



أمراض الدم



السنة: الخامسة
القسم: أمراض داخلية



منشورات جامعة دمشق
كلية الطب البشري

أمراض الدم

الدكتور
أمين سليمان
أستاذ في قسم الأمراض الداخلية

الدكتورة
سهام سليمان
أستاذة في قسم الأمراض الداخلية

الدكتور
آصف ديوب
أستاذ مساعد في قسم الأمراض الداخلية

الدكتور
غسان عزيز
أستاذ مساعد في قسم الأمراض الداخلية

الدكتورة
عبير قدار
أستاذة مساعد في قسم الأمراض الداخلية

الدكتور
موفق نوفل
أستاذ مساعد في قسم الأمراض الداخلية

١٤٣٣-١٤٣٢ هـ
٢٠١٢-٢٠١١ م

جامعة دمشق



الفهرس

الموضوع	الصفحة
مقدمة	١١
الفصل الأول : تكون الدم	١٣
لمحة فيزيولوجية	١٥
النسج المكونة للدم	١٦
نظرية الخلية الجذعية في التكون الدموي	١٧
سبل التمايز الدموي	٢١
تكون الكريات الحمر	٢١
حركة الكريات الحمراء	٢٣
تركيب الخضاب	٢٥
وظائف الخضاب	٢٥
المقادير السوية للكريات الحمر وتغيراتها الفيزيولوجية	٢٧
بعض القيم والمشعرات الدموية	٢٨
الفصل الثاني: فاقات الدم	٣٥
فاقات الدم المركزية	٣٧
تصنيف فاقات الدم	٣٧
فقر الدم	٣٧
فقر الدم صغير الخلايا	٤١
فقر الدم بعوز الحديد	٤١
فقر الدم بالأرومات الحديدية	٥٥
التسمم بالرصاص	٥٦

٥٧	فقر الدم سوي الخلايا
٥٧	فقر الدم بالأمراض المزمنة
٥٨	فقر الدم العرطل الآرومات
٥٩	فقر الدم بعوز فيتامين B12
٦٢	فقر الدم الخبيث
٧١	عوز الفولات
٧٣	فقر الدم اللاتنسجي
٧٩	فاقات الدم الاحلالية
٨٩	فاقات الدم الاحلالية الوراثية
٩٠	تكور الكريات الوراثي
٩٥	داء الكريات الإهليلجي الوراثي والأمراض المتعلقة بها
٩٦	فاقات الدم الاحلالية المتعلقة بخلل أنزيمي داخل الكريات الحمراء
٩٧	عوز خميرة G-6-PD
١٠١	فقر الدم الاحلالي غير مكور الكريات الوراثي HNSHA
١٠٨	متلازمات فقر الدم المنجلي
١١٦	الهيموغلوبين غير الثابت
١١٧	الهيموغلوبين مع تبدل ألفته للأكسجين
١١٧	المينموغلوبين الدموي
١١٨	داء الخضاب C
١١٨	الخضاب D
١١٨	متلازمات التالاسيميا
١٢٣	داء الخضاب H
١٢٥	التالاسيميا البنيوية المتنوعة
١٢٥	تدبير الهيموسيدرين الناجم عن نقل الدم
١٢٧	فقر الدم الاحلالي المكتسب
١٢٨	فرط الطحالية
١٣١	فقر الدم الاحلالي المناعي

١٣٣	فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي
١٣٨	فقر الدم الانحلالي الثانوي بالأدوية
١٤١	داء الرصاصات الباردة المزمن
١٤٦	فرقيرة نقص الصفائح الخثرية
١٤٩	المتلازمة اليوريمية الانحلالية
١٤٩	التبدلات المحيطة بغشاء الكرية الحمراء بتأثير السموم
١٥٠	فقر الدم بالخلايا المهمازية (الشائكة)
١٥٢	البيلة الخضابية الانتيابية الليلية
١٥٧	فقر الدم الناجم عن فقد الدم الحاد
١٥٩	عسر تنسج النقي
١٦١	الفصل الثالث: الكريات البيض
١٦٣	تصنيف الكريات البيض
١٧٣	الأمراض السليمة للكريات البيض
١٧٥	داء فرط وحيدات النوى الخمجي
١٧٦	متلازمة فرط الوحيدات
١٧٨	ابيضاضات الدم الحادة
١٧٨	الابيضاض النقوي الحاد
١٨٩	الابيضاض اللمفاوي الحاد
١٩٦	الابيضاض اللمفاوي المزمن
٢٠٣	الابيضاض بسليفة اللمفاوية البائية
٢٠٥	الابيضاض بالخلايا المشعرة
٢٠٧	أدواء النقي التكاثرية
٢٠٧	كثرة الحمر
٢١٣	كثرة الحمر الثانوية
٢١٤	كثرة الحمر النسبية
٢١٦	الابيضاض النقوي المزمن

٢٢٢	الابيضاض النقوي مع غياب صبغي فيلادلفيا
٢٢٢	الابيضاض النقوي الوحيدى عند اليفعان
٢٢٣	الابيضاض النقوي الوحيدى المزمن
٢٢٣	فرط الصفائح الأساسية
٢٣٤	تليف النقي البدئى
٢٤٣	خبائث الخلايا اللمفية
٢٤٣	اللمفوما
٢٤٨	تصنيف الخبائث اللمفية
٢٥١	خبائث الخلايا البائية الناضجة
٢٥٣	لمفوما الخلايا الكبيرة المنتشرة
٢٥٤	لمفوما بوركيت
٢٥٧	الخبائث التائية الباكرة
٢٥٨	اللمفوما التائية الابيضاضية لدى البالغين
٢٦٠	لمفوما هودجكن
٢٦٢	الورم النقوي العديء
٢٦٧	ءاء والدونستروم
٢٦٨	اعتلال غاما غلوبولين وحيد النسيلة غير محءء الأهمية
٢٧٣	الفصل الرابع: الإرقاء واضطرابات
٢٧٥	الاضطرابات النزفية
٢٧٥	الإرقاء السوي
٢٨٤	توسع الشعريات النزفي الوراثى
٢٨٥	فرقرية هينوخ شون لاي
٢٨٦	فرقرية نقص الصفائح الأساسية AITP
٢٨٩	أشكال أخرى لنقص الصفائح المناعى
٢٩١	اضطراب وظيفة الصفائح
٢٩٤	الناعور A

٢٩٩	الناعور B
٣٠٠	داء فون ويلبراند
٣٠٣	اضطرابات التخثر المكتسبة
٣٠٥	التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC)
٣٠٧	انحلال الفبرين
٣٠٧	نقل الدم الكتلي
٣٠٩	مثبطات التخثر Inhibitors Of Coagulation
٣٠٩	حالات فرط الخثار
٣١٢	عوز الأنتي ترومبين
٣١٣	عوز البروتين C و S
٣١٨	عسر تصنع الفيبرينوجين وخلل انحلال الفيبرين
٣١٩	الاضرابات الخثارية المكتسبة
٣٢٢	مضادات الصفائح
٣٢٦	المميعات
٣٢٦	الهيبارين
٣٢٧	الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي
٣٢٨	مشابهات الهيبارين
٣٣٤	الأدوية الحالة للفيبرين
٣٣٧	معالجة الخثرات الوريدية
٣٥١	حالات فرط الخثار الوراثية
٣٥٣	الفصل الخامس: نقل الدم
٣٥٥	الزمر الدموية
٣٥٩	منهجية المستشفيات والإجراءات الجديدة
٣٥٩	اختلاطات نقل الدم
٣٦٠	ارتكاسات نقل الدم
٣٦٥	نقل الدم الذاتي

٣٦٧	مكونات الدم ومنتجاته
٣٧١	المصطلحات العلمية بالعربية والإنكليزية.
٣٧٧	المراجع العربية والأجنبية.



المقدمة

نضع بين أيدي أبنائنا الطلاب هذا الجهد المتواضع في أمراض الدم ، حيث يهدف إلى تلبية حاجات طلابنا وأطبائنا الأعزاء آخذين بعين الاعتبار أن نعطي الأولوية لتوضيح الأمراض الرئيسية وذلك بهدف تزويد الطالب بالمعلومات النظرية والعملية حول الأمراض والتشخيص وأساسيات المعالجة قد حرصنا في هذا الكتاب على كتابة المعلومات الطبية الحديثة و الموثقة وخاصة في تصنيف المرض والمعالجة ومتابعة الجديد في الطب في السنوات الأخيرة، دون الخوض في تفاصيل المعالجة أو الخطط البروتوكولية، بحيث يمكن أن يكون هذا الكتاب صاحباً للطبيب في عيادته وفي المستشفى.

لقد حرصنا على أن تكون المعلومات سهلة موثقة و نافعة ومفيدة للقراء والطلاب الذين يتلقون علومهم باللغة العربية وتوخينا في انتقاء المفردات والمصطلحات الطبية والعلمية السهلة والمفهومة والبعيدة عن التعقيد معتمدين بشكل خاص على القاموس الطبي الموحد، عسى أن نكون بذلك قد أضفنا لبنة جديدة في بناء المكتبة العربية الطبية التي تفخر بها جامعة دمشق، آمليين أن يكون هذا العمل نموذجاً قريب المنال وناجحاً ومفيداً لنا وللآخرين .

- وتضمن هذا الكتاب الصور والجدول التوضيحية، وبحسب الأبحاث المتعلقة بها وهذا أنفع للطلاب وأقرب للفهم، وأنهينا الكتاب بفهرس باللغتين العربية و الانكليزية يتضمن أهم المصطلحات الطبية.

و نحن لا ندعي الكمال في كتابة هذا الكتاب، إذ لابد من وجود بعض النواقص و الهفوات و نحن مستعدون لأخذها بالاعتبار لتلافيها في المستقبل.

وفي الختام نرجوا أن نكون قد وفقنا في هذا الكتاب بصياغة مقبولة ومنهجية علمية صحيحة .

راجين من الله تعالى حسن الثواب .
والسلام عليكم ورحمة الله .

المؤلفون



الفصل الأول

تكوّن الدم

- لمحة فيزيولوجية
- النسيج المكونة للدم
- نظرية الخلية الجذعية في التكون الدموي
- سبل التمايز الدموي
- تكون الكريات الحمر
- حركة الكريات الحمراء
- تركيب الخضاب
- وظائف الخضاب
- المقادير السوية للكريات الحمر وتغيراتها الفيزيولوجية
- بعض القيم والمشعرات الدموية

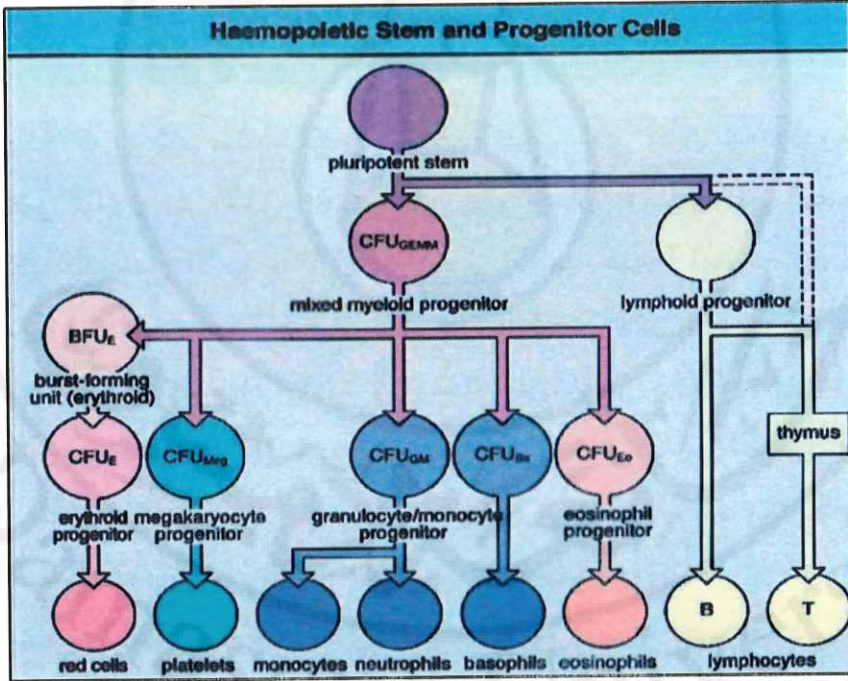


تكون الدم Hemopoiesis

١ - 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 (Stem cell Pluripotent) 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 كما في الشكل التالي (١):



الشكل (١) تكون الدم

يتميز الجهاز المكون للدم بخاصة فريدة , حيث يخضع باستمرار لهذه الحلقة الكاملة من النضج التي تتحول من خلالها الخلية البدئية إلى أنواع من الخلايا عالية التخصص في المرحلة النهائية, وكل من هذه الخلايا يملك مدة حياة مختلفة ويتواجد بكميات متفاوتة. ويجب أن يملك النقي القدرة على إنتاج الخلايا لمعاوضة القلب السريع للخلايا المكونة للدم والنااتج عن الشيخوخة الخلوية والاستهلاك والهجرة إلى الأحياز النسيجية . وأكثر من ذلك , يجب أن يملك قدرة احتياطية على إنتاج كميات متزايدة من الخلايا استجابة للمتطلبات غير الاعتيادية من نزف وخمج وغيرها من الشدات . وإن اضطرابات الخلية الجذعية المكونة للدم تؤدي لقطع حلقة التطور الطبيعي للخلية الجذعية مما ينتج عنه نقصاً في إنتاج الذراري أو في تمايزاً مع إنتاج كميات كبيرة من أشكال غير ناضجة .

٢- النسيج المكون 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 والطحال, حيث يبدأ كبد الجنين بإنتاج خلايا بدئية تشبه الخلايا اللمفاوية, نواءات وأرومات حمر. بينما يحتل الطحال المرتبة الثانية في تكوين الكريات الحمر, 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 الجنينية على هذا النقي العظمي المتجدد, لكن يستبدل تدريجياً مع التقدم بالعمر. وعند الكهول

لايتواجد النقي الفعال سوى في العظام المسطحة (القص، الفقرات، الحوض، الأضلاع) وفي النهايات القريبة للعضد.

ونتيجة لذلك فإن عينات النقي التي نحتاجها في كثير من الفحوص الدموية تؤخذ من قنزعة الحرقفة أو من القص. 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) أوفقر الدم الانحلالي الوراثي الشديد (التلاسيميا الكبرى). كما أن الحبل السري غني بالخلايا الطليعية المكونة للدم التي قد تستخدم كمصدر للخلايا الجذعية للزراعة.

٣- نظرية الخلية الجذعية في التكون الدموي:

تشتق الخلايا الدموية الناضجة من مجموعة صغيرة من الخلايا الجذعية متعددة الكمون، التي تؤلف أقل من ١٪ من كل الخلايا في النقي. كما أنها تتواجد في الدم المحيطي بنسبة ضئيلة جداً (حوالي ١-٢٪ من تعدادها في النقي)، ولا تملك هذه الخلايا أية علامات شكلية مميزة، وتحدد بشكل أفضل من خلال خصائصها الوظيفية الفريدة. وتتميز الخلايا الجذعية بخاصتين مميزتين هما:

- الأولى إنها خلايا رجوة ومنتجة بشكل كبير، قادرة باستمرار على إعادة التزويد بأعداد كبيرة من المحببات واللمفاويات والكريات الحمر طوال الحياة حيث إن الحاجة لتزويد مستمر ومنتوج للخلايا الدموية يتطلب جهازاً مكوناً للدم قادراً على إنتاج أعداد كبيرة من خلايا منتخبة في وقت قصير.

وكمثال على ذلك يحرض الغزو الجرثومي في الأخماج الشديدة على تحرير العدلات، بينما يحرض نقص الأكسجة أو الخسارة الدموية الحادة على إنتاج الكريات الحمر.

الخاصة الثانية: تمثل الخلايا الجذعية مجموعة خلايا مجددة لذاتها، قادرة على الحفاظ على عددها في الوقت نفسه الذي تعطي فيه الخلايا الطليعية لسلاسل دموية متعددة ومختلفة.

نقترح المعطيات أن الخطوة الأولى باتجاه السلسلة المحددة أمر يتشكل صدفة stochastic، أما المراحل اللاحقة من النضج فيفترض أنها تتأثر بعوامل النمو أو السيتوكينات الخلوية، وانظر الجدول (١) و الشكل (٢).

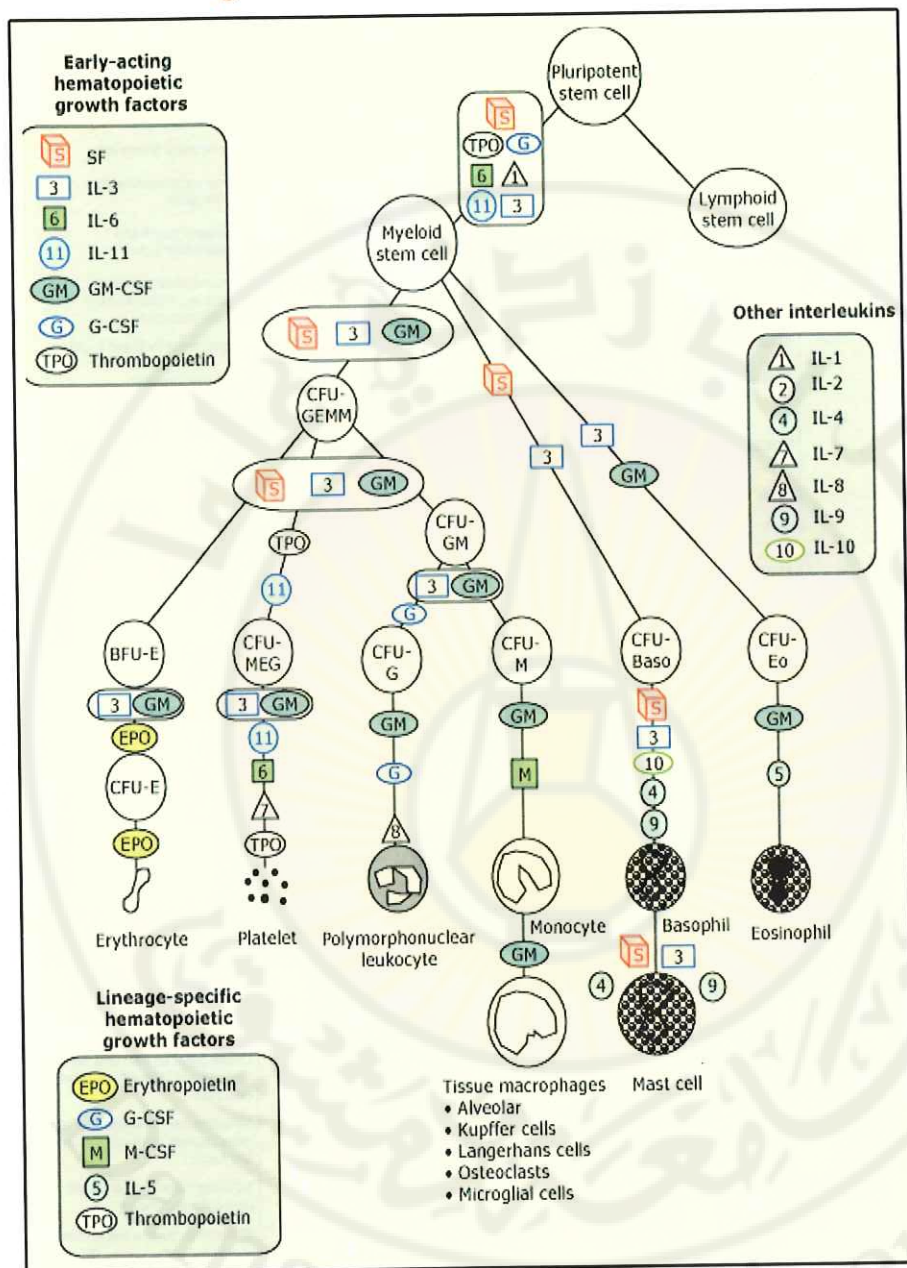
حيث تعمل السيتوكينات على خلايا مختلفة من خلال مستقبلاتها النوعية، وإن تفعيل هذه المستقبلات يحرض سبل تبليغ transduction الإشارة التي تقود إلى انتساخ الجينات وتكاثر الخلية وتمايزها النهائي . وقد تبين أن عوامل النمو تعمل أيضاً كعوامل نجاة للخلايا المكونة للدم الآخذة بالتطور، وذلك لمنع الموت الخلوي المبرمج (Apoptosis). وهذه العملية تحدث في جزء منه على الخلايا غير الدموية (مصورات الليف، الخلايا البطانية، بانيات العظم ، الخلايا الشحمية) التي تكون البيئة الشحمية لنقي العظم .

The Cytokines and Haemopoietic Growth Factors: Biological Aspects

Cytokine	MW	Cell sources	Target cells	Main effects
IL-1 $_{\alpha, \beta}$	17,500	Macrophages, somatic cells	Haemopoiesis, immune system	Inflammatory (see Fig. 1.13)
IL-2	15,500	T lymphocytes	T and B cells	T-cell growth factor
IL-3	28,000	T lymphocytes	Early haemopoietic cells	Haemopoietic growth factor
IL-4	19,000	T cells, mast cells	T and B cells, early haemopoietic cells	Immune and haemopoietic growth factor
IL-5	40,000-50,000 homodimer	T cells, mast cells	Eosinophils	Eosinophil growth and differentiation factor
IL-6	21,000-28,000	Fibroblasts, T cells, macrophages, somatic cells	B cells, megakaryocytes	Immunoglobulin production, hepatic acute phase protein platelet production
IL-7	25,000	Stromal cells	Early B and T lymphocytes	Growth factor for B and T cells
IL-8	6,000-8,000	Ubiquitous: macrophages, endothelial, fibroblasts, somatic cells	Chemoattractant for neutrophils and T lymphocytes	Neutrophil migration
IL-9	30,000-40,000	T cells	Mast cells, erythroid progenitors	Haemopoiesis and T-cell development
IL-10	18,000	T helper and B cells, keratinocytes, macrophages	B cells and T cells, monocytes, macrophages	Mast cell and B-cell proliferation and antibody production; suppresses cytokine production from monocytes, T-helper cells
IL-11	23,000	Fibroblasts, stromal cells	Megakaryocytes, early haemopoietic cells, B cells	Haemopoiesis and thrombopoiesis, B-cell immunoglobulin secretion
IL-12	70,000 heterodimer	Macrophages, B cells	T cells, NK cells	Induces IFN $_{\gamma}$ and cell-mediated immunity
IL-13	10,000	T cells	Monocytes, B cells	Promotes IgE production
IFN $_{\alpha, \beta}$	18,000-20,000	Leucocytes, fibroblasts	Macrophages, NK cells	Antiviral, antiproliferative and immunomodulating; induces class I MHC antigens
IFN $_{\gamma}$	20,000-25,000	T lymphocytes, NK cells	T and B cells	Immunomodulating antiproliferative (inhibits apoptosis) and antiviral. Induces cell membrane antigens (e.g. MHC class I or II)
TNF $_{\alpha}$	17,000	Macrophages, somatic cells, T and B lymphocytes	Ubiquitous	Inflammatory, immunoenhancing and tumouricidal, secondary production of cytokines by stromal cells
TNF $_{\beta}$ (lymphotoxin)	18,000	T lymphocytes	Ubiquitous	Inflammatory, immunoenhancing and tumouricidal, secondary production of cytokines by stromal cells
TGF $_{\beta}$	25,000	Platelets, T cells, somatic cells	Fibroblasts, many other cells	Anti-inflammatory, wound healing, bone remodelling
MIP-1 $_{\alpha}$			Stem cells	Inhibitory factor
SCF (Kit ligand)	20,000-35,000	Stromal cells, fibroblasts, liver cells	Mast cells, early pluripotent cells, and myeloid, lymphoid or erythroid progenitors	Growth factor for stem cells, early lymphoid and myeloid progenitors, mast cells
GM-CSF	14,000-35,000	Stromal cells, T lymphocytes, mast cells	Haemopoietic progenitors and late cells in granulocytic, monocytic lineages	Stimulates early haemopoiesis, mast granulopoiesis, monocyte formation and function
G-CSF	18,000	Stromal cells, macrophages, monocytes	Granulocyte progenitors and granulocytes	Early haemopoiesis, granulocyte production and function
M-CSF	40,000-70,000	Stromal cells, macrophages, monocytes	Monocytes, progenitors and monocytes	Monocyte production and function
Erythropoietin	30 400	Kidney, liver	Erythroid progenitors (late BFU $_e$, CFU $_e$) and erythrocyte precursors to reticulocyte stage	Growth factor for red cells

الجدول (١) لمحة بيولوجية عن السيتوكينات والهرمونات المحرزة للمستعمرة في تكون الدم

Regulation of hematopoiesis



الشكل (٢) يوضح العلاقة ما بين الخلية الجذعية متعددة الكمون وبين المراحل التالية من مختلف السلاسل التي تنتهي بالخلايا الناضجة وتأثير السيتوكينات والعوامل المحرصة للنمو في

مختلف مراحل تطورها حيث تنتج بيئة النقي المؤلفة من البالعات والخلايا البطانية والأنسجة الشبكية الليفية كل العوامل المحرصة للبالعات أو للجملة النقية و للبالعات (GM-CSF) وعامل ستيل (SF) كاستجابة لتحريض من ذيفان داخلي أو تفاعل TNF/IL1 الأنترلوكين ١ مع العامل النسجي نخري كذلك الخلايا التائية تنتج GM-CSF, IL-3 و IL5 كاستجابة ضدية أو تحريض IL1 وكما يلاحظ هناك تداخل في تأثيرات هذه السيتوكينات في مختلف المراحل الأولية والانتهاية حتى يتحقق التطور المطلوب.

٤- سبل التمايز الدموي:

يسير التكون الدموي بشكل هرمي منظم للغاية . فبينما تتضج العديد من الخلايا البدئية تحت تأثير سيتوكينات نوعية , تعاني العديد من الانقسامات الخلوية وتصبح خلايا سلفية موجهة باتجاه سلسلة واحدة، وتفقد أيضاً قدراتها على التجدد الذلكتي .

من الناحية الشكلية، تتحول هذه الخلايا من خلايا غير نوعية مشبهة بالأرومات إلى خلايا يمكن تمييزها عن طريق اللون والشكل والمحتوى النووي والحيبي. تكتسب هذه الخلايا وظيفياً مستقبلات سطحية مميزة وتستجيب للإشارات النوعية. وتعاني المحبيات والخلايا الحمر الآخذة بالنضج من المزيد من الانقسامات الخلوية في نقي العظم. في حين تهاجر اللمفاويات إلى التيموس والعقد اللمفاوية من أجل المزيد من التطور. تتوقف النوات عن الانقسام الخلوي بينما تتابع الانقسام النووي.

وفي النهاية تتحرر هذه الخلايا من النقي على شكل كريات حمر ناضجة وظيفياً، إلى خلايا بدئية، محبيات، وحيدات، حمضات، بالعات وصفحات.

٥- تكون الكريات الحمر : Erythropoiesis

١- تساهم عوامل وآليات متنوعة في تنظيم عملية إنتاج و تطور السلسلة الحمراء كالهرمونات الصماء واللاصماء و الأنترلوكينات التي لها مساهمات

ضرورية بشكل واضح في هذه العملية (تكون الحمر) وفق معدل ثابت وهي الشكل (٢):

الأريتروبيوتين- الأندروجينات- الكورتيزول- الأنترلوكين-٣- (IL-3) - GM-CSF- برستاغلاندين E2- هرمون النمو- التيروكسين- فيتامينات B9-B12- حديد وتوتياء...إلخ.

٢- إن طليعة الكرية الحمراء المميزة الباكرا Proerythroblast التي ترى في نقي العظم هي خلية كبيرة محبة للأساس وتقيس قطرياً ١٥-٢٠ ميكرون بشكل تقريبي وتحتوي على جسيمات مفردة كبيرة محددة جيداً: نواة مدورة، جسيمات ريبية، جسيمات كوندرية وجهاز غولجي الشكل (٣) يبين مراحل نضج الكرية الحمراء.

وعندما تنضج هذه الخلية الطليعية الباكرا تصبح نواتها أكثف وأصغر وتقذف أخيراً إلى اللحمية خارج الخلية للنقي العظمي.

٣- تصبح الخلايا أصغر كلما تقدم النضج بشكل متدرج وتكون سيتوبلاسما محبة للحمض بشكل أكثر ممثلة بازدياد كميات الهيموغلوبين المصطنعة من قبل الجسيمات الريبية .

وخلال المراحل المتوسطة للنضج تكون سيتوبلاسما الأرومة الحمراء polychromatophilic تعبيراً عن امتزاج البروتينات السيتوبلاسمية المحبة للأساس والهيموغلوبين المحب للإيوزين .

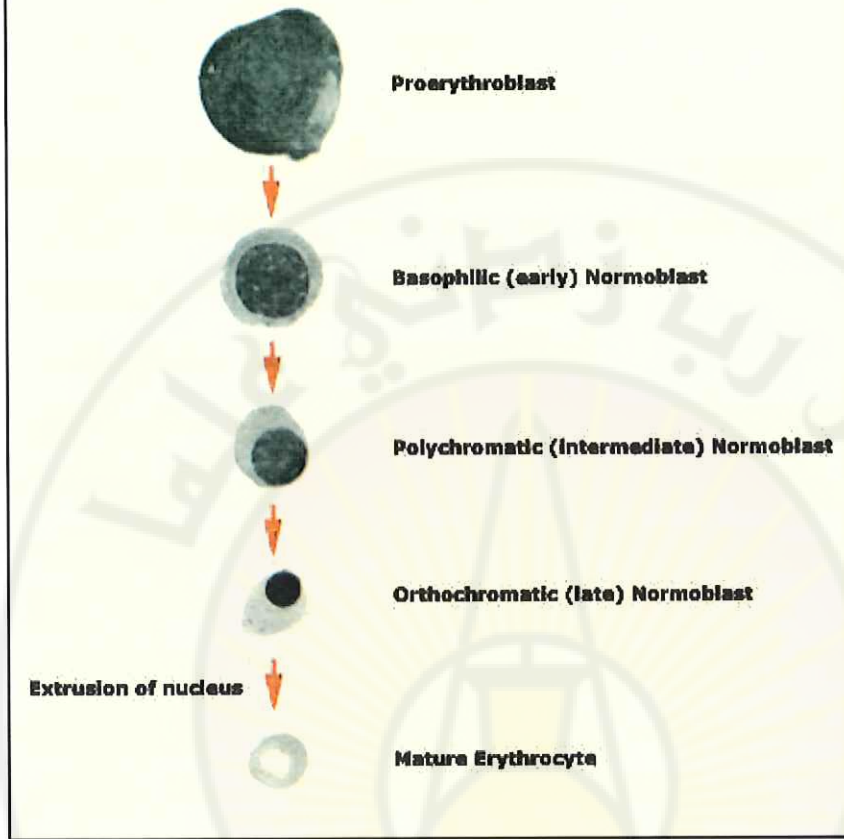
ومع نضج أكبر يستمر تركيب الهيموغلوبين وتصبح السيتوبلاسما محبة للإيوزين بشكل تام وفي المراحل الأخيرة للنضج يكون الهيموغلوبين وافراً .
بضع جسيمات كوندرية وريبية تكون موجودة في السيتوبلاسما وتظهر أيضاً نواة صغيرة كثيفة محددة .

٤- عندما تدفع النواة خارجاً تصبح خلية شبكية , وهي المرحلة الأخيرة للتطور قبل أن تصبح خلية حمراء ناضجة .
و تكتسب بعد ذلك بوقت قصير محيطاً خارجياً ثنائي التعر وصفات خاصة من حيث الشكل والمرونة ويكون قطرها تقريباً ٧-٩ ميكرون .
معظم الكريات الشبكية تقضي ١-٣ يوماً في النقي تخضع خلالها لنضج أكبر قبل أن تتطلق إلى الدوران الجهازي .

٦- حركة الكريات الحمر: Erythrokinetics

١- يمكن أن تحسب نسبة تحول الكريات الحمر الدورانية بشكل سهل لأن العدد مستقر في الظروف الطبيعية, وتستمر حياتها الدورانية بشكل تقريبي ١٢٠ يوماً, وتقريباً 20×10 خلية حمراء ناضجة تنتج وتخرّب أو أنها تعاني انحلالاً كل يوم للحفاظ على مستوى طبيعي للهيموغلوبين .
٢- تطلق للدوران نسبة مئوية صغيرة من الخلايا الشبكية (١-٢ ٪) .
وتخضع هذه الخلايا لنضج أكثر في الدوران الجهازي والطحالي وخلال تلك الفترة القصيرة الأمد (١-٢ يوماً) تفقد الخلايا الشبكية الترانسفيرين المغطي للغشاء وتكتسب صفات من المرونة والنقص بالحجم لتجعل من رحلتها عبر الدوران الجهازي أكثر فاعلية .
يحدث تمايز ونضج الأرومة الحمر المحبة للأساس خلال ٥-٦ أيام تقريباً وهي تكون قادرة على الانقسام فقط في المرحلة المبكرة والمتوسطة (الأرومات الحمر البدائية, المحبة للأساس, والأرومات الحمراء عديدة الاصطباغ) .

Erythroid maturation



الشكل (٣) تطور تكون السلسلة الحمراء

في أثناء الظروف الفيزيولوجية الطبيعية فإن ٢٥٪ تقريباً من الخلايا في نقي العظم تكون من سلسلة الخلايا المشبهة بالحمراء، بكل مراحل النضج التي ذكرت سابقاً.

وخلال تكون الكريات الحمراء الباكر فإن ١٠-١٥٪ من الطليعات الموجهة نحو الحمراء لا تنضج بشكل كامل وتتخرب في نقي العظم ويحدث تعويض وإعادة استعمال فعال لهذه العناصر الخلوية المنحلة من جديد .

٧- تركيب الخضاب Haemoglobin Synthesis

إن الوظيفة الأساسية للخضاب في الكريات الحمر هي حمل الأوكسجين من الرئتين إلى النسيج وحمل ثاني أوكسيد الكربون من النسيج إلى الرئتين، ويتألف جزيء الخضاب الطبيعي (وزنه الجزيئي 68000) لدى البالغ من سلسلتي α وسلسلتي β ($2\alpha - 2\beta$)، وتتكوّن السلسلة α من 141 حمض أميني، في حين تتكون السلسلة β من 146 حمض أميني.

يؤلف الخضاب A قرابة 97% من الخضاب لدى البالغ، وهناك نوعان آخران من الخضاب؛ الأول هو الخضاب A2 المؤلف من سلسلتين α وسلسلتين δ ($2\alpha - 2\delta$)، ويكوّن 1.5-3% من الخضاب لدى البالغ، والثاني هو الخضاب الجيني F المؤلف من سلسلتين α وسلسلتين γ ($2\alpha - 2\gamma$)، ويكون أقل من 1% من الخضاب لدى البالغ، ويجري تكوين الخضاب في المنقدرات، والخطوة الرئيسية الواسمة لتكوينه هي تحويل الغليسين glycine وحمض السوكسينيك succinic acid إلى حمض δ أمينولافيولينيك δ aminolaevulinic acid (ALA)، ويعدّ الفيتامين B6 تميماً إنظيمياً لهذا التفاعل الذي يتنبّط بالهيم ويتحرّض بالاريتروبيوتين، وينجم عن اجتماع سلسلتي δ -ALA تكوّن حلقة البيرول (مولد البورفوبيلين porphobilinogen)، وتتجمع هذه الحلقات في رباعيات فنتشكّل البروتربورفيرينات protoporphyrins، وفي النهاية ينضم الهيم إلى سلسلة الغلوبين لتكوين الهيموغلوبين.

٨- وظائف الخضاب: Haemoglobin function

يسهم الشكل المقعر للكريات الحمر في تأمين سطح واسع لقنص وتحرير الأوكسجين وثاني أوكسيد الكربون، ويصبح الهيموغلوبين مشبعاً بالأوكسجين في الشعريات الرئوية حيث يكون الضغط القسمي للأوكسجين

عالياً وألفة الخضاب للأوكسجين زائدة، ويتحرر الأوكسجين في النسج حيث يكون الضغط القسمي للأوكسجين منخفضاً وألفة الخضاب للأوكسجين ناقصة. تقتنص وحدات الهيم الأربع لجزيء الخضاب الأوكسجين في الرئتين، ويغدو ارتباط الأوكسجين بالهيم أقوى في الدوران بسبب التبدلات الحاصلة في جزئي الهيموغلوبين التي تسمح له باقتناص مزيد من الأوكسجين حتى يصبح ذلك الجزيء مشبعاً، والجدير بالذكر أن فقد الأوكسجين يكون في غاية الصعوبة عندما يصبح الخضاب غير مشبع.

يتدخل 2-3 دي فوسفو غليسريد (2,3-DPG) في جعل تحرر الأوكسجين أسهل في النسج، وبتزايد تركيز (2,3-DPG) في داء المرتفعات حتى قبل أن يحدث الارتروبيوتين أي ارتفاع في قيم الخضاب، أما فعالية الخضاب المرتفعة في نقل الأوكسجين إلى النسج فيفسرها وجود المنحدر في منحنى افتراق الأوكسجين مقابل الضغوط الجزئية للأوكسجين التي توجد في النسج. يعبر عن ألفة الخضاب للأوكسجين بـ P_{50} ؛ وتعني الضغط الجزئي للأوكسجين الذي يحدث إشباعاً قدره ٥٠٪، وعندما تزداد ألفة الخضاب للأوكسجين ينحرف منحنى افتراق الأوكسجين نحو الأيسر وينخفض الـ P_{50} ، والعكس صحيح.

يتأثر منحنى افتراق الأوكسجين بمستوى (2,3-DPG) والـ PH وتركيز CO_2 في الكرية الحمراء وبنية الخضاب، ويحرف التركيز العالي للـ (2,3-DPG) أو ارتفاع ثاني أكسيد الكربون أو وجود مستويات منخفضة من الـ PH أو وجود خضاب معين كالخضاب S منحنى افتراق الأوكسجين نحو الأيمن، ويؤدي ذلك إلى انخفاض الألفة للأوكسجين، ويحدث انحراف منحنى افتراق الأوكسجين نحو الأيسر في حالات نادرة كوجود خضاب شاذ نادر؛ إذ تتجم كثرة الحمر آنذاك عن زيادة الألفة للأوكسجين

ونقص تحرر الأوكسجين في النسج، ويصادف ذلك أيضاً في حال وجود الخضاب F الذي يكون قادراً على الارتباط بـ (2,3-DPG). وتعني ألفة الخضاب F الزائدة للأوكسجين أنه أقدر على حمل الأوكسجين ضمن الضغط القسيمي نفسه مقارنة بالخضاب A.

٩- المقادير السوية للكريات الحمر وتغيراتها الفيزيولوجية:

توجد تغيرات كبيرة في المقادير السوية للكريات الحمر عند الأشخاص الأصحاء . تتعلق هذه التغيرات بعاملين أساسيين :
أولاً: عمر المريض

ثانياً - تموجات يومية خلال ساعات اليوم الواحد.

هذه المقادير تختلف اختلافاً بسيطاً لايعبأ به خلال ساعات النهار ، فهي أعلى قليلاً في الصباح منها في المساء فالهيموغلوبين إذا تمت معايرته عدة مرات في اليوم الواحد، عند شخص واحد ، نجد أن المقدار الصباحي قلما يزيد عن ١ ٪ عن مقداره المسائي .

Measurement (units)	Men	Women
Hemoglobin (gm/dL)	13.6-17.5	12.0-16.0
Hematocrit (%)	40-54	37-47
Red cell count (10 ⁶ /μL)	4.5-6	4-5.5
Reticulocyte count (%)	0.2-2	
Mean cell volume (μm ³) MCV	78-96	
Mean corpuscular hemoglobin (pg) MCH	28-32	

Mean corpuscular hemoglobin concentration (gm/dL) - MCHC	32-36
RBC distribution width RDW	11.5-14.5

الجدول (٢) يبين المقادير السوية للكريات الحمر والهيموغلوبين والهيماتوكريت والشبكيات عند الأسوياء.

١٠ - بعض القيم والمشعرات الدموية:

يؤدي المخبر دوراً أساسياً وهاماً في تشخيص أمراض الدم المختلفة، ومتابعة العلاج، وتقدير الإنذار. ومن هنا فإن علم أمراض الدم هو علم سريري ومخبري. سنلخص في هذا الفصل أهم الفحوص الدموية التي يمكن إجراؤها بشكل روتيني للوصول إلى تشخيص المرض، كما سنذكر القيم والمشعرات الدموية لدى الشخص السوي.

تؤخذ عينات الدم من أجل الفحوص الدموية على مادة مانعة للتخثر، وقد وجد أن أفضل هذه المواد هي الـ EDTA، سترات الصوديوم، وأحياناً الهيارين.

١) تعداد الكريات الحمر:

يتم تعداد الكريات الحمر إما بشكل يدوي عن طريق تمديد العينة ووضع نقطة منها في عدادات خاصة توضع على المجهر وتدرس بالعين المجردة، ونسبة الخطأ في هذه الطريقة عالية نوعاً ما. أما بالشكل الحديث فيتم التعداد بدقة متناهية بالاعتماد على أجهزة آلية. وكذلك الأمر بالنسبة لتعداد الكريات البيض والصفائح الدموية.

٢) قياس الهيماتوكريت:

وهو أسهل الفحوص الدموية وأكثرها دقة من الناحية العملية . يعرف بأنه حجم الخلايا الحمر المضغوطة (Packed Cell Volume(PCV) إلى نسبة حجم الدم. ويقاس الهيماتوكريت باستعمال أنبوبة شعرية مملوءة بالدم، ثم نلحم أحد طرفيها ، ونثقل بمثقلة خاصة لمدة خمس دقائق.

٣) قياس الهيموغلوبين:

يقاس الهيموغلوبين إما يدوياً أو آلياً . وفي كلتا الحالتين تؤخذ كمية محددة من الدم وتوضع في محلول يفجر الخلايا ويحرر الهيموغلوبين الذي يتحول إلى ميتا هيموغلوبين يلون السائل بالأحمر بحيث تقاس شدة اللون بمقياس الطيف الضوئي Spectrophotometre. نلاحظ في الجدول (٣) القيم السوية لكل من الكريات الحمر والبيض والصفائح والهيموغلوبين والهيماتوكريت .

الرجل	المرأة	الوليد	الطفل	
٥.٩-٤.٥	٤.٥-٤	٦ - ٥.٥	٤ - ٣.٢	الكريات الحمر ١٠×١ ^{١٢}
٥٢-٤٠	٤٥-٣٧	٦٤- ٥٠	٤٠ - ٣٢	الهيماتوكريت %
١٨-١٤	١٦-١٢	١٩.٥-١٤	١٣-١٠	الهيموغلوبين غ/دل
١٠-٤	١٠-٤	٢٥-١٢	١١ - ٥	الكريات البيض ١٠×١ ^٩
٤٠٠-١٥٠	٤٠٠-١٥٠	٤٠٠-١٥٠	٤٠٠-١٥٠	الصفائح ١٠×١ ^٩

الجدول (٣) الحدود السوية لبعض القيم الدموية

٤) تعداد الشبكيات:

يحتاج تعداد الشبكيات إلى تلوينها بملون خاص يدعى أزرق الكريزيل للماع الذي يؤدي لتلوين بقايا الرنا RNA. يشكل تعداد الشبكيات مشعراً دقيقاً لوظيفة النقي نعتد عليه لتصنيف فقر الدم بين متجدد Regenerative وغير متجدد Aregenerativ. تبلغ نسبة الشبكيات عند الكهول ٠.٢-٢%

من الكريات الحمر. وهي عند الولدان ٢-٦%. أما تعدادها المطلق فيبلغ ٢٥-٧٥ × ١٠^٩ /ل.

٥) 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 ٧٥-٩٥ ميكرون مكعب أو فمتوليتراً (fl). 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 ٢٨-٣٢ 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 ٣٠-٣٤%. إذا كان الـ MCHC ضمن الحدود السوية أطلق على الكريات

الحمرة سوية الصباغ Normochromic. أما إذا كان أقل من ذلك فإنها تسمى ناقصة الصباغ Hypochromic.

٦) دراسة الكريات الحمراء على اللطاخة الدموية:

تعتبر دراسة اللطاخة الدموية Blood film من أهم الاختبارات التي نجرىها لدراسة أمراض الدم، حيث نقوم بمد نقطة من الدم على شريحة زجاجية نظيفة ثم نلونها بأحد الملونات المعروفة كـ MGG أو ملون رايت. تفيد اللطاخة الدموية في دراسة أشكال الكريات الحمراء والبيض وكذلك الصفائح الدموية. وسنتطرق هنا إلى ما يتعلق بالكريات الحمراء فقط.

أ- تفاوت حجم الكريات Anisocytosis:

وهو يعني وجود فروق كبيرة في حجم الكريات الحمراء، 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:

ونقصد بذلك وجود اختلاف كبير في شكل الكريات الحمراء فبعضها يبدو مكسراً وبعضها الآخر يأخذ شكل الإحاص وبعضها يكون متطاولاً، يلاحظ هذا الشذوذ في العديد من أمراض الدم، منها فقر الدم العرل، 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 مانراه 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).

د- 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 اللطاخة الملونة أما الخلايا التي توجد في مراحل مبكرة من النمو فهيولاهما تأخذ اللون الأزرق وما بين المرحلتين هناك تفاوت باللون حسب مرحلة النضج والتطور، توجد هذه الخلايا بالدم المحيطي بنسبة ٠.٢- ٢%، 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 ١ 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، إذاً فهي عبارة عن ذرات من

الحديد. توجد هذه الخلايا بعد استئصال الطحال، وفي فقر الدم بالأرومات الحديدية.

(٧) سرعة التثفل الكريوية:

Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)

هي سرعة ترسب الكريات الحمر المأخوذة على مانع للتخثر (سيترات الصوديوم غاباً) ضمن أنبوب رأسي طوله ٢٠ سم ومدرج من الصفر حتى الـ ٢٠٠ درجة. تقرأ سرعة التثفل بعد ساعة، وبعد ساعتين من الزمن. المقدار السوي لسرعة التثفل في الساعة الأولى من ٣-٥ عند الرجل ومن ٤-٧ عند المرأة. وبشكل عام فإن سرعة التثفل تكون أقل من ١٠ في الساعة الأولى عند معظم الناس، ولا يفضل الحديث عن ارتفاع سرعة التثفل إلا اعتباراً من الرقم ٢٠.

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 .

تتناسب سرعة التثفل عكساً مع تعداد الكريات الحمر ، لذلك فهي مرتفعة في جميع فاقت الدم (عدا فقر الدم المنجلي) ولكن ارتفاعها يكون معتدلاً كما أن زيادة بعض البروتينات كالألبومين والغلوبيولين والفيبرينوجين ترفع من سرعة التثفل.

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 ٢٠-٣٠ طبيعية عند كهل فوق الستين من العمر بشرط ألا تترافق بأعراض سريرية معينة، ترتفع سرعة التثفل في أشهر الحمل الأخيرة لتصل إلى ٤٠-٥٠ 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، العقد، تصلب الجلد، التهاب العضلات العديد....)
 - اعتلالات الغلوبليينات وحيدة النسيلة (ورم نقوي متعدد، مرض فالدنشتروم، ابيضاض لمفاوي مزمن)
 - اعتلالات الغلوبليينات عديدة النسائل (حمى عقدة، تشمع الكبد، التهاب الكبد والكلية، النفروز، التهاب القولون النزفي القرصي...).
 - الأورام الخبيثة عامة
 - الأمراض الرئوية (الحمى الرئوية، التهاب المفاصل الرثواني، التهاب المفاصل والفقر المقسط...)
 - الارتفاع المعزول بسرعة التثفل.
 - تتخفض سرعة التثفل في الحالات التالية:
 - فيزيولوجياً : عند الأطفال والولدان
 - في كثرة الحمر البدئية والثانوية
 - فقر الدم المنجلي.
- 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 .

الفصل الثاني

فاقات الدم

- فاقات الدم المركزية
- فاقات الدم الانحلاية الوراثية
- فاقات الدم الانحلاية المكتسبة
- فقر الدم الناجم عن فقد الدم الحاد
- عسر تنسج النقي



فاقات الدم المركزية

- تصنيف فاقات الدم: يصنف فقر الدم تبعاً لـ:

١- تعداد الشبكيات

* فقر دم متجدد Regenerative

* فقر دم غير متجدد Aregenerative

٢- 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

٣- ترافقه مع نقص عناصر الدم الأخرى:

* فقر دم صرف

* فقر دم مرافق لنقص سائل لعناصر الدم الأخرى:

Pancytopenia

- فقر الدم Anaemia:

تعريف فقر الدم: هو نقص في الخضاب والهيماتوكريت أو نقص في عدد الكريات الحمر أو نقص في عمرها عن الحدود السوية المعروفة.

يحدث فقر الدم عندما ينخفض مستوى الخضاب عند الإنسان عن الحد الطبيعي تبعاً للعمر والجنس، ويمكن أن تتغير قيم الخضاب نتيجة تغيير حجم المصورة (البلازما)؛ إذ يؤدي نقص حجم المصورة إلى ارتفاع كاذب في قيم الخضاب، وهو ما يحدث في حالة التجفاف وحالات فرط الحمر

المرافقة للشدة، وقد يتظاهر فرط الحجم بفقر دم كاذب حتى عندما يترافق بزيادة خفيفة في كتلة الكريات الحمر كما هو الحال أثناء الحمل.

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:

- ١- فقر الدم ناقص الصباغ صغير الحجم.
- ٢- فقر الدم سوي الصباغ سوي الحجم.
- ٣- فقر الدم كبير الكريات مع ارتفاع MCV.

المظاهر السريرية Clinical features

قد يكون مريض فقر الدم لا عرضياً، و يترافق نقص مستوى الخضاب التدريجي بحدوث معاوضة دموية حركية (ديناميكية) وتحسن قدرة الدم على حمل الأوكسجين؛ فازدياد مستوى DPG 2-3 مما يحرف منحنى 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) :

- ١- تعب عام Fatigue
 - ٢- صداع Headache
 - ٣- ضعف Faintness
- (هذه الأعراض الثلاثة شائعة لدى عامة المصابين)
- ٤- ضيق النفس Breathlessness
 - ٥- خناق صدر جهدي Angina of effort
 - ٦- عرج متقطع Intermittent claudication

٧- خفقان Palpitation

العلامات Signs:

- ١- شحوب Pallor
- ٢- تسرع قلب Tachycardia
- ٣- نفخة انقباضية Systolic flow murmur
- ٤- قصور قلبي Cardiac failure
- ٥- وذمة حليلة عصب بصري Papilloedema مع نزف شبكية بعد قصة نزف حاد (قد يصاب المريض بالعمى)، وهاتان العلامتان نادرتان. أما العلامات النوعية لكل نوع من أنواع فقر الدم فستناقش لدى دراسة كل نوع لاحقاً، ومن هذه العلامات:
 - ١- تقعر الأظافر (تأخذ شكلاً شبيهاً بالملعقة) في فقر الدم عوز الحديد.
 - ٢- اليرقان الذي يشاهد في فقر الدم الانحلالي.
 - ٣- التثوهات العظمية التي تشاهد في التلاسيما الكبرى.
 - ٤- قرحات الساق المشاهدة في فقر الدم المنجلي.

الاستقصاءات Investigations

- أ- الدم المحيطي Peripheral blood:
يجب أن تدرس قيم الخضاب المنخفضة دائماً بالترابط مع:
 - ١- تعداد الكريات البيض.
 - ٢- تعداد الصفائح.
 - ٣- تعداد الشبكيات (تعطي فكرة عن فعالية النقي).
 - ٤- لطاخة الدم المحيطية: لدراسة أشكال واحجام الكريات الحمر
- ب- النقي Bone marrow: يهدف فحص النقي إلى تحري أسباب الشذوذات الموجودة في الدم المحيطي، وتزود قراءة لطاخة البزل تحت

المجهر بمعلومات توضّح تطور الخلايا المكونة للدم، فبزل النقي يسمح بتكوين فكرة شاملة عن النقي وخليوته ووجود أو غياب الارتشاحات، ويجري عبر هذه التقانة تقييم ما يلي:

١- خلوية النقي.

٢- نموذج تكون الدم (سوي الأرومات أو ضخم الأرومات).

٣- خلوية الجمل النقية المختلفة.

٤- غزو النقي.

٥- مخازن الحديد.

٦- دراسة جملة النواءات

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

طرق الحصول على نقي العظم :

١- الرشف (البزل) Aspiration

الموقع : الشوك الحرقفي الخلفي العلوي , عظم القص .

الطريقة: يُعطى حقنة مخدر موضعي، وتستخدم إبرة خاصة لبزل نقي العظم، ويُرشف النقي، ثم تُمدّ اللطاخات على شرائح زجاجية.

التلوين: باستخدام ملون رايت أو غيمزا أو ملون بيرلز للحديد `Perls` reaction for iron.

٢- النقب (الخرع) Trepphine

الاستطبابات :

- بزل جاف لنقي العظم.

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

- إعطاء صورة أفضل عن الارتشاح أو التليف.

- إجراء التلوينات المناعية والنوعية.

الموقع: الشوك الحرقفي الخلفي العلوي.

الطريقة: يُعطى حقنة مخدر موضعي، وتستخدم إبرة خاصة لخزغ نقي العظم تكون أطول وأثخن من تلك المستخدمة في البزل العادي، وبعد استخراج الخزعة العظمية تُثبت بالفورمالين، وترسل إلى مخبر التشريح المرضي وتحتاج إزالة التكلس إلى عدة أيام.

التلوين: يجري التلوين بالهيماتوكسيلين والايوزين أو بملون الشبكيين

Reticulin وغيرها.

- فقر الدم صغير الخلايا Microcytic anaemia:

يعدّ عوز الحديد أشيع سبب لفقر الدم في العالم، ويعزى شيوعه إلى قدرة الجسم المحدودة على امتصاص الحديد والضياع المستمر الناجم عن النزف، ومن الأشكال الأخرى فقر الدم صغير الخلايا ناقص الصبغ فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة وفقر الدم بالأرومات الحديدية والتلاسيميا، ويكمن العيب في المرض الأخير في تركيب الغلوبين خلافاً لباقي فاقات الدم صغيرة الخلايا التي يكمن عيبها في تركيب الهيم.

- 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.

ولهذا الاضطراب تاريخ طويل وممتع ، فالعديد من العبارات الغامضة كانت

قد اعتبرت مرادفة وهي تتضمن : فقر الدم ناقص الصبغ صغير الكريات

hypochromic microcytic anemia , فقر الدم ناقص الصبغ مجهول

السبب idiopathic hypochromic anemia , داء الاخضرار

Chlorosis, فقر الدم الثانوي Secondary anemia وفقر الدم الحليبي milk anemia , كل هذه العبارات غير الدقيقة يجب أن تجتنب. كما وإن عوز الحديد لايعني بالضرورة فقر الدم بعوز الحديد فهو يدل على نضوب المدخرات (مخازن الحديد) وفي هذه المرحلة يبقى تركيز الحديد في المصل والخضاب طبيعى.

إن أهمية الحديد ليس فقط ضرورياً لتشكيل الكريات حمراء وإنما عامل مساعد في ٦٠ ٪ 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 .

د- MAO يسبب انخفاضه تفعيل أو تنشيط MAO في الكبد والصفائح لدى مرضى عوز الحديد التي تدخل في بناء وهدم بعض النواقل العصبية مثل Cofactor Dopamina Serotonin , مما يؤدي لظهور اضطرابات في النمو واضطرابات عصبية وروحية عند الأطفال .

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

استقلاب الحديد : Iron metabolism : الشكل (٥) .

– أجزاء الحديد : Iron compartments

١ – الهيموغلوبين : Hemoglobin

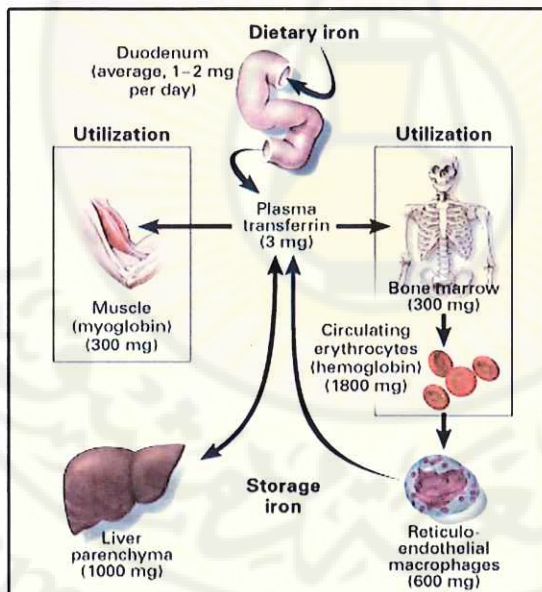
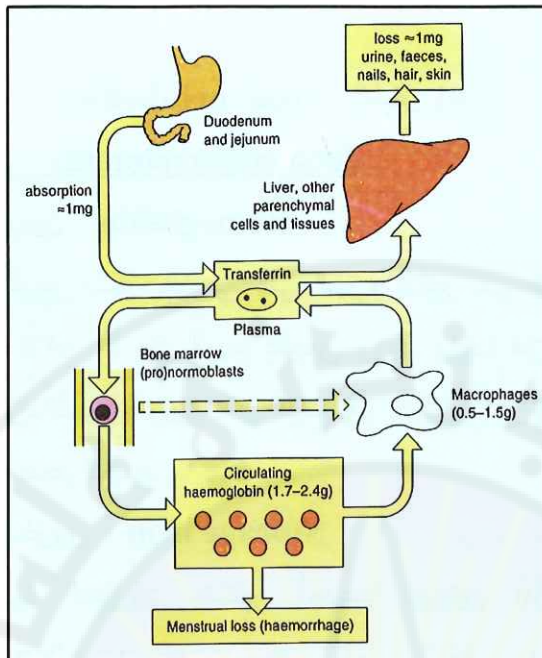
يحتوي الهيموغلوبين بشكل طبيعي على الجزء الأكبر من الحديد في الجسم، ويشكل حوالي ٠,٣٤ ٪ من الهيموغلوبين وزناً، ولهذا فإن الحديد الكلي المحتوي في جزء الهيموغلوبين لدى البالغ هو حوالي ٣ غرام ويتغير جزئياً بحسب الجنس وحجم الجسم.

٢ – الحديد المخزون : Storage iron

يوجد الحديد المخزون بشكلين أحدهما فيريتين Ferritin والآخر هيموسيدرين Hemosidrine , ويحتوي الجزء المخزون في الرجل بشكل طبيعي حوالي ١٠٠٠ مغ من الحديد بينما يكون مخزون الحديد متغيراً تماماً لدى المرأة فهو يتراوح من ٠ إلى ٥٠٠ مغ. وحوالي ١ / ٣ من النساء الشابات السليمات اللواتي ليس لديهن مقدار هام من الحديد في الجزء المخزون. إن معظم الحديد المخزون يكون في خلايا الجملة الشبكية البطانية للكبد، الطحال، العقد اللمفية، ونقي العظم. ولكن بشكل تقريبي تحتوي كل الخلايا المنواة في الجسم على بعض الحديد المخزون.

٣ – الفريتين : Ferritin

وهو بروتين مخزون حديدي منحل بالماء يتألف من بروتين كروي مجوف يدعى الأبوفيريتين ApoFerritin ومركز بلوري crystalline يحتل الداخل المجوف للأبوفيريتين البلورة هي شبكة من مئات أو آلاف من جزيئات أوكسي هيدروكسيد الحديدي Fe OOH. ويحتوي جزيء الفريتين بشكل طبيعي حوالي ٢٥٠٠ ذرة حديد في بلورته الداخلية وهو يعمل كدائرة للحديد ضمن الهيولى (cytosol).



الشكل (٥)
استقلاب الحديد

٤- الهيموسيدرين : Hemosidrin

وهو مشتق من الفيريتين غير قابل للانحلال بالماء, I, فيريتين متجمع وهو مجرد جزئياً من جزء الأوفيرتين, ويفترض أن يكون تحول turnover حديد الهيموسيدرين أقل سرعة من حديد الفيريتين.

٥- الحديد المنقول : Transport iron

وهو الحديد المرتبط بالترانسفيرين Transferrin في البلازما و الترانسفيرين هو بروتين وزنه الجزيئي ٨٠٠.٠٠٠ دالتون تقريباً ويستطيع كل جزيء من الأبو ترانسفيرين أن يقدر جزء الحديد المنقول بقياس تركيز حديد المصل ويقدر تركيز الترانسفيرين في البلازما غالباً بقياس الاستطاعة الكلية الرابطة للحديد (TIBC) Total Iron Binding Capacity ويمكن أن تقاس أيضاً بشكل مناعي. يشكل جزء الحديد المنقول بشكل طبيعي ٣ مغ من الحديد تقريباً هذه القيم تمثل مقادير الحديد السوية عند شخص سوي وزنه : ٧٠ كغ وطوله ١٧٧سم.

الجزء	محتوى الحديد (مغ)	حديد الجسم الكلي (%)
حديد الهيموغلوبين	٢٠٠٠	٦٧%
الحديد المخزون (فيريتين , هيموسيدرين)	١٠٠٠	٢٧%
حديد الميوغلوبين Myoglobin	١٣٠	٣,٥%
الجميعة القلقة Labile pool	٨٠	٢,٢%
حديد أنسجة أخرى	٨	٠,٢٢%
الحديد المنقول	٣	٠,٠٨%

الجدول (٤) أجزاء الحديد عند الشخص السوي

٦- حديد الميوغلوبين: Myoglobin iron

تحتوي الخلايا العضلية الهيكلية والقلبية على الميوغلوبين ويكون مقدار الحديد في هذا الجزء في الحالة الطبيعية حوالي ١٣٠ مغ .

٧- 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 ٢/١ أنزيمات حلقة كريبس Krebs cycle تحتوي الحديد أو تحتاجه كعامل مساعد cofactor. إن الحديد من هذه الأنزيمات تصبح منضوبة الحديد تماماً في الحال مما يفسر بعض التأثيرات السريرية لنقص الأوكسجين الناتج عن فقر الدم.

٨- الجمعية القلقة: Labile pool

إن جمعية الحديد القلقة غير محددة تشريحياً أو وظيفياً لكن بتحليل المعطيات التي حصل عليها من خلال دراسات تصفية حديد البلازما plasma iron clearance studies تبين أن الجمعية القلقة هي الحديد الموجود في الجزء خارج الأوعية من السائل بين الخلايا كاللمف أو الحديد الذي يتبادل بسرعة بين البلازما plasma والهولى cytosol أو كليهما وبشكل طبيعي تحتوي جمعية الحديد القلقة تقريباً ٨٠ مغ من الحديد.

- الامتصاص: Absorption

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.

يزداد مقدار الحديد الممتص بجرعة الحديد المتناولة مع أنه تتضاءل نسبة الممتص كلما ازدادت الجرعة لكن الجرعات العالية من الحديد لا تحصر block امتصاصه.

وعند الأشخاص السليمين يمتص حوالي ١٠ ٪ من حديد القوت وهذا المقدار في الرجل هو حوالي ١مغ يومياً.

هناك مواداً معروفة بشكل ضئيل في المفرزات الصفراوية والمعوية تسهل امتصاص الحديد. وتزداد نسبة الحديد الممتصة في حال وجود فقر دم أو تسارع تكوين الكريات الحمر وينقص عندما يوجد نقص تنسج نقي العظم Bone marrow hypoplasia.

إن تأثير تناول الكحول على امتصاص الحديد هو موضع نقاش فقد أثمرت الدراسات عن نتائج مختلفة.

الآليات الفيزيولوجية التي تنظم امتصاص الحديد غير مفهومة بشكل جيد.

– الإفادة والتقويض: Utilization and catabolism

تبقى الكريات الحمر الطبيعية في الدوران حوالي أربعة أشهر وفي نهاية ذلك الوقت تصبح (هرمة) ويجب أن تقوض، تهدم، وتستبدل.

تكون علامة تقويضها ظاهرة على غشاء الكرية الحمراء وهي بروتين يدعى المستضد الهرم للكرية الحمراء erythrocyte senescent antigen.

بشكل طبيعي، حوالي ٢٥ مل من الكريات الحمر الهرمة تخرب يومياً من قبل البالعات في الجملة الشبكية البطانية.

في هذه الخلايا يهضم الهيموغلوبين، ويحول إلى الغلوبين ويعاد استخدام الحموض الأمينية، أما الهيم فيترك إلى بيليروبين ويطرح عن طريق الكبد والحديد يعاد استخدامه.

بما أن ٢٥ مل من الكريات الحمر تحتوي حوالي ٢٥ مغ من الحديد فإن تقويض الكريات الحمر يحرر حوالي ٢٥ مغ من الحديد يومياً، ٨٠٪ من الحديد المتحرر يستخدم في تركيب هيموغلوبين جديد و النسبة المتبقية تبقى في الجملة الشبكية البطانية كمخزون حديدي.

وللتعويض عن فقدان اليومي لحوالي ٢٥ مل من الكريات الحمر، فإن ٢٥ مغ من الحديد تقريباً يجب أن تدمج إلى هيموغلوبين مركب بشكل جديد، وإن ٢٥ مل من الكريات الحمر المتشكلة حديثاً يجب أن تحرر كل يوم من نقي العظم إلى الدم الدوراني.

إن حوالي ٢٠ مغ من الحديد المطلوب تأتي من تقويض الهيموغلوبين أما البقية فتأتي من مخازن الحديد أو الحديد الممتص.

يتطلب الاستعمال الفعال للحديد مايلي :

- ١- نقل الحديد بواسطة الترانسفيرين.
- ٢- ارتباط معقد [الترانسفيرين - $Fe + 3$] بمستقبل الترانسفيرين على الغشاء الخلوي لطلائع الخلايا الحمر في نقي العظم.
- ٣- إدخال مؤقت [الترانسفيرين - $Fe + 3$ - مستقبل الترانسفيرين] إلى الهيمولي
- ٤- تحرير $Fe + 3$ من الترانسفيرين ضمن الهيمولي.
- ٥- إرجاع $Fe + 3$.
- ٦- نقل $Fe + 3$ إلى أغشية الميتوكوندريا (mitochondria) داخل الخلية.
- ٧- إدخال الحديد إلى الميتوكوندريا.
- ٨- تشكيل الهيم من البروتوبورفيرين والحديد ضمن الميتوكوندريا.
- ٩- تحرير الهيم من الميتوكوندريا إلى الهيمولي.

١٠- دمج الهيم إلى هيموغلوبيين. وعندما يكون قد تشكل هيموغلوبيناً كافياً، فإن الخلية تدفع نواتها خارجاً وتصبح رقيقة لتحرر في الدم الدوراني.

- الإطراح : Excretion

يطرح عند الأشخاص الطبيعيين مقدار قليل جداً من الحديد، يفقد الذكور البالغون السليمون حوالي ١مغ كل يوم عن طريق البراز، البول، التعرق، تتوسف الجلد وهو على الأغلب حديد مخزون الهيموغلوبيين في الخلايا المتوسفة والكريات الحمر.

- مصادر الحديد : Source of iron

- تتضمن الأغذية الغنية نسبياً بالحديد: الكبد، المحار (Oysters)، البقول، لحم البقر، الحمل، الخنزير، الدواجن، والسمك 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)، والفواكه بشكل أساسي لا تحتوي على الحديد. وعلى العكس من الحكمة الشعبية فإن السبانخ والزبيب مصدران فقيران بالحديد.

- 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 ٢-٣ ساعة بعد الطعام .

ب - النساء : نتيجة النزوف التناسلية الغزيرة والولادات المتكررة حيث تفقد المرأة بدم الطمث ٣٠ ملغ/ شهرياً و كل حمل يستهلك حوالي ٧٠٠- ٦٠٠ مغ من مخزون الجسم بالإضافة إلى ١ ملغ يومياً في فترة الإرضاع ومن الجدير بالذكر أن فقر الدم عند الأم لا يؤثر على الجنين الذي يأخذ حاجته من الحديد بشكل نقل فاعل على مستوى المشيمة.

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

د - المتبرعون بالدم الدائمون : **Regular blood donors** يستنزف حديدهم بشكل شائع مالم يأخذوا إضافات حديدية .

و - الكهول : **Elderly**

يكون فقر الدم شائعاً لدى الكهول نتيجة للنزف المعوي المعدي المزمن غالباً.

أسباب نقص الحديد: **Causes of deficiency**

١ - القوت : **Dietary**

٢ - فقدان الدم : **Blood loss**

- الطمث.

- الحمل.

- النزوف من الطريق المعوي المعدي.

(أ) الآفات الحميدة الأكثر شيوعاً هي: البواسير، القرحة الهضمية، الفتوق الحجابية الكبيرة والشذوذات الوعائية المكتسبة مثل خلل التنسج الوعائي، وتكون الأخيرة شائعة لدى الكهول وربما تحدث بأي مستوى من الطريق الهضمي مع أنها تكون شائعة إلى حد بعيد في الكولون.

(ب) الرتوج أو البوليبيات الحميدة أو الخبائث بأي مستوى من الأنبوب الهضمي.

(ج) التهاب الكولون القرصي وداء كرون.

(د) - استعمال الأسبرين.

(هـ) - رتج ميكيل.

- النزف من الطريق التنفسي: وهي حالة تتميز بالنفث المزمن أو المعاود،

توسع الشعيرات، الأخماج والأورام، الهيموسيدروز المجهول السبب.

- النزف من الطريق البولي .

- يمكن أن تؤدي أورام المثانة أو الكلية إلى بيلة دموية هامة مستمرة وتلك

يمكن أن تكون عيانية أو مجهرية.

- الالتهابات المزمنة لمخاطية المثانة ربما تؤدي أيضاً إلى نزف هام.

- الرعاف

- الفصد phlebotomy - التبرع بالدم بشكل متكرر - وقد يكون

علاجياً كما في كثرة الحمر.

- إن فقر الدم بعوز الحديد قد يحدث أيضاً بيلة الخضاب الليلية الاشتدادية

التي لا تكون البيلة الدموية واضحة فيها (الثقاله البولية طبيعية)، لكن اختبار

الأورثوتوليندين إيجابي غالباً.

- إن البيلة الخضابية التي تقود إلى نقص حديد يمكن أن تنتج أيضاً من

الانحلال الدموي الوعائي الناشئ عن صمام أبهري بديل معيب أو الرقعة

الحاجزية بين البطينية (نادراً من شذوذات داخل قلبية أو صمامية).

المظاهر السريرية: Clinlcal features

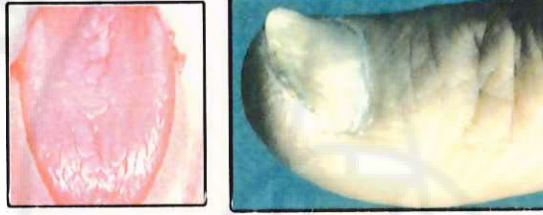
تم ذكر أعراض فقر الدم سابقاً أما بقية المظاهر المميزة لفقر الدم بعوز

الحديد فتتجم عن عوز الحديد في النسيج وتحدث تبدلات خلوية بطانية نتيجة

نقص الحديد في الخلايا ومن التبدلات المميزة لعوز الحديد نذكر:

١- تقصف الأظافر.

- ٢- تقعر الأظافر .
- ٣- ضمور الحليمات اللسانية.
- ٤- التهاب زاوية الفم.
- ٥- تقصف الأشعار .
- ٦- عسرة البلع والتهاب اللسان (متلازمة بلومر فنسون أو متلازمة باتريسون براون كيلي).
- ٧- شهوة الطين Pica
- ٨- ضخامة طحال معتدلة وتشاهد في ١٠% من الحالات وخاصة عند الأطفال.

