والجوارب، اضطرابات تبول واحتباس بول ( إصابات عصبية لأعصاب المثانة ) .
- الاضطرابات النفسية: اكتئاب، اضطرابات الذاكرة، وتوهمات، أهلاسات

## التظاهرات السريرية – الدورانية

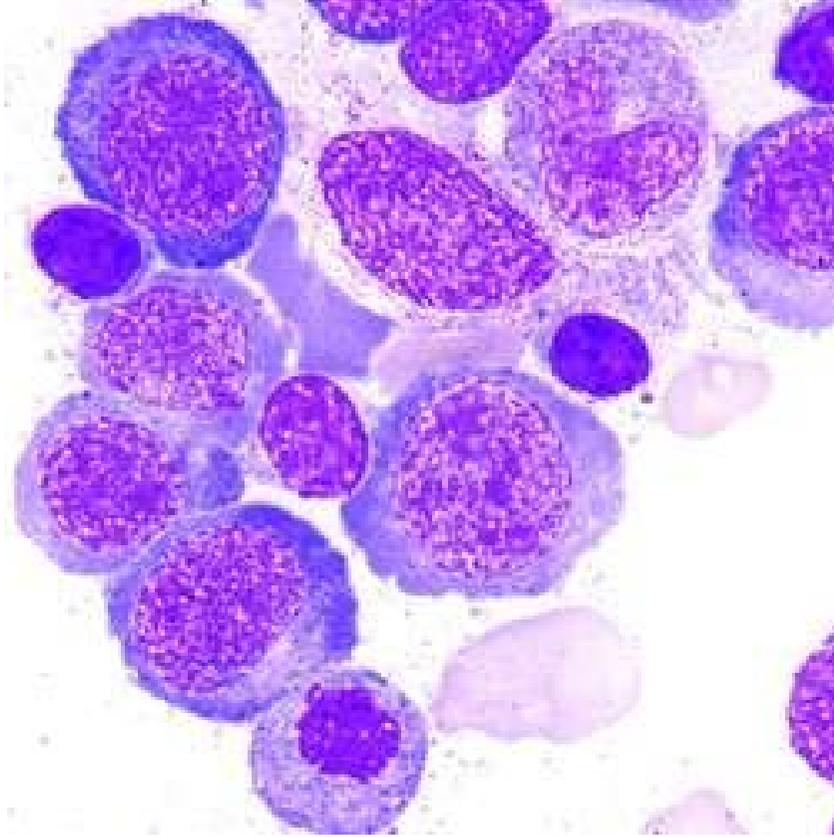
- • تعب ووهن متدرج، لكن المريض يتحمل فقر الدم بعوز B12 ( فقر دم متحمل ) ، أي أن المريض قد يأتي بخضاب ٥ أو ٦ ومع ذلك يستطيع المشي، وذلك للهبوط التدريجي البطيء للخضاب
- • زلة جهدية مع تطور الأمر إلى زيادة الخفقان  
Tachycardia
- وينتهي الأمر بقصور القلب الأيمن.

# الموجودات المخبرية



- ١ - التعداد العام والشبكيات
- ٢ - اللطاخة الدموية (حمر وبيض وصفحات
- ٣ - زيادة  $MCV > 100$  فيمتولتر، زيادة MCH، MCHC طبيعية أو مزداة قليلا

# دراسة نقي العظام



- يكون النقي المفرط الخلوية Hypercellular ،  
فهي ناقصة ولكنها عرطلة ونواها زائدة التفصص.
- • زيادة نسبة الجملة الحمراء مع تبدلات عرطلة في السلسلة الحمراء
- • تبدلات عرطلة في السلسلة النقوية ونجد خلايا عملاقة أحياناً Giant Cells . وخاصة على مستوى السليفات والخليفات
- • الهيموسيدرين موجود بكميات زائدة .

# التحاليل المصلية

- - ارتفاع الـ LDH : ترتفع أضعاف القيم الطبيعية
- \* معايرة البيروبين : حيث يكون مرتفعاً على حساب النمط اللامباشر.
- \* معايرة B12 في المصل :
- العيار الطبيعي بين ٢٠٠-٩٠٠ بيكوغرام /مل ، وإن الانخفاض لأقل من ١٠٠ هو مشخص لعوز B12.
- -ترتفع مستويات الميتيل مالونيل أسيد والهوموسيستئين في المصل حيث يرتفع كلاهما في عوز الكوبالامين بينما يرتفع فقط الهوموسيستئين بدون المالونيل في عوز الفولات.
- تشير هذه الاختبارات إلى تقييم مخازن الفيتامين B12 في النسيج بشكل مبكر قبل ظهور أعراض فقر الدم لدى المريض، وإن ارتفاع ميتيل مالونيل أسيد قد يجعل المرضى يعانون من اضطراب نفسية عصبية.

# المعالجة

- تحديد السبب ودراسة الغشاء المخاطي للمعدة
- معالجة السبب
- المعالجة بالفيتامين B12

# مراقبة العلاج

- انخفاض ال LDH خلال يومين
- ارتفاع الشبكيات في اليوم ٦-٧ .
- يتلوها ارتفاع الخضاب وانخفاض MCV و
- 
- زيادة التفحص يمكن أن تستمر حتى اليوم الرابع عشر من بداية المعالجة
- تحسن الأعراض العصبية إن وجدت خلال أشهر ( ٣-٦ ) أشهر.
- يجب الانتباه إلى نقص البوتاسيوم لأنه في سياق المعالجة بـ B12 يحدث انخفاض K وذلك بسبب إنتاج كريات حمر جديدة واستخدامه لتصنيع الكريات الجديدة.
- إن نقل دم ليس ضرورياً إلا إذا كان الخضاب منخفضاً بشدة ويجب إعطائه بحذر وخاصة عند المسنين المعرضين لقصور القلب الاحتقاني ، ويجب إعطائه ببطء مع إعطاء مدرات.

# Folate deficiency عوز الفولات

يختلف عن عوز الفيتامين ب١٢

بغياب الإصابة العصبية

تظهر أعراض العوز خلال أشهر قليلة لنقص مخزونه  
يتواجد في النباتات ولا يتواجد باللحوم

# أسباب عوز الفولات

- نقص الوارد:
- الطعام المطبوخ ، الإفراط في تناول الكحول ، نقص الوارد بسبب نقص الشهية (القمة):
- فرط الاستهلاك:
- فيزيولوجي : الحمل ، الارضاع ، الخداج.
- مرضي:
- ● الأمراض الدموية المترافقة مع زيادة إنتاج الحمر كانهلال الدم.
- ● الخبثات مع تزايد التقلب الخلوي.
- ● الأمراض الالتهابية.
- ● الأمراض الاستقلابية مثل بيلة الهيموسيسيتين.
- ● التحال الدموي أو الصفاقي (البريتواني).
- ● سوء الامتصاص:
- ● يحدث في أمراض الأمعاء الدقيقة (الأمراض المعوية وداء كرون والداء الزلاقي).
- ● الأدوية المضادة للفولات:
- ● مضادات الصرع كالفينوتئين البريميدون.
- ● الميتوتركسات.
- ● بريميثامين.
- ● تري ميتوبريم.

- المعايير الدموية :
- تبلغ القيم الطبيعية للفولات في المصل ( ٨-١٤ ميكروغرام/ل )، وتعدّ معايرة الفولات ضمن الكريات الحمر أفضل من معايرتها في المصل، وتبلغ القيم الطبيعية للفولات في الكريات الحمر ( ١٦٠-٤٦٠ ميكروغرام/ل).

## علاج عوز الفولات :

- تبلغ الحاجة اليومية من حمض الفوليك حوالي ١٠٠ ميكروغرام في حين تبلغ الحاجة عند الحامل ٦٠٠ ميكروغرام الكميات التي تؤمنها الحمية اليومية حوالي ٥٠٠ ميكروغرام
- يمكن تصحيح عوز الفولات بإعطاء ٥ ملغ من حمض الفوليك يومياً، وتحدث استجابة دموية شبيهة بالاستجابة لمعالجة عوز الفيتامين B12
- وتُستطب المعالجة الوقائية بمقدار ٤٠٠ ميكروغرام يومياً لدى النساء خلال الحمل

أمّا النساء اللواتي لديهن أطفال مصابين بشذوذات في القناة العصبية فيجب أن يتناولن حمض الفوليك بمقدار ٥ ملغ يومياً قبل وأثناء الحمل، كذلك يُعطى حمض الفوليك وقائياً لدى وجود اضطرابات دموية مزمنة ذات تقلب خلوي سريع، وقد تكون جرعة مقدارها ٥ ملغ أسبوعياً كافية.



# Aplastic Anemia

فقر الدم اللامصنع

التعريف : نقص في عناصر الدم الثلاث ، البيض  
والحمر والصفائح مترافق بنقص في خلوية النقي

يمكن أن تصاب جملة أكثر من الأخرى

النموذج البدئي : ١- ولادي (فقر دم فانكوني )

٢- أساسي مكتسب (٦٧% من الحالات )

النموذج الثانوي : ١- الكيماويات ( البنزين )

٢- الأدوية ( الأدوية الكيماوية ، الصادات ،

لفينتوين )

٣- المبيدات

٤- الأشعة

٥- الإنتانات ( التهاب الكبد الفيروسي )

٦- بيلة الخضاب الإنتيابية الليلية

٧- ورم التيموس

٨- الحمل

# المظاهر السريرية

أعراض نقص الكريات الحمر

أعراض نقص البيض

أعراض نقص الصفائح

# التشخيص

- الدم المحيطي : نقص عناصر الدم ، نقص الشبكيات
- دراسة النقي :
- ١- بزل النقي
- ٢- خزعة العظم

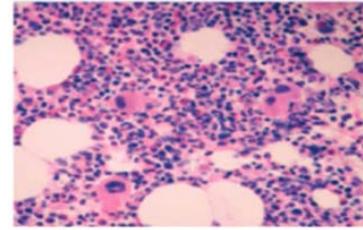


Figure 1. Normocellular bone marrow (no evidence for myelodysplastic syndromes). Hematoxylin & Eosin, x400

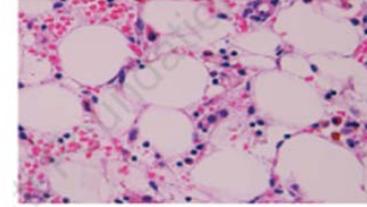


Figure 2. Aplastic anemia. H&E, x400

# المعالجة

- أولاً المعالجة غير النوعية :
  - ١- إزالة السبب
  - ٢- المعالجة الداعمة بنقل الدم والصفائح
  - ٣- الوقاية من الإنتان
- المعالجة النوعية
  - ١- زرع النقي وهو يعطي عيشية طويلة في ٦٠-٧٠% من المرضى المتوافقين نسيجياً
  - ٢- الأدوية المثبطة للمناعة: Antithymocyte globulin( ATG), Cyclosporin , cyclophosphamide, corticosteroids



# فقر دم فانكوني



- وراثي ينتقل بوراثة جسمية مقهورة ، يترافق بشذوذات هيكلية ، جلدية ، كلوية ، الجهاز العصبي المركزي
- يشاهد عادة في الأعمار بين ٥-١٠ سنة
- يعالج بالأندروجينات وزرع النقي

## فاقات الدم الانحلالية Hemalytic Anemias

تعيش الكريات الحمر 90-120 يوماً في الدم المحيطي، يمكن لبعض الاضطرابات الدموية أن تقصر من عمر الكريات الحمر ىرتكس لها نقي العظم بزيادة نشاط الجملة الحمراء الذي يمكن أن يتضاعف من 6-8 مرات ، يحدث فقر دم إذا كان نقي العظم رغم نشاطه المتضاعف غير قادر على تعويض النقص في الكريات الحمراء . ( انحلال غير كامل المعوضة ) في حين لا يظهر فقر الدم اذا كان الانحلال كامل المعوضة

يصنف انحلال الدم

**حسب مكان حدوث الانحلال إلى انحلال داخل الأوعية وانحلال خارج الأوعية**

**وحسب سبب الانحلال فيما إذا كان داخل كروي:**

شذوذات داخل الكرية الحمراء :

خلل أنزيمي - اعتلال الخضاب

شذوذات غشاء الكرية الحمر: تكور الكريات الوراثي، داء الكريات الإهليلجية ، فقر الدم بالخلايا المهمازية ، البيلة الخضابية الليلية الاشتدادية

**أو خارج كروي :**

فرط طحالية

أضداد مناعية

الانحلال باعتلال الأوعية الدقيقة

الإنتانات ، السموم ...إلخ

**وحسب كون الإنحلال وراثي أو مكتسب**

- انحلال الدم خارج الأوعية : حيث تقوم الخلايا البالعة بإزالة الكريات الحمر المنحلة من الدم المحيطي وخاصة الخلايا البالعة الموجودة في الطحال والكبد ، في هذه الخلايا يتفكك الخضاب ويعاد استخدام الحموض الأمينية الناتجة عن سلاسل الغلوبين ، كما يعاد استعمال الحديد أو يخزن ، في حين يتحول البروتوبورفيرين إلى بيلروبين غير مباشر يقترن في الكبد متحولاً إلى بيلروبين مباشر منحل في الماء فيطرح جزء منه عن طريق الكلى والقسم الأكبر يطرح مع الصفراء والذي يتحول

بواسطة جراثيم الأمعاء إلى يوروبيلينوجين يعاد امتصاص جزء منه إلى الدم ويعاد طرحه عن طريق الكبد والكلية وهو ما يؤدي لاغمقاق لون البول والبراز وذلك ناجم عن اليوروبيلين. في حين لا يوجد بيلة خضاب أو بيلة هيموسيدرين كما في انحلال الدم داخل الأوعية كما سيمر معنا لاحقا

كميات صغيرة من الخضاب الحر تمر للبلازما وهي تؤدي لنقص أو غياب الهابتوغلوبين والذي يعيد الخضاب للجملة الشبكية البطانية في الكبد

ومن أمثلة الأنحلال خارج الأوعية : أمراض الخضاب والأمراض الوراثية في غشاء الكلية وفقر الدم الإنحلالي المناعي وهي أمراض تضخم الطحال عادة

### انحلال الدم داخل الأوعية: Intravascular hemolysis:

غير شائع حيث يؤدي إلى تحرير الهيموغلوبين داخل البلازما، لذلك يزداد مستوى هيموغلوبين البلازما، يوجد في الدم جمل دائرة للخضاب الحر تحاول اعادته للجملة الشبكية البطانية أهمها الهابتوغلوبين بالإضافة للهيموبكسين والألبومين

- يمر الهيموغلوبين عبر الكبد الكلوية إذا تجاوزت كميته قدرة السعة الرابطة للهابتوغلوبين في البلازما. و إذا كانت كمية الهيموغلوبين المارة عبر الكبد كبيرة وتجاوزت قدرة الأنابيب الكلوية القريبة على إعادة امتصاصها فإن الهيموغلوبين يظهر في البول.

- يكتشف هيموسيدرين البول بتلوين أزرق بروسيا بعد توسف الخلايا المبطنة للأنابيب وهو يشير إلى أن كمية هامة من الهيموغلوبين الحر الجائل قد تمت تصفيته عن طريق الكلى. تظهر بيلة الهيموسيدرين لأسابيع بعد توقف البيلة الخضابية. لذلك يمكن لهذا النمط من الإنحلال أن ينقص حديد الجسم ، كما أنه لا يؤدي لضخامة طحالية

- البيلة الخضابية: تشير إلى انحلال شديد داخل الأوعية ويجب تمييزها عن البيلة الدموية Hematuria ( وهنا تظهر الكريات الحمر بفحص البول ) وعن الغلوبين العضلي Myoglobin الناجم عن انحلال الألياف العضلية Rhabdomyolysis

ومن أمثلة هذا الإنحلال : فاقات الدم باعتلال الأوعية الدقيقة ( DIC – TTP – HUS)، الدسامات الصناعية ، بيلة الخضاب الإنتيابية الليلية ، بيلة الخضاب المشي ، الفوال ، بيلة الخضاب الإنتيابية الليلية

لا يوجد انحلال صرف داخل الأوعية أو خارج الأوعية حيث يشترك الآخر معه بشكل خفيف ففي عوز خمير G6PD تكون السمة الغالبة هي انحلال دم داخل الأوعية ولكن الخلايا البالعة تتعرف على الكريات الحمراء الحاوية على أجسام هنز وتقوم بابتلاعها ( خارج أوعية ) ، كذلك الأمر في فقر الدم المنجلي والذي يكون الشكل الغالب منه خارج الأوعية إلا أن تعرض الغشاء للتمنجل المتكرر تجعله يتخرب وتنحل الكريات داخل الأوعية

القصة السريرية:

مهمة في فقر الدم الانحلالي و تشمل الأعراض والعلامات السريرية: التعب وأعراض فقر الدم العامة مثل { الزلة التنفسية، الخفقان، الشحوب، اليرقان ولون البول الغامق ( يعود لبيلة الهيموغلوبين ) }.

الفحص الفيزيائي:

قد يظهر يرقان الجلد والأغشية المخاطية، تصدق ضخامة الطحال بدرجات مختلفة، بينما هناك طيف واسع من الموجودات السريرية تترافق مع فاقات الدم الانحلالية كل بحسب نمطه.

الفحوص المخبرية:

- تتضمن معايير الانحلال:

(1) ارتفاع الشبكيات

(2) ارتفاع LDH

(3) انخفاض الهابتوغلوبين

(4) ارتفاع البيلروبين غير المباشر.

- ارتفاع عدد الشبكيات عند مريض فقر الدم هو المؤشر الأكثر فائدة لوجود الانحلال حيث يعكس فرط تنسج الكريات الحمر في نقي العظم كالنزف، كما يشاهد ارتفاع الشبكيات عند فقد الدم الفعال وعند المرضى الذين يستعيدون نشاط النقي من تثبيط السلسلة الحمراء.

- في مرض الانحلال الدموي مطلقاً إلا إذا كانت وظيفة الكبد مضطربة. كما أن ارتفاع البيلروبين غير المباشر يمكن أن يشاهد في داء جلبرت بدون انحلال
- مستوى الأنزيمات المصلية وخاصة نازعة الهيدروجين اللبئية (LDH) قد يكون مفيداً في تشخيص ومراقبة الانحلال وذلك في حال غياب الأذية النسيجية في الأعضاء الأخرى. AST قد ترتفع نوعاً ما بينما لا يرتفع ALT أبداً.
- الهابتوغلوبين: هو  $\alpha$  غلوبولين، يوجد بتراكيز مرتفعة في البلازما (1 غ/ل) .. .
- اللطاخة المحيطية: قد تكون مهمة لتأكيد الانحلال وربما سبب الانحلال
- يشير تعدد الاصطباعات إلى الكريات الحمر باكراً النضج (الشبكيات).
- تشير الكريات الحمر المكورة إلى تكور الكريات الوراثي أو فقر الدم الانحلالي المناعي الذلكتي AIHA.
- يشير تجزؤ الكريات الحمر إلى HUS-TTP-DIC – أذية ميكانيكية داخل الأوعية كالصمامات الصناعية أو إعتلالات الأوعية الدقيقة .
- يمثل فقر الدم الانحلالي نسبة 5% من كل فاقات الدم
- ملاحظة: إن نقص الصفيحات المترافق مع فقر دم إيجابي اختبار كومبس يسمى متلازمة ايفانس Evans Syndrome

فاقات الدم الانحلالية الوراثية

### Inherited Hemolytic Anemias

أ- الاضطرابات التي تصيب غشاء الكرية الحمر: تكتشف غالباً عن طريق الشذوذات الشكلية في اللطاخة المحيطية وهي تشمل أربعة أنماط :

- تكور الكريات الوراثي Hereditary Spherocytosis

- داء الكريات الإهليلجي: Hereditary Elliptocytosis

- داء الكريات الفاغرة: Hereditary Stomatocytosis

- داء الكريات الشائكة: Hereditary Acanthocytosis

ب- اعتلالات الخضاب: Hemoglobinopathies وتشمل:

- التالاسيميا The Thalassemias

- فقر الدم المنجلي Sickle cell Anemia

- الخضابيات الشاذة الأخرى: كالخضاب H غير الثابت

ج- الاضطرابات الخمائرية:

- عوز خميرة G-6- PD

- عوز خميرة البيروفات كيناز Pyroate Kinase Deficiency

- سنقوم بدراسة بعض النماذج التابعة للاضطرابات السابقة كأمثلة شائعة وواقعية عليها.

تكور الكريات الوراثي: Hereditary Spherocytosis

يورث الشكل الأكثر شيوعاً بوراثة صبغية جسمية سائدة، يتميز بانحلال مختلف الشدة وكريات حمر صغيرة مكورة وزيادة الهشاشة الحلولية للكريات الحمر. استجابة جيدة لاستئصال الطحال.

- يحدث تخرب الكريات الحمر المتسارع بسبب عوز أو شذوذ واحد أو أكثر من بروتينات غشاء الكرية حيث يؤدي إلى تحرر الشحوم الغشائية ونقص مساحة السطح مؤدياً إلى تكور الكريات.

- الخلل الجزيئي الرئيسي متغاير اللواقح ويصيب البروتين نفسه ولكنه يعطي أنماطاً ظاهرة مختلفة مثل تكور الكريات أو الكريات الإهليلجية.... الخ.

- عدم وجود قصة عائلية في 20% من الحالات يقترح الوراثة الجسمية المتنحية أو الطفرة العفوية.

- عوز بروتين Spectrine الغشائي موجود في كل الحالات تقريباً.

- نسبة الحدوث بحدود 1 لكل 5000 شخص

- يورث الشكل متمائل اللواقح الناجم عن عوز بروتين Ankyrine بشكل متنح و يعطي أعراضاً لفقر دم أشد من الشكل المتخالف اللواقح .

- يعطي عوز البروتين  $\alpha$ -Spectrin أعراضاً أخف في الشكل السائد من عوز البروتين  $\beta$  Spectrin في الشكل المتنحي.

- المظاهر السريرية: تختلف بشدة من حالة لأخرى فهناك الخلة أو الحامل غير العرضي حيث يكون الآباء غير عرضيين بينما يكون الأولاد مصابين بتكور كريات نموذجي .

- يكون فقر الدم في بعض الحالات غائباً بسبب معاوضة نقي العظم بفرط النشاط، والتغيرات الشكلية في اللطاخة طفيفة بينما البيلروبين وتعداد الشبكيات قد يكونان طبيعيين أو زائدين قليلاً.

- 20-30% من الحالات لا يوجد لديهم فقر دم، مع ارتفاع طفيف في الشبكيات مع يرقان خفيف، ضخامة طحال خفيفة، وقد لا يكتشف حتى الكهولة والحفاظ على هيموغلوبين طبيعي يعود للإريثروبويتين.

- 60-75% لديهم فقر دم متوسط مع ارتفاع أكبر في الشبكيات والبيلروبين اللامباشر، وقد يحتاجون لنقل دم متكرر، يتم كشفهم في الطفولة أو الولدان.

- 5% حالات شديدة: تتميز بفقر دم شديد معتمد على نقل الدم، يرقان شديد وهو ذو وراثية متنحية غالباً.

- ضخامة الطحال تشاهد في أكثر من 75% من المرضى، ولكن لا يوجد ارتباط عادة ما بين حجم الطحال وشدة المرض.

التشخيص:

- يجب أن يميز عن فقر الدم الانحلالي المناعي الذلكتي الذي يتميز باختبار كومبس المباشر الإيجابي.

- تشاهد الكريات الحمر المكورة أيضاً في انحلال الدم الناتج عن ضخامة الطحال في مرضى تشمع الكبد، الأخماج بالكلوستريديوم Clostridial Infection وبعض لدغات الأفاعي وأحياناً في بعض فاقات الدم الانحلالية الأخرى وخاصة عوز G-6-PD.

- القصة العائلية مع أو بدون استئصال الطحال مفيدة.

## الإختلاطات:

- النوب اللاتنسية النقية المسببة عن الخمج بحمة Parvovirus
- عوز حمض الفولي المؤدي لمظاهر فقر الدم العرطل
- ازدياد الانحلال أثناء الأخماج
- تتطور الحصيات المرارية في 50% من المرضى البالغين ، وهي نادرة قبل سن العاشرة. وخاصة عند مرضى الانحلال الشديد.
- تقرحات الطرفين السفليين المتكررة والتهاب الجلد وهذه تشفى بعد استئصال الطحال.
- فرط حمل الحديد في الحالات الشديدة المعتمدة على نقل الدم.  
المظاهر المخبرية:
- فقر الدم : مختلف من حالة لأخرى
- ارتفاع الشبكيات
- اللطاخة المحيطية: كريات مكورة غائبة الشحوب المركزي
- المناسب الكريوية: ارتفاع MCHC في 50% من المرضى وهو المنسب الأكثر فائدة وهو يعكس نقص الغشاء وتجفاف الكرية الحمراء.
- لا يتغير شكل ونسبة الكريات المكورة بعد استئصال الطحال MCV غالباً طبيعي أو منخفض قليلاً.
- ارتفاع معايير الانحلال الدموي.
- ازدياد الهشاشة الحلوية وهي تعتمد على انخفاض مساحة السطح إلى نسبة حجم الكريات الحمر المكورة .
- الهشاشة الحلوية تزداد بشكل شديد عند الحضان بمحم بدرجة حرارة 37° م لمدة أربع وعشرين ساعة ولكن الكريات الطبيعية تزداد هشاشتها قليلاً و هذا هو الاختبار الأفضل.

- يوضح التشخيص غالباً بالاعتماد على:

أ- القصة العائلية

ب- وجود الكريات المكورة في اللطاخة المحيطية

ج- اختبار الهشاشة الحلوية.

المعالجة:

- إضافة حمض الفولي بسبب زيادة تقوض الكريات الحمر .

