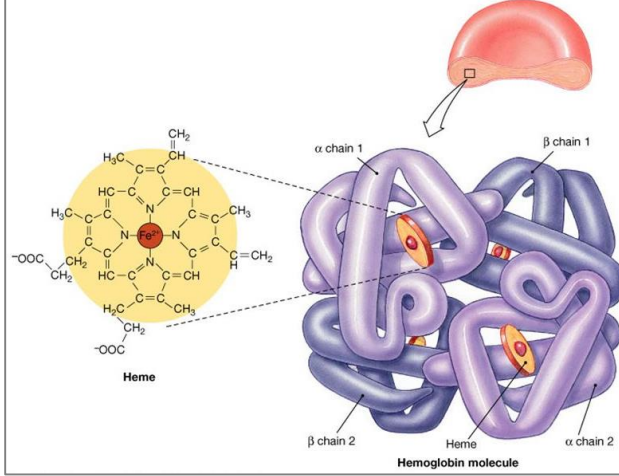


3-اضطرابات الخضاب الوراثية

Hereditary Hemoglobin Disorders

اضطرابات الخضاب الوراثية أو اعتلالات الخضاب Hemoglobinopathies:



مجموعة من المتلازمات السريرية الوراثية والتي تنتج عن اضطراب في اصطناع الهيموغلوبين، وتصنف ضمن ثلاث مجموعات رئيسية:

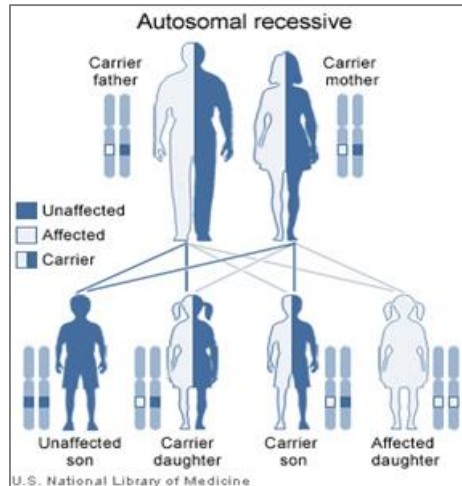
1- العجز عن تركيب واحد أو أكثر من سلاسل الغلوبين بالمعدل الطبيعي، كما هو الحال في التلاسيما.

2- خلل بنيوي في سلاسل الهيموغلوبين مثل الخضاب المنجلي HbS.

3- العجز عن إكمال التحول الطبيعي عند حديثي الولادة من الخضاب الجنيني (HbF) إلى الخضاب الكهلي (HbA)، وهي تشكل بدورها مجموعة من الاضطرابات التي يشار إليها بالبقاء الوراثي للخضاب Hb F (Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin : (HPFH).

يمكن أن نجد تشاركا بين أكثر من نوع من هذه الاضطرابات عند الشخص الواحد.

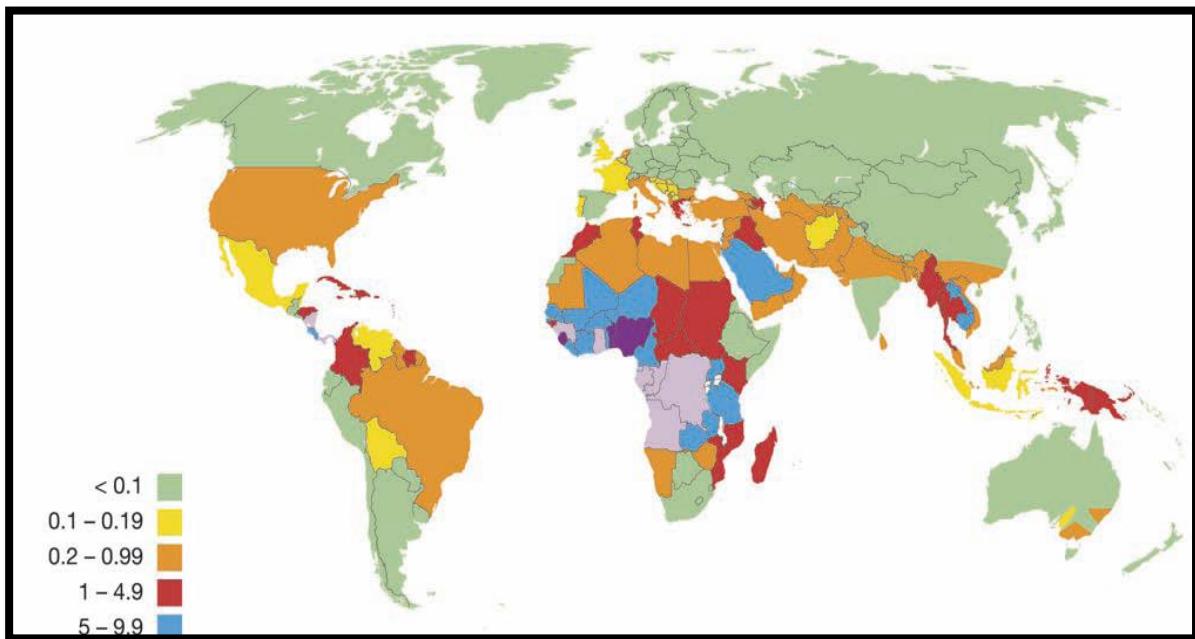
تتميز هذه الأمراض بانتقالها كصفات جسمية صاغرة Autosomal Recessive، لذلك عندما يكون كلا الوالدين من النمط متخالف الأمشاج Heterozygotes فإن الاحتمالات الوراثية للأولاد هي: 25% أصحاء، 25% مصابون، و 50% حملة لهذا المرض.