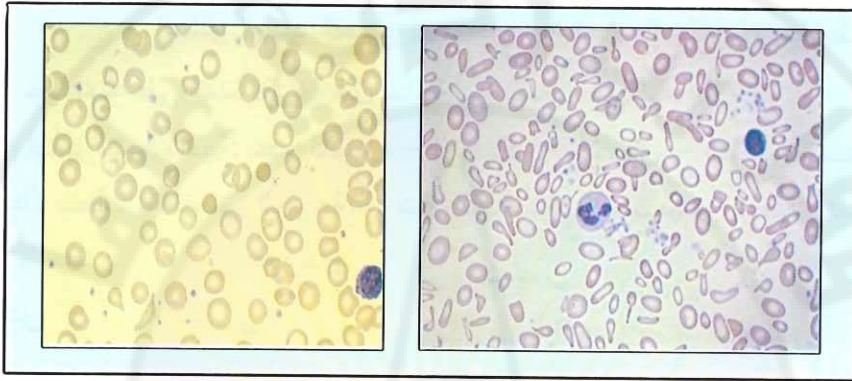


الشكل (٦) مظاهر فقر الدم بعوز الحديد

المظاهر المخبرية :

- تعداد الدم :
- تعداد الكريات البيض بتعداد طبيعي أو على الحد الأدنى الطبيعي .
- تعداد الكريات الحمر منخفضة العدد , انخفاض الخضاب والهيماتوكريت والمناسب (MCV , MCH , MCHC) .
- الصفائح 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, هدية. هذه الصورة النمطية لا تشاهد في أكثر من ثلث إلى نصف الحالات كما هو مشاهد في اللطاخة أدناه الشكل (٧) :



الشكل (٧): أ-تبدلات حجمية وشكلية شديدة ب- تبدلات حجمية وشكلية متوسطة الشدة.

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:

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

- ٣- تقديم المعالجة الفعالة لفترة زمنية كافية .
- ٤- تصحيح العادات الغذائية الخاطئة كتناول الشاي بعد الطعام .
- ٥- المعالجة بمركبات الحديد الفموية وتتضمن:
 - أ- الحماية الغنية بالحديد وحدها لا تكفي
 - ب- أملاح الحديد هي الأرخص والأكثر أماناً .
 - ج - إعطاء الحديد العنصري بمقدار ١٥٠-٢٠٠ ملغ موزعة على ٣ 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:
- ١- يصلح نصف تركيز الهيموغلوبين المفقود خلال ٤-٥ أسابيع
- ٢- يعود الهيموغلوبين إلى المستوى الطبيعي خلال ٢-٤ أشهر
- قد لا تفيد المعالجة الفموية بالحديد في الحالات التالية :
١. عدم التحمل.
٢. قطع جزئي للمعدة (سوء امتصاص) .
٣. تنشؤ بمكان العفج (استمرار النزف) .
٤. وجود الديدان في الأمعاء.
٥. الإصابة بالهيكلوباكتري غير المعالجة.
- في الحالات السابقة يعطى الحديد الوريدي (venofer) حيث يتم تسريبه بمحلول ملحي.
- ٦- العلاج الجراحي : للآفة النازفة كالبوليبيات أو النواسير أو البواسير أو غيرها.
- ٧- الاستشارة 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 أرومات حلقيّة في نقي العظم علامة واسمة لفقر الدم بالأرومات الحديدية، ويتراكم الحديد دون نظام في متقدّرات 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)، ويعدّ تكوّن الخضاب غير الفعال مسؤولاً عن وجود كريات صغيرة الحجم ناقصة الصباغ، وقد وجد أن الخلل في النمط الوراثي لفقر الدم بالأرومات الحديدية يكمن في بنية حمض ايبسيلون أمينوليفولينيك δ -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 (٥) 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.
اضطرابات تكاثر النقي.

ابيضاض الدم النقوي .
الأدوية كالايزونيازيد.
الكحول.
الرصاص.
اضطرابات أخرى : مثل التهاب المفاصل الرثياني وفقر الدم العرطل وفقر الدم الانحلالي وسوء الامتصاص.

جدول (٥) تصنيف أسباب فقر الدم بالأرومات الحديدية

قد يستجيب بعض المرضى لإيقاف الكحول أو الأدوية المسببة، وقد تستجيب بعض الحالات ولا سيما الحالات الوراثية لتطبيق البيروكسيدين، ويعد إعطاء حمض الفولي ضرورياً عندما يوجد عوز فولات مرافق.

- التسمم بالرصاص Lead poisoning:

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

١- فقر الدم بالأرومات الحديدية: وينجم عن تثبيط الرصاص لعدة أنزيمات ضرورية لتكوين الهيم كجملة حمض ايبسيلون أمينوليفولينيك- δ aminolaevulinic acid (ALA).

٢- فقر دم انحلاي: ويكون خفيفاً عادة ينجم عن أذية غشاء الكرية الحمراء.
٣- 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 اللطخة المحيطية.

فقر الدم سوي الخلايا Normocytic anaemia:

يشاهد فقر الدم سوي الصباغ سوي الخلايا مرافقاً للأمراض المزمنة وبعض آفات الغدد الصم كقصور النخامى وقصور الدرق وقصور 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 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 الآلام 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، وتنقص استجابة الاريتروبيوتين لفقر الدم، ولا تزال الآلية الإيمراضية المسؤولة عن التبدلات أنفة الذكر غير واضحة حتى الآن؛ ولكن يبدو أنها ناجمة عن الوسائط الالتهابية كالـ IL-1 والعامل المنخر للورم والانترفيرون.

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

توجه المعالجة نحو المرض المزمن المسبب عادة، وتجري دراسات حالياً حول فائدة إعطاء الاريتروبيوتين المأشوب لبعض المرضى كمرضى التهاب المفاصل الرثياني مع تسجيل بعض النجاح، وقد أبدت تجارب المشاركة العلاجية مع الحديد لدى مرضى الداء المعوي الالتهابي ارتفاع الخضاب لأكثر من 1 غ/د.ل لدى 80% من المرضى خلال 12 أسبوعاً.

- فقر الدم العرطل الآرومات (B12,folic acid)

فافات الدم العرطلة Megaloblastic anemias هي اضطراب تصنيع DNA , حيث تصاب بشكل أساسي الخلايا ذات التحول السريع نسبياً وخاصة الخلايا المولدة للكريات الحمر والخلايا الابلتليالية المعدية . يكون الانقسام الخلوي بطيئاً ولكن تتطور السيتوبلازما بشكل طبيعي لذلك تميل الخلايا الأرومية العرطلة لتكون كبيرة مع زيادة نسبة RNA إلى DNA , وتميل الخلايا المولدة للحمر للتحطم في النقي بينما ينخفض إنتاج الكريات الحمر.

- ينجم فقر الدم العرطل عن عوز إما في فيتامين B12 أو عوز حمض الفوليك Folic Acid , وهذا العوز يؤدي إلى بطء انقسام جميع الخلايا المتطورة بسرعة في الجسم وعلى رأسها الخلايا المولدة للكريات الحمر ولا يقتصر هذا البطء في الانقسام على هذه الخلايا وإنما الخلايا المعدية المعوية إضافة إلى إمكانية إصابة الخلايا المولدة للبيض والصفائح.

- فقر الدم بعوز فيتامين B12:

- لمحة فيزيولوجية عن الفيتامين B12: إن الفيتامين B12 هو مركب عضوي معدني Organometallic , تتوضع فيه ذرة Cobalt ضمن حلقة الكورين Corrins وتمثل هذه البنية البورفيرين الذي يشتق منه الهيم، لكن على خلاف الهيم لا يمكن تصنيع الكوبالامين في الجسم ويجب الحصول عليه من الغذاء.

إن المصدر الغذائي الأهم للكوبالامين هو المنتجات الحيوانية وبخاصة اللحوم، البيض، الأسماك، الألبان والحليب ومشتقاتها، وبشكل عام تعد الخضار عملياً خالية منه تقريباً، وهذا يفسر حدوثه عند الأشخاص النباتيين. إن الحاجة اليومية لفيتامين B12 هي حوالي ٢,٥ مكغ.

الامتصاص والنقل:

يتحرر الكوبالامين الموجود في الغذاء خلال الهضم المعدي.

يرتبط عندها الكوبالامين بالعامل الداخلي Intrinsic Factor (عامل كاسل)، وهو غليكوبروتين يفرز من الخلايا الجدارية لمخاطية المعدة (نفسها الخلايا المفرزة للـ HCL)

يعبر المعقد الكوبالامين - عامل داخلي المقاوم للهضم الحال للبروتينات إلى اللفائفي الانتهائي (القطعة النهائية من اللفائفي). وفي هذا المستوى توجد مستقبلات نوعية ترتبط وتمتص المعقد (كوبالامين - عامل داخلي) وتحمله داخل الخلايا المخاطية لللفائفي.

يتم تحطيم العامل الداخلي ضمن الخلايا، بينما ينقل الكوبالامين لبروتين ناقل

آخر هو ترانس كوبالامين II : Transcobalamine- II (TC- II).

يتم إفراز المعقد الجديد (كوبالامين - ترانس كوبالامين II) إلى الدوران حيث يتم التقاطه من قبل الكبد ونقي العظم. لقد تم تحديد ثلاثة بروتينات ناقلة

في البلازما للـ B12 وهي الترانس كوبالامين I, II, III. يتم إفراز الترانس كوبالامين I و III من الكريات البيض WBCs, وعلى الرغم من أن ٩٠% من الفيتامين B12 في البلازما يجول مرتبطاً بهذين البروتينين فإن ترانس كوبالامين II هو فقط القادر على نقل الفيتامين B12 لداخل الخلايا, فالـ I و III و TC ليس لهما دور في نقل الكوبالامين إلى نقي العظم وإنما ينقلانه إلى أماكن التخزين في الكبد وبالتالي الناقل الوحيد الذي نستفيد منه في تكوين الـ RBCs هو TC-II.

مخزون الفيتامين B12:

- يبلغ مخزون الكوبالامين حوالي ٢مغ في الكبد , و ٢مغ في أماكن أخرى من الجسم.

- الحاجة اليومية كما ذكرنا ٢,٥ مكغ , لذلك إذا توقف امتصاص الـ B12 عند الشخص الطبيعي فإنه يحتاج ٣-٦ سنوات حتى يتطور هذا العوز (وبعض الدراسات تقول من ٢- ١٠ سنوات : وسطياً ٥ سنوات) إلى الشكل السريري له من وينتج عن ذلك أعراضاً عصبية وهضمية ودموية

الكيمياء الحيوية للفيتامين B12:

يلعب الكوبالامين دوراً مساعداً أنزيمياً لأنزيمين في الخلايا البشرية:

- ١- يلعب كمثيل كوبالامين دوراً مساعداً أنزيمياً لـ مصنعة الميثونين Methionine synthetas في تحويل الهوموسيستئين Homocysteine إلى ميثونين Methionine - عندما يضطرب هذا التفاعل يحدث اضطراب في استقلاب الفولات , ففي حال عوز كوبالامين لا يمكن تحويل N5-methyl Tetrahydrofolate إلى الأشكال الأخرى للتيترا هيدروفولات وبما أن ٥- ميثيل تيترا هيدروفولات تعتبر ركيزة ضعيفة للأنزيم الرابطة

فتبقى بالشكل غير المقترن وتتسرب ببطء من الخلية وبالتالي يحدث عوز فولات مع تشكل كريات حمر عرطلة.

- ترتبط التغيرات العرطلة المشاهدة في عوز الكوبالامين والمعالجة بالميتوتراكسات مع نقص إنتاج dTMP.

• كذلك يعتبر اضطراب تحول الهوموسيستئين إلى ميثيونين مسؤولاً عن الاختلالات العصبية لعوز الكوبالامين لأن الميثيونين المتشكل في هذا التفاعل ضروري لإنتاج الكولين والفوسفوليبيدات على الكولين.

٢- يلعب الكوبالامين أيضاً دوراً مساعداً أنزيمياً في تحويل COA-Methylmalonyl

إلى COA - Succinyl , فعوز الـ B12 يؤدي إلى زيادة في مستويات ميثيل مالونيل COA , وكذلك هذا يساهم في الاختلالات العصبية لعوز B12.

أسباب عوز فيتامين B12:

أ- نقص الوارد : كما في حالة الاعتماد على حمية نباتية صرفة كما في النباتيين :

ب. سوء الامتصاص

- عند البالغين

- ١- فقر الدم الخبيث.
- ٢- استئصال المعدة كلياً أو جزئياً.
- ٣- الذرب الاستوائي.
- ٤- متلازمة العروة العمياء.
- ٥- استئصال الدقاق الجزئي.
- ٦- داء كرون.
- ٧- خمج طفيلي بالعوساء العريضة (دودة شريطية).
- ٨- لمفوما الأمعاء الدقيقة
- ٩- تصلب الجلد.
- ١٠- تشجيع المعدة.
- ١١- سوء الامتصاص المحرض بالأدوية.

- عند الأطفال:

- ١- فقر الدم الخبيث ذو نمط البالغين.
 - ٢- إفراز ناقص للعامل الداخلي المعدي (IF).
 - ٣- متلازمة Imerslund (نقص المستقبلات الدفافية للكوبالامين).
- الاستفادة الخلوية المتأدية:

- ١- عوز أنظيمي.
- ٢- بروتين حامل للكوبالامين شاذ (عوز TCII أو بروتين شاذ).
- ٣- تعرض مديد للنترولز أكسيد N_2O .

فقر الدم الخبيث (عوز B12) 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).

● - إن الحالات الوراثية تفرز مخاطية المعدة سليمة إما عامل داخلي غير طبيعي أو لاتفرزه أبداً وتسبب عوز كوبالامين في الرضع والطفولة المبكرة. يوجد لدى مرضى فقر الدم الخبيث أضداد مرتبطة بمرضهم:

- لدى ٩٠% من المرضى يوجد أضداد ضد الخلايا الجدارية الموجهة ضد مضخة الهيدروجين والبوتاسيوم. ويوجد لدى ٦٠% من المرضى أضداد ضد العامل الداخلي توجد أضداد الخلايا الجدارية في ٥٠% من المرضى الذين لديهم ضمور معدة دون فقر دم خبيث. يزداد لدى أقارب مرضى فقر الدم الخبيث حدوث هذا المرض وحتى الأقارب غير المصابين سريريّاً قد يكون لديهم أضداد العامل الداخلي في مصولهم.

- إذاً أصداد العامل الداخلي مؤكدة للتشخيص ولكن حساسيتها ٥٠% , بينما حساسية أصداد الخلايا الجدارية ٩٠% ولكن أقل نوعية.

- 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, تناول الكاويات. بعض الأدوية ذات الاستعمال المزمن Colchicine, بعض الصادات المسببة لسوء امتصاص Neomycine.

التظاهرات السريرية:

أ - اضطرابات 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. عند السود وقد نشاهد فرط تصبغات الجلد. يشيع نقص الوزن بوجود القهم Anorexia ويحدث التهاب اللسان الذي يتميز بأنه مؤلم, أملس, أحمر , وقد نشاهد تشقق الفم.

ب - اضطرابات هضمية:

• الإسهال في ٧, ٥٠% من الحالات (حس امتلاء وعدم ارتياح وحرقة 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 .

ج- 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 (علامة رومبرغ، تشنج منعكسات علامة بابنسكي).

● تظاهرات حسية: شواش حسي ، وخز في نهاية الأصابع أحياناً بتوزع القفاز والجوارب، اضطرابات تبول واحتباس بول (إصابات عصبية لأعصاب المثانة) – إثنائات بولية.

● 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 ٥ أو ٦ ومع ذلك يستطيع المشي، وسبب هذا التحمل أن الأرومة الكبيرة قادرة على حمل كمية كبيرة من الأوكسجين، على عكس عوز الحديد الذي تظهر أعراضه مع قيم خضاب أعلى من ذلك.

● 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.

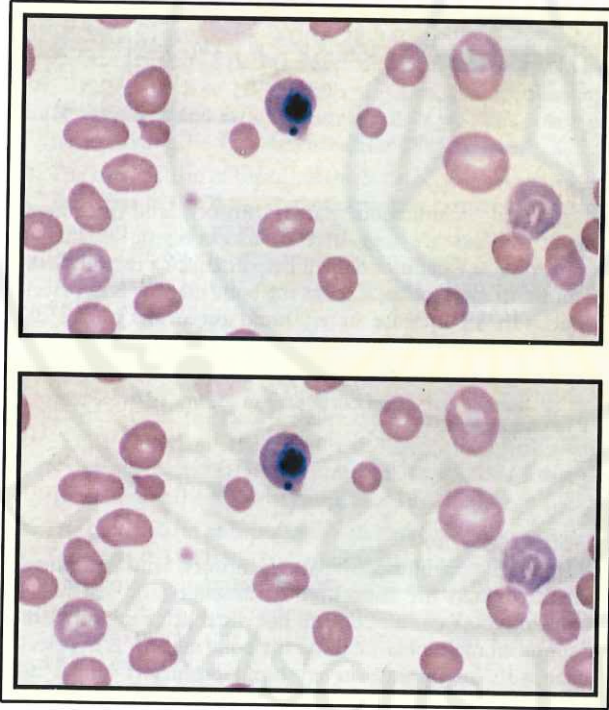
الموجودات المخبرية:

١ - التعداد العام: الخضاب ناقص ، ناقصة، الشبكيات : ناقصة (هام جداً) بسبب نقص في التصنع ، الكريات الحمر ناقصة وكذلك البيض والصفائح في الحالات المتقدمة (Pancytopenia)، الصفائح ناقصة.

- 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 الشكل (٨)، وتبدو بشكل حلقات ولوعة بالحمض، وهي ليست واسمة.

- الصفائح: كبيرة الحجم وناقصة العدد.

- الكريات البيض: زائدة التفصص (فالتفصص الطبيعي مقبول حتى الـ ٥) وقد يصل التفصص لـ ١٠ منصوص ضمن الكرية البيضاء الشكل (٩) + نقص عدد البيض وقد نشاهد بعض طلائع الكريات البيض الفتية الشكل (٨).

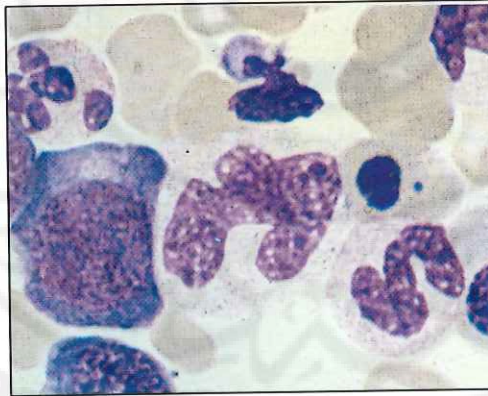


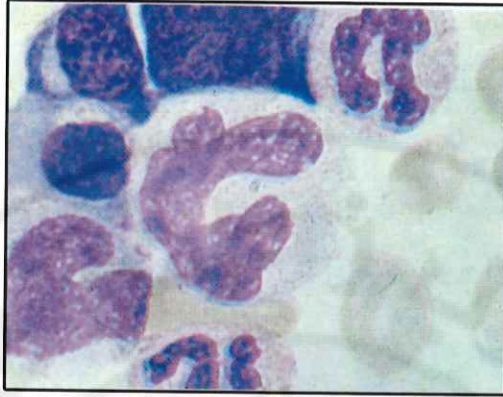
الشكل (٨)
فقر الدم
كبير الكريات

الشكل (٩)
عدلات زائدة
التفصص

- دراسة نقي العظام الشكل (١٠) :

- يكون النقي مفرط الخلوية Hypercellular , عدا النواءات فهي ناقصة ولكنها عرطلة ونواها زائدة التفصص.
- 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 خليفة النقية 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 النقية قبل أن تحدث زيادة التفصص) .





الشكل (١٠) المظاهر الخلوية للنقي في فقر الدم كبير الكريات

- المناسب :

- زيادة $MCV < 100$ فيمتولتر، زيادة MCHC، 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 ٢٠٠-٩٠٠ بيكوغرام /مل ، وإن الانخفاض لأقل من ١٠٠ هو مشخص لعوز B12.
- ترتفع مستويات الميتيل مالونيل أسيد والهوموسيسنتين في المصل حيث يرتفع كلاهما في عوز الكوبالامين بينما يرتفع فقط الهوموسيسنتين 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:

- يفرق هذا الاختبار بين فقر الدم الوبيل (أي غياب العامل الداخلي) من جهة وبين نمو الجراثيم المعوية الزائدة ومتلازمات سوء الامتصاص (من جهة أخرى).

- يجري الاختبار بإعطاء ١ مكغ من الفيتامين B12 الموسوم بطريق الفم ، بعد أن تعطى كمية كبيرة من الفيتامين B12 الموسوم (١٠٠٠ مكغ) عضلياً لإشباع مخازن البدن.

- ثم يجمع بول المريض لمدة ٢٤ ساعة وتقاس كمية الفيتامين B12 الموسومة المفرغة فتكون هي الكمية التي امتصت إلى الدوران من الجرعة الفموية (لأن المخازن ممتلئة ولن يخزن شيء من الكمية الممتصة بل ستطرح في البول).

- مقدار الإفراغ في الحالة السوية وخلال ٢٤ ساعة يكون أكثر من ١٥٪ من جرعة الفيتامين B12 الموسوم وهذا يعني أن العامل الداخلي موجود والامتصاص طبيعي

- إذا كان الإفراغ:

• أقل من ٥٪ يعني ذلك غياب العامل الداخلي بسبب فقر دم وبيل أو قطع معدة

• يتراوح بين ٥ - ٧ ٪ فقد يكون المريض مصاباً بـ :

○ آفة في الأمعاء مثل سوء الامتصاص أو نمو مفرط بالجراثيم المعوية أو طفيليات معوية كالعوساء العريضة.

- أو آفة كلوية تؤخر إفراغ الفيتامين.
- و للتفريق الجازم بين الحالتين ١ و ٢ يعاد الاختبار بإعطاء الفيتامين B12 والعامل الداخلي معاً عن طريق الفم:
- فإذا كان السبب فقر الدم الوبيل يعود إفراغ الفيتامين B12 الموسوم إلى الحدود السوية ($< 15\%$).
- أما إذا كان نمو جرثومي يمنع الامتصاص فيبقى الإفراغ عندها أقل من ٧, وعندها يمكن إعادة الإفراغ إلى السواء إذا عولج المريض بالتتراسيكلين لمدة سبعة أيام.
- اختبار شيلنغ هام لكن أهميته قلت مع إمكانية معايرة Vit B12 ومعايير أخرى.

العلاج:

- لابد من معرفة سبب عوز B12 لذلك في البداية نقوم بإجراء تنظيف علوي, وإذا وجدنا ضمور في المعدة فعندها يجب الاستمرار بإعطاء فيتامين B12 مدى الحياة + إجراء تنظيف 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 بأمبولة تحوي ١٠٠٠مغ (١مغ) كجرعة تحميل يومياً لمدة أسبوع , وتراقب النتائج بارتفاع الشبكيات في اليوم ٦-٧ فإذا حدثت استجابة نكمل العلاج بأن نعطي ٣ أيام في الأسبوع لأسبوعين ثم كل أسبوع لمدة شهر ثم كل شهر مدى الحياة.
- يتم مراقبة العلاج على الشكل التالي:
- ارتفاع الشبكيات في اليوم ٦-٧ .

- يتلونها ارتفاع الخضاب وانخفاض MCV و MCHC.
- إن تأخر الاستجابة السابقة يستدعي نفي وجود عوز حديد مرافق , أو خبائثة 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 (٣-٦) أشهر.
- يجب الانتباه إلى نقص البوتاسيوم لأنه في سياق المعالجة — 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 إعطاء بحذر وخاصة عند المسنين المعرضين لقصور القلب الاحتقافي , 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 ٤ 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 الجدول (٦).

غذائي (السبب الرئيس)	مرض:
نقص الوارد:	• الأمراض الدموية المترافقة مع زيادة إنتاج الحمر كانهلال الدم. • الخباثات مع تزايد التقلاب الخلوي. • الأمراض الالتهابية. • الأمراض الاستقلابية مثل بيلة الهيموسيتين. • نقص الوارد بسبب نقص الشهية (القمة): • الأمراض المعدية المعوية كاستئصال المعدة الجزئي وداء كرون والداء الزلاقي.
• تقدّم السن. • تدني الحالة الاجتماعية. • في المجاعات. • الإفراط في تناول الكحول.	• الخباثات. • فرط الاستهلاك: • فيزيولوجي : • الحمل. • الارضاع. • الخداج.
• الخباثات. • فرط الاستهلاك: • فيزيولوجي : • الحمل. • الارضاع. • الخداج.	• سوء الامتصاص: • يحدث في أمراض الأمعاء الدقيقة لكن تأثيره أقل مقارنة مع العوز الناجم عن القمة. • الأدوية المضادة للفولات: • مضادات الصرع كالفينوثئين البريميدون. • الميتوتركسات. • بريميتامين. • تري ميتوبريم.

الجدول (٦) أسباب عوز الفولات

المظاهر السريرية Clinical features:

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

الاستقصاءات Investigations:

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

المعايير الدموية :

يعاير مستوى الفولات في المصل أو في الكريات الحمراء بواسطة تقانة النظائر المشعة أو بطرق مناعية، أما الطرق المجهرية المستخدمة سابقاً فإنها قد تعطي إيجابية كاذبة لدى العلاج بالصادات، وتبلغ 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).

استقصاءات أخرى:

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

علاج عوز الفولات :

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، وتوصي العديد من المراجع بإعطاء حمض الفوليك وقائياً خلال

الحمل، ورغم ذلك لا يزال موضوع تأمين الحاجة المتزايدة من الفولات خلال الحمل عبر تناول غذاء غني بالفولات أو عبر إغذية حمض الفوليك موضع نقاش؛ 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 5 ملغ أسبوعياً كافية.

- فقر الدم اللاتنسجي (AA) Aplastic Anemia

يتصف فقر الدم اللاتنسجي بنقص الخلايا الشامل في الدم المحيطي المترافق مع نقص خلوية النقي الشامل (السلسلة المحببة ، السلسلة الحمراء وسلسلة النواءات) معدل الحدوث ٥ / ١٠٠٠٠٠ في USA ، وهو نادر الحدوث في السنة الأولى من العمر مع ارتفاع معدل حدوثه بين ٢٠ - ٦٠ سنة .

السبببات :

- مجهول السبب - تشكل نصف الحالات وتشخص بالإستبعاد والنسبة بين ٤٠% - ٧٠% .

- الأدوية السامة: أملاح الذهب، الكلورامفينيكول - وهو الدواء الأكثر تسبباً، الفينيل بوتازون، السلفوناميدات ، و مضادات الاختلاج.
- المبيدات العضوية الحشرية التي تحتوي البنزون ومركبات الكربون ثلاثية الكلور .

- التعرض للأشعة: تعتمد على الجرعة الشعاعية.

- الأخمج : التهاب الكبد الفيروسي خلال الأسابيع القليلة التالية للخمج وحتى الثمانية أشهر الأولى للالتهاب، والأكثر تواتراً هو التهاب الكبد من نمط NonA NonB ، non C . مدة البقاء الطويلة لا تتجاوز ١٠% كما أن

الإصابة بالفيروس المضخم للخلايا وداء وحيدات النوى الخمجي لها علاقة بفقر الدم اللاتنسجي الخمجي.

قد يترافق التدرن مع نقص عناصر الدم المحيطي لكن عادة ما يبقى نقي العظم سوي التنسج.

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

- ورم التوتة (تيموما) وخاصة نقص تنسج الحمر

- MDS.

- فقر الدم اللاتنسجي الوراثي :

(١) فقر دم فانكوني : يتطور خلال السنوات العشرة الأولى من الحياة يترافق مع تصبغ الجلد + نقص تنسج الكلوي أو الطحالي والإبهام ناقص أو صغر حجم الرأس والتخلف العقلي . كما يزداد عند هؤلاء المرضى معدل حدوث الابيضاض النقوي الحاد وقد يترافق مع اضطرابات صبغية.

(٢) فقر الدم اللاتنسجي العائلي .

الفيزيولوجيا الإمرضية :

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 .

المظاهر السريرية :

النزف الدموي - نقص الصفائح، كدمات، أو نمشات أو رعافإلخ.

الوهن والتعب نتيجة فقر الدم ، الإنتان التنفسي العلوي والتهاب النسيج الخلوي.

الفحص الفيزيائي :

شحوب - فرفريات - نزوف جلدية أو مخاطية - ضخامة طحالية غير شائعة - اعتلال العقد اللمفاوية نادر الحدوث .

الموجودات المخبرية :

الدم المحيطي :

- (١) الحمر تكون سوية الحجم والصباغ وقد يحدث كريات كبيرة الحجم .
- (٢) الشبكيات ناقصة .

الشبكيات المصححة هي نسبة الشبكيات المئوية $\times \left[\frac{\text{HCT المريض}}{\text{HCT الطبيعي (45\%)}} \right]$

وهي تعكس بدقة تنسج السلسلة الحمراء .

- (٣) قلة العدلات والوحيدات .
- (٤) اللمفاويات تقريباً طبيعية .
- (٥) الصفائح ناقصة العدد .
- (٦) يرتفع حديد المصل مع نقص السعة الرابطة للحديد .

خزعة نقي العظم :

زيادة اللمفاويات والخلايا البلازمية والعناصر الباقية قليلة .

زيادة في الخلايا الشحمية ومخزون الحديد، انظر الشكل (١١) .

التشخيص التفريقي: تميز فقر الدم اللاتنسجي عن باقي الأمراض الأخرى

المترافقة مع نقص عناصر الدم، عسر تنسج النقي MDS ، الورم النقوي

المتعدد MM ، الالبيضاض اللمفي الحاد ALL، البيلة الخضابية الليلية

الإنشائية PNH.

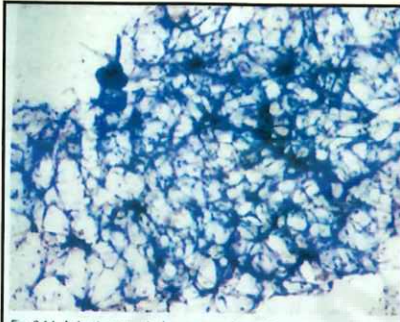


Fig. 6.14 Aplastic anaemia: low power view of bone marrow fragment showing severe reduction of haemopoietic cells and an increase in fat spaces.



Fig. 6.15 Aplastic anaemia: trephine biopsy of posterior iliac crest shows gross hypocellularity with replacement by fat.

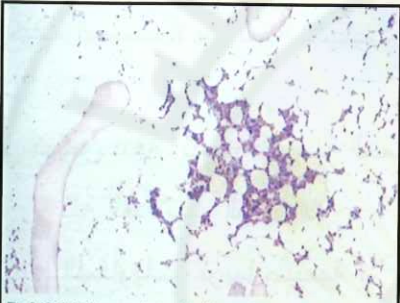


Fig. 6.16 Aplastic anaemia: trephine biopsy shows some haemopoietic cellular foci in an otherwise grossly hypocellular marrow.

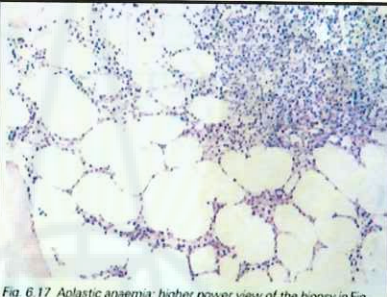


Fig. 6.17 Aplastic anaemia: higher power view of the biopsy in Fig. 6.16, showing grossly hypocellular marrow with a remaining lymphoid follicle in the upper right field.

الشكل (١١) خزعة العظم في فقر دم اللامصنع

الإنذار:

٢٥% من المرضى يعيشون أربعة أشهر أو أقل. ٢٥% من المرضى يعيشون من ٤ - ١٢ شهراً. ٣٥% من المرضى يعيشون أكثر من سنة واحدة. في حين أنه من ١٠-٢٠% يشفون جزئياً أو كلياً. معدل الوفيات حوالي ٧٠%، ومتوسط البقاء اثنا عشر شهراً.

الاختلاطات:

يتطور فقر الدم اللاتنسجي من بيلة خضابية ليلية انتيائية بنسبة ٥-١٠% . في حين يتطور لديهم PNH بنسبة ٢٥% أو أكثر . تزداد خطورة الخبثة بنسبة ٥,٥%.

يحدث MDS أو ALL أكثر عند المرضى الذين تلقوا معالجة كابطة للمناعة مقارنة مع الذين عولجوا بزرع نقي العظم .

المعالجة:

معايير عامة:

١- ينبغي تجنب التعرض للزحام والاتصال بالأشخاص المعروف لديهم أخصاباً معينة إذا كانت المحببات أقل من ٥٠% ميكرولتر ، أما الأشخاص الذين هم على اتصال مع المريض فينبغي عليهم غسل الأيدي كاملة بواسطة صابون مضاد للجراثيم.

٢- يجب استخدام موس الحلاقة الكهربائية.

٣- ينبغي تجنب الحقن العضلية.

٤- يجب منع النزف الطمئي بواسطة عوامل منع الالباضة (حبة أو حبتين).

٥- يفضل تجنب إجراء نقل الدم قدر الإمكان لمريض مرشح لإجراء زرع النقي، وفي حال الضرورة ينبغي أن تشع مشتقات الدم وتفصل بشكل نهائي من الخلايا البيض.

نقل الصفائح أقل من ١٠.٠٠٠-٢٠.٠٠٠ /مل وعند النزوف.

٦- المعالجة بالصادات واسعة الطيف، بعد تحديد أسباب الخمج وذلك بإجراء زرع الدم، البول، البلعوم، الإصابات الجلدية.

٧- تنزع القثطرة أو الكانيولا وتأخذ مسحات للزرع إذا كانت مشبوهة.

٨- إعطاء العوامل المحرصة لتكون الدم: MG-SCF ، الأندروجينات (غير المرشحين لزراعة النقي بعد فشل كابطات المناعة).

زرع النقي:

هي المعالجة المنتخبة للمرضى دون الأربعين وذلك من معط شقيق مطابق HLA.

كابتات المناعة:

- الغلوبولين المضاد للتوتة (ATG) , وخاصة لدى المرشحين لزرع النقي.

الآلية غير معروفة بشكل نهائي فقد تكون عن طريق وقف عمل الخلايا الكابتة للمناعة.

- الاستجابة الكلية ٥٠%.

- الاستجابة كاملة ٣٠%.

الجرعة : ١٠ - ٢٠ ملغ / كغ من وزن الجسم لمدة ثمانية أيام يسرب لأكثر من ٤ - ٦

ساعات في محلول ملحي. مع إعطاء الكورتيزون ٤٠ ملغ / م٢ لمدة أسبوعين .

فاقات الدم الانحلالية Hemalytic Anemias

تعيش الكريات الحمر ٩٠-١٢٠ يوماً في الدم المحيطي، يمكن لبعض الاضطرابات الدموية أن تقصر من عمر الكريات الحمر، حيث غالباً ما تؤدي إلى فقر دم إذا كان نقي العظم غير قادر على استرجاع نشاطه بشكل كافٍ .

الاضطرابات المرافقة لفاقات الدم الانحلالية تعرف بشكل عام بأنها ناجمة عن التخرّب المبكر للكريات الحمر.
القصة السريرية:

مهمة في فقر الدم الانحلالى وكذلك الفحص السريري 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، تصدّف ضخامة الطحال بدرجات مختلفة، بينما هناك طيف واسع من الموجودات السريرية تترافق مع فاقات الدم الانحلالية كل بحسب نمطه.

الفحوص المخبرية:

- تتضمن معايير الانحلال:

- (١) ارتفاع الشبكيات
- (٢) ارتفاع LDH
- (٣) انخفاض الهابتوغلوبين
- (٤) 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.

- كلا الآليتين (الانحلال داخل وخارج الأوعية) يؤديان إلى زيادة تقويض الهيم وبالتالي زيادة تشكيل البيلروبين اللامباشر، وهذا قد يؤدي لظهور اليرقان سريرياً إذ يظهر عندما يتجاوز مستوى البيلروبين المصلي ٢ ملغ /دل، يجب الانتباه إلى أن البيلروبين اللامباشر يرتفع في متلازمة جالبرت بسبب خلل في ربط البيلروبين في حال لا يوجد انحلال.

- في مرض الانحلال الدموي لا يتجاوز البيلروبين اللامباشر ٥ - ٥ ملغ /دل مطلقاً إلا إذا كانت وظيفة الكبد مضطربة.

- مستوى الأنزيمات المصلية وخاصة نازعة الهيدروجين اللبنية (LDH) قد يكون مفيداً في تشخيص ومراقبة الانحلال وذلك في حال غياب الأذية النسيجية في الأعضاء الأخرى. وخاصة النظير LDH 1-2 فهما أكثر نوعية للكريات الحمر ولكنهما ليسا نوعين للانحلال. AST قد ترتفع نوعاً ما بينما لا يرتفع ALT أبداً.

- الهابتوغلوبين: هو α غلوبين، يوجد بتركيز مرتفعة في البلازما (1 غ/ل). يرتبط بقوة وبشكل نوعي إلى الغلوبين في الهيموغلوبين. معقد هيموغلوبين هابتوغلوبين تتم تصفيته خلال دقائق من قبل جهاز البلعمة الوحيد.

- وهكذا فإن مستوى الهابتوغلوبين ينخفض أو ينعدم في المصل عند حدوث الانحلال الدموي الهام في الأنسجة أو داخل الأوعية.

- يجب الأخذ بعين الاعتبار حقيقة انخفاض تركيب الهابتوغلوبين في حال قصور الخلية الكبدية. بينما يزداد تركيبه في الآفات الالتهابية.

انحلال الدم داخل الأوعية: Intravascular hemolysis:

غير شائع حيث يؤدي إلى تحرير الهيموغلوبين داخل البلازما، لذلك يزداد مستوى هيموغلوبين البلازما.

- 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 إمتصاصها فإن الهيموغلوبين يظهر في البول.

- يتم تقويض الهيموغلوبين في الأنسجة بينما حديد الهيم يرتبط ببروتينات المخازن على شكل فريتتين وهيموسيدرين.

- يكتشف هيموسيدرين البول بتلوين أزرق بروسيا وهو يشير إلى أن كمية هامة من الهيموغلوبين الحر الجائل قد تمت تصفيته عن طريق الكلى. تظهر بيلة الهيموسيدرين لأسابيع بعد توقف البيلة الخضابية.

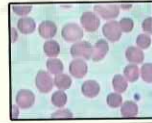
- البيلة الخضابية: تشير إلى انحلال شديد داخل الأوعية ويجب تمييزها عن البيلة الدموية Hematuria (وهنا تظهر الكريات الحمر بفحص البول) وعن الغلوبين العضلي Myoglobin الناجم عن انحلال الألياف العضلية Rhabdomyolysis وفي تلك الحالات الثلاث يكون تفاعل البنزيدين في البول Benzidine Reaction إيجابياً.

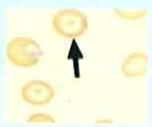
التقييم	داخل الأوعية	خارج الأوعية
١- الدموي		
اللطخة المحيطية	تعدد الاصطباغ كريات مجزأة (شكل الخوذة)	تعدد الاصطباغ مكورة
تعداد الشبكيات	↑ مرتفع	↑ مرتفع
فحص بزالة النقي	فرط تنسج السلسلة الحمر	فرط تنسج السلسلة الحمر

٢- البلازما		
البيلروبين	ارتفاع اللامباشر	ارتفاع اللامباشر
الهابتو غلوبين	معدوم	معدوم أو منخفض
هيمو غلوبين البلازما	مرتفع ↑ ط	طبيعي أو ↑
LDH	مرتفع ↑ ط (متفاوتة)	مرتفعة ↑ (متفاوتة)
٣- البول		
بيلروبين	0	0
هيموسيدرين	+	0
هيمو غلوبين	في الحالات الشديدة	0

جدول (٧) تقييم الانحلال مخبرياً

- اللطاخة المحيطية: قد تكون مهمة لتأكيد الانحلال وربما سبب الانحلال كما هو مبين في الجدول (٨). والأهمية تعود لشكل الكريات الحمر من جهة وإلى الموجودات المشيرة للانحلال من جهة أخرى.
- يشير تعدد الاصطباعات إلى الكريات الحمر باكرة النضج (الشبكيات).
- تشير الكريات الحمر المكورة إلى تكور الكريات الوراثي أو فقر الدم الانحلالي المناعي الذلكتي AIHA.
- يشير تجزؤ الكريات الحمر إلى HUS-TTP - أذية ميكانيكية داخل الأوعية كالصمامات الصناعية أو إعتلالات الأوعية الدقيقة .

الشكل	السبب	المتلازمات
١- تكور الكريات 	فقد جزء من الغشاء	تكور الكريات الوراثي فقر الدم الانحلالي المناعي الذلكتي

اضطرابات الهيموغلوبين مثل: تالاسيميا هيموغلوبين C-S... إلخ أمراض الكبد	زيادة نسبة مساحة سطح الكريات الحمر إلى الحجم	٢- الكريات الهدفية 
اعتلال الأوعية الدقيقة ، الدسامات الصنعية	تمزق الغشاء الرضي	٣- الكريات المجزأة 
متلازمات الخلية المنجلية	تكوثر الخضاب S	٤- الكريات المنجلية 
الداء الكبدي الشديد (فقر دم بالخلايا المشوكة)	شدوذ في ليبيدات الغشاء	٥- الكريات الشائكة 
داء الرصاصات الباردة، MM	وجود الغلوبولينات المناعية وحيدة النسيلة	٦- ارتصاص الكريات 
الهيموغلوبين غير المستقر - التعرض للمؤكسدات	ترسب الهيموغلوبين	٧- أجسام هنز 

الجدول (٨) دور شكل الكرية الحمراء في تشخيص فقر الدم الانحلالي

- تقوم الخلايا البالعة بإزالة الكريات الحمر المنحلة من الدم المحيطي وخاصة الموجودة في الطحال والكبد (انحلال خارج الأوعية) أو داخل الأوعية (الانحلال داخل الأوعية).

- يمثل فقر الدم الانحلالي نسبة 5% من كل فاقات الدم

- يزداد خطر الموت الكلي المنخفض، عند كبار السن ومرضى الآفات القلبية الوعائية .

تصنيف فاقات الدم الانحلالية وأسبابه:

يوجد أكثر من 200 سبب لفقر الدم الانحلالي ، انظر الجدول (٩) الذي يصنف هذه الاضطرابات حسب علاقتها بالكريات الحمراء:

خلل أنزيمي	شذوذات داخل الكرية الحمراء
اعتلال الخضاب	
تكرور الكريات الوراثي... إلخ	شذوذات غشاء الكرية الحمر
فقر الدم بالخلايا المهمازية Spur	
البيلة الخضابية الليلية الاشتدادية	
فرط طحالية	شذوذات خارج الكرية
أضداد مناعية	
الانحلال باعتلال الأوعية الدقيقة	
الإنتانات ، السموم ... إلخ	

الجدول (٩) تصنيف فاقات الدم الانحلالية

ولكننا سنركز على الأنماط الرئيسية و تشمل :

- (١) الانحلال خارج الأوعية
- (٢) الانحلال داخل الأوعية

- الانحلال خارج الأوعية :

أ- الاضطرابات الوراثية: وهي تتعلق بالكرية الحمراء وغشائها والأنزيمات بداخلها أو اعتلال الخضاب.

ب- الاضطرابات الانحلالية المكتسبة: حيث يسببها ما يلي: الاضطرابات المناعية، الأدوية، المواد السمية، الجهد الفيزيائي والأخماج. وتحدث المشكلة خارج جسم الخلية في الغشاء (AIHA) وهذا يعود لوجود أضداد مناعية ذاتية تتفاعل مع الغشاء الخلوي ولذلك تتميز هذه الآفات بإيجابية اختبار كومبس المباشر .

ج- فقر الدم الانحلالي المناعي الذلكتي Auto Immune Hemolytic Anemia وتكون الكريات الوراثي يصنفان على أنهما انحلال دموي خارج الأوعية. لأن الكريات الحمر تنفوض في الجهاز الشبكي البطاني وخاصة الطحال.

- الانحلال داخل الأوعية يحدث في :

- ١- الصمامات القلبية الصناعية
 - ٢- عوز خميرة غلوكوز 6 فوسفاتاز (عوز G-6-P-D)
 - ٣- التخثر المنتثر داخل الأوعية DIC
 - ٤- فرغرية نقص الصفيحات الخثرية TTP
 - ٥- البيلة الخضابية الليلية الانتانية PNH
- يعود السبب في فقر الدم الانحلالي في الحالات الثلاثة الأخيرة أي TTP , HUS , DIC , لاعتلال الأوعية الدقيقة وفي هذه الحالات الثلاثة مع البيلة الخضابية الليلية الانتانية يحدث الانحلال داخل الأوعية.
- ملاحظة: إن نقص الصفيحات المترافق مع فقر دم إيجابي اختبار كومبس يسمى متلازمة إيفانس Evans Syndrome .

تبدلات LDH والهبتوغلوبين المصلية تعتبر من الاختبارات العامة الأكثر حساسية .

إن هذه المعايير لا تعتبر نوعية للتشخيص .

- المعالجة والعناية الطبية :

* يجب الانتباه إلى وجود أكثر من 200 نمط من فاقات الدم الانحلالية وكل نمط يحتاج إلى معالجة نوعية خاصة، ولذلك سنناقش بعض مظاهر العناية الطبية التابعة للحالات الغالبة من فاقات الدم الانحلالية:

- نقل الدم Transfusion Therapy:

يجب تجنب نقل الدم في فقر الدم المناعي الذلكتي مالم تكن الحاجة إليه ماسة (أي للمحافظة على الحياة أو عند بعض المرضى المصابين بأفات قلبية إكليلية.و إذا وضع استطباب نقل الدم، فإننا نستعمل الدم الأقرب إلى المطابقة، لأن المطابقة وإجراء التصالب Cross matching صعب وهنا يكون خطر الانحلال داخل الأوعية مرتفعاً في حالة نقل الدم غير المطابق ولكن درجة الانحلال تعتمد على سرعة إعطاء الدم، ولذلك ينصح بنقل وحدة كريات حمر مركزة ببطء بحدود ثلاث ساعات لتجنب تخرب الكريات الحمر السريع وبالتالي تخفيف هذا الاختلاط .

- وقف الأدوية: وخاصة البنسلين ومشتقاته والأدوية المؤكسدة مثل مركبات السلفا.

- تجنب الغول ومشتقاته في عوز G-6-PD

- إعطاء مركبات حمض الفولي وخاصة في الانحلالات المزمنة.

- مركبات الكورتيزون تعطى في فقر الدم المناعي الذلكتي AIHA

- إعطاء الغلوبولينات المناعية وريدياً (IGg) قد يكون مفيداً في AIHA ولكنه مؤقت وعابر.

- المعالجة بمركبات الحديد: تستطب في انحلال الدم داخل الأوعية الشديد وخاصة في حالة البيلة الخضابية المستمرة وهذا يتم بعد إثبات تشخيص عوز الحديد لأن مخازن الحديد تزداد في انحلال الدم بشكل عام وإعطاء الحديد مضاد استطباب فيما عدا ذلك .

- استئصال الطحال: Splenectomy

- يمكن أن يكون الخيار العلاجي الأول كما هو الحال في تكور الكريات الوراثي .
- في فقر الدم المناعي الذلكتي عند فشل الإجراءات الأخرى أو اعتداد على السيتروثييدات القشرية.
- فرط نشاط الطحال كالتلاسيميا الكبرى.
- غير مستطب في بعض الاضطرابات الانحلالية مثل فقر الدم الانحلالي بالراصات الباردة.

_ الإستشارات: إستشارة اختصاصي بأمراض الدم مهمة لتحديد التشخيص ونمط المعالجة.

_ الحمية الغذائية Diet: مهمة في بعض الاضطرابات الانحلالية فقط مثل عوز G6-PD حيث يجب تجنب الفول ومشتقاته و المؤكسدات الدوائية والغذائية الأخرى.

المتابعة :

- مراقبة :

- خضاب الدم
- تعداد الشبكيات
- LDH
- البيلروبين اللامباشر
- الهابتوغلوبين

إذاً هي المعايير التي تقرر مدى الاستجابة للمعالجة .

- مراقبة بيلة الهيموسيدرين وبيلة الخضاب في البول يقيم مدى استجابة فقر الدم الانحلالي داخل الأوعية للمعالجة.
- عدم نقل الدم إلا في حالات خاصة ومستطبة.
- إعطاء حمض الفولي بشكل مستمر.
- إعطاء الحديد في انحلال الدم داخل الأوعية.
- تخفيض المعالجة بالسيترونيئات القشرية (البريدلون) وسحبه بشكل تدريجي.
- معالجة السبب الأساسي لانحلال الدم .

الإنذار :

يعتمد الإنذار في فاقات الدم الانحلالية على السبب الأساسي وإمكانية معالجته.

تثقيف المريض: Patient Education: يجب أن يتقن المريض ليكون قادراً على تحديد أعراض وعلامات الانحلال عند تكرره لمراجعة الطبيب مباشرة .

فاقات الدم الانحلالية الوراثية

Inherited Hemolytic Anemias

يعود سببها إلى خلل وراثي غير ولادي، في المكونات الرئيسة الثلاث للكريّة الحمراء: الغشاء والأنظيمات والهيموغلوبين. هذه الشذوذات معروفة على المستوى الصبغي المورثي genomic level.

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- شذوذات الخضاب: Hemoglobinopathies وتشمل:

- التالاسيميا The Thalassemias

- فقر الدم المنجلي Sickle cell Anemia

- الخضابات الشاذة الأخرى: كالخضاب H غير الثابت

ج- الاضطرابات الخمائرية:

- عوز خميرة PD -G-6

- عوز خميرة البيروفات كيناز Pyrovate Kinase Deficiency

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

تكور الكريات الوراثي: Hereditary Spherocytosis

يعتبر تكور الكريات الوراثي HS من أكثر فاقات الدم الانحلالية الوراثية شيوعاً في أوربا وهو يورث وراثته صبغيّة 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.... إلخ.

- عدم وجود قصة عائلية في ٢٠% من الحالات يقترح الوراثة الجسمية المتنحية أو الطفرة العفوية.

- عوز بروتين Spectrine الغشائي موجود في كل الحالات تقريباً.

- نسبة الحدوث بحدود ١ لكل ٥٠٠٠ شخص.

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

- يعطي عوز البروتين α -Spectrin أعراضاً أخف في الشكل السائد من عوز البروتين β 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 البيروبين وتعداد الشبكيات قد يكونان طبيعيين أو زائدين قليلاً.
- يظهر تكور الكريات الوراثي النموذجي بفقر دم خفيف عند الولادة ثم ضخامة طحال ويرقان خفيف ثم تزداد شدته مع العمر.
- ٢٠-٣٠% 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.
- ٦٠-٧٥% لديهم فقر دم متوسط مع ارتفاع أكبر في الشبكيات والبيروبين اللامباشر، وقد يحتاجون لنقل دم متكرر، يتم كشفهم في الطفولة أو الولدان.
- ٥% حالات شديدة: تتميز بفقر دم شديد معتمد على نقل الدم، يرقان شديد وهو ذو وراثة متنحية غالباً.
- ضخامة الطحال تشاهد في أكثر من ٧٥% من المرضى، ولكن لا يوجد ارتباط عادة ما بين حجم الطحال وشدة المرض.
- فقر الدم الشديد المعتمد على نقل الدم: يمكن مشاهدته وهو يستفيد على استئصال الطحال وهذا غالباً ما يكون من النمط متماثل اللواقح .

التشخيص:

- يجب أن يميز عن فقر الدم الانحلالي المناعي الذلكتي الذي يتميز باختبار كومبس المباشر الإيجابي.
- القصة العائلية مع أو بدون استئصال الطحال مفيدة.
- تشاهد الكريات الحمر المكورة أيضاً في انحلال الدم الناتج عن ضخامة الطحال في مرضى تشمع الكبد، الأخماج بالكلوستريريديوم Clostridial

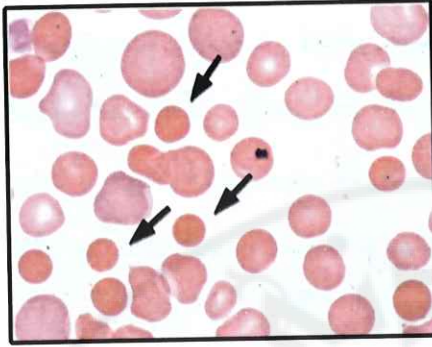
Infection وبعض لدغات الأفاعي وأحياناً في بعض فاقات الدم الانحلالية الأخرى وخاصة عوز G-6-PD.

الإختلاطات:

- النوب اللاتسجية النقية المسببة عن الخمج بحمة Parvovirus
- عوز حمض الفولي المؤدي لمظاهر فقر الدم العرطل
- ازدياد الانحلال أثناء الأخماج
- 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.

المظاهر المخبرية:

- فقر الدم : مختلف من حالة لأخرى .
- ارتفاع الشبكيات
- اللطاخة المحيطية: كريات مكورة غائبة الشحوب المركزي شكل (١٢)
- المناسب الكريوية: ارتفاع MCHC في ٥٠% من المرضى وهو المنسب الأكثر فائدة وهو يعكس نقص الغشاء وتجفاف الكرية الحمراء.
- لا يتغير شكل نسبة الكريات المكورة بعد استئصال الطحال MCV غالباً طبيعى أو منخفض قليلاً.



الشكل (١٢)

داء الكريات

المكورة الوراثي

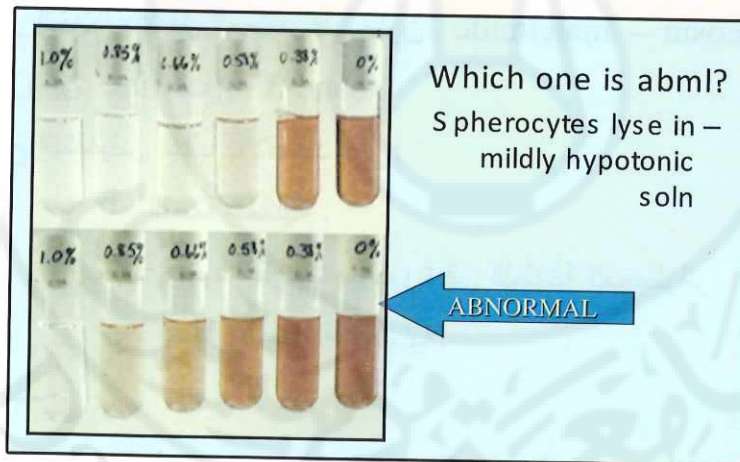
- ارتفاع معايير الانحلال الدموي.
- ازدياد الهشاشة الحلوية وهي تعتمد على انخفاض مساحة السطح إلى نسبة حجم الكريات الحمر المكورة .
- الهشاشة الحلوية تزداد بشكل شديد عند الحضان بمحم بدرجة حرارة ٣٧° م لمدة أربع وعشرين ساعة ولكن الكريات الطبيعية تزداد هشاشتها قليلاً وهذا هو الاختبار الأفضل.
- مقياس الخلايا بالتدفق المعتمد على ملون Eosin - maleimide يظهر عوز البروتين band-3 , spectrine.
- 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 ولكن بقيا الكريات الحمر تبقى قصيرة وينقص نسبة ارتفاع الشبكيات والبيروبيد إلى الحد الأعلى للطبيعي

وذلك خلال عدة أيام، ولكن لا يتغير الشكل الكروي أو MCH. 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 ٤-٦ 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.

Osmotic fragility test



الشكل (١٣) اختبار الهشاشة الحلولية

- مخاطر استئصال الطحال: الخمج والنزف في موضع العمل الجراحي، كثرة البيض والصفائح وبالتالي حوادث خثرية وريدية وشريانية.

داء الكريات الإهليلجي الوراثي والأمراض المتعلقة بها

Hereditary Elliptocytosis (HE) and Related disorders

تصيب حوالي ١ لكل ٥٠٠٠ حالة من الناس وهي تشبه تكور الكريات الوراثي ويورث وراثته جسمية سائدة وتقسم إلى ثلاث مجموعات :

- أ- داء الكريات الإهليلجي مع كريات إهليلجية
 - ب- داء الكريات الإهليلجي مع كريات مكورة أو بيضوية
 - ج- داء الكريات الإهليلجي مع كريات فاعرة
- الأمراض الرئيسية هي خلل في بروتين Spectrin وهو الذي يؤثر في شدة الانحلال.

- يوجد في جنوب شرق آسيا نمط من داء الكريات البيضوي يحوي خبناً deletion في البروتين ٣ يجعل غشاء الكرية الحمر مقاوماً للملاريا .
- تتظاهر الغالبية العظمى بانحلال خفيف يتظاهر بفقر دم خفيف والشبكيات أقل من ٤٪، انخفاض مستوى الهابتوغلوبين.
- تتميز بأنها مقاومة للملاريا.

ولكن هناك طيف واسع من التظاهرات السريرية تتضمن: الحامل الصامت: وهو طبيعي سريريا ومخبرياً والشكل الشائع يتضمن انحلالاً خفيفاً وهو النمط الغالب.

بينما الشكل الشديد غالباً من نمط متماثل اللواقح قد يترافق بضخامة طحال.

التشخيص:

يعتمد على:

- ١- اللطاخة المحيطية.
- ٢- النمط المورثي: مثل طفرة الفاسبكترين أو طفرة band.

٣- علامات الانحلال مالم يكن فقر الدم موجوداً وهي: ارتفاع LDH، والبيرومين اللامباشر وانخفاض الهابتوغلوبين. يمكن مشاهدة الكريات الإهليلجية حتى ٥% من الأشخاص الطبيعيين أو الاضطرابات الدموية الأخرى، لذلك يجب الانتباه لهذه الحالات. حتى في حالة عوز الحديد، التالاسيميا، تليف النقي، عسر تنسج النقي، وفقر الدم كبير الكريات العوزي.

- ١٠-١٥ ٪ يبدي انحلالاً متوسطاً أو شديداً
- يتصلح الانحلال باستئصال الطحال ويعطى حمض الفولي.
- الهشاشة الحولية طبيعية عادة ولكن يمكن أن تكون زائدة خاصة عند المرضى الذين لديهم انحلال صريح .
- بقية أنماط هذه الزمر المرضية متشابهة.

فاقات الدم الانحلالية المتعلقة بخلل أنزيمي داخل الكريات الحمر: Related to Red cell Enzyme Defects Hemolytic Anemias

تتظاهر هذه المجموعة المرضية سريرياً بـ:

- نوب انحلالية بعد تناول المؤكسدات
- فقر دم انحلالي مزمن (فقر دم وراثي غير تكور الكريات)
- الفوال : انحلال دم حاد بعد تناول الفول.
- ميثيموغلوبين الدم يصبح إيجابياً.
- يرقان بعد الولادة.

- الآلية المرضية : التعرض للمؤكسدات يؤدي إلى اضطراب بنية الهيموغلوبين، وتشكل أجسام هنز، يجعل الكريات الحمر أقل تشوهاً وانحلالاً داخل الطحال.

- الاضطراب الاستقلابي يمكن أن يؤدي لانحلال بآليات غير محددة.

عوز خميرة G-6-PD

Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency

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

- 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
- صنفت منظمة الصحة العالمية WHO المرض إلى عدة أصناف حسب عوز الخميرة وشدة الانحلال أهمها:
- ١- عوز الخميرة الشديد الفعالية: وهو أقل من ١٠% مع انحلال شديد حيث يعطي فقر دم انحلاي مزمن.
- ٢- عوز خميرة شديد: وهو يتضمن نقصاً شديداً ولكن سريرياً يتضمن نوب انحلال متقطع تترافق مع الخمج أو الأدوية والمواد الكيماوية مثل أصبغة الشعرو النافثلين.
- ٣- عوز متوسط إلى خفيف الفعالية اللانوعية: وهو ١٠-٦٠% من الطبيعي ويترج الانحلال من خفيف إلى متوسط حيث يعطي فقر دم متقطع خاصة عند التعرض للخمج أو الأدوية المؤكسدة أو الكيماوية.
- المؤكسدات موضحة في الجدول (٩)
- قد يطلق نوبة الانحلال فرط سكر الدم والحماض.

الفوال:

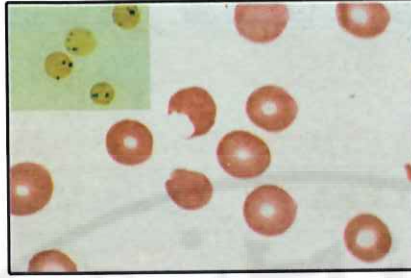
- يحدث انحلال دم خلال ساعات إلى أيام من هضم الفول ومشتقاته.
- يتغير لون البول نحو الأحمر أو الغامق وقد تحدث الصدمة إذا كان الانحلال شديداً
- يترافق بالآلام بطنية أو قطنية ويكون المريض شاحباً مع تلون الصلبتين بالأصفر.
- لا يتطور الانحلال لدى كل الأشخاص المصابين بعوز G-6-PD إذا تناولوا مشتقات الفول، لأن 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 للتحلل في عوز خميرة G-6-PD	
Chloroquine- Pamaquine - Primaquine	الأدوية المضادة للملاريا
Sulphamethoxazole – Sulphonamides	مركبات السلفا
Acetanilid	المسكنات
Nitrofurantoin	بعض الصادات
Nalidixic Acid	
Furazolidone	
Ciprofloxacin	
Niridazole	متفرقات
فيتامين K (الشكل الحلو بالماء)	
Doxorubicin	
زرقة الميتيلين	
Phenazopyridine	
Dapsone	

الجدول (٩) الأدوية المحدثة للتحلل في عوز خميرة G-6-PD

اللطخة المحيطية: تظهر خلايا معضوطة أو مجزأة شكل (١٤) - كريات حمر مكورة صغيرة زائدة الصباغ، أجسام هنز (قد لا تظهر بعد اليوم الأول من الانحلال لأنها تزال بفضل الطحال)، تزداد نسبة الشبكيات.



الشكل (١٤) اللطاخة المحيطية في عوز G-6-PD

التشخيص:

- يجب التفكير بعوز G-6-PD عند كل الأشخاص المنحدرين من أصل أفريقي أو متوسطي والذين تظاهروا بنوبة انحلال دموية. - معايرة فعالية أنزيم G-6-PD . ويفضل إذا كانت طبيعية أن تعالير بعد ٢-٣ 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 انحلاي مزمن.
- يجب تأمين إمالة جيدة في حال النوبة الانحلالية الحادة المترافقة بالبييلة الخضابية خشية حدوث القصور الكلوي الحاد مع تلون 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 ببقراقن 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.

فقر الدم الانحلالي غير مكور الكريات الوراثي

(Hereditary Nonspherocytic Hemolytic Anemia HNSHA)

- تشمل هذه المجموعة بعض أعواز الأنزيمات الاستقلابية بما فيها عوز G-6PD الشديد أحياناً، و يتراوح فقر الدم مابين شديد ومعاوض، حيث يكون اليرقان مزمناً 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 :

١- 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. فإنه يوجد شكل مكتسب يشاهد في فقر الدم المعند بالأرومات الحديدية وبعد المعالجة الكيماوية وفي الابيضاض الحاد وما قبل الابيضاض، ولكنه لا يصل إلى حد الانحلال.

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

٣- عوز **Triophosphate 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.

اعتلالات الخضاب الوراثية:

- يعتبر الخضاب من المكونات الرئيسة للكريات الحمر حيث يوجد بتراكيز مرتفعة بحيث يمكن أن يغير شكل الكرية الحمر أو يحدث تشوهاً يغير

لزوجتها اعتلال الخضاب الذي يحدث في البنية أو الوظيفة أو اضطراب
انتاج الهيموغلوبين

تركيب الخضاب:

- يتركب الخضاب من ٤ حلائل Tetramere من سلاسل الغلوبين متعددة
الببتيد

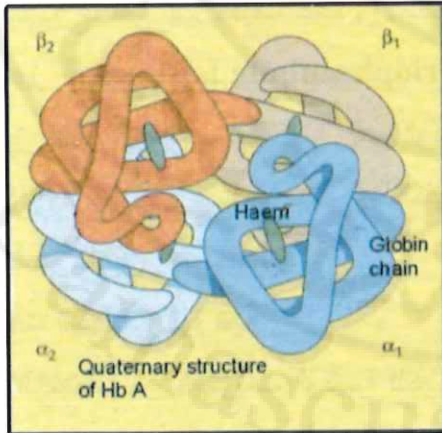
- للخضاب السوي ثلاثة أنماط

أ- الخضاب A: وهو الخضاب الكهلي يتألف من زوج من السلاسل ألفا
وزوج من سلاسل بيتا (α_2/β_2) تقدر نسبته بـ : ٩٦ - ٩٨ % الشكل
(١٥).

ب- يتكون الخضاب A2 من سلسلتين ألفا وسلسلتين دلتا (α_2/δ_2) وتشكل
نسبة ٢ - ٣ %

ج- يتكون الخضاب الجنيني F من سلسلتين ألفا و سلسلتين غاما γ
(α_2/γ_2) ويوجد بنسبة ضئيلة أقل من ١ % .

- يتحكم بتشكيل الخضاب المورثة α الموجودة على الصبغي ١٦ والمورثة
 β الموجودة على الصبغي ١١.



الشكل (١٥)
تركيب الخضاب

- إن الغلوبين ألفا α : قليل الحولية و يترسب ضمن الأرومات الحمر الباكرة
الغلوبين بيتاودلتا: إن الغلوبين β ينحل و يترسب بشكل متأخر معطياً أجسام
هنز في الكريات الحمر.

إن وظيفة الهيموغلوبين: نقل الأكسجين من الرئتين إلى الأنسجة وهذه تتعلق
بعدة عوامل من أهمها ألفة الخضاب للأكسجين مرتبطة بالعوامل التالية :

- انخفاض الـ PH: يخفض ولع الخضاب بالأكسجين.
- عندما يرتبط بالخضاب جزيء صغير جداً هو ثنائي فوسفور
الجليسرات: 2.3BPG (2.3-Bisphosphoglycerate) يخفض ولعه
بالأكسجين.

إن الخضاب HbA ذو ولع كبير بالارتباط بـ 2.3BPG , بينما الخضاب
HbF لا يرتبط بـ 2.3BPG ولذلك فإن الخضاب f ذو ولع كبير بالأكسجين.
ج- يرتبط الخضاب بأكسيد الآزوت nitric oxide بشكل قابل للعكس
وهذا يسهم في توسيع الأوعية.

- يبدأ تشكيل الخضاب F بالأسبوع السادس لدى الجنين بينما يبدأ الخضاب
الكهلي بالتشكل بالأسبوع ٣٨.
تصنيف اعتلال الخضاب:

يوجد خمسة أصناف كبيرة من اعتلالات الخضاب البنيوي فيما يلي :
I- اعتلالات الخضاب البنيوية: هو خضاب مع تبدل تسلسل الحموض
الأمينية مما يؤدي لاضطراب وظيفي أو الخصائص الكيميائية.

أ- تكوثر الهيموغلوبين الشاذ: الخضاب المنجلي (HbS)
ب- تبدل الألفة للأكسجين:

- ١- ألفة مرتفعة - احمرار الدم
- ٢- ألفة منخفضة - ازرقاق - فقر دم كاذب.

ج- يتأكسد الهيموغلوبين بسهولة:

- ١- الهيموغلوبين غير المستقر: فقر دم انحلاي ، يرقان
٢- الخضاب M: ميثيموغلوبين الدم يؤدي إلى الازرقاق

Cyanosis

II- التالاسيميا: خلل في التصنيع الحيوي لسلاسل الغلوبين:

- أ- تالاسيميا ألفا (α)
ب- تالاسيميا بيتا (β)
ج- تالاسيميا ألفا المنجلية وتالاسيميا بيتا المنجلية
III- الهيموغلوبين التالاسيمي المتنوع: هو خضاب شاذ بنيوياً ، يترافق مع مظهر تالاسيمي عرضي وتضم:

- الخضاب: HbE
- الخضاب الثابت Hb Constant Spring
- الخضاب: Hb Lepore
- IV- استمرار بقاء الخضاب الجنيني: HPFH- في الكهول
- V- اعتلال الخضاب المكتسب:

- (١) ميثيموغلوبين الدم بسبب التعرض للسموم
 - (٢) سلفهيموغلوبين بسبب التعرض للسموم Sulphemoglobin
 - (٣) كاربوكسي هيموغلوبين Carboxyhemoglobin
 - (٤) الخضاب H في الالبيضاض بالأرومات الحمر
 - (٥) ارتفاع الخضاب الجنيني F في حالات تأذي السلسلة الحمراء
- Erythroid Stress وعسر تنسج النقي.

أ- اعتلال الخضاب البنيوي Structural Hemoglobinopathy:

يحدث تبدل في تسلسل الحمض الأميني في سلسلة الغلوبين وهذا يؤدي إلى تغيير الخواص الفيزيولوجية للهيموغلوبين المتنوع وبالتالي إحداث شذوذات

سريرية مميزة، مثل الهيموغلوبين S: تبدل التكوثر أو تبدل الحلولية أو ألفة الارتباط بالأكسجين.

ب- متلازمات التالاسيميا:

تحدث بسبب الطفرات التي تعطل إنتاج أو انتساج غلوبين RNA الرسول وهذا يؤدي إلى اضطراب التصنيع الحيوي لسلاسل الغلوبين مما يؤدي إلى شذوذات في إنتاج سلاسل الغلوبين ويعمل على التخرب الباكر للكريات والأرومات الحمر.

ج- الهيموغلوبين التالاسيمي المتنوع: يعطي مظاهر تالاسيميا مشتركة.

ء- بقاء الهيموغلوبين الجنيني الوراثي HPFH:

Hereditary persistence of fetal Hemoglobin

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

(١) متماثل اللواقح Hbf = ١٠٠٪ يشبه التالاسيميا الصغرى.

(٢) مختلف اللواقح Hbf = ٢٠ - ٣٠٪ وغير عرضي .

هـ- اعتلالات الخضاب المكتسبة **Acquired Hemoglobinopathies**:

وهي تتضمن تعديلات على جزيء الهيموغلوبين بواسطة الذيفانات مثل ميثيموغلوبين الدم المكتسب :

Methemoglobinemia . وتصنيع الهيموغلوبين الشاذ مثل انتاج مستويات عالية من الخضاب f في حالات ما قبل الابيضاض والتالاسيميا ألفا α في الاضطرابات النقية التكاثرية.

طرق كشف اعتلال الخضاب:

١- رحلان الخضاب الكهربائي : وهي طريقة سهلة يمكن الاعتماد عليها مع ملاحظة أن الخضاب D,C,S له سرعة الترحيل نفسها في $PH=8.6$ ولذلك فهناك طريقة أخرى للترحيل بدرجة حموضة ٦.١ في دائرة السترات

ويوضح الجدول (١٠) نمط الرحلان الكهربائي في اعتلالات الخضاب الشائعة.

٢- إن المعايير الكمية للهيموغلوبين تكون غالباً غير مرغوبة: الخضاب A2 يرتفع بشكل متكرر في خلة التالاسيميا بيتا وينخفض في عوز الحديد.

- الخضاب الجنيني يرتفع في متلازمة HPFH وبعض متلازمات بيتا تالاسيميا، وفي حالات عرضية من تأذي السلسلة الحمراء أو عسر تنسج نقي العظم.

Condition	Hgb A	Hgb S	Hgb C	Hgb F	Hgb A2
Normal	95-98*	0	0	<1	<3.5
Beta thal minor	90-95	0	0	1-3	>3.5
Sickle cell trait	50-60	35-45	0	<2	<3.5
Sickle-beta(+) thal	5-30	65-90	0	2-10	>3.5
Sickle-beta(0) thal	0	80-92	0	2-15	>3.5
Sickle-Hgb C disease	0	45-50	45-50	1-8	<3.5
Homozygous sickle cell disease	0	85-95	0	2-15	<3.5

الجدول (١٠) رحلان الخضاب

- المعايير الكمية تصبح مطلوبة في:

أ- تمييز الخلة المنجلية .

ب- متلازمة التالاسيميا المنجلية .

ج- داء الخضاب SC .