- نقل الدم وخاصة عند المصابين بنوب لاتنسج النقي .

- استئصال الطحال يصلح فقر الدم أو يخففه وينقص نسبة ارتفاع الشبكيات والبيروبين إلى الحد الأعلى للطبيعي وذلك خلال عدة أيام، ولكن لايتغير الشكل الكروي أو MCHC. يستطب استئصال الطحال في مرضى فقر الدم العرضي أو فقر الدم الخفيف مع حصيات مرارية. هناك بعض المرضى الذين لا يستفيدون على استئصال الطحال بسبب الأطحلة الإضافية أو تطور أطحلة أخرى نتيجة انزراع النسيج الطحالي في جوف البطن أثناء الجراحة. يؤخر استئصال الطحال عادة لما بعد سن الـ 4-6 سنوات من العمر نظراً لزيادة احتمال الأخماج قبل ذلك. يجب استئصال الطحال عند استطباب استئصال الحصيات المرارية. يجب إعطاء لقاح المكورات الرئوية قبل اسبوعين من استئصال الطحال على الأقل.

فاقات الدم الانحلالية المتعلقة بخلل أنزيمي داخل الكريات الحمر.

Related to Red cell Enzyme Defects Hemolytic Anemias

عوز خميرة G-6-PD

Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency

تأخذ خميرة غلوكوز -6- فوسفات دي هيدروجيناز ( G-6-PD ) موقعاً حيويًا هاماً في تحويلة الهكسوز أحادي الفوسفات في أكسدة الغلوكوز 6 فوسفات إلى 6 فوسفوغلوكونات وهذا يؤدي إلى إرجاع الـ NADP Nicotinamide Adenine

Dinucleotide Phosphate إلى NADPH وهذا يؤدي إلى حماية الكريات الحمر من التأكسد.

- يعتبر هذا المرض شائعاً ويصيب 200-400 مليون من البشر خاصة في إفريقيا وحوض البحر المتوسط وجنوب آسيا . وهو مرض وراثي مرتبط بالجنس ومحمول على الصبغي الجنس X ، يصيب الذكور .

- يتضمن التعبير السريري لعوز خميرة G-6-PD ما يلي:

أ- فقر الدم الانحلالي الحاد

ب- الفوال

ج- فقر الدم الانحلالي الخلقي غير مكور الكريات

د- فرط البيلروبين عند الوليد

- معظم المصابين غير عرضيين ، إلا أن بعضهم يصابون بفقر دم متقطع بينما القليل منهم لديه فقر دم مزمن.

- قد يحدث فقر دم شديد ونوبي بعد التعرض للمؤكسدات

- قد يطلق نوبة الانحلال فرط سكر الدم والحماض.

الفوال:

- يحدث انحلال دم خلال ساعات إلى أيام من هضم الفول ومشتقاته.

- يتغير لون البول نحو الأحمر أو الغامق وقد تحدث الصدمة إذا كان الانحلال شديداً

- يترافق بالآم بطنية أو قطنية ويكون المريض شاحباً مع تلون الصلبيتين بالأصفر.

- لا يتطور الانحلال لدى كل الأشخاص المصابين بعوز G-6-PD إذا تناولوا مشتقات الفول، لأن عوز G-6-PD ضروري ولكنه ليس كافياً لإحداث الانحلال وقد يكون هناك عامل مورثي آخر.

- يكون في النمط الشديد من العوز أكثر شيوعاً عند الأولاد تحت سن 5 سنوات وخاصة الشكل المتوسطي.

الأدوية المحدثة للانحلال في عوز خميرة G-6-PD

الأدوية المضادة للملاريا Chloroquine- Pamaquine - Primaquine

مركبات السلفا Sulphamethoxazole – Sulphonamides

المسكنات Acetanilid

بعض الصادات Nitrofurantoin

Nalidixic Acid

Furazolidone

Ciprofloxacin

متفرقات Niridazole

فيتامين K ( الشكل الحلول بالماء)

Doxorubicin

زرقة الميتيلين

Phenazopyridine

Dapsone

اللطاخة المحيطية: تظهر خلايا معضوضة أو مجزأة – كريات حمر مكورة صغيرة زائدة الصباغ .

أجسام هنز (قد لاتظهر بعد اليوم الأول من الانحلال لأنها تزال بفضل الطحال )،  
تزداد نسبة الشبكيات

التشخيص:

- يجب التفكير بعوز G-6-PD عند كل الأشخاص المنحدرين من أصل أفريقي أو متوسطي والذين تظاهروا بنوبة انحلال دموية. - معايرة فعالية أنظيم G-6-PD

ويفضل إذا كانت طبيعية أن تعابر بعد 2-3 أشهر من نوبة الانحلال. - السؤال عن المؤكسدات.

المعالجة: - تتحدد نوبة الانحلال بنفسها ، لذلك لا يوجد علاج نوعي.

- استئصال الطحال لا يفيد مرضى نمط البحر المتوسط المصابين بفقر دم انحلالي مزمن.

- يجب تأمين إمامة جيدة في حال النوبة الانحلالية الحادة المترافقة بالبييلة الخضابية خشية حدوث القصور الكلوي الحاد مع قلوثة البول

- تجنب الأدوية المؤكسدة ومشتقات الفول

- لا يستطب نقل الدم إلا في حالات العوز الشديد وفقر الدم الشديد.

- يكون تبديل الدم قد ضرورياً في الأطفال المصابين بـيرقان بعد الولادة

- إن الكورتيوزون ليس له دور معروف.

- يعطى حمض الفولي غالباً دون وجود فائدة مثبتة

- يعتبر إعطاء الحديد مضاداً للاستطباب نسبياً ولا يعطى إلا حين ثبوت عوز الحديد

فقر الدم الانحلالي غير مكور الكريات الوراثي

(Hereditary Nonspherocytic Hemolytic Anemia) (HNSHA)

- تشمل هذه المجموعة بعض أعواز الأنزيمات الاستقلابية بما فيها عوز G-6-PD الشديد أحياناً، و يتراوح فقر الدم ما بين شديد ومعاوض، حيث يكون اليرقان مزمنياً مع ضخامة طحال أحياناً، و حصيات صفراوية شائعة، تتطور عند بعض المرضى قرحات في منطقة الكاحل ويعتبر من أهم أسبابها عوز خميرة بيروفات كيناز وتضم كلاً مما يلي :

1- عوز خميرة البيروفات كيناز Pyrovate kinase Deficiency يعتبر من أهم أسباب HNSHA، وتقدر بنحو خمس حالات لكل مئة ألف من السكان البيض و يمكن أن يكون الانحلال شديداً ويحتاج لنقل الدم ، كما أن هناك استجابة جزئية لاستئصال الطحال.

2- عوز G-6PD نمط غلوكوز فوسفات ايزوميراز يعتبر السبب الثاني من حيث الشبوع، فقر الدم خفيف عادة والاستجابة لاستئصال الطحال ممتازة.

### 3- عوز Triphosphate Isomerase:

- يتميز بالكريات الحمر المرقطة وهي الوحيدة من بين أسباب متلازمة HNSHA التي يفيد فيها التشخيص الشكلي في اللطاخة المحيطية ، ولذلك يجب تمييزها عن الإنسمامات.

متلازمات فقر الدم المنجلي:

تحدث بسبب طفرة في مورثة الغلوبين بيتا حيث يحل الفالين valine مكان الحمض الأميني السادس ( الحمض الغلوتاميني ) و يؤدي إلى تصلب غشاء الكرية الحمر وزيادة اللزوجة ، وتأخذ الكرية الحمراء الشكل المنجلي المميز وهذا يفقد الكريات الحمر المطاوعة لعبور السرير الوعائي الدقيق وتبدل خاصية الغشاء الأملس خاصة الشبكيات و يجعلها تلتصق إلى بطانة الأوردة الصغيرة.

هذه الشذوذات تحرض نوباً غير متوقعة من الانسداد الوعائي في الأوعية الدقيقة وتخرب الكريات الحمر الباكرة.

- يحدث الانحلال الدموي بسبب تخرب الكريات الحمر الشاذة في الطحال ( انحلال خارج الاوعية ) ، كما أن الغشاء المتصلب يمكن أن يتخرب ويحدث انحلال داخل الاوعية .

الكريات الحمر الملتصقة المتصلبة تسد أيضاً الأوعية الشعرية وتسد الوريدات: محدثة نقص تروية نسيجي، ألماً حاداً، وأذية عضوية نهائية تدريجية. وهذا الاضطراب الانسدادي هو الذي يسيطر على السير السريري للمريض الذي يتضمن حوادث ألم نقص التروية ( النوب الألمية )، وسوء وظيفة أعضاء بنقص التروية أو احتشاء صريح بنقص التروية في الطحال والجملة العصبية - الكبد - العظام والرئتين فالمثال النموذجي لهذا المرض هو فقر الدم المنجلي وهو حالة متماثلة اللواقح للخضاب HbS. ومتلازمات منجلية متعددة تحدث نتيجة وراثية الخضاب المنجلي من أحد الأبوين واعتلال خضاب آخر من الوالد الآخر مثل تالاسيميا بيتا أو الخضاب HbC من الأب الآخر.

\* تؤثر في حدوث التمنجل نسبة الخضاب S.

- الأشخاص الحاملون للخلة المنجلية مع HbS أقل من 50% ليس لديهم أعراض.

- HbF تقلل من هذه النوب. ويحسن الانذار لانه يرفع تركيز الاوكسجين في الخضاب ويمنع التمنجل ، حيث من الضروري أن يكون الخضاب منزوع الاوكسجين حتى يحدث التمنجل

التظاهرات السريرية:

\* فقر الدم الانحلالي : يتراوح الهيماتوكريت بين 15-30%، ويحدث ارتفاعاً هاماً بتعداد الشبكيات. وقد يكون فقر الدم مفيداً أثناء نوب الانسداد الوعائي بسبب نقص اللزوجة. وعلى العكس فإن نقص نسبة الشبكيات من خلال التثبط بالتلقيح الراجع بنقل الدم قد يكون مفيداً ولو كان بثمن زيادة اللزوجة الدموية وذلك لأن للشبكيات دوراً هاماً في نوب الانسداد الوعائي والالتصاق ببطانة الأوعية.

\* إن ارتفاع الكريات البيضاء شائع سواء أثناء النوب الألمية أم كان الحوادث الانتانية وخلال فترة المرض بشكل عام.

\* حوادث الانسداد الوعائي وتظاهراته: تتظاهر في بنى النسيج الضام والجهاز العضلي الهيكلي بنقص تروية مؤلم معطية ألماً حاداً، إيلاماً، حمى، تسرعاً قليباً وتسمى هذه الحوادث المتكررة بالنوب المؤلمة وهي المظهر السريري الأكثر شيوعاً، ولكن تواترها وشدتها تختلف بشكل شديد من مريض إلى آخر.

\* الألم: يمكن أن يحدث في أي مكان، ويستمر من ساعات إلى أسبوعين وهذا يرتبط مع بقيا منخفضة لدى البالغين وهذه النوب تترافق مع تراكم أذية عضوية مزمنة نهائية.

- نوب الاحتشاء الطحالي: تحصل خاصة في الأشهر 18-36 من الحياة وتؤدي إلى ضمور الطحال مؤهبة للإنتان وخاصة بالرئويات.

- الانسداد الوريدي الحاد في الطحال ( نوب تشظي الطحال ) وهي نادرة الحدوث في الطفولة. وقد تحتاج لنقل دم إسعافي أو / و استئصال طحال لتجنب احتجاز النتاج الشرياني الكامل في أوردة الطحال المسدودة.

- تنخر الحليمات الكلوية: يؤدي التنخر الكلوي الواسع لقصور كلوي عند البالغين وهو سبب شائع للموت المتأخر.

- النخرة العقيمة: في المفاصل والعظام وخاصة في رأس العضد والفخذ، اعتلال المفصل المزمن، التهاب العظام الجرثومي وخاصة بالسالمونيلا.

- متلازمة اليد – القدم: تحدث بسبب الاحتشاءات المؤلمة في الأصابع وهي تظهر في سن باكراً من الحياة

- القسوح Priapism: اختلاط مؤلم خاص بالذكور يحدث بسبب احتشاء في الأوردة المصرفة للقضيب وتكرره يؤدي إلى عاناة مستمرة.

- تقرحات الطرف السفلي: تعود أحياناً إلى نقص التروية والأخماج الإضافية في الدوران البعيد.

\* متلازمة الصدر الحاد: تتميز بالألم الصدري، تسرع القلب، حمى، سعال، نقص إشباع الأكسجين الشرياني، يمكن أن يقلد ذات الرئة، الصمة الرئوية وتكرار الحالة تؤدي لارتفاع التوتر الرئوي والقلب الرئوي، وهو سبب شائع للموت بشكل مرتفع عند البالغين.

#### ● - خلة الخلية المنجلية Sickle cell Trait:

- الخضاب HbS أقل من 50%، عادة غير عرضية. النوب الألمية وفقر الدم نادرة بشكل كبير .

- إن البيلة الدموية غير المؤلمة Painless Hematuria: وغير شائعة ومميزة بشكل كبير، وتحدث غالباً في الذكور اليافعين ويعود ذلك إلى نخر الحليمات.

#### المعالجة:

أ- إجراءات غير نوعية وتشمل:

1- إعطاء حمض الفولي.

2- اللقاح ضد الرئويات والمستدميات النزلية.

3- مركبات البنسلين تعتبر واقية حتى عمر الست سنوات وإعطاء الصادات الوقائية خلال الإجراءات الغازية كالعمل السني.

4- الإماهة الجيدة خاصة قبل وبعد الجهد الفيزيائي، التعرض للحرارة والبرد الإنتان، الرض النفسي.

ب- إجراءات نوعية وتشمل:

1- إعطاء الهيدروكسي يوريا 10-15 ملغ / كغ / اليوم في حالات النوب الألمية المتكررة.

2- زرع النقي: مستطب في فقر الدم متمائل للواقع مع وجود متبرع مطابق. مقارنة الاختلاطات:

1- النوب الألمية:

1- إماهة شديدة.

2- معالجة السبب المطلق كالإنتان.

3- المسكنات المركنة

4- إعطاء الأوكسجين بطريقة الأنف للحفاظ على أشباع أوكسجين شرياني جيد.

5- لا يخفف نقل الدم أو يقصر النوبة الألمية ويجب أن لا يعطى إلا في الحالات الشديدة ، بينما تبادل الدم قد يكون مفيداً.

متلازمات التالاسيميا (Thalassemic Syndromes):

- هي اضطرابات موروثية تحدث خللاً في التركيب الحيوي لسلاسل الغلوبين ألفا أو بيتا مما يؤدي لخلل في نسبة تصنيع واحد أو أكثر من سلاسل الغلوبين.

- يؤدي نقص تزويد الغلوبين لنقص إنتاج الهيموغلوبين رباعي القسم Tetramere مسبباً نقص الصباغ وصغر الكريات، وتفاوت شدة التعبير السريري بشكل واسع.

التالاسيميا بيتا:

معظم التالاسيميا بيتا تنجم عن طفرات نقطية في مركب جينة الغلوبين بيتا ، وهذه الطفرات يمكن أن تحدث غياب أو نقص في الوظيفة الجينية للغلوبين بيتا فتسمى  $\beta$

$\beta^0$  Thalassemia ,  $\beta^+$  Thalassemia علي التتابع فالمتماثل الأمشاج من

التالاسيميا بيتا صفر: تتميز بغياب كامل لسلاسل الغلوبين بيتا أي الخضاب يحوي

فقط HbF, HbA2 بينما الموجبة تتميز بعوز جزئي لهذه السلاسل. لنشاهد طيف

متباين الشدة من الحالات حسب اجتماع هذه المورثات مع بعضها

- يضطرب النمو وخاصة الجمجمة حيث تتقدم الجبهة ويأخذ الوجه سحنة خاصة ( السحنة السنجابية Chipmunk ) بسبب فرط نشاط النقي في الفك العلوي، العظام الطويلة مترققة مع كسور مرضية، و قرحات بالطرفين السفليين، ضخامة كبدية طحالية، حصيات المرارة، قصور قلب احتقاني عالي النتاج.

- يخفف نقل الدم فرط نشاط النقي ويحسن الإشباع الأكسجيني وكذلك يطيل الحياة مع الانتباه لفرط حمل الحديد في الأنسجة، حيث يكون قاتلاً بعمر الـ30 سنة.

- إن زرع النقي هو العلاج الشافي الوحيد.

- يعكس مصطلح التالاسيميا الكبرى والمتوسطة والصغرى التفاوت السريري الكبير في الأعراض والعلامات.

- التالاسيميا الصغرى:

تشمل الحملة اللاعرضيين مع فقر دم خفيف أو بدونه، الكريات الحمر صغيرة المناسب مع زيادة عدد الكريات الحمر. تتميز الحالة عن فقر الدم بعوز الحديد بالفريتتين الطبيعي في التالاسيميا الصغرى مع ارتفاع الخضاب HbA2.

RDW ترتفع في عوز الحديد أكثر من ارتفاعها في التالاسيميا الصغرى ، لكنها ترتفع أكثر في التالاسيميا الكبرى من عوز الحديد

- التالاسيميا المتوسطة :

هم المرضى العرضيون مع فقر دم متوسط إلى شديد حيث يتراوح الخضاب بين 10-7 غ/دل.

- وعندها لاحاجة لنقل الدم المتكرر. ويحدث لدى المرضى ضخامة طحالية، تشوهات عظمية، حصيات صفراوية.

- التالاسيميا الكبرى:

- يبدو لدى الأطفال المصابين خلال السنة الأولى فشل نمو وانتانات جرثومية.

فقر دم شديد بعد (3-6 ) أشهر من الولادة وذلك حينما يحدث الانتقال من إنتاج السلاسل غاما  $\gamma$  إلى السلاسل  $\beta$  بيتا.

- يتكون الدم خارج النقي، وهذا يؤدي إلى ضخامة كبدية طحالية وتوسع عظمي معطياً المظهر المميز لمرضى التالاسيميا. وتحتاج لنقل دم متكرر للاستمرار بالحياة.

التالاسيميا ألفا:

- تحدث بخبن واحد أو أكثر من المورثات الأربعة للغلوبين ألفا، أي لها أربعة أشكال مورثية كما في الجدول ( 10 ) وهي:

أ-الحامل الصامت:  $\alpha\alpha/-\alpha$  وهي غير عرضية:

ب- خلة التالاسيميا:  $\alpha/-\alpha$  أو  $-\alpha/\alpha$  : تبدلات دموية خفيفة، بدون شذوذات سريرية، مستويات متفاوتة من الخضاب بارتس ( $Hb-Barts$ ) =  $4\gamma$  في الولادة ( 5-15% ) وقد تستمر قليلاً في 40-50% في الكهول.

ج-داء الخضاب (H، 4B) ) تعطى أعراضاً تشبه التالاسيميا المتوسطة، فقر الدم متوسط إلى شديد وغالبية المرضى غير معتمدين على نقل الدم، و العمر يستمر حتى منتصف الكهولة.

ت- إن متلازمة الخبز الجنيني للخضاب بارتس: لها أربع سلاسل غاما (4 $\gamma$ )-- /--، لا يتوافق مع الحياة.

التدبير والتشخيص:

- بيتا تالاسيميا الكبرى: تشخص في الطفولة، فقر دم شديد، ضخامة كبدية طحالية، اللطاخة المحيطية تظهر كريات صغيرة الحجم وناقصة الصباغ بشكل واضح ، وكريات هدفية

-رحلان الخضاب الكهربائي : أساسي  $HbF > 90\%$  بينما  $HbA2$  معدوم في تالاسيميا  $\beta 0$  أو طبيعي أو مرتفع في تالاسيميا  $\beta +$ .

- نقل دم بغية المحافظة على الخضاب بين 9-10 غ/دل، وإعطاء حمض الفولي إعطاء اللقاحات قبل استئصال الطحال.

- بيتا تالاسيميا الصغرى:

( خلة التالاسيميا ) : تظهر اللطاخة المحيطية كريات حمر ناقصة المناسب، مع فقر دم خفيف،  $MCV < 75$  FI و نادراً ما ينخفض الهيماتوكريت عن 30% .

رحلان الخضاب الكهربى HbA2=3.5-7.5% وفى بعض الأنماط يكون الخضاب HbA2 طبيعياً مع أو بدون ارتفاع فى الخضاب الجنينى HbF، وهنا تصبح الاستشارة الوراثية أساسية لوضع التشخيص. يمكن أن تختلط مع عوز الحديد وخاصة أثناء الحمل أو النزف المزمن.

- ألفا تالاسيميا:

تتصف الحالة بكرىات حمر ناقصة المناسب عادة بدون فقر دم. الخضاب HbA2 HbF، طبيعياً، لذلك يحتاج التشخيص لاستشارة وراثية مورثية.

داء الخضاب HbH:

يشبه التالاسيميا بيتا المتوسطة بالإضافة إلى صفات الخضاب HbH غير المستقر، يستجيب فقر الدم عند استئصال الطحال. ويجب تجنب الأدوية المؤكسدة.

الوقاية:

تشخيص متلازمات التالاسيميا قبل الولادة. من خلال اختبارات أصبحت فى متناول اليد. تشخيص الـ DNA بالـ PCR وذلك بتضخيم الـ DNA الجنينى بفضل الحصول على خزعة من الزغابات المشيمية أو السائل الأمينوسى وهذا يسمح بكشف الطفرات التى تصل إلى 95-99% لبيتا وألفا تالاسيميا.

المعالجة:

تهدف المعالجة فى متلازمة التالاسيميا إلى تثبيط تكون الحمر اللامجدي وبالتالي الوقاية من حدوث التشوه العظمى والسماح بحدوث تطور روجى حركى طبيعى، لذلك نقوم بما يلى:

- الحفاظ على الخضاب بحدود 10 غ/دل من خلال نقل الدم المبرمج وإعطاء حمض الفولى. قد تحتاج لنقل الدم كل 4-6 أسابيع

- استئصال الطحال: نكرر به عند حدوث فرط نشاط الطحالية وخاصة عندما تتقاصر فترات نقل الدم، مع الأخذ بعين الاعتبار أن يؤخر إلى ما بعد السنة السادسة من العمر خشية حدوث الاختلاطات الخمجية.

- إعطاء خالبات الحديد.

خالبات الحديد:

و هي هامة جداً. وهي مستطبة للمحافظة على نمو طبيعي ولكي لا يترسب الحديد في الأعضاء المختلفة. وهناك ثلاثة أنماط من خالبات الحديد.

1- Desferoxamine (ديسفرال): تعطى تحت الجلد أو وريدياً.

2- Deferiprone: يعطى فمويماً يستخدم عند وجود مضاد استطباب للعلاج ب-Desferoxamine وهو أفضل في خلب حديد العضلة القلبية. ولذلك قد يعطى بالمشاركة معه.

3- Deferasirox: X – Jade: يخلب كل جزيئين منه ذرة حديد واحدة. و قد يؤدي لارتفاع كرياتنين المصل، يعطى فمويماً.

- وهذه الأدوية تعطى عند تجاوز الفريتتين 1000 ميكروغرام/دل وخاصة في متلازمات التالاسيميا، المنجلي، خلل تنسج النقي MDS وبعض فاقات الدم الوراثية الأخرى.