التوزع والانتشار:

إن اضطرابات الخضاب هي واحدة من أكثر الأمراض البشرية أحادية المورثة monogenic انتشاراً حول العالم، حيث يقدر أن 7% من سكان العالم يحملون طفرة ضمن مورثة الغلوبين وهي تورث في معظم الأحيان كصفة جسدية متنحية.

تم حديثاً توصيف أكثر من 700 تغير بنيوي وتلاسيماً لجزيئة الخضاب، حيث أشارت منظمة الصحة العالمية WHO : World Health Organization وفق إحصائيات عام 2008 أنه يولد أكثر من نصف مليون طفل مصاب سنوياً بأحد أنماط اعتلالات الخضاب.



النسبة المئوية المختلفة لانتشار اضطرابات الخضاب في العالم وفق WHO

1- التلاسيميا¹Thalassemia:

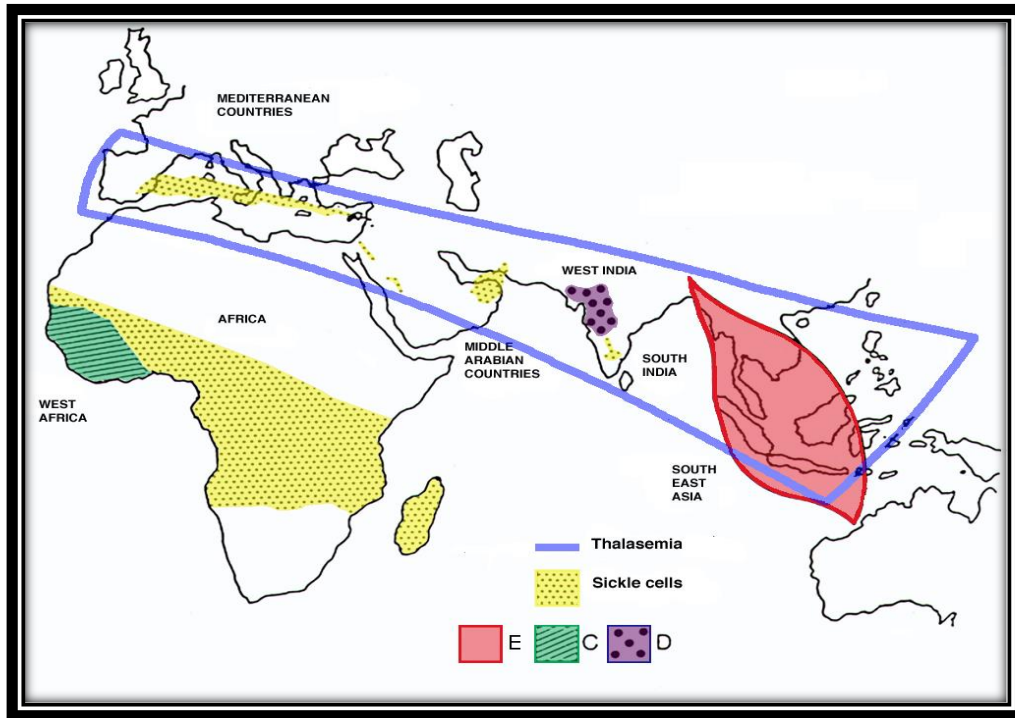
هي مجموعة مختلفة من الاضطرابات الدموية الوراثية تتميز بعجز الجسم عن اصطناع جزيئة الهيموغلوبين،

وهذه التأثيرات تؤدي إلى انخفاض معدل تصنيع واحد أو أكثر من سلاسل الغلوبين، وبالتالي تنشأ حالة من عدم التوازن بين نسبة سلاسل الغلوبين والسلاسل المغايرة للسلسلة.