- د- مراقبة تقدم المعالجة بتبديل الدم لخفض نسبة HbS الجائل بالدوران.
- ٣- المقايسة الوظيفية للخضاب المنجلي، الحلولية، إن الإلفة للأكسجين مهمة لأن بعض الخضابات ترحل مع الخضاب المنجلي S أو HbA في الوقت نفسه لذلك يعتبر اختبار رحلان الخضاب ناقصاً مالم تجر هذه المقايسة.
- تتضمن مقايسة التمنجل المثلى قياس الدرجة التي يصبح عندها الخضاب المنجلي غير حلول أو متجمداً كما عندما يكون منزوع الأوكسجين ويدعى اختبار الحلولية المنجلية.
- يكشف الخضاب غير المستقر (الهش) بترسيبه في الإيزوبروبانول Isopropanol أو بعد التسخين إلى الدرجة ٥٠° م.
- الألفة العالية للأكسجين والمنخفضة: تكتشف بواسطة المعايرة الكمية لضغط الأكسجين الجزئي الذي تصبح عينة الهيموغلوبين فيه مشبعة بالأوكسجين بنسبة ٥٠٪ ويسمى اختبار الأوكسجين 50 (P50 test).
- يجرى الإختبار المباشر لتحديد نسب الكاربوكسي هيموغلوبين والمتيموهيموغلوبين، بتقنية مقياس الطيف الضوئي Spectrophotometry.
- ٤- يتضمن التمييز الكامل الاختبار الذي يظهر تسلسل الحمض الأميني أو نسيلة المورثة الوحيدة gene cloning وتسلسلها وهذا متوفر من خلال تقنيات متعددة مثل PCR وغيرها مما يسمح بتحديد الطفرات الحادثة خلال أيام.
- ٥- يوضع التشخيص وشدوذاات التعداد الكامل بشكل أفضل بمعرفة تفاصيل القصة المرضية والفحص الفيزيائي والطاقة الدموية المحيطية - .

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 و التجفف يعود لارتشاح شاردة البوتاسيوم والكالسيوم للداخل وهذه التبدلات هي التي تعطي 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 و الكريات الحمر الملتصقة المتصلبة تسد أيضاً الأوعية الشعرية وتسبب الوريدات: في نقص تروية نسيجي، ألماً حاداً، وأذية عضوية نهائية تدريجية. و هذا الاضطراب الانسدادي هو الذي يسيطر على السير السريري للمريض الذي يتضمن حوادث ألم نقص التروية (النوب الألمية)، وسوء وظيفة بنقص التروية أو احتشاء صريح بنقص التروية في الطحال والجملة العصبية - الكبد - العظام والرتتين فالمثال النموذجي لهذا المرض هو فقر الدم المنجلي وهو حالة متماثلة للواقع 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 ٥٠٪ ليس لديهم أعراض.

- إن بعض الخضابات مثل HbD, HbC تعزز نوب التمنجل بينما بعضها الآخر مثل HbF تقلل من هذه النوب.

التظاهرات السريرية:

* فقر الدم الانحلالي : يتراوح الهيماتوكريت بين ١٥-٣٠٪، ارتفاعاً هاماً بتعداد الشبكيات. وقد يكون فقر الدم مفيداً أثناء نوب الانسداد الوعائي بسبب نقص اللزوجة. و نقص نسبة الشبكيات من خلال التثبط بالتقويم الراجع 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 قلبياً 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.

* العوامل المؤهبة: الإنتان، الحمى، الجهد الزائد، القلق، التبدلات الشديدة في درجة الحرارة، نقص الأكسجة، الأصبغة مفرطة التوتر.

- * الاحتشاء المجهري Microinfarction المتكرر يمكن أن يدمر الأنسجة ذات السرير الوعائي الدقيق التي تحرض التمنجل وهكذا نفس.
- نوب الاحتشاء الطحالي: تحصل خاصة في الأشهر ١٨-٣٦ من الحياة وتؤدي إلى ضمور الطحال مؤهبة للإنتان وخاصة بالرتويات.
- الانسداد الوريدي الحاد في الطحال (نوب تشطي الطحال) وهي نادرة الحدوث في الطفولة. وقد تحتاج لنقل دم إسعافي أو / و استئصال طحال لتجنب احتجاز النتاج الشرياني الكامل في أوردة الطحال المسدودة.
- انسداد الأوعية الشبكية العينية: تعطي نزفاً ، توعياً دموياً جديداً وانفكاك شبكية عرضياً.
- 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 والتهاباتها.
- 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، احتشاء الرئة النسيجي وهو يعكس تمنجلاً نسيجياً رئوياً محدثاً ألماً وسوء

وظيفة رئوية مؤقتة. ذات الرئة والاحتشاء الرئوي وهي الحالات الأكثر تواتراً أو ترافقاً. ترتبط حدوث هذه المتلازمة المتكررة مع بقيا منخفضة.
- ينذر الانخفاض الحاد في إشباع الأوكسجين الشرياني بسوء إنذار شديد لأنه يحرض نوب التمنجل بدرجة كبيرة. النوب الرئوية الحادة أو تحت الحادة وهذه تقود إلى ارتفاع التوتر الرئوي والقلب الرئوي، وهو سبب شائع للموت بشكل مرتفع عند البالغين.

المتلازمات المنجلية:

وهي ذات طيف سريري واسع الاختلاف. فبعض المرضى يبقون لا عرضيين حتى مرحلة الكهولة وأحياناً خلالها بينما يعاني آخرون من نوب متكررة تحتاج للاستشفاء منذ الطفولة البكرة. هناك خمسة أنماط من داء الخلة المنجلية على الأقل معروفة ومبينة على المنشأ: سنغال - كمرون - بنين - جمهورية إفريقيا الوسطى والهند ، أسوؤها من إفريقيا الوسطى بينما السنغال هو الأقل شدة.

- إن المرضى المصابين بتالاسيميا منجلية أو داء الخضاب HbE مع HbS يميلون للتعبير أعراض خفيفة، بينما داء الخضاب HbSC فهو من فاقات الدم المنجلية الشائعة الاختلاف، فهو يعطي فقر دم انحلالي خفيف بينما يعتبر مؤشراً كبيراً لتطور اعتلال شبكية أو نخر عظمي، وبشكل عام تشبه المظاهر السريرية فقر الدم المنجلي. وهناك خضابات متنوعة أخرى نادرة، تفاقم ظاهرة التمنجل.

● - خلة الخلية المنجلية Sick cell Trait:

- الخضاب HbS أقل من ٥٠%، تصيب ٨% من الأمريكيين الأفارقة. عادة غير عرضية. النوب الألمية وفقر الدم نادرة بشكل كبير .

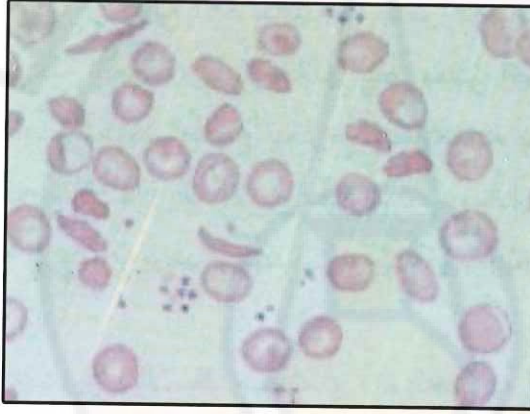
- إن البيلة الدموية غير المؤلمة Painless Hematuria: وغير شائعة ومميزة بشكل كبير، وتحدث غالباً في الذكور اليافعين ويعود ذلك إلى نخر الحليمات.

- يحدث الموت المفاجئ بعد جهد كبير بشكل أكثر.

التشخيص:

أ- فقر دم انحلالي

ب- اللطاخة المحيطية: وجود الخلايا المنجلية الشكل (١٦)



الشكل (١٦) اللطاخة المحيطية في الداء المنجلي

ج- يتأكد التشخيص برحلان الخضاب الكهربائي واختبار التمنجل.

- يوضع التشخيص في الطفولة عادة، لكن بعض المرضى من الحالات المتغايرة اللواقح لا تعطي أعراضاً حتى سن البلوغ، الحمل أو في المرحلة الباكورة للكهولة.

هـ- الاستشارة الوراثية العائلية (لأفراد العائلة) مهمة .

عوامل الخطورة المؤثرة على الحياة:

١- أكثر من ثلاث نوب ألمية بالسنة مع الاستشفاء.

- ٢- نقص عدلات مزمن.
- ٣- قصة تشظي الطحال أو متلازمة اليد - القدم.
- ٤- الهجمة الثانية من متلازمة الصدر الحاد.
- ٥- الحوادث الوعائية الدماغية.

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- الإماهة 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 متمائل اللواقح مع وجود متبرع مطابق.

مقاربة الاختلاطات:

- I- النوب الألمية:
 - ١- إماهة شديدة.
 - ٢- معالجة السبب المطلق كالإنتان.

٣- المسكنات المركنة تعطى بانتظام مع أو بدون مضخة مثل المورفين ٠.١-٠.٢ ملغ/كغ كل ٣-٤ ساعات أو الميبيريدين Meperidine ٠.٧٥-١.٥ ملغ/كغ كل ٢-٤ ساعات.

٤- قد يستجيب الألم لمركبات Ketorolac بمقدار ٣٠-٦٠ ملغ في البدء ثم ١٥-٣٠ ملغ كل ٦-٨ ساعات. ويمكن علاج بعض النوب الألمية في البيت بالإمامة والمسكنات الفموية.

٥- إعطاء الأكسجين بطريقة الأنف للحفاظ على أشباع أكسجين شرياني جيد.

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

- لا يوجد اختبار قطعي يحدد أو يشخص النوبة الألمية الحادة.

- يجب الانتباه لإعتلال المفاصل المنجلي وهو يستجيب لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بشكل جيد.

II- متلازمة الصدر الحادة:

- إن مشكلة طبية إسعافية قد تستدعي الاستشفاء في العناية المركزة.

- الإمامة هامة ولكن يجب مراقبتها بدقة خوفاً من حدوث وذمة الرئة الحادة.

- المحافظة على اشباع أكسجين جيد عن طريق إعطاء الأكسجين الأنفي.

- يجب التأكد من التشخيص من أجل تمييز ذات الرئة عن الصمة الرئوية.

- نقل الدم للمحافظة على هيماتوكريت أعلى من ٣٠٪ أو تبديل الدم عند

انخفاض الأشباع الأكسجيني عن ٩٠٪

- قد تعطى الصادات تجريبياً.

III- القسوح (النعوظ المؤلم) : يعالج بـ:

١- تبديل الدم

٢- العمل الجراحي لإزالة الضغط

٣- إعطاء مركبات α الأدرنرجية

IV- القرحات الجلدية في الساقين: معالجة طويلة الأمد من خلال العناية الصحية والراحة في السرير وقد يفيد إعطاء الصادات، تبديل الدم والطعم الجلدي.

معطيات:

- ازدياد متوسط البقيا حتى العقد الخامس والسادس، وذلك بسبب زيادة الوعي والعناية الصحية.

- يعود الموت بالمراحل المتأخرة للقصور الكلوي وارتفاع الضغط الرئوي بينما اعتلال العضلة القلبية أصبح يأخذ دوراً هاماً مع تقدم الزمن.

- الهيدروكسي يوريا هو التطور الأحدث والأهم في المعالجة، وذلك بجرعة ١٠-٣٠ ملغ /اليوم وتعود الآلية للتأثير على إمالة الكرية الحمراء من خلال زيادة الخضاب F، وبالتالي تخفيف الالتصاق بجدار البطانة الوعائية وتنشيط عدد البيض والشبكيات بحيث يكون $WBC = 5.000-8.000$.

- يبدو أن تنشيط الشبكيات يلعب دوراً كبيراً في تخفيف إمراضية النوب المنجلية

- تعطى الهيدريا في حال النوب الألمية بتردد أكثر من ٣ مرات/السنة أو متلازمة الصدر الحادة- وقد يستطب في القسوح واعتلال الشبكية.

- تبديل الدم: يجب الاستمرارية به لـ ٣-٥ سنوات عند المصابين بحادث وعائي دماغي لأن الحادث الثاني يمكن أن يحدث بشدة ويحمل خطورة عالية.

- المعالجة المورثية قيد البحث.

- العوامل الموقفة لإمالة الكريات الحمر أو الالتصاق الوعائي مثل الـ Clotrimazol يمكن أن تضاف للهيدريا وتعطي فوائد إضافية.

الهيموغلوبين غير الثابت

إن طفرات أو بدائل الحمض الأميني التي تبدل تتابع الحمض الأميني تخفض أو تزيد الحساسية لإنتاج الهيموغلوبين غير الثابت، الذي يترسب مشكلاً مكتنفات ضارة بغشاء الكريات الحمر ومؤدية إلى تخرّبها في الطحال.

- إن الرباعيات المتجانسة Homotetrameres من السلاسل بيتا (الهيموغلوبين H-) أو السلاسل غاما (هيموغلوبين بارتس (Hb Barts) حيث تعتبر هذه الخضابات غير مستقرة أيضاً.

- تتدخل الطفرات الحاصلة مع نقاط التماس تحت الوحدات بيتا وألفا مثل الخضاب PhillyHemoglobin. وهناك خضاب Koln ,Genova.

إن المكتنفات بأجسام هنز وتكشف باختبار هنز، قد تبدي فقر دم انحلاي لأن الطحال يزيل هذه المكتنفات ويولد خلايا متصلة قصيرة العمر. استئصال الطحال يصلح فقر الدم.

تأكيد التشخيص:

- ١- اختبار الترسيب بالايذوبروبانول.
- ٢- اختبار الثباتية بالحرارة.
- ٣- الحضان بملون زرقة الميثيلين اللامعة.
- ٤- رحلان الخضاب الكهربائي.
- ٥- مقايضة ألفة الأكسجين الخضابية.
- ٦- تحليل DNA.

الهيموغلوبين مع تبدل ألفته للأكسجين:

أ- ترتبط الألفة المرتفعة للخضاب (Hb-Yakima) بالأكسجين بسرعة ويحرر بنسبة أقل في الأنسجة في ضغط الأكسجين الطبيعي، و لذلك يحدث نقص أكسجين نسيجي مؤدياً لمتلازمة احمرار الدم مع إمكانية وصول الهيماتوكريت إلى ٦٠-٦٥٪ وزيادة لزوجة الدم وبالتالي تصبح الفصادة مطلوبة.

ب- هيموغلوبين منخفض الألفة للأكسجين: Hb Kansas: يربط الأكسجين بشكل كاف في الرئة بينما ألفته للأكسجين أقل من وصولها إلى اشباع أكسجين كامل.

- إن انخفاض الإشباع الأكسجيني الشعري للخضاب قد يكون كافياً لإحداث زرقة ظاهرة . ولكن مع ذلك فإن المريض لا يحتاج لمعالجة نوعية.

الميتهموغلوبين الدموي:

يتولد بأكسدة حديد الهيم Fe^{++} إلى حالة الحديد Fe^{+++} مسبباً لوناً يشبه الزرقة. ألفة عالية للأكسجين ولا يتحرر الأكسجين إلى الأنسجة

- مستوياته المرتفعة بين ٥٠-٦٠٪ يصبح قاتلة.

- بينما أكثر من ١٥٪ يحدث نقص تروية دماغية.

الميتهموغلوبين الدموي الخلقي: ينشأ من طفرات الغلوبين التي تبقى الحديد Fe^{+++} بحالة حديدية Fe^{++} أو تؤذي الأنظمة التي تحول الميتهموغلوبين إلى هيموغلوبين.

يحدث الميتهموغلوبين الدموي الثانوي بسبب الذيفانات التي تؤكسد حديد الهيم.

يشخص بمعايرة الميتهموغلوبين في الدم وهو الفحص المشخص .

تتم المعالجة بحقن زرقة الميتيلين ١ ملغ /كغ. وتعتبر المعالجة إسعافية، بينما في الحالات الخفيفة يفيد فيها الفموي بمقدار ٦٠ ملغ ٣ مرات يومياً، أو حمض الأسكوربيك ٣٠٠-٦٠٠ ملغ/ اليوم.

داء الخضاب C:

حيث يحل Lysine في الموضع السادس مكان حمض الغلوتاميك و له شكلان: متماثل اللواقح ومتخالف اللواقح وهي حالة خلة الخضاب C وتشكل ٢-٣ ٪ من الأمريكيين الأفارقة و تتميز بفقر دم طفيف، ضخامة طحال خفيفة والطلاخة تظهر كريات هدفية بنسبة عالية. لامعالجة نوعية.

الخضاب D:

يشبه الخضاب S بينما الخضاب E فهو خضاب مستقر يشبه التالاسيميا وله شكلان متماثل ومتخالف اللواقح.

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، وتتفاوت شدة التعبير السريري بشكل واسع.

التالاسيميا بيتا:

- إن الطفرات التي تسبب التالاسيميا قد تؤثر على أية مرحلة من مراحل التعبير المورثي للغلوبين. كالإنتساخ، وهي عملية طليعة الرنا الرسول (mRNA)، الترجمة و التعبير بعد الاستقلاب. أمكن تمييز أكثر من ١٠٠ طفرة نقطية.

- يعطي الشكل متغاير اللواقح (خلة التالاسيميا β) فقر دم طفيف، بينما الشكل المتمائل اللواقح يعطي فقر دم شديد ونادراً ما يتوافق مع الحياة.
- تالاسيميا بيتا لها نمطان رئيسان : β^0 , β +Thalassemia
- Thalassemia فالتالاسيميا بيتا صفر : تتميز بغياب كامل لسلاسل الغلوبين بيتا أي الخضاب يحوي فقط HbF, HbA2 بينما الموجبة تتميز بعوز جزئي لهذه السلاسل و العلامة الهامة فيهما هو ارتفاع كبير للخضاب A2.
- 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 الـ ٣٠ 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 بدون، الكريات الحمر صغيرة المناسب مع زيادة عدد الكريات الحمر. تتميز الحالة عن فقر الدم بعوز الحديد بالفريتين الطبيعي في التالاسيميا الصغرى مع ارتفاع الخضاب HbA2.

- التالاسيميا المتوسطة :

هم المرضى العرضيون مع فقر دم متوسط إلى شديد حيث يتراوح الخضاب بين ٧-١٠ غ/دل.

- وعندها لاجابة 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 (٣-٦) أشهر من الولادة وذلك حينما يحدث الانتقال من إنتاج السلاسل غاما γ إلى السلاسل β 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 بخبين واحد أو أكثر من المورثات الأربعة للغلوبين ألفا، أي لها أربعة أشكال مورثية كما في الجدول (١٠) وهي:

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

ب- خلة التالاسيميا: $\alpha\alpha/\alpha-$ أو $\alpha\alpha/--$: تبدلات دموية خفيفة، بدون شذوذات سريرية، مستويات متفاوتة من الخضاب بارتس (Hb-Barts) $=\gamma 4$ في الولادة (٥-١٥ %) وقد تستمر قليلاً من ٤٠-٥٠% في الكهول.

ج-داء الخضاب H ($\gamma\gamma/--$) : $HbA = 25 - 30\%$ من الطبيعي، تعطى أعراضاً تشبه التالاسيميا المتوسطة، فقر الدم متوسط إلى شديد وغالبية المرضى غير معتمدين على نقل الدم، و العمر يستمر حتى منتصف الكهولة.

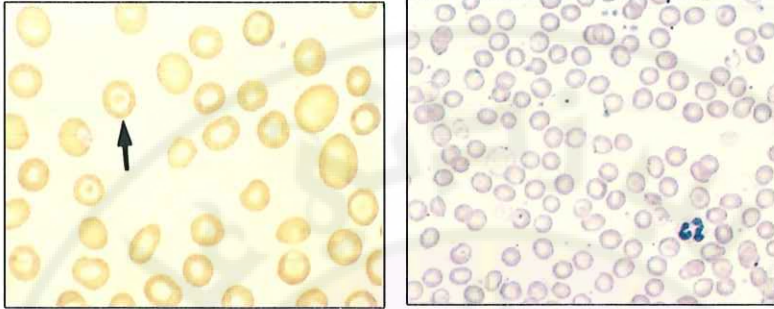
ت- إن متلازمة الخرب الجنيني للخضاب بارتس: لها أربع سلاسل غاما (٧4)---/--، لا يتوافق مع الحياة.

أنماط التالاسيميا ألفا α			
الصورة السريرية	نوع الهيموغلوبين	الصيغة	الخبث الجنيني
خرب جنيني غير قابل للحياة	خضاب Bart (٧4)	---/--	٤ مورثات
فقر دم متوسط- ضخامة طحالية	خضاب H (٣4)	---/ α	٣ مورثات
تالاسيميا صغرى	خضاب A	---/ α α أو $-\alpha$ / $-\alpha$	مورثتان
حامل صامت	خضاب A	α -/ α α	مورثة واحدة

الجدول (١١) أنماط التالاسيميا ألفا حسب الخبث الجنيني

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 كما في الشكلين (١٧) و (١٨).



الشكلان (١٧) و(١٨) تالاسيميا كبرى

- رحلان الخضاب الكهربائي : أساسي $HbF \leq 90\%$ بينما $HbA2$ معدوم في تالاسيميا $\beta 0$ أو طبيعي أو مرتفع في تالاسيميا $\beta +$.
- نقل دم بغية المحافظة على الخضاب بين ٩-١٠ 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، $MCV \leq 75$ FI و نادراً ما ينخفض الهيماتوكريت عن ٣٠٪ .

رحلان الخضاب الكهربائي $HbA2=3.5-7.5\%$ وفي بعض الأنماط يكون الخضاب $HbA2$ طبيعياً مع أو بدون ارتفاع في الخضاب الجنيني HbF ، وهنا تصبح الاستشارة الوراثية أساسية لوضع التشخيص. يمكن أن تختلط مع عوز الحديد وخاصة أثناء الحمل أو النزف المزمن.

- ألفا تالاسيميا:

تتصف الحالة بكريات حمر ناقصة المناسب عادة بدون فقر دم. الخضاب $HbA2$, HbF طبيعيين، لذلك يحتاج التشخيص لاستشارة وراثية مورثة.

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 منها في متناول اليد. تشخيص الـ DNA بالـ PCR وذلك بتضخيم الـ DNA الجنيني بفضل الحصول على خزعة من الزغابات المشيمية أو السائل الأمنيوسي وهذا يسمح بكشف الطفرات التي تصل إلى ٩٥-٩٩٪ لبيتا وألفا تالاسيميا.

المعالجة:

تهدف المعالجة في متلازمة التالاسيميا إلى تثبيط تكون الحمر الالامجدي وبالتالي الوقاية من حدوث التشوه العظمي والسماح بحدوث تطور روحي حركي طبيعي، لذلك نقوم بما يلي:

- الحفاظ على الخضاب بحدود ١٠ غ/دل من خلال نقل الدم المبرمج وإعطاء حمض الفولي. قد تحتاج لنقل الدم كل ٤-٦ 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 لايترسب الحديد في الأعضاء المختلفة. وهناك ثلاثة أنماط من خالبات الحديد.

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

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

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

- وهذه الأدوية تعطى عند تجاوز الفريتتين ١٠٠٠ ميكروغرام/دل وخاصة في متلازمات التالاسيميا، المنجلي، خلل تنسج النقي MDS وبعض فاقات الدم الوراثية الأخرى.

- جزيء منه يخلب ذرة حديد واحدة

- قادر على خلب الحديد مباشرة من خلايا العضلة القلبية

- من التأثيرات الجانبية: سمية عصبية، سمعية، بصرية، تأثيرات هضمية حادة.

- كما يزيد خطر بعض الأخماج بالفطور.

- اليرسينييار.

التالاسيميا البنيوية المتنوعة :

- هي متلازمات تتميز بخلل في التركيب وبنية شاذة
- تشمل خاصة الخضاب Hb E والخضاب Lepore
- ١- الخضاب Lepore: هو مكون من السلاسل بيتا دلتا ($\delta 2/\beta 2$) حيث تلتحم النهاية القريبة للمورثة δ مع النهاية البعيدة للمورثة β فتتكون المورثة ($\delta \beta$) بيتا دلتا وهو الخضاب Lepore- تشبه التالاسيميا β والنسبة ٢-٢٠٪ . وقد تكون الأعراض شديدة .
- ٢- الهيموغلوبين HbE: $\alpha 2\beta 2$ حيث يحل 26Glut مع Lysin ، يشاهد بشكل كبير في كمبوديا ، و هو خضاب غير مستقر بشكل طفيف ولكن ليس كافياً للتأثير على حياة الكريات الحمر . و تشبه بيتا تالاسيميا الصغرى .

تدبير الهيموسيدرين الناجم عن نقل الدم :

- إن كل وحدة كريات حمر مركزة Packed Red Blood Cell تحوي ٢٥٠-٣٠٠ ملغ حديد أي ١ ملغ/مل
- إن المريض الذي يتلقى أكثر من ١٠٠ وحدة كريات حمر مركزة يطور الهيموسيدروز .
- يؤدي ارتفاع الفريتين إلى اضطراب الوظيفة الغذائية في البداية بينما يصيب أيضاً القلب والكبد والأعضاء الأخرى لاحقاً لذلك نقل الدم يجب أن يترافق بخالبات الحديد.
- زرع النقي: يعتبر شافياً بنسبة ٨٠-٩٠٪ من اعتلالات الخضاب وخاصة في المرحلة البكرة بينما معدل الوفيات أقل من ١٠٪.
- المعالجة المورثية: مخيبة للآمال حتى الآن لأن نقل ناقلات المورثة إلى داخل الخلية الجذعية غير المنقسمة لم يثبت نجاحاً بعد.



فقر الدم الانحلالي المكتسب

تكون الكريات الحمر سوية الشكل في معظم المرضى المصابين بانحلال الدم المكتسب ولكنها تتخرب باكراً بسبب أذية مكتسبة في الدوران. هذه الأذية يمكن أن تحدث بوساطة الأضداد أو السموم أو شذوذات في الدوران متضمناً فرط فعالية جهاز البلعمة أو الانحلال المرضي بواسطة مستضدات طبيعية أو صناعية في الدوران الجدول (١٢).

أسباب فقر الدم الانحلالي المكتسب	
احتجاز Entrapment	
أضداد الـ 1gG الارتكاسية الحادة	Immune المناعي
أضداد الـ 1gM الارتكاسية الباردة	
أضداد الـ 1gG الارتكاسية الباردة	
المناعية الذلكتية	
الناشب Haptene	
الأضداد المعتمدة على الأدوية	
الانحلال بالانحشار Impact Hemolysis	فقر الدم الانحلالي الرضي Traumatic Hemolytic
خلل في الأوعية الكبيرة ، الدسامات الصناعية	
HUS,TTP	
أسباب أخرى للشذوذات الوعائية الصغيرة	
الانحلال المنتشر داخل الأوعية DIC	
عضة الحيوان أو العنكبوت	فقر الدم الانحلالي العائد لتأثيرات سمية على الغشاء
المعادن كالنحاس	
المركبات العضوية	
البيلة الخضابية الليلية الإنتبايية	

الجدول (١٢) أسباب فقر الدم الانحلالي المكتسب

فرط الطحالية Hyrsplenism

إن الطحال عضو قادر على احتجاز وتخريب الكريات الحمر المؤوفة، وهذه الخاصية تعود لتشريحه الوعائي غير الطبيعي. فالطحال عضو لمفاوي يتوضع في المراق الأيسر ويتكون من مكونتين تشريحتين و هما:

١- اللب الأحمر: يتألف من جيوب مبطنة بخلايا بانية بالعة مع مجموعة حبال.

٢- اللب الأبيض: يملك بنية شبيهة ببنية الأجربة للمفاوية.

إن معظم الدم الذي يعبر الطحال يتدفق من الشريينات إلى اللب الأبيض إلى الجيوب في لب الطحال الأحمر ثم إلى الجهاز الوريدي. بالمقابل فإن ١-٢ % من التدفق الدموي الطحالي يعبر إلى المنطقة الهامشية من اللب الأبيض اللمفي، ومع أن خلايا هذا اللب ليست بالعة، إلا أنها تعمل كمصفاة حركية لإعاقة تقدم الكريات الدموية المتأذية بشدة، عندما تترك الكريات الحمر هذه المنطقة وتعبر إلى اللب الأحمر فإنها تتدفق عبر حبال ضيقة، غنية بالعائيات. هذه الحبال تنتهي كالعروة العمياء ولكن لها اتصالات مع الجيوب من خلال فتحات صغيرة بين الخلايا البطانية في الجيوب، هذه الفتحات بقطر (3um)، تقوم بفحص قابلية الكريات الحمر ذات القطر ٤.٥ ميكرون بإخضاعها للتشوه. فالكريات الحمر التي لا تستطيع العبور إلى الجيوب الوعائية، تبتلعها الخلايا البالعة وتتخرب.

- يحتجز الطحال الطبيعي الشبكيات ١-٢ يوماً ولكن لا يوضع تهديداً على الكريات الحمر الطبيعية حتى تصبح هرمة، ومع ذلك فإن ضخامة الطحال تزيد من تخرب الدم بما فيها الكريات الحمر بسبب تجمع الدم ببيئة غنية بالخلايا البالعة.

تتضمن وظائف الطحال:

١- التنشيطي والبلعمة: للكريات الحمر الهرمة والشاذة حيث يساعد على ذلك نقص الأكسجة، انخفاض الغلوكوز وانخفاض PH - بواسطة البالعات كما تزال أيضاً المواد الأجنبية، جسيمات هاول جولي وأجسام هنز وحبيبات الحديد الأرومية. وكذلك الكريات الحمر المغطاة بالأضداد 1gG.

٢- تكون الدم خارج النقي وخاصة أثناء الشدات الدموية مثل فقر الدم الانحلالي والتالاسيميا العظمى.

٣- الوظيفة المناعية: توجد في الطحال حوالي ١٥٪ من اللمفاويات البائية و٢٥٪ من اللمفاويات التائية ويساهم الطحال بإنتاج الأضداد مع بقية الأعضاء اللمفاوية الأخرى.

٤- مجمع دموي: حيث يحتجز حوالي ثلث الصفائح، كما أن الطحال المتضخم تتجمع فيه حوالي نصف الكريات الحمر.

ضخامة الطحال: Splenomegaly

الأسباب:

١- الأخماج: أ- الأخماج الحادة، التهاب الشغاف، الحمى التيفية - الحمات الراشحة مثل داء وحيدات النوى الخمجي والداء الحموي المضخم للخلايا CMV .

ت- الأخماج المزمنة: التدرن، الحمى المالطية، بالإضافة إلى الأسباب الطفيلية مثل الملاريا، البلهارسيا، اللاشمانيا.

٢- الأدوية الالتهابية: كأدواء النسيج الضام مثل التهاب المفاصل الرثواني والذئبة الحمامية الجهازية - الساركويد.

٣- الأمراض الدموية السليمة والخبيثة : كفاقات الدم الانحلالية المكتسبة والوراثية، اللمفوما والابيضاض الحاد والمزمن، اضطرابات النقي التكاثرية.

- ٤- فرط توتر وريد الباب: الأمراض الكبدية.
٥- متفرقات: أدواء خزن الغليكوجين، الداء النشواني، الخباثات البدئية.

- ضخامة الطحال العرطلة:

- ١- تليف النقي البدئي ٢- الالبيضاض النقوي المزمن
٣- التالاسيميا العظمى ٤- الملاريا واللايشمانية المزمنة
٦- اللمفوما وخاصة الالبيضاض بالخلايا المشعرة

فرط الطحالية: Hypersplenism

هو نقص عنصر أو أكثر من عناصر الدم المحيطة بسبب احتجاز الدم في الطحال مع مبالغة في وظيفة ونشاط الطحال ولذلك فهي متلازمة تترافق مع ضخامة الطحال غالباً.

الأسباب الشائعة:

- ١- الأسباب الدموية ٢- التهاب المفاصل الرثواني (داء فلتني)
٣- فرط التوتر البابي ٤- اللمفومات

المظاهر والعلامات:

- ١- نقص واحد أو أكثر من عناصر الدم المحيطي.
٢- انحلال الدم بسبب تخرب وتشظي الكريات الحمر في الطحال.
٣- زيادة حجم البلازما.
- عندما يسبب احتجاز الطحال نقص الخلوية الشامل فإننا نشخص فرط الطحالية .
- يمكن أن نصادف ضخامة طحال هامة من دون مظاهر انحلالية في الأمراض المرتشحة بالطحال.
- تترافق ضخامة الطحال الاحتقانية والالتهابية مع قصر حياة الكريات الحمر بشكل شائع، حيث يلاحظ بشكل واضح نقص المحببات والصفائح.

-يستفيد المرضى الذين لديهم نقص خلوية شامل و عرضي من استئصال الطحال.

المعالجة: معالجة السبب الأصلي، بالإضافة إلى استئصال الطحال حيث يستطب: للتشخيص مالم نعرف السبب أو لمعالجة بعض الاختلالات الخطرة مثل فقر الدم الشديد أو نقص الصفائح ويعتبر استئصال الطحال مضاد استنطاب قبل سن الخامسة.

مشاكل ما بعد استئصال الطحال:

١ - ارتفاع عدد الصفائح الشديد الذي قد يصل للمليون أو أكثر وتستمر لمدة ٢-٣ أسابيع أو أكثر وهذا قد يؤدي لمظاهر خثارية.

٢ - الأخماج الجرثومية: وخاصة بالمكورات الرئوية ولذلك لابد من الوقاية منها وذلك بإعطاء اللقاح المضاد للرئويات قبل ٢-٣ أسابيع من استئصال الطحال وإعطاء مركبات البنسلين وكذلك لقاح المستدميات النزلية.

- المظاهر الدموية بعد استئصال الطحال:

١ - فرط الصفائح في حوالي ٣٠٪ من الحالات.

٢ - تعداد الكريات البيض سوي عادة ولكن تزداد نسبة اللمفاويات والوحيدات وقد نشاهد أرومات حمر متأخرة تساهم في هذه الزيادة، وقد يرتفع التعداد قليلاً.

٣ - سيطرة الشذوذات الشكلية للكريات الحمر مثل جسيمات هاول جولي، أجسام بابنهايمر، الخلايا الهدفية.

ضمور الطحال Splenoatrophy:

- يؤدي إلى نقص في وظيفة الطحال معطياً مظاهر تشبه مظاهر التي تلي استئصال الطحال.

- يشاهد في فقر الدم المنجلي، الداء الزلاقي، التهاب الجلد الحثلي الشكل، التهاب الكولون القرصي، فرط الصفائح الأساسية. الداء النشواني.
- أدواء النسيج الضام كالتهاب المفاصل الرثواني، الذئبة الحمامية، الساركويد.

فقر الدم الانحلالي المناعي

- يحدث انحلال الدم المناعي عند الكهول، عادة، بواسطة الأضداد 1Gg, 1gM, مع نوعية المستضدات المترافقة مع الكريات الحمر وتدعى الأضداد الذلكتية. ونادراً ما تسبب الكريات الحمر المنقولة بواسطة الأضداد المثلية الموجهة ضد مستضدات تلك الخلايا.
- اختبار كومبس Coombs test: هو الوسيلة الأهم لتشخيص فقر الدم الانحلالي المناعي الذلكتي، يعتمد هذا الاختبار على قابلية الأضداد النوعية للغلوبولينات المناعية (وخاصة 1gG) أو مكونات المتممة (خاصة C3) للارتصاص عندما توجد هذه البروتينات على الكريات الحمر.
- اختبار كومبس المباشر: يعتمد على قياس قابلية الأضداد 1gG أو C3 لرص كريات حمر المريض.
- اختبار كومبس اللامباشر: وجود أضداد الكريات الحمر في المصل حيث ترص الكريات الحمر الطبيعية.
- الأضداد الحارة غالباً من نمط 1gG وقد تكون 1gA ونادراً 1gM وفقر الدم الانحلالي الناجم عن هذه الآلية يدعى فقر الدم الانحلالي المناعي الذلكتي، نمط الأضداد الحارة.
- انظر إلى الجدول (١٣) الذي يبين استعمال اختبار كومبس المباشر في تشخيص فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي:

الأضداد 1gG	أضداد المتممة C3	الأسباب
نعم	لا	أضداد البروتينات Rh، انحلال بالأدوية مثل ألفا ميتيل دوبا أو البنسلين
نعم	نعم	أضداد المستضدات البروتينية السكرية ، الذئبة الحمامية الجهازية
لا	نعم	أضداد التفاعل الباردة (الرصاصات أو أضداد دونات لاندشتاينر (Donath_Landsteiner) معظم الأضداد المتعلقة بالأدوية ، أضداد 1gM ، أضداد 1gG ذات الولوج المنخفض، تفعيل المتممة بواسطة المعقدات المناعية

الجدول (١٣) يبين استعمال اختبار كومبس المباشر في تشخيص فقر الدم الانحلالي المناعي الذلكتي

فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي

- يحدث بالأضداد الحارة 1gG.
- يصيب كافة الأعمار، لكنه أكثر شيوعاً لدى البالغين وخاصة النساء.
- تعد الأدوية سبب هام للانحلال المناعي ويجب استبعادها عند التقييم البدئي.
- يحدث لدى ربع حالات المرضى الانحلال كاختلاط لمرض هام يصيب جهاز المناعة وخاصة تنشؤات الجهاز اللمفاوي، أمراض الغراء الوعائية وخاصة الذئبة الحمامية الجهازية.
- انظر إلى الجدول (١٤) الذي يبين انحلال الدم بسبب الأضداد المناعية:

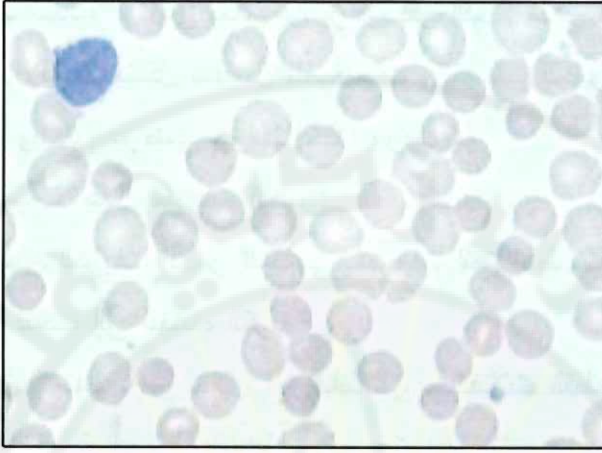
- النظاهرات السريرية متفاوتة، ففي الشكل الخفيف نشاهد فقط إيجابية اختبار كومبس حيث تكون الأضداد غير كافية بحيث تسمح للجهاز الشبكي البطاني بالتعرف على الخلايا الشاذة.

مجهول السبب أو بدئي			فقر الدم الانحلالي بالأضداد الحارة
CLL	الاضطرابات اللمفية النكاثرية		
NHL			
HL			
SLE الذئبة الحمامية الجهازية	أمراض الغراء		
نموذج ألفا ميتيل دوبا (ضد ذاتي ضد المستضدات Rh)	الأدوية		
نموذج البنسلين : ناشب ثابت			
نموذج الكينيدين : ناشب غير ثابت			
بعض الحمات الراشحة			فقر الدم الانحلالي بالأضداد الباردة
الخبثات			
الخمج بالمتقطرات الرئوية Mycoplasma	حاد	داء الراصات	
الخمج بداء الوحيدات			
لمفوما	مزمن	الباردة	
مجهول السبب			
البيلة الخضابية الانتبايية الباردة			

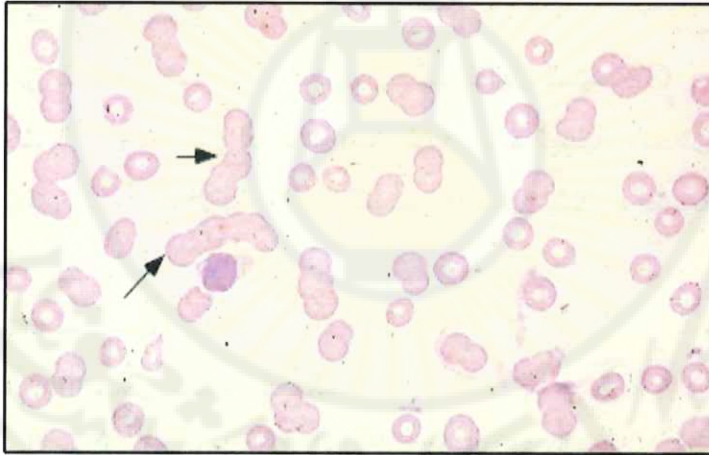
الجدول (١٤) يبين انحلال السدم بسبب الأضداد المناعية

- نلاحظ معظم المرضى العرضيين لديهم فقر دم يتراوح ما بين خفيف إلى شديد، وضخامة طحال، ارتفاع تعداد الشبكيات ١٠-٣٠٪ ($\times 10^3 / \text{mL}$)

200-600)، كريات مكورة، أو ظاهرة تنضد الكريات الحمر في اللطاخة المحيطية كما في الشكل (١٩) والشكل (٢٠).



الشكل (١٩) يظهر الكريات المكورة زائدة الصباغ



الشكل (٢٠) يظهر ظاهرة النضيدة

- يتظاهر فقر الدم المناعي الشديد بانحلال خاطف، يترافق مع بيلة خضابية وإيجابية الهيموغلوبين الحرفي الدم وصدمة هذه المتلازمة يمكن أن تكون قاتلة ما لم تعالج بسرعة وبشكل هجومي.

- اختبار كومبس إيجابي في ٩٨٪ من المرضى وهو عادة 1gG مع أو بدون المتممة C3.
- إن نقص الصفيحات المناعي يمكن أن يرافقه فقر الدم (متلازمة إيفانز) حيث تتوجه الأضداد بشكل منفصل للصفيحات والكريات الحمر. وهنا قد يحدث أحياناً وبشكل عرضي حوادث خثار وريدي.
- الآلية المرضية لانحلال الكريات الحمر:
- ١- التصاق الكريات الحمر المناعي بالبالعات المتواسط بمكونات المتممة والضد حيث تنتبث إلى الغشاء الكريوي.
- ٢- تفعيل المتممة: من خلال الارتباط إلى مستقبلات القطعة Fc على البالعات فإن الكرية الحمراء المغطاة بالضد تهضم وتتخرب. فإذا كان التداخل جزئياً فإنه يزيل غشاء الكرية الحمراء منتجاً الكريات الحمر المكورة حيث تنفوض في الطحال.
- الـ H التصاق المناعي المتواسط بالمتممة يصيب تفاعل المتممة C3 , C4b مع المستقبلات الموجودة على البالعات بينما تؤدي هذه العملية لانحلال الكريات الحمر بشكل أقل. هذه الآلية تزيد الالتصاق المناعي بشكل واضح العائد للـ 1gG.

المعالجة:

- لا يحتاج الانحلال الخفيف للمعالجة .
- يحتاج الانحلال السريري الهام للبريدلون ١ ملغ/كغ باليوم.
- تحصل الاستجابة للمعالجة بارتفاع الخضاب خلال ٣-٤ أيام وفي معظم المرضى خلال ١-٢ أسبوع.

- نستمر بمركبات الكورتيكوستروئيد حتى الوصول لمستوى خضاب طبيعي ثم نبدأ بالتخفيض التدريجي لحوالي ٢٠ ملغ/اليوم ثم بشكل بطيء ربما لعدة أشهر.

- يفضل المعالجة المزمنة بالبريدلون جرعة وحيدة كل يومين .

- أكثر من ٧٥٪ يستجيبون، بينما حوالي نصف المرضى يعاود الانحلال لديهم إما أثناء تخفيض البريدلون أو بعد إيقافه.

- آلية تأثير البريدلون:

أ- تأثير مباشر آلي بتنشيط تصفية الكريات الحمر المغطاة بالأضداد 1gG بجهاز البالعات وحيدة النواة.

ب- تأثير متأخر: وذلك بتنشيط تصنيع الأضداد.

- استئصال الطحال: يستطب للمرضى الذين لا يستجيبون للعلاج بالكورتيزون أو لا يتحملون المعالجة.

- إن المرضى الذين يعتمدون على المعالجة بالكورتيزون ولا يستجيبون لاستئصال الطحال يعطى لهم مثبطات المناعة Immunosuppressive مثل Azathioprine (80 ملغ/م/٢ /اليوم) أو Cyclophosphamide (٦٠ ملغ /م/٢ باليوم) حيث تقترب نسبة النجاح حوالي ٥٠٪ لكل واحد منهما على حدة.

- الغلوبولين غاما الوريدي: يمكن أن يوقف الانحلال بشكل سريع ولكن ليس له تأثير واضح كما هو في نقص الصفيحات المناعي.

- نقل الدم: يمكن أن نحتاجه في فقر الدم الانحلالي الشديد لإنقاذ الحياة وبالتالي ننقل الدم بالتصالب الأضعف.

الإذار:

- يمكن أن نضبط الانحلال في معظم المرضى بواسطة مركبات الكورتيزون وحده، أو استئصال الطحال أو بمشاركتهما.

- العوامل التي تزيد من حدوث الموت:

١- الانحلال الصاعق الذي يميت بسبب فقر الدم الشديد والمفاجئ.

٢- اضطراب المناعة بسبب العلاج بالكورتيزون و /أو العوامل المثبطة للمناعة .

٣- حوادث الخثار المرافقة عرضياً للانحلال الفعال.

- عندما ينجم الانحلال عن مرض ما فإن الإنذار يتعلق بهذا المرض البدئي.

فقر الدم الانحلالي الثانوي بالأدوية

الآلية:

أ- يعطي اضطراباً مطابقاً لفقر الدم الانحلالي المناعي بالأضداد الحارة.

ب- ناشب على سطح الكريات الحمر يشكل مقعداً فيؤدي إلى تشكيل ضد موجه ضد مقعد الكريات الحمر + الدواء (مثل البنسلين، كينيدين).

- اختبار كومبس الإيجابي يشاهد في ١٠٪ من المرضى الذين يتناولون ألفا ميتيل دوبا بجرعة ٢ غ /اليوم أو أعلى و قسم ضئيل من هؤلاء المرضى يطورون انحلالاً وكريات حمر مكورة، حيث يمكن أن يكون الانحلال شديداً.

- الضد لايتفاعل مع الدواء، اختبار كومبس المباشر إيجابي في ٨-٦٣٪ من الذين يتناولون ألفا ميتيل دوبا الذي يبذل بروتينات معقد Rh الطبيعي، وتحدث الإيجابية خلال ٣-٦ أشهر من بدء المعالجة، ولكن بالمقابل فإن أقل من ١٪ يطورون انحلال دم.

الكريات الحمر المغطاة بالـ 1gG وليس C3

ينخفض الانحلال تدريجياً على مدى عدة أسابيع بعد وقف المعالجة، على الرغم من بقاء اختبار كومبس المباشر إيجابياً لأكثر من سنة.

في بعض الحالات يتشكل الضد ضمن معقد الدواء + غشاء الكرية الحمراء مثل البنسلين ومشتقاته إذا أعطي بجرعات عالية (١٠ مليون وحدة باليوم أو أكثر) حيث يحدث بعد ٧-١٠ أيام من المعالجة ويتوقف بعد يومين إلى أسبوعين من وقف الدواء بما أن الضد IgG، فإن الكرية المكورة وتحطمها في الطحال واردة.

تستطيع الأضداد وخاصة IgM تثبيت المتمة حيث تبقى هذه المكونات على سطح الكرية الحمراء وهكذا فإن اختبار كومبس اللامباشر إيجابي وبالتالي فإن فقر الدم الانحلالي داخل الأوعية قد يكون شديداً .

- الرصاصات الباردة لها نمطان سريرياً:

١- الأضداد وحيدة النسيلة: تصادف في التشنج اللفي كمتلازمة نظيرة ورمية.

٢- الأضداد متعددة النسائل: استجابة للأخماج

- الرصاصات الباردة العابرة: تحدث في نوعين من الأخماج:

- الخمج بذات الرئة بالميكوبلازما، لكن وجودها له قيمة تشخيصية فقط إذا حدث الانحلال عرضياً، وهي تتحدد ذاتياً.

١- الأخماج الفيروسية: حيث تحدث الأضداد بشكل أقل.

يحدث إمرضيتان ناجمتان عن وجود الأضداد الباردة هما:

أ- الارتصاص داخل الأوعية (زرقاة النهايات Acrocyanosis)

ب- انحلال الدم. زرقاة النهايات تلاحظ في الأطراف والأنف والأذن عندما يصبح الدم بارداً بحيث يكفي للارتصاص في الأوردة. يزول بتسخين الدم

ولا يحدث تشنج الأوعية أو ظاهرة رينو. يمكن أن تحدث الأعراض عند تناول الأشربة أو الأطعمة الباردة.

- الانحلال: لا يكون شديداً عادة، حيث يتظاهر بارتفاع الشبكيات، ويظهر التراص على اللطاخة المحيطية.

- تعتمد درجة الانحلال على عدة عوامل:

١- عيار الأضداد: فوق التمديد ١/٢.٠٠٠ تصبح عرضية ويمكن أن تصل الإيجابية حتى التمديد ١/٥٠.٠٠٠.

٢- حرارة الجسم المحدث للتراص: إن درجة الحرارة المناسبة لتفاعل الضد مع الكريات الحمر هي بين ٢٣-٣٠ م°.

ولكن يمكن أن يحدث التراص مع حرارة الجسم الأعلى (حتى ٣٧ م°) وهؤلاء هم الأكثر مشاهدة.

٣- درجة حرارة المحيط: مدى تواتر ودرجة التعرض للبرد هي المحددات الكبرى لنسبة الانحلال. لأن الانحلال يحدث بدرجة حرارة أقل من ٣٧ م° (وهي درجة حرارة الإنسان).

يحدث الانحلال بتفعيل المتممة، إذ إنه لا يوجد مستقبلات Fc وظيفية للأضداد 1Gm. يحدث تثبيت المتممة بسرعة: ويكفي جزيء وحيد من 1gM لربط المتممة C1 وبدء شلال التفعيل. ومع ذلك فالكريات الحمر الطبيعية تقاوم عملية الانحلال بفعل المتممة بآليات دفاعية متعددة.

تعالج التظاهرات الجلدية والانحلال بشكل أفضل بتدفئة المريض بشكل متواصل ولا يفيد استئصال الطحال، بينما مركبات الكورتزون لها فائدة محدودة.

- الكلور امبيوسيل و السيكلوفوسفاميد: يفيدان في نوب الانحلال المترافق مع اعتلال غاما وحيد النسيلة، لكن الفعالية قليلة. وهكذا فإن المعالجة الناجحة تكون بمعالجة المرض الأصلي.

داء الرصاصات الباردة المزمن

الإندار العام يرجع إلى إندار المرض الأصلي إن وجد. قد يتطور في هؤلاء المرضى لديهم لمفوما خبيثة بعد عدة سنوات. وأفضل مثال على ذلك هو:

البيلة الخضابية القرية الانتياوية: Paroxysmal cold Hemoglobinuria PCH

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 1gG ويمكن أن تحرض الانحلال بواسطة المتممة.

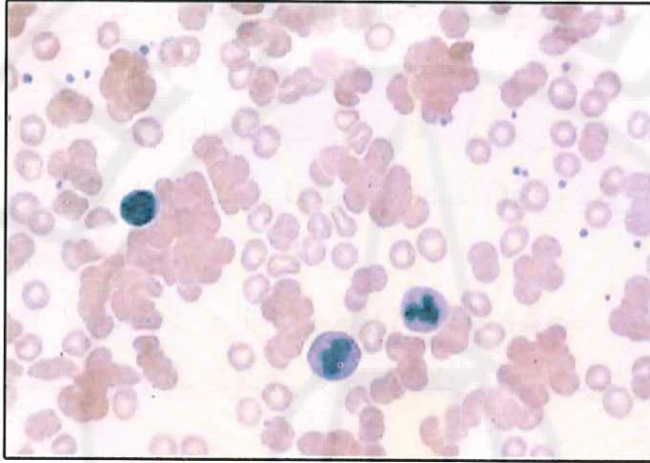
أعراض النوبة الانحلالية: حرارة، رجفان، صداع وتوعك، بيلة خضابية وإيجابية خضاب الدم و ألم البطن والرجل والظهر عند التعرض لهجمات البرد .

- لطاخة الدم المحيطية تظهر تكدس الكريات الحمر كما هو في الشكل (٢١).

عندما تترافق بالإنتانات الفيروسية فإن نوبة الانحلال تتحدد بشكل ذاتي. اختبار كومبس إيجابي ومن نمط C3 وقد يكون سلبياً. قد تستجيب البيلة الخضابية القرية المرافقة لمرض مناعي ذاتي على البردلون أو المعالجة السامة للخلايا مثل السيكلوفوسفاميد و الآزاثيوبرين ولكنها لا تستجيب لاستئصال الطحال. تمتد القصة المرضية لهذا المرض على سنوات عديدة، فهو يتطور خلسة وببطء عادة.

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 الشكل (٢١).



الشكل (٢١) يظهر تجمع الكريات الحمر وتكدسها

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.
- ب- لدى تدفق الكريات الحمر عبر مدروج ضغط حاصل بسبب صمام قلبي غير طبيعي أو صمام صناعي (الأوعية الكبيرة) .
- ج- عند ترسب الفيبيرين وخنثرات الصفيحات في السرير الوعائي الدقيق وتعرض الكريات الحمر لعائق فيزيائي يؤدي إلى تجزئتها.

●-Fragmented(mechanical
fagocytosis)

●-DIC

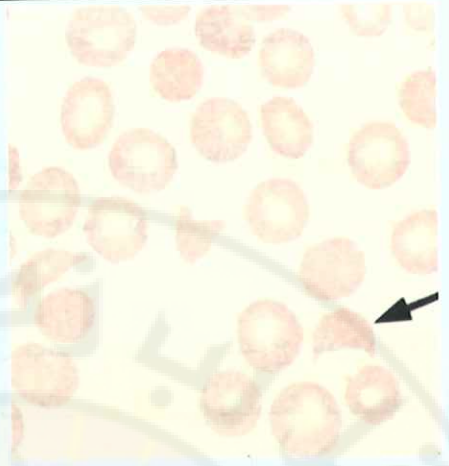
●-TTP

●-HUS

●-Vasculitis

●-Prosthetic heart valve

●-Severe burns



الشكل (٢٢) يظهر الكريات المجزأة

I - إيجابية خضاب الدم الحمر والبيلة الخضابية بسبب التأثير الخارجي تشاهد بنسبة صغيرة عند الأشخاص الذين يخضعون لمشي أو ركض طويلين، وغالباً عند المشي على سطح قاس وأثناء لبس الأحذية الضيقة. لا تشاهد كريات حمر شاذة حتى في النوب الحادة عادة. وقد تحصل الأذية العضلية خلال هذه الفعاليات مما يؤدي لحصول بيلة الميوغلوبين Myoglobinuria. لا يوجد معالجة نوعية سوى لبس الأحذية الرياضية المناسبة مع بطانة جيدة.

II - الانحلال بأذية وعائية كبيرة ومترافقة مع تجزؤ الكريات الحمر:
- يحدث في حوالي ١٠٪ من المرضى بصمامات أبهرية صناعية، يحدث أكثر مع الصمامات الصغيرة أو التي تحوي تسريباً.
قد تحدث هذه المشكلة في الدسام التاجي ولكن بنسبة أقل لانخفاض مدروج الضغط عبره. قد يثير هذه الحادثة كما تضيق الأ بهر المتكلس الشديد.

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

كما يشاهد الانحلال الرضي لدى المرضى الخاضعين لمجازة أبهرية فخذية أيضاً. انظر الجدول (١٥) الذي يوضح شرح ما سبق.

التظاهرات السريرية :

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

نقص الصفائح	انحلال الدم	تجزؤ الكريات	الإمراضية
0	+	0	التصادم أو الانحشار Impact البيلة الخضابية بالمشي... إلخ
			قلبي : الدوران (a)
0	++++	++++	- دسامات الأبهر الصناعية
0	++	++	- دسامات التاجي الصناعية
0	+	+	- تضيق الأبهر المتكلس
+	+	+++	الداء الوعائي
++++	++++	++++	فرغرية نقص الصفائح الخثارية TTP
++++	++++	++++	المتلازمة البولية الانحلالية HUS

++++	++++	++++	أدينوكارسينوما
++++	+	++	التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC
a: فرط التوتر الخبيث، الارجاج وما قبل الارجاج - رفض الطعم الكلوي - الأورام الوعائية و أدواء المناعة الذاتية كتصلب الجلد.			

الجدول (١٥) يبين تبدلات الكريات الحمر والصفائح الناتجة عن أذية داخل الأوعية

- المعالجة:

إعطاء الحديد لتصحيح فقر الدم العوزي لأن ارتفاع الخضاب يقلل من انتاج 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. كل هذه الاضطرابات يمكن أن تسبب الانحلال بأذية رضية.

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

يجب أن توجه المعالجة نحو المرض الأصلي.

فرغرية نقص الصفائح الخثرية TTP

- اضطراب يتميز بآفات شريانية في أعضاء متعددة تحوي خثرات صفيحية وتنتج نقص صفائح وفقر دم انحلاي 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.
- التظاهرات السريرية:

- الخماسي pentad الوصفي للـTTP هو:

- ١- فقر دم انحلاي مع تجزؤ الكريات الحمر , وعلامات انحلال داخل الأوعية .
 - ٢- نقص صفائح
 - ٣- حمى
 - ٤- سوء وظيفة كلوية
 - ٥- موجودات عصبية منتشرة وغير بؤرية
- هذه العلامات تحدث بشكل متفاوت , معتمدة على عدد ومواقع الإصابات الشريانية .
- نقص الصفائح وفقر الدم :تتراوح بين درجة خفيفة إلى شديدة.
 - تحدث الأعراض العصبية والكلوية عادة عندما ينخفض عدد الصفائح بشكل ملحوظ 20.000-30.000 / مل.
 - الحمى: لا توجد بشكل يمكن الاعتماد عليها.

*- يمكن لفرفرية نقص الصفيحات الخثرية أن تبدأ بهجمة حادة، سيرها يتراوح بين أيام إلى أسابيع في معظم المرضى ، ولكنها يمكن أن تستمر أشهراً.

- البيلة البروتينية وارتفاع البولة الخفيف قد يوجد في التظاهرة الأولى ، وقد يتطور لقصور كلوي.

- الأعراض العصبية تتطور في ٩٠٪ من المرضى وقد ينتهي المرض بهم إلى الموت.

*- تشمل الأعراض العصبية: تخطيطاً ذهنياً أو حالة من حالات اضطراب الوعي، هذيان علامات بؤرية كالشلل النصفي، حبسة ، خلل رؤية بؤري، نوب فقد الوعي، هذه الأعراض تنموج ويمكن أن تنتهي بالسبات.

- إصابة الأوعية القلبية يمكن أن تؤدي إلى الموت المفاجيء.

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

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

- إيجابية أضداد النوى ANA تحدث في ٢٠٪ من الحالات.

*- الآلية المرضية :

- تفسر المظاهر المرضية بالخثرات الصفيحية الموضعة. إذ إن تراس

الصفيحات يتوسط بالجزيئات الكبيرة لعامل فون وليبراند ولكن هؤلاء المرضى يملكون أضداداً ضد أنظيم البروتيناز الشاطرة لعامل فون وليبراند.

- تمثل الشريينات بمادة هياينية من الصفيحات والفيبرين ومثل هذه المادة تشاهد تحت البطانة الوعائية.

- يظهر التآلق المناعي وجود الغلوبولين المناعي والمتممة في الشريانات، التي غالباً ما تحتوي على أمهات دم دقيقة.

- إذا ترافقت الآفة مع الأمراض التالية: الحمل، متلازمة عوز المناعة المكتسب، الذئبة الحمامية، تصلب الجلد، متلازمة جوغرن فإننا نرجح المنشأ المناعي.

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

- الخزعة ليست ضرورية لكنها إذا أجريت على الجلد، العظم، العقد اللمفاوية، اللثة و العضلات فإنها تعطي شذوذات وصفية في الشريانات.

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

* - المعالجة:

- تبديل البلازما (Plasma exchange) يسمح لأكثر من ٩٠% من المرضى بالبقاء على قيد الحياة، إذا أعطيت المعالجة المناسبة.

- معظم المرضى يحتاجون لجلسة يومية وأحياناً لجلستين، إذا تحسن المريض من خلال تحسن الصفائح و LDH وتجزؤ الكريات الحمر فإن تواتر التبديل يقل ولكن أحياناً قد يستمر لأسابيع أو أشهر.

- الكورتيكوزون ومضادات الصفائح غير مثبتة الفائدة (مثل الأسبرين، دكستران، سلفين بيرازون و الديبيريدامول). في حين أن السيكلو فوسفاميد، الفينكريستين، استئصال الطحال تعطي لمن لا يستجيب على تبديل البلازما.

- يحدث النكس في ١٠% ، ولكن يستجيب للمعالجة.

- نقل الصفائح مضاد استنطاب.

المتلازمة اليوريمائية الانحلالية Hemolytic uremic syndrome (HUS)

- اضطراب يشبه الـ TTP ويتميز بآفات شرينية مشابهة، مع الأعراض الأخرى المشابهة. تصيب غالباً الأطفال الصغار. تسبق بأعراض بادرية لإسهال مدمى معوي بالجرثوم اشريشيا كولي H7: 0157
- تعود الآفات غالباً لذيوانات مشابهة للشيغلا حيث تحدث أذية في الخلايا البطانية الوعائية الكلوية. قد تترافق مع تناول اللحوم غير المطبوخة.
- معظم المرضى لديهم فقر دم انحلالي، فرقية نقص صفائح، قصور كلوي مع نقص أو انعدام البول، وأغلب المرضى لديهم بيلة خضابية.
- الأعراض العصبية غير شائعة.
- اللطاخة المحيطية واختبارات التخثر لتمييزها عن الـ TTP.
- العلاج بفصد البلازما، التحال، نقل الدم حسب الحاجة، في حين أن الكورتيزون، الدكستران، و الهيبارين غير أكيدة الفائدة.
- معدل الوفيات ٥-٢٠٪ عند الصغار بينما يزداد عند البالغين، و يمكن أن يتطور HUS عند الذين يتلقون الأدوية المضادة للسرطان والميتومييسين - C- والجرعات الكيميائية عالية المقدار، زرع الخلايا الجذعية الذلكتية.
- 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.
- التبدلات المحيطة بغشاء الكرية الحمراء بتأثير السموم:**
- يمكن أن يترافق طيف من الأخماج بانحلال شديد في الكريات الحمر يتظاهر بفقر الدم.

- الآلية: إفراز فوسفوليبياز تفصل الجسر الفوسفوري لي لليستين وبالتالي حل الكرية الحمراء.

- المسببات: داء البارتونيلا، البابيسوز، المطثيات الوحشية، الملاريا. هناك بعض الأخماج الجرثومية التي تسبب انحلالاً خفيفاً مثل الرئويات، العقنوديات والأشريشات الكولونية. ويمكن أن ينتج الانحلال عن التأثير المباشر لعضة الأفاعي والعنكبوت والكوبرا، حيث تسبب انحلالاً خفيفاً مع تكور الكريات، بينما عضات العنكبوت تسبب انحلالاً حاداً داخل الأوعية مع تكور الكريات، يستمر الانحلال عدة أيام إلى أسبوع.

- النحاس يملك تأثيراً حاداً مباشراً على الكريات الحمراء. إذ سجل الانحلال بعد التعرض لأملاح النحاس. وهناك حوادث انحلالية عابرة في داء ويلسون. - 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.

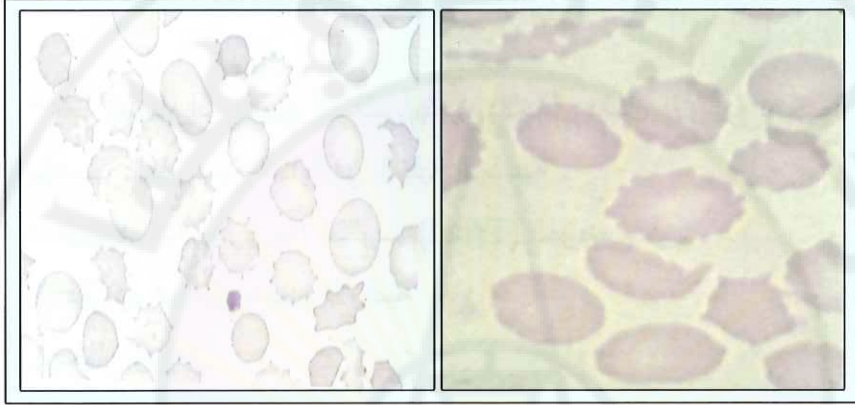
فقر الدم بالخلايا المهازية (الشائكة) Spur cell-A

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

- إن سطح الكرية الحمراء الشائكة Acanthocytes يحتوي ٥٠-٧٠ ٪ كولسترولاً زائداً بينما محتوى الفوسفوليبيد طبيعي و بالمقابل فإن الخلايا الهدفية أكثر شيوعاً في المرض الكبدي وتملك زيادة من الكولسترول والفوسفوليبيد. إن ذلك يجعل الكرية الحمراء متصلبة ولا تستطيع المرور من خلال جهاز التصفية في الطحال وأكثر من ذلك تعاق بضخامة الطحال الاحتقانية في التشمع.

- إن الخلايا الشائكة أو المهمازية لها أشواك غير منتظمة في الطول والمسافات. ويجب أن تميزها عن الخلايا المشوكة Echinocytes التي هي نتيجة خطأ صناعي في اللطاخة وتوجد بشكل وحيد الشكل في بعض مرضى تبولن (اليوريميا) الدم.

الشكلين (٢٣) و (٢٤) يظهران شكل الخلايا الشائكة و المشوكة.



الشكل (٢٤)
الخلايا المشوكة Echinocytes

الشكل (٢٣)
الخلايا الشائكة Acanthocytes

المعالجة:

- نقل الدم: دوره محدود.
- الأدوية المؤثرة على كولسترول الكرية الحمر أبدت نجاحاً من خلال الأدوية المخفضة للشحوم.
- يفيد استئصال الطحال، ولكن مع ذلك فإنه يحمل خطراً مرتفعاً عند مرضى تشمع الكبد الشديد المختلط بفرط توتر بابي وخلل بنظام التخثر، لذلك يجب تحديده فقط للمرضى مع مشكلة انحلالية خطيرة و أخطار جراحية أقل.

الإذار:

تحدث الكريات المهبازية في المراحل الأخيرة من تشمع الكبد، وأكثر من ٩٠٪ من المرضى يموتون بسبب المرض الكبدي الأصلي في غضون سنة واحدة من تشخيص فقر الدم بالخلايا المهبازية .

البيلة الخضابية الإنتيابية الليلية

Hemoglobinurea Paroxysmal nocturnal PNH

- هي اضطراب دموي انحلاي يتميز بانحلال داخل الأوعية نتيجة خلل مكتسب داخل جسم الخلية في الخلية الجذعية .
- التظاهرات السريرية: الثلاث (Triad) العرضي هو:
 - ١- فقر دم انحلاي داخل الأوعية
 - ٢- خثار وريدي
 - ٣- نقص تنسج دموي
- 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.
- غياب البروتينين:
- ١- (DAF , CD55): العامل المسرع للبللى Decay – Accelerating Factor
- ٢- (MIRL,CD59): المثبط الغشائي للانحلال الارتكاسي.

(Membrane Inhibitor of Reactive Lysis)

يجعل هذا الخلل الكريات الحمر أكثر حساسية لتأثير المتممة الانحلالي. والعامل المسرع للبلى (DAF) يعطل المعقدات الأنزيمية من السبيل التقليدي (الضد) أو السبيل البديل الذي يفعل المتممة C5,C3. 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 الصفيحات: تبدي الخلل البروتيني نفسه، إلا أن حياة الصفيحات الطبيعية لا تتغير. و مع ذلك فإن تفعيل المتممة يحرض تجمع الصفيحات بشكل غير مباشر وبالتالي يثير الأهبة للختار.

- الخثار الوريدي اختلاط شائع في المرضى ذوي الأصول الأوروبية، يصيب ٤٠٪ من المرضى من وقت لآخر. بينما هو أقل تواتراً في المرضى من أصل آسيوي. يحدث بشكل مبدئي في الأوردة داخل البطن (الكبدية، البابية، المسارية)، ويؤدي إلى متلازمة بودي كياري Budd- chiari Syndrome ومعطياً ضخامة طحالية وألماً بطنياً. يمكن أن يصيب الجيوب الوريدية الدماغية وهو سبب شائع للموت في البيلة الخضابية الليلية الإنتخابية.

- يمكن أن يظهر نقي العظم سوي الخلوية ولكن في الزجاج فإن مقايسة طلائع النقي تكون شاذة.

- ١٥-٣٠ ٪ من المرضى يصابون بفقر دم لا تنسجى على المدى الطويل، وبالتالي فإن خلايا PNH تظهر في الدوران. بعض المرضى يمرون بفترات من لا تنسجية النقي تستمر أسابيع إلى سنوات، PNH قد تترافق مع اضطرابات الخلية الجذعية الأخرى مثل تليف النقي وعسر تنسج النقي أو اضطرابات النقي التكاثرية.

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

الإمراضية: PNH

هي مرض وحيدالنسيطة مكتسب، ينشأ من تعطيل سببه طفرة جسمية في مورثة الخلية الجذعية، وحيدة على الصبغي X-(A-PIG) الهام من أجل التصنيع الحيوي للمستضد الغشائي غليكوزيل فوسفاتيديل اينوزيتول (GPI) Glycosy- Phosphatidyl- Inositol وهذا البروتين ضروري لربط عدد من البروتينات إلى السطح الغشائي الخارجي، ونقصه الجزئي أو غيابه التام يؤدي إلى غياب هذه البروتينات التي تقدر بعشرين بروتيناً.

- سلالة الخلية الجذعية الطبيعية لا تختفي بشكل كامل، والسلاسل الشاذة تختلف نسبها بين المرضى وعلى مدى الوقت في المريض الواحد.

التشخيص:

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

- إن أي مريض يتعافى من فقر دم لا تتسجي يجب أن يفحص على فترات من أجل التشخيص الخلوي وقد يتأخر التشخيص لأنه بسبب مجموعة من العوامل، منها:

لا يؤخذ بعين الاعتبار أولاً يتم التفكير فيه. تختلط أحياناً البيلة الخضابية مع البيلة الدموية. ترجيح سبب ارتفاع LDH إلى الداء الكبدي. وقد لا يعتمد على الاختبارات التشخيصية (اختبار هام داسي، اختبار انحلال السكروز).

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

- حالياً يعتمد التشخيص على تحليل الغليغوزيل فوسفاتيديل اينوزيتول المرتبط بالبروتينات GPI- Linked, Proteins مثل (DAF, CD59) على الكريات الحمر والبيض بواسطة 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 تفاعل الانحلال.

- مركبات الأندروجين: تؤدي أحياناً إلى زيادة مستوى الخضاب.

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

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

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

- مركبات الغلوبولين المضادة للتيموس كـATG:
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:

١- الآليات القلبية الوعائية

٢- تعديل ألفة الخضاب للأكسجين

- الأعراض والعلامات: ترجع إلى نسبة حجم فقد الدم و الزمن الذي حدث خلاله الضياع. إذ يمكن تحمل فقد حتى ٢٠٪ من الدم بسبب إعادة توزيع تدفق الدم بواسطة منعكس التقبض الوعائي. الحرارة والألم يتدخلان في هذه المعاوضة، وعندما فقد أكثر من ٢٠٪ 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 ١٥٠٠ مل من الدم.

- التكيف الدموي الأسرع هو الزيادة في تحرير الأكسجين إلى الأنسجة، ثم بعد عدة ساعات تزيد الكريات الحمر من إنتاج 2.3 Bisphosphoglycerate 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 الأولين معتمدة في البداية على محتوى النقي من الشبكيات بينما يحتاج إلى ٣-٦ أيام كاستجابة لفرط تنسج الحمر النقي، بينما يكون الجواب أعظمياً في الأيام ٧-١٠، وقد تصل الزيادة ٢٠-٣٠٪.