فقر الدم الإنحلالي

Hemolytic anemias

# تعريف فقر الدم الإنحلالي

- هو الأمراض الوراثية أو المكتسبة التي تؤدي لنقص عمر الكرية الحمراء عن المعدل الطبيعي بشكل يفوق قدرة النقي على المعاوضة

# تصنيف فقر الدم الإنحلالي

• ١- وراثي أو مكتسب

• ٢- داخل الأوعية أو خارج الأوعية

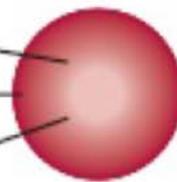
• ٣- داخل كروي أو خارج كروي

Intrinsic

Hemoglobin

Red cell membrane

Red cell enzymes



Extrinsic

Chemical

Fragmentation

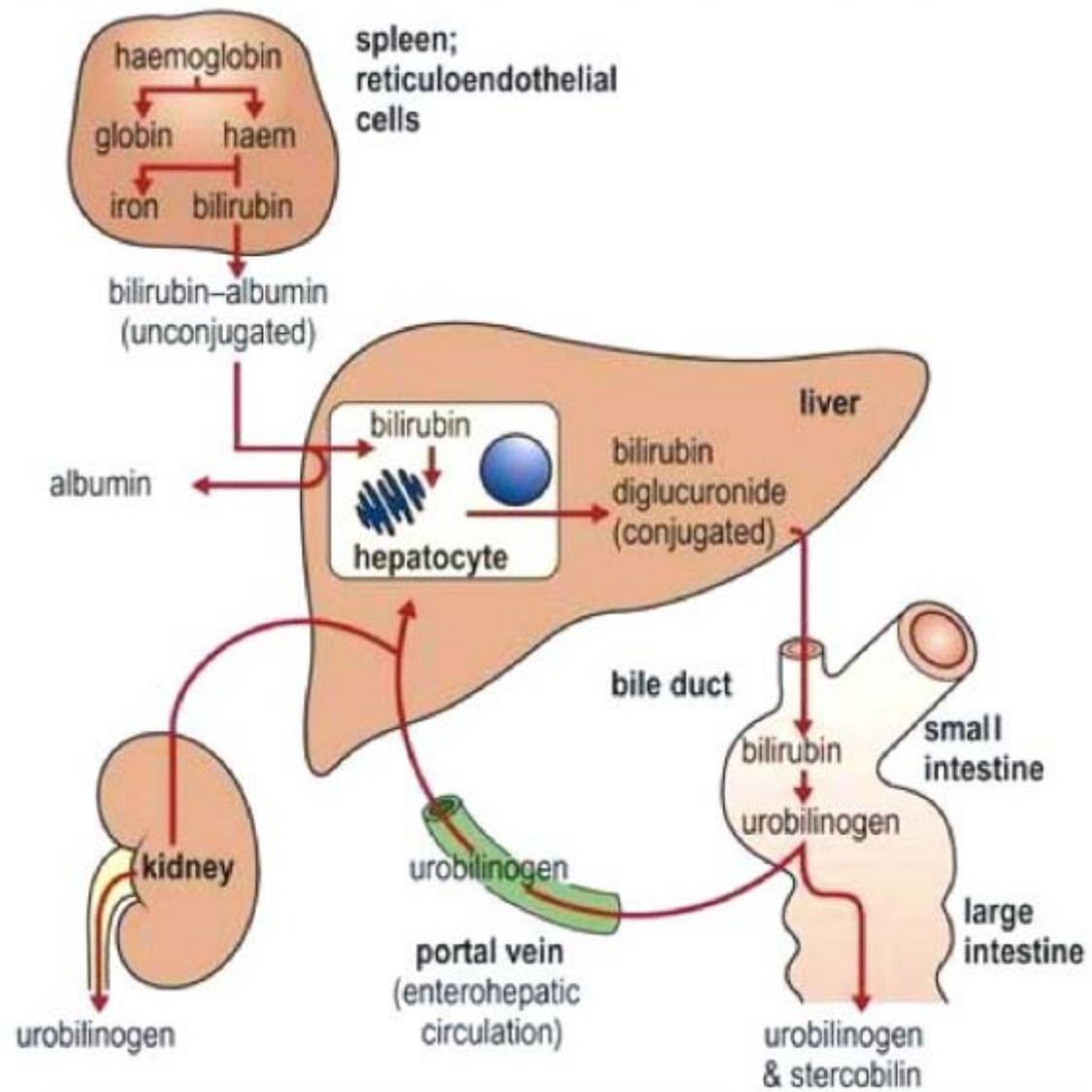
Immune

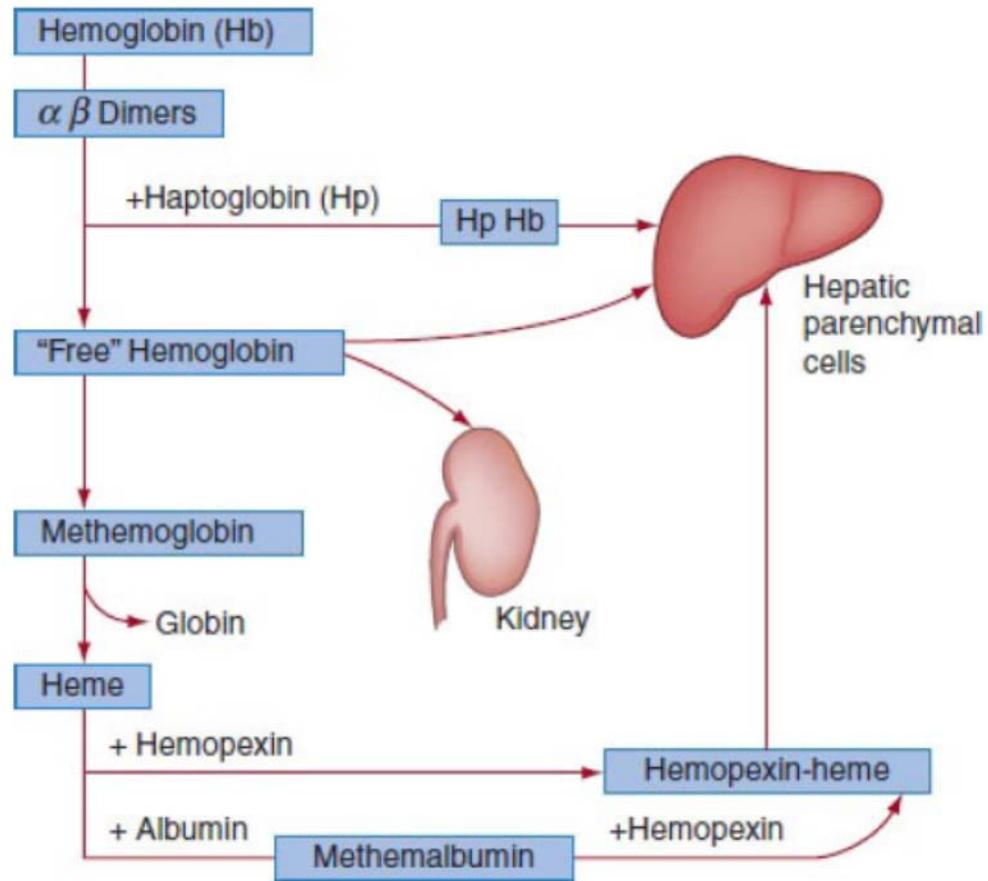
Infection

---

**FIGURE 3.1** Intrinsic and extrinsic causes of hemolysis.

---





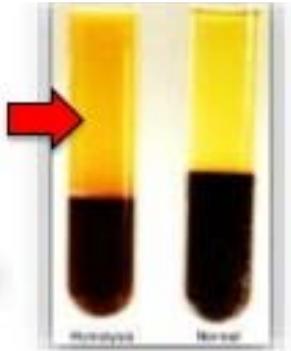
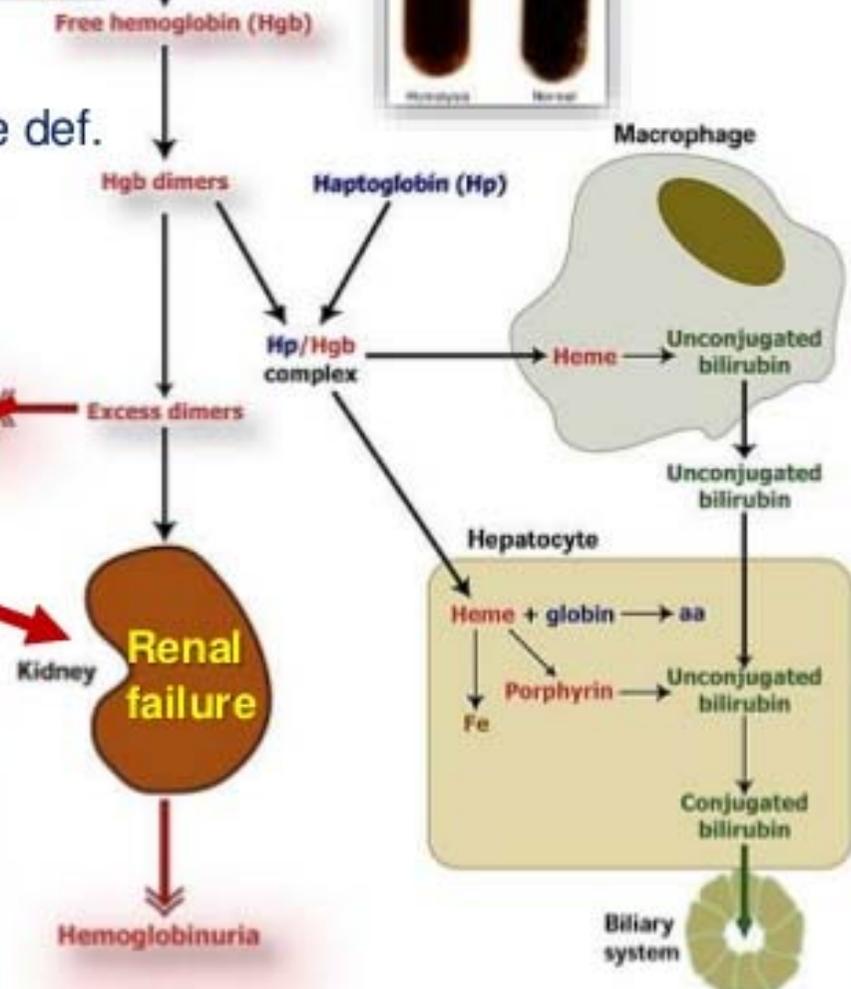


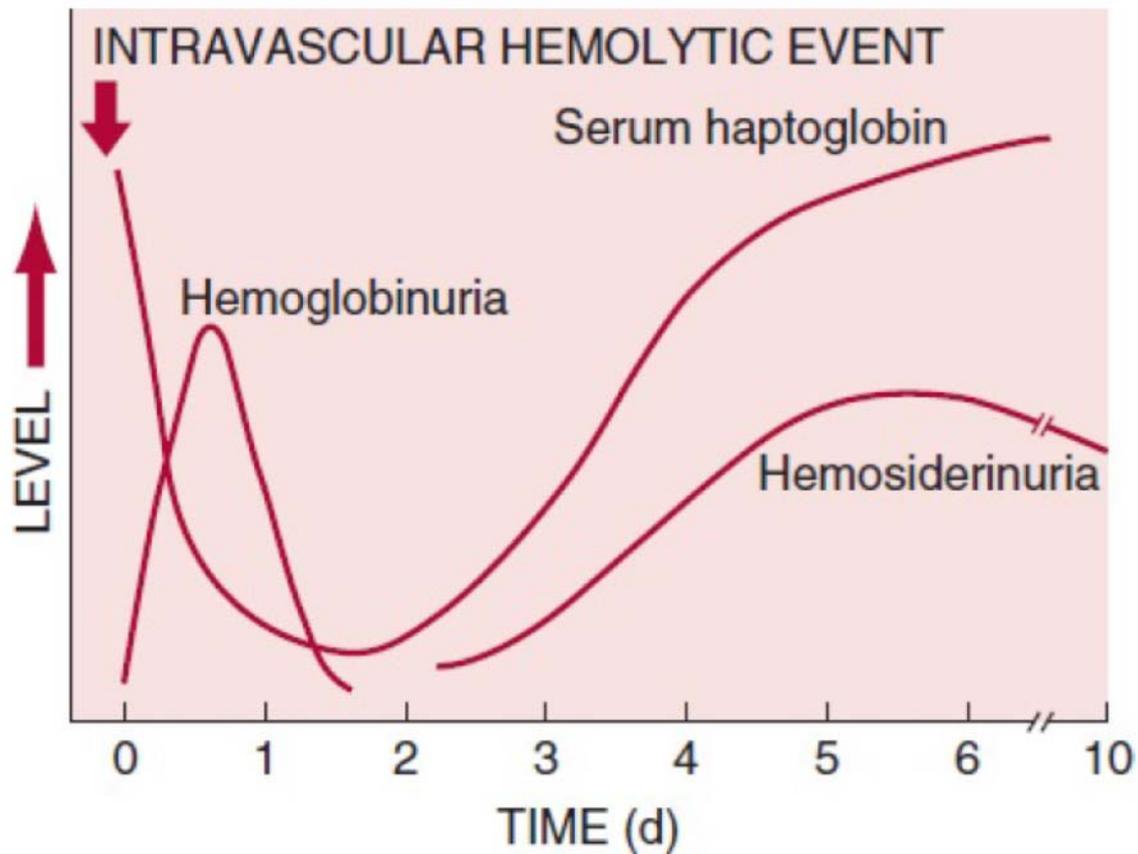
# Intravascular Hemolysis.

Breakdown of RBC within Blood Vessel

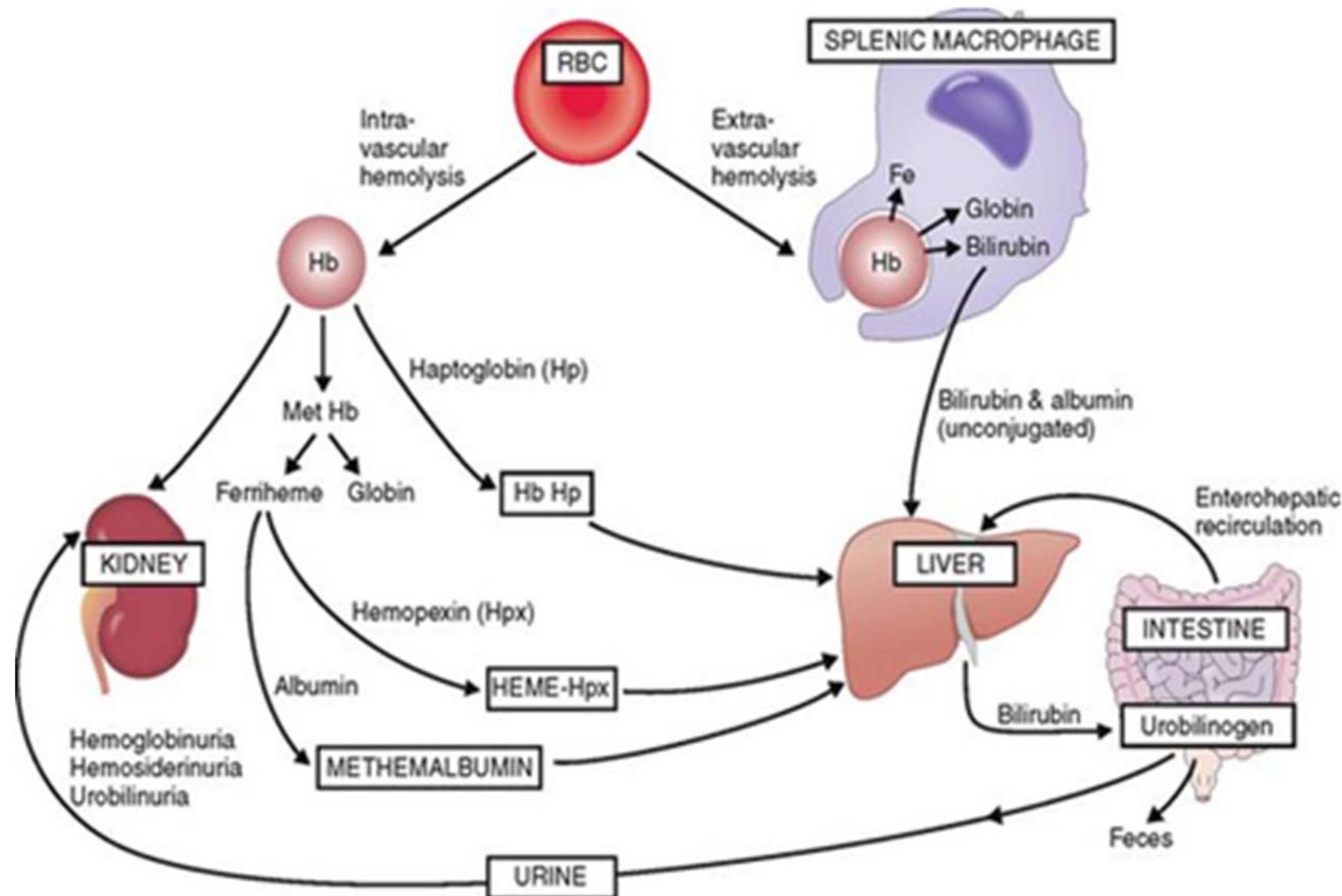
- Etiology:
  - Immune, Mechanical, Enzyme def. transfusion mismatch, drugs, infections.
- Lab diagnosis:
  - Absent Haptoglobins.
  - Haemoglobinemia
  - Haemoglobinuria
  - Haemosiderinuria
- Clinical features:
  - Shock,
  - Renal failure,

In Extravascular Hemolysis:  
Unconjugated hyperbilirubinemia only\*





**FIGURE 3.3** Indicators of acute intravascular hemolysis.



# مقارنة مريض فقر الدم الإنحلالي

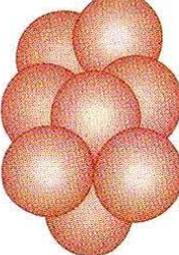
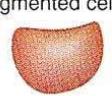
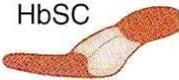
- القصة المرضية

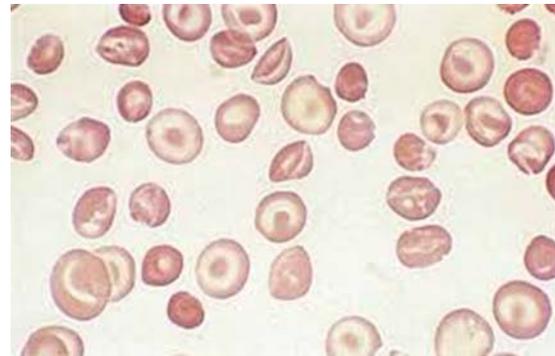
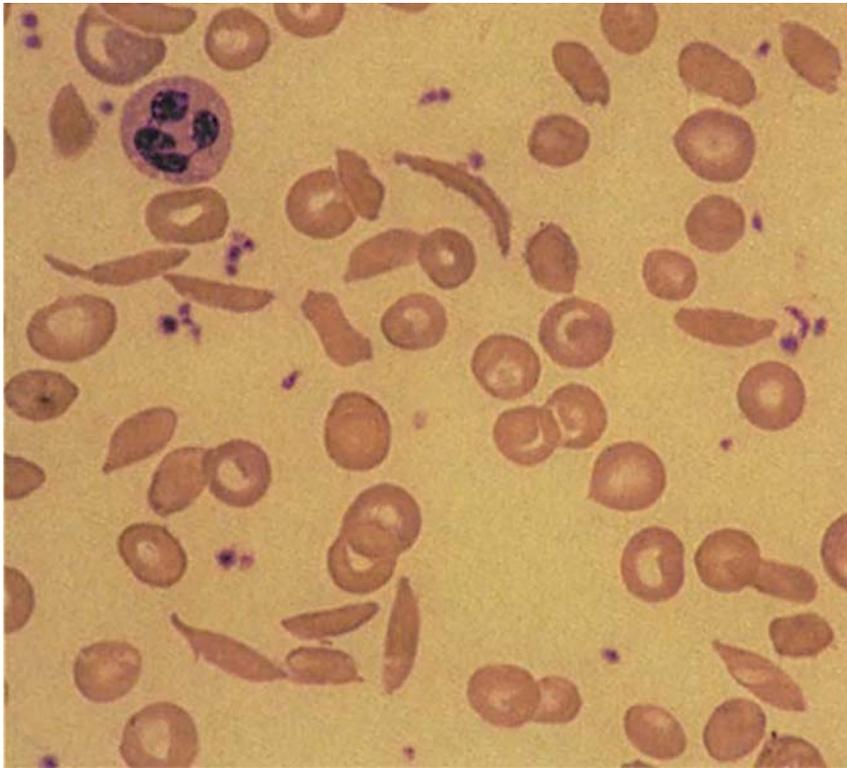
- الفحص السريري

- الفحوص المخبرية

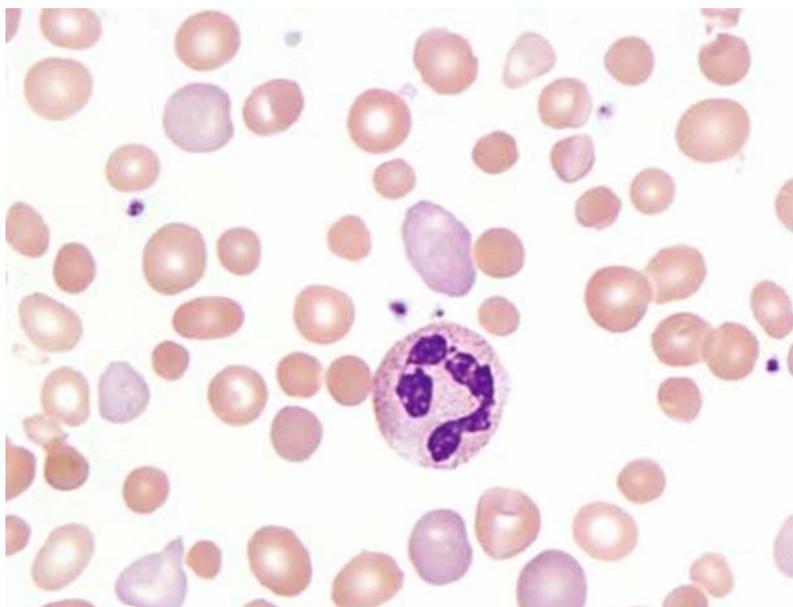
# الفحوص المخبرية

- معايير الإنحلال :
- ١- ارتفاع الشبكيات
- ٢- ارتفاع LDH
- ٣- نقص أو انعدام الهابتوغلوبين
- ٤- ارتفاع البيلروبين على حساب اللامباشر
- يضاف اليها بيلة الهيموسيدرين والبيلة الخضابية في الانحلال داخل الاوعية

RED BLOOD CELL MORPHOLOGY					
Size variation	Hemoglobin distribution	Shape variation		Inclusions	Red cell distribution
Normal 	Hypochromia 1+ 	Target cell 	Acanthocyte 	Pappenheimer bodies (siderotic granules) 	Agglutination 
Microcyte 	2+ 	Spherocyte 	Helmet cell (fragmented cell) 	Cabot's ring 	Rouleaux 
Macrocyte 	3+ 	Ovalocyte 	Schistocyte (fragmented cell) 	Basophilic stippling (coarse) 	
Oval macrocyte 	4+ 	Stomatocyte 	Tear drop 	Howell-Jolly 	
Hypochromic macrocyte 	Polychromasia (Reticulocyte) 	Sickle cell 	Burr cell 	<b>Crystal formation</b> HbSC  HbC 	



# لطاخة الدم المحيطي



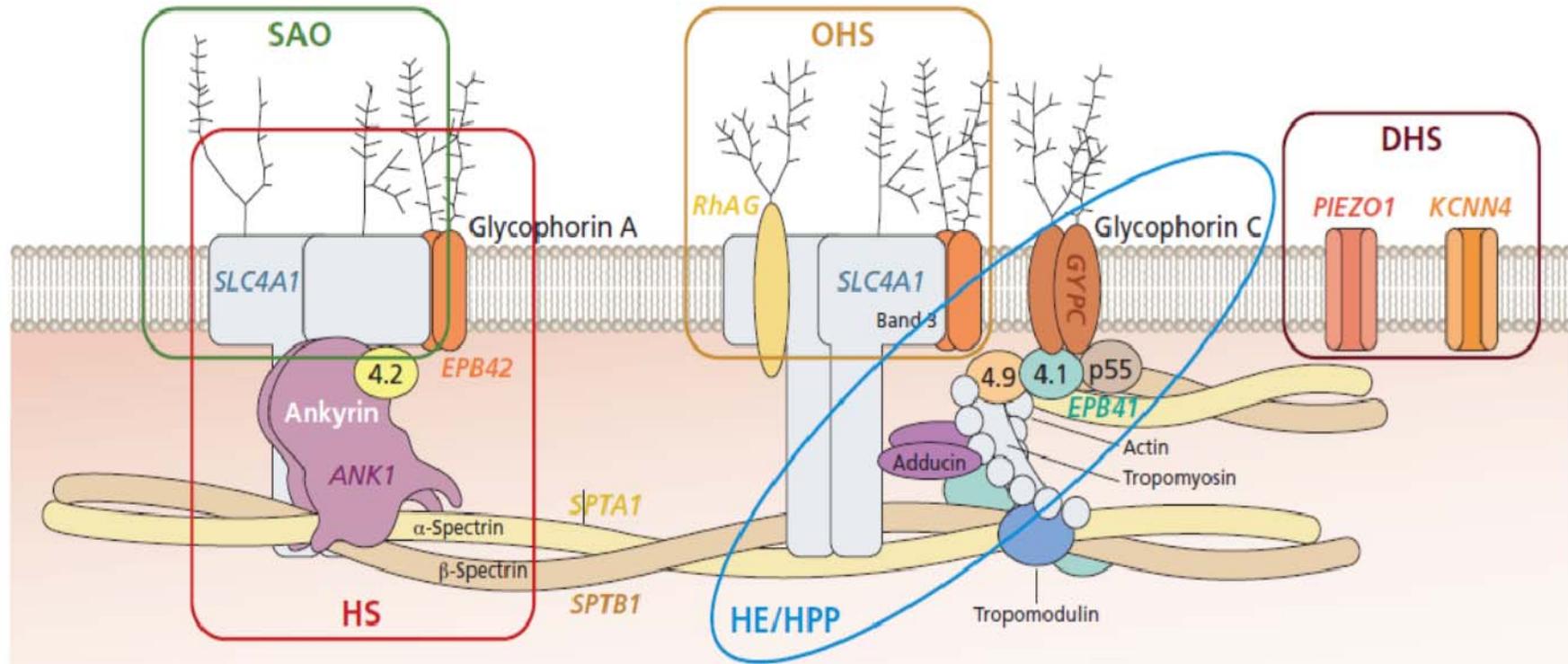
**TABLE 8.2. CAUSES OF HEREDITARY HEMOLYTIC ANEMIA**

<b>Membrane defects</b>	<b>Metabolic defects</b>	<b>Hemoglobin defects</b>
Hereditary spherocytosis	Deficiency of: pyruvate kinase	Defective synthesis (e.g. thalassemia $\alpha$ or $\beta$ )
Hereditary elliptocytosis	triose phosphate isomerase	Abnormal variants (e.g. HbS, HbC, unstable)
Hereditary stomatocytosis	pyrimidine 5-nucleotidase	
Southeast Asian ovalocytosis	glucose-6-phosphate dehydrogenase	
	glutathione synthase	