❖ التوزع الجغرافي:

ينتشر المرض بشكل واسع في كافة أنحاء إفريقيا، ومنطقة حوض البحر المتوسط والشرق الأوسط وشبه القارة الهندية وجنوب شرق آسيا، كما تشاهد على نحو متقطع في كل المجموعات العرقية. وكما هو الحال في فقر الدم المنجلي فإنه يتوقع شيوع المرض في المناطق التي كانت موبوءة بالمalaria نظراً لأن حملة التلاسيميا أبدوا حماية من الإصابة بهذا الطفيلي.

كما يقدر أن 50% من حملة التلاسيميا في العالم يوجدون في مناطق جنوب شرق آسيا في حين تضم كل من المنطقتين الأوروبية والأمريكية نسبة تتراوح بين 10-15% من حملة التلاسيميا.



توزع الأنماط المختلفة لاضطرابات الهيموغلوبين في العالم

¹ كانت تدعى سابقاً بفقر دم البحر الأبيض المتوسط.

❖ فيزيولوجياً:

تؤدي المتلازمات السريرية للتلاسيميا إلى:

✓ عدم كفاية إنتاج الهيموغلوبين.

✓ تراكم وحدات الغلوبين بشكل غير المتوازن.

حيث يؤدي السبب الأول إلى نشوء فقر دم ناقص الصباغ ناقص الحجم، بينما يؤدي السبب الآخر إلى إنتاج غير فعال للكريات الحمراء وفقر دم انحلالي.

❖ التصنيف:

تصنف التلاسيميا إلى مجموعات اعتماداً على سلسلة الغلوبين التي حدث خلل أو عجز في اصطناعها، فهي إما ألفا α أو بيتا β أو دلتا δ أو دلتا بيتا $\delta\beta$ أو غاما دلتا بيتا $\gamma\delta\beta$ وذلك بسبب انخفاض إنتاج السلاسل α أو β أو δ أو $\beta+\delta$ أو $\beta+\delta+\gamma$ على التوالي. ولكن الأنماط الأكثر مشاهدة هي:

● التلاسيميا بيتا: β -Thalassemia

● التلاسيميا ألفا: α -Thalassemia

حيث تحدث الأنماط الأخرى بمعدلات أقل وعند بعض المجتمعات.

التلاسيميا بيتا β -Thalassemia :

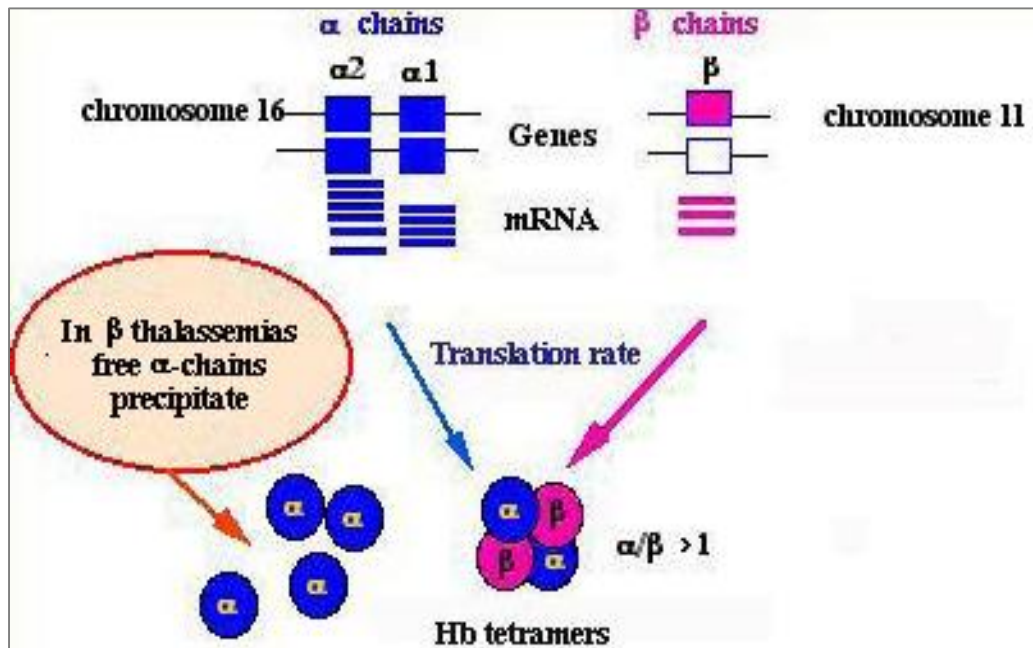
اضطراب دموي وراثي شائع ينتج عن خلل في تعبير المورثات المسؤولة عن إنتاج سلاسل الغلوبين بيتا، حيث يؤدي انخفاض إنتاج هذه السلاسل إلى حالة من عدم التوازن في اصطناع سلاسل الغلوبين.