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 ٢٠.٠٠٠ /ملم^٣ مع انحراف إلى الأيسر و يساهم الأدرينالين في ذلك. قد تظهر الكريات الحمر المنواه في الدم المحيطي. قد يتجاوز عدد الصفائح المليونين/ملم^٣ والسبب غير واضح. يترافق النزف داخل الأجواف الداخلية عادة مع زيادة البيلروبين اللامباشر ونقص الهابتوغلوبين وربما زيادة LDH. يبين الجدول (١٦) أعراض وعلامات فقد الدم الحاد (*):

نسبة فقر الدم	الحجم /مل	الأعراض	العلامات
> ٢٠%	> ١٠٠٠	مهملة	+تفاعل وعائي مبهمي
٢٠ - ٣٠%	١٠٠٠ - ١٥٠٠	قلق	هبوط التوتر الانتصابي تسرع نبض القلب بالجهد
٣٠ - ٤٠%	١٥٠٠ - ٢٠٠٠	إغماء عند الجلوس أو القيام	هبوط التوتر الانتصابي تسرع القلب بالراحة
٤٠%	< ٢٠٠٠	تخليط الوعي - زلة تنفسية	صدمة - إرواء ضعيف

الجدول (١٦) أعراض وعلامات فقد الدم الحاد

* ملاحظة (بنيت النسب على تقدير حجم دم كامل بـ ٥٠٠٠ مل لبالغ يزن ٧٠ كغ)

المعالجة:

- ١- معالجة المرض الأصلي.
- ٢- نقل الكريات الحمر المركزة: وذلك حسب شدة ودرجة النزف
- ٣- إذا كان النزف قليلاً يكفي آليات التعويض الطبيعية وإعطاء الحديد.

عسر تنسج النقي (MDS) Myelodysplasia

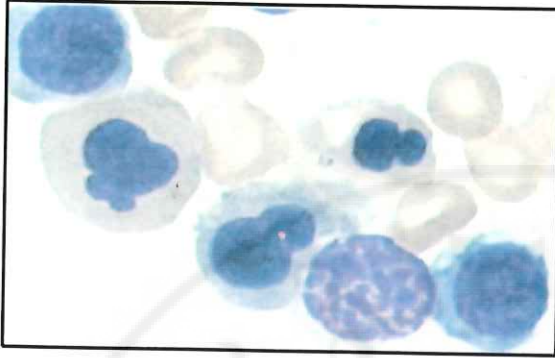
وصف عسر تنسج النقي كمجموعة من الاضطرابات المكتسبة في نقي العظم تتجم عن عيب في الخلايا الجذعية، ويشخص بتزايد فشل النقي مع اضطرابات كمية في سلاسل النقي الثلاثة (الاحمر والمحبة والصفائح)، وتبدي القصة المرضية للـ MDS تنوعاً شديداً، متزايد المخاطر الناجمة عن فشل النقي ونسبة الوفيات إلى جانب خطورة التحول إلى ابيضاض نقوي حاد في ٣٠٪ من الحالات. أما نماذج الـ MDS فهي:

- فقر الدم المعند RA.
- فقر الدم المعند مع أرومات حلقية RARS (تبلغ نسبة الأرومات الحلقية < ١٥٪).
- فقر الدم المعند مع زيادة الأرومات RAEB (تبلغ نسبة الأرومات ١٥ - ٢٠٪).
- فقر الدم المعند مع زيادة الأرومات مع استحالة RAEB-T (تبلغ نسبة الأرومات ٢٠ - ٣٠٪).
- الالبيضاض الوحيدى النقي المزمن CMML.

المظاهر السريرية والمخبرية Clinical and laboratory features:

يصادف عسر تنسج النقي في المقام الأول لدى المسنين مع أعراض فقر الدم أو الأخماج أو النزوف الناجمة عن نقص الكريات الشامل، ويبيد التعداد العام دلائل القصور النقي، ومن الموجودات التي تشاهد متفرقة أو مجتمعة فقر الدم ونقص العدلات ونقص الصفائح وزيادة الوحيدات، وترتفع نسبة الوحيدات في الشكل الخامس CMML لتبلغ نسبة أكثر من 10×10^9 /لتر، ويزيد تعداد الكريات البيض عن 10×10^9 /لتر.

يظهر النقي زيادة في الخلوية على الرغم من نقص الكريات الشامل المحيطي، ويكون سوء تكون الحمر واضحاً، وتبدي سلاسل المحببات والنواءات شذوذاً شكلية.



الشكل (٢٥) يظهر
عسر تنسج على مستوى
الأرومات الحمر

يوجد فقر الدم بالأرومات الحديدية الحلقية في كل الأنماط، ويرتفع تعداد الأرومات في نقي العظم في النمطين RAEB و RAEB-T، ويكون إنذارهما أسوأ مقارنة مع الأنماط التي يكون فيها تعداد الأرومات طبيعياً (أقل من ٥٪).

التدبير Management:

يعتمد تدبير المرضى الذين تقل نسبة الأرومات لديهم عن ٥٪ تقليدياً على نقل الكريات الحمر والصفائح والمعالجة بالصادات عند حدوث الأخماج.

قد يكون إعطاء عوامل نمو مكونات الدم مثل الاريتروبيتين والـ G-CSF ضرورياً لدى بعض المرضى، ويكون إنذار المرضى الذين تزيد نسبة الأرومات لديهم عن ٥٪ أسوأ، وقد يحتاجون إلى معالجات إضافية مثل:

- عناية داعمة: تطبيق تحديداً لدى المرضى المسنين الذين تكون لديهم مشاكل طبية أخرى.

- المعالجة الكيميائية: قد تكون مفيدة في المرضى الذين يكون تعداد البيض مرتفعاً لديهم (جرعة مخفضة أو وحيدة).

- المعالجة الكيميائية المشددة: يمكن محاولة العلاج بأنظمة علاج الابيضاض النقوي الحاد لدى المرضى الذين لم يبلغوا الستين، بيد أن معدل الهجوع أقل، وقد يحدث نقص مديد في عناصر الدم الثلاثة نتيجة نقص العناصر المكونة للدم؛ فالعيب المسبب يكمن في الخلايا الجذعية.

- زرع النقي: قد يكون الأمل في بعض الأشكال البدئية للـ MDS لدى المرضى الذين لم يتجاوزوا الخمسين من العمر ولديهم شقيق مطابق الـ HLA.

الفصل الثالث

الكريات البيض

- تصنيف الكريات البيض ومكوناتها
- عديدات النوى
- اللمفاويات
- الأمراض السليمة للكريات البيض
- التفاعل الابيضاضي
- داء فرط وحيدات النوى الخمجي
- ابيضاضات الدم الحادة
- الابيضاض النقوي الحاد
- الابيضاض اللمفاوي الحاد
- الابيضاض اللمفاوي المزمن
- الابيضاض بسليفة اللمفاوية البائية
- الابيضاض بالخلايا المشعرة
- أدواء النقي التكاثرية
- احمرار الدم الحقيقي
- كثرة الحمر الثانويّة
- كثرة الحمر النسبية
- الابيضاض النقوي المزمن
- الابيضاض النقوي مع غياب صبغي فيلادلفيا

- الابيضاض النقوي الوحيدى عند اليفعان
- الابيضاض النقوي الوحيدى المزمن
- فرط الصفيحات الاساسى
- تليف النقي البدئى
- خباثات الخلايا اللمفية
- اللمفوما
- تصنيف الخباثات اللمفية
- خباثات الخلايا البائية الناضجة
- لمفوما خلايا المعطف
- احمرار الدم الحقيقى
- اللمفوما الجريبية
- لمفوما الخلايا الكبيرة المنتشرة
- لمفوما بوركيت
- الابيضاض بالأرماآت التائية
- التفطر الفطرانى
- اللمفوما التائية الابيضاضية لى البالغين
- اللمفوما التائية كبيرة الخلايا غير المصنعة
- لمفوما هوآكن
- الورم النقوى العآى
- آاء والدونستروم
- اعتلال غاما غلوبولين وحىء النسيلة غير مآءء الأهمية

الكريات البيض

- أحد مكونات الخلايا الدموية الهامة.
- تتولى حماية وصيانة الجسم والدفاع عنه.
- النقي: المنشأ الوحيد لها بعد الولادة. وكذلك الوحيدات أما اللمفاويات فالقسم القليل منها موجود في النقي بينما القسم الأعظم موجود خارج النقي كالعقد اللمفاوية، الطحال، السبيل المعدي المعوي.

تصنيف الكريات البيض ونسبها في الدم المحيطي:

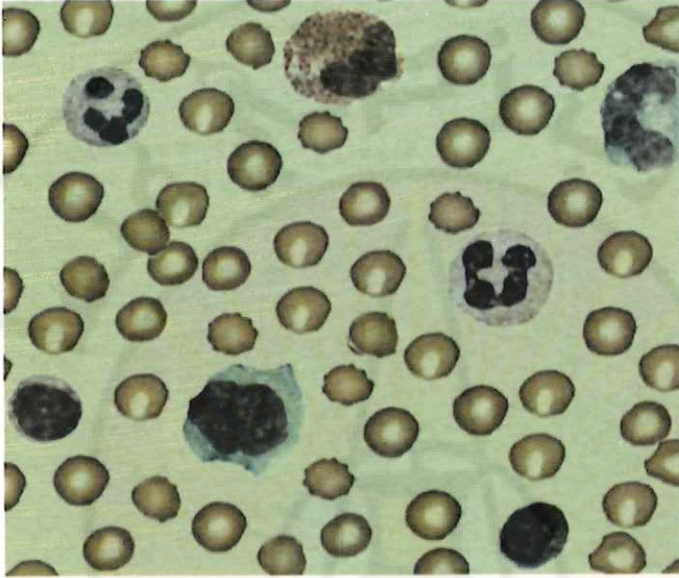
الجدول رقم (١٧) يبين الكريات البيض مع نسبها وعددها المطلق في الدم المحيطي:

الكريات البيض	العدد المطلق	النسبة المئوية
العدلات Neutrophils NP	١٧٠٠ - ٧٠٠٠	٤٠ - ٧٠ %
الحمضات EP Eosinophils	٥٠٠ - ٥٠	١ - ٥ %
الأسسبات BP Basophils	١٠ - ٥٠	٠ - ٠.٥ %
اللمفاويات Lymphocytes	٤٠٠٠ - ١٥٠٠	٢٠ - ٤٠ %

٣ - ١٠ %

١٠٠ - ١٠٠٠

الوحيدات Monocytes



الشكل (٢٦) يظهر مختلف الكريات البيض في اللطاخة المحيطية

وظائف الكريات البيض العامة: تتضمن نوعين من الدفاع:

أ- دفاع غير نوعي،

ب- دفاع نوعي: Specific defense

توجد الكريات البيض في الدم المحيطي وفي نقي العظم.

- يختلف عدد الكريات البيض (WBC) حسب العمر:

عند الكهول يتراوح عددها ٤.٠٠٠ - ١٠.٠٠٠ .

في حين تبلغ ٤.٠٠٠ - ١٢.٠٠٠ عند الأطفال .

النقي bone marrow :

أ- ينتج ٢٠.٠٠٠ - ٣٠.٠٠٠ كرية /ملم^٣ من الكريات البيض المحببة يومياً، حيث تتكون خلوية النقي مما يلي:

عندما تصبح الكريات البيض ناضجة تمر إلى الدم المحيطي، ويمكن تقسيمها في النقي إلى قطاع النسائل المنقسمة الذي يشمل خلايا السلسلة النقية حتى النقيات وهي قابلة للانقسام، بينما من الخلفيات إلى الكريات الناضجة فإنها لا تنقسم تستقر في النقي ٤-٥ أيام وهي فترة النضج ثم تتحول إلى الدم المحيطي. جدير بالذكر أن النقي يحوي من الكريات الناضجة أكثر بمرات عديدة مما هو جائل في الدم المحيطي.

س	١-٢%	Hemoblast
تشكل ٥٠-٧٠% من خلايا	٢-٣%	Myeloblast
النقي		
=	٤-٨%	Promyelocyte
=	١٠-١٥%	Myelocyte
=	١٥-٢٠%	Metamyelocyte
	٢٠-٣٠%	Polynuclear

الجدول (١٨) يظهر عناصر النقي الخلوية مع نسبها في نقي العظم

عديدات النوى في الدم المحيطي:

تنقسم إلى قسمين:

- أ- القسم الجائل: وهو يمثل تعداد الكريات البيض في الدم المحيطي؛
- وب- الملتصق بجدار الأوعية الدموية وهو الجزء الاحتياطي من الكريات البيض.

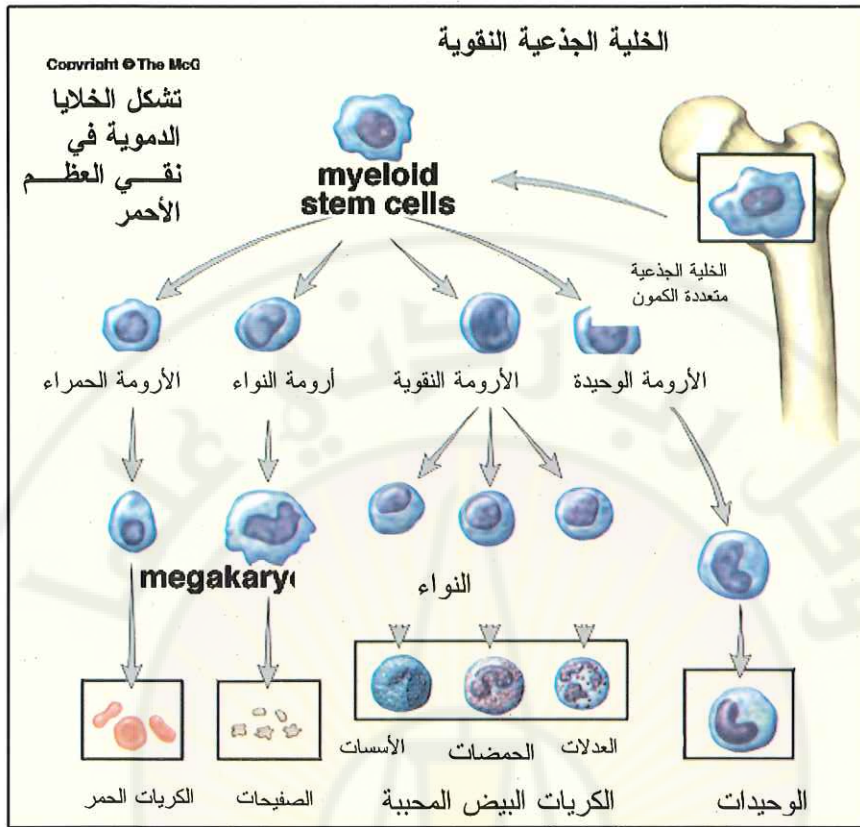
* العمر النصفى في الدوران: ١٢ ساعة حيث تمر بعد ذلك إلى النسيج لتواجه مصيرها فإما أن تبلعها البالعات في المكان أو في العقد البلغمية.

- يتم تقييم تنسج الحمر بمعايير الشبكيات في الدم المحيطي، بينما يكون تقييم تنسج السلسلة البيضاء، ببزل النقي أو خزعة العظم حيث تشكل خلوية نقي العظم، ٥٠-٧٠ % من مجموع الخلوية.

• مدة الحياة في الدوران أقل من يوم ثم تتحول إلى النسيج المختلفة لتقوم بدورها وتستقر.

• الفوسفاتاز القلوية داخل الكريات البيض: من الأنزيمات الهامة حيث تنقص في CML و PNH و MNI و MDS بينما ترتفع في حالات عديدة.

مخطط يظهر تطور ونضج الخلايا الدموية :

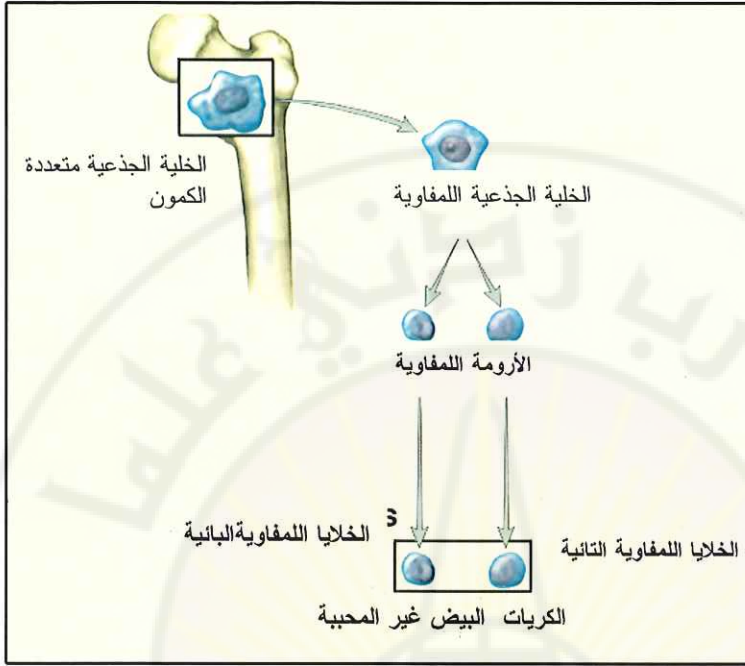


الشكل (٢٧) مخطط يظهر تطور ونضج الخلايا الدموية

العدلات:

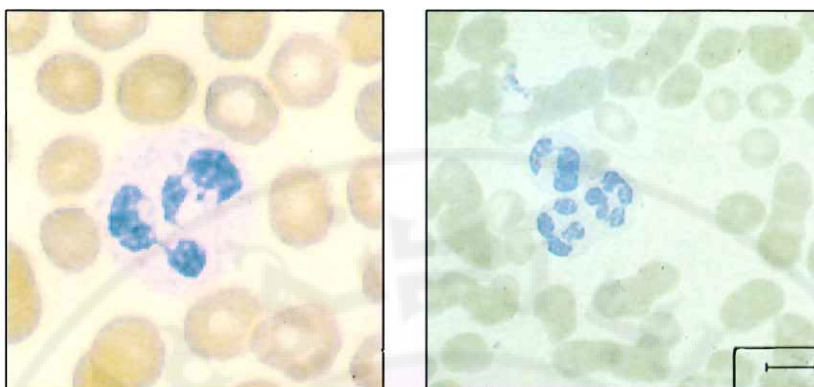
- بلعمية مهاجرة، تشكل ٤٠-٧٠ % من مجموع الكريات البيض. وتتجذب إلى مكان الغزو الجرثومي والأنسجة المنتخرة بفعل عوامل الجذب الكيماوي المختلفة. حيث تقوم بوظائفها وتحلل الحبيبات لتطلق العوامل القاتلة للجراثيم.
- يتم إنتاج ونضج العدلات تنتج في النقي، وتحتاج ٦-١٠ أيام حتى يكتمل تمايزها ونضجها.

تشكل الخلايا الدموية في نقي العظم



الشكل (٢٧) مخطط يظهر تطور ونضج الخلايا الدموية

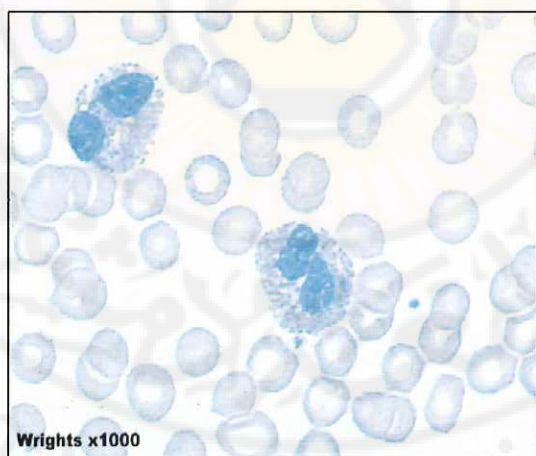
نصف عمرها ٦-١٢ ساعة في الدم المحيطي، حيث تعبر بعد ذلك إلى الأنسجة المختلفة لتقوم بعملية البلعمة وتعيش فيها ٢-٤ أيام حيث تتحطم بعد أن تقوم بوظيفتها، الشكل (٢٨):



الشكل (٢٨) يظهر الخلايا العدلة في الدم المحيطي

• الحمضات :

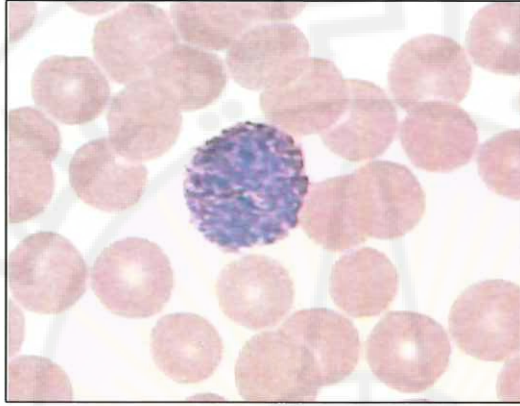
بلعمة مهاجرة ولكن تكثر في حالات الأرج حيث تتجذب إلى الأجسام الأجنبية، و أحيانا في تكثر الخباثات والطفيليات. تطلق خميرة الهستاميناز والسلفاتاز. أما حجمها فيشبه حجم العدلة ذات فصين، ونسبتها ١-٣ %، أنظر الشكل (٢٩).



الشكل (٢٩) يظهر الحمضات في الدم المحيطي

الأسسات :

عدلة محببة ذات حبيبات أسسة، تشكل أقل من ١% بالدم المحيطي. تتجذب إلى مكان الأذية، وشكلها الثابت في الأنسجة يسمى الخلايا البدينة. نواتها ذات فصين، ترتفع نسبتها في حالات التحسس وبعض الخبثات، انظر الشكل (٣٠).



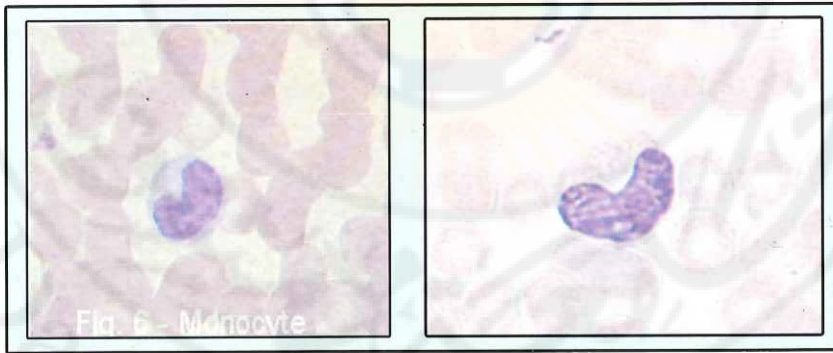
الشكل (٣٠) يظهر الخلية الأسسة في الدم المحيطي

الخلايا البدينة mast cells: هي الأسسات عند وجودها في الأنسجة. تفرز مواد مضادة للتخثر مثل (الهيبارين) ومواد كيميائية موسعة للأوعية ومواد الصدمة بطيئة التفاعل (SRS - A) Neutrophils.

الوحدات :

- بلعمة كبيرة ولكن فاعليتها أقل من العدلات وأبطأ وهي خارج الأوعية وتشارك في بلعمة المواد المتخثرة وتقويضها. تبلغ حياتها ٢٠-٤٠ ساعة في الدم المحيطي بينما تبلغ في الأنسجة عدة أشهر إلى عدة سنوات.
- دورها : إزالة مستضدات خاصة أو تقديم المستضدات للخلايا للمفاوية، وذلك من خلال:

- ١- الالتصاق بالمستضد وطهيه
- ٢- لديها مستقبلات خاصة على سطحها للقطعة FC من 1gG والمتممة من خلالها يمكن الإحاطة بالمستضد
- ٣- تحمل على سطحها واسمات سطحية أخرى تتضمن HLA - DR والمستقبلات لمفوكين مثل Y-interleron والعامل المثبط للهجرة
- ٤- تحوي الجسيمات الحالة الهيدرولاز الحامضة والبيروكسيداز للتحطم داخل الخلوي.
- ٥- تنتج مكونات المتممة والبروستاغلاندين، الأنترافرون، السيتوكينات مثل الأنترلوكين I والعامل المنخر للورم وعامل النمو النقوي.
- ٦- تشكل الجهاز الشبكي البطاني: خلايا كوبفر الكبدية، البالعات السنخية، البالعات الموجودة في السطوح المصلية، الخلايا الخلائية الكلوية Mesangial والخلايا الدبقية الصغيرة الدماغية Microglia وبالعات النقي والطحال والعقد. خلايا لانغرهانس في الجلد Monocytes انظر الشكل (٣١).



الشكل (٣١) يظهر الخلية الوحيدة في الدم المحيطي

اللمفاويات: T , B

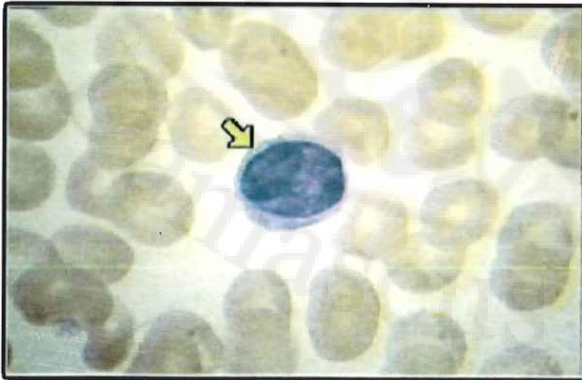
• خلايا متحركة غير بلعمية: تتفاعل مع بعضها ومع العدلات والوحيدات لتقوم بالمناعة الخلطية والخلوية. تنتج في نقي العظم في حين تتطور في التيموس الخلايا T-Cell فإن الخلايا اللمفاوية البائية تتطور B في الجراب الطيري Bursa. تشكل الخلايا T ٦٥-٨٠ % من لمفاويات الدم المحيطي.

• الواسمات الخلوية :

المستضدات CD2 - CD3 - تظهر بشكل باكر بينما المستضدات CD8- CD4 فتظهر بشكل متأخر في النقي و لب التيموس.

الخلايا اللمفاوية البائية B-cells: ١٥-٢٠ % من لمفاويات الدم المحيطي تنتج الأضداد الغالبية العظمى من B-cells تحمل المستضد HLA-DR وهو عام لتنظيم الجواب المناعي وكذلك مستقبلات المتممة C3-b,d موجودة على اللمفاويات B الناضجة.

اللمفاويات لا B و T : معظمها NK فأغلبها كبيرة الحجم ومحبة الهيلوى. تقتل الهدف وتقتل الخلايا الورمية والفيروسية وتتدخل في رفض الطعم ويمكن أن تكون هذه الخلايا T-CD8 أو خلايا B أو T غير ناضجة أو طلائع الحمر أو نقوية. تتضج بفضل الأنترافرون غاما والأنترلوكين II. انظر الشكل (٣٢):



الشكل (٣٢)

يظهر اللمفاويات
في الدم المحيطي

المستضدات السطحية للخلايا البيضاء:

هي مستضدات بروتينية تتوضع على سطحها مستضدات التوافق النسيجي HLA، وهي تنقسم إلى أربع أنماط : D-C-B-A. تتوضع مورثاتها على الصبغي السادس. تشكل اللفافيات المكان المناسب لدراسة هذه الأنماط.

- الأمراض السليمة للكريات البيضاء:

أسباب كثرة العدلات : أكثر من ٧٠٠٠/ملم^٣

أ- أسباب فيزيولوجية : غالباً ما يكون ارتفاع العدلات خفيفاً، كما هو الحال في الحمل، الطمث التمارين، المجهدة، وعند الوليد.
ب- أسباب مرضية:

- أخماج : موضعة أو معممة
- الأدوية الإلتهابية
- نخر خلوي: احتشاء القلب، التهاب البنكرياس
- السرطان
- الدخان: أكثر من ١٥-٢٠ لفافة
- النزف والانحلال الحاد
- الأدوية: الكورتيزون، الليثيوم
- أدواء النقي التكاثرية

أسباب نقص العدلات:

- أسباب عرقية أو أسرية سليمة: كما هو الحال عند السود.
- اضطراب الإنتاج: مثل لانتسجية النقي، عسر تنسج النقي، استعمار النقي بخلايا خبيثة.
- فقر الدم كبير الكريات: عوز الفيتامين B9 و B12
- شذوذات في التوزيع: عدم تحرك مدخرات النقي
- زيادة قطاع البيض الملتصق بجدر الأوعية .

فرط تحطم البيض وذلك كما هو الحال لدى كبار السن والناقهين:

١- أسباب مناعية: اسوية أو ذاتية: SLE

٢- تمنيع أرجي: كالأدوية.

٣- ميكانيكي: مثل استخدام الدورة الخارجية لنقل الدم

• آلية معقدة: ١- الحمات الراشحة ٢- فرط الطحالية

٣- داء فلتى ٤- HIV

فرط الحمضات: حيث تزيد الحمضات عن 500\حمضة ملم^٣. وتصادف في الحالات التالية:

- الأخماج الطفيلية: الديدان، الطفيليات المنطقة المدارية.
- الأخماج الأرجية: الربو، حمى العلف، الحكمة، الحساسية الدوائية.
- الأخماج الجلدية: وخاصة الفقاع، الجلاذ حلي الشكل،
- متلازمة لوفلر: (Loffler).
- الأدوية الخبيثة: متلازمة التكاثر النقوية، الابيضاض بالحمضات، داء هودجكين، الابيضاض، لمفوما هودجكن، الانتقالات العظمية.
- بعد التشعيع أو عوامل سامة معينة
- آفات المناعة الذاتية: التهاب ماحول الشريان العقيدي، التهاب الرئوي العديد المزمن المتطور.
- شكل أسري نادر

التفاعل الابيضاضي :

- تغيرات تطرأ على الدم ومكوناته تشبه الابيضاض دون أن تستحيل إليه وهو إما نقوي أو لمفاوي.
- أ - النقوي: يصادف خاصة في الأخماج وفقر الدم الانحلالي المناعي.

- ففي الخمج:

قد يصل تعداد الكريات البيض إلى ٥٠٠٠٠٠ كرية / ملم^٣، قد تظهر النقيات وربما الأرومات في الدم المحيطي ولكن لا تتجاوز ٥ - ١٠ % وفي حين قد تظهر حبيبات سمية في العدلات خاصة، فإن الفوسفاتاز القلوية داخل العدلات مرتفع. ولا يوجد فقر دم.

- أما التحلل المناعي الذاتي: فإن ارتفاع الكريات البيض إلى أكثر من ٣٠٠٠٠ كرية / ملم^٣.

التفاعل الالتهابي المناعي للمفاوي: حيث يرتفع تعداد الكريات البيض بشكل كبير على حساب اللعوايات ويصادف ذلك في الحالات التالية:

- السعال الديكي
- التكرسوبلاسموز
- فرط وحيدات النوى الخمجي
- التدرن
- الحصبة
- الحمى المالطية
- الحماق
- الحمى التيفية
- HIV

داء فرط وحيدات النوى الخمجي: MNI

- خمج كثير الحدوث، تسببه حمة ابشتاين بار EBV
- الإنتقال: يتم عن طريق اللعاب وذلك من خلال التماس المباشر وأدوات النظافة الشخصية.
- يتجلى فرط وحيدات النوى في الدم المحيطي.
- يتميز الإنتان بحمة EBV بحادثتين مختلفتين:
- أ- دورة الإنتساخ إذ تنتهي بانحلال الخلية وتصيب الخلايا البشرية في البلعوم والخلايا اللعواوية البائية.
- ب- تكاثر خلوي ضمن الخلايا المخموجة حيث تنتج فقط جينات الحمة.

الوبائيات :

- الإصابة الأولية: تصيب ٩٥% من البالغين خلسة حيث تكون سن الإصابة ١-٤ سنوات في المستويات الاجتماعية والاقتصادية المتدنية. بينما لا تتعدى ٥٠% بسن ٥ سنوات في المجتمعات ذات المستوى الراقى.
- الحمة هشة جداً.
- ظروف الكشف :

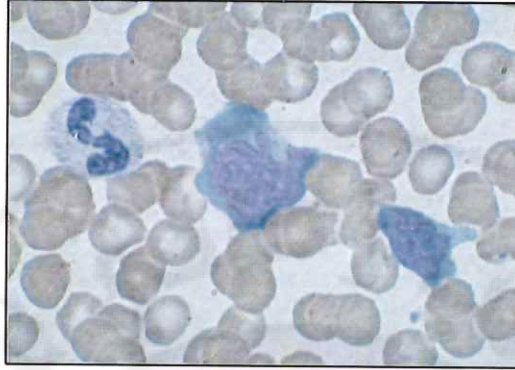
- التهاب البلعوم: احمراري أو غشائي كاذب مع نمشات في شراع الحنك ، مقاوم على الصادات مع ضخامة طحالية كبدية - عقدية.
- ضخامة عقدية رقبية ثنائية الجانب، متناظرة.
- تنادر نادر: فقر دم نزوف - التهاب سحايا عقيم - يرقان.
- الشكل الخفي

التشخيص: يتضمن ثلاثة اضطرابات هامة هي:

- متلازمة سريرية.
- متلازمة فرط وحيدات النوى.
- الفحوص المصلية.

متلازمة فرط الوحيدات: Infectious mononucleosis

- الشكل: خلايا لمفاوية غير نموذجية، كبيرة الحجم، ذات هيولى مفرطة الزرقاء، تشكل أكثر من ١٠% من اللمفاويات، وقد تختلط مع الأرومات. لذلك تشخيصها وتحديد لها مهم جداً.
- العدد: أكثر من ٥٠% من الكريات البيض. وتستمر خلال ٢-٣ أسابيع الأولى للإصابة.



الشكل (٣٣) يظهر الخلايا اللمفية اللانموذجية

الفحوص المصلية:

- الأضداد النوعية.
- الأضداد المتغايرة: IGM، تبدأ الايجابية بعد ٨،١١، وذلك في ٦٠-٨٠٪، تصبح ايجابية بعد ٢-٣ أسابيع، وتعود سلبية بعد ١-٣ أشهر.

ب- الإختبارات النوعية:

وهي أضداد مستضدات المحفظة أو النواة:

- ١- IGM-VCA: تظهر بالإصابة الحادة وتزول خلال ٤-٨ أسابيع على المناعة
- ٢- IgG-VCA: إيجابية منذ الإصابة وتستمر مدى الحياة، دليل

٣- anti EBNA: سلبية في حالة الإصابة الحادة، وتبدأ الإيجابية

بعد ١-٣ أشهر.

المعالجة: وتتضمن:

- المراقبة
- الابتعاد عن الأدوية وخاصة الصادات.
- الكورتيزون بجرعات صغيرة في الحالات الشديدة والمزمنة.

التطـور:

- مرض سليم.
- يتراجع خلال ٢-٣ أسابيع.
- الوهن العام يستمر فترة أطول قد تصل إلى عدة أشهر.
- نقص العدلات يستمر عدة أشهر في الأشكال مرتفعة الحرارة.
- انفجار الطحال نادر واستثنائي.

ابيضاضات الدم الحادة

Acute leukemias

الابيضاض النقوي الحاد:

Acute Myeloblastic leukemia

الابيضاض النقوي الحاد (AML) عبارة عن تكاثر خبيث وحيد النسيلة ينشأ على حساب الأرومات النقوية التي تغزو نقي العظام مؤدية إلى قصور في إنتاج السلاسل الخلوية الطبيعية وما ينتج عنه من فقر دم , نقص عدلات، ونقص صفيحات دموية. يتضمن الابيضاض النقوي الحاد عدة أصناف، لكل منها صفات مورفولوجية وجينية وأحياناً سريرية مختلفة.

الحدوث Incidence:

يشكل الابيضاض النقوي الحاد AML ٨٠% من الابيضاضات الحادة عند الكبار و ٢٠-١٥% عند الأطفال.

معدل الوقوع ٢.٣ لكل ١٠٠,٠٠٠ شخص سنوياً , يصيب الذكور أكثر من الإناث بمعدل ١.٩ / ٢.٩ كما وأن حدوثه يزداد مع العمر بمعدل ١.٣ للأعمار أقل من ٦٥ سنة و ١٢.٢ في الأعمار < ٦٥..

الآلية الأمراضية: Etiology and pathogenesis

* التعرض لكمية كبيرة من الإشعاعات، التماس مع مركبات البنزين ومشتقاته، العلاج بالأدوية المؤكدة وغيرها تعتبر من العوامل البيئية الهامة المؤهبة لإحداث الابيضاض النقوي الحاد AML.

* قد يتطور الـ AML عند مرضى المتلازمات التكاثرية النقوية:

- الابيضاض النقوي المزمن، كثرة الحمر الاساسية، كثرة الصفيحات الاساسية، تليف النقي البدئي.

- قد يتطور الـ AML عند المرضى الذين يحملون اضطرابات صبغية وراثية محددة مثل متلازمة داون، فقر دم فانكوني، متلازمة بلووم وغيرها. وكذلك وصفت بعض الحالات العائلية ولكنها نادرة.

- تنشأ معظم الحالات دون وجود اضطرابات مرضية سابقة وتترافق مع تغيرات جينية مكتسبة مثل الخبن deletions, الازفاء Translocation والانقلاب inversions وغيرها.

التصنيف: Classification

* يعتمد تصنيف الابيضاض النقوي الحاد AML على الموجات الكلية والكيميائية الخلوية (وأهمها البـ يروكسـ سيداز النقوية وأسود السودان). ومازال تصنيف FAB (French - American - British) هو المعتمد عالمياً .

- FAB classification

- Mo - غير متميز

- M1 - (Myeloblasts < 3%) ابيضاض نقوي حاد بدون نضج

- M2 - (Myeloblasts > 3%) ابيضاض نقوي حاد مع نضج

ابيضاض حاد بالسليفات النقية

نقوي وحيدى حاد M3Promyelocyte

- M4 -

-M4eos + زيادة الحمضات

- M5- ابيضاض وحيدى حاد

-M6 ابيضاض حاد بالأرومات الحمر

-M7 ابيضاض حاد بالنواءات

التصنيف الصبغي Chromosomal classification

تفيد الدراسة الصبغية في تشخيص وتحديد انذار الأنماط المختلفة
للابيضاضات كما يفيد في تقييم العلاج وكشف النكس.
أهم الاضطرابات الصبغية هي:

T(8:21) في الـ M2-(15:17) T في الـ M3-(16)

Inv في M4eos وغيرها / جدول رقم ١ /

الموجودات السريرية : Clinical presentation

يعاني أغلب المرضى من أعراض لانوعية ناتجة عن فقر الدم، نقص
الصفائح، نقص العدلات واضطراب وظيفتها. في نصف الحالات قد تبدأ
هذه الأعراض قبل أكثر من ثلاثة أشهر من تشخيص الابيضاض النقوي
الحاد.

- أعراض فقر الدم: ضعف، وهن، خفقان، زلة تنفسية جهدية .. الخ.
- أعراض نزفية: نزوف الجلد (نمشات - كدمات)، نزوف أغشية مخاطية
(رعاف - نزوف لثة - نزوف ملتحمة)، نزوف نسائية .. الخ وغيرها.

- أعراض إنتانية: تقيحات الجلد, انتانات تنفسية, أغلب الأعراض الانتانية تأتي في فترة العلاج الكيماوي.

- أعراض عامة: ترفع حروري, نقص وزن, فقد الشهية.

التنميط المناعي Immunophenotypic classification

يعتمد التنميط المناعي على وجود أزداد وحيدة النسيلة لمولدات ضد نوعية على سطح الخلية.

كما هو مبين في الجدول (١٩):

تصنيف الابيضاض الحاد

النمط (الحدوث)	فحص نقي العظم	النمط المناعي النموذجي	النمط الجيني المرافق	ملاحظات
AML MO AML غير متميزة ٥%	أرومات من النمط ١ < ٣٠ % الفحوص الكيميائية الخلوية سلبية	CD 13,33,34 HLA-DR	-	إنذار سيء
AML M1 AML مع نضج قليل ١٥ %	أرومات من النمط ١ و ٢ < ٩٠ % إيجابية أسود السودان أو البيروكسيداز	CD 13,14,15,33,34 HLA-DR	Inv (3)	Imv (3) يترافق بكثرة الصفائح
AML M2 AML مع نضج ٢٥ %	أرومات من النمط ١ و ٢ و ٣ < ٣٠ % و ٩٠ % > ٢٠ % وحيدات إيجابية شديدة لأسود السودان	CD 13,15,33,34 HLA-DR	T(8,21) في نصف الحالات	إنذار جيد تشاهد في البالغين الشباب

			والبيروكسيداز يمكن وجود عدة عصيات أوهر	
الأفضل إنذاراً من كل الابيضاض ت خطورة عالية للـ DIC	T (15,17)	CD 13,33,15 HLA-DR أقل CD 34 HLA- DR سلبي	< ٣٠% أرومات مع وجود سليفات شاذة عصيات أوهر عديدة أحياناً بشكل حزم, تجنب كثيف, إيجابية شديدة للفحوص الكيميائية الخلوية	AML M3 الابيضاض سليف النقوي ١٠%

الجدول (١٩) تصنيف الابيضاض الحاد

العلامات السريرية:

- الضخامات العقدية باستثناء الابيضاض النقوي الوحيد (M5).
- الضخامة الطحالية المتوسطة أو الضخامة الكبدية تشاهد بحالات قليلة.
- قد ترتشح الأرومات في أي عضو في الجسم وقد يتطور granulocytic Sarcoma في أي نسيج (غالباً ماترتشح الأرومات الوحيدة إلى اللثة محدثة ضخامة لثة مميزة للمرض).

الموجودات المخبرية: Laboratory Features

- فقر دم.
- نقص الصفيحات الدموية في ٧٥% من الحالات تعداد الصفيحات ينخفض لأقل من ١٠٠,٠٠٠ وفي ٢٥% من الحالات لأقل من > ٢٥,٠٠٠.

- تعداد الكريات البيض في ٤٠ - ٢٥ % من الحالات يكون عدد الكريات البيض أقل من ٥٠٠٠ والعدد المطلق للعدلات أقل من ١٠٠٠ وفي ٢٥ % قد تزيد الكريات البيض على ١٠٠,٠٠٠ على حساب الأورومات. قد يكون تعداد البيض منخفضاً مع غياب الأورومات من الدم المحيطي (ويشاهد في ٥ %).

- ارتفاع قيم حمض البول.

- ارتفاع LDH.

- نقص البوتاسيوم وأحياناً ارتفاع كاذب في حال ارتفاع تعداد الكريات البيض .

- نقص كاذب في مستوى سكر الدم وكذلك نقص الأكسجة كنتيجة لاستهلاكهما من قبل الخلايا الأرومية في عينة التحليل .

- زيادة الـ Ca.

- دراسة نقي العظام **Bone Marrow aspiration**

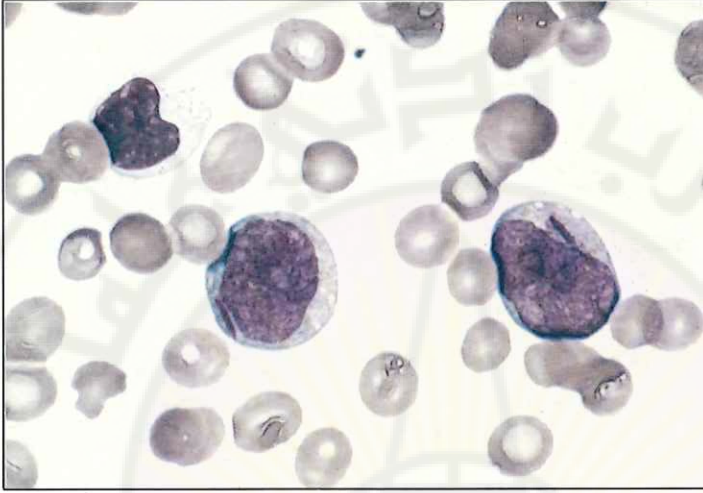
يبيد ارتفاع نسبة الأورومات أكثر من ٣٠ % وقد تصل إلى أكثر من ٩٠ %.

Prognostic Factors : الإنذار

- يحقق ٧٠-٨٠ % من المرضى بعمر أقل من ٦٠ سنة سوف الهدأة الكاملة بالنظم العلاجية الحديثة والعناية الداعمة الجديدة . تؤدي المعالجة الهجومية والتصليبية الأكثر شدة لانقاص خطورة النكس .

- خطورة النكس لمدة ٥ سنوات في المرضى الأقل من ٦٠ سنة مع خطورة صبغية منخفضة (إنذار حسن) هي ٢٩-٤٢ %، ومع خطورة متوسطة ٣٩-٦٠ %، بينما مع خطورة عالية ٦٨-٩٠ %.

٥٠-٦٠% من المرضى < ٦٠ سنة يحققون الهدأة الكاملة بالمعالجة الهجومية ولكن النكس يحصل في ٨٠-٩٠%، وخاصة لدى النمط الصبغي عالي الخطورة أو MDS سابق.



الشكل (٣٤) لطاخة محيطية تظهر أرومات محيطية مع جسيم أور.

العوامل الإنذارية:

العوامل الإنذارية الأكثر أهمية التي تنبئ بحدوث الهدأة والنكس اللاحق هي:

- التقدم بالعمر: أقل من ٥٠ سنة حسن، أكثر من ٦٠ سنة سيئ
- وجود اضطرابات صبغية نوعية:
- مجموعة الخطورة المنخفضة: $t(8,21)$ ، $t(15-17)$
- $t(16-16)$ ، $inv(16)$

مجموعة الخطورة المتوسطة:

نمط صبغي طبيعي، $-Y$ غياب الصبغي $Y(-Y)$

نادرة: $del(9q)$ ، $7q$ ، $t(9,11)$

Del (79) - del (9 q)

+21, +13, +8

مجموعة الخطورة العالية:

I- نمط صبغي متعدد (ثلاث ٣ شذوذات على الأقل)

Inv3 , -7 , -5

20q- , 11q23

t(3,3)- t(6,9) – t(9,22) –II

del(5) d(7) –III

inv (3) –IV

monosomy -5 or -7 –V

Trisomy +8 or +13

- الفشل بتحقيق الهدأة الكاملة بعد الشوط الهجومي الأول.
- الطفرة FLT3 تتوقع نتائج سيئة بكل الأنماط الصبغية.
- وجود قصة MDS سابق، معالجة سابقة للابيضاض ← سيئة

(unfavourable)

- تعداد الأرومات 10×25 / 9 جيدة favourable ، 10×100 / 9 unfavourable

- التصنيف الفرنسي الأميركي البريطاني FAB : M3 , M4 eo , M3 favourable
- un favourable M7 , M6 , M5b , M5a , M0

المعالجة: Treatment

- البدء بالمعالجة مباشرة بعد التشخيص.
- إعطاء الأهل فكرة عن طبيعة المرض واختلاطات العلاج الكيماوي.
- الإماهة الجيدة والـ Allopurinol 100-300mg /d للحفاظ على حمض البول بتركيز أقل من ٧ ملغ/١٠٠مل.

تتضمن المعالجة :

I - العلاج الهجومي - إحداث الهدأة Induction Therapy

إن الهدف من العلاج الهجومي هو إدخال المريض في طور الهدأة الكاملة CR Complete Remission

وذلك بتطبيق برامج علاجية تتضمن الـ $100-200\text{-mg/m}^2$ Cytarabine تسريباً مستمراً لمدة ٧-٥ أيام بالإضافة إلى مركبات الـ Anthracycline وريدياً ٣-٢ أيام وفق النظام ٢+٥ أو النظام ٣+٧. معايير الاستجابة الكاملة (الهدأة الكاملة CR)

في الدم المحيطي - العدلات: - neutrophil $> 1.500 /\text{ml}$

- خضاب الدم - Hb $> 10\text{g/dl}$

- الصفائح - plat $> 100,000/\text{ml}$

- غياب الأرومات من الدم المحيطي. في النقي الأرومات وبنسبة أقل من ٥% مع خلوية أكثر من ٢٠%.

- غياب التوضعات خارج النقوية للابيضاض.

نسبة حدوث الهدأة على نظام ٣+٧ تتراوح بين ٦٥ - ٧٥% من الحالات. تحدث ثلثا الحالات بعد شوط واحد والثلث المتبقي بعد شوطين.

II - المعالجة الداعمة Supportive care

- Allopurinol

- نقل كريات حمر مركزة للحفاظ على الخضاب أكثر من ٨ غ/دل.

- نقل الصفائح الدموية: في حال انخفاضها عن ١٥.٠٠٠ (خشية

النزف)، وفي حال وجود نزف فعال وبغض النظر عن عدد الصفائح.

- العزل وتطبيق صادات حيوية واسعة الطيف في حال الحمى.

- إعطاء حاثات النقي (G- CSF) Granulocyte colony stimulating factor حيث تعطى في ذروة طور التثبيط المحدث بالعلاج الكيماوي، حيث إن بدء الإعطاء مختلف عليه.

III - Postremission Therapy : المعالجة ما بعد الهدأة

الهدف منها إطالة فترة الهدأة وهناك ثلاثة مبادئ أساسية.

- معالجة كيماوية مكثفة بالـ H.D. Ara-c (جرعة عالية من cytarapine في الأيام (٥, ٣, ١) $D1$ g / m^2 ٣-٢ / كل ١٢ ساعة ولأربعة أشواط بفاصلة ٦ أسابيع بين كل شوطين.

- معالجة كيماوية مكثفة جداً وتتبع مباشرة بزرع الخلايا الجذعية الذاتية Auto SCT. ثم التحضير لزرع النقي الخيفي - Allo- BMT وفق برنامج كيماوي وشعاعي محدد.

معالجة الابيضاض الحاد بسليفة النقيات (M3) AML .

- يتميز هذا المرض بكثرة حدوث التخثر المنتثر داخل الأوعية (DIC) .
- يستجيب للعلاج بالـ 7+3 ولكن ١٠% منهم يموتون بالـ DIC .
- يحصل ٨٠% من المرضى على هدأة كاملة CR بالمعالجة بالـ (all- ATRA (trans - retinoic acid مع أوبدون الانتراسيكلين. حيث إن الجرعة اليومية للـ ATRA - هي $45mg / m^2 / daily$ عن طريق الفم ولمدة قد تصل حتى ٣ أشهر أي حتى حدوث الهدأة الكاملة CR. من اختلاطاته متلازمة الـ ATRA والذي يتضمن: الترفع الحوري، الألم الصدري، انصباب الجنب والتامور.

وللتخفيف من هذه المتلازمة تضاف الكورتيكوستيروئيدات في الأيام العشرة الأولى وكذلك الـ Antracyclin.

- ثم الاستمرار بالمعالجة الداعمة وحسب البروتوكول العلاجي الموضوع.

الابيضاض اللمفاوي الحاد

Acute lymphoblastic leukemia

تكاثر خبيث وحيد النسيلة على حساب أرومات السلسلة اللمفاوية B أو T التي تغزو نقي العظام، لهذه الأرومات القدرة على الانتشار إلى أي عضو خارج النقي مؤدية إلى أعراض مختلفة. يعتبر الابيضاض اللمفاوي الحاد ALL من أكثر الخباثات التي تشخص في الأعمار الباكرة (٤-١٥) سنة وتشكل ربع الخباثات العامة و تشكل ثلاثة أرباع الابيضاضات في هذه الفئة العمرية .

يشكل الابيضاض اللمفاوي الحاد ALL في الولايات المتحدة الأمريكية US ١٢% من الابيضاضات لكافة الفئات العمرية و ٦٠% في الأعمار تحت ٢٠ سنة.

للإبيضاض اللمفاوي الحاد ALL ذروتي حدوث ، الأولى في الأعمار ٢-٥ سنوات والثانية في الأعمار أكبر من ٦٠ سنة.

- الإمبراضية والسببية Etiology and pathogenesis:

- أغلب الحالات لا يكشف فيها عوامل ممرضة مميزة .
- العوامل الممرضة هي:
 - التعرض لجرات عالية من الاشعاعات المؤينة.
 - عوامل كيميائية.
 - التدخين.
 - عوامل فيروسية مثل HTLV-I المسؤول عن T-cell - ALL .
 - العوامل الوراثية قد تلعب دوراً في إحداثه عند الأطفال.
 - نسبة حدوثه عند الأوروبيين أعلى من الآسيويين والأفريقيين.

- تزداد نسبة حدوثه عند المرضى الذين يعانون من اضطرابات صبغية مثل المتلازمات الوراثية Bloom syndrome و Ataxia Telangiectasia. و عند مرضى الـ Down syndrome يرتفع معدل الخطورة بالاصابة بالـ ALL ١٠ - ٣٠ ضعفاً، كما تزداد خطورة الاصابة به عند مرضى العوز المناعي البدئي.

الموجودات السريرية Clinical presentations

- فقر دم عند أغلبية المرضى.
- نزوف متعددة (فرفريات - كدمات - رعاف - نزوف لثة ...).
- الارتفاع الحروري في ٥٠% من المرضى وتزول هذه الحرارة خلال ٧٢ ساعة من البدء بالعلاج الهجومي. ٧٥% من الحالات نجد لديهم ضخامات طحالية كبدية أو ضخامات عقدية.
- أقل من ١٠% قد نجد لديهم ضخامات منصفية. ٢٠% من المرضى الأطفال يحدث لديهم آلام عظمية ناجمة عن الارتشاح الورمي أو النخر في النقي.
- هناك مجموعة من الأعراض أقل شيوعاً مما سبق تتجم عن ارتشاح الخلايا الأرومية إلى الأعضاء كالارتشاح إلى الجملة العصبية مؤدياً إلى أعراض سحائية (صداع، أقياء، صلابة نقره) أو إصابة الأعصاب القحفية، كما قد نجد ارتشاح الجلد (لوكيميا الجلد) ، ارتشاح للعين (ازدواج الرؤية ، فقد البصر) وغيرها وارتشاح الخصيتين. وبشكل أندر قد نجد انضغاط النخاع الشوكي بكتلة ناجمة عن الارتشاح الأرومي.

الموجودات المخبرية: Laboratory Features

الموجودات الدموية: Hematologic

- فقر الدم، نقص الصفائح، نقص العدلات: تعتبر من أكثر الموجودات شيوعاً.

ثلث المرضى لديهم العدلات أقل من ٣/٥٠٠ ملم^٣
قد ترتفع الكريات البيض لأكثر من ١٠٠٠٠٠٠/ملم^٣ على حساب الأرومات،
١٦% من الحالات قد لا نجد أرومات في الدم المحيطي لحظة التشخيص
وهذا يؤكد ضرورة إجراء دراسة النقي الذي يبدي فرط خلوية وتتراوح نسبة
الأرومات بين (٣٠% وحتى ٩٥%).

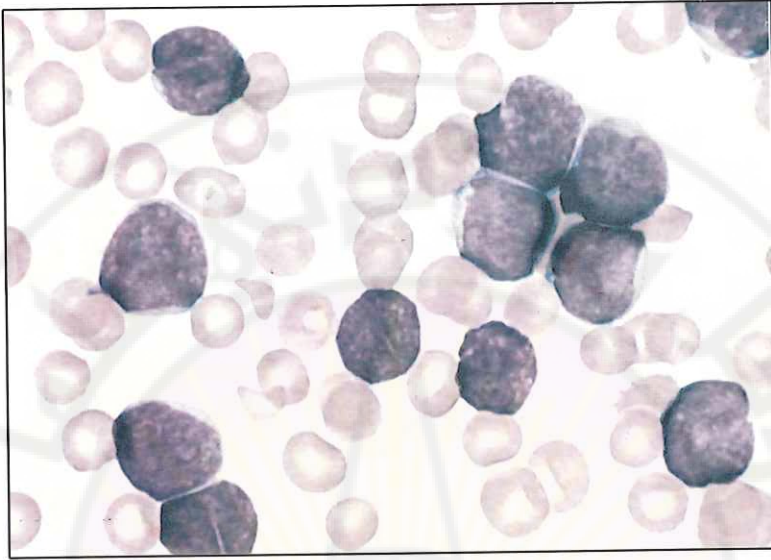
- تكون الخلايا الأرومية في ٧٠% من الحالات إيجابية الـ PAS (periodic acid Schiff) وبشكل نموذجي سلبية البيروكسيداز النقية
والاستيراز اللانوعية، وإيجابية الـ TDT (Terminal deoxynucleotidase)

- هناك مجموعة من الموجودات المخبرية التي قد تسبق تشخيص الـ ALL بزمان يصل إلى عدة أشهر وتتضمن:

- نقص شامل بعناصر الدم مع لا تنسج النقي.
- زيادة حمضات وبشكل نادر قد نجد تناذر فرط الحمضات.
- حوالي ٥% من المرضى وخاصة T-cell ALL قد نجد لديهم اضطرابات خثارية متوسطة.

- الجملة العصبية المركزية:

يجب إجراء بزل سائل دماغي شوكي في بداية التشخيص وذلك لتحري
الخلايا الأرومية نظراً لشيوع ارتشاح الجملة العصبية حيث تشاهد في ثلث
الحالات عند التشخيص، انظر الشكل (٣٥):



الشكل (٣٥) لطاخة محيطية تظهر أرومات لمفاوية

موجودات التتميط المستضدي الغشائي المناعي :

(Immunologic membranous phenotyping)

وهو يفيد في تحديد طبيعة الأرومة اللمفية وتحديد تحت الزمر

Tcell - ALL

Bcell - ALL

PreT and pre B ALL

B cell (CD10 , 19 , 20 , 22 , 34 , HLA - DR)

Tcell (CD2 , 5 , 7 , 10 , 39)

الموجودات المورثية Genetic:

تفيد الدراسة الجينية في تحديد الانذار حيث يترافق الـ (9 - 22) T و

T (4 - 11) بسوء الانذار .

أكثر ما نشاهد عند الأطفال النموذج L1 من الناحية الشكلية كما يشاهد التبادل الصبغي ٨ مع الصبغي ٢ و ١٤ و ٢٢ في الـ (A LL(L3) ويعتبر أيضاً سيئاً الانذار .

العامل الإنذاري	صفات المريض	
Favourable حسن	أقل من ٣٠ سنة	العمر (سنة)
un Favourable سيئ	أكثر من ٣٠ سنة	
حسن	$30.0000 >$	تعداد الكريات البيض
سيئ	$30.0000 <$	
	($100.0000 <$ للخلايا T)	
سيئ حسن	Mature B- cell ALL (ALL-3) T- ALL	التميط المناعي
سيئ	Pro B ALL Pro T ALL	
حسن	12 p abnormality; t (10,14)	النمط الصبغي
متوسط intermediate	نمط صبغي طبيعي، أو تضاعف صبغي	
سيئ	t(9;22),t(4;11),t(1;19) H ypodiploid صبغي 7,+8,-	
حسن	هدأة كاملة خلال ٤ أسابيع	الاستجابة للعلاج
سيئ	استمرار المرض المتبقي minmal residueal disease(MRD)	

الجدول رقم (٢٠) العوامل الإنذارية في الالبيضاخ اللمفاوي الحاد عند البالغين

التشخيص التفريقي: Differential diagnosis

- AML.
- فقر دم لا تتسجي AA.
- الانتقالات الورمية إلى النقي مثل Rhabdomyosarcom, Ewings sarcoma - داء وحيدات النوى الخمجي.

الإنذار: Prognosis

- العمر: يعتبر الإنذار جيداً في الأعمار ١ - ٩ سنوات.
- الزمن اللازم للاستجابة: المرضى الذين يحتاجون أكثر من ٤-٥ أسابيع لتحقيق الهدأة الكاملة يعتبرون سيئي الإنذار، واحتمال الشفاء أقل. وكذلك عدم الاستجابة. حيث إنه من المعروف أن المرضى جيّدِي الإنذار تبدأ الاستجابة لديهم اعتباراً من الأسبوع الثالث.

المعالجة: Treatment

وتتضمن

- ١- العلاج الهجومي Induction Therapy
- ٢- وقاية الجملة العصبية (CNS) Central nervous system prophylaxis
- ٣- العلاج التعزيزية Consolidation therapy
- ٤- علاج الصيانة Maintenance therapy

العلاج الهجومي: Induction therapy

الهدف منه تحقيق الهدأة الكاملة وقد عرفت سابقاً في بحث الـ AML وذلك عبر تطبيق علاج كيميائي مكثف مكون عادة من Vincristin (سمية عصبية) مع الغليكوستيروئيدات مضافاً له عند البالغين أو الأطفال سيئي الإنذار الـ antracycline مثل الـ Daunorubicin (سمية قلبية)

مع أو بدون الـ L - asparaginase . كما وقد يضاف إليهم الـ
Cyclophosphamid (endoxan)

وقاية الجملة العصبية CNS - prophylaxis

نظراً لاحتمال إصابة الجملة العصبية عند مرضى الـ ALL ونظراً لأن
الأدوية الكيماوية الوريدية لاتعبر الحاجز الدماغي الوعائي الطبيعي فإنه من
الضروري إجراء الوقاية بحقن الأدوية الكيماوية ضمن السيساء مع أو بدون
تشجيع القحف.

يمكن أن يستخدم فقط حقن (MTX) Methotrexat مع تشجيع القحف
أو يستخدم الـ MTX مع الـ Cytosine arabinoside والـ
Hydrocortisone (٤-٨ مرات حقن بحسب درجة الانذار) , حيث
حققت هذه الوقاية انخفاضاً بمعدل إصابة الجملة العصبية حتى ٢% .

العلاج التعزيزي : Consolidation Therapy

وذلك باستخدام H.D. Ara -c (جرعات عالية من السيتوزار)
H.D MTX (جرعات عالية من الميتوتركسات)
H.D. L- asparaginase (جرعات عالية من الأسباراجيناز)
H.D . etoposide (جرعات عالية من الأيتوبوزايد)

- وغيرها من الأنظمة العلاجية المختلفة , وحديثاً أضيفت المعالجة الهدفية
(Target Therapy) والتي تتضمن Rituximab (Mabthera)
والموجه ضد CD20 النوعية للخلايا البائية.

علاج الصيانة: Maintenance therapy

مدته ٢-٣ سنة. يتضمن الـ (6.MP) 6-Mercaptopurin يومياً / فموي
/ بالاضافة إلى MTX (oral- Iv) أسبوعياً و VCR شهرياً.

Allogenic stem cell transplantation

- مثير للجدل في الهدأة الأولى عند البالغين. بينما هو مدروس بشكل نموذجي عند المرضى الذين يتوفر لديهم معط مطابق نسيجياً ولديه:

- تعداد بيض مرتفع عند البالغين .

- أطفال في الهدأة الكاملة .

- في الهدأة الأولى عند ذوي الانذار السيئ .

- في حال وجود نكس في الجملة العصبية.

النكسس (Relapse) وله ثلاثة أنماط:

١- النكس داخل النقي وقد يكشف مصادفة عند فحص دوري للمراقبة حيث تعود الأرومات للارتشاح ضمن النقي مع علامات قصور نقي.

٢- النكس خارج النقي وخاصة في:

- الجملة العصبية.

- الخصية.

- الجلد، العظام، الكبد، الطحال .. الخ وغيرها من الأعضاء مع بقاء النقي سليماً (مؤكد بالبزل).

٣- النكس النقوي وخارج النقوي: يحدث بشكل متزامن.

الشفاء: يعرف باستمرار الهدأة لمدة الكاملة لمدة خمس سنوات فأكثر دون نكس.

الابيضاض اللمفاوي المزمن

Chronic lymphocytic leukemia (CLL)

الابيضاض اللمفاوي المزمن واحد من الاضطرابات التنشؤية اللمفية، ينشأ في ٩٥% من الحالات على حساب الخلايا اللمفاوية البائية، وهذا مادفع مؤخراً إلى تصنيفه ضمن اللمفوما منخفضة الخباثة حيث اعتبر كمرض واحد ولكن بمراحل مختلفة (CLL ينشأ ضمن النقي، اللمفوما خارج النقي وترتفع إليه لتشبه الـ CLL).

يصيب الأعمار المتقدمة، متوسط عمر الإصابة ٦٠ سنة (٢٥ - ٨٤) معدل وقوعه ٣ لكل ١٠٠,٠٠٠ من السكان، ويصيب الرجال أكثر من النساء ٦٣% / ٤٧%.

الأعراض والعلامات السريرية Clinical presentation

- في ٢٥% من الحالات يشخص المرض مصادفة أثناء فحص دوري للدم دون وجود أعراض سريرية.
- قد نجد ترفعاً حرورياً أكثر من ٣٨ م لأكثر من أسبوعين دون بؤرة انتانية واضحة، مع أو بدون تعرق ليلي غزير.
- وهن - فقد شهية.
- نقص وزن أكثر من ١٠ % من وزن الجسم.
- أغلب مرضى الـ CLL يراجعون الطبيب بضخامات عقدية، ونادراً ما يراجعون بسبب اضطراب المناعة المكتسب أو الاختلالات المناعية كفقر دم انحلالي أو نقص صفيحات مناعي.
- نجد الضخامات العقدية في ٥٠ - ٩٠ % من الحالات وقد تكون ضخامات معممة أو موضعة إلا أنها غالباً ثنائية الجانب وغير مؤلمة. في حين تشاهد

الضخامة الطحالية في ٢٥-٥٥% من الحالات. بينما نجد الضخامة الكبدية في ٢٥% من الحالات.

الموجودات المخبرية Laboratory Features

- زيادة العدد المطلق للمفاويات أكثر من 5,000/مم³ وهي وحيدة النسيلة ناضجة تشبه اللمفاويات الطبيعية من الناحية الكلية مع وجود خلايا اشباح . Smudge cell

- نقص العدلات، فقر الدم، في حين تكون الصفيحات الدموية طبيعية أو منخفضة العدد.

- يحدث فقر الدم ونقص الصفيحات بسبب الارتشاح، الضخامة الطحالية، أو بآلية مناعية ذاتية.

- نشاهد نقص الغلوبولينات المناعية في ٧٥% من الحالات، وهذا ما يؤهب لحدوث الانتانات (السل ، المبيضات ، ذوات الرئة) إلى جانب نقص العدلات.

- بزل نقي العظام يظهر زيادة نسبة اللمفاويات أكثر من ٣٠%.

- خزعة النقي: يأخذ الارتشاح اللمفي أحد الأشكال التالية:

- خلالي ٣٣% من الحالات.

- عقيدي ١٠%.

- مختلط عقيدي - خلالي ٢٥%.

- منتشر ٢٥%.

التميط المناعي: Immunologic Studies

الابيضاض اللمفي المزمن CLL النموذجي إيجابي بشكل واضح لـ CD5,

27, 23, 20, 19 و CD52. بينما نجد إيجابية متغيرة للـ CD 38

وخفيفة للـ CD22، في حين يكون سلبياً CD 79b, 107, CD10.

- رحلان البروتين الكهربى يبدي نقصاً في الغاما غلوبين، وفي ٥% من الحالات قد نجد ارتفاعاً وحيد النسيلة.

- التغيرات الصبغية Chromosomal changes

قد نجد تثلث في الصبغي 13, 12, 6، أو تبادلاً الصبغي (11:14) و(14:18)، وبالإضافة إلى طفرة على مستوى المورثة P53.

التشخيص التفريقي Differential diagnosis

- a. لمفوما لا هودجكن صغيرة الخلايا. Small cell NHL.
- b. اللmfوما بالخلايا اللمفية البلازمية Lymphoplasmocytic Lymphoma.
- c. الالبيضاض بالخلايا المشعرة HCL.
- d. داء والدنستروم Waldenstrom.
- e. اللmfوما بالخلايا ذات المعطف Mantle cell lymphoma.
- f. لمفوما الفطار الفطرائى Mycosis Fungoides.
- g. الالبيضاض المزمن بالسليفات اللمفية PLL.

التصنيف السريرى : Clinical Staging

- تصنيف Binet
- A- إصابة أقل من ٣ مناطق عقدية
 - B- إصابة أكثر من ٣ مناطق عقدية
 - C- فقردم (خضاب أقل من ١٠ غ/دل)
- مع أو بدون نقص صفيحات (أقل من ١٠٠٠٠٠٠ / ملم^٣)

تصنيف Rai

- ١- المرحلة 0 زيادة لمفاويات فقط.
- ٢- المرحلة I زيادة اللمفاويات + ضخامات عقدية.
- ٣- المرحلة II زيادة اللمفاويات + ضخامة طحالية و/أو كبدية مع أو بدون ضخامات عقدية.

- ٤- المرحلة III زيادة لمفاويات مع فقر دم أقل من $Hb = 11g/l$.
- ٥- المرحلة IV زيادة لمفاويات مع نقص صفيحات مع أو بدون فقر دم وضخامات عقدية.

التشخيص:

تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO) ميز الـ CLL واللمفوما صغيرة الخلايا SLL كتشؤ لخلايا لمفاوية صغيرة ، مدورة ، مع CD5 , CD23 والتي توجد في الدم المحيطي، نقي العظم، والعقد اللمفاوية. تبعاً لمجموعة عمل المعهد العالمي للسرطان (NCI - WG) فإن تشخيص الـ CLL يعرف كما يلي :

زيادة اللمفاويات المطلق $< 5000 / \text{مكروليتر}$ ، مختلط مع وجود خلايا ناضجة شكلياً وغير مفسرة بأسباب أخرى.

على الأقل ٣٠% خلايا لمفاوية في نقي مفرط أو طبيعي الخلوية. جمهرة خلايا وحيدة النسيلة، مع لمفاويات تعطي تعبيراً قليل المستوى للغلوبولينات السطحية وتعتبر عن CD5 , CD19 , CD20 , CD23.

- العوامل الإنذارية السيئة Poor prognostic Factors:

الذكور:

- مرحلة سريرية متقدمة (حسب التصنيف المرحلي Bine and Rai).
- زيادة لمفاويات بدئي ($< 10 \times 10^9 / l$).
- أكثر من ٥% Prolymphocytes في اللطاخة.
- ارتشاح ذو نمط نسيجي منتشر بالخزعة.
- تضاعف تعداد اللمفاويات بأقل من ١٢ شهر.
- اضطرابات صبغية -11q, -17q أو نمط معقد.
- طفرة P53 (تحدث في ١٠-١٥%) - ترتبط مع CLL معند.

- مورثات IgVH غير طافرة ($\geq 2\%$) - تتنبأ بمرض متقدم عدواني.
- التعبير عن ZAP- 70 مصلي ($< 20\%$) - ترتبط مع حالة IgVh
- CD38 ($< 30\%$) - مستقل على حالة IgVh.
- $\uparrow$ B2M بيتا ٢ ميكروغلوبولين - يرتبط مع استجابة سيئة.
- $\uparrow$ LDH المصلي.
- $\uparrow$ تيميدين كيناز المصلي - يتنبأ بتقدم المرض.
- $\uparrow$ CD23 - يتنبأ بتقدم المرض.
- استجابة سيئة للعلاج.

استطبابات المعالجة:

- ١- ترقى قصور النقي.
 - ٢- الضخامة العقدية أكثر من 10 cm.
 - ٣- الضخامة الطحالية أكثر من 6 cm تحت الحافة الضلعية.
 - ٤- زيادة مترقية بالمفاويات أكثر من 50% خلال شهرين أو تضاعف العدد خلال ٦ أشهر.
 - ٥- وجود أعراض جهازية عامة (فقد وزن أكثر من 10% خلال ٦ أشهر حرارة أكثر من 38م لمدة أسبوعين , الوهن الشديد).
 - ٦- نقص عناصر الدم المناعي المنشأ.
- وفي حال غياب ماسبق يمكن أن نكتفي بالمراقبة الدورية.

عالي الخطورة	منخفض الخطورة	
الذكر	الأنثى	الجنس
B,C (III,IV)	A (O)	المرحلة السريرية
لانموزجية	نموزجية	الصفات الشكلية للخلية
منتشر	غير منتشر	ارتشاح النقي / خزعة /
أكثر من ١٢ شهر	أقل من ١٢ شهر	زمن تضاعف للمفاويات
مرتفع	طبيعي	B2 Microglobulin
del (11,q23) Trisomy 12	غياب Del (13q)	الاضطرابات الصبغية
+	-	طفرة المورثة P53
Unmutated غير طافرة	الطافرة mutated	مورثات vh الغلوبولينية المناعية غير الطافرة
إيجابية	سلبية	CD38
إيجابية بمستويات عالية	سلبية	ZAP-70

جدول (٢١) عوامل الخطورة في الابيضاض اللمفاوي المزمن

معايير الاستجابة للعلاج:

تعرف الهدأة الكاملة CR بغياب الأعراض والاضخامات العقدية والحشوية:

- اللمفاويات $4 \times 10^9 / \text{ml}$ >
- 10g < Hb
- $1,500$ < Neut
- $100,000$ < plat
- نسبة اللمفاويات ببزل النقي $> 30\%$.
- الخزعة تبدي غياباً للإرتشاحات العقدية أو الخلالية المنتشرة .

المعالجة: Treatment

I - المعالجة وحيدة العقار .

أ- الستيروئيدات (Glucocorticoids) وخاصة عند وجود اختلاط
مناعي، الجرعة بمعدل ١ملغ/ كغ /اليوم. .