## الاضطرابات التي تصيب غشاء الكرية الحمراء:

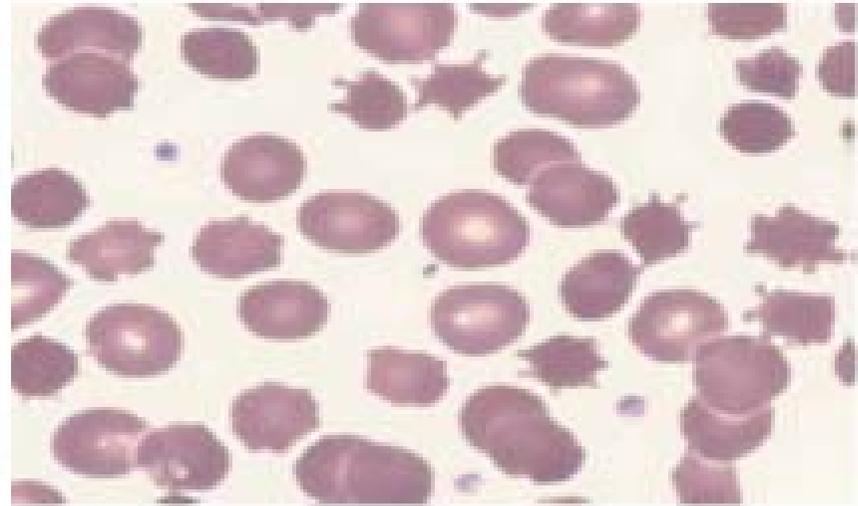
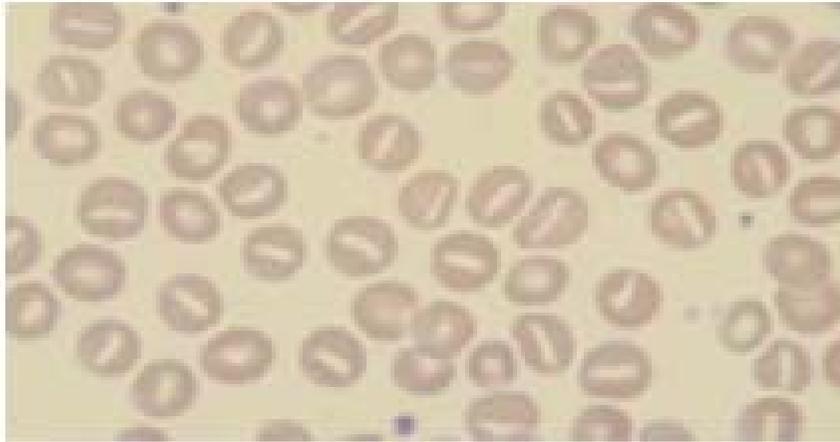
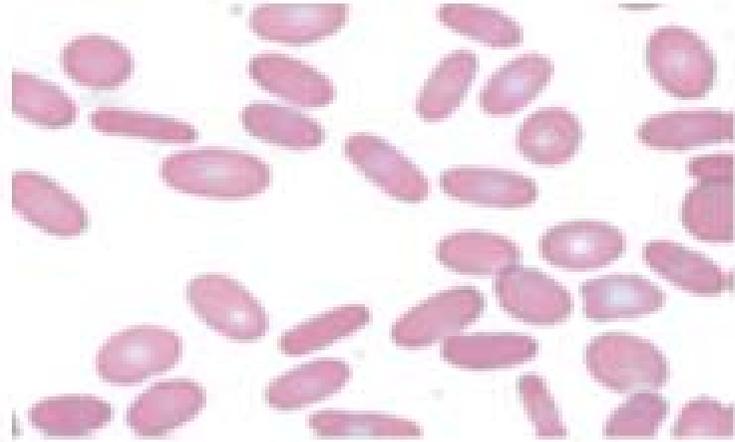
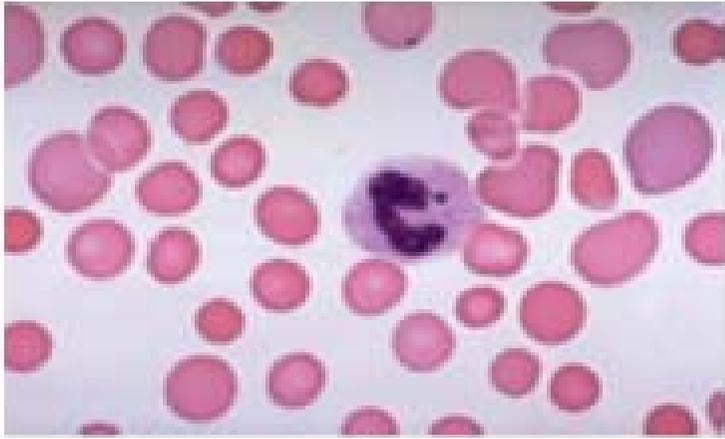
- تكتشف غالباً عن طريق الشذوذات الشكلية في اللطاخة المحيطية وهي تشمل أربعة أنماط :
  - - تكور الكريات الوراثي Hereditary Spherocytosis
  - - داء الكريات الإهليلجي: Hereditary Elliptocytosis
  - - داء الكريات الفاغرة: Hereditary Stomatocytosis
  - - داء الكريات الشائكة : Hereditary Acanthocytosis
  -

# تکوریات الوریاتی: Hereditary Spherocytosis



**Figure 8-2** Red blood cell membrane cytoskeletal structure and the associated membranopathies, with the corresponding genes responsible encircled. Mutations from different cytoskeletal genes can give rise to the same phenotype, while certain proteins, such as band 3, can give rise to different phenotypes depending on the location and nature of the mutation. Note that HS and HE/HPP are caused by defects in protein-protein interactions in the vertical and horizontal axes, respectively. HS, hereditary spherocytosis; HE, hereditary elliptocytosis; SAO, Southeast Asian ovalocytosis; OHS, overhydrated hereditary stomatocytosis; DHS, dehydrated hereditary stomatocytosis. Modified from Liem R, Gallagher PG. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2(4):539.

# شذوذات الغشاء



## الشكل الأكثر شيوعا من تكور الكريات الوراثي

- ١- يورث وراثه صبغية جسمية سائدة.
- ٢- يتميز بانحلال مختلف الشدة .
- ٣- كريات حمر صغيرة مكورة .
- ٤- زيادة الهشاشة الحلولية للكريات الحمر.
- ٥- استجابة جيدة لاستئصال الطحال.

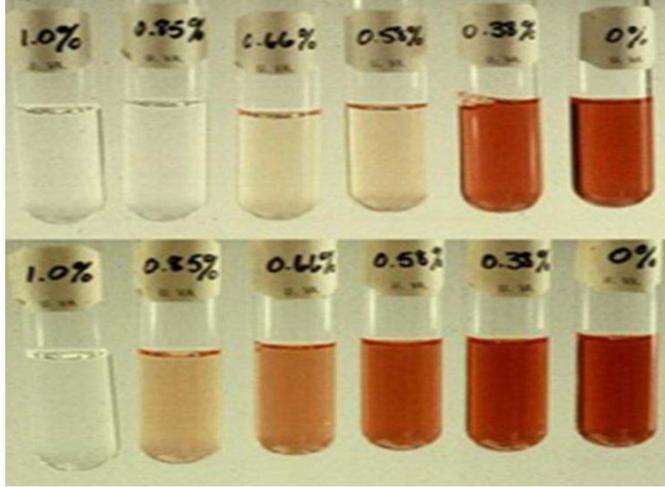
التشخيص :

أ- القصة العائلية

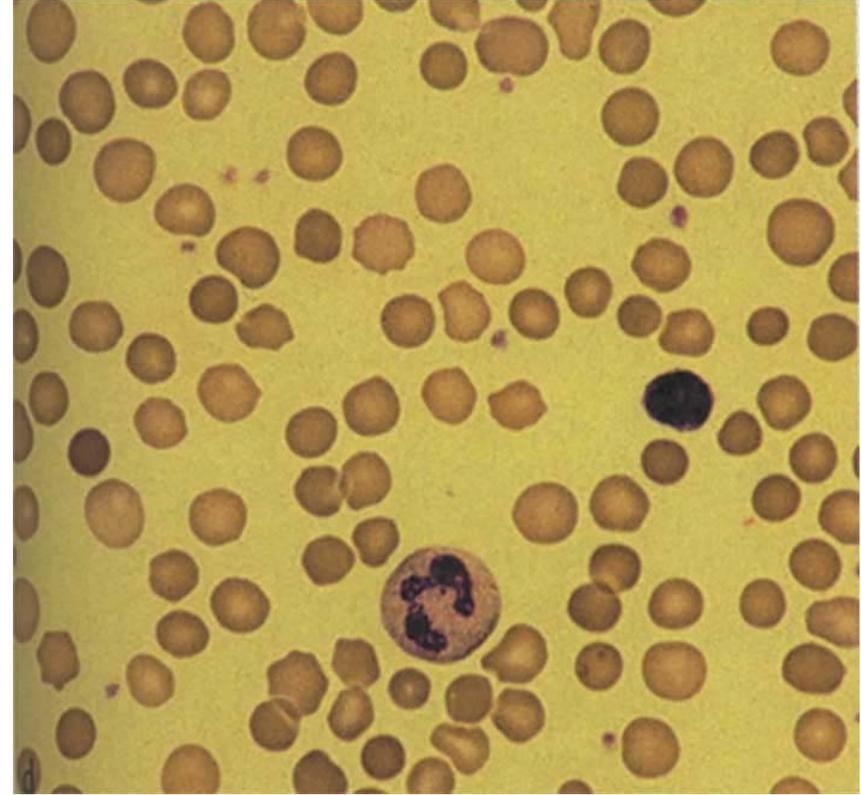
ب- وجود الكريات المكورة في اللطاخة المحيطية

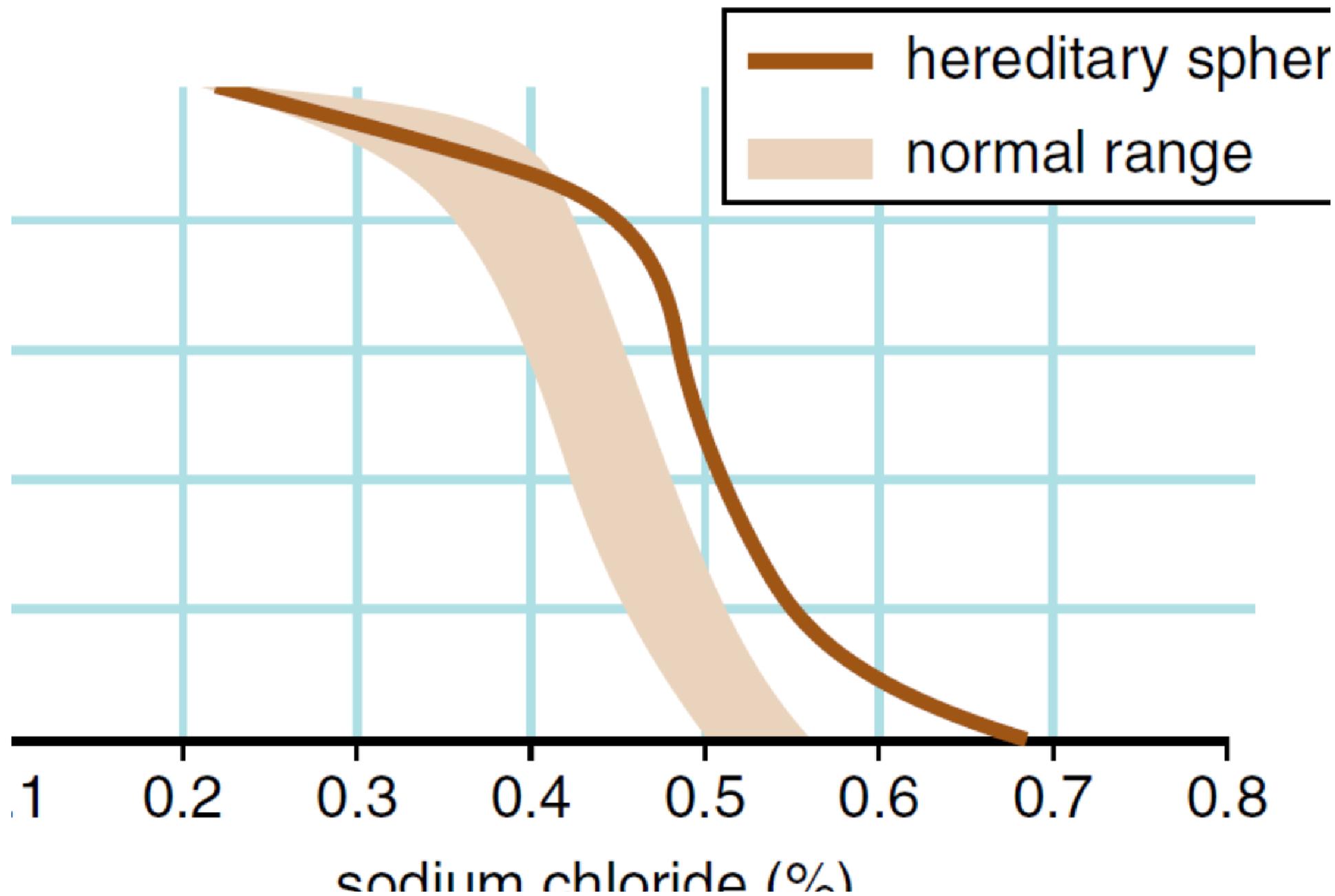
ج- اختبار الهشاشة الحولية.

### Osmotic fragility test



Hereditary  
Spherocytosis





## المظاهر المخبرية:

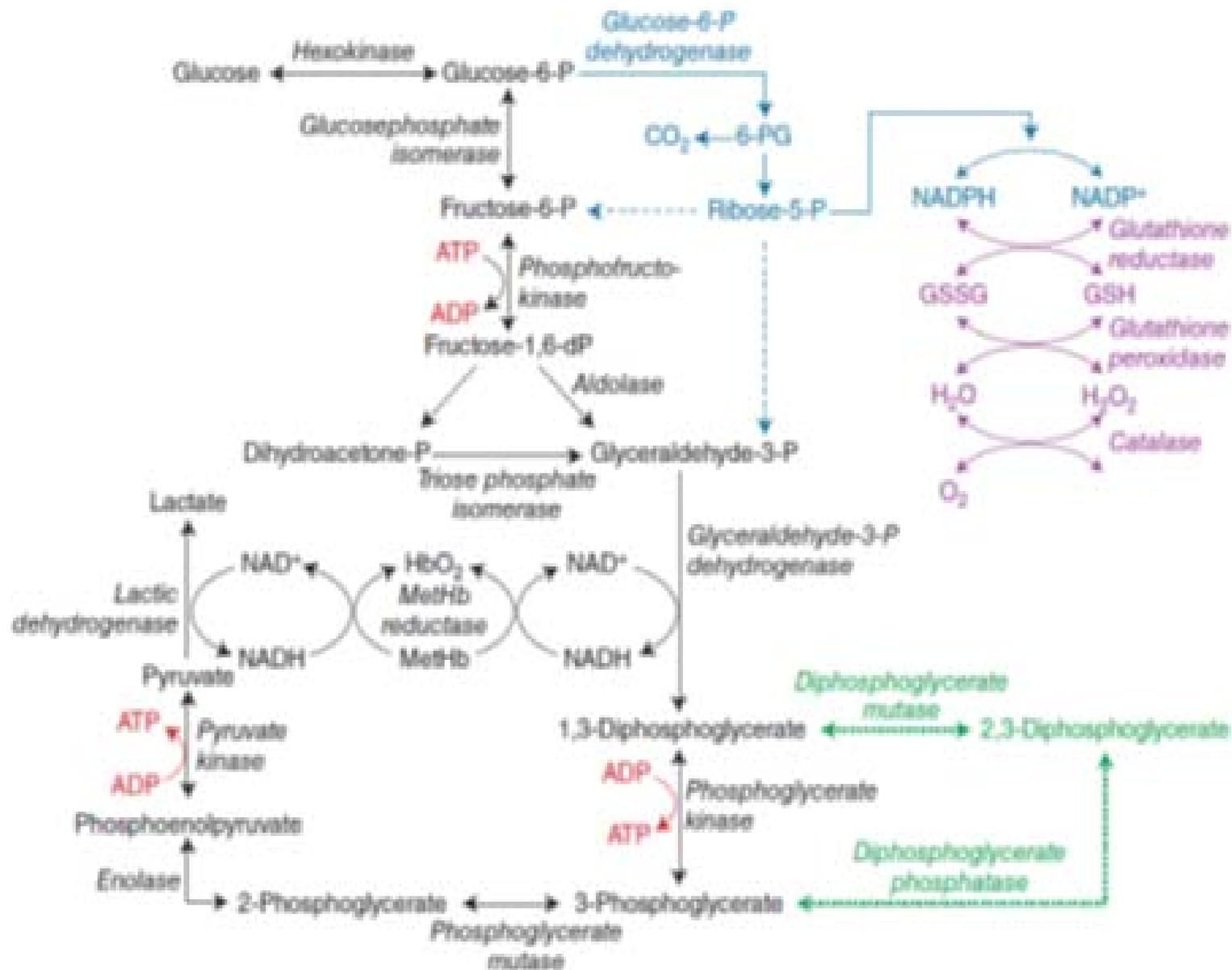
- فقر الدم : مختلف من حالة لأخرى
- ارتفاع الشبكيات
- اللطاخة المحيطية: كريات مكورة غائبة الشحوب المركزي
- المناسب الكريوية: ارتفاع MCHC في ٥٠% من المرضى وهو المنسب الأكثر فائدة وهو يعكس نقص الغشاء وتجفاف الكرية الحمراء.
- ارتفاع معايير الانحلال الدموي.
- ازدياد الهشاشة الحلولية
- الهشاشة الحلولية المحضونة

# الإختلاطات

- - النوب اللاتنسية النقوية المسببة عن الخمج بحمة Parvovirus
- -عوز حمض الفولي المؤدي لمظاهر فقر الدم العرطل
- - ازدياد الانحلال أثناء الأحماج
- - تتطور الحصيات المرارية في ٥٠% من المرضى البالغين ، وهي نادرة قبل سن العاشرة. وخاصة عند مرضى الانحلال الشديد.
- - تقرحات الطرفين السفليين المتكررة والتهاب الجلد وهذه تشفى بعد استئصال الطحال.
- - فرط حمل الحديد في الحالات الشديدة المعتمدة على نقل الدم.

## المعالجة:

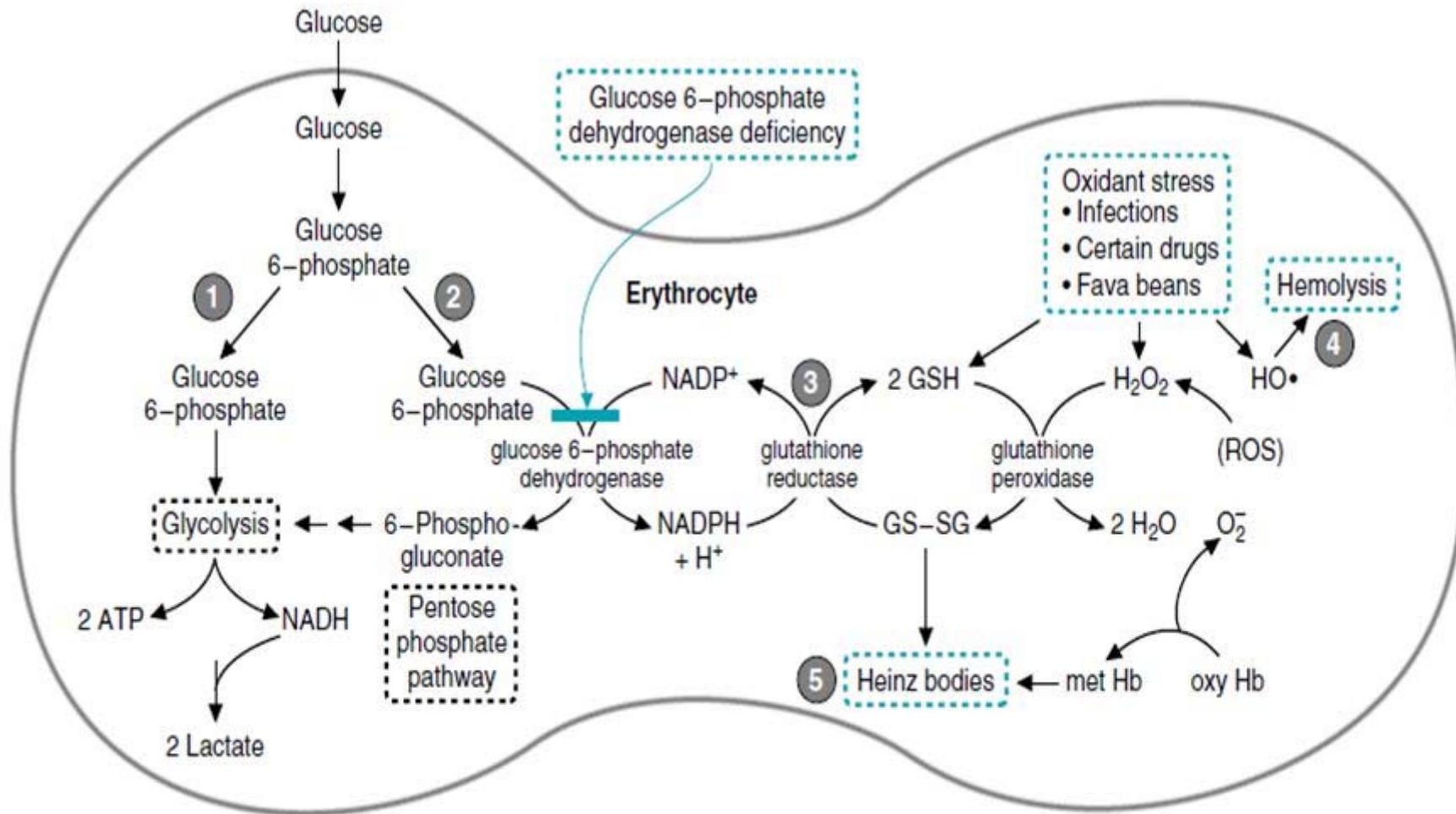
- - إضافة حمض الفولي بسبب زيادة تقوض الكريات الحمر .
- - نقل الدم وخاصة عند المصابين بنوب لاتنسج النقي .
- - استئصال الطحال يصلح فقر الدم أو يخففه



8.12 The glycolytic pathway and interactions with the other metabolic pathways.

# عوز خميرة G6PD

- - يعتبر هذا المرض شائعاً ويصيب ٢٠٠-٤٠٠ مليون من البشر خاصة في إفريقيا وحوض البحر المتوسط وجنوب آسيا .
- وهو مرض وراثي مرتبط بالجنس ومحمول على الصبغي الجنس X، يصيب الذكور
- تركيز الخميرة في الكريات الحمر ينقص مع كبر عمر الكرية



**Hemolysis caused by reactive oxygen species.** 1. Maintenance of the integrity of the erythrocyte membrane depends on its ability to generate ATP and NADH from glycolysis. 2. NADPH is generated by the pentose phosphate pathway. 3. NADPH is used for the reduction of oxidized glutathione to reduced glutathione. Glutathione is necessary for the removal of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and lipid peroxides generated by reactive oxygen species (ROS). 4. In the erythrocytes of healthy individuals, the continuous generation of superoxide ion from the nonenzymatic oxidation of hemoglobin provides a source of reactive oxygen species. The glutathione defense system is compromised by glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency, infections, certain drugs, and the purine glycosides of fava beans. 5. As a consequence, Heinz bodies, aggregates of cross-linked hemoglobin, form on the cell membranes and subject the cell to mechanical stress as it tries to go through small capillaries. The action of the ROS on the cell membrane as well as mechanical stress from the lack of deformability result in hemolysis.