❖ التوزيع الجغرافي:

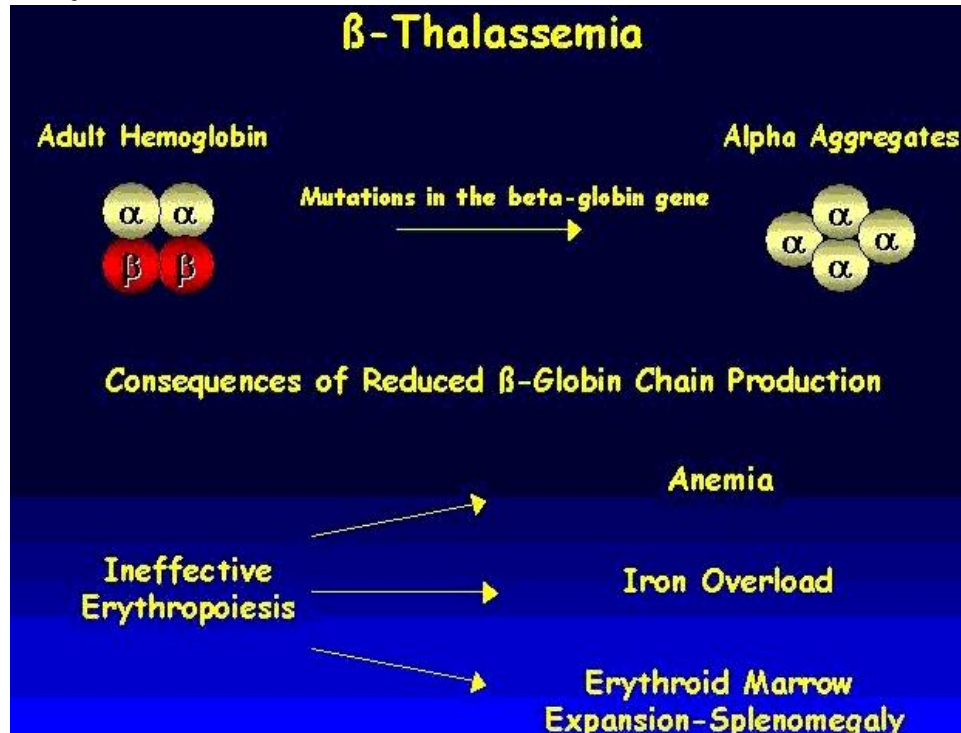
تشاهد التلاسيميا بيتا ضمن مجموعات عرقية مختلفة في إفريقيا وشمال أوروبا والشرق الأوسط ومناطق المحيط الهادي وجنوب شرق آسيا، حيث يقدر أن 3-8% من الأمريكيين من أصل إيطالي أو يوناني و0.5% من الأمريكيين السود يحملون مورثة التلاسيميا بيتا.

❖ الفيزيولوجيا المرضية للتلاسيما بيتا:

تعود الفيزيولوجيا المرضية للتلاسيما بيتا بالدرجة الأولى إلى انخفاض إنتاج السلاسل بيتا وبالتالي عدم التوازن بين مقدار السلاسل β المتشكلة ومقدار السلاسل الأخرى المغايرة لبيتا². يؤدي التراكم الشديد في السلاسل ألفا الحرة إلى أذية تأكسدية للغشاء، متسبباً في تحطم سلائف الكريات الحمراء غير الناضجة داخل النقي، وتكون دم غير فعال، وأخيراً حدوث الموت الخلوي المبرمج. كما يؤدي انخفاض إنتاج السلاسل β إلى انخفاض كمية الخضاب الكهلي HbA في الكرية الحمراء وبالمقابل يزداد مقدار الخضاب الجنيني HbF المتشكل (والذي يتميز بألفته الشديدة للأكسجين وإحداثه لحالة نقص أكسجة نسيجية). بالإضافة إلى ما سبق يؤدي التحطم الزائد للكريات الحمراء إلى ترسب الحديد في الأنسجة.