ب - العوامل المؤلكلة Alkylating agents:

وتتضمن - Chlorambucil (Leukeran) (2 – 8 mg / daily)
أو 0.4 – 0.7mg /k.g / 4 days
وتكرر كل 2 – 4 weeks

ج - Cyclophosphamide

50 -100 mg / daily (oral)

د - Fludarabine (Fludara)

25 mg/ M2 IV for 5 days

II -المعالجة المركبة: Combination Chemotherapy

- Chlorambucil + prednisolon

- Fludarabine + cyclophosphamide

CVP-

CHOP-

III - المعالجة باستخدام الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal

antibodies مثل :

• Rituximab (anti CD20)

375mg /M2 Iv weekly for 4- 6 weeks

ويفضل استخدامه مع الجرعات الكيماوية كالـ CVP

• Campath (anti CD52)

IV- استئصال الطحال: الاستطباب الوحيد له وجود فرط نشاط طحال غير

مسيطر عليه.

V- التشعيع قد نلجأ له بشكل موضعي لتخفيف الأعراض الانضغاطية

الناجمة عن الضخامة.

VI زرع النقي SCT أو BMT الخيفي أو الذلكتي.

اختلاطات الابيضاض اللمفاوي المزمن :

- الانتانات
- اختلاطات مناعية
- فقر دم مناعي ذاتي
- نقص صفيحات مناعي ذاتي
- تطور ورم جديد مثل ميلانوما, ساركوما, ورم نقوي عديد وأورام الرئة.
- التحول الحاد (نادر).

الابيضاض بسليفات اللمفاويات البائية

B - Polymphocytic leukemia

- هو شكل سريري شكلي من الابيضاض اللمفاوي المزمن، غالباً ما يصيب الأعمار فوق ٧٠ سنة. وهو يعتبر كابيضاض تحت حاد ولكن يشكل أقل من ١٠% من CLL .
- ٥٥% من الخلايا اللمفاوية الجائلة في الدم هي سليفات لمفية Polymphocyt وهي خلايا أكبر من الخلايا المشاهدة في الـ CLL وتحوي بقايا نوية. غير معروف الآلية. ٦٠% من المرضى لديهم اضطراب صبغي 14q وطفرة في P53.

الموجودات السريرية Clinical presentation

- وهن, ضعف, فقد وزن.
- الميل للنزوف.
- في ثلثي الحالات لديهم ضخامة طحالية عرطلة.
- الضخامات العقدية من المظاهر غير الاعتيادية .

- قد نجد ارتشاحات سحائية , رئوية وغيرها في حالات قليلة.

الموجودات المخبرية Laboratory Features

- فقر دم سوي الحجم والصباغ . $Hb < 11g / dl$
- نقص صفيحات دموية $100,000/ml >$
- اللمفاويات $100,000 / ml <$ في ٧٥ % من الحالات .
- نقص الغلوبولينات المناعية، وفي ثلث الحالات قد نجد اعتلالاً غامياً وحيد النسيلة.

- الالبيضاض بالسليفات اللمفاوية PLL إيجابي لمولدات الضد الخاصة باللمفاوية البائية مع مستوى عال من الـ $CD22$ و $CD79b$ ، ومستوى متغير للـ $CD 23$ و $CD 5$ (٥٠ % إيجابية $CD 5$).

المعالجة Treatment

- ليس لعلاج PLL خصوصية عن مرضى الالبيضاض اللمفي المزمن CLL.
- معدل الاستجابة منخفض وإن حصلت الاستجابة فهي لفترة قصيرة .
- وسطي الحياة في الـ pLL B- ثلاث سنوات فقط، بينما في النمط التائي أقل وهو بحدود سبعة أشهر.

الابيضاض بالخلايا المشعرة

(HCL) Hairy Cell Leukemia

خبثاءة دموية على حساب الخلايا اللمفاوية البائية تتطور في النقي والطحال ومرتافقة مع وجود تليف نقي ثانوي وغالباً نقص شامل بعناصر الدم. تتميز هذه الخلايا بوجود استطالات هيولية, إيجابية لكافة مولدات الضد البائية مع إيجابية نوعية لكل من CD103 , CD25 , CD11c, تشكل الـ HCL ٢ % من كافة الابيضاضات, متوسط عمر الإصابة هو ٥٢ سنة (٨٠ % منهم ذكور).

الموجودات السريرية : Clinical Presentation

- حس ثقل وانزعاج في المراق الأيسر ناجم عن الضخامة الطحالية العرطلة في ٥٠ % من الحالات .
- أعراض عامة
- وهن - تعب - فقد وزن (٢٥ %) .
- نزوف وانتانات (٢٥ %) .
- انحلالات عظمية مؤلمة (٣ %) .
- تشاهد الضخامة الطحالية العرطلة في ٩٠ % من الحالات أما الضخامة الكبدية فهي أقل مشاهدة والضخامات العقدية نادرة .

الموجودات المخبرية Laboratory Features

- نقص شامل في عناصر الدم في ٦٧ % من الحالات، وفي ٣٠ % منها قد يصل نقص العدلات لأقل من $0.5 \times 10^9/L$
- نادراً ما يشاهد زيادة في اللمفاويات، وهذا مانجده غالباً في النمط المتغاير HCL .Variant
- زيادة في الغلوبولينات المناعية والتي قد تكون وحيدة النسيلة أحياناً.

- يكون بزل النقي جافاً غالباً.
- خزعة النقي تبدي ارتشاحاً جريبياً أو منتشراً للخلايا اللمفاوية المهذبة والتي تظهر ايجابية Tartarate – Resistant acid phosphatase الفوسفاتاز الحامضة المقاومة للطرطرات (TRAP).

المعالجة: Treatment

- قديماً اعتبر استئصال الطحال هو العلاج الأساسي للمرض . وحالياً يعتبر علاجاً غير شاف ويستطب فقط في حالة ترقى قصور النقي وكثرة ترافقه مع الانتانات والنزوف بما يعيق تطبيق العلاج الكيماوي و الضخامة الطحالية المؤلمة.

الأدوية:

١- Cladribine = 2- Chlorodeoxyadenosine (2-CDA)(Letac)

معدل الاستجابة الكاملة (٧٥ %) ولفترة طويلة. وهو المعالجة المنتخبة.

٢- 2- Deoxycoformycin (Pentostatin)

متنبط للادينوزين دي اميناز، يعطى للمعدين على العلاج السابق، ومعدل الاستجابة ٥٠%.

٣- Alpha Interferon (Intron – A) : ٢-٣ مليون وحدة / م ٢ تحت

الجلد 3-5 مرات اسبوعياً ولمدة سنة. ٧٤% من المرضى يحصلون على

استجابة جزئية. بينما الاستجابة الكاملة لا تتجاوز ٨% . يحدث النكس خلال

سنتين في ٥٠% من الحالات المعالجة.

٣- Fludarabin: معدل الاستجابة الكاملة منخفض.

أدواء النقي التكاثرية

myeloproliferative disorders

هي اضطرابات نسليته في الخلية الجذعية تتميز بفرط الكريات البيض، الصفائح، الكريات الحمر، مع ضخامة الطحال وفرط خلوية النقي. وتقسم هذه الاضطرابات إلى أربعة أمراض مرتكزة على نوع الخلية المرضية التكاثرية وهي:

١- احمرار الدم الحقيقي (كثرة الحمرة البدئية) Polycythemia Vera(PV)

٢- الابيضاض النقوي المزمن Chronic myeloid (CML) leukemia

٣- فرط الصفائح الأساسية (ET) essential Thrombocytosis

٤- تليف النقي البدئي Idiopathic myelofibrosis

كل هذه الأمراض قد تتطور إلى ابيضاض حاد والذي يعتبر شائعاً في الـ (CML) عكس بقية الأمراض.

احمرار الدم الحقيقي

كثرة الحمر Polycythemia:

تعرف كثرة الحمر بأنها الازدياد المستمر للحجم الكريوي الكلي (V.G.T) Volume Globulaire Total عن الحدود العليا السوية (الرجل ± 5 30 ml/k.g ,

(المرأة 27 ± 5 ml/k.g) . ويعتمد هذا القياس على الوسم بالكروم المشع (CR51) والذي يتميز بأنه يكشف كثرة الحمر الكاذبة الناجمة عن تركيز الدم Hemoconcentration.

كما ويمكن تعريفه بحسب ارتفاع قيمة الخضاب أكثر من ١٨ غ/دل عند الرجال و١٦ غ/دل عند النساء، انظر الجدول رقم (٢٢).

الوقوع Incidence: يشاهد المرض في الأعمار المتقدمة أكثر من ٦٠ سنة ويصيب الرجال أكثر من النساء. معدل الوقوع السنوي ٢ حالة لكل ١٠٠٠٠٠ شخص.

التظاهرات السريرية: Clinical Manifestations

- قد يكتشف المرض مصادفة أمام فحص روتيني للدم لسبب ما، أو أمام حالة تكرر حوادث خثرية وعائية، أو قد يكتشف بسبب أعراض فرط للزوجة كالصداع والطنين ولون الوجه والملتحمة الاحمراري، وفي حال التأخر في تشخيصه وتدبيره قد يترافق بالوهن، الحكة غير المفسرة، الدوار، التعرق، اضطراب الرؤية، الخدر والنمل، الزلة التنفسية والألم الشرسوفي.

العلامات السريرية :

- احمرار الوجه والملتحمة والراحتين.
- ضخامة طحالية كبدية.
- ارتفاع توتر شرياني.
- توسع احتقاني في أوردة قعر العين.

التشخيص المخبري:

- زيادة كل من الكتلة الكريوية والخضاب والهيماتوكريت وعدد الكريات الحمر.
- زيادة الكريات البيض والصفائح في 50% من الحالات مع وجود اضطراب وظيفي للصفائح
- انخفاض سرعة التثفل .
- ارتفاع الفوسفاتاز القلوية ضمن العدلات PAL.

- ارتفاع عيار حمض البول و زيادة الهستامين.
- ارتفاع عيار الفيتامين B12
- عيار الارثروبويتين يتراوح بين الصفر والطبيعي.
- بزل النقي : مفرط الخلوية وقد يكون ممدداً بالدم وغير مجد.
- خزعة النقي : فرط تنسج السلاسل الثلاث مع وجود تليف ثانوي.

التشخيص:

المعايير التشخيصية المعتمدة لدى منظمة الصحة العالمية WHO
المعايير الكبرى:

- A1- خضاب الدم < ١٨.٥ غ/دل للذكور وأكثر من ١٦.٥ غ/دل للإناث،
أو أي دليل على ازدياد كتلة الكريات الحمر.
 - A2- وجود JAK2 V, 17F أو طفرة وظيفية مشابهة أخرى.
- المعايير الصغرى:

- B1- المظهر الشكلي للنقي: نقي مفرط الخلوية مع فرط تصنع في السلاسل الثلاثة.
- B2- مستوى الأريثروبويتين المصلي أقل من القيم المرجعية الطبيعية.
- B3- نمو مستعمرة الحمر الذلكتي في الزجاج (EEC).

أسباب كثرة الكريات الحمر

• نقص الأكسجة:

- العيش في المناطق المرتفعة (أكثر من ٢٥٠٠م عن سطح البحر).
- الآفات الرئوية المزمنة الحاصرة.
- الآفات القلبية المزمنة.

- الانسمام بالكربون (التدخين). - هيموغلوبينات شاذة (ذات الفا مفرطة للـ O2). - متلازمة النوم اللاتنفسى Sleep- apnea Sydndrom
• أمراض كلوية: - كلية عديدة الكيسات. - أورام الكبد. - زرع الكلية. - تضيق الشريان الكلوي.
• الأورام: - أورام الكلية. - أورام الكبد. - أورام المخيخ الوعائية. - أورام الرحم الليفية. - أورام المبيض وكيساته.
• غدية: - داء كوشينغ. - فرط الألدسترونية. - ورم القواتم. - العلاج المديد بالانروجينات.
• عائلية: - نقص 2-3-DPG (diphosphglycerate) - طفرة مستقبلات الإريثروبويتين.

التشخيص:

المعياران الكبيران + أحد المعايير الصغرى. $A1 + A2 +$ أي واحد من B
معيار كبير + معيارين صغيرين أو أكثر. $A1 +$ أي اثنين من B
أما المعايير القديمة فهي تعتمد الموجودات التالية:
المجموعة A:

A1 : ارتفاع الكتلة الكريوية الدموية VGT

A2 : ($Sao_2 > 92$) نسبة إشباع الأكسجين الشرياني أكثر من ٩٢%

A3 ضخامة طحالية .

مجموعة B :

B1 - زيادة الكريات البيض .

B2 - زيادة الصفائح الدموية .

B3 - ارتفاع PAL ضمن العدلات .

B4 - زيادة Vit B12

يشخص فرط الكريات الحقيقي PV بوجود $3A$ أو $2A + 2B$

✗ يؤدي عيار الأريثروبويتين EP دوراً هاماً في تمييز فرط الكريات
الحمر البدئي عن فرط الكريات الحمر الثانوي.

المضاعفات Complications

-الخثار Thrombois: يعتبر السبب الرئيس للوفاة ، وقد يكون الخثار
وردياً أو شريانياً. يصيب الدماغ، القلب، الأطراف، الرئة، الكبد وقد يصيب
أوعية المعدة مسبباً قرحات معدية.

* النزوف: وقد تتجم عن الاعتلال الوظيفي للصفائح وتتجلى بالرعاف
المتكرر والنزوف الهضمي.

* نوب النقرس وتشكل الحصيات الكلوية.

* المضاعفات المتأخرة وأهمها تليف النقي ويشاهد في ٣٠% من الحالات وكذلك الاستحالة إلى ابيضاض دم حاد.

العلاج Treatment

❖ الفصادة Phlebotomy

- تعتبر العلاج الأفضل ولجميع المرضى، حيث يفصد ٤٠٠ - ٥٠٠ مل دم كل ٤ أيام حتى الوصول إلى هيماتوكريت ٥٠% عند الرجال و ٤٥% عند النساء. قد تسبب الفصادة عوز حديد.

- تترافق الفصادة وحدها مع زيادة حدوث خثار مميت عند المرضى المتقدمين بالسن وخاصة عند الأشخاص الذين تعرضوا لحادث خثاري، ويستطب عند هؤلاء استخدام العوامل المثبطة للنقي myelosuppressive agents.

❖ Myelosuppressive agent

يجب أن نفكر باستخدامها عند المرضى :

١- المتقدمين بالسن.

٢- من تعرض لسوابق خثار في الطرفين السفليين.

٣- اختلاطات خثرية أو نزفية.

٤- أعراض لم يسيطر عليها بالفصادة أو جرعة منخفضة من الاسبرين وغيره.

-Hydroxyurea

الجرعة (15-40) mg/k.g) يومياً عن طريق الفم. يتميز بتأثيره السريع وتحمله الجيد بالإضافة إلى أن تأثيره المثبط للنقي يعتبر خفيفاً وأنيماً يزول بإيقاف الدواء وتعديل الجرعة بحسب نتائج الـ CBC.

- الفوسفور المشع (P32).

- Interferon: يعطى بجرعة ٣ مليون وحدة تحت الجلد ٣ أيام أسبوعياً.

- مركبات أخرى مثل Cyclophosphamide , Pipobroman , Busulfan وغيرها قد يكون مجدياً عند بعض المرضى.

كما ويستخدم الـ Anagrelide في حال خطورة الخثار وارتفاع الصفائح الدموية ويستخدم بجرعة 1.0 mg - 0.5 يومياً حيث ينخفض مقدار الصفائح خلال أسبوعين. من آثاره الجانبية الصداع, الاسهال, الغثيان, والخفقان.

- زراع نقي العظام الخيفي قد يكون فعالاً في الأعمار الشابة .
- معالجات عرضية:

- مضادات الهيستامين لعلاج الحكة المزعجة.

- الاسبرين.

- الاماهة + Allopurinol لعلاج فرط حمض البول.

كثرة الحمر الثانوية

Secondary Polycythemia

I - كثرة الحمر الثانوية إلتالية لنقص الأكسجة

إن نقص أكسجه الأنسجة تؤدي إلى تحريض إفراز الاريثروبويتين وبالتالي تحريض تكون السلسلة الحمر. ويعود نقص الأكسجة إما إلى نقص SaO_2 أو إلى عيب في نقل الـ O_2 إلى النسيج وهذا مايشاهد لدى وجود هيموغلوبين شاذ ذي ألفة عالية للـ O_2 أو بسبب نقص 2,3- DP G.

طرق الدراسة:

- قياس غازات الدم.
- قياس الكربوكسي هيموغلوبين Hb - Corboxy
- عيار 2,3-DP G
- قياس الميتهموغلوبين.
- عيار الارثيروبيتين حيث يزداد عياره إلى معدلات عالية.

سريريا:

تشاهد كافة الأعراض الناجمة عن فرط اللزوجة، ويميز عن فرط الكريات الحمر الاساسي بغياب التعرق، نقص الوزن وضخامة الطحال.

مخبرياً:

غياب زيادة الكريات البيض والصفائح.

II- كثرة الحمر المرافقة لفرط إفراز الاريتروبيتين:

هذا مايشاهد في الأرومات التالية:

- آفات الكلية، أورام الكبد، أورام الرحم، أورام المخيخ و أمراض غدية.

كثرة الحمر النسبية

Relative Polycythemia

تعرف كثرة الحمر النسبية بزيادة الخضاب والهيماتوكريت ولكن دون زيادة في حجم الكتلة الكريوية الدموية VGT، وتشاهد في تركيز الدم Hemaconcentration وتشاهد في الحالات التالية: الحروق الواسعة، نقص الاماهة، التجفاف، العلاج المديد بالمدرات، اعتلال الأمعاء التوسفي.

- كثرة الحمر صغيرة الكريات حيث يشاهد زيادة تعداد الكريات الحمر فقط كما في التلاسيميا الصغرى، وهذه حالة مهمة ويجب الانتباه إليها.

Pseudo-Polycythemia - متلازمة Gaisbock غاي سبوك، وكثرة
الحمز الناجمة عن الكرب (الشدة) Stress (تشاهد عند رجل بدين ولديه
ارتفاع توتر شرياني).

الموجــــــــودات	Vera الإحمرار البدني	Secondary الاحمرار الثانوي	Apparent
ضخامة طحال	+	-	-
زيادة الكريات البيض	+	-	-
زيادة الصفائح الدموية	+	-	-
VGT الكتلة الكريوية	+ زائد	+ زائد	- طبيعي
SaO2	طبيعي	ناقص أو طبيعي	طبيعي
عيار Vit B12	مرتفع	طبيعي	طبيعي
الفوسفاتاز القلوية ضمن العدلات	مرتفع	طبيعي	طبيعي
نقي العظام	فرط تنسج السلاسل الثلاث	فرط نشاط السلسلة الحمر فقط	طبيعي
Endogenous CFU-E growth	+	-	-

جدول (٢٣) يقارن بين الاحمرار البدني والثانوي

الابيضاض النقوي المزمن Chronic Myeloid Leukemia

هو واحد من الأمراض التنشؤية النقوية يتميز بفرط تنسج السلسلة المحببة مع فرط تصنيع في النواءات ينجم عن طفرة جسمية في الخلية الجذعية متعددة الكمون، يتميز عن باقي الأمراض التنشؤية النقوية بالتطور المميز له بما في ذلك التحول الحتمي إلى الابيضاض الحاد.

الحدوث Incidence:

يشكل الـ CML 15% من كافة الابيضاضات ونسبة حدوثه 1,3 لكل 100,000 نسمة، يصيب الذكور أكثر من الإناث بمعدل 1,7/1,0.

المسببات Etiology: لا يوجد علاقة واضحة بين الأدوية الكيماوية (كالمواد المؤكسدة) و أحداث الـ CML، كما لا يوجد سبب فيروسي مباشر لاحدائه.

* التعرض لجرعات عالية من الاشعاعات المؤينة تلعب دوراً في تزايد نسب حدوثه.

* التدخين يزيد من سرعة التحول الحاد.

الإمراضية Pathogenesis:

الاضطرابات الصبغية : Genetic abnormalis

الابيضاض النقوي المزمن هو أول مرض دموي خبيث أثبتت علاقته مع شذوذات صبغية نوعية، حيث إن أكثر من 90% من المرضى لديهم اضطراب صبغي على مستوى الخلية الجذعية وهو صبغي فيلادلفيا الناتج عن تبادل تموضع بين الصبغي 9 والصبغي 22 (9;22)-T. يتمثل الشذوذ بارتباط الموقع Abl (Abelson Cluster Region) على

الصبغي 9 مع الـ (Breakpoint Cluster Region) على الصبغي 22 مشكلاً بروتيناً مشتركاً Bcr - Abl .

بعض المرضى لم يتم لديهم تحديد صبغي فيلادلفيا، ولكنهم يملكون البروتين المشترك Bcr-Abl الذي تم تحديده بواسطة الـ PCR، مما يشير إلى وجود تبادل تموضع تحت صبغي Subchromosomal يؤدي إلى إنتاج الجينة المرضية نفسها .

الموجودات السريرية : Clinical Features

30% من مرضى الـ CML لاعرضيين لحظة التشخيص ويكشفون مصادفة أثناء فحص روتيني للدم .

تضم الأعراض السريرية: الوهن، القهم، الانزعاج البطني، حس امتلاء المعدة، بالإضافة إلى نقص الوزن، التعرق الغزير، كما نجد حس إنزعاج في المراق الأيسر ويمتد حتى الكتف الأيسر بسبب الضخامة الطحالية العرطلة.

أعراض مرتبطة بزيادة الكريات البيض : Hyperleucocytosis

في 15% من الحالات قد يصل تعداد الكريات البيض لأكثر من 300,000 وهذا ما قد ينتج عنه اضطراب وضعف الدوران الدموي الصغير مما يؤدي إلى ضعف بعض الأعراض والعلامات المترافقة وضعف الدوران الدقيق في الرئة، الدماغ، العين، الأذن .. الخ وغيرها حيث يتظاهر بزلة تنفسية وتسرع قلب، ازرقاق، دوار، هذيان وذهول، اضطراب النطق، اضطراب الرؤية والشفع ووذمة حليلة العصب البصري، وكذلك الطنين، ونعوظ القضيب.

الموجودات المخبرية : Laboratory Features

* فقر دم سوي الحجم والصباغ وغالباً ما تشاهد كريات حمر منوأة في اللطاخة المحيطية.

* الكريات البيض تزيد عن 25,000 وقد تصل لأكثر من 100,000 مع وجود انحراف الصيغة نحو اليسار، مع أرومات أقل من ٥% وزيادة في نسبة محبات الحامض والاسسات.

* في ٩٠% من المرضى نجد انخفاضاً وحتى انعدام فعالية الفوسفات القلوية (LAP) ضمن العدلات وهذا ما يميزها عن باقي المتلازمات التنشؤية النقية.

تعداد الصفائح الدموية في الطور المزمن حيث يكون سويّاً أو مرتفعاً وقد يصل إلى أكثر من مليون، وبحالات قليلة قد يكون عدد الصفائح منخفضاً. بزل النقي وخزعه يبديان فرط خلوية على حساب السلسلة المحببة مع زيادة النواءات، نسبة الأرومات في النقي طبيعية إلى مرتفعة قليلاً، بينما يلاحظ تثبيط شديد في السلسلة الحمراء.

ارتفاع LDH وحمض البول في المصل uric acid. ارتفاع مستوى الفيتامين B12 والبروتينات الرابطة له. ارتفاع البوتاسيوم الكاذب بسبب تحرره من المحببات. نقص أكسجة ونقص السكر في عينة الدم بسبب استهلاكها من الكريات البيض. زيادة إفراز الهستامين من الاسسات المرتفعة في مراحل متقدمة.

- الدراسة الصبغية تبدي إيجابية صبغي فيلادلفيا في ٩٠-٩٥% من المرضى.

السير الطبيعي للمرض هو تحوله من الطور المزمن إلى الطور المتسارع وأخيراً الطور الحاد (التحول الحاد).

الطور المتسارع Accelerated phase:

سريرياً: يترافق بحمى، نقص وزن، ألم عظمي، زيادة الضخامة الطحالية.

مخبرياً: تفاقم فقر الدم حيث إن للنزوف والعلاج الكيماوي دوراً مشتركاً في ذلك، يتميز بما يلي:

* زيادة الاسسات في الدم المحيطي $\leq 20\%$

* الصفائح الدموية أقل من ١٠٠٠٠٠.

* الأرومات في الدم المحيطي أو النقي ١٠-١٩%.

* وقد نجد توضعات للأرومات خارج النقي .

الهجمة الأرومية خارج النقي: الـ extramedullary blast crisis:

قد تكون المؤشر الأول للطور المتسارع في ١٠% من الحالات وقد تصاب العقد اللمفية، الجلد، الثدي، المعدة والأمعاء، العظام، الجملة العصبية المركزية.

Blast Crisis الطور الحاد

سريرياً: يتظاهر بالحمى ونقص الوزن، التعرق، الارتفاع الحاروري، ازدياد الضخامة الطحالية المؤلمة وعدم الاستجابة للعلاج، اشتداد أعراض فقر الدم وكذلك الأعراض النزفية.

مخبرياً: ارتفاع نسبة الأرومات في الدم المحيطي و/أو النقي $\leq 20\%$ في ٦٠% من الحالات.

٦٠% من التحول يكون بأرومات نقوية وفي ٣٠% أرومات لمفية و ١٠% أرومات احمرارية وهذا ما يؤكد بالتنميط المناعي.

Differential diagnosis التشخيص التفريقي

• احمرار الدم الحقيقي: حيث يترافق بزيادة كريات بيض تصل إلى 25,000 مع غياب الخلايا غير الناضجة.

• تليف النقي البدئي: يتميز بالتغيرات الشكلية للكريات الحمر (تباين في الحجم والشكل مع وجود كريات دمعية) ووجود التليف في خزعة النقي.

- فرط الصفائح الأساسية.
- الارتكاس الالتهابي المرافق للأمراض الالتهابية المزمنة والأورام، وهنا نجد ارتفاع تعداد البيض مع انحراف نحو اليسار ليصل حتى الأرومات، غياب ارتفاع الاسسات، وغياب الضخامة الطحالية العرطلة.

المعالجة Therapy

I-الهيدريا (Hydrea) (Hydroxyurea)

الجرعة 1-6g يومياً وذلك بحسب تعداد الكريات البيض وعند انخفاضها إلى 20,000 تنخفض الجرعة إلى 1-2g يومياً، يفضل الحفاظ على تعداد الكريات البيض بين 5000-10,000 وتوقف المعالجة عند انخفاضها دون الـ 5,000. عادة تنخفض الكريات البيض بشكل سريع وهذا ماألغى دورفصد الكريات البيض Leukopheresis

II -الأتروفرون (Intron- A) vial Alpha Interferon

الجرعة اليومية 3-5 مليون وحدة (5 أيام أسبوعياً) تحت الجلد , وتخفف إلى 1-2 مرة أسبوعياً عند الاستجابة أي خلال 6-8 أشهر.في حين أن الهدأة الدموية تشاهد في 75% من الحالات. أما الهدأة الحقيقية فتشاهد في 1-2% من الحالات.

III - Imatinib mesylate Glivec((tab))

- دواء باهظ الثمن.
- الجرعة اليومية 400mg وقد ترفع إلى 600 – 800 mg
- يفضل استخدامه كخط أول للعلاج في الطور المزمن.
- يستخدم للمرضى غير المستجيبين على الـ Intron.
- يعطى للأعمار المتقدمة غير المهينة لإجراء زرع نقي العظم.
- تشاهد الهدأة الدموية في 90% من الحالات.

- تحدث الاستجابة الصبغية خلال ٣ - ٩ أشهر من استخدامه حيث تنخفض إيجابية الصبغي إلى أقل من ٣٥%.
 - تشاهد الاستجابة الصبغية الكاملة (سلبية صبغي فيلادلفيا) في ٤٠% من الحالات. بينما الاستجابة الجزئية (PCR) في ٧%.
- زراع نقي العظم:

معايير الاستجابة في الـ CML:

الاستجابة الدموية الكاملة

الكريات البيض: أقل من 10,000

الصفائح أقل من 450,000

- غياب الخلايا الفتية من الدم المحيطي.

- غياب الضخامة الطحالية.

- غياب الأعراض الجهازية.

الاستجابة الصبغية

- استجابة صبغية كاملة " سلبية صبغي فيلادلفيا ".

- استجابة جزئية إيجابية صبغي فيلادلفيا بنسبة 1-34%

- استجابة صغرى إيجابية صبغي فيلادلفيا بنسبة 35-40%

معالجة الطور الحاد

- يعالج معالجة الابيضاض الحاد.

- سيئ الإنذار.

- البقاء وسطياً ٦ أشهر.

الابيضاضات النقوية المزمنة مع غياب صبغي فيلادلفيا

Chronic Neutrophilic Leukemia- ابيضاض العدلات المزمن

- يتميز بتعداد كريات بيض 25000-50,000 مع 90-95% محبيات ناضجة.

- انخفاض PAL ضمن العدلات.

- غياب صبغي فيلادلفيا (BCR gene). - متوسط البقيا 2-3 سنة

Chronic Monocytic Leukemia- ابيضاض الوحيدات المزمن

- نادر.

- يشاهد فيه ضخامة كبدية - طحالية.

- زيادة في العدد المطلق لوحيدات النوى.

- المعالجة يشك بفائدتها.

- وسطي البقيا ٢٥ شهراً.

- تحدث الوفاة بسبب تجرثم الدم أو التحول الحاد.

الابيضاض النقوي الوحيدي المزمن عند اليافعان

Juvenil chronic myelomonocytic leukemia

• يصيب الأطفال بعمر أقل من ٤ سنوات. 20% منهم لديهم RAS mutation

• فقر دم - نقص صفيحات وزيادة الكريات البيض.

• تعداد الوحيدات يزيد عن 100,000 مع وجود محبيات غير ناضجة وأرومات.

• في ثلثي الحالات لديهم ارتفاع الخضاب الجنيني Hb-F.

• المرض معند على العلاج الكيماوي.

- البقيا لآتريذ عن ٢ سنة وقد تتحسن باستخدام زرع النقي SCT.

الابيضاض النقوي الوحيدى المزمن

Chronic myelomonocytic leukemia

- يتميز بزيادة النقويات ووحيدات النوى في الدم المحيطي والنقي.
- متوسط البقيا 20 شهر. ٧٥% من الحالات يصيب كبار السن فوق الـ ٦٠ عاماً.
- فقر الدم، زيادات العدد المطلق للوحيدات في الدم المحيطي عن ١٠٠٠ اكرية / مم^٣
- نقي العظم: فرط خلوية مع فرط تنسج بالسلسلة المحببة الوحيدية.
- صبغي فيلادلفيا سلبي.

فرط الصفيحات الأساسية

Essential Thrombocythemia

اضطراب وحيد النسيلة غير معروف السبب لطلائع الخلايا المكونة للدم multipotent hematopoietic progenitor cell ويتظاهر سريرياً بانتاج زائد للصفيحات (الشكل ٣٦) بدون تحديد أي سبب. هو مرض غير شائع لكن لاتعرف نسبة حدوثه بشكل دقيق، لاتوجد واسمات نسيلية تميزه عن غيره من الأشكال الأخرى لزيادة الصفيحات الارتكاسية غير وحيدة النسيلة (الجدول ٢٤):

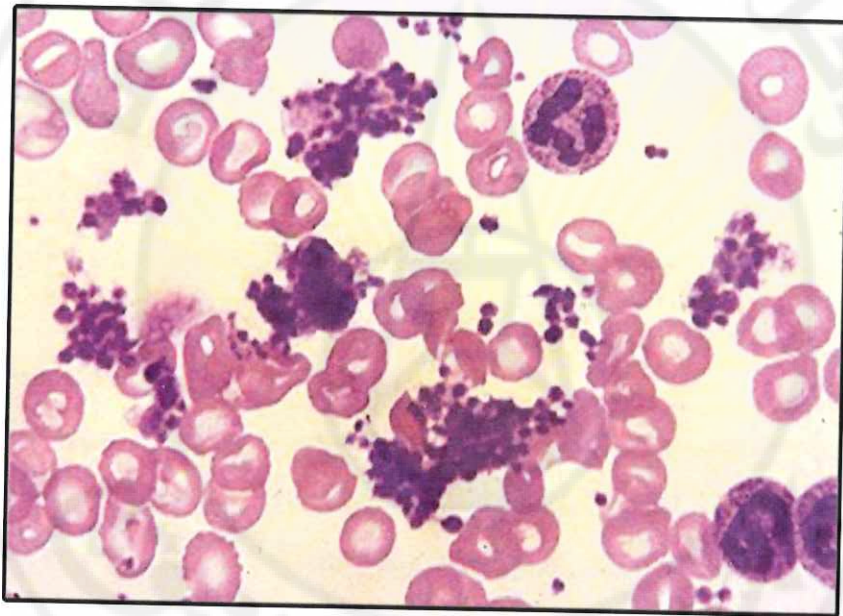
فقر دم بعوز الحديد
نقص وظيفة الطحال
بعد استئصال الطحال أو ضمور الطحال (داء منجلي).
الخبائثات

أمراض النسيج الضام
أمراض الأمعاء الالتهابية
الإنتان
انحلال الدم
النزف
احمرار الدم الحقيقي
تليف النقي البدئي
فرط الصفيحات الأساسي
الابيضاض النقوي المزمن
فقر الدم بالأرومات الحديدية البدئي
عسر تصنع النقي (متلازمة الصبغي - 5 q)
بعد الجراحة
ارتدادي (التوقف عن تناول الكحول، تصحيح عوز B12 أو الفولات)
في مرحلة تجدد النقي بعد إعطاء المعالجة الكيماوية

الجدول (٢٤) أسباب زيادة الصفيحات

من غير المحتمل تمييز فرط الصفيحات سريرياً في المرضى غير العرضيين المصابين بهذا المرض، وبالنتيجة اعتبر فرط الصفيحات الأساسي سابقاً مرض المسنين ومسؤول عن إمرضية هامة بسبب حدوث النزف أو الخثار. على أية حال بعد انتشار تطبيق تعداد الصفيحات، تبين أن فرط الصفيحات يمكن أن يحدث في أي عمر وغالباً ما يحدث بدون أعراض أو اضطراب في النزف أو التخثر. هناك سيطرة غير مفسرة لإصابة الإناث

بالمقارنة مع الأشكال الارتكاسية لفرط الصفائح حيث لا يوجد رجحان لأي جنس، ولأنه لا توجد واسمات نسيلية خاصة لهذا المرض فإنه يتم الاعتماد على المعايير السريرية لتمييزه عن الأشكال الأخرى من أمراض النقي التكاثرية التي تترافق مع فرط صفائح لكن تتميز بإنذار ومعالجة محددة. والجدول التالي (٢٥) يبين المعايير المقترحة للتشخيص السريري لفرط الصفائح الأساسي.



الشكل (٣٦) يوضح زيادة الصفائح

تعداد الصفائح $\leq 50,000$
 زيادة النواءات في النقي
 غياب الأسباب المعروفة لفرط الصفائح
 غياب صبغي فيلادلفيا ومركب bcr-abl
 كتلة الكريات الحمر طبيعية
 وجود الحديد في نقي العظم (مخازن الحديد ممتلئة).
 غياب تليف النقي
 غياب خلل تنسج النقي سريرياً (clinically) وبالتحليل الخلوي
 الوراثي (cytogenetically)
 ضخامة الطحال

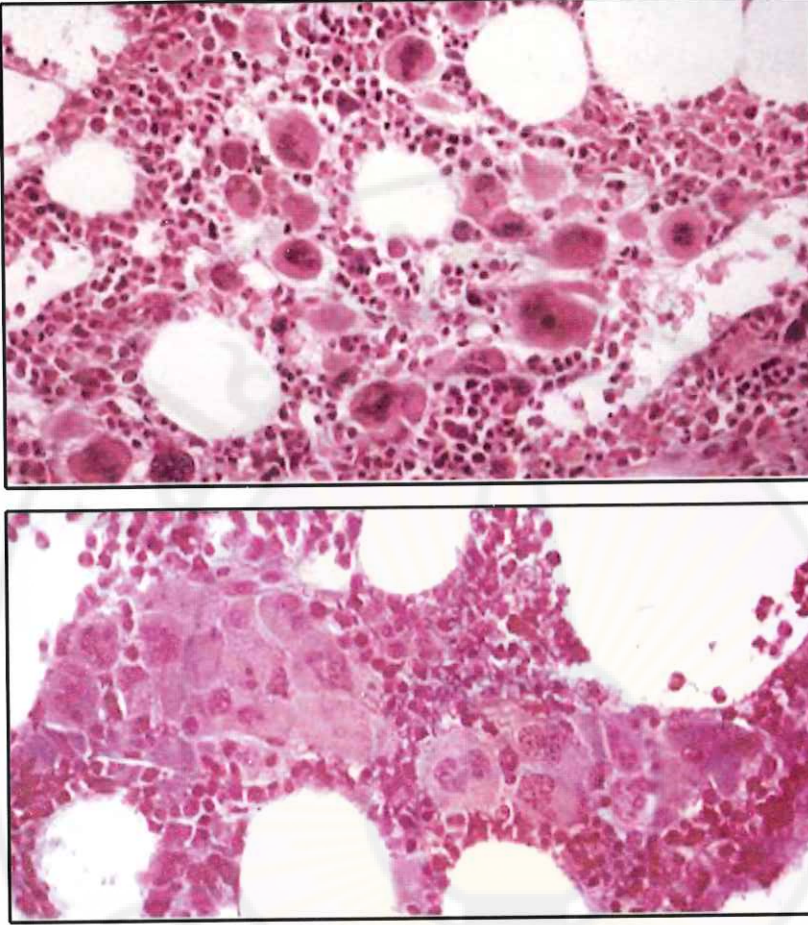
الجدول (٢٥) المعايير المقترحة للتشخيص السريري لفرط الصفائح الأساسي

الآلية المرضية

يعتمد تكوين النواءات والصفائح على الترومبوبيوتين ومستقبلاته Mpl، وكما في حالة الطلائع الباكورة لخلايا السلسلة الحمراء والسلسلة النقية فإن الطلائع الباكورة للنواءات تتطلب وجود IL3 وعامل الخلايا الجذعية Stem cell factor من أجل تكاثر نسيلي ويتم تحفيز تطورها بواسطة IL11، IL6 ويتطلب نضوج وتمايز النواءات وجود الترومبوبيوتين. تعتبر النواءات فريدة بين طلائع الخلايا المكونة للدم وذلك لأنها تخضع لانقسام داخلي عند تعرضها لإعادة تضاعف الـ genome الانقسامي و في غياب الترومبوبيوتين تنقص إعادة تضاعف النواءات بالانقسام الداخلي وبالتالي فإن تطور الهيولى ضرورياً لإنتاج الصفائح. ومثل ذلك

الاريتروبوليتين يتم إنتاج الترومبوبويتين في الكبد والكلية وهناك تناسب عكسي بين عدد الصفائح وفعالية الترومبوبويتين في البلازما، وكذلك كما في الاريتروبوليتين يتم ضبط مستوى الترومبوبويتين في البلازما جزئياً بحجم جميعة (pool) طلائع الخلايا (progenitor cell pool). بعكس الاريتروبوليتين لكن كما يحدث في عوامل تحريض مستعمرات المحببات / البالعات فإن الترومبوبويتين لايسرع فقط تكاثر الخلايا الهدف وإنما كذلك يسرع تفعيل الناتج النهائي وهو الصفائح بالإضافة إلى دوره في تكون الصفائح فإن الترومبوبويتين يطيل مدة البقاء للخلايا الجذعية عديدة القدرات المكونة للدم.

تم تحديد فرط الصفائح الأساسي كمرض وحيد النسيلة باستخدام Isoenzyme خميرة G6PD في المرضى متخالفين للواقع لهذه المورثة أو باستخدام X-linked DNA polymorphism وبالتحديد اضطرابات جينية خلوية مختلفة غير عشوائية. إن طلائع الخلايا المكونة للدم عديدة القدرات تختلف في هذا المرض فبعضها تحوي الخلايا اللمفاوية نفس الاضطراب النسيلي المشاهد في النواءات، الكريات الحمر، والخلايا النقية - في حين أنه بعضها الآخر لم تكن الخلايا اللمفاوية مصابة، نفس الملاحظات شوهدت في احمرار الدم الأساسي، وأكثر من ذلك تم وصف العديد من العائلات الذين لديهم فرط صفائح أساسي وراثي يورث كصفة جسمية سائدة وفي بعضها الآخر فقد تم تسجيل حالات من تليف النقي واحمرار الدم بالإضافة إلى فرط الصفائح الأساسي.



الشكل (٣٧) بزل نقي حيث يظهر فرط تصنع الصفائح مع تجمعات كبيرة

المظاهر السريرية :

يتم تشخيص فرط الصفائح الأساسي سريرياً مصادفة عند الحصول على تعداد الصفائح خلال إجراء تحاليل روتينية، وفي بعض الأحيان فإن مراجعة تعداد الصفائح سابقاً تظهر لأن ارتفاع الصفائح كان موجوداً

لكن تم غض النظر عنه، لاتوجد علامات أو أعراض خاصة لفرط الصفائح الأساسية و يمكن أن يكون لدى المريض ميل للنزف أو الخثار يظهر على شكل كدمات أو انسداد أوعية شعرية التي قد تتظاهر باحمرار مؤلم بالأطراف، شقيقة، أو نشبات عابرة، الفحص السريري عادة يبدو طبيعياً ماعدا وجود ضخامة طحال خفيفة.

إن ضخامة الطحال العرطلة مميزة لأمراض النقي التكاثرية الأخرى خاصة احمرار الدم البدئي أو تليف النقي البدئي و ليس من المعتاد مشاهدة فقر الدم لكن قد يشاهد ارتفاع الكريات البيض على حساب العدلات و تظهر لطاخة الدم المحيطي ارتفاع الصفائح التي يكون بعضها كبيراً جداً ومشعر الفوسفاتاز القلوية ضمن الكريات البيض طبيعي أو مرتفع. قد يمنع ارتفاع كتلة الصفائح بالدوران القياس الدقيق لبوتاسيوم المصل بسبب تحرير الصفائح للبوتاسيوم عند تخثر الدم، ويعتبر فرط البوتاسيوم هذا خلاً مخبرياً لا يترافق بأية اضطرابات عند تخطيط القلب. وبشكل مشابه فإن قياس أوكسجين الدم الشرياني قد يكون غير دقيق مالم يتم جمع الدم على الثلج. زمن PT, aPTT طبيعياً، في حين أن اضطراب وظيفة الصفائح كتطاول زمن النزف أو نقص تجمع الصفائح قد يكون موجوداً.

على الرغم من الدراسات العديدة لم يتم تحديد اضطراب مميز لوظيفة الصفائح ولا يوجد اختبار لوظيفة الصفائح يمكن أن يتنبأ بوجود نزف أو خثار هام سريرياً. قد يمنع ارتفاع تعداد الصفائح الحصول على بزل نقي العظم. تشاهد زيادة خفيفة بالريتيكولين لكن إذا كانت الزيادة واضحة بالريتيكولين فيجب البحث عن تشخيص آخر. وإن غياب الحديد من النقي

يحتاج كذلك للتفسير لأن عوز الحديد فقط يمكن أن يسبب فرط صفائح، وغياب الحديد من النقي يعتبر مظهراً لاحمرار الدم الحقيقي. تم تمييز العديد من الاضطرابات غير العشوائية في فرط الصفائح الأساسي لكن لم يلاحظ وجود اضطرابات قابلة للتحديد بشكل ثابت على الرغم من إصابة الصبغيات ٣ و ١ حيث تتوضع مورثات الثرومبوبويتين ومستقبلاته Mpl على التوالي.

التشخيص:

يشاهد فرط الصفائح الأساسي في عديد من الأمراض (انظر الجدول ٢٠) حيث يكون إنتاج السيטوكينات مزداداً. الشيء الأول الواجب إجراؤه عند مواجهة تعداد صفائح عالٍ هو تحديد فيما إذا كان السبب كنتيجة لمرض آخر. ويكون التقييم الجيني الخلوي (cytogenetic) إجبارياً لتحديد فيما إذا كانت زيادة الصفائح ناجمة عن الابيضاض النقوي المزمن أوخلل تنسج النقي مثل متلازمة 5q-، وبما أن تبادل الصبغيات bcr-abl يمكن أن يحدث مع غياب صبغي فيلادلفيا فإن إجراء PCR للبحث عن bcr-abl واجب عند كل المرضى الذين لديهم فرط صفائح مع دراسة صبغية طبيعية. إن فقر الدم والأرومات الحديدية لا يمكن أن نعتبرها مظهراً لفرط الصفائح الأساسي ولكنها مظهران لفقر دم الأرومات الحديدية المعند مجهول السبب حيث يمكن أن يحدث في هذه الحالة فرط صفائح.

- إن وجود ضخامة طحال عرطلة يجب أن يوجه لاحتمال وجود مرض نقوي تكاثري آخر، وفي هذه الحالة يجب قياس كتلة الكريات الحمر لأن ضخامة الطحال الكبيرة يمكن أن تخفي وجود زيادة بالكريات الحمر. مما قد

يبدو أن فرط صفائح أساسي يمكن أن يتطور إلى احمرار دم حقيقي مما يظهر الطبيعة الحقيقية للمرض النقوي التكاثري الأساسي.

- المعايير التشخيصية حسب منظمة الصحة العالمية WHO لتشخيص ET

- ١- وجود ارتفاع مستمر بتعداد الصفائح $< 40 \times 10^9/L$
- ٢- تكاثر النواءات مع مظهر كبير وناضج ، لا يوجد (أو يوجد القليل) تكاثر الجملة المحببة أو الجملة الحمراء.
- ٣- لا يوجد ما يشير (حسب WHO) لوجود MDS, PMF, PV, CML أو تنشؤات نقوية أخرى.
- ٤- وجود JAK2 – V617F أو واسمات نسيجية أخرى، وفي حال غياب أي واسم نسيجي ، لا يوجد دليل على فرط صفائح ارتكاسي.

العوامل الإنذارية:

منخفض الخطورة:

- عمر أقل من ٦٠ سنة .
- لا يوجد فصّة خثار
- تعداد الصفائح أقل من $100 \times 10^9/L$ و
- لا يوجد عوامل خطورة قلبية (تدخين، بدانة، فرط توتر شرياني، فرط شحوم الدم، داء سكري).

متوسط الخطورة:

- غير منخفض الخطورة وغير عال الخطورة .

عال الخطورة:

- عمر ≥ 60 سنة

- قصة سابقة للخثار.

الاختلاطات:

من الشائع الاعتقاد بأن فرط الصفائح يسبب ركودة داخل الأوعية مع خثار لكن لا توجد دراسة سريرية مضبوطة (controlled) تظهر ذلك. وبالعكس فإن تعداد الصفائح العالي جداً قد يترافق أولاً بنزف بسبب داء فون ويلبراند المكتسب، في حين أن عدد الصفائح $> 10 \times 10^6$ /مل قد يترافق غالباً مع خثار. لكن ذلك لا يعني أن ارتفاع الصفائح لا يمكن أن يسبب أعراضاً عند المريض بفرط الصفائح الأساسي، ومع ذلك فإن التركيز يجب أن يكون على المريض لاعلى تعداد الصفائح.

ومثال على ذلك فإن بعض المشاكل العصبية المفاجئة في فرط الصفائح الأساسي كالشقيقة التي تستجيب لإنقاص تعداد الصفائح. في حين أن الأعراض الأخرى مثل احمرار الأطراف المؤلم تستجيب لإعطاء مثبطات سيكلوأكسجيناز الصفائح مثل الاسبرين بدون إنقاص تعداد الصفائح. قد يظهر لدى بعض المرضى علاقة مابين تعداد الصفائح العالي وتصلب الشرايين. في حين أن آخرين ليس لديهم أي مظهر يعود لتعداد الصفائح المرتفع مهما كان هذا التعداد، إن التقدم على مستوى التمييز بين فرط الصفائح الأساسي واحمرار الدم الحقيقي وتحديد أسباب جديدة لحالات فرط الخثار (مثل طفرة العامل الخامس Factor V Leiden) يجعل الأدب الطبي القديم عن فرط الصفائح أقل موثوقية.

العلاج:

إن فرط الصفائح عند مريض غير عرضي لا يتطلب علاجاً، وقبل البدء بأي علاج لدى مريض لديه ارتفاع صفائح يجب تحديد فيما إذا كانت الأعراض لدى المريض تعود لارتفاع الصفائح و فصد البلازما والعلاج الكيميائي لم يثبت أنه فعال ولا ينصح به. وأكثر من ذلك فإن مرضى فرط الصفائح الأساسي الذين يعالجون بالفوسفور المشع أو الهيدروكسي يوريا أو بالعوامل المؤلفة يتم تصنيفهم تحت مجموعة عالية الخطورة لتطور ابيضاض حاد دون أي دليل على فائدة هذه المعالجة.

إذا كانت هناك حاجة لإنقاص تعداد الصفائح بسبب الأعراض العصبية المعقدة على العلاج بالأسبرين، فإن استخدام IFN α أو Anagrelide (مشتق من الكينازولين) يمكن أن ينقص تعداد الصفائح لكن كلاهما ليسا فعالين بشكل متماثل وكذلك ليسا خاليين من التأثيرات الجانبية الهامة.

والنزف الذي يترافق مع فرط الصفائح يستجيب عادة لإعطاء أمينوكابرونيك أسيد الذي يمكن إعطاؤه وقائياً قبل وبعد الجراحة الانتقائية، ومن خلال الخبرة السريرية يظهر أن فرط الصفائح الأساسي يعتبر سليماً أكثر مما كان يعتقد بالماضي، وإن التحول إلى الابيضاض الحاد غالباً يكون نتيجة للمعالجة السابقة أكثر مما يعود للمرض بحد ذاته.

يجب اتباع المبدأ التالي عند معالجة فرط الصفائح: ويجب على الطبيب ألا يسبب أي أذى للمريض أثناء المعالجة.

تليف النقي البدئي

Idiopathic Myelofibrosis

هو اضطراب وحيد النسيلة لطلائع الخلايا المكونة للدم غير معروف السبب ويتميز بحدوث مايلي:
تليف نقي العظم: حؤول نقواني مع تكون الدم خارج نقي العظم، وضخامة الطحال.

هذا المرض غير شائع وبسبب عدم وجود واسمات خاصة بهذا الاضطراب وحيد النسيلة فإن التشخيص صعب وذلك لأن تليف النقي والحؤول النقواني مع ضخامة الطحال. يشكلان مظهراً لكل من احمرار الدم البدئي والابيضاض النقوي المزمن. كذلك فإن تليف النقي وضخامة الطحال يحدثان في كثير من الأمراض السليمة والخبيثة .

كارسينوما انتقالية للنقي

إنتان

لمفوما.

داء هودجكن

ابيضاض حاد (نقوي أو لمفاوي)

الابيضاض بالخلايا المشعرة

الورم النقوي العديد

الابيضاض النقوي المزمن

احمرار الدم الحقيقي

تليف النقي البدئي

داء الخلايا البدنية الجهازية Mastocytosis

التعرض لثاني أكسيد الصوديوم

الذئبة الحمامية الجهازية
الحتل العظمي الكلوي
الانتان باللايدز
فرط نشاط جارات الدرق
متلازمة الصفيحات الرمادية

الجدول (٢٦) أسباب تليف النقي

الآلية الإمراضية :

الآلية غير معروفة على الرغم من أن الشذوذات الصبغية غير العشوائية مثل $20q-$, $13q-$ وتثلث الصبغي $1q$ غير شائعة، فإنه لم يتم تحديد اضطرابات جينية نوعية. لا يوجد ارتباط بين درجة تليف النقي ودرجة تكون الدم خارج النقي. يترافق التليف في هذا المرض مع زيادة إنتاج Thrombopoietin و $\text{Transforming growth factor}\beta$. صانعات الليف في تليف النقي البدئي ليست جزءاً من النسيلة الورمية.

المظاهر السريرية :

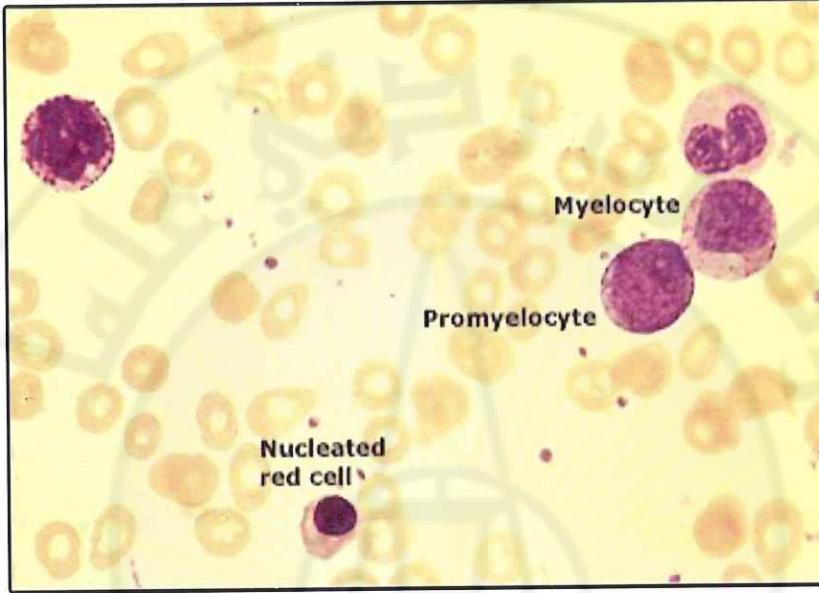
لا توجد علامات أو أعراض سريرية خاصة بتليف النقي البدئي. وإن معظم المرضى غير عرضيين عند التشخيص ويتم اكتشاف المرض غالباً خلال ضخامة الطحال أو تعداد دم غير طبيعي خلال فحص روتيني، حيث تظهر لطاخة الدم المحيطي مظهراً مميزاً لتكون الدم خارج النقي مثل: الكريات الدمعية، الأرومات الحمر المنواة، الخلايا النقوية، سليفات النقوية، قد تشاهد كذلك الأرومات النقوية لكن ليس لها أية أهمية إنذارية (الشكل ٣٨، الشكل ٣٩).



الشكل (٣٨) لطاخة دم محيطي تليف نقي تظهر الكريات الدمعية

يكون فقر الدم عادة خفيفاً في البدء وهو شيء أساسي في التشخيص في حين أنه يمكن أن تترافق ضخامة الطحال مع ضخامة كبدية خفيفة، وكذلك يمكن أن يشاهد ارتفاع LDH، بينما الفوسفاتاز القلوية للكريات البيض ALP يمكن أن تكون منخفضة، طبيعية أو مرتفعة. قد يكون من الصعب الحصول على بزل النقي بسبب التليف وقد تظهر الصور الشعاعية للعظام تصلب العظم. يمكن لتكون الدم خارج النقي أن يؤدي إلى الحبن، ارتفاع الضغط الرئوي، انسداد معوي أو حالي، ارتفاع الضغط داخل القحف، السطام التاموري، انضغاط الحبل الشوكي أو عقيدات جلدية.

قد تحدث ضخامة الطحال بسرعة بحيث تسبب احتشاءات طحالية مع حمى وآلم صدري جانبي، يمكن أن يحدث ارتفاعاً ونقرس ثانوي بحمض البول.



الشكل (٣٩) لطاخة دم محيطي

تليف نقي تظهر الكريات الحمر المنواة و الكريات البيض غير الناضجة

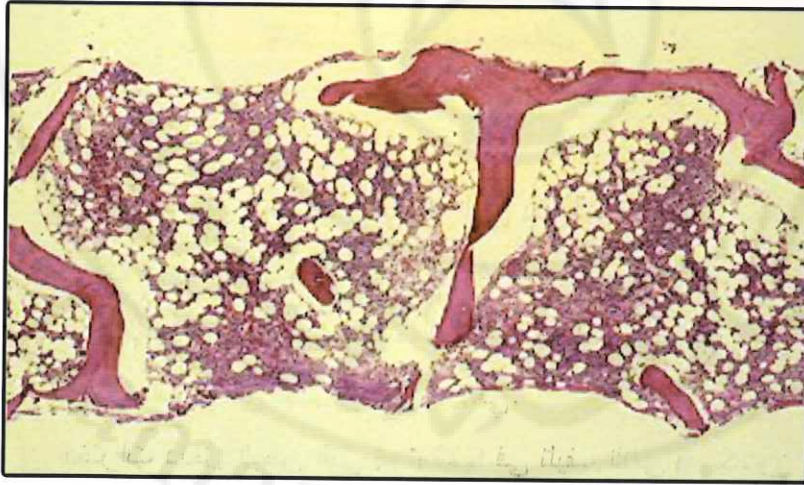
التشخيص:

على الرغم من أن الصورة السريرية التي ذكرت أعلاه تميز تليف النقي البدئي فإن كل المظاهر المذكورة يمكن أن تشاهد في احمرار الدم الحقيقي أو الابيضاض النقوي المزمن. إن ضخامة الطحال العرطلة قد تؤدي إلى إخفاء ارتفاع الكريات الحمر في احمرار الدم الحقيقي.

إن الخثرات داخل البطن التي تم توثيقها في تليف النقي قد تكون في سياق حالات من احمرار الدم الحقيقي التي لم يتم تشخيصها وأكثر من ذلك هناك العديد من الاضطرابات التي تشابه تليف النقي البدئي لكنها تستجيب

لمعالجات أخرى بشكل واضح، لذلك فإن تشخيص تليف النقي يتم بنقي وجود أمراض أخرى.

إن وجود الخلايا الدمعية، الكريات الحمر المنواة، الخلايا النقوية، السليفات النقوية يدل على تكون الدم خارج النقي. إن ارتفاع الكريات البيض، ارتفاع الصفائح مع وجود صفيحات كبيرة شاذة بالإضافة إلى وجود الأرومات في الدم المحيطي يدل على اضطراب نقوي تكاثري عند مقارنته مع التليف النقوي الثانوي. من الصعب عادة بزل النقي بسبب زيادة الليفين، لكن خزعة العظم تظهر فرط خلوية النقي مع فرط نشاط السلاسل الثلاثة وبشكل خاص زيادة النواءات. لكن ليس هناك شذوذات شكلية مميزة لتليف النقي البدئي عن اضطرابات النقي التكاثرية الأخرى، قد تكون ضخامة الطحال الناجمة عن تكون الدم خارج النقي كبيرة بحيث تؤدي إلى ارتفاع التوتر البابي وتشكل الدوالي، في بعض المرضى يمكن لتكون الدم خارج النقي أن يطغى على الصورة السريرية.



الشكل (٤٠) خزعة عظم طبيعية تظهر الخلوية التي تتراوح بين ٣٠-٧٠%

هناك مظهر خادع لتليف النقي البدئي وهو حدوث شذوذات مناعية ذاتية مثل: ANA , RF , اختبار كومبس إيجابي. ومن غير المعروف فيما إذا كانت هذه الشذوذات ارتكاساً من الجسم للمرض أو هي جزء من الآلية الإمرضية. التحليل الجيني Cytogenetic للدم أو لنقي العظم يفيد في استبعاد الابيضاض النقوي المزمن و في تحديد الإنذار حيث إن الشذوذات الصبغية المعقدة تدل على إنذار سيء للمرض.

معايير التشخيص وفق منظمة الصحة العالمية WHO:

المعايير الكبرى:

١- تكاثر النواءات اللانمذجي و يترافق مع تليف إما بالريتيكولين أو الكولاجين أو في حال غياب التليف بالريتيكولين. فإن تغيرات النواءات يجب أن تكون مصحوبة بازدياد خلوية النقي، تكاثر المحببات وعادة ارتفاع تكون الكريات الحمر

٢- غياب معايير WHO للـ MDS , PV , CML أو تنشؤات نقوية أخرى
٣- وجود JAK2V617F أو دليل نسيلى آخر. أو عدم وجود دليل تليف ارتكاسي.

المعايير الصغرى:

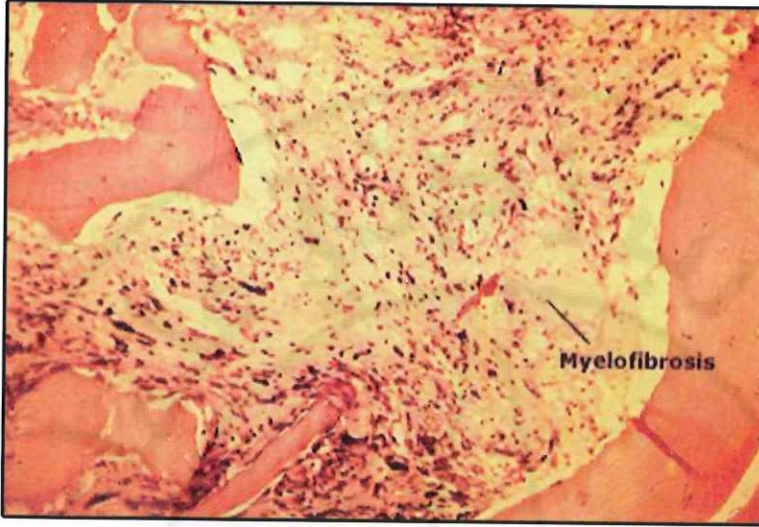
١- زيادة الأرومات البيض والحمر Laukorythroblastosis.

٢- ارتفاع LDH

٣- فقر الدم

٤- ضخامة طحالية مجسوسة

يتطلب تشخيص المرض وجود المعايير الثلاثة الكبرى مجتمعة مع معيارين صغيرين على الأقل.



الشكل (٤١) خزعة نقي عظم، تليف نقي تظهر استبدال النسيج المولد للدم بنسيج ليفي

العوامل الإنذارية BMF: غالباً يتطور التليف البدئي والحؤول النقواني إلى قصور نقي.

يتعلق الإنذار السيئ بما يلي:

- العمر المتقدم
- فقر الدم أقل من ١٠ غ/دل ويعتبر أهم مشعر إنذاري.
- أعراض فرط الاستقلاب - أعراض بنيوية.
- نقص الكريات البيض (تعداد الكريات البيض أقل من ٤٠٠٠/م^٣).
- فرط الكريات البيض (تعداد البيض < ٣٠٠٠٠٠ م^٣).
- اضطرابات صبغية (غير 13q- ، أو 20q-)، المشعر الأقوى لانخفاض البقيا يصادف عند تليف النقي المتطور عن فرط الكريات الحقيقي أو فرط الصفيحات الأساسي.

- ارتفاع تعداد الخلايا CD34
- وجود طفرة JAK2-V617F
- الاختلاطات :

إن تليف النقي البدئي هو مرض مزمن مع معدل بقيا وسطي يقدر بخمس سنوات (١-١٥ سنة)، والبقيا أقصر بكثير منه في احمرار الدم البدئي أو فرط الصفيحات الأساسي، إن السير الطبيعي لتليف النقي البدئي هو أحد مظاهر فشل قصور النقي المعند و يترافق مع فقر دم معتمد على نقل الدم مع زيادة في الضخامات الحشوية، هؤلاء المرضى معرضون لإنتان النسيج العميقة خاصة في الرئتين. كما هو في الابيضاض النقوي المزمن فإن تليف النقي البدئي قد يتطور من الطور المزمن إلى الطور المتسارع مع أعراض بنيوية وتزايد قصور النقي. حوالي ١٠% من المرضى يطورون شكلاً هجوماً من الابيضاض الحاد لا يستجيب عادة للعلاج.

تتضمن عوامل الانذار للطور المتسارع من المرض: فقر الدم، نقص الصفيحات، العمر، وجود شذوذات صبغية معقدة، ووجود الأعراض البنيوية مثل: حمى غير مفسرة، تعرق ليلي، أو نقص وزن. إن وجود شذوذ صبغي غير عشوائي يترافق مع معدل بقيا أقصر وإن وجود أو تطور الحديد من الشذوذات الجينية يشير إلى تسارع المرض.

العلاج :

لا يوجد علاج نوعي لتليف النقي البدئي، يمكن لفقر الدم أن يتفاقم مع عوز حمض الفوليك أو الحديد. في حالات نادرة يكون العلاج بالبيريديوكسين فعالاً.

ينجم فقر الدم غالباً عن تكون الحمر اللافعال غير المعاوض بتكوين الدم خارج النقي في الطحال والكبد.

* إن العلاج بالاندروجينات أو الاريتروبويتين لم يكن فعالاً بشكل ثابت.

* قد تسوء ضخامة الطحال بإعطاء الاريتروبويتين.

* إن دراسة التشظي الطحالي للكريات الحمر يمكن أن تكشف فرط نشاط الطحال وعندها يكون استئصال الطحال مستطباً.

* قد يكون استئصال الطحال ضرورياً إذا كان يؤدي إلى نقص التغذية ويجب أن يتم ذلك قبل بدء النزف وفي هذه الحالة يجب عدم تجنب استئصال الطحال بسبب الخوف من فرط الصفائح الارتدادية (Rebound thrombocytosis) أو فقدان القدرة على تكوين الدم أو ضخامة الكبد المعاوضة. على أي حال ولأسباب غير مفسرة فإن استئصال الطحال يزيد خطر التحول الأرومي.

* يمكن ضبط ارتفاع حمض البول باستخدام الألوپورينول Allopurinol

وضبط الضخامات الحشوية باستخدام الهيدروكسي يوريا Hydroxyurea.

* و دور الانترفيرون غير محدد والتأثيرات الجانبية أكثر وضوحاً في الأشخاص الأكبر سناً المصابين بهذا المرض، لكن لوحظ حدوث تراجع لتليف النقي.

* تستخدم السيتروديانات القشرية لضبط الاختلاطات المناعية الذاتية .

* زرع النقي الإسوي يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار عند المرضى الشباب.

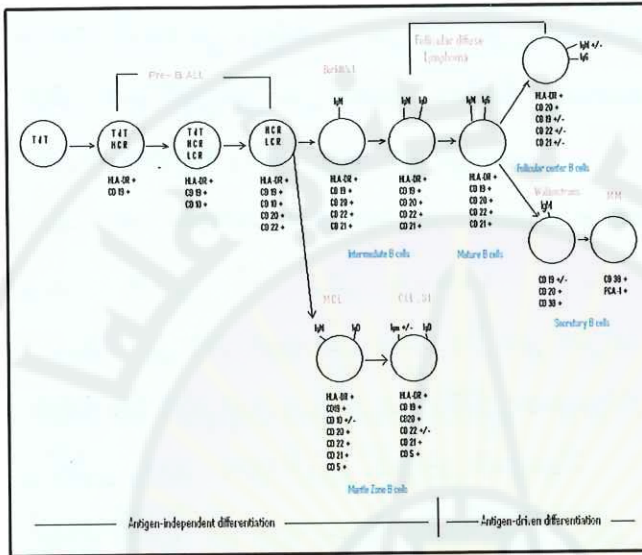
خباثات الخلايا اللمفية Malignancies of Lymphoid cells

اللمفومات: Lymphomas

تنشأ الخباثات اللمفية في مرحلة من مراحل تطور وتمايز الخلايا اللمفية، وبالتالي تختلف هذه الأمراض عن بعضها وتتشابه مع بعضها في كثير من النواحي الشكلية والمناعية والسريرية في آن معاً. يتظاهر بعض هذه الخباثات بشكل ابيضاض أحياناً (أي إصابة بدئية للنقي والدم) ويتظاهر البعض الآخر بشكل لمفومات (أورام لمفية صلبة) ويمكن لبعضها أن يتحول إلى شكل ابيضاضي خلال سير المرض. ولفهم طبيعة هذه الأمراض ومظاهرها وبالتالي تصنيفها لابد من إلقاء نظرة على تطور وتمايز خلايا الجهاز المناعي الطبيعية. تنشق الخلايا اللمفية من خلية دموية جذعية عامة. وهي التي تنتج خلايا السلسلة النقية والسلسلة الحمراء والوحيدات والنواءات إضافة إلى الخلايا اللمفية تحت تأثير مجموعة من العوامل النافذة والمحرضة. تبدأ الخلايا بالتمايز اللمفي ثم تتابع تمايزها كخلايا بائية أو تائية. تقوم الخلية اللمفية بتركيب المورثات الخاصة بالغلوبولينات المناعية (immunoglobulin gene rearrangement كخطوة أولى في طريق التمايز البائي، ثم تتابع طريقها وتخضع لمجموعة من التغيرات الخلوية، وأهم هذه التغيرات تلك التي تحدث في المستضدات السطحية، كما في الشكل (٤٢).

أما الخلايا التائية فتبدأ تمايزها بعد هجرتها إلى التيموس ومن ثم تركيب المورثات الخاصة بمستقبلات الخلايا التائية (T-cell

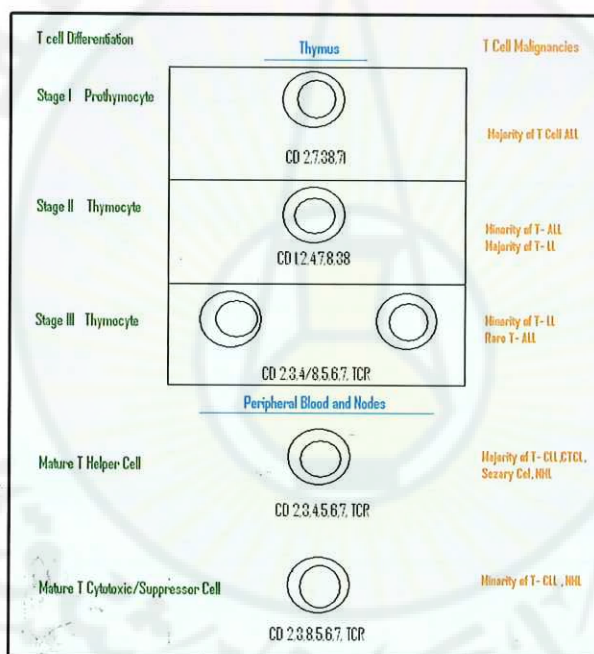
التائية.



الشكل (٤٢) تمايز السلسلة المفاوية مع المستضدات السطحية

تحتفظ الخلايا اللمفية الخبيثة غالباً بمستضدات سطحية تساعد في تحديد نمطها المناعي (immunophenotype) و معرفة الخلية المنشأ أو مرحلة التمايز التي حدثت فيها الخباثة بشكل تقريبي وغير مؤكد، ولابد من إجراء استقصاءات أخرى مثل الدراسة الصبغية لتحديد المنشأ بشكل أدق. فعلى سبيل المثال تحمل خلايا اللمفوما الجرابية (Follicular L.) نمطاً مناعياً مشابهاً لخلايا مركز الجراب، لكن الشذوذ الصبغي الموجود فيها من نمط (14,18) t الذي يؤدي إلى تفعيل المورثة bcl-2 المعاكسة لموت

الخلية (Antiapoptotic gene) الذي يعد السبب الأساس في حدوث الخبائثة يحدث في مرحلة أبكر من تلك المرحلة التي يظهر فيها ذلك النمط المناعي. وعلى الرغم من ذلك فإن للتنميط المناعي فوائد كبيرة في تشخيص الأورام اللمفية والتفريق بين السليم والخبث منها. فمثلاً فرط التصنع الجرابي السليم يشابهه بالمجهر الضوئي اللمفوما الجرابية، ولكن إذا أظهرت المناعيات أن هذه الخلايا تحمل نمطاً واحداً من السلاسل الخفيفة كابا أو لمبدا، فهذا يوجه نحو تكاثر وحيـد النسيلة وبالتالي الخبائثة.



الشكل (٤٣) أهم مراحل تطور الخلايا التائية

اعتبارات مورثية : genetic consideration

يتكرر حدوث الشذوذات المورثية في عديد من الخباثات اللمفية ومع أنه لم يكتشف شذوذات مورثية نوعية لكل الخباثات اللمفية، لكن يعتقد بوجود مثل تلك الشذوذات لكل نوع من هذه الخباثات. والجدول (٢٧) يبين أهم هذه الشذوذات في مختلف الخباثات اللمفية.