يتضمن التعبير السريري لعوز الخميرة

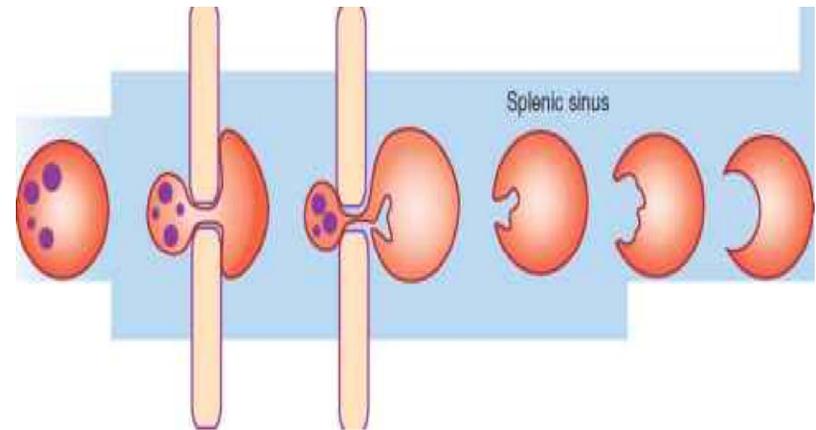
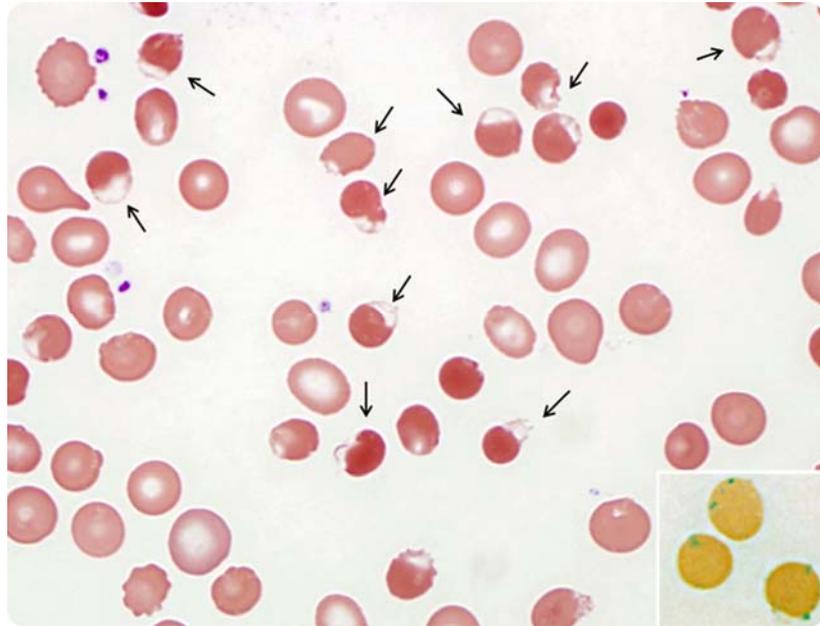
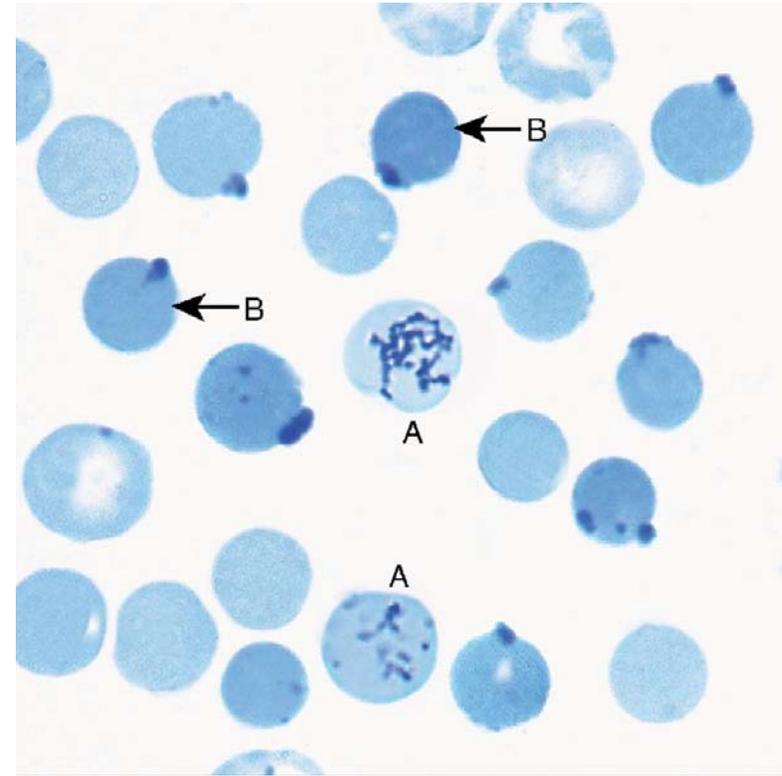
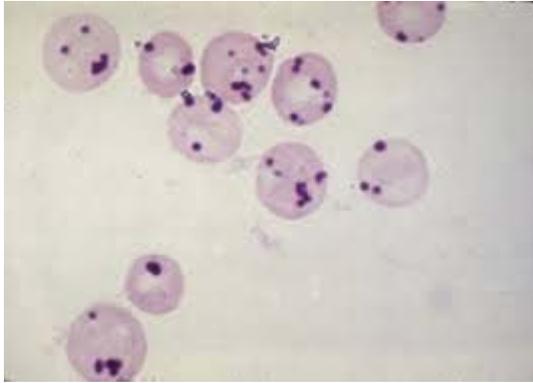
- أ- فقر الدم الانحلالي الحاد
- ب- الفوال
- ج- فقر الدم الانحلالي الخلقي غير مكور الكريات
- ء- فرط البيلروبين عند الوليد

# الفوال:

- - يحدث انحلال دم خلال ساعات إلى أيام من هضم الفول ومشتقاته.
- - يتغير لون البول نحو الأحمر أو الغامق وقد تحدث الصدمة إذا كان الانحلال شديداً
- - يترافق بآلام بطنية أو قطنية ويكون المريض شاحباً مع تلون الصلبيتين بالأصفر.
- - لا يتطور الانحلال لدى كل الأشخاص المصابين بعوز G-6-PD إذا تناولوا مشتقات الفول، لأن عوز G-6-PD ضروري ولكنه ليس كافياً لإحداث الانحلال وقد يكون هناك عامل مورثي آخر.
- - يكون في النمط الشديد من العوز أكثر شيوعاً عند الأولاد تحت سن ٥ سنوات وخاصة الشكل المتوسطي.

## الأدوية المحدثة للانحلال في عوز خميرة G-6-PD

- الأدوية المضادة للملاريا Chloroquine- Pamaquine - Primaquine
- مركبات السلفا Sulphamethoxazole – Sulphonamides
- المسكنات Acetanilid
- بعض الصادات Nitrofurantoin
- Nalidixic Acid
- Furazolidone
- Ciprofloxacin
- متفرقات Niridazole
- فيتامين K (الشكل الحلو بالماء)
- Doxorubicin
- زرقة الميتيلين
- Phenazopyridine
- Dapsone



# التشخيص

نوبة انحلال داخل الأوعية بعد التعرض للمؤكسدات

عيار الخميرة

لطاخة الدم المحيطي

معايير الإنحلال

# المعالجة:

- - تتحدد نوبة الانحلال بنفسها ، لذلك لا يوجد علاج نوعي.
- - استئصال الطحال لا يفيد مرضى نمط البحر المتوسط المصابين بفقر دم انحلالي مزمن.
- - يجب تأمين إمامة جيدة في حال النوبة الانحلالية الحادة المترافقة بالبيلة الخضابية خشية حدوث القصور الكلوي الحاد مع قلوثة البول
- - تجنب الأدوية المؤكسدة ومشتقات الفول
- - لا يستطب نقل الدم إلا في حالات العوز الشديد وفقر الدم الشديد.
- - يكون تبادل الدم قد ضرورياً في الأطفال المصابين ببيرقان بعد الولادة
- - إن الكورتيزون ليس له دور معروف.
- - يعطى حمض الفولي غالباً دون وجود فائدة مثبتة
- - يعتبر إعطاء الحديد مضاداً للاستطباب نسبياً ولا يعطى إلا حين ثبوت عوز الحديد

## Pyroovate kinase Deficiency عوز خميرة البيروفات كيناز

- تقدر بنحو خمس حالات لكل مئة ألف من السكان البيض و يمكن أن يكون الانحلال شديداً ويحتاج لنقل الدم ، كما أن هناك استجابة جزئية لاستئصال الطحال.

# فقر الدم المنجلي

- وراثه جسميه مقهوره
- يحل الفالين الكاره للماء مكان الغلوتامين في المكان السادس من السلسله بيتا
- تصلب في غشاء الكريه وزياده في اللزوجه و شكل منجلي وعدم قدرة للمطاوعه وتهبط عيوشه الكريات الحمر إلى ١٠-٢٠ يوم
- تبدل خاصيه الغشاء الأملس وخاصه للشبكيات تجعلها تلتصق في بطانه الأورده الصغيره ويحدث انسداد وعائي

# المتلازمات المنجلية

- فقر الدم المنجلي متمائل الأمشاج SS
- فقر دم منجلي متمائل الأمشاج مترافق مع زيادة الخضاب F
- التلاسيميا المنجلية
- فقر الدم المنجلي SC و SD
- الخلة المنجلية

# التظاهرات السريرية:

- \* فقر الدم الانحلالي
- \* ارتفاع الكريات البيضاء
- \* حوادث الانسداد الوعائي و الألم
- \* الاحتشاء المجهري Microinfarction المتكرر يمكن أن يدمر الأنسجة ذات السرير الوعائي الدقيق التي تحرض التمنجل وهكذا نفسر.
- - نوب الاحتشاء الطحالي.
- - الانسداد الوريدي الحاد في الطحال ( نوب تشظي الطحال )
- - تنخر الحليمات الكلوية: يؤدي التنخر الكلوي الواسع لقصور كلوي عند البالغين وهو سبب شائع للموت المتأخر.
- - النخرة العقيمة: في المفاصل والعظام وخاصة في رأس العضد والفخذ، اعتلال المفصل المزمن، التهاب العظام الجرثومي وخاصة بالسالمونيلا.
- - متلازمة اليد – القدم
- - القسوح: Priapism.
- - تقرحات الطرف السفلي
- \* متلازمة الصدر الحاد

## \* متلازمة الصدر الحاد:

- تتميز بالألم الصدري، تسرع القلب، حمى، سعال، نقص إشباع الأكسجين الشرياني، يمكن أن يقلد ذات الرئة، الصمة الرئوية .

- - تكرار الحالة يقود إلى ارتفاع التوتر الرئوي والقلب الرئوي، وهو سبب شائع للموت بشكل مرتفع عند البالغين.

# المعالجة:

- أ- إجراءات غير نوعية وتشمل:
  - ١- إعطاء حمض الفولي.
  - ٢- اللقاح ضد الرئويات والمستدميات النزلية.
  - ٣- مركبات البنسلين تعتبر واقية حتى عمر الست سنوات وإعطاء الصادات الوقائية خلال الإجراءات الغازية كالعمل السني.
  - ٤- الإمالة الجيدة خاصة قبل وبعد الجهد الفيزيائي، التعرض للحرارة والبرد الإنتان، الرض النفسي.
- ب- إجراءات نوعية وتشمل:
  - ١- إعطاء الهيدروكسي يوريا ١٠-١٥ ملغ /كغ / اليوم في حالات النوب الألمية المتكررة.
  - ٢- زرع النقي: مستطب في فقر الدم متماثل اللواقح مع وجود متبرع مطابق.
  - ٣- معالجة نوبة الألم

# التلاسيما

## $\alpha$ -Thalassaemia

More than 95% of a thalassaemias result from the deletion of one or both of a globin genes located on chromosome 16. This gives rise to five possible genotypes:

Type	Genotype
Normal	$\alpha\alpha / \alpha\alpha$
$\alpha^+$ heterozygote	$\alpha- / \alpha\alpha$
$\alpha^+$ homozygote	$\alpha- / \alpha-$
$\alpha^0$ heterozygote	$-- / \alpha\alpha$
$\alpha^0$ homozygote	$-- / --$ (Barts hydrops foetalis)
$\alpha^0 \alpha^+$ Double heterozygote	$-- / \alpha-$ (hemoglobin H disease)

## $\beta$ -Thalassaemia

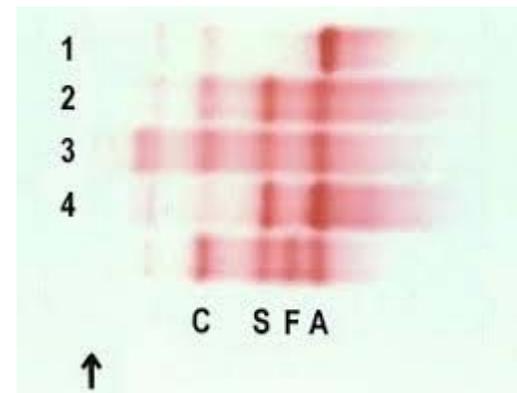
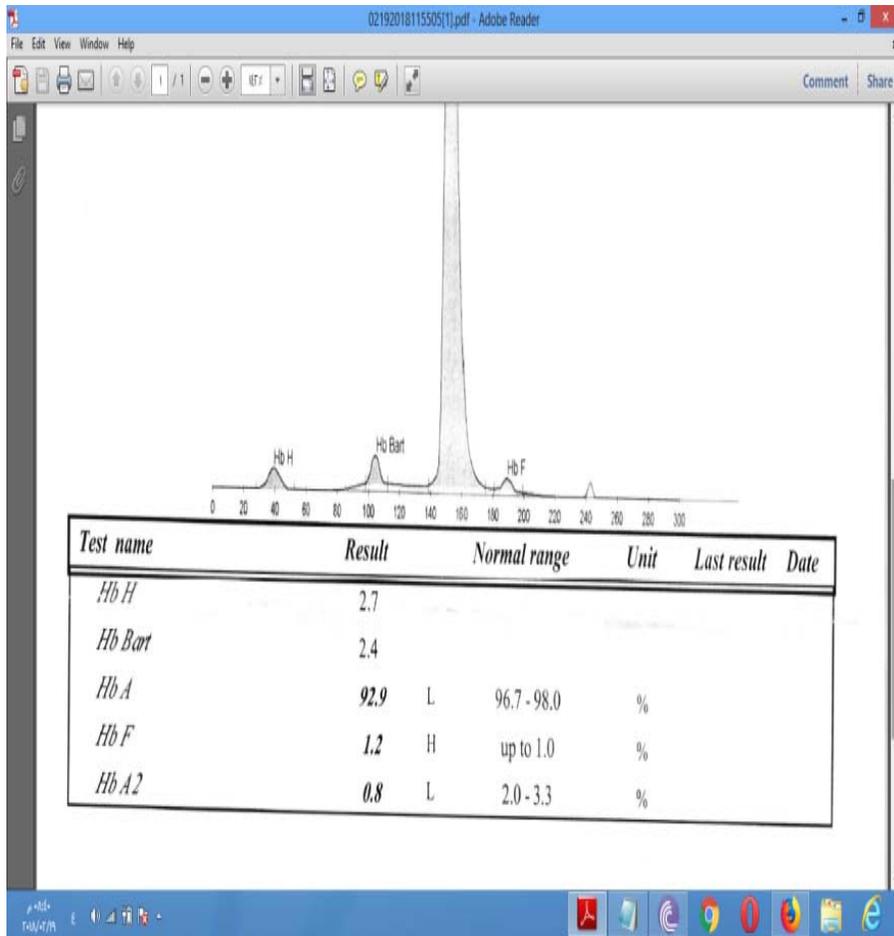
Most  $\beta$  thalassaemia result from a point mutation within the  $\beta$  globin gene complex. Each mutation can result in a reduction or abolition of  $\beta$  globin gene function and so to  $\beta^+$  or  $\beta^0$  thalassaemia. Therefore, the classification of  $\beta$  thalassaemia is similar to that for  $\alpha$  thalassaemia:

Type	Genotype
Normal	$\beta / \beta$
$\beta^+$ heterozygote	$\beta^+ / \beta$
$\beta^+$ homozygote	$\beta^+ / \beta^+$
$\beta^0$ heterozygote	$\beta^0 / \beta$
$\beta^0$ homozygote	$\beta^0 / \beta^0$

# $\beta$ -Thalassaemia

Most  $\beta$  thalassaemia result from a point mutation within the  $\beta$  globin gene complex. Each mutation can result in a reduction or abolition of  $\beta$  globin gene function and so to  $\beta^+$  or  $\beta^0$  thalassaemia. Therefore, the classification of  $\beta$  thalassaemia is similar to that for  $\alpha$  thalassaemia:

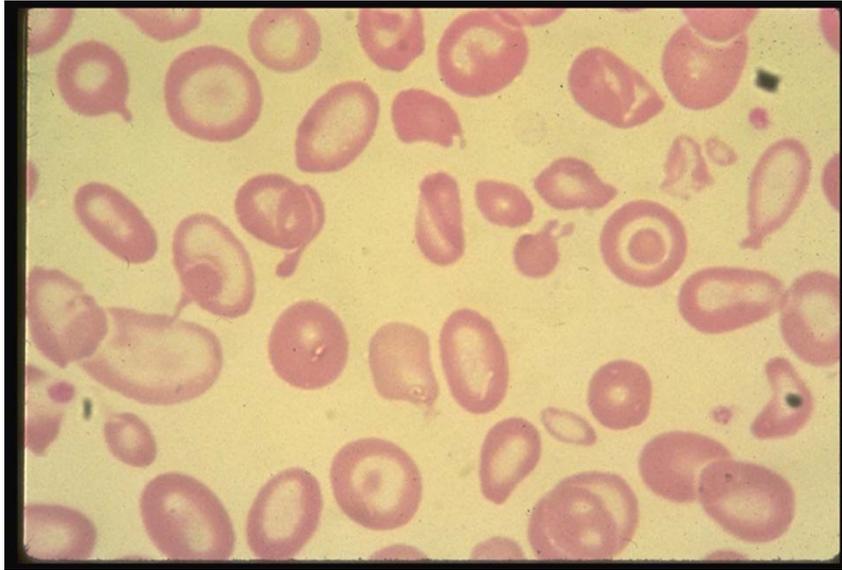
Type	Genotype
Normal	$\beta / \beta$
$\beta^+$ heterozygote	$\beta^+ / \beta$
$\beta^+$ homozygote	$\beta^+ / \beta^+$
$\beta^0$ heterozygote	$\beta^0 / \beta$
$\beta^0$ homozygote	$\beta^0 / \beta^0$



- رحلان الخضاب يبدي ارتفاع في الخضاب F ويختلف هذا الأرتفاع حسب الخلل الوراثي ففي التلاسيما B0 متماثل الأمشاج يكون %98 F وهي تمثل التلاسيما الكبرى ويكون خضاب الدم فيها أقل من ٧غ%
- وفي متخالف الأمشاج المزدوح من التلاسيما B+ يكون بين ٤٠-٦٠% ، وتكون أرقام الخضاب فيها بين ٧-١٠
- في حين الخضاب A2 مرتفع في كليهما
- في التلاسيما الصغرى يرتفع A2 يمكن أن يرتفع F يشكل خفيف و A1 قريب للطبيعي ، ويكون الخضاب فيها أكثر من ١٠ غ%

# لطاخة الدم المحيطي

تلاسيما كبرى

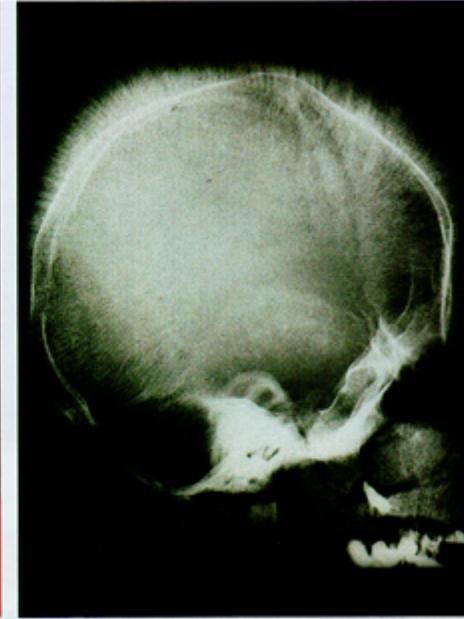
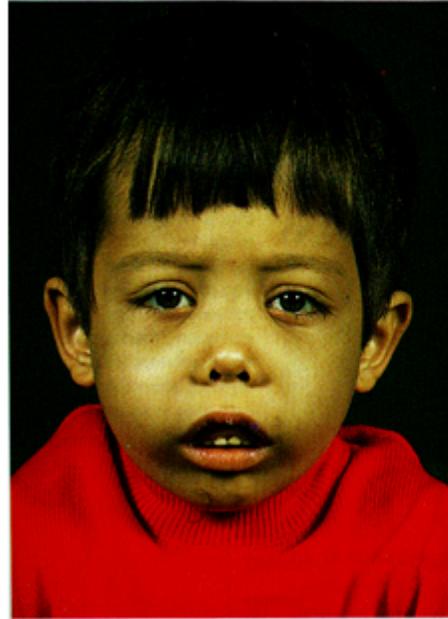


تلاسيما صغرى



- يضطرب النمو وخاصة  
الجمجمة حيث تتقدم الجبهة ويأخذ  
الوجه سحنة خاصة ( السحنة  
السنجابية ) Chipmunk بسبب  
فرط نشاط النقي في الفك العلوي،  
العظام الطويلة مترققة مع كسور  
مرضية، و قرحات بالطرفين  
السفليين، ضخامة كبدية طحالية،  
حصيات المرارة، قصور قلب  
احتقاني عالي النتاج.

• أعراض الهيموسيدروز



# $\alpha$ Thalassaemia

- The affected individuals in this disease are belonging to one of four groups according to the increasing severity of their symptoms:
  - 1- "silent" carriers
  - 2-  $\alpha$  thalassaemia trait
  - 3- haemoglobin H disease
  - 4- haemoglobin Barts hydrops foetalis
- The groups correspond approximately to the functional equivalent of the deletion of 1, 2, 3 or 4  $\alpha$  globin genes respectively.

## Beta thalassemia major

treatment

- Transfusion
- Iron chelation
- stem cell transplant

- Desferoxamine (ديسفرال): تعطى تحت الجلد أو وريدياً.

٢- Deferiprone: يعطى فمويماً يستخدم عند وجود مضاد استطباب للعلاج بـ Deferoxamine وهو أفضل في خلب حديد العضلة القلبية. ولذلك قد يعطى بالمشاركة معه.

٣- Deferasirox: X – Jade: يخلب كل جزيئين منه ذرة حديد واحدة. وقد يؤدي لارتفاع كرياتينين المصل، يعطى فمويماً.

فقر الدم الانحلالي المكتسب :

في فقر الدم الانحلالي المكتسب تتخرب الكريات الحمر بآلية مناعية أو بآلية غير مناعية  
فقر الدم الإنحلالي المناعي الذاتي :يمكن ان يكون بالأضداد الباردة أو بالأضداد الحارة حسب  
درجة الحرارة التي يتم فيها ارتباط الضد بالمستضد  
وتقسم الأضداد الباردة حسب انواع الضد إلى

- 1- داء الرصاصات الباردة ويكون في الضد من نوع IgM
- 2- ببيلة الخصاب الإنتيابية البردية ويكون الضد من نوع IgG

داء الرصاصات الباردة : الضد المسؤول هو IgM وهو بنتاميرك ومنخفض الألفة

عندما يكون الضد الخماسي موجود في المناطق المعرضة للبرد كالانف والأذنين والأصابع  
...يتفاعل الضد و يرتبط مع مستضدات موجودة على سطح الكريات الحمراء وبما انه يحتوي  
خماسي فهو يرتبط مع كريات حمراء عديدة ويحدث تجمع للكريات الحمراء تؤدي لانسداد  
الأوعية والتي تؤدي للزرقة والتنخر في الأنسجة و تتحسن الأعراض عند التدفئة

هذا التراص يحدث في لطاخة الدم المحيطي في حرارة الغرفة ويزول بالتسخين لدرجة 37  
عندما تمر هذه الكريات المتجمعة الى داخل الجسم حيث تكون درجة الحرارة 37 درجة مئوية ،  
يحدث تفعيل المتممة والذي ينتهي بتفجير الكرية الحمراء داخل الأوعية .

الضد ونتيجة نقص الألفة يترك الكرية الحمراء بعد تفعيل المتممة

شدة الإنحلال داخل الأوعية تختلف حسب المرض المسبب فهو أخف في حال الأضداد الوحيدة  
النسيلة منها في الأضداد عديدة النسيلة حيث أن الضد وحيد النسيلة يكون موجه لمستضد واحد  
على سطح الكرية الحمراء في حين تكون الاضداد عديدة النسيلة موجهة لمستضدات عديدة

سريريا أعراض انسداد الأوعية الدقيقة في النهايات كالأصابع والأنف والأذنين حيث تحدث  
الزرقة فيها ونقص التروية والتنخر + أعراض فقر الدم + أعراض الانحلال + بالإضافة  
لأعراض المرض المسبب ، حيث يمكن خلال متابعة مريض داء وحيدات النوى أن يشاهد  
ترقي المرض لحالة انحلالية حادة ، أو أن تشاهد أعراض انحلالية عند مرض لمفوما

الأستقصاءات

- 1- فقر دم سوي الحجم سوي الصباغ
- 2- معايير الإنحلال المخبرية
- 3- كومبس ايجابي للمتممة فقط
- 4- علامات انحلال داخل الأوعية والبيلة الخصابية
- 5- استقصاءات السبب ( صورة الصدر عيار PCR للميكوبلازما / رحلان برونينات لداء  
والدنستروم )

المعالجة :

تدفئة المريض ، فصل البلازما ، معالجة السبب

مثبطات المناعة

روتكسيماب ( مضاد للمستقبل cd20 الموجود على سطح اللبغويات الناضجة )

لادور للكورتيزون أو استئصال الطحال

نقل الدم صعب جدا حيث نقل الدم البارد يؤدي للإنحلال

البيلة الخضابية القرية الانتيابية: Paroxysmal cold Hemoglobinuria PCH

يعد حالياً اضطراباً نادراً، بينما كان كثير التواتر عندما كان داء الإفرنجي منتشرأ

تعود معظم الحالات حالياً إما لإنتانات فيروسية أو لمرض مناعي ذاتي.

الأضداد هي من نمط ثنائي الطور للاندشتاينر نمط IgG ويمكن أن تحرض الانحلال بواسطة المتتممة.

فقر الدم الإنحلالي بالأضداد الحارة : كما هو الحال في الأضداد الباردة تكون الكرية الحمراء سليمة والعامل المؤذي من خارج الكرية وهي الأضداد ، وهذه الأضداد ترتبط في الحرارة 37 درجة مئوية ، وتشكل حالات الأضداد الحارة 70 % من الحالات .

يصيب كافة الأعمار لكنه أكثر شيوعاً لدى البالغين من النساء ، تعد الأدوية سبب هام للانحلال المناعي ويجب استبعادها عند التقييم البدني

ويتم تخريب الكريات الحمراء بواسطة ضد من نوع IgG وهو طبعاً موحود ويرتبط بمستضد واحد ، يدور الضد والمستضد معا في الدوران ، يمكن أن يحدث تفعيل جزئي للمتممة ، ولوجود مستقبل للمنطقة FC في الغلوبولين في البالعات فإنها تبتلعها مما يؤدي لانحلال في الجملة الشبكية البطانية ( حتى تأخذ البالعات الكريات الحمراء يجب أن يكون على سطحها أضداد و متممة مفعلة جزئياً )

يمكن أن تأخذ البالعات جزئياً من عشاء الكرية الحمراء ( عندما يكون الضد بدون المتممة أو أن كمية الأضداد قليلة ) مما يؤدي لنقص في السطح على المحتوى مما يؤدي لحدوث كريات مكورة

أما الإنحلال داخل الأوعية فهو نادر جدا

الأسباب : 1- أمراض المناعة الذاتية وأهمها الذئبة الحمامية ، ثم التهاب المفاصل الرثواني وتصلب الجلد ....