المرض	الشذوذ الصبغي	المورثة السرطانية
- الالبيضاخ اللمفاوي المزمن	t (14;15)	_____
- الالبيضاخ اللمفاوي الحاد	t (9;22)	BCR / ABL
- الالبيضاخ اللمفاوي الحاد	t (4;11)	AF4 / ALL1
- لمفوما خلايا المعطف	t (11;14)	BCL-1 / IYH
- اللمفوما الجرابية	t (14;18)	BCL-2 / IYH
لمفوما بوركايت	t (8;14)	C-MYC
لمفوما الخلايا الكبيرة غير المصنع CD30	t (2;5)	ALK

الجدول (٢٧) يبين أهم الشذوذات الصبغية في مختلف الخباثات اللمفية .

يترافق بعض هذه الشذوذات بعلامات إنذارية هامة، مثلاً يحمل ثلث الصبغي 22 في مرضى لـ CLL علامات إنذار سيئة. كذلك الحال كما هو معروف لدى مرضى الـ ALL مع وجود صبغي فيلادلفيا.

تصنيف الخباثات اللمفية حسب منظمة الصحة العالمية (WHO) :

تشمل الخباثات اللمفية كلاً من الالبيضايات اللمفية الحادة والمزمنة، بالإضافة إلى اللمفومات التي تقسم بدورها إلى لمفوما هودجكن التي تتميز بوجود خلية ريدستيرنبرغ - لمفوما لاهودجكن، وتشمل هذه الأخيرة أنواعاً كثيرةً كان تصنيفها ولا يزال موضع جدل ونقاش، حيث ظهرت عدة تصنيفات كان آخرها تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO) عام ١٩٩٩ الذي اعتمد على أسس تشريحية وسريرية ومناعية ومورثية في تصنيف اللمفومات والخباثات اللمفية الأخرى، وتميز عن التصنيفات السابقة بأهميته من الناحية السريرية كما أن هذا التصنيف تم تعديله في العام ٢٠٠٨. والجدول (+) يضم أهم الخباثات اللمفية حسب تصنيف الـ WHO.

WHO classification of lymphoid malignancies	
B Cell	T Cell Hodgkin's
	Lymphoma
<u>Precursor B cell neoplasm</u>	<u>Precursor T cell</u>
	<u>neoplasm</u>
- Lymphoblastic lymphoma	Nodular lymphocyte-
	Predominant Hodgkin's
- Acute lymphoblastic leukemia - Acute lymphoblastic leukemia	- Lymphoblastic lymphoma
	lymphoma Mature
	(peripheral) T cell
	<u>neoplasm</u> <u>Classic</u>

<u>Mature (peripheral) B cell neoplasm</u> - B cell chronic lymphocytic leukemia/ syndrome - Nodular sclerosis - small lymphocytic lymphoma - Mixed cellularity - Extra nodal marginal zone lymphoma - Lymphocyte-rich of MALT type - Lymphocyte-depletion - Mantle cell lymphoma - Follicular lymphoma - Prolymphocytic leukemia - Lymphoplasmacytic lymphoma - Hairy cell leukemia - Splenic marginal zone lymphoma (+/- villous lymphocyte) - Nodal marginal zone lymphoma (+/- monocytoid B cell)	<u>Hodgkin's lymphoma</u> - Mycosis fungoides/sezary -Angioimmunoblastic lymphoma - Anaplastic large cell lymphoma (systemic/cutaneous) -Chronic lymphocytic leukemia - Adult T cell lymphoma / leukemia (HTLV- 1) - Granular lymphocytic leukemia - Aggressive NK leukemia - Enteropathy type T cell lymphoma - Hepatosplenic T cell lymphoma - Extranodal NK lymphoma (nasal type) - Diffuse large B cell lymphoma - Burkitt's lymphoma/leukemia - Multiple myeloma (MM) / Plasmacytoma
--	---

الجدول (٢٨) تصنيف الأورام اللمفاوية حسب منظمة الصحة العالمية

عند تقييم حالة المريض المصاب باللمفوما يجب إجراء سرعة التثفل، تعداد عام، تقييم وظائف الأعضاء الهامة (مثل الكبد و الكلية)، CT للصدر والبطن والحوض وخزعة عظم، بالإضافة إلى معايرة مستوى الـ LDH,β2 Microglobulin ورحلان البروتينات الكهربائي أحياناً. وذلك لمعرفة مرحلة وإنذار المرض، ووضع الخطة العلاجية المناسبة.

الأسباب والوبائيات :

تصيب اللمفومات الرجال أكثر من النساء، والمتقدمين بالسن أكثر من اليافعين وتعد حالات نقص المناعة بشكل بدئي أو ثانوي. من أهم الأسباب المؤهبة لظهور اللمفومات. مثل الأيدز، زراعة الأعضاء بسبب المعالجة المثبطة للمناعة، ونقص المناعة الخلقي. ومن أهم الأسباب المؤهبة أيضاً: أمراض المناعة الذاتية مثل داء جوكرن، والتهاب المفاصل الرثياني. كما يتهم العديد من العوامل الإنتانية في المساهمة بنشوء اللمفومات مثل (Human herpes HHV-8 , HIV HCV, HTLV-1, EBV, virus 8).

والعديد من الدراسات أظهرت العلاقة بين المبيدات الزراعية وزيادة حدوث اللمفومات، وكذلك فإن التعرض للأشعة والمعالجات الكيماوية السابقة من العوامل التي تترافق بزيادة خطر حدوث هذا المرض.

مراحل اللمفوما: من المهم جداً لدى تقييم المريض تحديد مدى انتشار المرض تشريحياً، إذ يختلف الإنذار وتختلف المعالجة تبعاً لمرحلة ودرجة انتشار المرض. ويعتمد نظام Ann Arbor في تحديد مرحلة اللمفوما (هودجكن ولاهودجكن) المعايير التالية:

I : إصابة مجموعة عقدية واحدة ، أو عضو لمفي وحيد (طحال، تيموس، حلقة والداير Waldeyer's ring).

II : إصابة مجموعتين عقديتين على جانب واحد من الحجاب الحاجز .
III : إصابة العقد أو الأعضاء اللمفية على جانبي الحجاب الحاجز وتقسم هذه المرحلة إلى:

III-1 : الإصابة البطنية فوق مستوى الجذع الزلاقي.

III-2 : الإصابة البطنية تحت مستوى الجذع الزلاقي.

IV : 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 ١٠% من وزن الجسم خلال ٦ أشهر ماضية.

- حرارة دائمة أو متكررة أكثر من ٣٨م° خلال الشهر الماضي.

- تعرق ليلي غزير خلال الشهر الماضي .

E : إصابة خارج عقدية.

عوامل الخطورة في اللمفومات International prognostic Index for NHL

تختلف الخطورة في اللمفومات 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.

حالة عامة أقل من ٧٠% حسب كارنوفسكي.

مرحلة III أو IV.

إصابة خارج عقدية.

يسوء الإنذار كلما زاد عدد العوامل لدى المريض.

المظاهر السريرية والإنذار والمعالجة لأهم أنواع الخباثات اللمفية:

الخباثات البائية الأرومية الباكورة:

١- الالبيضاض الحاد بالأرومات البائية: precursor B cell

lymphoblastic L.

تتظاهر الخباثة الناشئة على حساب هذه الخلايا أي pre B cell

Lymphoblast غالباً بشكل ابيضاض حاد وهو السرطان الأكثر شيوعاً لدى

الأطفال.

٢- لمفوما الأرومات البائية: و نادراً ما تتظاهر هذه الخباثة بشكل لمفوما

وغالباً ما تتطور إلى شكل ابيضاضى. ولا يختلف الإنذار والمعالجة في كلا

الشكلين.

الخباثات البائية الناضجة (المحيطية)

١- الالبيضاض اللمفي المزمن CLL: وتمت دراسته في مكان آخر من هذا

الكتاب.

٢- لمفوما خلايا المعطف: Mantle cell lymphoma:

يصيب الذكور أكثر. ومتوسط العمر ٦٣ سنة وغالباً ما يتظاهر هذا

النوع من اللmfومات بضخامة عقد لمفية مترافقة مع أعراض عامة. ويشخص

حوالي ٧٠% من المرضى في المرحلة الرابعة. وتكثر نسبياً إصابة الجهاز

الهضمي.

تبدي الدراسة الصبغية غالباً (11,14) 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 ومع ذلك فإن نظام المعالجة CHOP + rituximab أعطى نتائج غير مرضية بشكل عام حسب العديد من الدراسات.

٣- 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 (14,18) t ، وتبدي الدراسة المناعية نمطاً بائياً بالإضافة إلى وجود البروتين B CL-2 الناتج عن الشذوذ الصبغي المذكور.

المعالجة:

هذا النمط من اللمفومات من أكثر الخباثات حساسية للمعالجة الكيميائية والشعاعية، ومن الجدير بالذكر أن ٢٥% من الحالات تتراجع تلقائياً لكن بشكل مؤقت لذلك لا حاجة للمعالجة ويكتفى بالمراقبة لدى المرضى غير العرضيين وتطبق المعالجة الشعاعية لمرضى المراحل الأولى على ندرتهم.

أما مرضى المراحل المتقدمة و العرضيين فيعالجون كيميائياً بدواء واحد مثل السيكلوفوسفاميد أو الكلورامبوسيل. أو عدة أدوية مثل نظام CVP (سيكلوفوسفاميد، فنكسرستين، بردنزولون) أو نظام الـ CHOP (سيكلوفوسفاميد، دوكتوروبيسين، فنكسرستين، بردنزولون) يستجيب بين ٥٠-٧٥% من المرضى استجابة كاملة، و تدوم هذه الاستجابة لأكثر من ١٠ سنوات لدى ٢٠% منهم.

وعند النكس تجرب المعالجة ببعض الأدوية الكيميائية الجديدة مثل الفلودارابين، انترفيرون ألفا أو الأضداد وحيدة النسيلة مثل الـ Rituximab.

لمفوما الخلايا الكبيرة المنتشرة: Diffuse large cell lymphoma:
أكثر أشكال اللmfومات شيوعاً حيث يشكل ١/٣ 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 في المرحلة I أو II بدون كتل كبيرة (أقل من ٥ سم) كيميائياً بعدة أدوية مثل نظام الـ CHOP. (سيكلوفوسفاميد، دوكتوروبيسين، فنكسرستين، بردنزولون) مع أو بدون rituximab.

حيث تطبق ثلاثة إلى أربعة أشواط تتلوها معالجة شعاعية داعمة. وتعالج المرحلة II مع كتل كبيرة والمرحلة الثالثة والرابعة بستة إلى ثمانية أشواط من نظام الـ CHOP وتفيد إضافة rituximab لدى المتقدمين بالسن.

يتعلق الإنذار ونتائج المعالجة بعوامل الخطورة المذكورة سابقاً والجدول التالي يوضح علاقة نتائج المعالجة بعوامل الخطورة في هذا الشكل من المفومات:

عدد عوامل الخطورة	نسبة الحالات	نسبة البقيا لخمس سنوات
٠ - ١ (قليل الخطورة)	٣٥%	٧٣%
٢ (قليل إلى متوسط الخطورة)	٢٧%	٥١%
٣ (متوسط إلى عالي الخطورة)	٢٢%	٤٣%
٤ - ٥ (عالي الخطورة)	١٦%	٢٦%

الجدول (٢٩) نسبة البقيا حسب عوامل الخطورة في المفوما

في حالات النكس ينصح بعلاجات كىماوية بديلة أو بزرع النقي. لمفوما بوركيت، ابيضاض بوركيت . Burkitts L: ورم سريع النمو وشديد الخطورة جداً. ينذر حدوثه لدى البالغين، إذ يشكل أقل من ١% من لمفوما لاهودجكن ، لكن تصل هذه النسبة إلى ٣٠% لدى الأطفال. يبلغ متوسط العمر في الشكل الكهلي ٣١ سنة، وإصابة الذكور أكثر من النساء بنسبة ١/٩ .

له ثلاثة أشكال سريرية:

١- الشكل الوبائي (endemic): ويشاهد في إفريقيا و— EBV دور في تطوره.

٢- الشكل الفرادي (sporadic): ويشاهد في البلاد الغربية.

٣- الشكل المرافق لضعف المناعة ويشاهد لدى مرضى الإيدز. يتظاهر الشكل الإفريقي بإصابة الفكين.

بينما يتظاهر الشكل الغربي بضخامة عقد لمفية، أو كتلة بطنية، وينتشر المرض بسرعة إلى النقي والجهاز العصبي المركزي إلى جميع أنحاء الجسم الأخرى.

ينشأ هذا الورم على حساب الخلايا البائية الناضجة العذراء، أي قبل تعرضها لأي مستضد.

ويشاهد فيها الشذوذ الصبغي (14; 8) t، الذي يجمع المورثة السرطنة c-myc oncogene إلى مورثة السلسلة الثقيلة.

كما يمكن مشاهدة الشذوذ (22; 8) t أو (8; 2) t حيث تأتي المورثة c-my إلى جوار مورثة السلسلة الخفيفة كابا أو لامبدا. تؤدي الشذوذات الصبغية المذكورة إلى زيادة في إنتاج المورثة السرطانية c-myc وفي النهاية نشوء الورم.

المعالجة:

يجب البدء بالمعالجة بالسرعة القصوى خلال ٤٨ ساعة من وضع التشخيص إن أمكن، وتتكون المعالجة من عدة مواد كيميائية وبجرعات عالية منها السيكلوفوسفاميد والميتوتركسات والسييتارابين. ويجب إعطاء معالجة داخل السيساء لكل المرضى.

وبتطبيق معالجات كهذه يمكن شفاء ٧٠ - ٨٠ % من المرضى الأطفال والكبار، ولا يوجد معالجة ناجعة لحالات النكس.
خباثات لمفية بائية أخرى :

أ - الالبيضاى بسليفات اللمفيات *prolymphocytic leukemia*
تتكاثر في هذا المرض سليفات الخلايا اللمفية التي تتصف بكبر حجمها وبنيواتها الواضحة ويزداد عددها بشدة في الدم المحيطي والنقي، ويتضخم الطحال بشكل كبير مع ضخامات عقدية صغيرة، والاستجابة تكون سيئة على المعالجة.

ب - الالبيضاى بالخلايا المشعرة *Hairy cell leukemia*
هو مرض نادر يصيب غالباً الذكور الكبار.

تتصف الخلايا الخبيثة بوجود استطالات شعرية *Hairy cell* تتلون هذه الخلايا بالفوسفاتاز الحامضة المقاومة للطرطرات. ومن أهم ميزات هذا المرض الضخامة الطحالية الكبيرة أو العرطلة ونقص الكريات الشامل ونادراً زيادة الكريات البيض. يكون بزل النقي غالباً جافاً. وتظهر الخزعة وجود تليف منتشر بالإضافة إلى الارتشاح بالخلايا الخبيثة المشعرة.

هناك تأهب للإنتانات غير الاعتيادية مثل *M. avium intracellulare* وقد يحدث التهاب أوعية لدى بعض المرضى.

يستجيب المرضى أثناء المعالجة الكيماوية بالانترفيرون ألفا، أو البننوساتين *pentastatin* أو *cladribine* ويفضل الأخير حيث يمكن بواسطته إحداث هدأة كاملة لدى معظم المرضى، التي تستمر لسنوات طويلة.

ج - لمفوما الخلايا اللمفوبلاسمية *Lymphoplasmacytic lymphoma*

وهو الشكل النسيجي لداء فالد نشتروم. قد يترافق هذا النمط من اللمفومات بالتهاب الكبد C ويعتقد أن له دوراً في نشوء المرض. يتصف سريرياً بضخامة عقد وطحال وارتشاح في الخلايا اللمفية الخبيثة بالنقي والدم المحيطي. و لدى هؤلاء المرضى غالباً بروتين IgM وحيد النسيلة، مما يؤدي ارتفاعه الشديد إلى أعراض زيادة اللزوجة الدموية.

الخبائث التائية الباكـرة Precursors T cell malignancies

١- اللمفوما أو الالبيضاض بالأرومات التائية T cell lymphoblastic L.

تتظاهر هذه الخبائث بشكل ابيضاض لمفي حاد ALL، أو لمفوما عالية الدرجة، وتصيب غالباً الأطفال واليافعان الذكور. يتميز الشكل الالبيضاضي بتعداد كريات بيض عال جداً وضخامة منصف وضخامة كبدية وطحالية بالإضافة إلى ضخامة عقد لمفية. أما اللمفوما فتصيب غالباً الذكور اليافعين وتتنظاهر بضخامة منصفية كبيرة و بحبن وغالباً مايصاب الجهاز العصبي المركزي سريعاً بكلا الشكلين.

المعالجة:

يعالج هذا النمط من الخبائث اللمفية كالالبيضاض اللمفي الحاد ويفضل إجراء زرع نقي كعلاج بدئي للمرضى اليافعين إذا وجد لديهم مستويات عالية من الـ LDH أو إصابة عصبية مركزية أو ارتشاح في النقي. خبائث الخلايا التائية الناضجة :

١- الفطار الفطراتي Mycosis Fungoides

ويسمى أيضاً اللمفوما التائية الجلدية ويصيب السود أكثر من البيض والذكور أكثر من الإناث في الخمسينات من العمر. يبدأ المرض بالتهاب أو أكزما جلدية على مدى سنوات عديدة ويراجع هؤلاء المرضى أطباء الجلد قبل الدم. تتطور الإصابة الجلدية مع الزمن إلى شكل

مطاطي ثم إلى شكل ورمي ويوضع التشخيص غالباً في المراحل المتقدمة بالخزعة ويمكن أن ينتشر المرض إلى العقد اللمفية والأحشاء في المراحل الأكثر تقدماً.

تعد متلازمة Sezary شكلاً من هذا الاضطراب وتتميز بإصابة جلدية احمرارية وخلايا ورمية كبيرة هي خلايا Sezary التي تجول في الدم المحيطي.

تعالج المراحل البكرة بالأشعة والستيروئيدات الموضعية والخرذل الأزوتي الموضعي والمعالجة الضوئية. وتجرب المعالجة الكيماوية الجهازية في الأشكال المتقدمة وكلها معالجات ملطفة وليست شافية.

الايبيضاض أو اللمفومات التائية لدى البالغين : Adult T- cell

إن سبب هذه الخباثة هو الإنتان بالفيروس المتكهر retrovirus من نمط I HTLV- ينتقل هذا الفيروس عن طريق المشيمة أو نقل الدم أو الجنس . تتطور اللمفوما لدى ٢,٥% ممن ينتقل الفيروس إليهم من الأم وبعد فترة كمون تقدر وسطياً بـ ٥.٥ سنة أما انتقال الفيروس عن طريق نقل الدم أو الجنس فيؤدي غالباً إلى الشكل التشنجي الاستوائي بعد ١ - ٣ سنة.

يوضح التشخيص برؤية الخلايا الشاذة بالدم المحيطي (خلايا لمفية كبيرة, نواة مثلمة بشكل الورد ايجابية CD4 على هذه الخلايا ووجود أصداد الـ HTLV-1 ويسير المرض لدى بعض المرضى سيراً بطيئاً وتكون البقيا طويلة, لكن في أغلب الحالات يكون سير المرض سريعاً وعنيفاً ويتظاهر بضخامة عقد لمفية, وضخامة كبد وطحال, وارتشاحات جلدية وانحلالات عظمية وبالتالي ارتفاع كلس الدم. وعلى الرغم من المعالجة الكيماوية العديدة فإن متوسط البقيا حوالي ٧ شهور.

٣- اللمفوما التائية كبيرة الخلايا غير المصنعة : Anaplastic cell L . large t-

تشكل حوالي ٢% من اللمفومات وتصيب الذكور بنسبة ٧٠% ومتوسط العمر ٣٣ عاماً. يتظاهر بضخامة عقد لمفية وأعراض واضحة غالباً، تندر فيه إصابة النقي والجهاز الهضمي، بينما تكثر الاصابات الجلدية، كما هو الحال في اللمفومات التائية على اختلاف أنواعها، وهناك شكل جلدي فقط بطئ السير. تكون الخلايا الورمية كبيرة الحجم أرومية المظهر، وتأخذ النواة شكل نعل الفرس مع وجود نوية واضحة، وهيولى غزيرة غالباً وتبدي واسمات تائية وأحياناً لا تحمل أي واسمات null cells. ومن أهم الواسمات لهذا النوع من اللمفومات هو الـ CD 30.

كما يكثر وجود الشذوذ الصبغي (2,5) t الذي يؤدي إلى زيادة فعالية الـ (ALK) Anaplastic Lymphoma Kinase .

المعالجة:

تكون بتطبيق المعالجة الكيماوية العديدة مثل باقي اللمفومات عالية الدرجة والانداز جيداً نسبياً ، حيث تبلغ نسبة البقاء لمدة ٥ سنوات حوالي ٧٥%.

٤- أنماط أخرى من لمفومات الخلايا التائية المحيطية :

أ - لمفوما الخلايا التائية المناعية الوعائية: Angioimmunoblastic T-cell L .

يشاهد في هذا النمط تكاثر وعائي بالإضافة إلى التكاثر اللمفي الخبيث، ويشكل هذا النوع حوالي ٢٠% من لمفوما الخلايا التائية.

يتصف بضخامة عقد لمفية معممة، حرارة، نقص وزن، طفح جلدي، ارتفاع غاما غلوبولين عديد النسيلة.

ب - لمفوما الخلايا التائية خارج العقد. Extranodal T/NK cell L

وتسمى أيضاً . Angiocentric L وتصيب الأنف والجيوب الأنفية بالدرجة الأولى، وتأخذ سيراً سريعاً.

ج - لمفوما الخلايا التائية المعوية Enteropathy type intestinal T cell L .

يظهر هذا الشكل النادر غالباً كاختلاط للداء الزلاقي غير المعالج.

لمفوما هودجكين

Hodgkin's lymphoma

تتظاهر لمفوما هودجكين في معظم الحالات بضخامة عقد لمفية غير مؤلمة غالباً في الميغابن أو فوق الترقوة أو تحت الإبط، وأكثر من نصف المرضى لديهم ضخامة عقد منصفية عند التشخيص. وقد تكون الضخامة المنصفية العرض الأول للمرض.

تعد إصابة العقد تحت الحجاب الحاجز غير شائعة وأكثر ما تشاهد لدى المتقدمين بالسن. ويعاني ثلث المرضى تقريباً من أعراض عامة B-Symptoms (حرارة، نقص وزن، تعرق ليلي). ويمكن أن يتظاهر المرض في حالات نادرة بحرارة مجهولة السبب التي تأخذ أحياناً نمط بل-إيشتاين Pel-Epstein fever، وفيه تستمر الحرارة أياماً أو أسابيعاً لتزول بعدها لفترة ثم تعاود ثانية.

وقد يتظاهر المرض بأعراض أخرى مثل الحكة، أو الحمى العقدية، أو تنكس مخيخي، أو اعتلال أعصاب، أو نفروز، أو انحلال دم مناعي ذاتي أو نقص صفيحات مناعي ذاتي أو فرط كلس الدم أو ألم عند شرب الكحول في منطقة الورم.

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 الخلوية mixed cellularity

- سيطرة اللمفيات lymphocyte predominant

- نضوب اللمفيات lymphocyte depletion

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، لكن هناك ميلاً حالياً لمعالجة جميع مراحل المرض بالمواد الكيماوية أولاً، حيث تطبق المعالجة الكيماوية بأشواط محددة للمريض في المراحل الأولى من المرض ثم تستكمل بتطبيق المعالجة الشعاعية، بينما يعطى مريضى المراحل المتقدمة علاجاً كيماوياً كاملاً، من ٦ إلى ٨ أشواط. وأكثر المواد الكيماوية المستخدمة حالياً هي:

Adriablastin و bleomycin و vinblastin و dacarbazine، نظام ال (A B V D) . ويأتي بالدرجة الثانية نظام ال (C O P P) الذي يضم

الأدوية التالية: cyclophosphamide و oncovin(vincristin) و prednisone و procarbazine. وهناك أنظمة علاجية كثيرة ظهرت في السنوات الأخيرة، مثل نظام (BEA-COPP) وغيره. يشفى أكثر من ٩٠ % من مرضى المراحل البكرة وتتنخفض هذه النسبة إلى ٧٥ % من مرضى المراحل المتقدمة دون أعراض جهازية، وإلى ٥٠-٧٥ % لمرضى المراحل المتقدمة مع أعراض جهازية. وفي حالات النكس بعد المعالجة الشعاعية يمكن تطبيق المعالجة الكيماوية بنجاح. وإذا حدث النكس بعد المعالجة الكيماوية وكانت فترة الهجوع طويلة فيمكن تطبيق نفس المعالجة ثانية. أما إذا كانت فترة الهجوع قصيرة، أي أقل من سنة، فينصح بإعطاء معالجة كيماوية بجرعات عالية وإجراء زرع نقي خيفي .

Multiple Myeloma الورم النقوي العديد

التعريف: هو تكاثر خبيث لخلايا بلاسمية وحيدة النسيلة، يؤدي هذا التكاثر الورمي مع ماينتج عنه من زيادة غلوبين الدم وحيد النسيلة إلى مجموعة من الأعراض والاضطرابات في وظائف العديد من الأعضاء مثل: الألم والكسور العظمية والقصور الكلوي وكثرة الإنتانات وفقر الدم وفرط كلس الدم وأعراض عصبية وفرط لزوجة الدم.

الأسباب:

الأسباب الأكيدة لهذا المرض غير معروفة، لكن زادت نسبة الحدوث لدى الأشخاص الذين تعرضوا للأشعة الذرية إبان الحرب العالمية الثانية، كما يصادف الورم النقوي العديد بشكل أكثر لدى الفلاحين وعمال الخشب والجلود الذين يتعرضون لمشتقات البترول.

وهناك العديد من الاضطرابات الصبغية والمورثية التي قد يكون لها دور في نشوء المرض. وقد يكون للانترلوكين ٦ (IL-6) دور في تحريض تكاثر الخلايا البلاسمية.

نسبة الحدوث:

تبلغ نسبة الحدوث حوالي ٤ لكل ١٠٠٠٠٠ سنوياً، بشكل متساو تقريباً في كل أنحاء العالم. يصاب السود أكثر بمرتين من البيض، والرجال أكثر قليلاً من النساء.

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.

تنتج الآفات العظمية عن تكاثر الخلايا الورمية بالإضافة إلى تفعيل الخلايا الكاسرة للعظم Osteoclast بواسطة العديد من السيتوكينات، وهذا يؤدي إلى آفات عظمية دون تفعيل بانينات العظم Osteoblast.

يتحرك الكلس من العظام نتيجة لتلك الآفات ويؤدي إلى ارتفاع كلس الدم و ينجم عنه اختلالات حادة ومزمنة.

- العرض الثاني في الورم النقوي العديد هو نقص المناعة وكثرة حدوث الإنتانات خاصة ذوات الرئة والتهاب الحويضة والكلية. وأكثر العوامل الممرضة مصادفة هي العقديات الرئوية، والعنقوديات والكلابسيلا والكولونيئات. يعزى نقص المناعة إلى نقص عيار الغاما غلوبولين الطبيعي، وإلى اضطراب وظيفة المحببات والمتممة.

- القصور الكلوي: يصادف لدى ٢٥% من المرضى، وهناك العديد من الآليات التي تساهم في أذية الكلية مثل فرط الكلس، الداء النشواني، فرط حمض البول، الإنتان، غزو الكليتين مباشرة بالخلايا الورمية وتخرب الأنابيب الكلوية بالسلاسل الخفيفة.

- الاضطرابات الدموية: أهمها فقر الدم بسبب استعمار النقي بالخلايا الورمية. وقد يكون لعوز حمض الفوليك وفيتامين ب ١٢ دور في حدوث فقر الدم. ويمكن أن تضطرب وظيفة الصفائح بسبب الأضداد الشاذة التي ترتبط بها التي يمكن أن تؤدي إلى اضطراب في عوامل التخثر أيضاً. في حال كون البروتينات الشاذة غلوبولينات قريبة 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 المحيطية. وقد تؤدي أذية عظام العمود الفقري إلى انضغاط النخاع الشوكي وما ينجم عنه من أعراض عصبية.

المعايير التشخيصية لاعتلال البروتينات وحيد النسيلة غير المحدد

(Monoclonal gammopathy of undetermined :MGUS significance)

- ١- وجود البارابروتين أقل من ٣٠ غ/دس
- ٢- خلايا بلازمية في نقي العظم أقل من ١٠ % آخر
- ٣- عدم وجود اضطراب لمفاوي تكاثري على حساب B
- ٤- 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 دوماً لدى أغلب المرضى.

• اللطاخة المحيطية: قد تظهر وجود حادثة الرصيصة الناجمة عن وجود نظائر البروتين.

• كالسيوم الدم: طبيعي أو مرتفع.

• الفوسفوراز القلبية 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: بيدي شريطاً وحيد النسيلة مميز الشكل.

• حمض البول: طبيعي أو مرتفع، ارتفاع الكرياتينين وحمض البول شائع.

● الدراسة الهيكلية الشعاعية: قد تظهر بقعاً انحلالية مميزة أسهل ما ترى في صورة الجمجمة.

● جمع بول ٢٤ ساعة: يساعد في تقييم إطاراح السلاسل الخفيفة.

● بزل نقي العظم: يظهر ارتشاحاً مميزاً بالبلازميات.

* عيار الغلوبولينات المناعية: E, IgD , IgA , IgG

الإنذار Prognosis:

يشير جود فقر الدم والقصور الكلوي عند التشخيص إلى إنذار سيئ جداً، وتحدث الوفاة لدى 50% من أولئك المصابين خلال تسعة أشهر، وقد خفف تيسر التحال الدموي من تأثيرات القصور الكلوي، وأضحى متوسط البقيا على قيد الحياة لدى أولئك المرضى قرابة سنتين بعد التشخيص.

المعالجة Treatment:

تدابير عامة :

يجب تصحيح فقر الدم ومعالجة الأخماج، ويمكن تخفيف الألم العظمي بالمعالجة الشعاعية بسرعة، وتجرى الوقاية من الكسور المرضية عبر إجراءات الجراحة العظمية التي تهدف إلى تخفيف الآفات العظمية الانحلالية المشاهدة بالدراسة الهيكلية، وتتطلب الأذية الكلوية الناجمة عن فرط كلس الدم عناية سريعة، وقد يتطلب الأمر خضوع المرضى مدة طويلة للتحال الدموي أو الصفاقي (البريتواني).

يعالج فرط كلس الدم المشاهد في سياق النقيوم تقليدياً بالإماهة والكالسيتونين بالفوسفونات الثنائية مديد التأثير مثل باميدرونات الصوديوم أو زوليدرونيك أسيد (جرعة شعرية)، وقد تعطى الفوسفونات الثنائية مدة طويلة بهدف ضبط الإصابة العظمية، ويعالج المرضى المصابين بانضغاط

نخاع شوكي ناجم عن النقيوم بالديكساميثازون ثم بالمعالجة الشعاعية للآفة المحددة بوساطة المرنان.

التدابير النوعية:

تعطى العوامل المؤكدة مثل المليفلان أو السيكلوفوسفاميد بالمشاركة مع البردنيزولون، وهي تحسن معدل الحياة الوسطي من ستة أشهر إلى سنتين ونصف، وتطبق معالجات حديثة تحتوي الدوكسوروبيسين (VAD)، وقد استخدمت جرعات عالية من المليفلان، ثم أتبعت بزرع نقي ذاتي لدى بعض المرضى المختارين، وجربت إضافة الأنترفيرون بعد المعالجة الكيماوية مع موجود مؤشرات على إطالة أمد الهدأة، إلا أن المعالجات الحديثة بالتاليديوميد والـ فيلكيد Velcade قد تعطي أملاً جديداً.

داء والدنستروم

Waldenstrom macroglobulinaemia

هو نوع من اللmfومات التي تنشأ على حساب الخلايا اللmfاوية-البلاسمية Lymphoplasmacytoid، وعلى الأغلب يكون المرضى ذكوراً ومن المتقدمين في السن، ويراجعون بضخامات عقدية محيطية وعلامات مرضية ناجمة عن ارتشاح النقي، ويرتفع في هذا المرض نظير البروتين IgM عادة، وهو المسؤول عن أعراض فرط اللزوجة.

المظاهر السريرية Clinical features:

- أعراض ناجمة عن فرط اللزوجة 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 الرصيص.
- بزل النقي: ارتشاح النقي بالخلايا اللمفية الشبيهة بالبلاسمية.
- رحلان البروتينات: وجود نظير البروتين IgM بتركيز أكثر من 20 غ/ل.

المعالجة: Treatment

إن العوامل المؤلفة هي الخيار العلاجي الأول، وتتضمن أساليب العلاج المكثف لدى المرضى الأصغر سناً الدوكسوروبيسين، ولكن على الرغم من حدوث استجابة مهمة في البدء إلا أن النكس حتمي، وقد تفيد فصادة البلازما لدى وجود فرط لزوجة الدم، وتنجم الوفاة عن ارتشاح النقي والخمج.

اعتلال غاما غلوبولين وحيد النسيلة غير محدد الأهمية

Monoclonal gammopathy unknown determined significance (MGUS)

تتسم هذه بتواتر مصادفتها لدى كبار السن، وتوجد نظائر البروتين في المصل، ولكن مستواها يقل عن 2 غ/ل، وقد يكون المرضى لا عرضيين، وتكتشف النظائر البروتينية صدفة عند إجراء الفحوص المخبرية لأسباب أخرى.

يكون تعداد الدم طبيعياً عادة، ولا يوجد تخرب عظمي أو أذية كلوية، ولا يتطلب الأمر معالجة نوعية، ولكن لا بدّ من المراقبة لنفي التحول إلى لمفوما أو نقيوم.

لمحة عن التأثيرات السمية للأدوية المضادة للأورام

العوامل المضادة للأورام	
العوامل المؤكثة	الكلورامبوسيل، السيكلوفوسفاميد، ميلفان، إيفوسفاميد، بوسلفان
مضادات المستقبلات	ميتوتركسات، مركبتوبورين، سيتارابين، فلودارابين، تيوغوانين
العوامل المشتقة من النباتات	فينبلاستين، فينكريستين، ايتبوزايد
الصادات الحيوية	الاكينتوميسين، دونوروبيسين، دوكسوروبيسين، بليومايسين، ميتومايسين، ميتوكزانترون
هرمونات ومضادات هرمونية	استروجين، بروجستيرون، تاموكسيفين، ستروئيد
أدوية متفرقة مهمة	سيسبلاتين، بروكاربازين، هيدروكسي يوريا، اسباراجيناز

الجدول (٣٠) تصنيف العوامل المضادة للأورام

التأثيرات الجانبية لأدوية المعالجة الكيميائية :

إن التأثيرات الجانبية للأدوية المضادة للسرطان أشبه بالقصص المرعبة، وقد ولدت ذعراً في الأوساط الطبية لدى عامة الناس، بيد أن الأمر بدأ بالتحسن مع تطور المقاربات الطبية؛ فمضادات القيء الحديثة مثل مضادات 5 هيدروكسي تريبتامين (5HT) يمكنها منع أو تخفيف القيء إلى

حدّه الأدنى لدى غالبية المرضى، كذلك يحدّ تطبيق عوامل النمو مثل (G-CSF) من اختلاطات تثبيط النقي بعد المعالجة بالجرعات الكيماوية، وعلى الرغم من ذلك تبقى للمعالجة الكيماوية الكثير من التأثيرات الجانبية، وأهمها:

● الغثيان والقياء: يمكن التخلص منهما بانتقاء الأدوية السرطانية واستخدام مضادات القيء الحديثة، والغثيان والإقياء مشكلتان شائعتان لدى استخدام نظائر البلاتينيوم والدوكسوروبيسين، وقد استخدمت في البداية مضادات القيء مثل الميتوكلوبراميد والدومبيريدون، ولكن مضادات السيروتونين (اندومسترون وجران سترون) حسنت التدبير حالياً.

● تساقط الأشعار: تحدث بعض الأدوية السامة للخلايا وليس كلّها تساقط أشعار، ويمكن لتبريد الفروة أن ينقص ضياع الأشعار المترافق مع الدوكسوروبيسين في بعض الأحيان، ويسهم انتقاء الأدوية عندما يكون ذلك ممكناً في منع حدوث تساقط الأشعار، وعلى أي حال يعود الشعر إلى النمو دائماً بعد انتهاء المعالجة الكيماوية.

● تثبيط النقي: قد تُحدث عدة أدوية سامة للخلايا تثبيطاً في السلاسل الثلاث، ويرتبط التثبيط بالجرعة المعطاة. يدبر فقر الدم ونقص الصفائح بنقل الدم والصفائح، ولكن مع تعذر نقل الكريات البيض بنجاح يعتمد تدبير مرضى نقص الكريات البيض على تطبيق الصادات الحيوية واسعة الطيف وردياً بسرعة لمنع حدوث الأخماج ومعالجتها، وتكون المعالجة البدئية بمركب من الجيل الثالث للسيفالورينات مثل السيفتازيديم، ويشرك في بعض الأحيان مع أمينوغليكوزيد أو بنسلين واسع الطيف، ويجب إعادة النظر في المعالجة بعد صدور نتائج الزرع الجرثومية والفحوص المخبرية، وتقلّ

عوامل النمو المكوّنة للدم من مدّة نقص العدلات.

● السمية القلبية: وهو عبارة عن اختلاط نادر للمعالجة الكيماوية، ويترافق عادة مع استخدام الدوكسي روبيسين، ويرتبط بالجرعة، ويمكن الوقاية من هذا الاختلاط إلى حدّ بعيد بإبقاء الجرعة الكلية ضمن المجال الآمن.

● السمية العصبية: يكثر حدوثها مع القلويدات النباتية مضادات البلاتينوم، وهي مرتبطة بالجرعة وعكوسة جزئياً بعد إيقاف العلاج.

● السمية الكلوية: قد تسبب مضادات البلاتينوم أذية كلوية، ويمكن الوقاية من هذه الأذية بالحفاظ على إدرار كاف أثناء المعالجة.

* السمية الكبدية طرف من الركودية بعد استخدام السيتوزار والثيوغوانين

● العقم: إن بعض الأدوية المضادة للسرطان ولا سيما القلويدات النباتية قد تسبب عقماً يكون في بعض الأحيان غير عكوس.

● الخباثات الثانوية: يمكن للأدوية المضادة للسرطانات أن تحدث طفرات تسبب خباثات ثانوية ولا سيما الالبيضاخ الحاد الذي يكون معنداً على العلاج، ويكثر حدوثه بعد إعطاء العوامل المؤلّكة تحديداً.



الفصل الرابع

الإرقاء واضطرابات

- الاضطرابات النزفية
- توسع الشعريات النزفي الوراثي.
- فرقية هينوخ شون لاين
- فرقية نقص الصفائح الأساسي ITP
- اضطراب وظيفة الصفائح
- الناعور A
- الناعور B
- داء فون وليبراند
- اضطرابات التخثر المكتسبة
- التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC)
- انحلال الفبرين
- حالات فرط الخثار
- مضادات الصفائح والمميعات



الاضطرابات النزفية Bleeding disorders

يجري الإرقاء السوي عبر تفاعلات متبادلة معقدة بين عدة مركبات تتداخل فيما بينها وتشمل جدر الأوعية، الصفائح، عوامل التخثر، مضادات التخثر والجملة الحالة للفيرين بهدف التكوين السريع لسدادة الإرقاء في موقع الإصابة الوعائية، وتخضع هذه التفاعلات كغيرها من العمليات الحيوية لضبط وتنظيم محكمين للحيلولة دون تشكل سدادة تشمل لمعة الوعاء، وتؤدي الاضطرابات في آليات الإرقاء إما إلى تظاهرات نزفية أو صمية خثرية تبعاً للخلل النوعي، وقد يكون ذلك الخلل موروثاً أو مكتسباً، ويمكن أن يتزامن حدوث عدة اضطرابات فيصعب التشخيص والتدبير.

يتطلب تقييم حالة المصاب بخلل في الإرقاء قصة مرضية مفصلة تذكر العلاجات الطبية الحالية والآفات الجهازية والسوابق العائلية إلى جانب فحص سريري دقيق وفحوص مخبرية موجهة بهدف وضع خطة التدبير المناسبة لأولئك المرضى.

الإرقاء السوي : Normal Haemostasis

الإرقاء البدئي:

تشكل الصفائح وهي خلايا صغيرة غير منواة سدادة الإرقاء البدئية تلو حدوث الأذية الوعائية مباشرة، وتتكون الصفائح من النواءات الكبيرة، وهي خلايا كبيرة متعددة النوى توجد في نقي العظم، ويرتبط تكون النواءات في عملية معقدة بعوامل نمو تكون الدم الباكرا والمتأخرة، وفوراً حين تكون الخلايا المولدة للنواءات فإنها تخضع لعملية نمو نهائي استجابة لهرمون

الترمبوبويتين وهو ستيوكين نوعي يرتبط بمستقبلات على النواءات وأيضاً بالصفائح الجواله ويزداد مستواه الحر في الدوران عندما ينقص تعداد الصفائح، يتداخل جهاز التمديد الغشائي الذي يقسم هيولى النواءات الكبيرة لقطع صغيرة تكون الصفائح.

تجول الصفائح بعد تكوينها في الدوران مدة تبلغ وسطياً 7-10 أيام قبل أن تُزال من الدوران بواسطة الجهاز الشبكي البطاني في الطحال، ويبلغ تعداد الصفائح الطبيعي نحو 150 000-400 000/ميكروليتر، ويوجد على سطح الصفائح مستقبلات نوعية تسهل التصاق الصفائح ببطانة الأوعية المتأذية ومن ثم تفعيل وإفراز المحتويات الموجودة داخل حبيبات الصفائح وتكدس الصفائح في موضع الأذية. الشكل (٤٤)

تشتق هذه المستقبلات من عائلات عديدة مختلفة تشمل الإنتكريينات (جليكوبروتين IIb, Ia-II IIIa) والجليكوبروتينات الغنية باللوسين (جليكوبروتين Ib-IX) والسلكتينات.

إن المستقبل الرئيس المسيطر على سطح الصفائح هو معقد جليكوبروتين IIb-IIIa، وهو موجود في الصفائح والنواءات فقط. ويعدّ واسماً جيداً يدلّ على تفعيل الصفائح.

توجد في هيولى الصفائح أنماط مختلفة من الحبيبات: الكثيفة تحوي مواد عديدة منها الأدينوزين ثنائي الفوسفات ADP والأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP وشوارد الكالسيوم والسيروتونين، وهي مواد فعالة في تجمع الصفائح، أما الحبيبات α فهي أكثر عدداً وتحتوي عامل فون ويلبراند والعامل الصفحي الرابع والفيبرينوجين عديد القسيمات والعامل الخامس وعامل النمو المشتق من الصفائح والسلكتين p. الشكل (٤٤).

تسمى الآلية التي تتداخل فيها الصفائح الجائلة مع السطح الوعائي المتأذي بالإرقاء البدئي، ويعدّ التقبّض الوعائي استجابة آلية تحدث مباشرة بعد الأذية الوعائية، وتكشف الأذية المنطقة تحت البطانة من الوعاء التي تحوي بروتينات التصاق متعددة (الكولاجين، الفيبرونكتين، عامل فون ويلبراند). حيث يتضمن الإرقاء السوي عدة مراحل. الشكل (٤٥):

- الالتصاق: ١- مباشر بواسطة GP-Ia الموجود على سطح الصفائح مع ألياف الكولاجين. ٢ - بواسطة عامل فون ويلبراند.

- التجمع الأولي: وهو عبارة عن تجمع الصفائح فيما بينها بواسطة الفيبرينوجين الذي يرتبط بالمستقبلات GP IIb/ IIIa.

- التجمع الثانوي: يقصد به استدعاء الصفائح من الدوران التي تتجمع وتساعد الإرقاء بعد تفعيل الصفائح التي تجمعت في التجمع الأولي.

-تفعيل شلال التخثر :

إنّ عامل فون ويلبراند ضروري لالتصاق الصفائح بالألياف الكولاجينية تحت البطانة الوعائية المتأذية الذي يجري بتوسط معقد غليكوبروتين Ib-IX الصفحي السطحي، ويتبدّل شكل الصفائح المرتبطة بسرعة؛ فتفقد شكلها القريصي، وتغدو أكثر تكوراً ذات أقدام كاذبة منتشرة، ويؤدي تفعيل الصفائح إلى إفراز محتوى الحبيبات، ويطلق على ذلك اسم تفاعل التحرر.

يؤدي تحرر ADP والترومبوكسان A2 إلى تجمع الصفائح، ويفضي ذلك إلى مزيد من التفعيل؛ فيحدث التجمع وتترايد السدادة الإرقائية الناشئة، ويقود الـ ADP كذلك إلى إعادة ترتيب للغليكوبروتينات السطحية IIb-IIIa

بنويًا كي تشكّل مستقبلات للفيبرينوجين على سطح الصفائح، ويمكن للفيبرينوجين المرتبط أن يؤدي دور جسر ربط بين المستقبلات على الصفائح المتجاورة، وتخضع الصفائح المفعلة بوجود شوارد الكالسيوم Ca^{++} لإعادة ترتيب الشحوم الفوسفورية السطحية؛ فينشأ سطح تخثري أساسي للعديد من تفاعلات الإرقاء الثانوي.

الإرقاء الثانوي: الشكل (٤٧)

بعد تشكل السداة الصفحية البدئية الهشة تقوم آليات الإرقاء الثانوي بتقوية هذه السداة وتكوين خثرة ثابتة بواسطة شبكة من شرائط الليفين المتماسكة، والبروتينات التي تساهم في تخثر الدم التي تجول في المصورة على شكل مولدات أنزيمية (zymogen) أو طلائع تائم العوامل (cofactor)، وتكون غير فعالة.

يؤدي التعرض لأذية وعائية وتعري ما تحت البطانة (تعرض الدم للعامل النسيجي Tissue Factor) إلى تحريض السبيل الخارجي للإرقاء الثانوي، ويرتبط العامل النسيجي المتحرر TF بالعامل VIIa الذي يفعل بدوره العامل IX ويحوّله إلى IXa، ويتحول العامل X إلى Xa بوجود شوارد الكالسيوم، وتنشط هذه العملية بمتبط عامل السبيل النسيجي (TPFI) الذي يرتبط بمعقد العامل النسيجي - العامل VIIa - العامل X ليشكل بنية رباعية غير فعالة.

يتطلب استمرار الاستجابة الحادة للتخثر انضمام مكونات السبيل الداخلي، ويؤدي ذلك إلى دخول طور التضخم من الإرقاء الثانوي، ويتعرض هذا التضخم بتوليد كميات صغيرة من الترومبين خلال طور البدء من الاستجابة الحادة للتخثر، ويؤدي التلقيم الراجع الناجم عن الترومبين إلى تفعيل العاملين

VIII-X، ويقوم العامل XIa بتنشيط العامل IX وتحويله إلى IXa الذي يتفاعل مع العامل VIIIa بوجود شوارد الكالسيوم Ca^{++} وأحد الفوسفوليبيدات الغشائية السطحية ليشكل معقد العامل الداخلي X-ase، ثم يتفاعل العامل Xa مع تميم العامل Va بوجود شوارد الكالسيوم Ca^{++} وأحد الفوسفوليبيدات الغشائية السطحية ليشكل معقد البروترومبيناز (المعقد المفعل للبروترومبين)، ويقوم المعقدان السابقان المحقّزان للتخثر بتحويل ركائز طلائع الأنزيمات الخاصة بهما سريعاً إلى أنزيمات فعالة تؤدي إلى تشكيل الترومبين بسرعة في موقع الأذية.

يشطر الترومبين مولد الليفين بفعالية حالة للبروتين، ويعدّ مولد الليفين بروتيناً غير متناظر يتألف من ثلاثة أزواج من سلاسل عديدة الببتيد، ويؤدي هذا الشطر إلى نشوء قسيمات أحادية من الليفين تتبلر لتشكل شبكة غير منحلة ذات روابط معترضة ناجمة عن خميرة ترانس غلوتاماز، وبذلك تغدو الخثرة مقاومة للانحلال، وعلى جانب تحويل مولد الليفين إلى ليفين يمتلك الترومبين عدداً من الوظائف الضرورية لاستجابة طبيعية محفزة للتخثر.

يقوم التقييم الراجع الناجم عن الترومبين بتنشيط العوامل XI-VIII-V فتتضخم الاستجابة المحفزة للتخثر، ويفعل الترومبين الصفائح أيضاً فتتحرى الفوسفوليبيدات المحفزة للتخثر، ويفضي ذلك إلى تعريض الغشاء السطحي للعامل X-ase ولمعقدات البروترومبيناز، وتحرر عدد من المواد المفعله للصفائح بما في ذلك الترومبوكسان و Ca^{++} والادينوزين ثنائي الفوسفات ADP وعامل فون ويلبراند والفيبرونكتين والترومبوسبوندين، كذلك يتفعل العامل XIII الذي يقوم بصنع روابط

معتزضة بين قسيمات الليفين، وللترومبين دور في تفعيل البروتين C(الذي يعاكس عمل VIIIa وVa عن طريق cofactor بروتين S).

وعند تشكل السداة الدائمة تتفعل الجملة الحالة للفيبرين الشكل (٤٨) المؤلفة من جزيئات عامل هاغمان، بمفعل البلاسمينوجين البولي ومفعول البلاسمينوجين النسجي حيث يتحول البلاسمينوجين إلى بلاسمين داخل الخثرة الفيبرينية ويحطم الفيبرين عديد القسيمات إلى جزيئات صغيرة يتم إزالتها بواسطة البالعات وأي بلاسمين يدخل الدوران يتحد بسرعة مع α_2 -مثبط البلاسمين

يعد الكبد موقع إنشاء معظم بروتينات التخثر، وتحتاج كل من العوامل X-II-VII-IX والبروتين C والبروتين S المثبطين للتخثر إلى الفيتامين K من أجل إضافة جذر الكربوكسيل في الموضع غاما من ثملات خاصة من حمض الغلوتاميك الموجودة في موقع ربط الفوسفوليبيد وعند غياب هذا الفيتامين تتكون بروتينات شاذة تفتقد ثملات حمض الغاماكاربوسي غلوتاميك، وتكون غير فعالة في تخثير الدم.

يكون الكبد أيضاً العوامل XII-XI-V ومولد الليفين ومضاد الترومبين III (يثبط عوامل التخثر الإنزيمية ماعدا العامل السابع ويفعل الهبارين) دون الحاجة إلى الفيتامين K وكذلك العامل VIII (يؤدي زرع الكبد لدى المصابين بالناعور A إلى عودة تركيز العامل المنخفض إلى السواء) الذي لا ينخفض تركيزه في أمراض الكبد النهائية بل قد يرتفع تركيزه ارتفاعاً حاداً في الإصابات الكبدية، وكذلك تركيز عامل فون ويلبراند الذي ينشأ في البطانة الوعائية، ويشير كل ذلك إلى أن العامل VIII يصنع في الكبد والبطانة الوعائية معاً.

استقصاء الاضطرابات النزفية Investigation of bleeding disorders

على الرغم من اعتماد التشخيص الدقيق للاضطرابات النزفية على الفحوص المخبرية فإن معلومات كثيرة قيمة تقدّمها القصة المرضية والفحص السريري بهدف تحديد:

- هل يوجد عيب معمم في الإرقاء؟

والدليل المؤيد لذلك هو وجود نزف من مواقع متعددة و نزوف عفوية ونزوف جلدية.

- هل هذا العيب وراثي أو مكتسب؟

يجب البحث عن قصة عائلية لاضطراب نزفي، والعيوب النزفية الوراثية الشديدة تصبح واضحة عند الرضع، أما العيوب الخفيفة فتصبح واضحة في سن متأخرة كالنزوف الشديدة بعد العمليات الجراحية أو الولادة أو قلع الأسنان و الرض.

- هل يوحي النزف بوجود عيب وعائي أو صفيحي أو عيب في التخثر؟

فالنزف الوعائي والصفيحي يتميزان بسهولة التكدّم والنزف العفوي من الأوعية الصغيرة، ويكون النزف في المقام الأول في الجلد.

يشير مصطلح الفرورية إلى كل من الحبرات (نزوف جلدية صغيرة يتباين قطرها بين رأس الدبوس وعدة ميلترات لا تزول بالضغط) والكدمات (مناطق أكبر من النزف في الجلد والأغشية المخاطية).

يتظاهر اضطراب عوامل التخثر بالمفاصل المدماة والأورام الدموية العضلية والنزف بعد الرض أو الجراحة.

الاستقصاءات المخبرية Laboratory investigations:

- تعداد الدم واللطاخة المحيطية: تظهر عدد وشكل الصفيحات، وجود كريات مجزأة، أرومات وغيرها من مظاهر الأمراض الدموية.

- زمن النزف: يقاس زمن تشكل سدادة الصفيحات لدى الأحياء، ويجري تحديده بتطبيق جهاز الضغط على الذراع ونفخه حتى ٤٠ ملم/ز، ثم يُصنع جرحان بطول 1 سم وعمق ١-٢ ملم على الساعد، ويُمسحان كل ٣٠ ثانية، والوقت المقيس الذي يستغرقه النزف حتى يتوقف زمن النزف، ويتراوح في الحالة السوية بين ٣ و ١٠ دقائق، ويتطاول زمن النزف عند وجود نقص في عدد الصفيحات أو عيب في وظيفتها.

- اختبارات التخثر: تجرى على دم جمع مع السيترات الذي يعدل شوارد الكالسيوم ويمنع التجلط.

زمن البروترومين PT: يجرى بإضافة الترومبوبلاستين النسجي على شكل خلاصة دماغ حيواني مع الكالسيوم إلى مصورة المريض، ويتراوح زمن البروترومين السوي بين ١٢ و ١٤ ثانية حسب الشاهد، ويتطاول عند وجود خلل في العوامل II أو VII أو X أو IX وفي الأمراض الكبدية وفي سياق المعالجة بالوارفارين.

إن زمن الترمبوبلاستين الجزئي مع الكاؤولان PTTK: يعرف باسم زمن الترومبوبلاستين المفعّل APTT، ويقاس بإضافة مفعّل السطح الكاؤولان والفسفوليبيد والكالسيوم إلى مصورة المريض، وتبلغ القيم السوية للـ PTT ٣٠-٥٠ ثانية تبعاً لطريقة الإجراء، ويتطاول بنقص أو غياب واحد أو أكثر

من العوامل التالية II, V, X, VIII, IX, XI، ويستثنى من ذلك العامل VII.

زمن الترومبين TT: يُقاس بإضافة الترومبين إلى مصورة المريض، ويبلغ زمن الترومبين الطبيعي زهاء 12 ثانية، ويتطاول في عوز الفيبرينوجين ولدى وجود سوء في وظيفة الفيبرينوجين وبوجود المثبطات مثل الهيبارين ومنتجات تدرك الفيبرينوجين FDPs.

اختبارات التصحيح: يمكن أن تستخدم لتفريق تطاول الـ TT أو PTTK أو PT بسبب نقص عوامل التخثر عن تطاولها بسبب وجود مثبطات التخثر؛ فتصحح تلك الأزمنة المتطاوله بإضافة مصورة سوية إلى مصورة المريض يشير إلى عوز عوامل التخثر، وعدم تصحيحها يعني وجود عامل مثبط للتخثر، وقد تجرى مقايسة العوامل لتحري وجود خلل تخثري ولا سيما لدى وجود اضطراب خلقي وحيد مفترض، وقد يتطلب الأمر أحياناً اختبارات خاصة كقياس مستوى الفيبرينوجين ونواتج تدرك الفيبرينوجين واختبارات وظيفة الصفائح كاختبار التكدس الصفحي. الاضطرابات النزفية:

تقسم الاضطرابات النزفية إلى ثلاثة أقسام: وهي الاضطرابات الناجمة عن عيب وعائي و الاضطرابات الناجمة عن نقص أو عيب صفحي والاضطرابات الناجمة عن نقص في عوامل التخثر.

الاضطرابات الوعائية Vascular disorders: صنف الاضطرابات الوعائية في السابق تحت مسمى الفرعية غير ناقصة الصفائح، وتتظاهر بسهولة التكدم والنزف ضمن الجلد، وقد يحدث النزف من الأغشية المخاطية؛ ولكنه نادراً ما يكون شديداً، وتكون الاستقصاءات المخبرية، ومنها زمن النزف، كلها طبيعية. ومن الاضطرابات الوعائية:

توسع الشعريات النزفي الوراثي Hereditary haemorrhagic telangiectasia

هو اضطراب نادر ينتقل بصفة جسمية سائدة، ويسبب ظهور بقع حمراء صغيرة وصفية تزول بالضغط، تنجم عن غياب الطبقة الداعمة للأوعية وتشمل المظاهر السريرية توسع الشعريات المخاطية وتوسعات شعرية في رؤوس الأصابع والرعاف والنزف الهضمي والتشوهات الشريانية الوريدية الأكبر في الرئة أو الدماغ، وقد ربط وراثياً بالصبغي 9 في الموضعين 34 و33 لدى بعض العائلات وبالصبغي 12 لدى بقية العائلات. يعدّ النزف الهضمي المتكرر أبرز المشاكل لدى أولئك المرضى، ومن أسبابه فقر دم مزمن بعوز الحديد، ويجري التدبير عبر محاولة الحفاظ على إرقاء موضعي والإعاضة المكثفة للحديد لتصحيح ضياع الدم المتكرر.

تحسسية:	خلقية:
فرغرية هينوخ شونلاين.	توسع الشعريات النزفي الوراثي
اضطرابات مناعية ذاتية:	(داء أوسلر - ويبر - ريندو).
الذئبة الحمامية الجهازية.	اضطرابات النسيج الضام:
التهاب المفاصل الرثياني.	متلازمة اهلر-دانلوس.
دوائية:	تكون العظام الناقص.
ستيروئيدات.	الصفرومات المرنة الكاذبة.
سولفوناميدات.	متلازمة مارفان.
أسباب أخرى:	مكتسبة:
الفرغرية الشخية.	أخماج شديدة:
متلازمة سهولة التكدّم.	إنتان الدم.
البثع (عوز فيتامين C).	أخماج السحائيات.
الفرغرية المصطنعة.	الحصبة.
	الحمى التيفية.

جدول (٣١) تصنيف الاضطرابات الوعائية.

فرفرية هينوخ شونلاين Henoch-Schönlein purpura:

هو عبارة عن التهاب أوعية تتواسطه المعقدات المناعية ويحدث لدى الأطفال في الدرجة الأولى، ويكون الارتكاس التحسسي فيه من النمط III، وغالباً ما يسبق بخمج تنفسي علوي حاد، وتظهر الفرغريات في المقام الأول على الساقين و الأليتين، وتنتشر الإصابة بآلم بطني والتهاب مفصلي وبيلة دموية، وقد يحدث التهاب كبد وكلية، ويكون الشفاء عفوياً عادة، ولكن قد يحدث لدى بعض المرضى قصور كلوي .

الفرفرية الشيخية والفرفرية المسببة بالستيروئيدات: تتجمن عن ضمور النسيج الداعم للأوعية (هشاشة وعائية).

الفرفرية المسببة بالأخماج: تنجم عن أذية البطانة الوعائية الالتهابية. داء الحفر: ينجم عن عوز الفيتامين C الضروري لبناء النسيج الضام وألياف الكولاجين في جدر الأوعية.

فرط بروتينات الدم Paraproteinemia: تسبب فرط لزوجة الدم واحتقان الأوعية ونادراً التهاب الأوعية فتضطرب وظيفتها وتحدث نزوفاً، وقد تترسب البروتينات على الصفائح أيضاً معيقة لتجمعها

اضطرابات الصفائح Platelet disorders: يتظاهر النزف الناجم عن نقص الصفائح أو سوء وظيفتها بالفرغريات ونزوف الأغشية المخاطية، ولا يكون النزف مألوفاً عندما يتجاوز تعداد صفائح $50 \times 10^9/L$ ، والنزف العفوي الشديد غير شائع إذا ما تجاوز تعداد صفائح $10 \times 10^9/L$.

نقص الصفائح Thrombocytopenia: ينجم إما عن نقص إنتاج الصفائح في النقي أو عن زيادة التخرّب المحيطي للصفائح، ويساعد بزل

النقي في تحديد ما إذا كان عدد النواءات إذا كان ناقصاً أو طبيعياً أو زائداً
كجزء هام من الاستقصاءات. أهم أسباب نقص الصفيحات:

١. نقص إنتاج النقي: يكون شاملاً أو معزولاً مثل:

- فقر الدم اللامضغ

- تليف النقي

- تشيع النقي والمعالجة الكيماوية

- الخباثات المرتشحة في النقي: لمفوما، انتقالات

- عسرة تصنع النقي

- عوز فيتامين ب ١٢

- الكحولية المزمنة

٢. زيادة الحجز الطحالي Splenic Sequestration: أي ضخامة طحالية قد

تترافق مع فرط طحالية ثانوية Secondary hypersplenism وبالتالي

احتجاز وتخريب عدد كبير من الصفيحات.

٣. تخرب محيطي:

- آلية مناعية: نقص الصفيحات المناعي الذلكتي

- زيادة الاستهلاك: فرغرية نقص الصفيحات الخثرية

- آلية مختلطة: نقص الصفيحات المحرض بالهبارين.

فرغرية نقص الصفيحات المناعية الذاتية (الأساسية)

Autoimmune (idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (AITP)

ينجم نقص الصفيحات في هذه الإصابة عن زيادة التخرب المناعي

للصفيحات، ويقوم الجهاز الشبكي البطاني بإزالة الصفيحات المتكونة،

ويوجد شكلان سريريان لهذه المتلازمة:

١- الشكل الحاد: يشاهد لدى الأطفال عادة، ويحدث تلو الأحماج الفيروسية، ويُظنّ أن نقص الصفيحات ينجم عن ترسب معقد مناعي على الصفيحات، بيد أن التطور السريع لأعداد الصفيحات الذلكتية قد يكون مسؤولاً عن نقص عمر الصفيحات.

٢- الشكل المزمن: يشاهد لدى النساء البالغات، ويكون مجهول السبب عادة، ولكنه قد يترافق مع الأمراض المناعية الذلكتية الأخرى كالذلكب الحمامي الجهازى وأمراض الدرق وفقر الدم الانحلالي المناعي (متلازمة ايفانس) والابيضاض اللفافي المزمن والأورام الصلبة والأحماج الفيروسية كالخمج بفيروس الـHIV، وتكشف أؤداد الصفيحات الذلكتية لدى 60-70% من المصابين، وغالباً تكون الأؤداد نوعية للغشاء البروتينى السكرى IIb / IIIa و/ أو IX / Ib.

المظاهر السريرية Clinical Features:

تندر مصادفة النزف الشديد الذى يشاهد لدى مرضى نقص الصفيحات الشديد (أقل من ١٠٠٠٠/ميكروليتر)، أما التظاهرات الشائعة فهي سهولة التكدم، الفرريات ، الرعاف ، النزف اللثوى والنزف الطمئى، ويكون الفحص السريرى سلبياً عادة باستثناء وجود العلامات الدالة على النزف..أما النزف الدماغى فغير شائع ولكنه يعد السبب الأساسى للوفاة. وإذا جس الطحال فغالباً نقص الصفيحات ليس بسبب ال ITP .

الاستقصاءات Investigations:

إن الخل الوحيد فى تعداد الدم هو نقص الصفيحات التى تكون سوية أوكبيرة الحجم، ويكون عدد النوات سوباً أو زائداً فى النقى ومعظمها فتية وغير منتجة، ووجود أؤداد الصفيحات الذلكتية ليس حتماً لتأكيد التشخيص

الذي يقوم على استبعاد الأسباب الثانوية المؤدية إلى زيادة تخرب الصفائح عادة.

المعالجة Treatment:

تتراجع فرغرية نقص الصفائح الحادة لدى الأطفال عفوياً، وتُستطب المعالجة بالستيروئيدات (ميتيل پردنيزون ١ غ/يومياً ولمدة ٣ أيام) أو جرعات عالية من الغلوبولينات المناعية وريدياً (١ غ/كغ لمدة يومين) عندما يقلّ تعداد الصفائح عن $10 \times 10^9/L$ مع وجود نزف.

أما الهجوع العفوي لفرغريات نقص الصفائح المزمنة فهو نادر، والأهداف الرئيسة للعلاج تتمثل في تقليل إنتاج الأضداد الذلكتية للصفائح وإزالة الصفائح المغطاة بالأضداد، والمعالجة البدئية هي البردنيزولون بمقدار ١ مغ/كغ يومياً فموياً عند البالغين مع التخفيض التدريجي للجرعة بعد حدوث الهدأة. ويستجيب 20% من المرضى استجابة كاملة للمعالجة السابقة، ولا يحتاجون إلى معالجة إضافية، في حين تكون استجابة 60% من المرضى جزئية، ويطور نصفهم نزفاً بسيطاً مترافقاً مع نقص صفائح بشكل بسيط أو معتدل (عددها $100-30 \times 10^9/L$)، وقد يتطلب الأمر أو لا يتطلب تطبيق جرعة صغيرة من الستيروئيدات كالبردنيزولون بمقدار ١٠-١٥ ملغ/اليوم، وينكس النصف الآخر من المرضى، كذلك يفشل 20% من المرضى في الاستجابة للستيروئيدات، وعندها يلجأ إلى استئصال الطحال.

يستجيب ٨٠% من المرضى لاستئصال الطحال، إلا أنّ 30% ممن استجابوا ينكسون في النهاية، وقد يستجيب بعض أولئك الناكسين للأدوية المثبطة للمناعة مثل الأزاثيوبرين أو السيكلوفوسفاميد أو الفينكريستين، أو لمركب الدانازول؛ وهو اندروجين غير بان، ويجب تجنب استئصال الطحال لدى الأطفال لاحتمال حدوث أخماج صاعقة بالرئويات.

يؤدي تطبيق الغلوبولينات المناعية وريدياً بجرعة عالية (٢ غ/كغ ٢-٥ أيام) إلى زيادة سريعة في تعداد الصفائح، ويعود ذلك إلى تثبيط مستقبلات الـ Fc على البالعات في الطحال، إلا أن ارتفاع تعداد الصفائح يكون مؤقتاً عادة لكنه قد يكون مفيداً لدى المرضى ذوي النزف الحاد، وفي تحضير المرضى المصابين بـ AITP المزمن للجراحة. قد يفيد إعطاء Anti-Rh(D) ٥٠ مكغ/كغ في زيادة عدد الصفائح ولا يعطى للمرضى سلبى الـ Rh أو بعد استئصال الطحال .

ولا تعيش الصفائح المنقولة عمراً أطول من عمر صفائح المريض، لكنها قد تكون مفيدة لدى المرضى ذوي النزف المهدد للحياة، وعندها يجب أن يبحث في قرار استئصال الطحال الإسعافي.

الأشكال الأخرى لنقص الصفائح المناعي **Other immune Thrombocytopenia:**

الأدوية: تسبب نقص صفائح مناعي وفق الآلية التي وصفت في بحث الأدوية المؤدية لفقر دم انحلاي مناعي، وقد تكون الأدوية نفسها مسؤولة عن فقر الدم الانحلاي المناعي ونقص الصفائح المناعي ونقص العدلات في مرضى مختلفين، ولا تعرف العوامل التي تحدّد الخلية الهدف في كل حالة.

نقص الصفائح الجنيني الوالدي المناعي الخفي

Fetal Maternal allo immune Thrombocytopenia:

ينجم عن عدم توافق المستضدات الخاصة بالصفائح بين الأم والجنين، وتتعلق عادة بالمستضد الصفحي الإنساني الخفي HPA-1a (سُمي سابقاً P1^{AI}). تكون الأم سلبية الـ HPA-1a ، وتنتج أضداداً تخرب صفائح الجنين إيجابية الـ HPA-1a، ويحدد نقص الصفائح نفسه بعد الولادة، ولكن قد يتطلب الأمر نقل الصفائح مبدئياً للوقاية أو لمعالجة

النزف المترافق مع نقص الصفائح الشديدة، ويمكن أن تنتقل الصفائح من أشخاص سلبية الـ HPA-Ia أو من الأم نفسها، وقد تحدث نزوف شديدة خطيرة داخل الرحم كالنزف الدماغي.

إنّ المعالجة قبل الولادة بنقل الصفائح من الأم مباشرة إلى الجنين تحت التوجيه بالأمواج فوق الصوتية عبر إبرة توضع في الأوعية السرية أثبتت فعالية في الوقاية من النزف في الحالات الشديدة.

فرغرية ما بعد نقل الدم (PTP) Post-Transfusion Purpura: وهي نادرة الحدوث عادة، وتشاهد في اليوم 2-12 بعد نقل الدم، وتترافق مع أضداد إسوية نوعية للصفائح، وهي مضادة للـ HPA-1a لدى الأشخاص سلبية الـ HPA-1a عادة، وتحدث هذه الفرغرية لدى النساء اللواتي مُنِعْنَ سابقاً بالحمل أو بنقل الدم، وسبب تخرب الصفائح في هذه الحالة غير مفهوم جيداً، ولكنها قد تتخرب ضمناً (كمتفرج 'bystander') خلال الاستجابة المناعية الأولى للـ HPA-1a، وفرغرية نقص الصفائح التالية لنقل الدم ذات شفاء عفوي، وتقيد الجرعات العالية الوريدية من الغلوبولينات المناعية في تقليل نقص الصفائح.

فرغرية نقص الصفائح الخثارية TTP:

يحدث عند الكبار، وآليته الإمبراضية تعود لسبب مجهول أو ذيفان في الجسم أو أدوية أو أمراض المناعة حيث تتشكل أضداد ضد الخميرة الشاطرة لعامل فون وليبراند VWF cleaving protease مما يؤدي إلى تشكل عامل فون وليبراند غير مشذب يعمل على التصاق الصفائح ببطانة الأوعية وتشكل تجمعات صفيحية تسد الأوعية وتكسر الكريات الحمر. يحدث هذا في أماكن معينة من الجسم وخاصةً في أوعية الجملة العصبية المركزية.

نقص الصفائح المحرض بالهيبارين:

ينجم عن تشكل أضداد ضد المعقد (هيبارين-العامل الصفحي الرابع PF4 المتشكل في حالة السواء) وبالتالي تفعيل الصفائح وحدوث خثرات تستهلك الصفائح فينقص عددها.

تتظاهر سريريا بعد ٥-١٠ أيام من استخدام الهيبارين بأعراض ذات طبيعة خثرية ونزوف تشبه التخثر داخل الوعائي المنتشر ولكن تتميز عنه مخبرياً بعدم تطاول PTT,PT. تتم المعالجة بإيقاف الهيبارين والكورتيكوستيروئيد ولانور لنقل الصفائح

لا ننسى شكلاً ثانياً من نقص الصفائح المحرض بالهيبارين والذي يتظاهر بنقص صفائح لاعرضي في الأيام الأولى لإعطاء الهيبارين، لاحتاج إلى إيقاف الهيبارين ويزول تلقائياً وقد قل حدوث هذه الحادثة باستخدام الهيبارين ذي الوزن الجزيئي LMWH.

اضطراب وظيفة الصفائح Platelet Function Disorders

يترافق اضطراب وظيفة الصفائح عادة مع تكدم شديد ونزف، وقد تترافق بعض الأشكال المكتسبة مع الخثر، ويكون تعداد الصفائح طبيعياً أو زائداً، ويتطاول زمن النزف عادة. والعيوب الوراثية النادرة في وظيفة الصفائح تتطلب استقصاءات واسعة كدراسة تكدم الصفائح وعمار العامل VIII:C ومقايضة عامل فون ويلبراند إذا كان داء فون ويلبراند محتملاً. وتنقسم إلى:

١. اضطراب الالتصاق:

الخالقية:

-داء فون وليبراند

-عوز غليكوبروتين GP-Ib (داء برنار سوليير): وهو مرض وراثي مقهور تحدث نزوف خفيفة أو شديدة منذ الطفولة أو تتأخر وخاصة في الأغشية المخاطية و يترافق مع نقص صفيحات مع صفيحات عرطلة, ويكون العلاج بنقل الصفيحات.
المكتسبة:

-وجود أضداد العامل vWF أو GP-Ib

٢. اضطراب التجمع الأولي:

أ- الخلقية:

-وهن الصفيحات (داء غلانزمان): وهو نقص في مستقبلات IIb / IIIa GP- البروتينية السكرية الغشائية التي تربط بين الصفيحات بواسطة الفيبيرينوجين. وراثته مقهورة وتظهر النزوف الشديدة منذ الطفولة وانذاره سيء جداً وعلاجه الأساسي بزرع النقي ويترك نقل الصفيحات للحالات النزفية المهددة للحياة بسبب تشكل أضداد الصفيحات الناجم عن النقل المتكرر.

ب- المكتسبة:

-منتجات تدرك الفيبيرين

-أضداد هذه المستقبلات

-الأدوية مثل تيكلوبيدين (يعاكس عمل الفيبيرينوجين على مستوى

المستقبلات GPIIb-IIIa)

٣. اضطراب التجمع الثانوي:

الخالقية:

-عوز خميرة سيكلوواوكسجناز COX المعزول أو المرافق لأمراض أخرى.
- داء نقص المخزون الصفيحي: نقص في حبيبات الصفيحات يسبب نقص

تكس الصفحات.

المكتسبة:

الأدوية وخاصة الأسبرين الذي يعمل على خميرة COX في كلا الصفحات والبطانة حيث يمنع تحرر الترومبوكسان A2 الذي يزيد من التجمع الصفحي.

الأشكال المكتسبة لاضطراب وظيفة الصفحات:

- اضطرابات النقي التكاثرية.
 - القصور الكلوي والأمراض الكبدية.
 - فرط نظائر البروتين في الدم.
 - المحدثه بالأدوية مثل الأسبرين والذي بيريدامول.
- يجب إيقاف الأدوية ذات الفعالية المضادة للصفحات إذا وجد نزف شديد أو كان المريض سيخضع لعمل جراحي، ويجب أن تصحح أي حالة مؤهبة إذا كان ذلك ممكناً.

اضطرابات التخثر العوزية الوراثية والمكتسبة:

قد تكون اضطرابات التخثر وراثية أو مكتسبة، والاضطرابات الوراثية غير شائعة وتقوم على نقص عامل تخثر وحيد، أما الاضطرابات المكتسبة فتحدث بتواتر أكبر، ويكون عوز عوامل التخثر عديداً وقد يتأذى بنفس الوقت الإرقاء البدئي والثانوي.

وصفت بضعة حالات عوز في كل عوامل التخثر في اضطرابات التخثر الوراثية ، التي تؤدي إلى اضطرابات نزفية نادرة باستثناء الناعور A (عوز العامل الثامن) والناعور B (عوز العامل التاسع) وداء فون ويلبراند.

الناعور A (Haemophilia A)

العامل الثامن المضاد للناعور هو بروتين وحيد السلسلة (٢٦٥ كيلودالتون) ينظم تفعيل العامل العاشر بواسطة البروتيناز في السبيل الداخلي للتخثر. يصنع في الكبد ويجول مرتبطاً مع عامل فون ويلبراند. في الناعور يكون مستوى العامل الثامن (VIII:C) ناقصاً، في حين يكون مستوى عامل فون ويلبراند سويماً، ويحدث المرض في الذكور بنسبة 1\10000، وهو يورث كصفة مرتبطة بالجنس، ويصاب الذكور من أبناء الإناث الحاملات للمرض بنسبة 50%، وتحمل بناتهن المرض بنسبة 50%، أما بنات الذكور المصابين بالناعور فجميعهن حاملات للمرض، في حين لا يصاب أبناؤهم الذكور بالمرض.

إنّ جين العامل الثامن البشري جين ضخم يبلغ 1% من الصبغي X تقريباً، يصاب الجين بعيوب متعددة تتضمن الخبن والتضاعف وطفرات انزياح الإطار والغرز، ويكون العيب الجيني لدى قرابة 50% من العائلات المصابة بمرض ناعوري شديد هو الانقلاب، وثلاث الحالات تنجم عن طفرات فرادية دون وجود قصة عائلية للإصابة بالناعور.

المظاهر السريرية والمخبرية Clinical and Laboratory Features:

ترتبط المظاهر السريرية بمستوى العامل الثامن؛ فيتظاهر عوز العامل الثامن الذي يقل فيه مستوى العامل الثامن عن 1% بنزوف متكررة عفوية منذ بداية الحياة، والنزف المفصلي شائع وخاصة في المفاصل الكبيرة ويترافق مع تورم وإيلام، ووجود الدم ضمن المفصل يؤدي إلى التهاب الغشاء الزليل وقد يؤدي النزف المتكرر إلى أذية الغضروف والتهاب المفصل والعظم والتليف وبالتالي تشوه المفصل وتعطيله يضاف إلى ذلك الضمور العضلي مالم تقدم المعالجة اللازمة، كذلك يشيع حدوث النزف ضمن

العضلات، لذلك يجب تجنب الحقن العضلية، وبترافق عوز العامل الثامن الذي يقل فيه مستواه عن 5% مع نزف شديد بعد الرض، وقد يترافق بنزف عفوي، أما إذا كان مستوى العامل الثامن أكثر من 5% فيكون المرض طفيفاً ويتظاهر بالنزف بعد الرض أو الجراحة، ولكن من الضروري التنبيه إلى أن المصابين بداء ناعوري خفيف قد ينزفون نزوفاً متكررة خفيفة، ويكون الإرقاء فاشلاً لديهم، وقد يتأخر تشخيص مرضى هذه المجموعة حتى مراحل متأخرة من الحياة. البيلة الدموية دون تبدلات مرضية في الجهاز البولي شائعة قد تتراجع عفويا ودون معالجة، ويعتبر السبب الرئيس للوفاة لدى المرضى المصابين بمرض شديد النزف الدماغي، ولكنه أصبح الإيدز في الوقت الراهن، فقد انتقل فيروس HIV إلى العديد من المرضى عن طريق ركازات العامل التخثري بين عامي 1979 و 1985.

ستذكر المظاهر المخبرية الرئيسة للناعور A في جدول لاحق، أما الموجودات المخبرية غير السوية فهي تطاول زمن ال PTT المفعل ونقص مستوى العامل الثامن الخثري VIII:C، ويكون كل من ال PT وزمن النزف ومستوى عامل فون ويلبراند ضمن الحدود السوية.

المعالجة Treatment:

يعالج النزف بإعطاء ركازات العامل الثامن حقناً وريدياً:

- في النزوف الخفيفة: يجب رفع مستوى العامل الثامن حتى 20-30%.
- في النزوف الشديدة: يجب رفع مستوى العامل الثامن حتى 50% على الأقل.
- في العمليات الجراحية الكبرى: يجب رفع مستوى العامل الثامن حتى 100% قبل الجراحة مع المحافظة على العامل الثامن أكثر من 50% حتى يشفى الجرح.

يقدر العمر النصفى للعامل الثامن بـ ١٢ ساعة؛ لذلك يجب أن يعطى مرتين يومياً على الأقل للمحافظة على المستوى العلاجي المطلوب، وتكون ركازات العامل الثامن بشكل سائل مجمد، ويمكن أن تحفظ في الثلاجة المنزلية بدرجة حرارة (٤°م)، وبذلك يمكن إعطاء العامل الثامن مباشرة بعد بدء النزف فيتناقص احتمال إصابة المفاصل المزمنة، وتقل الحاجة إلى الرعاية الطبية. فكل وحدة عامل ثامن ترفع نسبة بمعدل ٢% لذلك:

حساب الجرعة المطلوبة:

وزن الجسم X (النسبة المطلوبة-النسبة عند المريض) / ٢
يعد العامل الثامن المركز المأشوب الخيار العلاجي الأول لدى مرضى الناعور حالياً، إلا أن غلاء الثمن يدفع بالكثيرين من المرضى إلى الاستمرار في الركازات المشتقة من المصورة.

يؤدي تطبيق الفازوبرسين التركيبي DDAVP وريدياً أو تحت الجلد أو عبر الأنف إلى زيادة مستوى العامل الثامن مقارنة بمستواه البدئي، ويفيد في تجنب الاختلاطات المرافقة لنقل المشتقات الدموية وفي معالجة النزوف لدى مرضى الناعور الخفيف، ويعطى كمعالجة وقائية قبل الجراحة الصغرى. تتطلب المعالجة السنوية الوقاية بإعطاء جرعة وحيدة من العامل الثامن مع ٤-٦ غ من حمض أمينوكابروئيك ٤مرات يومياً ولمدة ٣-٤ أيام بعد المعالجة. ويمكن استخدام حمض الترانكساميك كبديل.

يجب تزويد كل مصاب بالناعور ببطاقة طبية خاصة تشرح الخل الموجود لديه والعلاج اللازم. وإيجاد مراكز الرعاية الناعورية التي تأخذ على عاتقها الرعاية الطبية والنفسية والاجتماعية. والمعالجة الجينية لإصلاح عوز العامل الثامن واعدة، حققت بعض النجاح عند الكلاب بينما لا تزال الدراسات السريرية عند البشر قيد البحث.

الاختلاطات Complication:

يتكوّن عند ١٠-٢٠% من مرضى الناعور أضداداً للعامل الثامن (IgG)، ويزداد تطور هذه المثبطات عند مرضى الناعور الشديد بسبب نقل العامل الثامن المتكرر، ولهذه المثبطات نمطان: النمط الأول ويكون تركيزه مرتفعاً وخاصةً بعد نقل العامل الثامن، النمط الثاني ويكون تركيزه منخفضاً ولا يتأثر بنقل العامل الثامن. لا يفيد إعطاء مرضى النمط الأول العامل الثامن وقد يكون تدبير أولئك المرضى شديد الصعوبة، بينما إعطاء جرعات كبيرة من العامل الثامن قد يفيد في النمط الثاني، وقد تتجاوز بعض ركازات العامل التاسع المثبطات وتوقف النزف، كذلك يمكن لركازات العامل السابع المفعل تجاوز التثبيط، ويمكن إعطاء ركازة المعقد البروترومبيني أو نقل ركازة العامل الثامن الخنزيري. ويتركز الاهتمام حالياً حول إحداث تحمّل مناعي ولا سيما في تدبير تكوّن الأضداد المعاوّد، وقد وصفت استراتيجيات مماثلة كمثبطات المناعة والامتصاص المناعي immunoabsorption.

تحمل عمليات نقل مشتقات الدم المتكررة مخاطر متزايدة للإصابة بالأخماج ولا سيما التهاب الكبد الخمجي من النمطين C و B والخمج بالـ HIV، وقد انخفض هذا الخطر في البلدان المتطورة عبر تحري الإصابة بالعوامل السابقة لدى المتبرعين واعتماد خطوات إبطال الفيروسات أثناء تحضير الركازات من المصورة، ويجرى لقاح التهاب الكبد B روتينياً لكلّ المصابين بالناعور وداء فون ويلبراند.

تشبه تظاهرات الإيدز لدى مرضى الناعور التظاهرات لدى مرضى الإيدز الآخرين باستثناء ندرة حدوث غرن كابوزي، ويحدث لدى العديد من المرضى المصابين بالتهاب الكبد C التهاب كبد مزمن يتطور نحو تشمع كبدي، ويقلّ استخدام ركازات العامل الثامن عالية النقاوة من مخاطر حدوث

الأخماج ، وهي آمنة وفعّالة، إلا أن خطورة تكوين مشبّطات شبيهة بالتي يحدثها العامل الثامن المشتق من المصورة تبقى قائمة.

اكتشاف الحامل والتشخيص قبل الولادة:

يتطلب تحديد الإناث الحاملات للمرض معلومات موسعة عن تاريخ العائلة ونتائج مقايسة عوامل التخثر، ويبلغ مستوى العامل الثامن لدى الإناث الحاملات 50% من مستوى العامل الثامن السوي؛ إلا أن القيمة المضبوطة تبقى متباينة، ويعود ذلك جزئياً إلى تعطيل الصبغي X (Lyonization)، ويرتبط هذا الأمر بالمراحل المبكرة من الحياة الجنينية التي يجري فيها اختيار عدم تفعيل أحد الصبغيين X عشوائياً، فمستوى العامل الثامن يكون منخفضاً جداً لدى بعض الحاملات، في حين يكون مستواه سوياً لدى بعضهن الآخر، ويكون تشخيص الحاملات ذا موثوقية معقولة إذا كان مستوى العامل VIII:C يبلغ 50% أو أقل من المستوى المتوقع لعامل فون ويلبراند، إلا أن الجواب لا يكون قطعياً على أية حال.

يمكن تحديد الحملة حالياً باستخدام طرق الوراثة الجزيئية إما بالتحري المباشر عن طريق الطفرات داخل مورثة العامل الثامن أو بالتحري غير المباشر عن المورثة الشاذة باستخدام الدنا DNA متعدد الأشكال داخل أو قرب مورثة العامل الثامن كشواهد على المورثة الشاذة.

يمكن وضع تشخيص قبل الولادة عبر التحليل الجزيئي لعينة من أنسجة الجنين عبر إجراء خزعة زغابات مشيمية بين الأسبوع 9 والأسبوع 11 من الحمل.

عوز الفيتامين K	فون ويلبراند	الناعور	
سوي	متطاول	سوي	زمن النزف
متطاول	سوي	سوي	PT
سوي	سوي أو ناقص	متطاول بشدة	PTT
سوي	ناقص أو سوي	ناقص بشدة	VIII:C
سوي	ناقص	سوي	VWF

جدول (٣٢) تبدلات الدم في الناعور A وداء فون ويلبراند وعوز الفيتامين K.

الناعور B (داء كريسماس) (Haemophilia B (Christmas Disease)

العامل التاسع بروتين وحيد السلسلة (٥٥ كيلو دالتون)، يتفاعل بالعامل الحادي عشر المفعول وبمعقد العامل النسيجي - العامل السابع المفعول. وبذوره العامل التاسع المفعول يفعل العامل العاشر بارتباطه مع العامل الثامن المفعول. يصنع في الكبد ويتطلب فيتامين K من أجل فعاليته الحيوية.

ينجم الناعور B عن عوز العامل التاسع IX، ويشابه نمط توريثه ومظاهره السريرية الناعور A، بيد أن نسبة حدوثه تقدر 1/100 000 من الذكور، ويُعالج بنقل ركازات العامل التاسع العالية النقاوة أو بنقل البلازما الطازجة المجمدة. يعطى العامل التاسع جرعة يومية حسب القانون التالي:

وزن المريض X (النسبة المطلوبة - نسبة المريض) وحسب شدة النزف المذكورة في الناعور A.

عوز عوامل التخثر الأخرى:

عوز العوامل II, V, VII, X, XI نادر، يورث بصفة جسمية مقهورة، يمكن أن تحدث نزوف عفوية وخاصة بعد الرض، نزوف طمئية، النزف

ضمن المفاصل غير شائع . وتكون المعالجة بنقل البلازما الطازجة المجمدة، ويمكن إعطاء ركازة المعقد البرترومبيني في عوز العوامل II, VII, X. عوز العامل XII ،كينينوجين، بريكاليرين قد يؤدي إلى اضطرابات مخبرية دون نزوف سريرية. على الرغم من تطاول PTT حتى ١٠٠ ثانية فإن المصابين لديهم إرقاء سوي ولا يحتاجون لنقل البلازما قبل العمل الجراحي. والتفعيل المباشر للعامل IX بواسطة معقد العامل النسيجي VIIa يفسر ذلك.

داء فون ويلبراند (Von Willbrand's Disease (VWD)

يعتبر هذا الداء أكثر الأمراض النزفية الخلقية شيوعاً ١/١٠٠٠ من عدد السكان، ينجم عن عوز عامل فون ويلبراند وهو بروتين سكري تركيزه في البلازما ١٠ مغ/ل وله أوزان جزيئية متعددة تتراوح بين ٤٠٠٠٠٠ وأكثـر من ٢٠٠٠٠٠٠، تصنع وحيدات الجزيئات الضخمة البدئية لعامل فون ويلبراند في الخلايا البطانية والنواءات قبل أن تتجزأ إلى جزيئات عديدة القسيمات، يؤدي هذا العامل دوراً في التصاق الصفائح على المنطقة تحت البطانية المتأذية، وبسبب ارتباطه مع العامل الثامن فهو يسهم في استقرار فعالية العامل VIII:C الخثارية في الصورة.

تكون وظيفة الصفائح في داء فون ويلبراند معيبة بالإضافة إلى نقص مستوى العامل الثامن، وينجم هذان الاضطرابان عن نقص أو شذوذ عامل فون ويلبراند.

تتوضع مورثة داء فون ويلبراند على الصبغي 12، وقد حددت عدة طفرات، ويقسم داء فون ويلبراند إلى ثلاثة أنماط:

- النمط الأول: يتميز بنقص خفيف في مستوى عامل فون ويلبراند، ويورث بصفة جسمية سائدة (فعالية ٥٠%، أو ٥٠ مغ/ل) وتكون فعالية vWF:Ag منخفضة، vWF: RC منخفضة.

- النمط الثاني: عوز كفي يحدث نتيجة عوز الجزيئات عديد القسيمات ذو الوزن الجزيئي المرتفع والمتوسط، ويورث كصفة جسمية سائدة أيضاً. ويمكن تمييز نموذج IIA حيث تغيب الجزيئات الكبيرة. IIB (نقص ولع VWF بالصفائح) بالإضافة إلى نقص عامل vWF ذي الوزن الجزيئي المرتفع يترافق بنقص صفائح معتدل ناجم عن ارتباطها مع عامل فون ويلبراند بالدوران ليس بشكل نادر على الآفة الوعائية حيث تزال الصفائح المتكدسة بسرعة من الدوران (زيادة ولع VWF بالصفائح)، IIN ويترافق بنقص العامل الثامن مقلداً الهيموفيليا الخفيفة (نقص ولع VWF بالعامل الثامن)، 2M نادر جداً لا يستطيع عامل فون ويلبراند الارتباط بالصفائح (دون اضطراب عديد قسيمات VWF).

- النمط الثالث: يورث بصفة متحية 1/1000000، ويكون مستوى vWF:Ag وكذلك مستوى العامل VIII:C أيضاً بالكاد قابلاً للكشف، أما النمط الظاهري للآباء فيكون سويًا.

تتباين المظاهر السريرية في داء فون ويلبراند؛ فتكون تظاهرات المرض السريرية معتدلة لدى مرضى النمط الأول والثاني كالنزف بعد الرض الخفيف أو الجراحة، وقد يوجد رعاف، وقد يحدث نزف طمئي لدى الإناث، ويكون النزف المفصلي نادراً، أما مرضى النمط الثالث فيشكون من نزف شديد، إلا أنهم لا يتعرضون لما يتعرض له مرضى الناعور A من نزوف مفصلية وعضلية.

التشخيص المخبري: هناك اختبارات نوعية لتأكيد التشخيص بالإضافة للتحاليل المخبرية الروتينية للاضطرابات النزفية المذكورة سابقاً:

- عيار مستضد عامل فون ويلبراند vWF:Ag

- عيار فعالية مساعد الريستوسيتين vWF:RCO

- عيار فعالية الارتباط بالكولاجين VWF:CB
- عيار الفعالية المخثرة للعامل الثامن FVIII:C
- التدبير :

يرتبط التدبير بشدة الحالة، وقد يكون مماثلاً لتدبير الناعور الخفيف، ويتضمن استخدام DDAVP في الجراحة الصغرى وخاصةً في النمط الأول، ويجب إعطاء ركازات العامل الثامن فائقة النقاوة الحاوية على عامل فون ويلبراند ذات الوزن الجزيئي المرتفع أو عامل فون ويلبراند لمعالجة النزف أو قبل العمليات الجراحية لمرضى داء فون ويلبراند الذين يحتاجون إلى إغاضة، ويجب تجنب الرسابة القرية بسبب تزايد مخاطر الإصابة بالأخماج المنتقلة عبر الدم ومشتقاته.

إن داء فون ويلبراند المكتسب يمكن أن ينجم عن أضرار تشبث وظيفية عامل vWF مثلاً بعد نقل الدم المتكرر، وفي سياق بعض الأمراض المناعية واضطرابات التكاثف اللمفاوية. وأيضاً قد يشاهد في بعض الأورام حيث يتم ادمصاص عامل vWF على سطح الخلايا الورمية مثل داء والدنستروم، اللفوما، وورم ويلمس.

اضطرابات التخثر المكتسبة Acquired coagulation disorders

عوز الفيتامين K : Vitamin K deficiency

يعدّ الفيتامين K ضرورياً لإضافة الغاماكاربوكسيلات إلى حمض الجلوتاميك في بروتينات المعقد البروترومبيني (لعوامل التخثر II و VII و IX و X) والبروتين C والبروتين S، ودون وجود الفيتامين K لا تتمكّن تلك العوامل من ربط الكالسيوم وتشكيل المعقدات مع العامل الصفحي الثالث PF-3 للقيام بوظائفها السوية، وينجم نقص الفيتامين K عن:

- نقص المخزون: كما في الداء النزفي عند الوليد وسوء التغذية البروتيني الحروري.

- سوء امتصاص الفيتامين K: فيتامين ذوّاب في الدسم، ويُصاَدف سوء امتصاصه في اليرقان الركودي نتيجة نقص الأملاح الصفراوية.

- الأدوية القموية المضادة للتخثر: مضادات الفيتامين K.

يتطاول الـ PT أولاً ولاحقاً يتطاول PTTK بسبب نقص عوامل التخثر الأخرى، وقد يحدث تكدّم أو بيلة دموية أو نزف معدي معوي أو نزف دماغي.

يعالج النزف الخفيف بالفيتوميناڊيون (فيتامين K₁) 10 ملغ وريدياً، ويحدث بعض التصحيح في الـ PT خلال ست ساعات، ولكنه قد لا يعود إلى المستوى السوي إلا بعد يومين.

يكون مستوى الفيتامين K منخفضاً عند الولدان الجدد، وقد يسبب ذلك نزوفاً صغيرة في الأسبوع الأول من الحياة أو ما يسمّى داء النزف التقليدي لدى الوليد، وقد يسبب نقص الفيتامين K الداء النزفي المتأخر لدى الوليد في الأسابيع 2-26 بعد الولادة الذي قد يتظاهر بنزوف شديدة كالنزوف الدماغية،

ومعظم الأطفال المصابين بالحالة الباكورة والمتأخرة كانوا يعتمدون في غذائهم على حليب الأم، ويمكن تجنبّ كلتا الحالتين بإعطاء جرعة مقدارها 1ملغ من الفيتامين K عضلياً لكل المواليد، إلا أنّ بعض المخاوف قد ظهرت حديثاً نتيجة ترافق إعطاء الفيتامين K عضلياً مع حدوث سرطانات في سن الطفولة، والأمر لا يزال بحاجة إلى المزيد من الدراسات.

المرض الكبدي Liver disease :

قد يؤدي المرض الكبدي إلى حدوث عدة عيوب في الإرقاء بسبب:

- عوز الفيتامين K: يحدث نتيجة ركود صفراوي داخل أو خارج الكبد.
- التكون الناقص: ينجم نقص تكوّن عوامل التخثر عن تأذي الخلايا الكبدية الشديد، ولا يحسّن استخدام الفيتامين K من نتائج اختبارات التخثر غير السوية، إلاّ أنّه يُعطى نظراً لتشارك المرض مع سوء امتصاص الفيتامين K.
- قلة الصفائح: تحدث بسبب فرط الطحالية الناجم عن ضخامة الطحال المرافقة لفرط التوتر البابي.
- الشذوذات الوظيفية: توجد شذوذات وظيفية في الصفائح والفibrinوجين لدى العديد من مرضى القصور الكبدي.
- التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC): قد يحدث في سياق القصور الكبدي الحاد.

التخثر المنتشر داخل الأوعية

Disseminated intravascular coagulation (DIC)

ينتشر الفبرين المتولد في الأوعية الدموية بسبب تفعيل شلال التخثر عبر تحرر المواد المخثرة أو الأذية المنتشرة في الخلايا البطانية أو التصاق الصفائح المعمم.

يؤدي تفعيل الكريات البيض ولا سيما الوحيدات إلى تحرير العوامل النسيجية والسيثوكينات التي تؤدي دوراً في تطور الـ DIC، وتستهلك الصفائح وعوامل التخثر، ويحدث تفعيل ثانوي لانحلال الفبرين يؤدي إلى تحرر منتجات تدرك الفبرين (FDPs) التي قد تساهم في العيب التخثري لتثبيط تكوثر الفبرين.

أسباب التخثر المنتشر داخل الأوعية Causes of DIC:

- الأمراض الخبيثة.
- انتان الدم (بسلبيات الغرام والسحائيات).
- ارتكاسات نقل الدم الانحلالية.
- الحالات التوليدية (مثل انفكاك المشيمة الباكر وصمة السائل الأمينوسي (amniotic fluid embolism).
- الرضوض أو الحروق أو الجراحة.
- أخماج أخرى (مثل الملاريا المنجلية).
- عضات الثعابين.

المظاهر السريرية Clinical features:

بالإضافة إلى أعراض المرض الأصلي تكون مظاهر المتلازمة واضحة عادة، و غالباً ما يبدو المريض منهكاً بشدة ومصدوماً، وتكون الموجودات السريرية لـ DIC متباينة؛ فقد لا تحدث نزوف؛ وقد يصل الأمر إلى حد

قصور الإرقاء التام مع حدوث نزوف واسعة، وقد يحدث النزف من الفم والأنف وأماكن وخزات فتح الوريد القديمة والحديثة بسبب فعالية البلازمين الحالة للفيبرين مع وجود كدمات واسعة، ويمكن أن تحدث خثرات نتيجة انسداد الأوعية بالفيبرين والصفائح مما يؤدي إلى قصور هذه الأعضاء المتعدد، وقد يصاب أي عضو بالنزف، لكن الجلد والكلية هما العضوان الأكثر إصابة.

الاستقصاءات Investigation:

يوضع التشخيص تبعاً للمرض الأساسي لدى المريض؛ ففي الحالات الشديدة المترافقة بنزف يتناول الـ PT و PTT و TT بشدة، ويكون انخفاض مستوى الفيبرينوجين مميزاً، ونتيجة لتحريض الفعالية الحالة للفيبرين بشدة بسبب وجود الفيبرين في الدوران ترتفع نواتج تدرك الفيبرين FDP وبالأخص D-Dimer في الدوران، ويحدث نقص صفائح شديد، وقد تظهر اللطاخة الدموية وجود كريات حمر مجزأة ناجمة عن تكسر الكريات الحمر، كريات رمادية (شبيكات) وكريات حمر منواة. أما في الحالات الخفيفة دون وجود نزف فالتشكل الزائد لعوامل التخثر والصفائح قد يفضي إلى قيم سوية لكل من الـ PT و PTT و TT وتعداد الصفائح، ولكن الـ FDP تبقى مرتفعة.

المعالجة Treatment:

إن معالجة المرض المسبب هامة جداً، وربما تكون كل ما يُجرى في تدبير المرضى الذين لا ينزفون، في حين يكون من الضروري لدى المرضى النازفين المحافظة على حجم الدم وتروية النسيج، وقد يتطلب الأمر نقل ركازة الصفائح أو البلاسما الطازجة المجمدة أو الرسابة القرية أو ركازة الكريات، ونادراً ما يستخدم الهيبارين لمنع التخثر داخل الأوعية، ويجب ألا

تستخدم مثبطات انحلال الفبرين مثل حمض الترانيكساميك Tranexamic acid في الـ DIC؛ لأنها قد تسبب ترسباً ليفينياً خطيراً.

انحلال الفبرين الشديد Excessive Fibrinolysis

يجري تفعيل انحلال الفبرين في الـ DIC كحادثة ثانوية استجابة لترسب الفبرين داخل الأوعية، وقد يحدث خلال إجراء جراحة أورام المoothة أو الثدي أو المعثكلة أو الرحم، وينجم ذلك عن تحرر مفعلات البلاسمينوجين النسيجية، ويعدّ انحلال الفبرين البدئي نادراً جداً، وتشبه تظاهراته السريرية تظاهرات الـ DIC مع حدوث نزوف منتشرة، وكذلك التظاهرات المخبرية فيتطاول الـ PT و PTT و TT، وينخفض الفبرين، وترتفع الـ FDPs، ولكن لا تشاهد الكريات الحمر المجزأة وقلة الصفائح إلا بوجود تخثر منتشر داخل الأوعية.

وإذا ما أثبت التشخيص يجب تطبيق مثبطات انحلال الفبرين كحمض ايسيلون أمينوكابروئيك (EACA) أو حمض الترانيكساميك، أمّا في الحالات التي لا يمكن فيها نفي وجود DIC فإنّ معالجة الحالة كعلاج الـ DIC تبدو أكثر أماناً.

نقل الدم الكتلي Massive Transfusion:

يحتوي الدم المخزون كميات قليلة من الصفائح ومستوى قليلاً من العامل الخامس والثامن، ولكن توجد كميات كافية من بقية عوامل التخثر، وخلال نقل الدم الكتلي (يعرّف بنقل حجم من الدم يعادل حجم دم المريض الكلي خلال 24 ساعة، ويقارب عشر وحدات لدى البالغين) يجب إجراء تعداد الصفائح و PT و PTT بين وقت وآخر.

ويجب إعطاء ركازة الصفائح والبلازما الطازجة المجمدة لدى وجود نقص صفائح أو عيب تخثري يُعتقد أنه يساهم في ضياع الدم المستمر. تربط السيترات المضافة إلى الوحدات المنقولة الكالسيوم المتشرد، وقد يفضي ذلك إلى انخفاض قيم الكالسيوم في المصورة، ونادراً ما يؤدي ذلك

إلى مشاكل لأن السيترات تستقلب بسرعة، إلا أن قدرة الولدان والمرضى منخفضي الحرارة على إزالة السيترات تكون ضئيلة، ويجب تسريب 5 مل محلول غلوكونات الكالسيوم 10% وريدياً خلال خمس دقائق عند وجود دليل سريري أو دليل في تخطيط القلب الكهربائي على نقص الكالسيوم، ويزداد محتوى البوتاسيوم المصوري في الدم خلال الاختزان، ولكن نادراً ما يسبب فرط البوتاسيوم مشكلة إلا عندما تنقل كمية دم كبيرة بسرعة.

يتراكم حمض اللبن خلال تحلل سكر الكريات الحمر ضمن كتلة الدم، وقد يساهم في إحداث الحمض لدى المرضى المصدومين ناقصي الأكسجة؛ بيد أن الحمض يتحسن عادة عبر نقل الدم بسبب تراجع نقص الأكسجة وتحسين تروية النسيج.

قد يؤدي النقل السريع للدم المخزون إلى إنقاص حرارة الجسم، ويجب استخدام مدفئات الدم إذا كانت سرعة نقل الدم تتجاوز مقدار وحدة دموية خلال عشر دقائق لدى الكهول، وربما أقل من ذلك لدى الأطفال.

في نقل الدم الكتلي توجد ألفة عالية للأوكسجين ناجمة عن نقص مستوى 2-3 دي فوسفوغليسريد، ولكن على الرغم من توقع تحسن الأكسجة النسيجية نتيجة لذلك فإن الدلائل التي تشير إلى ذلك التحسن تبقى ضحلة، ويكتمل تجدد 2-3 دي فوسفوغليسريد خلال ساعات بعد نقل الدم.

قد يؤدي ترافق فرط البوتاسيوم ونقص الكالسيوم وانخفاض الحرارة والحمض إلى إضعاف عمل القلب، وقد يسبب ذلك توقف القلب؛ لذلك تغدو المراقبة الدقيقة لحرارة المريض ومستوى بوتاسيوم المصورة وإجراء تخطيط القلب الكهربائي بحثاً عن علامات نقص الكالسيوم إجراءات ضرورية في تدبير المرضى الذين تنقل إليهم كميات كبيرة من الدم المخزن بسرعة.

مثبطات التخثر :Inhibitors Of Coagulation

بالإضافة إلى وجود أضداد إسوية للعامل الثامن VIII:C لدى 10% من مرضى الناعور الشديد فقد توجد الأضداد الإسوية للعامل الثامن لدى المرضى المصابين بالاضطرابات المناعية الذلكتية مثل الذلكب الحماي الجهاززي في الكهول أحياناً، وقد تصادف بعد الولادة، وربما أدت إلى حدوث نزوف غزيرة، وقد تختفي تلك الأضداد عفويّاً، ويمكن تدبير هذه الحالات عبر تبديل المصورة وتطبيق جرعات عالية من الغلوبولينات المناعية وريدياً وإعطاء الأدوية المثبطة للمناعة، يضاف إلى ذلك الإعاضة بالعامل المركز. أضداد التخثر الذنبية Lupus anticoagulants هي أضداد ذاتية موجهة ضد الفوسفوليبيدات، وتوجد عند 10% من المرضى المصابين بالذلكب الحماي الجهاززي، وقد توجد لدى بعض الأشخاص الأصحاء، وتؤدي إلى تطاول أزمنة التخثر المعتمدة على الفوسفوليبيد ولا سيما ال-PTT، ولكنها لا تثبط فعالية عامل التخثر، ولا يحدث النزف ما لم يوجد نقص صفيحات مناعي شديد، والمشاكل السريرية الأساسية تتمثل في الخثرات والإسقاطات المتكررة.

حالات فرط الخثار

Hypercoagulable State

الاضطرابات الخثرية الوراثية: Inherited Prothrombotic Disorders

يتم تنظيم التخثر بشكل دقيق من قبل العديد من المثبطات التي تحد من نشوء الترومبين وتشكل الفيبرين ومن قبل الجهاز الحال للفيبرين الذي يزيل بشكل فعال الخثرات الفيبرينية (الشكل ٤٧، الشكل ٤٨).

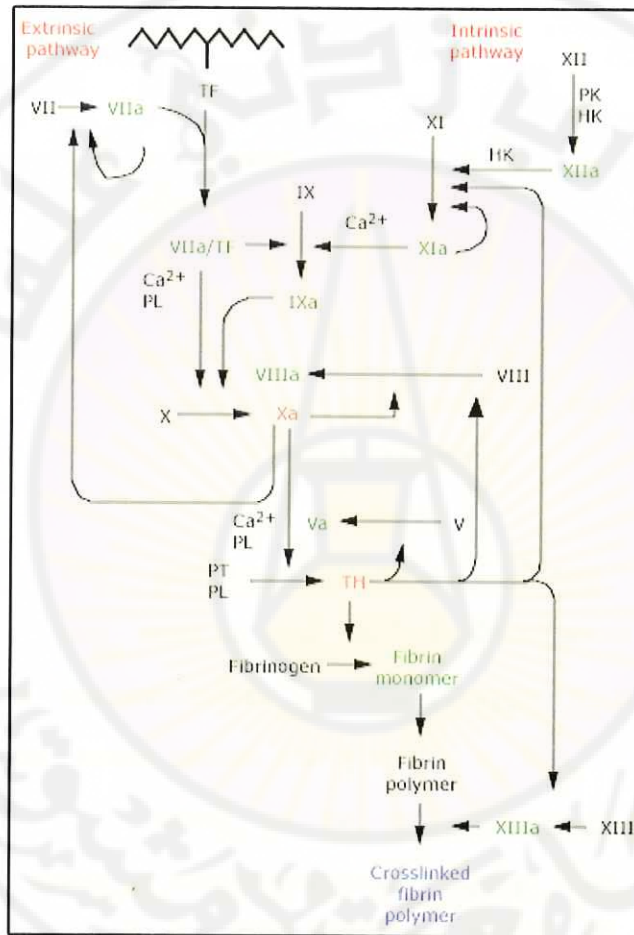
الخلل الوراثي في مثبطات التخثر الطبيعية (مثل الانتي ترومبين، البروتين C، البروتين S) أو العيب في الجهاز الحال للفيبرين وبعض حالات عسر تصنع الفيبرين تؤهب لتشكيل الخثار عند المرضى جدول (٣٣).

طفرة العامل الخامس لايدن
طفرة مورثة البروترومبين
عوز بروتين C
عوز بروتين S
عوز انتي ترومبين III
عسر تصنع الفيبرينوجين

الجدول (٣٣) أسباب فرط الخثار الوراثية

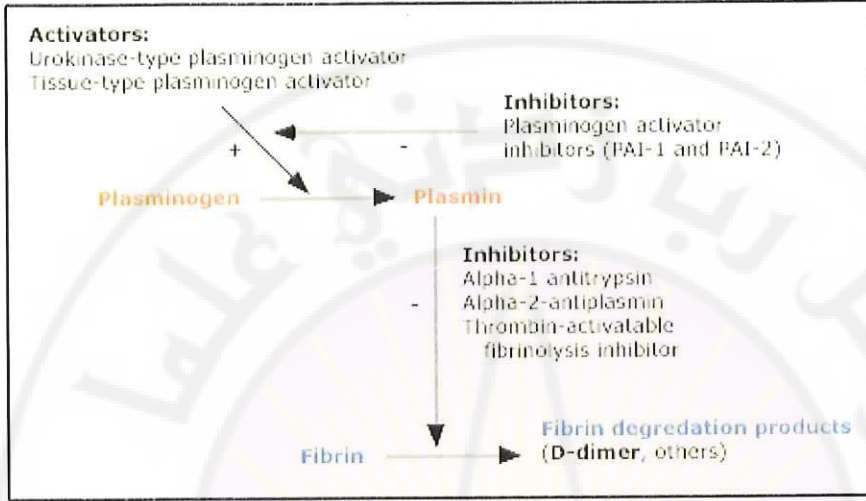
تشكل طفرة مورثة العامل الخامس (عامل لايدن Factor V Leiden) ٢٥% من حالات فرط الخثار الوراثية وهي السبب الأكثر شيوعاً. إن الخلل في الانتي ترومبين، البروتين C، البروتين S يورث كصفة جسمية سائدة وبذلك فإن الأفراد متخالفي اللواقح الذين لديهم نقص ٥٠% في تركيز هذا المركب أو خليط من الجزيئات الطبيعية والطافرة لديهم زيادة في عامل الخطورة لحدوث الخثرات. هؤلاء المرضى لديهم تظاهرات سريرية متماثلة : قصة عائلية واضحة للخثار، قصة حوادث خثارية وريدية متكررة، وظهور الأعراض في بداية العشرينات. إن أي مريض بمثل هذه القصة يجب أن يتم اختباره من أجل اضطرابات نوعية.

Coagulation cascade



الشكل (٤٣) شلال التخثر الطبيعي

The fibrinolytic pathway



الشكل (٤٤) الجهاز الحال للفيبرين

عوز الانتي ترومبين: Anti Thrombin III deficiency

يشكل الانتي ترومبين معقداً مع عوامل التخثر المفعلة ويثبط فعاليتها الحيوية. يتم تفعيل هذه العملية بواسطة الجزيئات المشابهة للهيبارين في جدران الأوعية أو على الخلايا البطانية. تحتوي البلازما من الانتي ترومبين III ٥ - ١٥ مغ/ليتر (٥٠ - ١٥٠%). يزيد نقص مستوى الانتي ترومبين بشكل طفيف تحت الطبيعي من خطورة حدوث الخثار. من أجل النخل المثالي يتم قياس تركيز الانتي ترومبين III بواسطة القياس المناعي Immunoassay وقياس فعالية الانتي ترومبين في البلازما و Heparin cofactor بواسطة القياس الوظيفي Functional assay. الخل الأكثر شيوعاً (١/٢٠٠٠

شخص) هو عوز الانتي ترومبين الخفيف (متخالف اللواقح). تم وصف أشكال أخرى مثل:

- جزيئات الانتي ترومبين غير الوظيفية بسبب طفرة تصيب Serine Protease أو الموقع الرابط للهيبارين
- تفعيل المثبطات بواسطة الهيبارين .

إن المرضى الذين لديهم عوز الإنتي ترومبين وحدث لديهم خثار أو صمة يمكن معالجتهم بالهيبارين الوريدي مادام هناك أنتي ترومبين طبيعي كاف ليعمل كعامل مساعد للهيبارين Heparin cofactor.

وبعد حصول الحادث الخثاري الصمي الأول يجب وضع المريض على مضادات التخثر الفموية مدى الحياة لمنع تكرار الخثرات.

يجب إجراء دراسة للعائلة عند الكشف عن مريض لديه عوز أنتي ترومبين III حيث إن نصف أعضاء العائلة قد يكون مصاباً.

إن الأشخاص غير العرضيين الذين لديهم عوز أنتي ترومبين III يجب أن يتلقوا علاجاً تمييزياً وقائياً بالهيبارين أو بإعطاء البلازما لرفع مستوى أنتي ترومبين III قبل المداخلة الطبية أو الجراحية التي قد تزيد من خطر الخثار. والعلاج المستمر بالمميعات الفموية غير منصوح به إذا لم يحصل خثار لدى الشخص الذي لديه عوز AT III.

عوز البروتين C و S: Protein C, S deficiency

البروتين C هو بروتين كبدي معتمد على الفيتامين K يرتبط مع الترومبوموديولين Thrombomodulin (بروتين على سطح الخلايا البطانية) ويتحول إلى بروتيياز فعال بواسطة الترومبين. البروتين C المفعّل بالاتحاد مع البروتين S يؤدي إلى انحلال العاملين الخامس المفعّل Va

والثامن المفعّل VIIIa مما يوقف تشكيل الفيبرين كذلك قد يحدّث البروتين C المفعّل انحلال الفيبرين ويسرع انحلال الخثرة .

عوز البروتين C والبروتين S يورث عادة كصفة جسمية سائدة وعوز كلا العاملين يسبب متلازمة مماثلة من خثار وريدي متكرر مع صمّة رئوية. كذلك تم تسجيل خلل في وظيفة هذه الجزيئات عند بعض المرضى الذين لديهم خثار. وهناك حالات نادرة من المرضى الذين لديهم عوز بروتين C مماثل للواقع يتطور لديهم خثار داخل الأوعية صاعق عند الولادة وهذا يتطلب تشخيصاً وعلاجاً سريعين.

والربط بين مستوى البروتين C والبروتين S وخطر حدوث خثار ليس دقيقاً كما هو الحال بالنسبة لعوز AT III. في الحقيقة تم الكشف عن أشخاص لا عرضيين لديهم عوز بروتين C. في بعض الدراسات التي تمت دراستها بشكل جيد لدى العائلات التي لديها عوز بروتين C لوحظ أن مستوى البروتين C لدى بعض الأشخاص اللاعرضيين قد يكون مماثلاً أو أقل مما هو عند الأقارب الذين لديهم خثرات متكررة. من المحتمل أن يكون هناك عامل آخر مشارك لم يكتشف بعد عند الأشخاص العرضيين.

وأخيراً بما أن جزءاً من البروتين S مرتبط بالبروتين الرابط للمتممة C4b، وهذا يعني أنه غير متوافر للتفاعلات الخثارية، فإنه يجب قياس مستوى البروتين S الحر والكلي أو المرتبط بالبروتين الرابط للمتممة C4b من أجل الدقة المثالية.

إن المرضى متخالفين للواقع لعوز البروتين C أو S الذين يحصل لديهم خثار يجب أن يعالجوا أولاً بالهيبارين ومن ثم وضعهم على المميعات الفموية. على أية حال هناك مشكلتان في استخدام الوارفارين في هؤلاء المرضى:

الأولى: الوارفارين هو مضاد للفيتامين K يؤدي لخفض مستويات العوامل الخثرية II, VII, IX, X وكذلك ينقص من تركيز البروتين C وبروتين S بحيث يبطل التأثير المضاد للخثار المرغوب.

الثانية: المرضى الذين لديهم عوز بروتين C متماثل للواقح يحتاجون إلى نقل بلازما دوري أكثر مما يحتاجون إلى المميعات الفموية من أجل منع التخثر المتكرر داخل الأوعية والجلطات .

المقاومة للبروتين C المفعّل وطفرة العامل الخامس V: APC

:resistance/ factor V Leiden Leiden

شوهد لدى بعض المرضى الذين لديهم قصة خثار متكرر أو عائلي أن إضافة البروتين C المفعّل للبلازما لم يؤد إلى تطاول PTT. شوهد لدى هؤلاء المرضى طفرة متماثلة يتحول فيها الأرجنين في الموضع ٥٠٦ للعامل الخامس إلى غلوتامين. استبدال هذا الحمض الأميني يؤدي إلى إلغاء الموقع الذي يشطر فيه البروتين C العامل الخامس المفعّل مما يؤدي إلى زيادة التأثير الخثاري للعامل الخامس المفعّل. حوالي ٣% من الناس متخالفي اللواقح لهذه الطفرة. هذه الطفرة غائبة في بعض الجماعات مثل الآسيويين، الأمريكان الأفارقة، الأمريكان الأصليين، وتشاهد هذه الطفرة عند ٢٥% من المرضى الذين لديهم التهاب وريد خثري متكرر أو صمة رئوية.

الطفرة متخالفة اللواقح تزيد من خطر الخثار لدى الشخص خلال حياته بسبعة أضعاف ويزداد الخطر مع تقدم العمر أما الطفرة متماثلة اللواقح فتؤدي إلى زيادة في خطر الخثار بعشرين ضعف.

اجتماع طفرة العامل الخامس متخالفة اللواقح مع تناول حبوب منع الحمل الفموية أو الحمل يزيد من خطر الخثار حتى ١٥ ضعف. كذلك مما يزيد خطورة الخثار وراثية كل من طفرة العامل V مع عوز بروتين C أو S.

تتم حالياً إعادة تقييم العديد من الدراسات السابقة لعوامل الخطورة المؤهبة للختار الوريدي من أجل أن تؤخذ هذه الطفرة الشائعة بالحسبان .

طفرة مورثة البروثرومبين: Prothrombin gene mutation

إن طفرة مورثة البروثرومبين (تحويل G إلى A في الموضع 20210←G20210A) تؤهب لحدوث خثار وريدي وصمات. الطفرة متخالفة للواقع تشكل حوالي ١٨% من الحالات مع قصة عائلية لختار وريدي، و٦% من المرضى الذين لديهم التهاب وريد خثري لأول مرة.

وإن وراثة العديد من الطفرات تؤدي إلى زيادة خطر الخثار والعلاقة بين الطفرات المعروفة ونمط الخثار الشرياني أو الوريدي الجدول (٣٤) ويظهر الجدول (٣٥) نسبة شيوع الخثار حسب كل طفرة .

الخلل	شرياني	وريدي
طفرة العامل R506QLeiden V	-	+
طفرة البروثرومبين G20210A	-	+
أنتي ترومبين AT III	-	+
بروتين C	-	+
بروتين S	-	+
الهوموسيستين	+	+
أضداد الفوسفولييد	+	+

الجدول (٣٤) العلاقة بين خلل الخثار وموقع الخثار

الجدول (٣٥) انتشار العيوب الخثارية الوريدية حسب الطفرة

الانتشار	الخلل
١٢ - ٤٠%	العامل R506Q V (Arg 506Gln)
١٠ - ٢٠%	الهوموسيستين
٦ - ١٨%	البروترومبين G20210A
٥ - ١٥%	عوز AT III، بروتين C، وبروتين S
١٠ - ٢٠%	متلازمة أضداد الفوسفوليبيد

المعالجة

إن المرضى الذين لديهم خثار وريدي بدون عامل مؤهب واضح، أو لديهم قصة عائلية واضحة، تحت الثلاثين من العمر، أو لديهم أكثر من خثار واحد يجب أن تتم لديهم معايرة كل من AT III، بروتين C، بروتين S، والعامل الخامس لايدن V Leiden. المريضات اللاتي لديهن احتمال التهاب وريد خثري أو صمة رئوية خلال الحمل أو عند استعمال مانعات الحمل الفموية لديهن احتمال ٣٠% لأن يكون لديهن العامل الخامس لايدن V Leiden.

توصيات المعالجة للمرضى الذين لديهم خلل مؤهب للثثار وراثي مائزال قيد التطوير.

كل المرضى يجب أن تتم معالجتهم في البدء بالهيبارين إما بالجرعة المعروفة أو بجرعات منخفضة يتبعها معالجة بالمميعات الفموية (الوافارين) لمدة ٣ أشهر.

هذا النظام يسمح بشفاء كامل وإعادة تبطين الوعاء المتخثر وينقص من عودة الخثار من السرير الوعائي المتأذي. ليس من الواضح لأي مريض

يجب أن تعطى المميعات لفترة طويلة (ربما مدى الحياة). المحاكمة تعتمد على تحديد نسبة الخطر والفائدة.

المرضى الذين لديهم نقص ATIII وحدث لديهم خثار لديهم احتمال عالٍ لعودة الخثار ولذلك يجب معالجتهم بالمييعات مدى الحياة. أما المرضى الذين لديهم عوز بروتين C أو S أو متخالف اللواقح للعامل الخامس لا يبدن V Leiden وطفرة البروترمبين G20210A فلهذه احتمال أقل لتكرار الخثار.

والمعالجة طويلة الأمد بالمييعات يجب تأجيلها إلى حين تكرار الخثار. المرضى متماثلي اللواقح لطفرة العامل الخامس يجب أن يعالجوا لفترة طويلة بالمييعات بعد الخثار الأول وكل المرضى يجب أن يتلقوا معالجة معيضة أو إعطاء الهيبارين وقائياً خلال الجراحة وبعد الرضوض.

والنساء اللواتي لديهن هذه الطفرة يجب أن يتجنبن استعمال مانعات الحمل الفموية. الأقارب غير العرضيين للمرضى الذين لديهم طفرة العامل الخامس يجب أن يتم استقصاؤهم لتحديد فيما إذا كانوا يحملون هذه الطفرة. فإذا كانوا حاملين الطفرة يجب أن يتلقوا وقاية مناسبة لكن لا تتم معالجتهم بالمييعات حتى يصبحوا عرضيين. عند غياب عامل خلقي مؤهب للخثار قد يشير التهاب الوريد الخثري المتكرر أو الهاجر إلى وجود خبثة.

عسر تصنع الفيبرينوجين وخلل انحلال

الفيبرين: Dysfibrinogenemia and Fibrinolytic defects

قد يعود الخثار الوريدي المتكرر والصمات إلى خلل عائلي في الفيبرينوجين أو البلاسمينوجين أو نقص في اصطناع أو تحرير (TPA) العامل المفعّل للبلاسمينوجين النسجي .

في حين أن معظم حالات عسر تصنع الفيبرينوجين تسبب النزف، هناك حالات عديدة مختلفة يحدث لديها تحرير سريع لببتيدات الفيبرين مع حوادث صمية خثارية متكررة. المرضى بهذا الخلل والذين لديهم بلاسمينوجين غير طبيعي مقاوم للتفعيل بالستربتوكيناز واليوروكيناز تمت معالجتهم بنجاح بالهيبارين والمميعات الفموية. لم يتم التحديد بشكل تام للخلل فيما إذا كان في محتوى TPA أو تحريره.

المرضى الشباب الذين لديهم احتشاء قلبي حاد قد يكون لديهم انحلال فيبرين ضعيف يسبب زيادة مستوى البلاسما من مثبطات بلاسمينوجين PAI ومن مثبط Serine Protease يرتبط مع TPA ويشق من خلال البطانة الوعائية.

الاضطرابات الخثارية المكتسبة

Acquired Prothrombotic Disorders

هناك العديد من الأمراض الشائعة التي تترافق مع خطر زيادة الخثار (جدول ٣٦) حيث يقال إن هؤلاء المرضى لديهم حالات من فرط الخثار أو حالة تأهب للخثار، ازدياد الخطر هذا يشاهد في:

✕ الحالات التي تؤدي لنشوء العامل النسيجي الفعّال في الأنسجة المتأذية أو ناقصة التروية أو في الانتقالات الورمية مع الركودة الوريدية وأذية البطانة الوعائية تؤدي إلى تشكل خثرات وريدية ونادرة شريانية.

- القصور القلبي الاحتقاني المزمن.
- الخباثات الانتقالية.
- الجراحات الكبرى.

✕ هناك العديد من الأمراض الدموية التي تؤهب لحدوث خثرات وريدية و شريانية من خلال العديد من الآليات التي تعود لزيادة لزوجة الدم ووجود خلايا دموية غير طبيعية منها:

- البيلة الخضابية الليلية الاستدادية.
- فرط الصفائح الأساسي.
- احمرار الدم الحقيقي.

✕ الأمراض التي تؤدي إلى إصابة خلايا البطانة الوعائية مثل:

- داء بهجت.
- داء كاواساكي.
- بيلة الهوموسيستين.

✕ الأدوية:

- مانعات الحمل الفموية: التي تؤدي إلى نقص مستوى AT III.
- L – Asparaginase: يثبط إنتاج العديد من عوامل التخثر ويؤهب للخطر.

- GM- CSF: يتم تسريبه وريدياً يترافق مع خثرات .
- Tamoxifen: مضاد لمستقبلات الاستروجين، يمكن أن يسبب خثاراً وريدياً لكن الآلية غير واضحة.

✕ مستوى الهوموسيستين:

ارتفاع مستواه في البلازما يمكن أن يزيد خطر الإصابة بالخطر الشرياني أو الوريدي. والأشخاص الذين لديهم متلازمة بيلة الهوموسيستين الوراثية لديهم بالإضافة إلى السحنة المارفانية زيادة في حدوث النشبات الدماغية والآفات الإكليلية، هؤلاء المرضى لديهم خلل أنزيمي تم تحديده بشكل جيد، يطرحون الهوموسيستين في البول ولديهم مستوى عالٍ من الحموض الأمينية في البلازما. بعض المرضى الذين لديهم حوادث وعائية في عمر مبكر لديهم بيلة هوموسيستين طفيفة يمكن أن تظهر باختبار تحمل الميثيونين.

والدراسة الوراثية تظهر وجود علاقة بين مستويات الهوموسيستين القريبة من الطبيعي والداء الاكليلي.
عوز B12 يحدث عند ٣٠% من الناس فوق سبعين سنة ويؤدي لزيادة مستوى الهوموسيستين وهو سبب للخثار قابل للعكس.

الخبائة
وجود قثطرة وريدية مركزية
الجراحة، خاصة جراحة العظام
الرضوض
الحمل
مانعات الحمل الفموية
المعالجة الهرمونية المعیضة
التاموكسيفن
عدم الحركة
قصور القلب الاحتقاني
فرط الهوموسيستين
متلازمة أضداد الفوسفوليبيد
أمراض النقي التكاثرية: احمرار الدم الحقيقي
فرط الصفائح الأساسية
البيلة الخضابية الاشتدادية الليلية
أمراض الأمعاء الالتهابية
التناذر النفروزي
فرط اللزوجة
داء والدنشتروم
الورم النقوي العديد
ارتفاع شديد بالكريات البيض بالابيضاض الحاد
فقر الدم المنجلي

الجدول (٣٦) أسباب فرط الخثار المكتسبة

مضادات الصفائح، المميعات وحالات الفبيرين

Antiplatelet, Anticoagulant, and Fibrinolytic Therapy

مضادات الصفائح: Antiplatelet

الأدوية المضادة للصفائح: تنقص المعالجة بمضادات الصفائح الوفيات من أمراض الأوعية بنسبة ١٥ % ومن الحوادث الوعائية غير القاتلة بنسبة ٣٠ %. هناك العديد من الأهداف للمعالجة بمضادات الصفائح (الشكل ١ و ٢) وتتضمن:

سيكلوأكسجيناز (COX)، مستقبلات ادينوزين ثنائي الفوسفات (ADP)، التصاق الصفائح بواسطة غليكوبروتين GP Ib، الترومبين الحاث للصفائح.

يثبط البروستاغلاندين E1 والنظائر الثابتة للبروستاسيكلين تفعيل الصفائح بزيادة مستوى cAMP في الصفائح.

يثبط الديبيردامول Dipyridamol تفعيل الصفائح عبر تثبيط APB يؤدي لزيادة cAMP. ولأن تظاهر GPIIb/IIIa الفعال وظيفياً على سطح الصفائح هو الطريق الشائع النهائي لتفعيل الصفائح بغض النظر عن الحث الأولي، فإنه يشكل هدفاً علاجياً منطقياً.

الأسبرين:

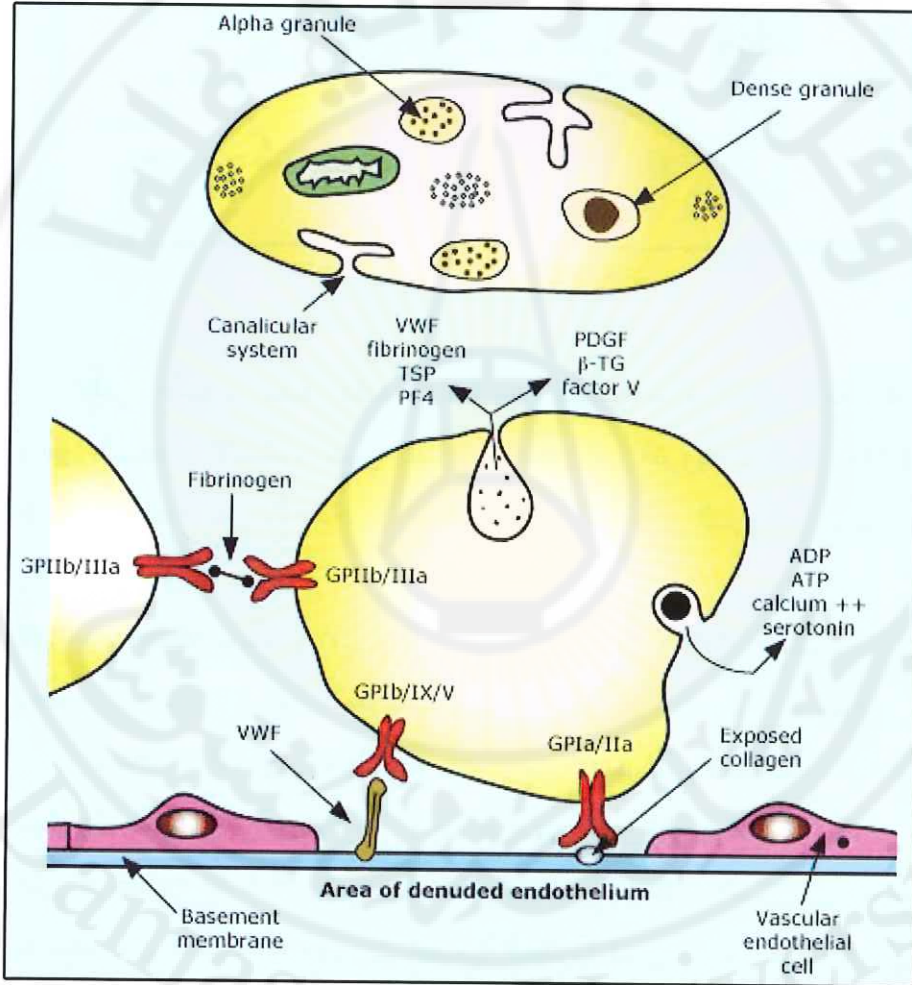
هو أستيل ساليسيليك أسيد، يثبط بشكل غير عكوس الخميرة المصنعة لبروستاغلاندين الصفائح H ١ و ٢ (COX-1 and COX-2) عن طريق إضافة جذر الأستيل للخميرة. يؤدي تثبيط COX إلى منع اصطناع ترومبوكسان A2 وإضعاف إفراز الصفائح وتجمعها.

الأسبرين المعوي غير المغلف (non enteric coated) يمتص سريعاً من الطريق الهضمي العلوي. يصل تركيز الساليسيلات في البلازما إلى الذروة بعد ساعة من تناول الدواء.

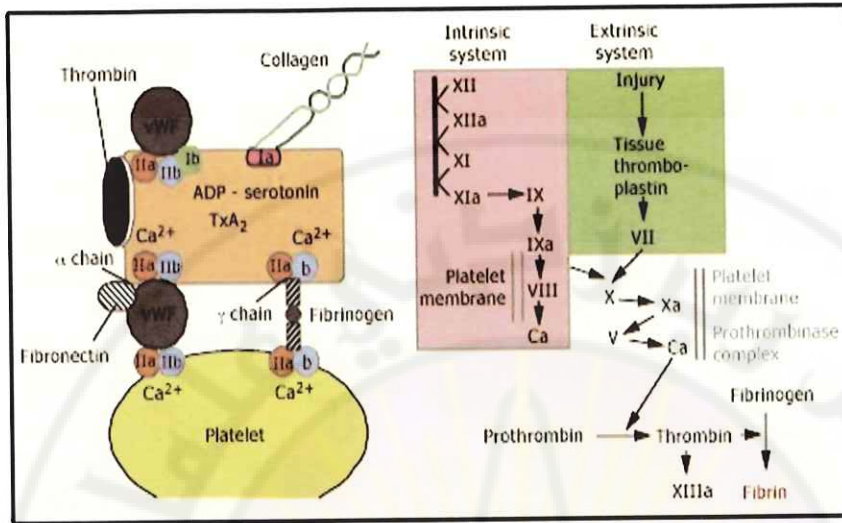
يحدث تأثير الأسبرين على الصفائح خلال ساعة و يستمر خلال فترة حياة الصفائح المتأثرة (حوالي أسبوع).

تتعلق التأثيرات السمية للساليسيلات بجرعة الساليسيلات مثل الانزعاج الهضمي، الضياع الدموي، النزف الجهازي.

جرعة الأسبرين المنخفضة ٣٠ مغ/يوم هي مضادة للتخثر.



الشكل (٤٥) محتويات الصفائح ودورها في الإرقاء



الشكل (٤٦) طرق تفعيل الصفائح

أظهر الأسبرين بشكل مقنع أنه فعال في معالجة خناق الصدر المستقر وغير المستقر، الاحتشاء القلبي الحاد، حوادث نقص التروية العابرة (TIA)، النشبة الدماغية غير الكاملة، النشبة التالية للجراحة على الشريان السباتي، والرجفان الأذيني.

أقل جرعة فعالة للأسبرين في مثل هذه الاستطباقات ٧٥-٣٢٥ مغ/يوم.

ينقص الأسبرين من معدل الوفيات بعد جراحة مجازات الشرايين السباتية.

ينصح بإعطاء الأسبرين بعد إجراء مجازات الشرايين المحيطية، بعد

استئصال بطانة الشريان السباتي، وعند مرضى العرج المنقطع.

على الرغم من فائدة الأسبرين عند مقارنته بالدواء الغفل، لا يمكن أن ينصح

به كخط أول للوقاية من الحوادث الصمية الخثارية في كسر الورك لأن

الفائدة من الأسبرين أقل منها في المميغات.

ثينوبيريدين: Thienopyridines

يتشابه Ticlopidin و Clopidogrel بنيويا حيث إنهما يثبطان بشكل انتقائي تجمع الصفائح المحدث بالـ ADP ومن المحتمل أيضا تثبيط التضخيم لاستجابة الصفائح للحاثات الأخرى المتواسط بالـ ADP. Ticlopidin: على الرغم من أنه أكثر تأثيرا من الأسبرين في إنقاص الحوادث الوعائية فإن الحماس له قد خف بسبب السمية الدموية بما فيها TTP.

Clopidogrel: يمتص بسرعة، يستقلب بشكل واسع، ويثبط تجمع الصفائح المحدث بالـ ADP بطريقة تعتمد على الجرعة و يمكن كشف هذا التثبيط بعد ساعتين من إعطاء ٤٠٠ مغ عن طريق الفم. العمر النصفى بالبلازما للمستقلب الأساسي له (SR26334) حوالي ٨ ساعات. بإعادة إعطائه بجرعة يومية ٥٠-١٠٠ مغ/يوم لوحظ تثبيط بنسبة ٢٥-٣٠ % لتجمع الصفائح المحدث بالـ ADP في اليوم الثاني للمعالجة، مع تثبيط ثابت يصل إلى ٥٠-٦٠ % بعد ٤-٧ أيام من العلاج.

تعود وظيفة الصفائح للطبيعي بعد ٧ أيام من آخر جرعة من Clopidogrel و نادراً ما يسبب TTP.

أظهرت إحدى الدراسات أن مشاركة Clopidogrel مع Aspirin قبل حدوث التناذر الإكليلي الحاد ومتابعة العلاج لفترة طويلة أفضل من استخدام الأسبرين لوحده.

مضادات GPIIb/IIIa:

المستقبلات GPIIb/IIIa هي عنصر من عائلة مستقبلات الدمج (integrin family of receptors) قادر على تمييز سلسلة الحموض الأمينية المكونة

من ارجنين-غليسين-اسبارتات التي تمثل السلسلة المميزة لالتصاق الخلية الموجودة في البروتينات الرابطة مثل الفيبرينوجين.

تمت دراسة ثلاثة من المضادات غير الفموية للمستقبلات GPIIb/IIIa بشكل واسع في حالات المداخلات الاكليلية عبر الجلد، خناق الصدر غير المستقر، الاحتشاء القلبي بدون موجة Q.

Abciximab: ضد وحيد النسيلة محضر من البروتين الإنساني والفأري يرتبط مع GPIIb/IIIa

Epitifibatide: ببتيد سباعي صناعي نوعي لـ GPIIb/IIIa .

Tirofiban: ببتيد صناعي

مضادات GPIIb/IIIa الفموية مخيبة للآمال بشكل عام بعكس المستحضرات الوريدية

المميعات:

تستخدم المميعات لمنع ومعالجة الخثرات في مرضى الباطنة والجراحة. المميعات ذات الطيف المحدود مثل (Ximelagatran, fondaparinux) تم تطويرها لتحل محل المميعات واسعة الطيف (مثل الهيبارين والوارفارين) الأهداف الجزيئية للعوامل المنتقاة تظهر في الصورة .

الخواص المرغوبة في المميعات هي الإعطاء الفموي وعدم الحاجة لمراقبة العلاج.

الهيبارين: الهيبارين غير المجزأ (UFH) التجاري يتم الحصول عليه من رئة البقر أو مخاطية أمعاء الخنزير ويتألف من خليط غير متجانس من عديد سكاريد كبريتي (glycosaminoglycan) بوزن جزيئي يتراوح بين 4- 30 KDa بوزن جزيئي وسطي 10 KDa .

يحتوي الهيبارين غير المجزأ على سلسلة من السكاريدات الخماسية الموزعة عشوائياً ترتبط بالـ AT، عند الارتباط بالهيبارين تتم تقوية التأثير المميع للـ AT مما يؤدي لارتباط متزايد وتنشيط Serine protease مثل عوامل الطريق المشترك للخنثار : العامل Xa والترومبين. يكون الهيبارين فعالاً عندما يعطى وريدياً أو تحت الجلد، العمر النصفى للهيبارين يزداد مع زيادة الجرعة. جرعة ١٠٠ وحدة /كغ وريدياً تتم تصفيتها مع عمر نصفى حوالي ساعة. يتم طرح الهيبارين بالجهاز الشبكي البطاني ويستقلب في الكبد، ويتم طرح نواتج الاسـتقلاب في البول ، المقاومة للهيبارين الحقيقية التي تتظاهر بتميع غير كافٍ (عدم تطاول aPTT) واستجابة مضادة للتخثر غير كافية (الفعالية المضادة للعامل Xa) في حين يعتقد أن جرعة الهيبارين كافية، من المحتمل أنها تنتج من ارتباط الهيبارين غير النوعي بالكريات البيض، بخلايا البطانة الوعائية، وأببروتينات الطور الحاد. أما المقاومة الواضحة (الجلية) للهيبارين كنتيجة لارتفاع مستوى العامل VIII ، فإن aPTT قد يكون طبيعياً أو قريباً من الطبيعي في حين أن الفعالية المضادة للعامل Xa تظهر مستويًا علاجياً لفعالية الهيبارين ولذلك فإن زيادة جرعة الهيبارين للوصول إلى زمن aPTT المرغوب بدون قياس مستوى الهيبارين قد يؤدي إلى خطر نزف صريح . هذه المتغيرات تدعو لمراقبة مخبرية دقيقة للمعالجة بالهيبارين.

الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي (LMWHs) :

تشتق LMWHs من شطر الهيبارين غير المجزأ كيميائياً أو خمائرياً إلى خليط من الأمينوغلوكان بوزن جزيئي وسطي حوالي 5 KDa (١٥ وحدة سكاريد). ترتبط LMWHs بالانتي ترومبين من خلال نفس سلسلة السكاريدات الخماسية كما في الهيبارين، وبسبب سيطرة الجزيئات التي

طولها أقل من ١٨ وحدة سكاريد فإن LMWHs لديها فعالية محدودة مضادة للترومبين بالمقارنة مع الفعالية المضادة للعامل Xa. ولا يمكن مراقبة المعالجة بالـ LMWHs بمراقبة aPTT. في حين أن الهيبارين غير المجزأ UFH لديه فعالية مضادة $AT:Xa = 1:1$ فإن LMWHs لديها فعالية مضادة بنسبة 1:1.9 إلى 1:4.1. تختلف الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي LMWHs في درجة تحرير مثبطات طريق العامل النسيجي (tissue factor pathway)، درجة السلفنة، درجة تحرير عامل فون ويلبراند المفعّل (VWF). تتميز بتوافرها الحيوي، ارتباط غير نوعي محدود، وعمر نصفي غير معتمد على الجرعة مما يسهل إعطاؤها مرة أو مرتين يومياً تحت الجلد بالاعتماد على الوزن وبدون الحاجة إلى مراقبة مخبرية. يتم طرح LMWH عن طريق الكلية لذلك فإن الإعطاء المتعدد يومياً لمرضى القصور الكلوي الشديد (تصفية الكرياتينين > 30 مل/د) يجب تجنبه. قد يحصل ارتفاع في خمائر الكبد عكس عند استخدام LMWH و UFH.

تترافق LMWHs بنسبة أقل بنقص الصفائح المحدث بالهيبارين (HIT) وتخلخل العظام مما هو في UFH لكن يتم تعديلها فقط جزئياً ($\approx 60\%$) بواسطة سلفات البروتامين.

مشابهات الهيبارين Heparinoides:

Danaparoid: هو غليكوز أمينوغليكان يعمل كجميع عن طريق تفعيل العامل المساعد للهيبارين Heparin cofactor II. Danaparoid لديه فعالية مضادة للعاملين $AT:Xa$ بمعدل $< 1:22$ ، وبسبب إمكانية الارتكاس المتصالب مع الهيبارين والعمر النصفي الطويل (٢٤ ساعة) يصبح مرغوباً بشكل أقل من مثبطات الترومبين المباشرة

لمعالجة المرضى بنقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT الذي يشكل الاستطباب الأساسي لمشابهات الهيبارين.

السكراريادات الخماسية Pentasaccarides:

Fondaparinux: سكاريد خماسي طبيعي يسبب تثبيطاً غير مباشر انتقائياً للعامل Xa يتم اعطاؤه تحت الجلد ولا يتطلب مراقبة مخبرية، تكون تصفية هذا المركب متأخرة عند مرضى القصور الكلوي أو المرضى فوق ٧٥ سنة، والمرضى الذين وزنهم > ٥٠ كغ. تم استخدامه في البداية للوقاية من الخثار عند المرضى الذين لديهم كسر ورك وستجرى لهم جراحة أو استبدال مفصل الورك أو الركبة.

لا يرتبط مع عامل الصفائح الرابع PF4 ولذلك فإنه أقل ميلاً لإحداث نقص صفائح (HIT) بالمقارنة مع الهيبارين UFH والهيبارين منخفض الوزن الجزيئي MWH.

Idraparinux: سكاريد خماسي طويل التأثير عمره النصفى ١٣٠ ساعة مما يمكن إعطاء جرعة واحدة مرة أسبوعياً من أجل الوقاية الأولية أو الثانوية من الحوادث الخثرية الصمية.

مثبطات الترومبين بشكل مباشر (DTI) Direct thrombin Inhibitors

على الرغم من وقف التعرض لكل الهيبارينات وعودة الصفائح للطبيعي فإن المرضى الذين لديهم نقص صفائح محدث بالهيبارين معزول ومثبت مصلياً لديهم خطورة حتى ٥٠% لحدوث حادث خثاري مؤكد خلال ٣٠ يوماً من تشخيص HIT. إن كل من استمرار الحالة المؤهبة للخثار المترافقة مع HIT ووجود الخثرة في HIT المترافق مع خثار، والاستطباب الأساسي

عند المريض لاستخدام الهيبارين كل ذلك يسوغ استخدام مميع بديل مثل DTI بعد إيقاف الهيبارين.

Lepirudin:

هو هيرودين مصنع (مركب) مضاد للترومبين قوي وغير قابل للعكس ولا يوجد أي تشابه بين بنيته وبنية الهيبارين ولا يتصالب مع الهيبارين، عمره النصفى ١,٥ ساعة، يبطل فعالية الترومبين المرتبط بالخرثرة، ويمكن مراقبته بقياس aPTT وقد تم إنقاص معدل الوفيات، البتر، وظهور حادث خثاري جديد إلى أكثر من ٥٠% في مرضى HIT الذين عولجوا بالـ Lepirudin بالمقارنة مع الشاهد. الجرعة المنصوكة لـ HIT الحادة ٠,٤ مغ /كغ كجرعة أولى ثم ٠,١٥ مغ /كغ /سا. يجب أن يكون aPTT ١,٥ - ٢,٥ ضعف الطبيعي.