2- الأورام : بعض الكارسنوما ، الورم النقوي العديد ، اللمفوما ، الإبيضاض اللمفاوي المزمن

3- الأدوية : البنيسلين والسفالوسبورينات و ألفا متيل دوبا

سريريا : شحوب ، زلة ، تسرع قلب ، يرقان ، ضخامة طحالية ، حصيات صفراوية ، ويمكن أن يكون غير عرضي عندما تكون معاوضة النقي كافية ويمكن ان يكون شديدا وتشاهد أعراض المرض المسبب كما في وجود الضخامات العقدية في اللمفوما ، اعراض الذئبة وتصلب الجلد ....

مخبريا : هبوط الخضاب وارتفاع الشبكيات وبقية معايير الإنحلال ، ايجابية اخبار كومبس المباشر في 98% من الحالات وهو عادة IgG مع أو بدون متممة C3 ، كريات مكورة في الدم المحيطي

المعالجة :الحالات الخفيفة لا تحتاج للعلاج

- 1- الكورنيزون 1ملغ/كغ وتحصل الإستجابة خلال 1- 2 اسبوع ، نستمر بمركبات الكورنيزون حتى الشفاء ثم يخفص تدريجيا لحوالي 20 ملغ/اليوم ثم بشكل بطيء ربما لعدة اشهر
- 2- استئصال الطحال عند المرضى الذين لا يستجيبون للمعالجة بالكورنيزون
- 3- الأمينوغلوبولين الوريدي : يتحد مع المستقبلات FC في الخلايا البالعة فيحد من عملها
- 4- الريتكسيماب : يقتل اللمفاويات البائية التي تحتوي CD20
- 5- مثبطات المناعة (الأزاثيوبرين ، السيكلوفوسفاميد ، السيكلوسبورين )
- 6- نقل الدم: يمكن أن نحتاجه في فقر الدم الانحلالي الشديد لإنقاذ الحياة ويكون التصالب صعبا وبالتالي ننقل الدم بالتصالب الأضعف

الانحلال بسبب أذية رضية في الدوران:

يمكن أن تتجزأ الكريات الحمر برض ميكانيكي Mechanical Trauma أثناء دورانها ،مما يؤدي لانحلالها داخل الأوعية. و تسمى هذه الكريات بالكريات المجزأة Schistocytosis. وتعرف بنقاط حادة ناتجة عن الغشاء المتكسر

آلية حدوث الانحلال: وفق ثلاث آليات مرضية: .

أ- لدى عبور الكريات الحمر من خلال الأوعية الصغيرة على سطح النتوءات العظمية وتعرض لتأثير خارجي كالفعاليات الفيزيائية المتنوعة. (بيلة الخضاب بالمشي ) وهنا لا نشاهد الكريات المجزأة حتى خلال الإصابة الحادة

ب- لدى تدفق الكريات الحمر عبر مدروج ضغط حاصل بسبب صمام قلبي غير طبيعي أو صمام صناعي (الأوعية الكبيرة).

ج- عند ترسب الفيبرين وخرثرات الصفائح في السرير الوعائي الدقيق وتعرض الكريات الحمر لعائق فيزيائي يؤدي إلى تجزئتها.

- الانحلال بأذية وعائية كبيرة ومترافقة مع تجزؤ الكريات الحمر:

- يحدث في حوالي 10% من المرضى بصمامات أبهرية صناعية، قد تحدث هذه المشكلة في الدسام التاجي ولكن بنسبة أقل لانخفاض مدروج الضغط عبره. تشاهد هذه الحادثة في تضيق الأبهر المتكلس الشديد.

في الحقيقة إن أي أذية داخل قلبية يمكن أن تقصر حياة الكريات الحمر من خلال هذه الآلية.

كما يشاهد الانحلال الرضي لدى المرضى الخاضعين لمجازة أبهرية فخذية أيضاً.

التظاهرات السريرية :

الحالات الشديدة : فقر دم شديد قد يصل لـ5غ/دل، ارتفاع الشبكيات، ارتفاع LDH، البيلة الخضابية، الخضاب الحر بالدم، الهيموسيدرين في البول، انخفاض الهابتوغلوبين، الكريات الحمر المجزأة. يحدث فقر دم بعوز الحديد بسبب ضياع الحديد عبر البول. اختبار كومبس سلبي.

- المعالجة:

إعطاء الحديد لتصحيح فقر الدم العوزي لأن ارتفاع الخضاب يقلل من إنتاج القلب وبالتالي من نسبة الانحلال.

تقليل الجهد الفيزيائي.

إذا فشلت هذه المعالجة فيجب تبديل الصمام الصناعي أو إصلاح التسريب حول الصمام.

III- الانحلال الرضي في الأوعية الدقيقة:

إذا ترسب الفيبرين أو تشكلت خثرة الصفائح الدقيقة في مواضع الشريينات فإن الكريات الحمر تحتجز في هذه الأماكن وتتجزأ بقوة الضغط العالي.

- شذوذات جدر الأوعية: تحدث في الاضطرابات التالية: فرط التوتر الخبيث، الارجاج، رفض الطعم الكلوي المزروع، السرطان المنتشر، الأورام الوعائية، أو التخثر المنتشر داخل الأوعية. وفرقية نقص الصفائح الخثرية والمتلازمة الانحلالية اليوريميائية كل هذه الاضطرابات يمكن أن تسبب الانحلال بأذية رضية.

و الدم المحيطي هو الأكثر احتواءً للعدد الأكبر من الكريات المجزأة. قد يتظاهر بعض المرضى بنقص شديد في الصفائح.

يجب أن توجه المعالجة نحو المرض الأصلي.

فرقرية نقص الصفيحات الخثرية TTP

- اضطراب يتميز بأفات شرينية في أعضاء متعددة تحوي خثرات صفيحية وتنتج نقص صفيحات وفقر دم انحلالي بسبب تجزؤ الكريات الحمر .
- نقص الأكسجين النسيجي ينتج بسبب انسداد الأوعية مما يمكن أن يؤدي لسوء وظيفة العضو ، وهذا يتظاهر غالباً في الجهاز العصبي ، والكلىة .
- يصيب المرضى في كافة الأعمار ، وخاصة البالغين الشباب و النساء.
- التظاهرات السريرية:
- الخماسي pentad الوصفي للTTP هو:

1-فقر دم انحلالي مع تجزؤ الكريات الحمر ، وعلامات انحلال داخل الأوعية .

2- نقص صفيحات

3-حمى

4- سوء وظيفة كلوية

5- موجودات عصبية منتشرة وغير بؤرية تتطور في 90% من المرضى وقد ينتهي المرض بهم إلى الموت

- هذه العلامات تحدث بشكل متفاوت ، معتمدة على عدد ومواقع الإصابات الشرينية .

- شدة الإصابة يمكن أن تقيم من خلال: درجة فقر الدم ونقص الصفيحات و مستوى ارتفاع LDH.

- اختبارات التخثر: PTT, PT ، فيبرينوجين، FDP كلها طبيعية أو متطاولة بشكل طفيف أما إذا كانت متطاولة بشكل ملحوظ فيجب الشك في التشخيص.

\*- الآلية المرضية :

- تتفسر المظاهر المرضية بالخثرات الصفيحية الموضعة. إذ إن تراص الصفيحات يتوسط بالجزيئات الكبيرة لعامل فون وليبراند ولكن هؤلاء المرضى يملكون أضداداً ضد أنظيم البروتياز الشاطرة لعامل فون وليبراند. ADAM TS 13

\*- التشخيص: اجتماع فقر الدم الانحلالي + تجزؤ الكريات الحمر، نقص الصفيحات، اختبارات التخثر الطبيعية، حمى، اضطرابات عصبية، سوء وظيفة كلوية يشخص فرقرية نقص الصفيحات الخثرية.

- يجب تفريق TTP عن ITP و متلازمة إيفانس وذلك من خلال وجود تجزء الكريات

\*- المعالجة:

- تبديل البلازما (Plasma exchange) يسمح لأكثر من 90% من المرضى بالبقاء على قيد الحياة، إذا أعطيت المعالجة المناسبة.

- نقل الصفائح مضاد استنطاب.

المتلازمة اليوريميائية الانحلالية (HUS (Hemolytic uremic syndrome

- اضطراب يشبه الـTTP ويتميز بأفات شرينية مشابهة، مع الأعراض الأخرى المشابهة. تصيب غالباً الأطفال الصغار. تسبق بأعراض بادرية لإسهال مدمى معوي ناجم عن ذيفانات جراثيم اشريشيا كولي H7:0157 ، ثم لا تلبث هذه الذيفانات ان تمص الى الدم وتؤثر على بطانة الاوعية الدموية .

- إذا تعود الآفات غالباً لذيفانات الجراثيم حيث تحدث أذية في الخلايا البطانية الوعائية مؤدية لحدوث خثرة صفيحية وتحدث الخثرة الصفيحية بشكل رئيسي في الكلى مؤدية لأذية كلوية حادة وتخرب للكريات الحمر في الاوعية المتضيقه واستهلاك للصفائح

- لذلك معظم المرضى لديهم فقر دم انحلاي، فرقرية نقص صفائح، قصور كلوي مع نقص أو انعدام البول، وأغلب المرضى لديهم بيبة خضابية.

- الأعراض العصبية غير شائعة.

هذه الحالة من المتلازمة الانحلالية اليوريميائية تسمى الشكل الوصفي ، والاسباب الأخرى التي تحدث الاصابة تسمى الشكل غير الوصفي ( جراثيم أخرى ، اصابة جينية ، أدوية )

- اللطاخة المحيطية واختبارات التخثر لتمييزها عن الـTTP.

- العلاج بفصد البلازما، التحال، نقل الدم حسب الحاجة، في حين أن الكورتيزون، الدكستران، و الهيبارين غير أكيدة الفائدة.

التخثر المنتثر داخل الأوعية: ( DIC )

- يحدث تجزؤ الكريات الحمر في ربع الحالات، وتكون درجة الانحلال أقل بكثير من TTP أو HUS، في حين أن فقر الدم مع ارتفاع الشبكيات يعتبر نادراً.

الأسباب : 1- الإنتانات 2- الأورام الصلبة وبعض أنواع اللوكيميا الحادة M3 3- الإختلاطات التوليدية ( انفكاك المشيمة ، الصمامة الأمنيوسية ، موت محصول الحمل 4- تخرب الأنسجة ) رضوض الدماغ والعمليات الدماغية ، الحروق ..) 5- التهاب البنكرياس 6- أذية الأندتليوم ( الذئبة الحمامية ، وترهاوس فريدركسن)7- نقل الدم المخالف / عضات الأفاعي

الألية الإمرافية : تفعيل منتشر لعوامل التخثر ابتداء من العامل النسيجي وانتشار التخثر في الأوعية الدقيقة مما يؤدي لتقص اكسجة الانسجة وفشل في وظيفة الأعضاء الحيوية ( كلية ، دماغ ، رئة ...)

شبكة الفبرين تؤدي لحدوث تخرب في الكريات الحمر وظهور الكرية الحمراء المجزأة

استهلاك عوامل التخثر تؤدي للنزف ، ويساهم في احداث النزف وجود نواتج تحطم الفبرين التي تعطل بقية عوامل التخثر II و XIII وتعطل وظيفة الصفائح فيتطول PT و PTT وهذا لا يشاهد في فرغرية نقص الصفائح الخثرية أو المتلازمة الانحلالية اليوريميائية

يتظاهر المرض بالإضافة لتعطل وظائف الأعضاء الحيوية بالنزف البولي والدماعي والهضمي ..ومن الأغشية المخاطية والجلدية / والنزف في مكان الحقن

التشخيص : حسب علامات ISTH

- 1- وجود سبب مؤهب للإصابة
- 2- الصفائح أكثر من 100 ألف 0 بين 50-100 علامة واحدة ، تحت 50 علامتان
- 3- نواتج تحطم الفبرين : طبيعي صفر / ارتفاع متوسط علامة واحدة ، ارتفاع شديد أكثر من 1200 علامتان
- 4- زمن البروترومبين ارتفاع 3ثوان عن الشاهد يعطى صفر من 3-6 ثانية علامة فوق 6 علامتان
- 5- الفيبرينوجين أقل من 1غ/ل يعطى علامة

يوضع التشخيص عندما نسجل للمريض خمس نقاط أو أكثر مترافق لوجود مرض مؤهب لحدوث DIC

العلاج بنقل البلازما الطازجة المجمدة أو الرسابة القرية + الدعم الحيوي

\* التبدلات المحيطة بغشاء الكرية الحمراء بتأثير السموم:

- يمكن أن يترافق طيف من الأخماج بانحلال شديد في الكريات الحمر يتظاهر بفقر الدم.
- الألية: إفراز فوسفوليبياز تفصل الجسر الفوسفوريلي لليستين وبالتالي حل الكرية الحمراء.
- المسببات: داء البارتونيليا، البابينسيوز، المطثيات الولشية، الملاريا.
- النحاس يملك تأثيراً حالاً مباشراً على الكريات الحمر. إذ سجل الانحلال بعدالتعرض لأملح النحاس. وهناك حوادث انحلالية عابرة في داء ويلسون.

- غشاء الكرية الحمراء غير مستقر في درجة الحرارة أعلى من 49° م. ولذلك فإن الحروق تؤدي لظهور كريات حمراء مكورة ومسننة، خضاب الدم الحر، البيلة الخضابية.

فقر الدم بالخلايا المهمازية (الشائكة) Spur cell-A

يوجد فقر دم انحلالي مع شكل شاذ للكرية الحمراء في حوالي 5% من أمراض الخلية الكبدية وخاصة التشمع المتقدم.

البيلة الخضابية الإنتبايية الليلية

Hemoglobinurea Paroxysmal nocturnal PNH

- هي اضطراب دموي انحلالي يتميز بانحلال داخل الأوعية نتيجة خلل مكتسب داخل جسم الخلية في الخلية الجذعية .

- التظاهرات السريرية: الثلاث (Triad) العرضي هو:

1- فقر دم انحلالي داخل الأوعية

2- خثار وريدي

3- نقص تنسج دموي

- فقر الدم كثير التفاوت، إذ يتراوح من هيماتوكريت 20% إلى الطبيعي، بينما اللطاخة المحيطية تعطي كريات حمراء سوية المناسب إذا لم يحدث عوز الحديد.

- نقص المحببات والصفائح شائع ويعكس نقصاً أو خللاً في تنسج النقي.

- البيلة الخضابية متقطعة في معظم المرضى وقد لاتحدث أبداً عند البعض، أما بيلة الهيموسيدرين فغالباً ما تكون موجودة.

- غياب البروتينين:

1- (DAF , CD55): العامل المسرع للبلية Decay – Accelerating Factor

2- (MIRL,CD59) : المثبط الغشائي للانحلال الارتكاسي.

( Membrane Inhibitor of Reactive Lysis )

يجعل هذا الخلل الكريات الحمراء أكثر حساسية لتأثير المتممة الانحلالي. والعامل المسرع للبلية (DAF) يعطل المعقدات الأنزيمية من السبيل التقليدي (الضد) أو السبيل البديل الذي يفعل المتممة C3, C5. بينما مثبط الانحلال الغشائي التفاعلي (MIRL): يثبط انقلاب المتممة C9 بمهاجمة الغشاء بالمعقد C5b-8 إلى معقد متعدد الجزيئات Polymeric قادر على اختراق

الغشاء. وفي حين أن الصفائح: تبدي الخلل البروتيني نفسه، إلا أن حياة الصفائح الطبيعية لا تتغير. و مع ذلك فإن تفعيل المتممة يحرض تجمع الصفائح بشكل غير مباشر وبالتالي يثير الأهبة للخثار.

- الخثار الوريدي اختلاط شائع. يحدث بشكل مبدئي في الأوردة داخل البطن ( الكبدية، البابية، المساريقية )، ويؤدي إلى متلازمة بودي كيارى Budd- chiari Syndrome ومعطياً ضخامة طحالية وألماً بطنياً يمكن أن يصيب الجيوب الوريدية الدماغية وهو سبب شائع للموت في البيلة الخضابية الليلية الإنتيابية.

- 30-15 ٪ من المرضى يصابون بفقر دم لا تنسجي.

- زرع النقي يستطب في حوادث نقص تنسج النقي أو الخثار وذلك في المراحل الباكرة من المرض لأن المعالجة الكيميائية الشديدة كفيلة باجتثاث النسيلة الضالة.

التشخيص:

- يجب الشك بالـ PNH في أي مريض لديه فقر دم انحلالي غير مفسر، وخاصة إذا ترافق مع نقص الكريات البيض و/أو نقص الصفائح، مع انحلال مثبت داخل الأوعية.

- إن أي مريض يتعافى من فقر دم لا تنسجي يجب أن يفحص على فترات من أجل التشخيص الخلوي

- اعتمد التشخيص في الماضي على اختبار هام داسي وهو اختبار الانحلال بعد تفعيل المتممة بالحمض أو اختبار انحلال السكروز (الانحلال بتخفيض الطول الشاردي).

- حالياً يعتمد التشخيص على مقياس التدفق الخلوي Flow cytometry .

المعالجة:

- نقل الدم: مفيد لرفع مستوى خضاب الدم ويثبط أيضاً إنتاج النقي للكريات الحمر خلال حوادث البيلة الخضابية المؤكدة. الكريات الحمر المغسولة هي المفضلة لتجنب تفاقم الانحلال.

- مركبات الأندروجين: تؤدي أحياناً إلى زيادة مستوى الخضاب.

- قد تخفض مركبات الغليكوكورتيكويد نسبة الانحلال بالجرعات الخفيفة (30-15 ملغ) (في أيام متناوبة يوماً فيوم).

- عز الحديد شائع. تعويض الحديد يمكن أن يزيد الانحلال لزيادة تشكيل الكريات الحمر المتحسسة للمتممة، هذا الحدوث يمكن تخفيفه بإعطاء الكورتيزون 60 ملغ/اليوم أو تثبيط النقي من خلال نقل الدم.

- الخثار الحشوي في PNH وخاصة متلازمة بودكياري والخثار الدماغي يجب أن يعالج بالعوامل الحالة للخطر. المعالجة بالهيبارين يجب أن تقرر بسرعة والمحافظة عليها لعدة أيام قبل تحويلها لمركبات الكومارين.

- مركبات الغلوبولين المضادة للثيموس كـ-ATG: يمكن أن تفيد في معالجة نقص تنسج النقي. قد يفيد البردنيوزولون هنا بمعاكسة المعقد المناعي.

فقر الدم الناجم عن فقد الدم الحاد:

- تعتمد القدرة الطبيعية لتعويض فقر الدم الحاد على:

1- الآليات القلبية الوعائية

2-تعديل ألفة الخضاب للأكسجين

- الأعراض والعلامات: ترجع إلى نسبة حجم فقد الدم و الزمن الذي حدث خلاله الضياع. إذ يمكن تحمل فقد حتى 20% من الدم بسبب إعادة توزيع تدفق الدم بواسطة منعكس التقبض الوعائي. الحرارة والألم يتدخلان في هذه المعاوضة، وعندما فقد أكثر من 20% فإن إعادة توزيع الدم غير كاف للمحافظة على ضغط الدم الطبيعي.

- هبوط التوتر: يشاهد فقط عند الوقوف ولكن تصبح المشاكل أكبر عند فقد الدم بشكل أكبر في المحافظة على ضغط الدم في الجلوس أو الاضطجاع

- إذا أصبح فقد الدم كبيراً فإن حجم البلازما يزداد، لكن تركيز الألبومين ينخفض لأن إنتاجه يحتاج إلى ثلاثة أيام حتى يتمكن الكبد من تجديد ما فقدته في 1500مل من الدم.

- التكيف الدموي الأسرع هو الزيادة في تحرير الأكسجين إلى الأنسجة، ثم بعد عدة ساعات تزيد الكريات الحمر من إنتاج Bisphosphoglycerate-2.3 التي تعزز زيادة حمل الأكسجين إلى الأنسجة.

- استجابة نقي العظم للنزوف يتعلق بإنتاج الأريثروبوتين في الكلية كاستجابة لنقص الضغط الأكسجيني في الأنسجة. وهذا يتوقف على إنتاج الأريثروبوتين، وجود طلائع النقي الحمر في النقي وتزويد كاف بالحديد. فإذا كانت هذه العناصر الثلاثة طبيعية فإن الشبكيات تبدأ بالازدياد في غضون اليومين الأوليين معتمدة في البداية على محتوى النقي من الشبكيات بينما يحتاج إلى 3-6 أيام كاستجابة لفرط تنسج الحمر النقوي، بينما يكون الجواب أعظماً في الأيام 7-10 ، وقد تصل الزيادة 20-30%.

التشخيص :

- النزف الواضح: يكون خارجياً كالرعاف أو الإقياء أو البراز النزفي.

- نزف داخلي: معدي – معوي، تمزق طحال... إلخ، نزف داخل الأجواف المصلية (الجنب، البريتوان) قد يزداد عدد الكريات البيض لأكثر من 20.000 /ملم<sup>3</sup> مع انحراف إلى الأيسر و يساهم الأدرينالين في ذلك. قد تظهر الكريات الحمر المنواه في الدم المحيطي. قد يتجاوز عدد الصفيحات المليونين/ملم<sup>3</sup> والسبب غير واضح. يترافق النزف داخل الأجواف الداخلية عادة مع زيادة البيلروبين اللامباشر ونقص الهابتوغلوبين وربما زيادة LDH.

يبين الجدول ( 16 ) أعراض وعلامات فقد الدم الحاد (\*):

نسبة فقر الدم	الحجم /مل	الأعراض العلامات
>20%	> 1000	مهملة +تفاعل وعائي مبهمي
20 - 30%	1000 - 1500	قلق هبوط التوتر
30 - 40%	1500 - 2000	تسرع نبض القلب بالجهد إغماء عند الجلوس أو القيام هبوط التوتر الانتصابي
40%	<2000	تسرع القلب بالراحة صدمة – إرواء ضعيف تخليط الوعي – زلة تنفسية

الجدول (16) أعراض وعلامات فقد الدم الحاد

\* ملاحظة (بنيت النسب على تقدير حجم دم كامل بـ 5000 مل لبالغ يزن 70 كغ)

المعالجة:

1-معالجة المرض الأصلي.

2-نقل الكريات الحمر المركزة: وذلك حسب شدة ودرجة النزف

3-إذا كان النزف قليلاً يكفي آليات التعويض الطبيعية وإعطاء الحديد.