وإن أكثر المشاكل التي يمكن أن تواجه عند استخدام Lepirudin هي عدم وجود ترياق (antidote). يجب الحذر عند إعطائه لمرضى القصور الكلوي ويجب أن يتم إنقاص الجرعة الأولى وجرعة التسريب عند المرضى الذين لديهم تصفية الكرياتينين > ٦٠ مل/د. يجب تجنب استخدامه أو استخدامه بحذر شديد في حالات التحال الدموي والقصور الكلوي الحاد.

Argatroban:

هو مضاد صناعي للترومبين، قابل للعكس، يثبط الترومبين الحر والمرتبط بالفيبيرين، يثبط تشكل الفيبيرين المتواسط بالترومبين، العامل الخامس FV، العامل السابع FVII، والعامل الثالث عشر FXIII، كما يثبط تفعيل الصفائح. لا يتصالب مع الهيبارين، يستقلب كبدياً ويطرح مع الصفراء، عمره النصفى ٤٠ د. إنقاص الجرعة ضروري عند وجود مرض كبدي. تم إنقاص معدل كل من الوفيات والبتر وظهور خثار جديد عند مرضى HIT

الذين استخدموا argatroban بالمقارنة مع الشاهد. الجرعة المنصوح بها وريدياً في البداية ٢مكغ /كغ /د والهدف aPTT ١,٥ - ٣ أضعاف الطبيعي.

:Ximelagatran

دواء فموي مثبت للثرومبين، يعطى بجرعة ثابتة، لايتطلب المراقبة، ولا توجد أي تدخلات دوائية أو غذائية معه . يتم امتصاصه بسرعة (مستوى الذروة ١٥-٣٠ د) ويتحول بسرعة إلى melagatran (مستوى الذروة ١-٢ سا) ويطرح كلياً، فعال ضد الثرومبين الحر والمرتبط بالخثرة، من الأدوية الواعدة للاستخدام في الوقاية من الحوادث الخثرية الوريدية، والمعالجة المزمنة للرجفان الأذيني ومعالجة الحوادث الخثرية الوريدية الحادة، اضطراب الوظيفة الكبدية وهو قابل للعكس.

:Warfarin الوارفارين

يثبط الخميرة المرجعة للفيامين K مما يثبط إضافة جذر الكربوكسيل لمواقع مختارة من حمض الغلوتامين في النهاية N لمركب البروترومبين، العوامل VII - IX - X - Protein C , Portein S. يؤدي تثبيط إضافة جذر الكربوكسيل إلى اصطناع عوامل تخثر منخفضة الوظيفة غير قادرة على الارتباط بالسطح الخلوي لتتوسط تفاعلات التخثر. العمر النصفى للوارفارين في البلازما ٣٦ ساعة، وبما أن العمر النصفى للعامل X، II أكثر من يومين فإن إنقاص نسبة عوامل التخثر المعتمدة على الفيامين K للمستوى العلاجي (٢٠% من الطبيعي) يتطلب ٤ - ٥ أيام من المعالجة.

يتأثر العلاج بالوارفارين بالوارد الغذائي من VitK، وظيفة الكبد، وجود أمراض مرافقة، إعطاء أدوية أخرى بنفس الوقت، ووجود أو غياب طفرة مورثة السيتوكروم P450 2C9. يتأثر استقلاب الوارفارين باستقلاب الأدوية

الأخرى التي يتم استقلابها بواسطة السيوكروم P450، بالأدوية التي تزيح الوارفارين المرتبط بالألبومين والأدوية التي تنقص الامتصاص الهضمي، و الصادات الحيوية التي تغير الفلورا الطبيعية للكلون (المصدر الداخلي للفيتامين K). تفيد مراقبة PT في مراقبة المعالجة بالوارفارين لأن هذه المعايير تقيس ثلاثة عوامل مرتبطة بالفيتامين K وهي العوامل : FII – FX FVII – FVII – زمن PT حساس بشكل خاص لنقص العامل FVII الذي يبلغ عمره النصفى ٤ - ٦ ساعات. ينقص مستوى العامل VII بسرعة بعد يوم واحد من استخدام الوارفارين ويؤدي إلى تطاول PT. التحميل بجرعة كبيرة من الوارفارين يؤدي إلى هبوط سريع في مستوى العامل السابع، تأخير في بلوغ PT مستقر، وهبوط حاد في البروتين C والقابلية لحدوث نخر الجلد المحدث بالوارفارين. يشكل INR طريقة للحصول على PT مثالي. كل مادة جديدة لمعايرة PT (الترومبوبلاستين) تتم معايرتها حسب الترومبوبلاستين المرجع لمنظمة الصحة العالمية. الحساسية النسبية للمحضر غير المعروف بالمقارنة مع المرجع تسمى مشعر الحساسية العالمي International Sensitivity Index (ISI) يتم حساب INR باستخدام القاعدة التالية:

$$INR = (PT \text{ ratio})^{ISI}$$

$$PT \text{ ratio} = \text{patient PT} / \text{mean normal PT}$$

ينصح بضبط INR ما بين ٢ - ٣ في كل حالات التميع ماعدا الدسامات القلبية الصناعية الميكانيكية والوقاية من الاحتشاء القلبي المتكرر حيث ينصح بإعطاء معالجة بالوارفارين أشد بحيث يكون INR ما بين ٢,٥ - ٣,٥. بالنسبة للوقاية البدئية ينصح بضبط INR بحيث يكون > ٢. هناك العديد من المرضى الذين لديهم أصداد التخثر الذلوبي LA حيث يكون PT متطاولاً

وبذلك فإن مراقبة INR ليست الوسيلة الدقيقة لمراقبة الوارفارين في مثل هذه الحالات.

العوامل التي تسهم في حدوث النزف المترافق مع استخدام الوارفارين تتضمن مايلي:

■ $INR < 3$

■ آفات بنىوية في الجهاز الهضمي

■ إعطاء مضادات التصاق الصفائح بنفس الوقت

■ ارتفاع التوتر الشرياني

■ المرض الكلوي

■ آفة وعائية دماغية

غالباً مايؤدي حدوث النزف الحشوي عند استخدام الوارفارين إلى كشف آفة بنىوية.

يمكن أن يسبب الوارفارين عند النساء الحوامل تشوه الجنين مثل : نقص تصنيع الأنف epiphyseal stippling , هذا الخطر يكون خلال الأسابيع ٦-

١٢ من الحمل وقد يعكس هذا التشوه تأثير الوارفارين على بروتينات اللحمة العظمية المعتمدة على ViT K , الأستيوكالسين Osteocalcin.

و معظم ممارسي الطب يتجنبون استخدام الوارفارين خلال الحمل.

إن تتخر الجلد المحدث بالوارفارين اختلاط تدميري (devasting) للمعالجة بالوارفارين، يحدث خلال الأسبوع الأول للمعالجة، يترافق عند البعض مع عوز بروتين C. تبدأ الآفة الجلدية غالباً في أجزاء الجسم الشحمية (الثدي - البطن - الفخذ) على شكل بقع حمامية وتتطور إلى فقاعات يتبعها تتخر جلدي واضح الحدود، تظهر خزعة الجلد تتخر معمم لأوعية الجلد (الشكل ٤٧).



الشكل (٤٧) تنخر جلد محدث بالوارفارين

متلازمة إصبع القدم الأرجواني : متلازمة غير شائعة تم وصفها في المرضى الذين لديهم تصلب وعائي مستبطن وتلقوا الوارفارين يتطور لدى هؤلاء المرضى أعراض صمية عصيدية تتضمن: نقص تروية إصبع القدم (لون أرجواني)، الترخم الشبكي، تموت، ألم بطني، أو أعراض احتشاء كلوي؛ تظهر خزعة الجلد صمات كوسترولية في متلازمة إبهام القدم الأرجواني.

الأدوية الحالة للفيبرين **Fibrinolytic drugs**: معظمها أشكال مركبة من مفعّلات البلاسمينوجين الفيزيولوجية (PAs) التي تختلف في العمر النصفى، نوعية الفيبرين، الاستخدام السريري الأولي، خطة التسريب الأولية، والارتكاس المناعي.

الستربتوكيناز **Streptokinase SK**: تشتق من مزارع العقديات β الحالة للدم، عندما ترتبط مع البلاسمينوجين تحول جزيئات البلاسمينوجين الأخرى إلى بلاسمين، غير انتقائية للفيبرين قد تؤدي لاضطراب وظيفة الصفائح،

عمرها النصفى حوالي ٢٠ دقيقة، ولأنها بروتين جرثومي فإنها تؤدي لحصول التمنيع، التفاعلات التحسسية تحدث في حوالي ٦% من المرضى، وتحدث الصدمة التأقية في حوالي ١,٠%. المرضى الذين تعرضوا سابقاً لـ SK أو لديهم إثنان سابق بالعقديات تتشكل لديهم أجسام ضدية بمستوى كافٍ لتعديل فعالية SK.

تم استخدام SK في البداية لعلاج الحوادث الخثرية الصمية الوريدية، احتشاء القلب، والخثار المترافق مع الخط الوريدي المركزي.

اليوروكيناز Urokinase UK: تم الحصول على الشكل الطبيعي من مزارع خلايا كلية الجنين الإنساني، الشكل المركب تم إنتاجه من مزارع نسيج ثدييات غير بشرية، ليست انتقائية للفيبرين، عمرها النصفى حوالي ٢٠ دقيقة، تستخدم لعلاج التهاب الوريد الخثري، الصمة الرئوية، احتشاء القلب، الخثار الشرياني المحيطي، القثاطر المسدودة.

مفعّل البلاسمينوجين النسيجي T-PA: يُظهر مفعّل البلاسمينوجين النسيجي المركب ولعاً للفيبرين حيث يشكل معه مركباً رباعياً مع البلاسمينوجين، الاختلاطات النزفية مشابهة لما هو في SK و UK، عمره النصفى حوالي ٥ دقائق، يستخدم لعلاج التهاب الوريد الخثري، الصمة الرئوية، احتشاء القلب الحاد، الاحتشاء الدماغي الحاد وفي حال سوء وظيفة القثاطر الوريدية المركزية.

النزف المرافق للمعالجة بحالات الخثرة: Thrombolytic Therapy

associated: bleeding ينشأ هذا النزف من عدم قدرة البلاسمين على التمييز بين خثرات Hemostatic والخثرات المرضية. يتراوح من نزف قليل الأهمية إلى نزف مهدد للحياة بما فيه النزف داخل القحف. تترافق الحالات التالية مع خطر النزف ضمن القحف:

- العمر المتقدم
 - العرق الأسود
 - الضغط الانقباضي ≤ 140 مم ز
 - الضغط الانبساطي < 100 مم ز
 - قصة نشبة دماغية
 - الإناث
 - جرعة T-PA $< 1,5$ مغ /كغ
 - وزن الجسم المنخفض .
- إن قدرة العامل الحالّ للخرثرة (PA) على التمييز بين البلاسمينوجين في الدوران العام والبلاسمينوجين المرتبط مع الفيبرين تشير إلى نوعيته للفيبرين، يؤدي تفعيل البلاسمينوجين المرتبط مع الفيبرين إلى نشوء بلاسمين مرتبط بالفيبرين محمي من التثبيط بـ $\alpha 1$ أنتي بلاسمين .
- يؤدي البلاسمين المرتبط إلى نشوء نواتج تحطم الفيبرين المنحلة، في حين أن البلاسمين الجوال يحطم الفيبرينوجين إلى نواتج تحطم الفيبرينوجين FDP، يُعتقد أن النوعية العالية للفيبرين تترافق مع خطر أقل للنزف ويعتقد أن السبب في ذلك هو أن البلاسمين المتشكل على سطح الفيبرين للخرثرة تقتصر فعاليته على ذلك السطح.

معالجة الخثرات الوريدية

Management of venous thromboembolic disease

تتضمن العقابيل السريرية الأساسية لالتهاب الوريد الخثري العميق في الأطراف:

- متلازمة مابعد الخثار: تورم الطرف، التهاب الجلد الركودي، النقرح، العرج الوريدي وكلها تعود لـ:

■ القصور الوريدي

■ الصمة الرئوية

■ الصمة العجائبية التي تؤدي إلى نشبة دماغية.

أهم العقابيل السريرية للصمة الرئوية:

■ زلة تنفسية مزمنة

■ ارتفاع الضغط الرئوي

■ الاحتشاء الرئوي

■ الموت

يترافق التهاب الوريد العميق الذي لم يعالج بشكل كافٍ و يصيب الوريد المأبضي أو الأوردة القريبة للطرف السفلي مع خطر يصل إلى ٢٠ - ٥٠% لعودة الخثار ويترافق بشدة مع صمة رئوية عرضية وقاتلة.

يحدث الموت من الصمة الرئوية غالباً خلال يومين من ظهور الأعراض عند مريض غير معالج و كل ماسبق يزيد معدل وفيات في مرضى الصمة الرئوية المعالجة إلى ١١% خلال أسبوعين و ١٧% خلال ٣ أشهر.

خثار أوردة الريلة العميقة Calf deep venous thrombosis:

يعتبر كل من خثار أوردة الريلة وخثار الأوردة القريبة مرضين منفصلين عند بدءهما، لكن هناك ١٥ - ٢٥ % من خثرات الريلة تمتد لتتحول إلى خثار وريد قريب.

يبدو أن خثرات الريلة العرضية وغير العرضية تتكرر بنفس التواتر، يحدث التحول إلى التهاب وريد خثري عميق خلال الأسبوعين الأوليين من التشخيص في معظم الحالات ويبرر المعالجة وفقاً لذلك. الهدف الأساسي من معالجة خثار الريلة هو منع التحول الباكر إلى خثار وريد قريب. المعالجة المناسبة تتضمن مراقبة متتابعة بإجراء دوبلر (مرتين أسبوعياً لمدة ٢ - ٣ أسابيع) مع بدء المعالجة فقط عند امتداد الخثار إلى الأوردة القريبة حيث يتم إعطاء تمبيع كامل لفترة قصيرة و مثل هذه المراقبة تبدو حكيمة خاصة في بعض الحالات مثل قصة نزف هضمي علوي حديث حيث إن خطر التميع أكثر من الفائدة وفي بعض حالات خثار الريلة مثل وجود عامل مؤهب واضح يمكن أن تعالج بشكل آمن بإعطاء المميعات لمدة ٦ أسابيع حيث إن المرض أو العامل المؤهب يكون قد تراجع. لاينصح بوضع مصفاة (فلتر) في الوريد الأجوف السفلي في خثرات الريلة في معظم الحالات.

خثار الأوردة العميقة القريبة Proximal deep venous thrombosis:

إن الهدف من معالجة خثار الأوردة القريبة يتضمن الحفاظ على بقاء الوريد مفتوحاً ومنع كل من انطلاق الصمات، امتداد الخثرة، عودة الخثار الباكراً أو المتأخراً، ومتلازمة مابعد التهاب الوريد الخثري. أظهرت الدراسات التي أجريت قبل الاستخدام الروتيني للتمبيع أن ٢٠% من المرضى غير المعالجين توفوا من الصمة الرئوية. إن الإعطاء الوريدي

للهيبارين الذي يتم ضبط جرعته حسب aPTT أو إعطاء LMWH كان فعالاً في منع انطلاق صمة، أو امتداداً الخثرة وعودة الخثار. يبدو أن LMWH أفضل بشكل واضح من الهيبارين غير المجزأ UFH في الحفاظ على الوريد سالكاً وقد ينقص من حدوث متلازمة مابعد التهاب الوريد الخثري المبكرة.

ووضع المصفاة (الفلتر) في الوريد الأجوف السفلي يمنع من حدوث الصمة الرئوية لكن من المحتمل أن ذلك على حساب معدل أعلى لعودة الخثار لفترة طويلة.

الصمة الرئوية: Pulmonary embolism:

بشكل عام يجب أن تعالج الصمة الرئوية بنفس طريقة معالجة التهاب الوريد الخثري العميق القريب. ينصح ببدء المعالجة بالتميع عند الشك بالصمة الرئوية حتى قبل إجراء الفحوص المشخصة.

أثبتت الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي LMWH أنها آمنة وفعالة في معالجة الصمة الرئوية الحادة في المرضى المعالجين بالمشفى.

ومعالجة مرضى الصمة الرئوية خارج المشفى مازال قيد الدراسة. يتم وضع المصفاة في الوريد الأجوف السفلي عند تشخيص الصمة الرئوية عند المرضى الذين لديهم مضاد استطباب مطلق لاستعمال المميعات. يكون استخدام المصفاة مسوغاً عند المرضى الذين لديهم مرض قلبي أو رئوي مع وجود خطورة عالية للموت من صمة رئوية حتى لو كانت صغيرة، لا يوجد استطباب عادة لوضع المصفاة إذا كان هناك خثار وريدي مع خثرة طافية حرة.

التمميع الأولي للخطر الوريدي:

Initial VTE anticoagulation

يشير التميع الأولي للمعالجة التي يتم البدء بها عند تشخيص الحادث الخثاري التي تتم متابعتها حتى استقرار الحالة، الهدف عادة معالجة فموية طويلة الأمد.

المعالجة بالهيبارين UFH أو LMWH يجب أن تبدأ حالاً إذا لم يكن هناك مضاد استطباب مطلق لأن التأخير في الوصول إلى جرعة علاجية للمعالجة البدئية قد يزيد من معدل عودة الخثار. الجرعة الأولية من الهيبارين التي تقدر نسبة للوزن (٨٠ وحدة /كغ جرعة أولى حقناً وريدياً ثم بجرعة ١٨ وحدة /كغ /سا مع تعديل الجرعة للوصول إلى زمن aPTT المرغوب (الهدف).

تعتبر قيمة aPTT التي تتوافق مع فعالية مضادة للعامل العاشر المفعّل FXa بمستوى ٠,٣ - ٠,٧ وحدة دولية /مل علاجية. يجب قياس aPTT كل ٤ - ٦ ساعات حتى يتجاوز الحد الأدنى من المجال العلاجي. مضادات الاستطباب المطلقة لاستخدام الهيبارين:

- النزف الفعّال .
- نقص الصفائح المحدث بالهيبارين HIT .
- قصة نقص صفائح محدث بالهيبارين .
- حساسية للهيبارين أو لمنتجات الخنزير .

إن المرضى الذين لديهم التهاب وريد خثري عميق حاد مع نزف فعّال يحتاجون لوضع مصفاة (filter) في الوريد الأجوف السفلي ويجب البدء بمضادات التخثر (المميعات) حالاً بعد معالجة مصدر النزف بشكل تام، وبسبب خطر عودة النزف تكون الفائدة كبيرة لدى هؤلاء والمرضى من

قبولهم في المشفى لبدء العلاج بالتمميع والشيء المثالي هو وضع المصفاة في الأجوف السفلي ثم إزالتها عند زوال السبب الذي يشكل مضاد الاستطباب لاستخدام المميعات.

المرضى الذين تم تميعهم بشكل زائد بالهيبارين بدون وجود نزف مهم يمكن معالجتهم فقط بإيقاف الدواء حيث إن العمر النصفى للهيبارين (١ - ٢ سا) يضمن عودة سريعة للـ aPTT للمجال العلاجي.

وفي بعض المرضى الذين لديهم خثار مثل المرضى الذين لديهم مضادات التخثر الذلكنية فإن aPTT لايمكن الاعتماد عليه لمراقبة المعالجة بالهيبارين في هؤلاء المرضى يمكن مراقبة مستويات الهيبارين بقياس الفعالية المضادة للعامل Xa أو بإعطاء LMWH مع تقدير الجرعة حسب وزن الجسم.

والمرضى الذين لديهم تميع زائد مع نزف فعال يجب أن يُعكس تأثير الهيبارين بإعطاء سلفات البروتامين بالتسريب الوريدي البطيء (١مغ من سلفات البروتامين تعادل ١٠٠ وحدة هيبارين) قد يترافق تسريب البروتامين مع صدمة تأقية وقد تقود جرعة البروتامين الزائدة إلى اضطرابات نزفية عجائية. حقن LMWH تحت الجلد بجرعة حسب وزن الجسم هو الأسلوب العلاجي القياسي.

هل نستخدم LMWH أو UFH في المرحلة الحادة؟ يتم الاختبار حسب كل مريض مع الأخذ بعين الاعتبار القصة المرضية للمريض، خطر النزف، حالة المريض إذا كان مقعداً أو قادراً على المشي، والكلفة المادية. إن إعطاء LMWH آمن وفعال مثل الهيبارين غير المجزأ في المعالجة البدئية لالتهاب الوريد الخثري العميق. الفائدة الكبرى من إعطاء LMWH تحت الجلد هي إمكانية أن يأخذ المريض الدواء بنفسه في المنزل بدون

الحاجة إلى مراقبة مخبرية لتأثير الدواء مما يؤدي إلى إنقاص مدة البقاء بالمشفى (6.5 أيام للـ UFH مقابل 1.1 يوم لـ LMWH). يمكن بدء المرضى على LMWH في المشفى وبعدها يتم تخريجهم على أن يتابعوا التميعق الفموي بالوارفارين. إن تحليل نتائج الدراسة بشكل لاحق أظهر فائدة بالبقيا عند المرضى الذين لديهم التهاب وريد خثري حاد تمت معالجتهم منذ البدء بالـ LMWH بالمقارنة مع الذين تمت معالجتهم في البدء بـ UFH ، هذا التحسن بالبقيا يبدو أنها تعود لتحسن البقيا عند مرضى السرطان الذين لديهم DVT.

Enoxaparin: يعطى بجرعة ١مغ /كغ من وزن الجسم كل ١٢ ساعة أو ١,٥مغ /كغ مرة يومياً
Dalteparin: ٢٠٠ وحدة دولية /كغ (حتى ١٨٠٠٠ وحدة دولية) مرة يومياً

Tinzaparin: ١٧٥ وحدة دولية /كغ مرة يومياً.

والمرضى الذين لديهم خطر النزف يفضل بدء المعالجة لديهم داخل المشفى, يشمل هؤلاء المرضى الحالات التالية :

■ مرضى لديهم نزف فعال (من ضمنهم إيجابية الدم الخفي في البراز).

■ قصة حديثة لعمل جراحي .

■ قصة سابقة لنزف هضمي أو نزف بالجملة العصبية .

■ رض حديث أو حادث وعائي دماغي حديث .

■ استخدام NSAID's في نفس الوقت .

■ نقص الصفائح .

■ القصور الكلوي .

اضطراب وظيفة الكلية الشديدة (تصفية الكرياتينين > 30 مل/د) يؤدي إلى انخفاض تصفية LMWH بأكثر من ٢٥% مما يؤدي لتراكم الدواء. قد لا يكون العلاج بالـ LMWH مناسباً عند المرضى الذين لديهم بدانة مرضية. المعالجة بالهيبارين المضبوطة هي الخيار عند المرضى البدينين الذين لديهم التهاب وريد خثري أو صمة رئوية. مراقبة العلاج بالـ LMWH باستخدام الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل FXa غير مستطبة في معظم المرضى.

لم يتم تحديد مجال علاجي دقيق لـ LMWH, وتعديل الجرعة بالاعتماد على مثل هذا التحليل لم يظهر أنه أفضل من الجرعة المقدّرة حسب الوزن .

Fondaparinux: مماثل للـ Enoxaparin في المعالجة البدئية لالتهاب الوريد الخثري العميق (DVT) ومماثل للهيبارين المعطى وريدياً في المعالجة البدئية للصمة الرئوية.

Ximelagatran: يشكل دواءً واعداً كدواء فموي لمعالجة الحوادث الصمية الخثارية.

والمعالجة بالوارفارين وحده مضاد استقلاب كمعالجة أولية للخنثار الحاد بسبب التأخير في الوصول للتمميع العلاجي وبسبب التفاقم العابر لفرط الخثار الناجم عن الهبوط السريع في فعالية البروتين C.

وحالة فرط الخثار هذه العجائبية المسببة بالوارفارين قد تفسر بتخر الجلد وتموت الطرف المحدثين بالوارفارين في المرضى الذين لديهم نقص صفيحات محدث بالهيبارين.

التمميع تحت الحاد للحوادث الخثارية Subacute VTE

:anticoagulation

وهذا يعني المعالجة (عادة بالوارفارين الفموي) التي تتبع معالجة الطور الحاد وتستمر حتى ستة أشهر :

الحالة	مدة التميع
التهاب وريد خثري معروف السبب	٦ أسابيع - ٣ أشهر
التهاب وريد خثري مجهول السبب	٦ أشهر (على الأقل)
التهاب وريد خثري متكرر مجهول السبب	١٢ شهر (على الأقل)
حادث صمي خثاري مع عامل خطورة مازال موجوداً	فترة طويلة الأمد/غير محددة
صمة رئوية	٦ أشهر (على الأقل)
صمة رئوية كتلية	فترة طويلة / غير محددة

جدول (٣٧) مدة التميع للحوادث الصمية الخثارية

*الخباثات, متلازمة أضداد الفوسفوليبيد, العامل الخامس لايدن متماثل اللواقح, نقص مضادات الخثار الطبيعية.

الأدوية التي تزيد تأثير الوارفارين (تزيد زمن PT)

Acetaminophen	Phenylbutazon
Anabolic steroids	Phenytoin
Broad- spectrum antibiotics	Propranolol
Cimetidine	Protease inhibitors (except retinovir)
Fluconazol	Quinidine
Lovastatin	Salicylate
Metronidazol	Tamoxifen
Omeprazol	Trimethoprim

الجدول (٣٨) تأثير الأدوية والحالات الطبية على الوارفارين

الحالات الطبية التي تزيد تأثير الوارفارين (تزيد زمن PT)

العمر المتقدم	الحمى
المرض الكبدي الصفراوي	فرط نشاط الدرق
سوء الامتصاص	سوء التغذية
قصور القلب الاحتقاني	السرطان

الأدوية التي تعاكس تأثير الوارفارين (تنقص زمن PT)

Adrenal glucocorticoids	Griseofulvin
Barbiturates	Penicillin
Carbamazepine	Rifampicin
Cholestyramine	Sucralfate
Efavirenz	Trazadone

الحالات الطبية التي تعاكس تأثير الوارفارين (تنقص زمن PT)

الحمية الغنية بفيتامين K	قصور الدرق
المقاومة للوارفارين الوراثية	التناذر النفروزي

المعالجة بالوارفارين (فمويًا أو وريديًا) يمكن البدء بها عندما يتم الوصول إلى زمن $aPTT < 1,5$ الشاهد عند المعالجة بالهيبارين أو عند إعطاء LMWH بجرعة حسب الوزن، جرعة التحميل بالوارفارين لاتساعد في الوصول إلى INR المرغوب بشكل أسرع، وفي الحقيقة قد تؤخر الوصول إلى INR ثابت مما يطيل البقاء في المشفى.

الجرعة البدئية التي تتراوح بين ٢,٥ - ٧,٥ مغ /يوم (بالاعتماد على وزن المريض وحالة التغذية) تبدو معقولة.

المعالجة بالهيبارين و LMWH يجب أن تتشارك مع المعالجة بالوارفارين الفموي على الأقل لمدة ٤ أيام أو حتى الوصول إلى INR يتراوح بين (٢-٣)، البدء بالوارفارين بشكل مبكر بعد ١-٢ يوم من بدء الهيبارين يسرع من تخريج المريض من المشفى وينقص من حدوث نقص الصفائح المسبب بالهيبارين HIT، والمرضى الذين لديهم التهاب وريد خثري واسع (massive) أو صمة رئوية كتلية يستفيدون من معالجة بدئية بالهيبارين أو LMWH لمدة ٧-١٠ أيام، ولأن الوارفارين يسبب التشوهات الجنينية يعتبر الوارفارين مضاد استطباب في الحمل وبذلك فمن المعقول متابعة العلاج بالهيبارين أو LMWH.

يجب تشجيع المرضى على تناول كميات ثابتة من الغذاء المحتوي على VitK وتجنب الاختلافات الكبيرة في حميتهم، وبسبب أن هناك العديد من

التدخلات الدوائية بين الوارفارين والأدوية الأخرى، يجب توجيه المريض لإعلام طبيبه عند إضافة أو سحب أي دواء، فيتامين، أو مستحضرات نباتية (الجدول ٦).

أظهرت دليلاً قوياً العديد من الدراسات التي انتهت حديثاً (LITE, ONCENOX,CLOT) يدعم استخدام LMWH لمعالجة الحوادث الصمية الخثارية في المرحلة الحادة وتحت الحادة.

إن إعطاء Tinzaparin ١٧٥ وحدة دولية /كغ مرة يومياً كان فعالاً كالوارفارين المعدّل حسب INR وأكثر أماناً منه في مجموعات مختلطة من المرضى الذين لديهم التهاب وريد خثري حاد.

إن الإعطاء مرة يومياً لكل من Tinzaparin , , Dalteparin Enoxaparin أظهر أنه أكثر فعالية من إعطاء الوارفارين الفموي في الوقاية من الحوادث الصمية الخثارية المتكررة عند مرضى الخباثات مع خثار. المرضى الذين لديهم DVT تالٍ لعامل خطورة عابر مثل الجراحة، الرض، الحمل يمكن تمريضهم لمدة ٦ أسابيع إلى ٣ أشهر وذلك بحسب زوال عامل الخطورة. المرضى الذين لديهم حادث صمي خثاري مجهول السبب لأول مرة يجب تمريضهم لمدة ٣-٦ أشهر على الأقل.

التمريض المزمن للمرضى بحوادث صمية خثارية Chronic

:anticoagulation for VTE

إن المرضى الذين لديهم عوامل خطورة دائمة لحدوث الخثار مثل أضداد الفوسفوليبيد، فرط الهوموسيستين، خباثة، أو عوز بالعوامل الطبيعية المضادة للتخثر (البروتين C, البروتين S , الانتي ترومبين)، العامل الخامس

لا يدين متماثل اللواقح، والذين لديهم حوادث صمية خثارية متكررة مجهولة السبب يستفيدون من التميع لفترة طويلة.

إن خطر عودة الخثار يكون منخفضاً جداً لأن التميع العلاجي متواصل، تصل نسبة خطر حدوث نزف تالٍ لاستخدام الوارفارين (INR ٢-٣) إلى ٣-٤ % سنوياً وهذا ما يمنع الأطباء من وصف معالجة طويلة الأمد.

أخطار المعالجة طويلة الأمد وعدم ملائمة المعالجة بالوارفارين لفترة طويلة بجرعة علاجية (< ٦ أشهر) أدت إلى دراسة المقاربات البديلة للتميع التالي للفترة الحادة من الحوادث الصمية الخثارية.

وإن المعالجة الوقائية الثانوية المطولة بإعطاء DTI Ximelargatran (٢٤ مغ مرتين يومياً) لمدة ١٨ شهراً بعد ٦ أشهر من المعالجة الأساسية عند مرضى الحوادث الصمية الخثارية أظهرت معدل عودة الخثار بـ ٢ % و ١١,٦ % ($P<0.0001$) في مجموعة Ximelagatran ومجموعة الغفل على التوالي، إذا لم يكن هناك فرق بين المجموعتين بالنسبة للنزوف غير الهامة والنزوف الخطيرة.

وهناك مقارنة أخرى هامة للطور المزمن من المعالجة التمييعية تتضمن المعالجة بالوارفارين الفموي طويلة الأمد بجرعات أقل مع مراقبة INR كل ٨ أسابيع في هذه الدراسة (PREVENT) فإن المرضى الذين لديهم حادث صمي خثاري وتلقوا العلاج التمييعي للمرحلة الحادة وللطور المزمن تم توزيعهم إلى مجموعتين: مجموعة دواء الغفل ومجموعة الوارفارين بجرعات قليلة (INR ١,٥ - ٢) كانت عودة الحوادث الصمية الخثارية 7,2 / ١٠٠ شخصاً بالسنة عند مجموعة دواء الغفل و ٢,٦ عند مجموعة الوارفارين.

تم الوصول لإنقاص الخطر بنسبة ٦٤ % في مجموعتي المرضى الذين لديهم فرط خثار وراثي أو ليس لديهم فرط خثار وراثي دون أي زيادة في معدل النزوف الخطيرة ، و مثل هذه البروتوكولات الآمنة و الفعالة يمكن أن تعيد تحديد العناية المثالية للحوادث الصمية الخثرية.

حالات الخثرة للحوادث الصمية الخثرية Thombolysis for VTE:

فوائد حالات الخثرة في التهاب الوريد الخثري تتضمن القدرة على تشخيص وعلاج الحالات المستبطنة مثل: التضيق الوريدي، انضغاط الوريد مثل ماي - تورنر May - Thurner أو Venous webs. تؤدي حالات الخثرة إلى تحسن انفتاح الوريد وزوال الأعراض ونقص في أعراض متلازمة مابعد التهاب الوريد الخثري، وقد تحسن نوعية الحياة. وبسبب خطر النزف يتم تحديد استخدام حالات الخثرة لمعالجة التهاب الوريد الخثري في الوريد الحرقفي الفخذي عند المرضى الشباب وعند المرضى الذين لديهم خثار واسع (extensive) يؤدي إلى تموت الطرف (Phlegmasia cerulea dolens). حالات الخثرة عن طريق الوريد تحسن البقاء عند المرضى الذين لديهم صمة رئوية كتلية مع صدمة وهي مستتبة في مثل هذه الحالات. عند المقارنة مع استخدام المميعات فقط فإن حالات الخثرة تؤدي إلى انحلال سريع للخثرة وتحسن مبكر في جريان الدم الرئوي مع تحسن وظيفة البطين الأيمن. على أية حال فإن تحسن الوظيفة الرئوية القلبية لوحده لم يؤد لإنقاص الوفيات في المرضى المستقرين الذين ليس لديهم اضطراب دموي ديناميكي. ولايزال غير الواضح إذا كان المرضى الذين لديهم صمة رئوية مع دلائل على سوء وظيفة البطين الأيمن مع/أو ارتفاع مستوى التروبونين القلبي هم المجموعات التي تستفيد أكثر من حالات الخثرة.

يتراوح معدل النزف الخطير ما بين ٤ - ٢٢ % عند استعمال حالات الخثرة في دراسات حسب الجرعات المنصوطة حالياً .

الوقاية من الحوادث الصميمة الخثارية الوريدية Venous

: thromboembolic disease prevention

إذا ركز الأطباء أكثر على الوقاية من الحوادث الصميمة الخثارية فإن الوقت المطلوب لتأكيد الوسائل (الطرق) لمعالجة مثل هذه الحوادث أقل بكثير .

والصمة الرئوية القاتلة هي السبب الأكثر إمكانية لمنعه كسبب للوفيات في المشافي. مفتاح الوقاية المثالية هو تمييز عوامل الخطورة المؤدية للخطر. تتضمن عوامل الخطورة المؤكدة :

- العمر المتقدم
- الدوالي
- الاستلقاء لفترة طويلة
- نقص الجزء المقذوف من البطين الأيسر EF
- النشبة الدماغية أو الشلل
- قناطر وريدية مركزية
- خثار سابق
- أمراض الأمعاء الالتهابية
- الخباثات الفعالة وعلاج الخباثات
- ذات رئة فصية
- جراحة كبرى خاصة على البطن والحوض والطرفين السفليين
- التناذر النفروزي
- الرضوض خاصة التي تتضمن كسور الحوض، الورك، الرجل
- الحمل

- البدانة
- استخدام مانعات الحمل الاستروجينية

حالات فرط الخثار الوراثية والمكتسبة

إن العوامل التالية تزداد بشكل متواز:

عدد عوامل الخطورة، خطر التهاب الوريد الخثري، خطر صمة رئوية سريرياً، خطر صمة رئوية قاتلة، كثافة العلاج الوقائي المطلوب والضروري لتخفيف خطر الخثار.

إن خطر حدوث DVT عند المرضى (الذين يتشكل معظمهم من المقعدين الذين لديهم مرض قلبي رئوي شديد) يصل إلى ١٤,٩ % خلال ١٤ يوماً من دخولهم المستشفى في حال غياب الوقاية الفعالة. تم إنقاص معدل DVT إلى ٥,٥ % بإضافة LMWH (Enoxaparin ٤٠ مغ مرة يومياً) دون خطورة زيادة النزف. أظهرت دراسات أخرى وجود تساو بين LMWH والهيبارين (٥٠٠٠ وحدة ٣ مرات يومياً) عند مرضى الأمراض الباطنية الذين لديهم مرض قلبي أو رئوي حاد. لن يحدث الخثار عند كل المرضى الذين لديهم خطر لحدوث الخثار كذلك لن تؤدي جميع الخثرات إلى ظهور أعراض، مراضة أو موت.

دائماً موازنة الفائدة من العلاج الوقائي للخثرات مع خطر النزف. المرضى الذين لديهم خطورة عالية للنزف يجب أن يتلقوا علاجاً وقائياً مثل الضغط الهوائي المتقطع intermittent pneumatic compression و/أو الجوارب المانعة للحوادث الخثارية thromboembolism deterrence stockings.



الفصل الخامس

نقل الدم

- الزمر الدموية
- منهجية المستشفيات والإجراءات الجديدة
- اختلاطات نقل الدم
- ارتكاسات نقل الدم الانحلالية
- ارتكاسات نقل الدم غير الانحلالية
- نقل الدم الذاتي
- مكونات الدم ومنتجاته
- ركازة الكريات الحمر
- ركازات الصفائح
- البلازما الطازجة المجمدة
- الرسابة القرية
- الألبومين
- الغلوبولين المناعي السوي



نقل الدم

Blood Transfusion

تكوّن الكريات والبروتينات في الدم مستضدات تخضع لسيطرة جينات متعددة الأشكال؛ أي إنّ المستضدات النوعية قد توجد لدى البعض وتغيب لدى البعض الآخر، وقد يسبب نقل الدم تمنيع الآخذ ضد مستضدات المعطي (تمنيع خيفي Alloimmunization)، ويؤدي تكرار النقل إلى تزايد مخاطر حدوث التمنيع الخيفي.

الزمر الدموية :Blood Groups

تتحدد الزمر الدموية عبر مستضدات موجودة على سطح الكريات الحمر، وقد اكتشف حتى الآن ما يزيد عن 400 زمرة دموية. ويعدّ نظاما الـ ABO و Rh النظامين الأكثر انتشاراً وأهمية، ولكن قد تسبّب زمر دموية أخرى كزمر كيل Kell ودوفي Duffy وكيد Kidd حدوث ارتكاس انحلالي تال لنقل الدم أو داء انحلالي لدى الوليد.

نظام ABO (ABO System) :

يضم هذا النظام للزمر الدموية أضداداً سوية من نموذج IgM، وهي على نوعين؛ Anti A و Anti B، وتكون قادرة على إحداث انحلال دم شديد وسريع للكريات الحمر المخالفة داخل الأوعية.

يخضع نظام الـ ABO لسيطرة زوج من الجينات الإليلية H و h، وكذلك ثلاث جينات إليلية أخرى A و B و O تعطي الأنماط الجينية والأنماط الظاهرية التي يبيّنها الجدول 36، وتتشابه المستضدات A و B و H كثيراً في البنية، وتتباين في السكاكر الانتهائية التي تحدد نوعيتها وخصوصيتها، ويرمز الجين H الإنزيم H؛ وهو إنزيم يربط الفركتوز إلى

البروتين السكري الأساسي الذي يعدّ العمود الفقري في تكوين المادة H، وهذه المادة هي طليعة المستضدات A و B.

تسيطر الجينات A و B على أنزيمات خاصة مسؤولة عن إضافة ن-أستيل غالاكتوزامين إلى المادة H للحصول على المادة A، أو إضافة د-غالاكتوز للحصول على المجموعة B، ويكون الجين O عديم الشكل، ولا يحول المادة H؛ لذلك لا يعدّ الجين O مولدًا للضد.

توجد المستضدات A و B و H في معظم خلايا الجسم، وتوجد كذلك بشكل ذواب في سوائل النسج كاللعاب والعصارة المعدية لدى 80% من الأشخاص الذين توجد لديهم جينات مفرزة.

النمط الظاهري	النمط المورثي	المستضد	الضد	الشيوع % في المملكة المتحدة
O	OO	لا يوجد	AntiA Anti B	44%
A	AO أو AA	A	Anti B	45%
B	BO أو BB	B	Anti A	8%
AB	AB	A و B	لا يوجد	3%
جدول ٣٩. يبين الأضداد والمستضدات في نظام ABO.				

نظام الـ Rh system:

يتواتر تطور أضداد RhD من نوع IgG بكثرة في الأشخاص سلبيني الـ RhD بعد تعرضهم لنقل كريات حمر إيجابية الـ RhD، وتعدّ الأضداد

المكوّنة ذات أهمية خاصة في حدوث الداء الانحلالي لدى الوليد وتفاعلات الانحلال التالية لنقل الدم.

ويُرمّز هذا النظام بجينات أليلية وهي C و c و E و e و D و d ، وهي تنتقل بشكل ثلاثيات على كل صبغي (CDE/sde)، ويحدّد وجود أو غياب المستضد D إذا كان الشخص إيجابياً أو سلبياً الـ RhD .

إجراء نقل الدم Procedure For Blood Transfusion:

تتطلّب سلامة نقل الدم الانتباه الدقيق إلى تفاصيل كل خطوة من خطوات هذا الإجراء، ويؤدّي تجنّب الأخطاء البسيطة المتضمنة تعيين زمرة دم المريض الآخذ وزمرة المعطي أثناء قطف الدم وخلال نقل الدم إلى منع وقوع معظم التفاعلات الانحلالية بعد نقل الدم ولا سيما تلك التي تتعلق بالزمر ABO ، وتعدّ ارتكاسات نقل الدم الانحلالية المباشرة سبباً لأكثر من 50% من الوفيات المتعلقة بنقل الدم، وينجم ما تبقى من وفيات بالدرجة الأولى عن التهاب الكبد التالي لنقل الدم ولا سيما في البلدان النامية.

اختبار التوافق قبل نقل الدم Pretransfusion compatibility testing

الزمر الدموية:

يجب أن تحدد لدى المريض زمرة ABO و RhD .

تحري الأضداد:

يفحص مصل المريض للبحث عن الأضداد الشاذة التي قد تسبب تناقصاً ملحوظاً في عمر الكريات الحمر المنقولة، ويفحص مصل المريض باستخدام كريات حمر من متبرعين مختلفين على الأقل زمريتهما الدموية O ، ويعرّض هذا الإجراء المصل إلى طيف واسع من مستضدات الكريات الحمر لكشف الأضداد الإسوية للكريات الحمر من نوع IgM عبر اختبار التراص المباشر

للكريات الحمر المعلقة في سيروم ملحي، أمّا الأضداد من نوع IgG فتُكشف عبر استخدام مضاد غلوبولين غير مباشر (تفاعل كومبس غير المباشر)؛ فإذا كانت النتيجة إيجابية وجب تحديد نوعية زمرة الدم للضد المكتشف باستخدام جدول شامل من الكريات الحمر المصنفة سابقاً.

اختيار المتبرع بالدم وإجراء التصالب

:Selection of donor blood and crossmatching

يجب أن يتوافق المتبرع مع المتلقي في زمرة الـ ABO والـ RhD.

اختبار التصالب :Crossmatching procedures

المرضى الذين لا توجد لديهم أضداد لانموذجية للكريات الحمر: يتضمن التصالب التام فحص مصل المريض ضد كريات المعطي الحمر الموجودة في المحلول الملحي عبر اختبار التراص المباشر واختبار كومبس غير المباشر، وقد اختصرت هذه المراحل في بعض المشافي إلى اختبار التوافق الدوراني السريع الفوري؛ إذ يُحضن مصل المريض مع كريات المعطي مدّة قصيرة ثم يجري التثفيل للمركب وتحرّي التراص، ويعدّ اختبار التصالب السريع طريقة مقبولة لاستبعاد تنافر زمر الـ ABO في المرضى سلبية الأضداد.

المرضى الذين توجد لديهم أضداد كريات حمر لانموذجية: يجب اختيار المعطي ممن تكون لديهم مستضدات الكريات الحمر الهامة قليلة، بالإضافة إلى توافق دم المعطي والمتلقي في زمر الـ ABO والـ Rh، ويجب إجراء اختبار التوافق التام.

منهجية المستشفيات والإجراءات الجديدة

Hospital guidelines and new procedures

يلجأ العديد من المستشفيات إلى تطبيق خطوط منهجية في تحضير الدم للعمليات الجراحية الانتقائية، ويهدف ذلك إلى التقليل من إجراء تفاعلات التصلب غير الضرورية وتقليل كمية الدم التي تتلف بسبب انتهاء مدة صلاحيتها، فالكثير من العمليات الجراحية التي لا تتطلب نقل الدم إلا أحياناً عند حدوث ضياع دم شديد فجائي يمكن فيها تصنيف الزمر الدموية وحفظ المصل فقط؛ أي إنه لا يُجرى ادخار الدم مقدماً عندما تكون الأضداد سلبية، ولكن يمكن الحصول على الدم سريعاً عند الضرورة، أما إذا وجدت لدى المريض أضداد لا نموذجية فيجب ادخار المطلوب من الدم المتوافق مقدماً. هناك أنظمة جديدة عديدة لجمع الدم ومسح الأضداد وإجراء التصلب قابلة للتطبيق في المخابر المختصة بنقل الدم في المستشفيات، وهي لا تعتمد تراص الكريات الحمر المعلقة بالمصل الملحي، بل تعتمد عبور الكريات الحمر المتراسة أو غير المتراسة عبر عمود مؤلف من قالب هلام الدكستران، أو تعتمد لقط الأضداد بوساطة الكريات الحمر الممنعة على سطح بؤرة الصفائح المجهرية Mecroplat well، وهذه الطريقة الجديدة سهلة الاستعمال لكنها مكلفة.

اختلاطات نقل الدم

Complication of blood transfusion

الاختلاطات المناعية Immunological:

التمنيع الخيفي Alloimmunization: تحمل عملية نقل الدم خطورة التمنيع الإسوي للكثير من المستضدات الموجودة على الكريات الحمر والكريات البيض والصفائح وبروتينات المصورة، وقد يحدث التمنيع

الإسوي خلال الحمل ضد مستضدات الجنين الموروثة من الأب التي لا تشترك بها الأم، ولا يسبب التمنيع الإسوي مشاكل سريرية في أول نقل الدم، لكن الإشكالات تحدث مع نقل الدم التالي، وقد توجد نتائج متأخرة هامة للتمنيع الإسوي مثل الداء الانحلالي لدى الوليد ورفض النسيج المزروعة. التنافر Incompatibility: قد يفضي إلى قصر عمر الكريات المنقولة مثل الكريات الحمر والصفائح، وقد يسبب ذلك تأثيرات ضدية مستضدية ضارة.

ارتكاسات نقل الدم الانحلالية

:Haemolytic transfusion reactions

الارتكاسات المباشرة **Immediate reactions** : وهي أهم وأخطر اختلاطات نقل الدم، وتتجم عن تنافر الزمر ABO عادة؛ إذ تتفعل المتممة عبر تفاعلات الضد مع المستضد، وتكون الأضداد من نوع IgM، وتظهر بحدوث نفاض وألم قطني وزلة تنفسية وانخفاض ضغط وبييلة خضابية وقصور كلوي، وقد تحدث الأعراض البدئية بعد دقائق قليلة من البدء بنقل الدم، ومن الممكن أن يتفعل التخثر، وقد توجد نزوف نتيجة حدوث التخثر المنتشر داخل الأوعية الذي يعد علامة إنذاريه سيئة، وقد يتطلب الأمر تدخلاً إسعافياً لرفع ضغط الدم وضبط الوظيفة الكلوية وقد يحتاج المريض إلى عناية مشددة.

التشخيص :Diagnosis

يوضع التشخيص بوجود تنافر بين المعطي والمتلقي ودليل على الانحلال (بييلة خضابية مثلاً) ، ويجب فحص كافة الوثائق بحثاً عن الأخطاء مثل:

- الخطأ في تحرّي هوية المريض عند أخذ عينة الدم لإجراء اختبار التصالب (أخذ العينة من مريض آخر).
 - الخطأ في كتابة اسم المريض على العينات.
 - الخطأ في التسمية والتداول داخل المخبر
 - الفشل في مراجعة التعليمات قبل نقل الدم (ينقل الدم لمريض آخر)
- وهذا يتطلب المراجعة والتدقيق في كافة المراحل اللازمة أثناء نقل الدم.

الاستقصاءات Investigations:

- عند حدوث خطأ يجب تحديد الزمر في :
 - عينة المريض الأصلية (المستخدمة لإجراء اختبارات التوافق).
 - عينة جديدة من المريض بعد حدوث الارتكاس.
 - وحدات دم المعطي.
- يجب إيقاف نقل الدم عند أي شك بحدوث ارتكاس خطر، وتعاد وحدات الدم المنقولة إلى مخبر نقل الدم مع عينة دم جديدة من المريض لنفي الارتكاس الانحلالي الناجم عن نقل الدم.

الارتكاسات المتأخرة Delayed hemolytic reaction: تحدث في مرضى ممنوعين خفيفاً (إسويًا) إما بسبب حمل سابقة أو نقل دم سابق، وقد يكون مستوى الأضداد منخفضاً جداً لا يمكن كشفه عبر اختبار التصالب قبل نقل الدم؛ لكنه يحدث ارتكاساً مناعياً بعد النقل يؤدي إلى تخرّب الكريات المنقولة بواسطة أضداد من نوع IgG.

يحدث انحلال الدم خارج الأوعية عادةً عندما تكون الأضداد من نوع IgG، وقد يطور المرضى فقر دم ويرقان بعد أسبوع من نقل الدم، إلا أن معظم المرضى يبقون لا عرضيين عادة، وتبدي اللطاخة المحيطة تكور الحمر وارتفاع الشبكيات، ويكون مضاد الغلوبين المباشر إيجابياً، وتُكشف الأضداد

بوضوح عادةً وهنا يجب تنميط الزمر الفرعية للمريض وتحري الأضرار
اللانظامية وحصرياً نقل دم منمط.

ارتكاسات نقل الدم غير الانحلالية (الحموية)

Non-haemolytic (Febrile) Transfusion Reactions

يكثر حدوث التفاعلات الحموية أثناء نقل الدم لدى المرضى الذين نقل
لهم دم سابقاً أو أثناء الحمل، ويعود ذلك إلى وجود أضداد للكريات البيض
لدى المتلقي موجّهة ضد الكريات البيض المنقولة؛ الأمر الذي يؤدي إلى
تحرر مولدات الحرارة، والتظاهرات الوصفية هي التوهج وتسرع القلب
والحمى $<38^{\circ}$ والقشعريرة والنافض، ويستخدم الأسبرين في خفض درجة
الحرارة عادةً، ولكنه مضاد استطبّاب لدى المرضى ناقصي الصفائح،
ويمكن الوقاية من التفاعلات الحموية بنقل دم منزوع الكريات البيض.
قد يسبب وجود أضداد كريات بيض فعّالة في بلاسما المتبرعين (النساء
عديدات الولادة عادةً) ارتكاسات رئوية شديدة (تُدعى الأذية الرئوية الحادة
المرتبطة بنقل الدم transfusion-related acute lung injury [TRALI])، وتنتظاهر بوجود زلة تنفسية وحمى وسعال، وتبدي صورة
الصدر البسيطة وجود ظلال حول السرتين وأسفل الساحتين الرئويتين وقد
تتطور إلى نقص أكسجة شديد يلزمه استخدام جهاز التنفس الآلي.

Urticaria and Anaphylaxis الشري والتأق

غالباً ما ينجم التفاعل الشروي عن تنافر بروتينات المصورة، ولكن في
معظم الحالات لا نتمكّن من تبيان السبب، والشري شائع الحدوث لكنه نادراً
ما يكون شديداً، ويكفي إيقاف أو إبطاء نقل الدم مع إعطاء الكلورفينيرامين
بمقدار 10 ملغ وريدياً لعلاج الحالة عادةً.

تحدث الارتكاسات التأقية أحياناً، ويكون التفاعل شديداً عادةً (ارتكاس

شديد) في المرضى ناقصي IgA والذين يكونون أضعافاً للـ IgA تتفاعل مع IgA في الدم المنقول، ويتطلب تدبير الحالة إيقاف نقل الدم فوراً وإعطاء الأدرينالين بمقدار 0.5 ملغ عضلياً والكلورفينرامين بمقدار 10 ملغ وريدياً بأسرع ما يمكن، وقد يتطلب الأمر تنبيب الرغامى أحياناً.

ويجب في المرضى ذوي التفاعلات الشروية الشديدة أو التأقية في المرات القادمة إما نقل كريات حمر مغسولة أو دم ذاتي، ويمكن نقل دم من متبرعين مصابين بعوز IgA للمرضى المصابين بعوز IgA.

الارتكاسات غير المناعية Non-immunological complications

سرّاية الأخماج Transmission of infection:

بلغت نسبة حدوث التهاب الكبد التالي لنقل الدم في المملكة المتحدة قرابة 1% قبل ادخال التحري عند فحص أضداد فيروس التهاب الكبد C في عام 1991، ونظراً لأنّ معظم حالات التهاب الكبد NonA - NonB تنجم عن الفيروس C فمن المتوقع انخفاض نسبة حدوث التهابات الكبد بعد نقل الدم، ويجري تحريّ الـ HbsAg في دم المتبرعين منذ عدة سنوات، وتقدّر نسبة حدوث التهاب الكبد بالفيروس B بـ 1 لكل 20 000 وحدة دم منقولة، وكذلك الأمر في انتقال فيروس التهاب الكبد C.

توجد فيروسات أخرى تسبب التهاب الكبد تلو نقل الدم مثل الفيروس المضخم للخلايا وفيروس ابشتاين بار وعدة فيروسات أخرى غير معروفة حتى الآن.

إن نسبة انتقال الخمج بالـ HIV تلو نقل الدم في المملكة المتحدة منخفضة جداً، وتقدر بـ 1 لكل ثلاثة ملايين وحدة دم منقولة، والوقاية تكون باستبعاد مرضى المجموعات عالية الخطورة وتحري وجود أضداد الـ

HIV لدى كل المتبرعين.

يجري في المملكة المتحدة حالياً تحريّ أصداد الـ HTLV1، وتبلغ نسبة الإيجابية في المملكة المتحدة 1 لكل 20 000 متبرع تقريباً، وخطورة حدوث المرض بعد حدوث العدوى قليلة بسبب طول فترة الحضانة. ويجب الإشادة إلى أن الدم الملوثة بالجراثيم (المكورات العنقودية - عصيات زرقاء - يرسينيا) وخاصة بعد نقل الصفائح قد يؤدي إلى صدمة إنتان وترفع حروري شديد يحتاج إلى ذيفات نقل الدم والقيام بالإجراءات العلاجية الإسعافية اللازمة واستخدام الصادات واسعة الطيف بعد زرع العلوي المنقول وزرع دم المريض ومراقبة الصادات والمعالجة المناسبة للصورة النافذة تكون قاتلة.

هناك خطورة زائدة من انتقال الفيروسات عبر نقل ركازات عوامل التخثر المحضرة من تجمعات واسعة للبلازما، وعلى أي حال تخضع هذه المحضرات لإجراءات إبطال مفعول الفيروسات عبر معاملتها بالحرارة والمذيبات والمنظفات، ولا تزال مشكلة انتقال الفيروسات عبر نقل الدم مسألة كبرى شاقة في البلدان النامية.

أضحى الزهري المنتقل بواسطة نقل الدم نادراً جداً في المملكة المتحدة، ولا تبقى اللولبيات على قيد الحياة أكثر من 72 ساعة في الدم المحفوظ بدرجة الحرارة 4°، ويجري تحري وجود الإفرنجي في كل وحدة دم عبر مقايسة التراص الدموي للولبيات الشاحبة TPHA.

الجراحي مباشرة، ثم يُعاد نقلها إلى المريض لتعويض ضياع الدم الجراحي.

نقل الدم الذاتي Autologus Transfusion

إن بديل نقل الدم من متبرعين هو استخدام دم المريض نفسه، ويعود الاهتمام بنقل الدم الذاتي إلى القلق من مخاطر نقل الأخماج ولا سيما الخمج بالـHIV عبر نقل الدم، وتوجد ثلاث طرق لنقل الدم الذاتي:

- الإيداع السابق: يتبرع المريض بـ2-5 وحدات دموية بفواصل أسبوعية قبل العمل الجراحي الانتقائي.
- تمديد الدم قبل العمل الجراحي: تؤخذ وحدة أو وحدتي دم من المريض قبل العمل .

غير المناعية Non- Immunological	المناعية Immunological
انتقال الأخماج:	التمنيع
التهاب الكبد	الخيفي Alloimmunization
HIV	التنافر
الفيروسات الأخرى: HTLV1	الكريات الحمر
EBV-CMV	ارتكاسات نقل الدم الانحلالية
الطفيليات: ملاريا - داء المنقبليات -	المباشرة.
داء المقوسات	ارتكاسات نقل الدم الانحلالية
الزهري	المتأخرة
نقل دم ملوث بالجراثيم	الكريات البيض و الصفائح
القصور الدوراني الناجم عن فرط	ارتكاسات نقل الدم
الحمل	غير الانحلالية (الحموية)

فرط حمل الحديد الناجم عن نقل الدم المتكرر قد يسبب النقل الكتلي لدم مخزن نزوفاً واضطراب شوارد المخاطر الفيزيائية الناجمة عن التجميد والتدفئة التهاب الوريد الخثري الصمة الهوائية	فرطية ما بعد نقل الدم قصر عمر المحببات والصفائح المنقولة داء الطعم حيال السوي بروتينات المصورة الارتكاسات الشروية و التأقية
جدول (٤٠) اختلاطات نقل الدم.	

● العلاج الدموي الإنقاذي blood salvage: قد يُجمع الدم المفقود خلال العمل الجراحي أو بعده ويعاد نقله إلى المريض، وتنتشر تقانات عديدة مختلفة لإجراء ذلك، ويجب أن يكون مكان العمل الجراحي خالياً من الجراثيم ومحتويات الأمعاء والخلايا الورمية.

تراجع الإقبال على نقل الدم الذلكتي في المملكة المتحدة بسبب توفر وسلامة الدم المنقول من الآخرين، بالإضافة إلى التكاليف الكبيرة التي يتطلبها نقل الدم الذلكتي وفق طريقة الإيداع السابق، ويفيد هذا الإجراء نسبة ضئيلة من المرضى.

أمّا في البلدان النامية فإن نقل الدم الذلكتي ودم الأقارب يتزايد استخدامه باضطراب.

مكونات الدم ومنتجاته

:Blood-Blood Components and Blood Products

معظم الدم المجموع من المتبرعين يعامل كالتالي:

- مكونات الدم: مثل ركازات الكريات الحمر وركازات الصفائح والبلازما الطازجة المجمدة (FFP) والرسابة القرية تحضر عادة من وحدة دم وحيدة عبر عمليات فصل بسيطة مثل التثقيل، ثم تنقل دون أي معالجات أخرى.
- منتجات الدم: مثل ركازات عوامل التخثر والألبومين والغلوبولين المناعي التي تحضر بعمليات معقدة باستخدام مصورة مجموعة من عدة متبرعين، ويفضل في معظم الحالات نقل مكونات الدم أو منتجات الدم التي يحتاجها المريض أكثر من اللجوء إلى نقل الدم الكامل، وتعدّ هذه الطريقة الأكثر فعالية في الاستفادة من دم المتبرع في ظروف ندرة المصادر، إلى جانب التقليل من مخاطر اختلاطات نقل مكونات دم غير ضرورية إلى المريض.

الدم الكامل Whole Blood:

متوسط حجم الدم المسحوب 470 مل، ويضاف 63 مل من مضادات التخثر، ويحفظ الدم بدرجة حرارة 4° خارج الجسم مدة 5 أسابيع، وتبقى 70% من الكريات الحمر طبيعية خلال هذه الفترة، ونادراً ما يستخدم نقل الدم الكامل في حالات فقد الدم الحاد، وتعدّ ركازة الكريات أو ركازة الكريات الحمر إضافة إلى المحاليل البلورية أو الغروانية بديلاً مقبولاً.

الكريات الحمر المجموعة Packed red cells:

يُزال 200-250 مل من المصورة من الدم الكامل كي تُجمّد بشكل بلازما طازجة مجمدة أو تعالج بطريقة أخرى.

ركازة الكريات الحمر Red cell concentrates:

تزال كل المصورة عملياً، وتستبدل بـ 100 مل من المحاليل الإضافية مثل SAG-M الذي يتألف من كلور الصوديوم والأدينين والغلوكوز

والمانيتول، ويبلغ الهيماتوكريت الوسطى 0.65 ، إلا أن اللزوجة تنخفض بسبب عدم وجود بروتينات المصورة في السوائل الإضافية، وهذا يسمح بالإعطاء السريع عند الضرورة.

ركازات الكريات الحمر المنزوعة الكريات البيض والصفائح:

تحضر بنزع الكريات البيض والصفائح، وهي مفيدة للوقاية من الارتكاسات الحموية لدى المرضى الذين سبق أن تعرضوا لهذه الارتكاسات، وكذلك لدى المرشحين لنقل دم متكرر كالمصابين بأمراض دموية.

ركازات الكريات الحمر المنزوعة كريات البيض

:Leucocyt-depleted red cell concentrates

تحضر عادة بالفلتر (الترشيح)، وتستخدم لمنع ارتكاسات التمنيع الإسوي لمستضدات الكريات البيض كما هو الحال لدى مرضى فقر الدم اللامنع المرشحين لعملية زرع نقي.

ركازة الكريات الحمر المغسولة :Washed red cell concentrates

تحضر من الكريات الحمر المعلقة في محلول ملحي بوساطة فاصلة كريات تزيل كل آثار الدم ما عدا القليل من بروتينات البلازما، وتستخدم لدى المرضى الذين يطورون تفاعلات شروية أو ارتكاسات تأقية.

ركازات الصفائح :Platelet concentrates

تحضر من الدم الكامل بإجراء التثقيب أو عبر فصد ذاتي لصفائح متبرع وحيد باستعمال فاصلات الخلايا، ويمكن أن تحفظ مدة تصل حتى ٥ أيام بدرجة حرارة 22°، وتستخدم لمعالجة النزوف لدى مرضى نقص الصفائح الشديد، وللوقاية من النزف لدى مرضى قصور النقي.

ركازات المحببات :Granulocyte concentrates

تحضر من متبرع وحيد باستخدام فاصلة الخلايا، وتستخدم لدى المرضى المصابين بنقص كريات بيض شديد مع دليل على وجود خمج جرثومي وفشل العلاج بالصادات، وقد ندر استخدامها حالياً.

البلازما الطازجة المجمدة **Fresh frozen plasma**:

تحضّر بتجميد البلازما من وحدة دم وحيدة بالدرجة -30° خلال ست ساعات من التبرع، ويبلغ الحجم تقريباً 200 مل تقريباً، والبلازما الطازجة المجمدة تحتوي كافة عوامل التخثر الموجودة في البلازما الطازجة، وتستخدم لتعويض عوامل التخثر في حال عوز عوامل التخثر المكتسب.

الرسابة القرية **Cryoprecipitate**:

تشتق بجعل المصورة المجمدة المأخوذة من متبرع وحيد تذوب بدرجة حرارة 4-8°، ثم تزال المادة الطافية، ويبلغ الحجم المتبقي زهاء 20 مل تخزن بدرجة حرارة -18°، وتحتوي العامل الثامن وعامل فون ويلبراند والفيبرينوجين، ولم تعد تُستخدم عند مرضى الناعور أو مرضى فون ويلبراند حالياً بسبب الخطورة العالية لانتقال الأخماج الفيروسية مقارنة مع نقل ركازات عوامل التخثر.

ركازات العامل الثامن والتاسع **Factor VIII and IX concentrates**:

مستحضرات مجففة مجمدة لعوامل تخثر محددة تحضّر من تجمعات بلازمية واسعة، وتستخدم في معالجة الناعور وداء فون ويلبراند. **High purity products**: تحضر باستخدام وسائل التنقية المتضمنة أعمدة الاستشراب أو تبادل الأضداد وحيدة النسيلة أو تبادل الأيونات.

تحضر المنتجات متوسطة النقاوة بطريقة التجزيء التقليدية، وتستخدم المذيبات والمنظفات والمعالجة بالحرارة لتقليل الفعالية الفيروسية، وتفضل المنتجات عالية النقاوة على المنتجات متوسطة النقاوة على الرغم من كلفتها العالية لأنها أكثر أماناً، ويعدّ العامل الثامن المأشوب بديلاً آخر، لكنه أبهظ

ثمناً من المنتجات عالية النقاوة.

الألبومين Albumin: يوجد للألبومين مستحضران:

● محلول الألبومين البشري 4.5%، وقد سمي سابقاً جزء البروتين المصوري (Plasma protein fraction (PPF)، ويحتوي 45 غ/ل⁻¹ من الألبومين و 160 مليمول/ل⁻¹ من الصوديوم، ويحضّر في قوارير تحتوي 50 أو 100 أو 250 أو 500 مل.

● محلول الألبومين البشري 20%، وقد سمي سابقاً الألبومين فقير الملح 'salt poor' albumin، ويحتوي 200 غ/ل⁻¹ ألبومين تقريباً و 130 مليمول/ل⁻¹ من الصوديوم، ويحضّر في قوارير تحتوي 50 أو 100 مل.

تُعدّ محاليل الألبومين البشرية سوائل غير مناسبة لتعويض نقص الحجم الحاد أو لمعالجة الصدمة عموماً؛ فهي ليست أكثر فعالية من المحاليل الغروانية التركيبية مثل الـ Polygelatins (Gelfucin) أو نشا الهيدروكسي إيتيل Haemaccel، ولكن يحسن استخدام محاليل الألبومين لتعويض ومعالجة نقص ألبومين الدم الحاد الشديد وكسائل تعويضي في تبديل المصورة، ويفيد محلول الألبومين 20% لدى مرضى المتلازمة الكلوية ومرض الكبد الذين لديهم فرط حمل شديد معند على المدرات، ويجب ألا تستعمل محاليل الألبومين عند المصابين بداء كلوي مزمن أو سوء تغذية أو داء كبدي مزمن.

الغلوبولين المناعي السوي Normal immunoglobulin:

يحضر من البلازما السوية، ويستخدم لدى المرضى المصابين بنقص غاما غلوبولين الدم لمنع حدوث الأخماج، كذلك يطبق في مرضى نقص الصفائح المناعي.

غلوبولينات مناعية نوعية Specific immunoglobulins :

تُستخلص من متبرعين لديهم عيارات أضداد نوعية عالية، وتوجد عدة مستحضرات كمضاد التهاب الكبد B ومضاد الحماق المنطقي و Anti-D.

المصطلحات العلمية

A

Anaemia	فقر الدم
Anaemia of chronic diseases	فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة
Aplastic anaemia	فقر الدم اللاتنسجي
Acquired haemolytic anaemia	فاقات الدم الانحلالية المكتسبة
Autoimmune haemolytic anaemia	فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي
Alloimmune haemolytic anaemia	فقر الدم الانحلالي إسوي المناعة
Acute leukemia	الابيضاضات الحادة
Acute myelogenous leukemia	الابيضاض النقوي الحاد
Acute lymphoblastic leukemia	الابيضاض اللمفاوي الحاد
Anti-tumour drugs	الأدوية المضادة للأورام
Autoimmune thrombocytopenic purpura	فرغرية نقص الصفيحات المناعية الذاتية
Acquired coagulation disorders	اضطرابات التخثر المكتسبة

B

Basophils	الأسسات
Bone marrow Transplantation	زرع النقي

Blood transfusion

نقل الدم

Bleeding disorders

الاضطرابات النزفية

Blood components and
blood products

مكونات الدم ومنتجاته

C

Complications of blood
transfusion

اختلاطات نقل الدم

Chronic leukemias

الابيضاضات المزمنة

Chronic myeloid leukemia

الابيضاض النقوي المزمن

Chronic lymphocytic
leukemia

الابيضاض اللمفاوي المزمن

D

Drug-induced haemolytic
anaemia

فقر الدم الانحلالي دوائي المنشأ

Disseminated intravascular
coagulation

التخثر المنتشر داخل الأوعية

E

Erythropoiesis

تكون الكريات الحمر

Eosinophils

الحمضات

Essential thrombocythemia

فرط الصفيحات الأساسي

Excessive fibrinolysis

انحلال الفيبرين الشديد

F

Folic acid deficiency

عوز حمض الفوليك

G

G6PD deficiency

عوز خميرة غليكوز ٦ فسفات نازعة

الهيدروجين (الفوال)

H

Haematopoiesis

تكون الدم

Haemolytic anaemia
Hereditary spherocytosis
Hereditary elliptocytosis
Haemoglobin
abnormalities
Hypereosinophilia
Hairy cell leukemia
Hodgkin's disease
Haemostasis
Hereditary coagulation
Disorders
Haemophilia A
Haemophilia B
Henoch-schonlein purpura
Iron deficiency anaemia
Inherited haemolytic
anaemia
Infectious mononucleosis
Inhibitors of coagulation
Lymphocytes
Leukemias
Lymphomas

قر الدم الانحلالي
كور الكريات الحمر الوراثي
داء الكريات الأهلجية الوراثي
فاقات الدم الانحالية الناجمة عن
شذوذات الخضاب
فرط الحمضات
الابيضاض بالخلايا المشعرة
داء هودجكن
الإرقاء البدئي
اضطرابات التخثر الخلقية
عوز العامل الثامن
عوز العامل التاسع
فرغرية هينوخ شونلاين

I

عوز الحديد
فاقات الدم الانحالية الخلقية
داء وحيدات النوى الخمجي
مثبطات التخثر

L

اللمفاويات
الابيضاضات
اللمفومات

Vit B12 deficiency and
Pernicious anaemia

عوز الفيتامين B12 وفقر الدم الوبيل

Vascular disorders

الاضطرابات الوعائية

Von willbrand disease

داء فون وليبران

Vitamin K deficiency

عوز الفيتامين K

W

Waldenstrome
macroglobulinaemia

داء والدنستروم

المراجع References

- 1 -A.Victor Hoffbrand . Hematology , lymphoma ,Clinical Cytochemistry .2005.
- 2 - Alexander FE, Freeland J,et al : Hematology , 2003 .
- 3 -Bruno varet le livre de l' Interne Hématologie, Hodgkin's lymphome, paris- 2003 .
- 4- C.Ferme' et al. He'matologie Maligne, pratique clinique et therapeutique. Paris.2000
- 5- Dacie and lewis . practical Hematology.churchill Elsevier. 2006.
- 6-Handin lux stossel. Blood principles and practice of Hematology. Lippincott. Philadelphia. 1995
- 7-Lippincot Williams et al ,clinical Hematology , Philadelphia , 2005
- 8- Martin Dunitz , text Book of malignant Hematology , UK 1999
- 9-Masson d' Abre`g`e ,d' Hematologie, Paris- 2005 .
- 10 -R.J.Flemans .Atlas of hematological cytology. 2d edition , 1990 .
- 11-Veroniqu.l Leucemie aigue lymphblastique de l adulte et chimiotherapie , Hematologie Francaise , V4, 1998 .
- 12-Lichtman. HEMATOLOGY . Williams. USA, 2006 .
- 13 -Wintrobés. Clinical Hematology , coagulation and bleeding disorders ,10 th Edition , 1999, 475 .
- 14 -Wintrobés. Clinical Hematology,11 the Edition , 2004 .

المراجع العربية :

- ١- كتاب أمراض الدم للأساتذة: حمودة، أبازيد، جامعة دمشق ٢٠٠٠.
- ٢- محاضرات بأمراض الدم لكل من الأساتذة: سهام سليمان، أمين سليمان، آصف ديوب، غسان عزيز، موفق نوفل، عبير قدار.

اللجنة العلمية:

- الأستاذ الدكتور: عدنان سومان
- الأستاذة الدكتورة: سهام سليمان
- الأستاذ الدكتور: محمود باكير

المدقق اللغوي: الدكتورة عاطفة فيصل

حقوق الترجمة والطبع والنشر محفوظة لمديرية الكتب والمطبوعات الجامعية