فقر الدم الانحلالي المكتسب

# فقر الدم الإنحلالي المناعي الذاتي

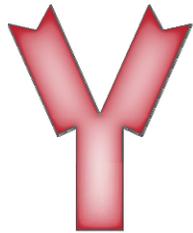
:

- ⦿ يمكن ان يكون بالأضداد الباردة أو بالأضداد الحارة حسب درجة الحرارة التي يتم فيها ارتباط الضد بالمستضد

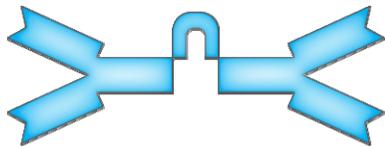
## تقسم الأضداد الباردة حسب نوع الضد إلى

① - ١- داء الراسات الباردة ويكون في الضد من نوع IgM

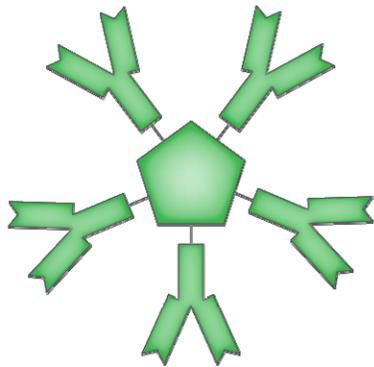
② - ٢- بيعة الخصاب الإنتيابية البردية ويكون الضد من نوع IgG



Monomer  
IgD, IgE, IgG

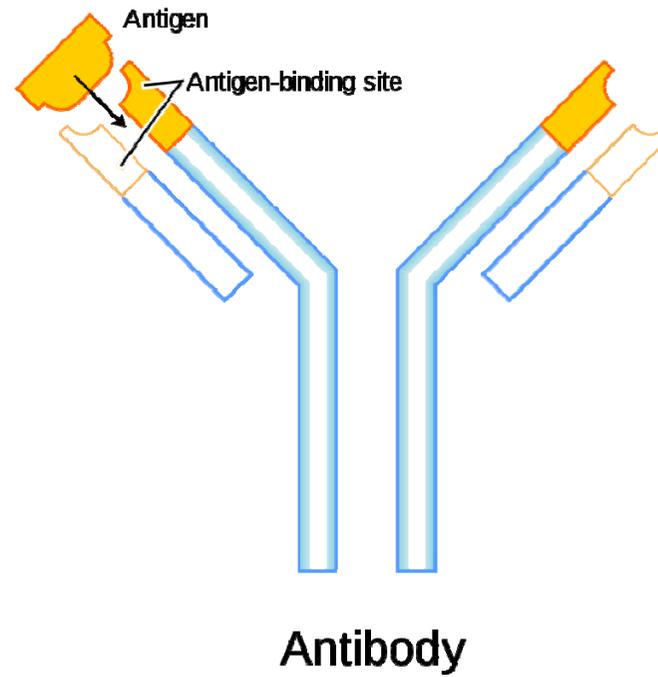
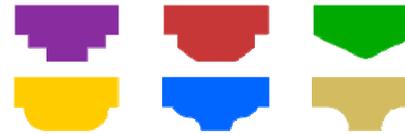


Dimer  
IgA

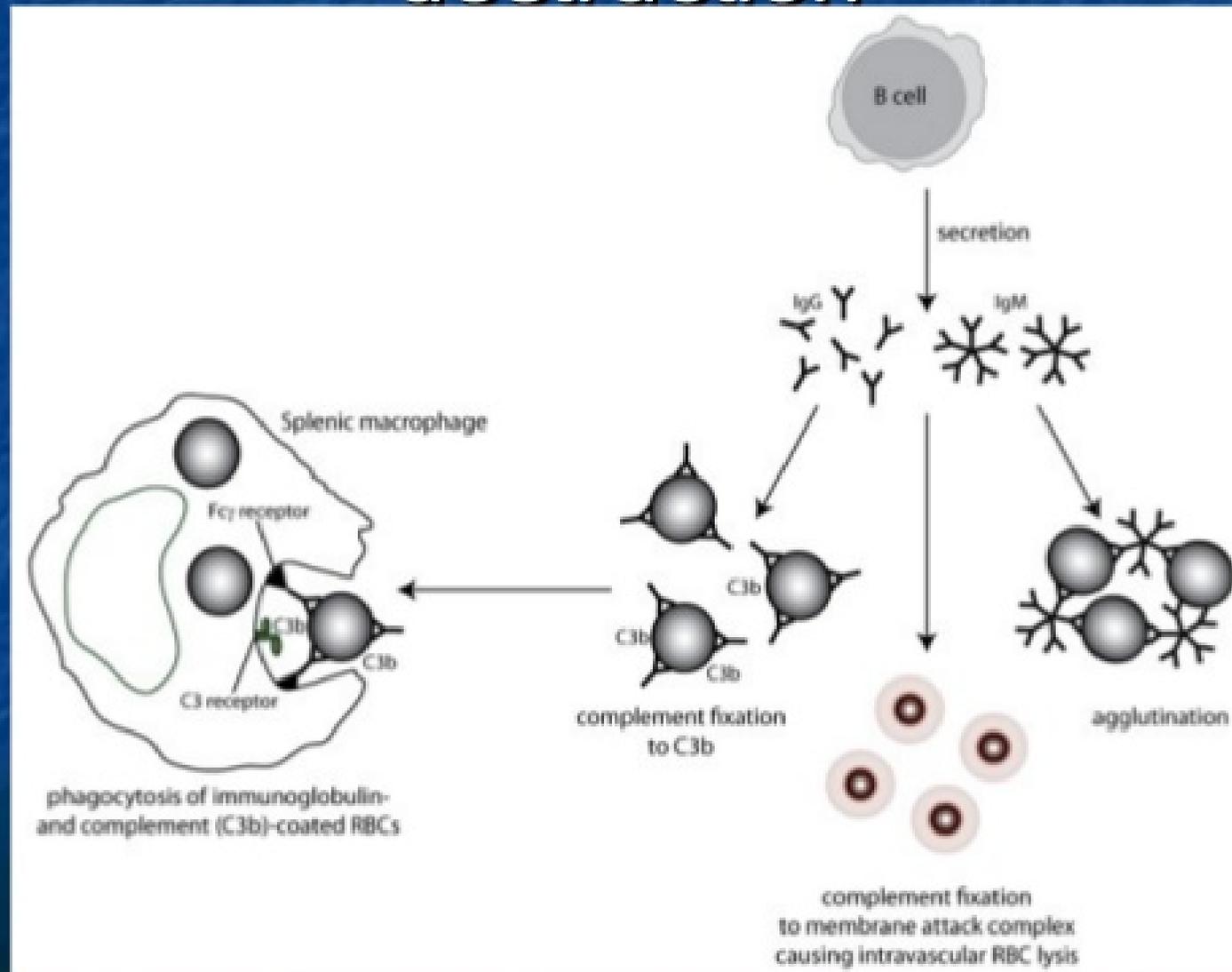


Pentamer  
IgM

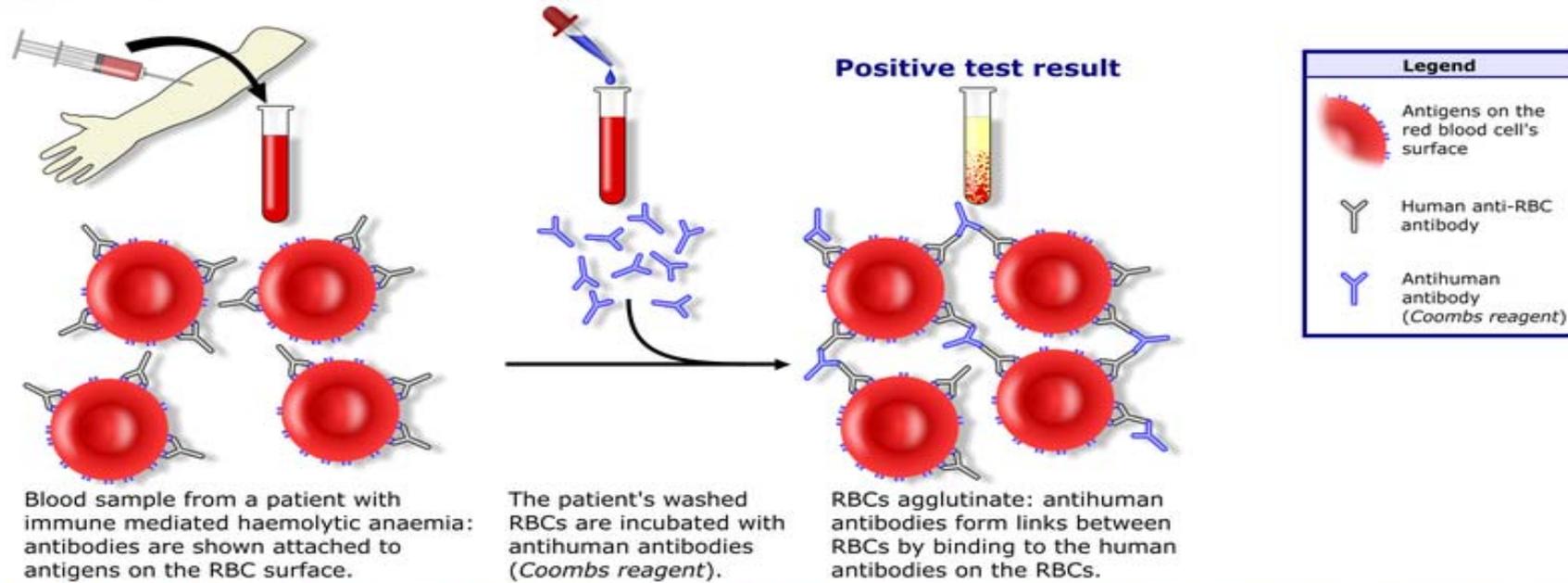
### Antigens



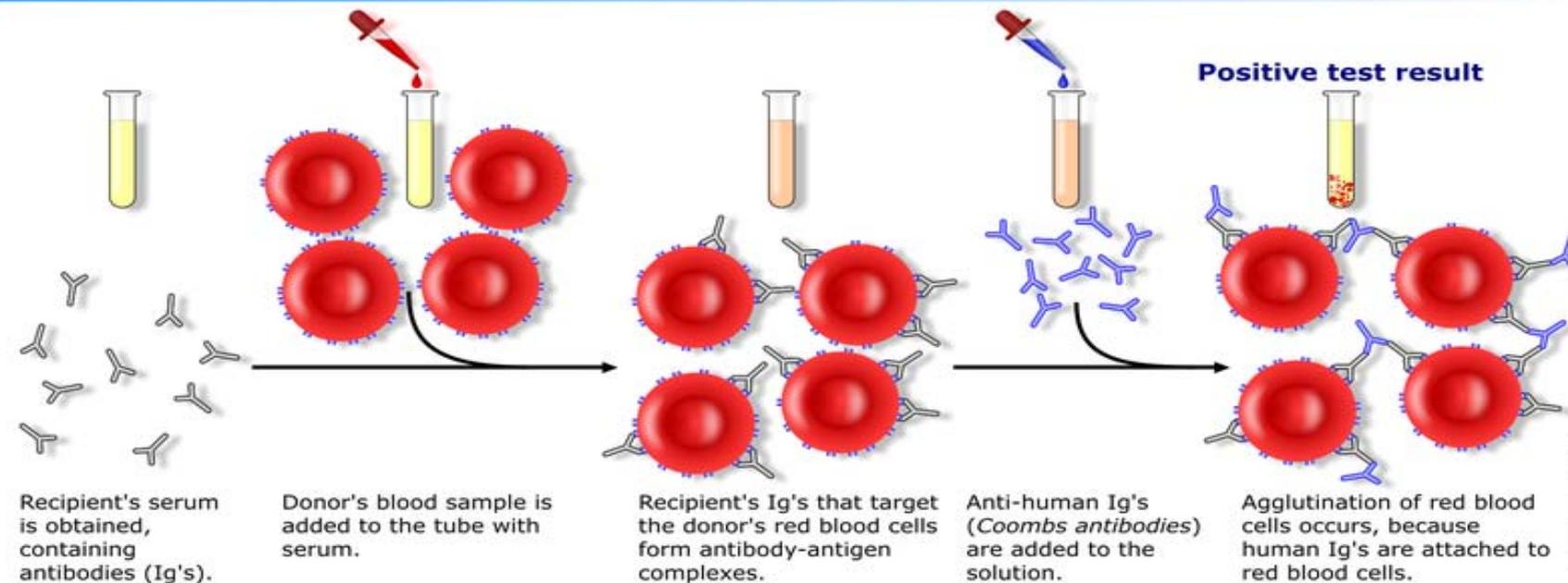
# Mechanism of autoimmune red cell destruction

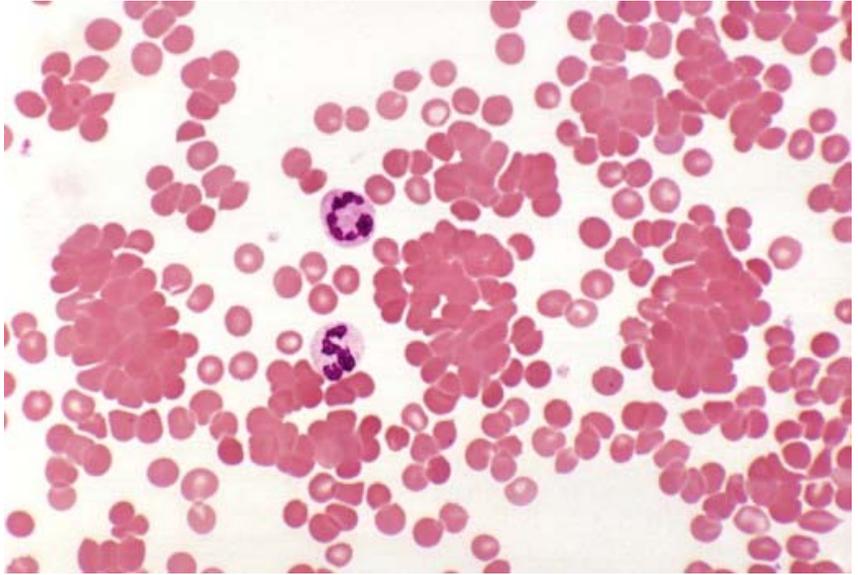
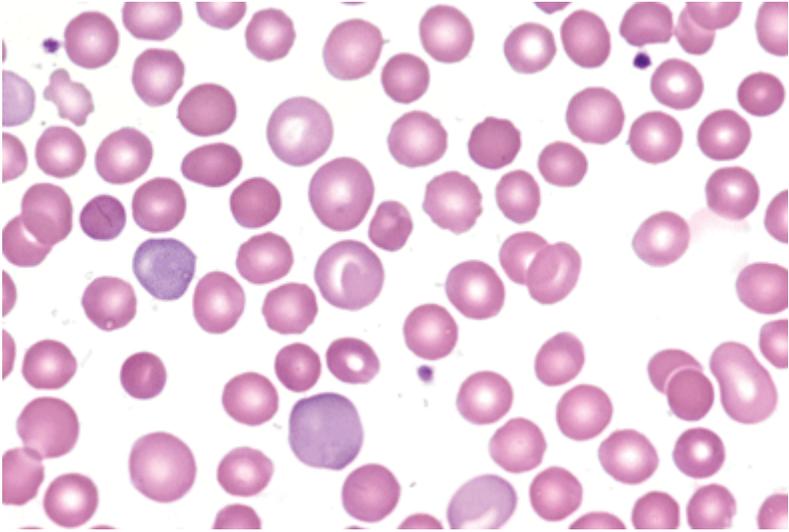


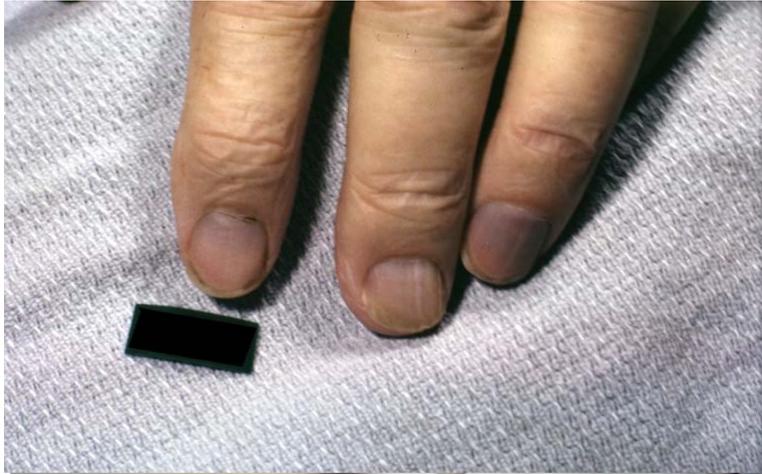
## Direct Coombs test / Direct antiglobulin test



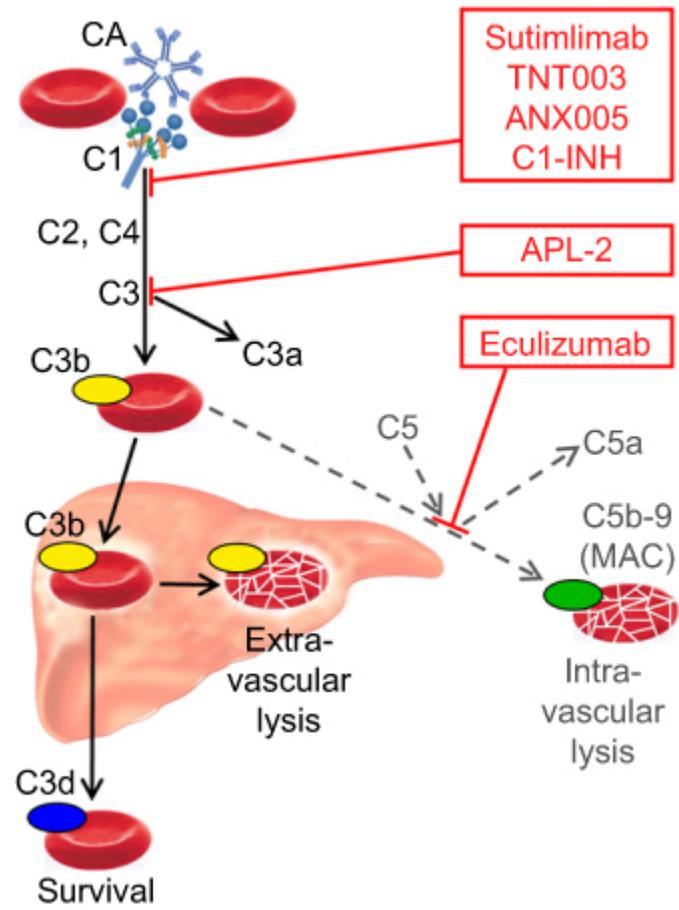
## Indirect Coombs test / Indirect antiglobulin test







*Fig. 1 – Gangrenous lesions on all toes of both feet*



# داء الراصات الباردة

- الضد المسؤل هو **GM** وهو **بنتاميرك ومنخفض الألفة**
- عندما يكون الضد الخماسي موجود في المناطق المعرضة للبرد كالأنف والأذنين والأصابع... يتفاعل الضد ويحدث تجمع للكريات الحمراء وتؤدي **لانسداد الأوعية** والتي تؤدي للزرقعة والتنخر في الأنسجة و تتحسن الأعراض عند التدفئة
- هذا التراص يحدث في **لطاخة الدم المحيطي في حرارة الغرفة ويزول بالتسخين لدرجة ٣٧**
- عندما تمر هذه الكريات المتجمعة الى داخل الجسم حيث تكون درجة الحرارة ٣٧ درجة مئوية ، يحدث تفعيل المتممة والذي **ينتهي بتفجير الكرية الحمراء داخل الأوعية** .
- الضد ونتيجة نقص الألفة يترك الكرية الحمراء بعد تفعيل المتممة ، **كومبس ايجابي للمتممة فقط**

- الأضداد من نمط IgM منخفض الإلفة
- أفضل ارتباط للأضداد في حرارة أقل من ٣٠
- تثبت كافة شلال المتممة
- تشكل المركب المخرب للغشاء الذي يؤدي للتخرب داخل الأوعية
- بشكل وصفي لا يوجد إلا المتممة على الخلايا
- ٩٠% يترافق بأمراض مسببة
- استجابة ضعيفة للبريدلون واستئصال الطحال وتستجيب لفصل البلازما

# سريريا

● شدة الإنحلال داخل الأوعية تختلف حسب المرض المسبب **فهو أقل شدة في حال الأضداد الوحيدة النسيلة منها في الأضداد عديدة النسيلة**

- ١- أعراض انسداد الاوعية الدقيقة السطحية
- ٢- أعراض فقر الدم
- ٣- أعراض الإنحلال
- ٤- أعراض المرض المسبب

# الأستقصاءات

- ① - فقر دم سوي الحجم سوي الصباغ
- ② - معايير الإنحلال المخبرية
- ③ - كومبس ايجابي للمتممة فقط
- ④ - علامات الإنحلال داخل الأوعية والبيئة  
الخصابية
- ⑤ - استقصاءات السببية ( صورة الصدر عيار  
PCR للميكوبلازما / رحلان بروتينات لداء  
والدنستروم )

# المعالجة :

- تدفئة المريض ، فصل البلازما ، معالجة السبب
- ريتكسيماب
- مشبطات المناعة
- لادور للكورتيزون أو استئصال الطحال
- نقل الدم صعب جدا حيث نقل الدم البارد يؤدي للإنحلال

# بيئة الخضاب الإنتيابية البردية

- يعد حالياً اضطراباً نادراً، بينما كان كثير التواتر عندما كان داء الإفرنجي منتشراً.
- تعود معظم الحالات حالياً إما لإنتانات فيروسية أو لمرض مناعي ذاتي.
- الأضداد هي من نمط ثنائي الطور للاندشتاينر نمط gG ويمكن أن تحرض الانحلال بواسطة المتتممة.

# فقر الدم الإنحلالي بالأضداد الحارة

- الكرية الحمراء سليمة والعامل المؤذي من خارج الكرية وهي الأضداد
- الأضداد ترتبط في الحرارة ٣٧ درجة
- يصيب كافة الأعمار لكنه أكثر شيوعاً لدى البالغين من النساء
- ويتم تخريب الكريات الحمراء بواسطة ضد من نوع IgG
- تشكل ٧٠% من فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي

# الأسباب :

- ① - أمراض المناعة الذاتية وأهمها الذئبة الحمامية ، ثم التهاب المفاصل الرثواني وتصلب الجلد ....
- ② - الأورام : بعض الكارسنوما ، الورم النقوي العديد ، اللمفوما ، الإبيضاض اللمفاوي المزمن
- ③ - الأدوية : البنيسلين والسفالوسبورينات و ألفا متيل دوبا

# الإنحلال المناعي بالأدوية

- Immune Complex Mechanism  
Quinidine, Quinine, Isoniazid
- “Haptenic” Immune Mechanism  
Penicillins, Cephalosporins
- True Autoimmune Mechanism  
Methyldopa, L-DOPA,  
Procaineamide,  
Ibuprofen

● سريريا :

- متفاوت الشدة بين حالات غير عرضية  
وحالات شديدة

- اعراض فقر الدم: شحوب ، زلة ، تسرع قلب

- أعراض الإنحلال: يرقان ، ضخامة طحالية ،

حصيات صفراوية

- أعراض المرض المسبب كما في وجود  
الضخامات العقدية في اللمفوما ، اعراض الذئبة  
وتصلب الجلد .....

⦿ مخبريا :

⦿ ١-هبوط الخضاب

⦿ ٢- ارتفاع الشبكيات وبقية معايير الإنحلال

⦿ ٣- ايجابية اخبار كومبس المباشر في ٩٨%  
من الحالات وهو عادة gGامع أو بدون متممة  
C3

⦿ ٤- كريات مكورة في الدم المحيطي

# المعالجة :

- ⦿ الحالات الخفيفة لا تحتاج للعلاج
- ⦿ ١- الكورتيزون
- ⦿ ٢- استئصال الطحال
- ⦿ ٣- الأمينوغلوبولين الوريدي
- ⦿ ٤- الريتكسيماب
- ⦿ ٥- مثبطات المناعة
- ⦿ ٦- نقل الدم

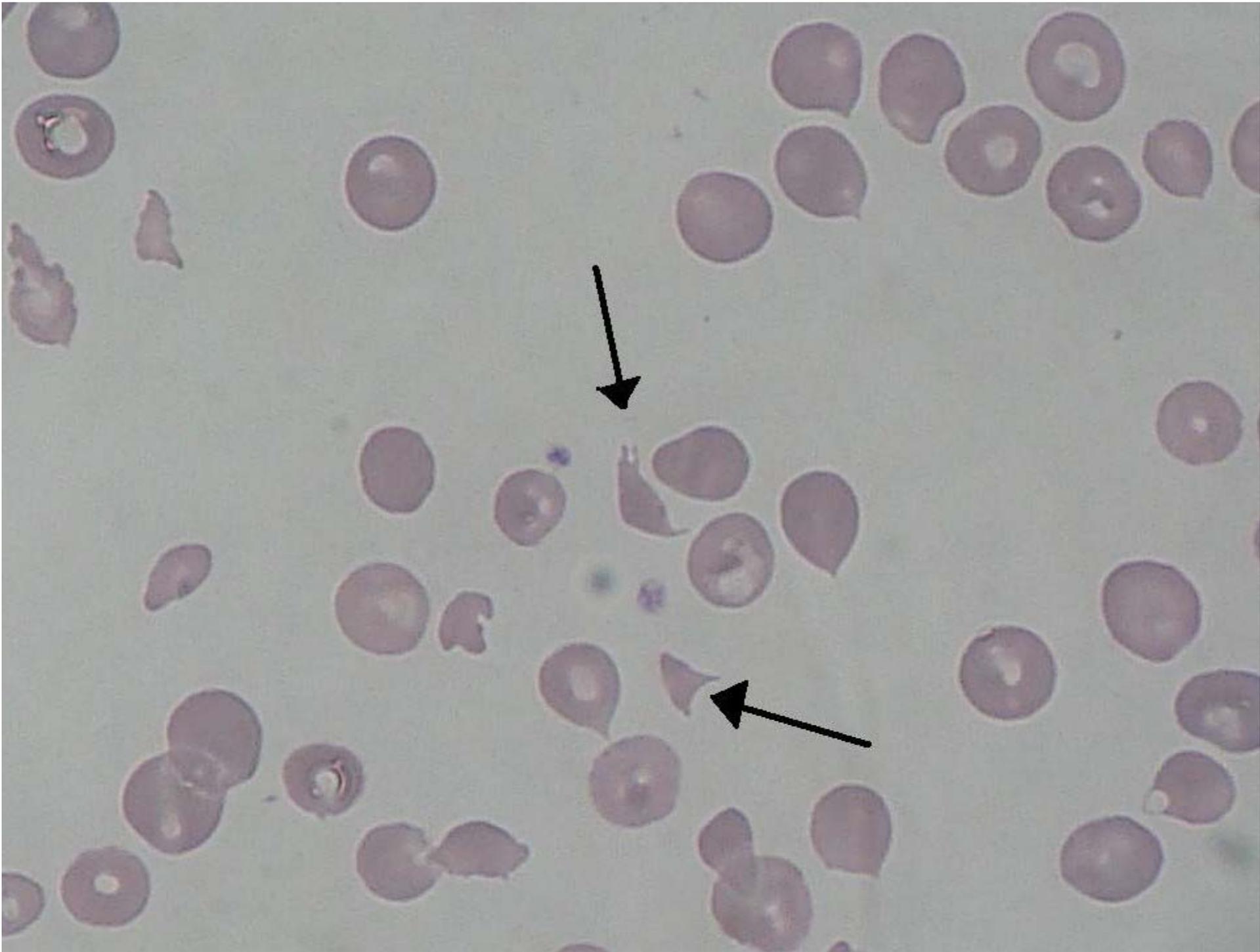
# متلازمة ايفانس

⦿ فقر دم انحلالي مترافق بنقص صفيحات

الإنحلال بسبب أذية رضية في الدوران

## آلية حدوث الانحلال: وفق ثلاث آليات مرضية:

- أ- لدى عبور الكريات الحمر من خلال الأوعية الصغيرة على سطح النتوءات العظمية وتتعرض لتأثير خارجي كالفعاليات الفيزيائية المتنوعة. (بيلة إخصاب بالمشي) وهنأ لا نشاهد الكريات المجزأة حتى خلال الإصابة الحادة.
- ب- لدى تدفق الكريات الحمر عبر مدروج ضغط حاصل بسبب صمام قلبي غير طبيعي أو صمام صناعي (الأوعية الكبيرة).
- ج- عند ترسب الفيبرين وخثرات الصفائح في السريير الوعائي الدقيق وتعرض الكريات الحمر لعائق فيزيائي يؤدي إلى تجزئتها.



# الانحلال بأذية وعائية كبيرة

- يحدث في حوالي ١٠٪ من المرضى بصمامات أبهرية صناعية
- في الدسام التاجي ولكن بنسبة أقل لانخفاض مدروج الضغط عبره
- تضيق الأبهر المتكلس الشديد.
- المجازة الأبهريّة الفخذيّة
- أي أذية داخل قلبية

# التظاهرات السريرية والمخبرية :

- ⦿ الحالات الشديدة : فقر دم شديد قد يصل لـ ٥غ/دل، ارتفاع الشبكيات، ارتفاع LDH، انخفاض الهابتوغلوبين
- ⦿ البيلة الخضابية، الخضاب الحر بالدم، الكريات الحمر المجزأة.
- ⦿ الهيموسيدرين في البول
- ⦿ يحدث فقر دم بعوز الحديد بسبب ضياع الحديد عبر البول.
- ⦿ اختبار كومبس سلبي

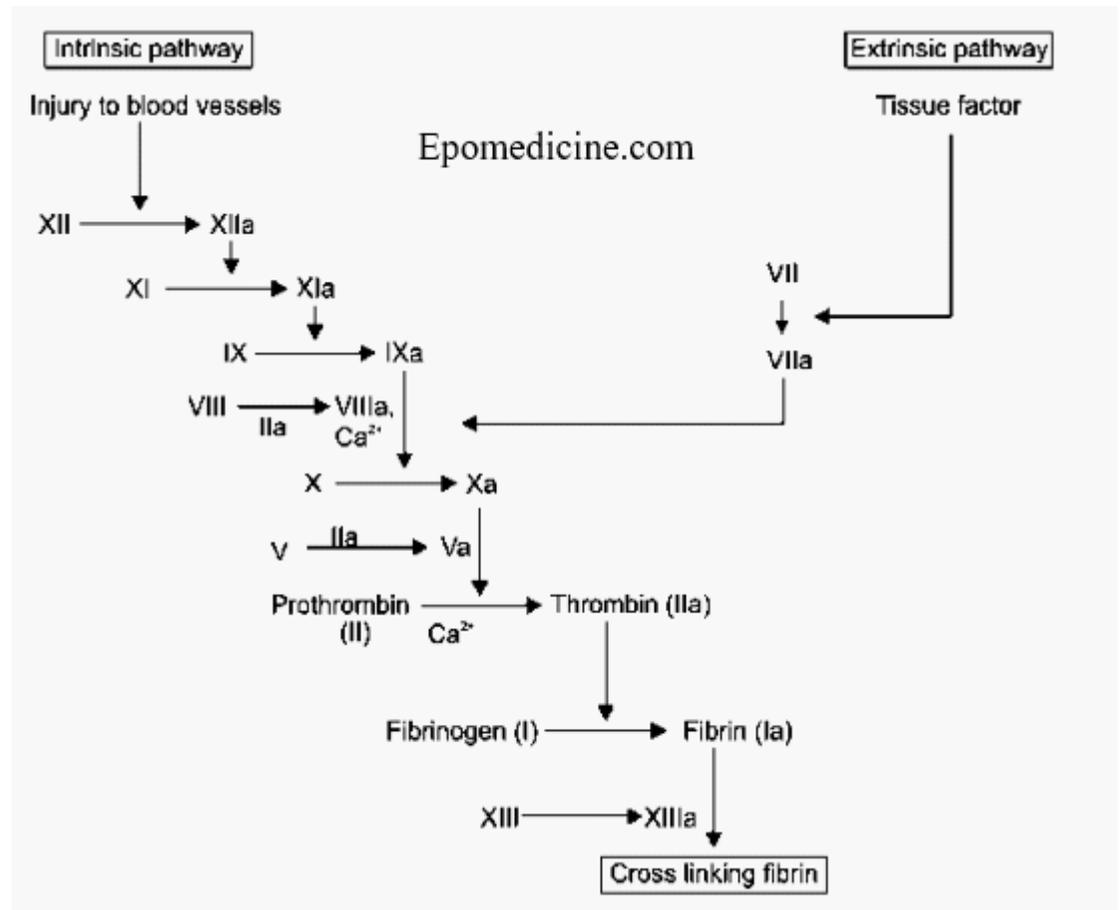
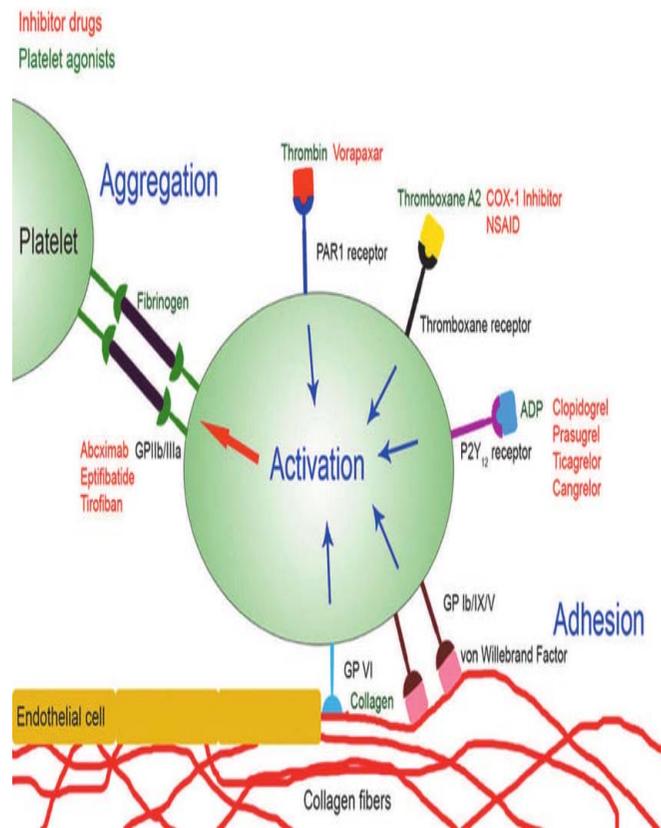
# المعالجة:

- إعطاء الحديد لتصحيح فقر الدم العوزي لأن ارتفاع الخضاب يقلل من إنتاج القلب وبالتالي من نسبة الانحلال.
- تقليل الجهد الفيزيائي.
- تبديل الصمام الصناعي أو إصلاح التسريب حول الصمام.

## - الانحلال الرضي في الأوعية الدقيقة:

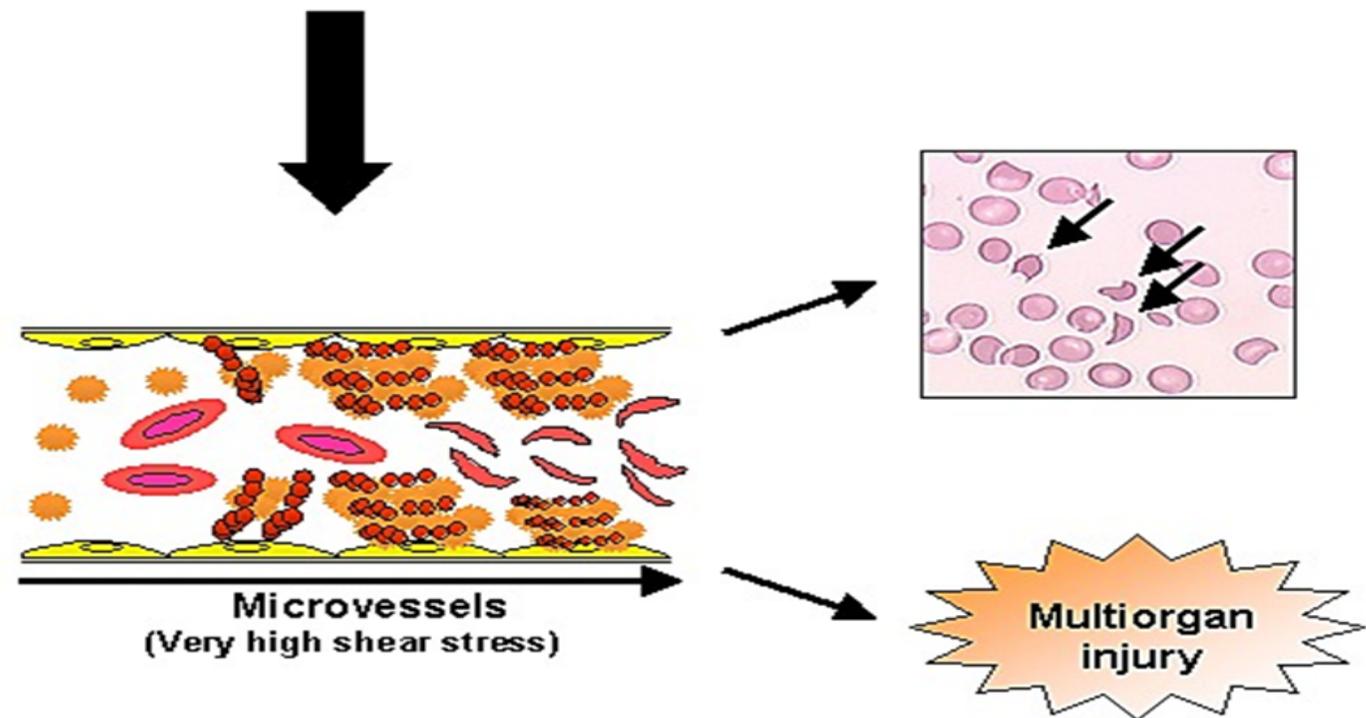
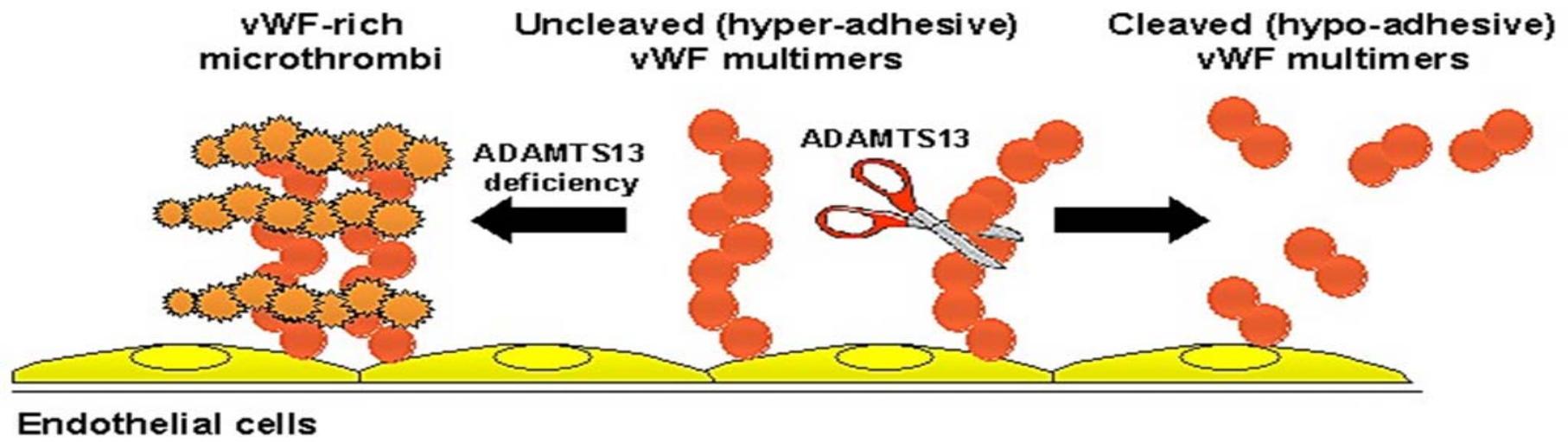
● شذوذات جدر الأوعية: تحدث في الاضطرابات التالية:

- ١- فرط التوتر الخبيث
- ٢- الارجاج
- ٣- رفض الطعم الكلوي المزروع
- ٤- السرطان المنتشر
- ٥- الأورام الوعائية
- ٦- التخثر المنتشر داخل الأوعية.
- ٧- فرقية نقص الصفائح الخثرية
- ٨- المتلازمة الإنحلالية اليوريميائية



## فرقية نقص الصفائح الخثرية TTP

- -اضطراب يتميز بآفات شريانية في أعضاء متعددة تحوي خثرات صفيحية وتنتج نقص صفائح وفقر دم انحلالي بسبب تجزؤ الكريات الحمر .
- - نقص الأكسجين النسيجي ينتج بسبب انسداد الأوعية مما يمكن أن يؤدي لسوء وظيفة العضو ، وهذا يتظاهر غالباً في الجهاز العصبي ، والكلية .
- - يصيب المرضى في كافة الأعمار ، وخاصة البالغين الشباب و النساء.



# الآلية المرضية :

- - تتفسر المظاهر المرضية بالخثرات الصفيفية الموضعة.
- المرضى يملكون أضداداً ضد أنظيم البروتياز الشاطرة لعامل فون وليبراند. ADAM TS 13
- تراص الصفیحات يتوسط بالجزيئات الكبيرة لعامل فون وليبراند

- التظاهرات السريرية:

- الخماسي :

① - فقر دم انحلالي مع تجزؤ الكريات الحمر ،  
وعلامات انحلال داخل الأوعية .

② - نقص صفيحات

③ - حمى

④ - سوء وظيفة كلوية

⑤ - موجودات عصبية منتشرة وغير بؤرية  
تتطور في ٩٠٪ من المرضى وقد ينتهي  
المرض بهم إلى الموت

# مخبريا

- -اختبارات التخثر: PTT, PT ,  
فيبرينوجين، FDP كلها طبيعية أو متطاولة  
بشكل طفيف أما إذا كانت متطاولة بشكل  
ملحوظ فيجب الشك في التشخيص.
- - شدة الإصابة يمكن أن تقيم من خلال:  
درجة فقر الدم ونقص الصفيحات و مستوى  
ارتفاع LDH

## تشخيص فرغية نقص الصفائح الخثارية

١- فقر الدم الانحلالي + تجزؤ الكريات الحمر

٢- نقص الصفائح

٣- اختبارات التخثر الطبيعية

٤- حمى

٥- اضطرابات عصبية

٦- سوء وظيفة كلوية

يجب تفريق TTP عن TTP او متلازمة إيفانس

وذلك من خلال وجود تجزؤ الكريات

# المعالجة:

- - تبادل البلازما ( Plasma exchange )  
يسمح لأكثر من ٩٠٪ من المرضى بالبقاء على قيد الحياة، إذا أعطيت المعالجة المناسبة.
- - نقل الصفائح مضاد استتباب.

# المتلازمة اليوريمائية الانحلالية

Hemolytic uremic syndrome ( HUS)

- ⦿ -اضطراب يشبه الـ TTP ويتميز بآفات شرينية مشابهة، مع الأعراض الأخرى المشابهة.
- ⦿ الاصابة الرئيسية في الكلية والاعراض العصبية غير شائعة

# الآلية الإمراضية

- تصيب غالباً الأطفال الصغار.
- تسبق بأعراض بادرية لإسهال مدمى معوي  
ناجم عن ذيفانات جراثيم اشريشيا كولي  
H7:0157
- ثم لا تلبث هذه الذيفانات ان تمص الى الدم  
وتخرب بطانة الاوعية الدموية
- تتشكل الخثرة الصفحية
- المكان الرئيسي للاذية هي الكلى

# سريريا

- - معظم المرضى لديهم فقر دم انحلالي، فرقية نقص صفيحات، قصور كلوي مع نقص أو انعدام البول، وأغلب المرضى لديهم بيبة خضابية.

⦿ - - اللطاخة المحيطية واختبارات التخثر  
لاتميزها عن الـTTP

● - العلاج بفصد البلازما، التحال، نقل الدم  
حسب الحاجة

**DIC = Death is Coming**

# Risk factors and etiology of DIC

Almost always a **secondary event** from activation of one of the coagulation pathways. Underlying pathology creates a triggering event either 1- Tissue injury (**Extrinsic**) or 2- Blood vessel injury (**Intrinsic**)

- **Extrinsic (tissue)**

- **Shock or trauma**
- **Infections**  
*gram positive & gram negative sepsis, aspergillosis*
- **Obstetric complications**  
*(eclampsia, placenta abruptio, fetal death syndrome)*
- **Malignancies**  
*APML, AML, cancers of the lung, colon, breast, prostate)*

- **Intrinsic (blood vessel)**

- **Infectious vasculitis** *(certain viral infections, rocky mountain spotted fever)*
- **Vascular disorders**
- **Intravascular hemolysis**  
*(hemolytic transfusion reactions)*
- **Miscellaneous** *snakebite  
pancreatitis  
liver disease*

- الألية الإمرافية : تفعيل منتشر لعوامل التخثر ابتداء من العامل النسيجي وانتشار التخثر في الأوعية الدقيقة مما يؤدي لنقص اكسجة الانسجة وفشل في وظيفة الأعضاء الحيوية ( كلية ، دماغ ، رئة ... )
- شبكة الفبرين تؤدي لحدوث تخرب في الكريات الحمر وظهور الكرية الحمراء المجزأة
- استهلاك عوامل التخثر تؤدي للنزف ، ويساهم في احداث النزف وجود نواتج تحطم الفبرين التي تعطل بقية عوامل التخثر او XIII وتعطل وظيفة الصفائح
- يتظاهر المرض بالإضافة لتعطل وظائف الأعضاء الحيوية بالنزف البولي والدماغي والهضمي ..ومن الأغشية المخاطية والجلدية / والنزف في مكان الحقن

التخثر المنتشر داخل الأوعية:

DIC

- يحدث تجزؤ الكريات الحمر في ربع الحالات، وتكون درجة الانحلال أقل بكثير من TTP أو HUS، في حين أن فقر الدم مع ارتفاع الشبكيات يعتبر نادراً.

## ISTH SCORING SYSTEM FOR THE DIAGNOSIS OF OVERT DIC IN HUMANS\*

<b>Platelet Count (/<math>\mu</math>l)</b>	<b>Score</b>
>100,000	0
<100,000	1
<50,000	2

<b>Fibrin-Related Marker</b>	<b>Score</b>
No increase	0
Moderate increase	1
Strong increase	2

<b>PT Prolongation (sec)</b>	<b>Score</b>
<3	0
3–6	1
>6	2

<b>Fibrinogen (g/L)</b>	<b>Score</b>
>1.0	0
<1.0	1

\*This scoring system is solely for use in patients identified as having an underlying disorder known to be associated with DIC (see box on page 4). Overt DIC is diagnosed when the score is  $\geq 5$ .

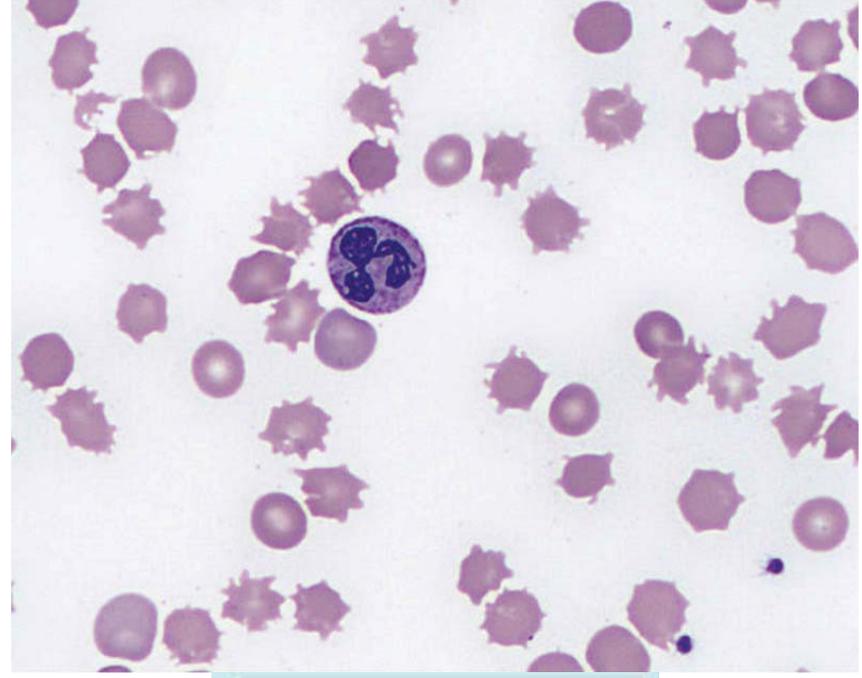
التبدلات المحيطة بغشاء الكرية الحمراء بتأثير السموم:

- ① - يمكن أن يترافق طيف من الأخماج بانحلال شديد في الكريات الحمر يتظاهر بفقر الدم.
- ② - الآلية: إفراز فوسفوليبيز تفصل الجسر الفوسفوريلى لليستين وبالتالي حل الكرية الحمراء.
- ③ - المسببات: داء البارتونيلا ، المطثيات الولشية، الملاريا.

⦿ - غشاء الكرية الحمراء غير مستقر في درجة الحرارة أعلى من ٤٩° م. ولذلك فإن الحروق تؤدي لظهور كريات حمراء مكورة ومسننة، خضاب الدم الحر، البيلة الخضابية.

# فقر الدم بالخلايا المهمازية (الشائكة) Spur cell-A

⦿ يوجد فقر دم انحلالي مع شكل شاذ للكريات الحمراء في حوالي ٥ ٪ من أمراض الخلية الكبدية وخاصة التشمع المتقدم.



# البيلة الخضابية الإنتيابية الليلية Hemoglobinurea Paroxysmal nocturnal PNH

- التظاهرات السريرية: الثلوث العرضي هو:

١- فقر دم انحلالي داخل الأوعية

٢- خثار وريدي

٣- نقص تنسج دموي في ١٥-٢٠% من الحالات

- فقر الدم كثير التفاوت، إذ يتراوح من هيماتوكريت ٢٠٪ إلى الطبيعي، بينما اللطاخة المحيطية تعطي كريات حمر سوية المناسب إذا لم يحدث عوز الحديد.

- نقص المحببات والصفائح شائع ويعكس نقصاً أو خللاً في تنسج النقي.

- البيلة الخضابية متقطعة في معظم المرضى وقد لاتحدث أبداً عند البعض، أما بيلة الهيموسيدرين فغالباً ما تكون موجودة.

- ① - غياب البروتينين:
- ① - ١) (DAF , CD55) العامل المسرع للبلى  
Decay – Accelerating Factor
- ① : (MIRL, CD59) - 2 المثبط الغشائي للانحلال  
الارتكاسي.
- ① ( Membrane Inhibitor of Reactive Lysis )

# التشخيص:

- - اعتمد التشخيص في الماضي على اختبار هام داسي
- - حالياً يعتمد التشخيص التدفق الخلوي Flow cytometry .

# العلاج

- - نقل الدم: مفيد لرفع مستوى خضاب الدم ويثبط أيضاً إنتاج النقي للكريات الحمر خلال حوادث البيلة الخضابية المؤكدة. الكريات الحمر المغسولة هي المفضلة لتجنب تفاعم الانحلال.
- - مركبات الأندروجين: تؤدي أحياناً إلى زيادة مستوى الخضاب.
- - قد تخفض مركبات الغليكوكورتيكويد نسبة الانحلال بالجرعات الخفيفة (١٥-٣٠ ملغ) (في أيام متناوبة (يوماً فيوم)).
- - عوز الحديد شائع. تعويض الحديد يمكن أن يزيد الانحلال لزيادة تشكيل الكريات الحمر المتجسّسة للمتممة، هذا الحدوث يمكن تخفيضه بإعطاء الكورتيزون ٦٠ ملغ/اليوم أو تثبيط النقي من خلال نقل الدم.
- - الخثار الحشوي في PNH وخاصة متلازمة بودكياري وإلخثار الدماغي يجب أن يعالج بالعوامل الحالة للخثرة. المعالجة بالهيبارين يجب أن تقرر بسرعة والمحافظة عليها لعدة أيام قبل تحويلها لمركبات الكومارين.
- - مركبات الغلوبولين المضادة للتيموس كال: ATG يمكن أن تفيد في معالجة نقص تنسج النقي. قد يفيد البردنيزولون هنا بمعاكسة المعقد المناعي.
- - زرع النقي يستطب في حوادث نقص تنسج النقي أو الخثار وذلك في المراحل الباكرة من المرض لأن المعالجة الكيميائية الشديدة كفيلا باجتثاث النسيلة الضالة.

# فقر الدم الناجم عن فقد الدم الحاد:

- تعتمد القدرة الطبيعية لتعويض فقر الدم الحاد على:

- ① - الآليات القلبية الوعائية
- ② - تعديل ألفة الخضاب للأكسجين

العلامات	كمية الدم المفقودة	نسبة فقد الدم
مهملة - معاوضة قلبية وعائية	$1000 >$	$\%20 >$
قلق -هبوط التوتر الانتصابي تسرع نبض القلب بالجهد	$1500 - 1000$	$\%30 - 20$
إغماء عند الجلوس أو القيام تسرع القلب بالراحة	$2000 - 1500$	$\%40 - 30$
تخليط الوعي - زلة تنفسية صدمة - إرواء ضعيف	$2000 <$	$\%40$

- - التكيف الدموي الأسرع هو الزيادة في تحرير الأكسجين إلى الأنسجة، ثم بعد عدة ساعات تزيد الكريات الحمر من إنتاج 2-3 DPG التي تعزز زيادة حمل الأكسجين إلى الأنسجة.
- - استجابة نقي العظم الشبكيات تبدأ بالازدياد في غضون اليومين الأوليين معتمدة في البداية على محتوى النقي من الشبكيات
- - بينما يحتاج إلى ٢-٦ أيام كاستجابة لفرط تنسج الحمر النقوي، بينما يكون الجواب أعظماً في الأيام ٧-١٠، وقد تصل الزيادة ٢٠-٣٠٪.