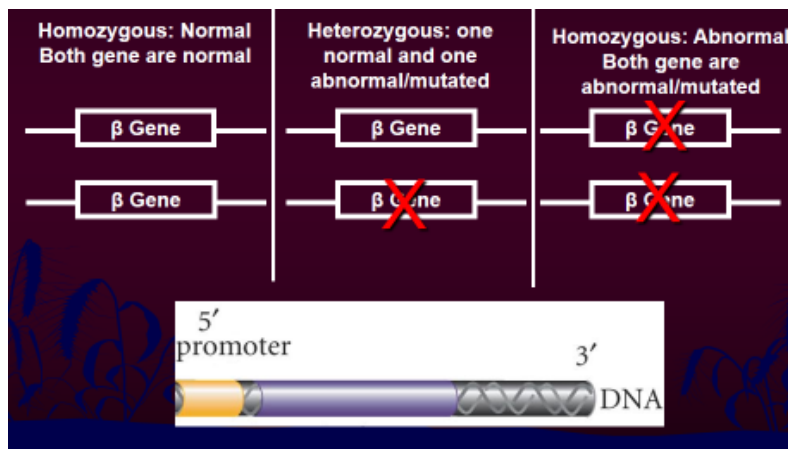


² في الحالة الطبيعية تكون نسبة السلاسل β المتشكلة والسلاسل α هي 1:1.



❖ وراثياً:

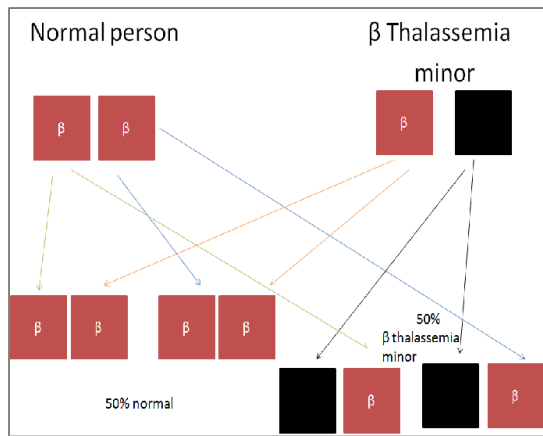
تنجم التلاسيميا بيتا والاضطرابات المتعلقة بها عن أنماط مختلفة من الطفرات، إذ وصفت أكثر من 200 طفرة مسؤولة عن إحداث التلاسيميا بيتا، ولكن هذه الطفرات في معظمها هي طفرات نقطية point mutation ضمن مورثة الغلوبين بيتا على الصبغي 11، مع بضع أنماط من طفرات الحذف الكبيرة large deletion.



❖ التصنيف:

على الرغم من أن الاختلافات المهمة في الأنماط الظاهرية للتلاسيميا بيتا تعتمد على عوامل عدة من بينها طبيعة الطفرة المتسببة بالمرض إلا أن حالات التلاسيميا بيتا تقسم عادة إلى الخلة والمرض.

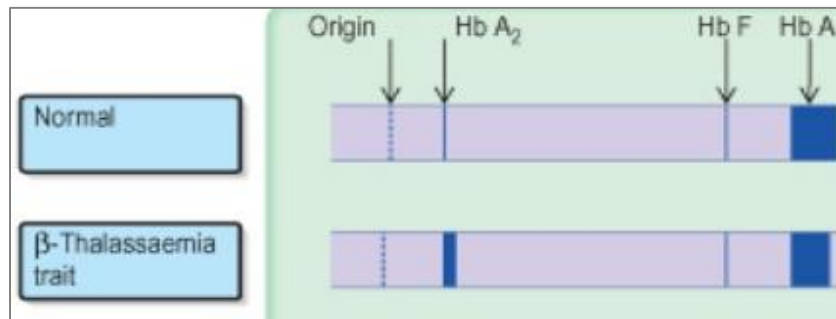
التلاسيميا بيتا الصغرى β -Thalassemia Minor



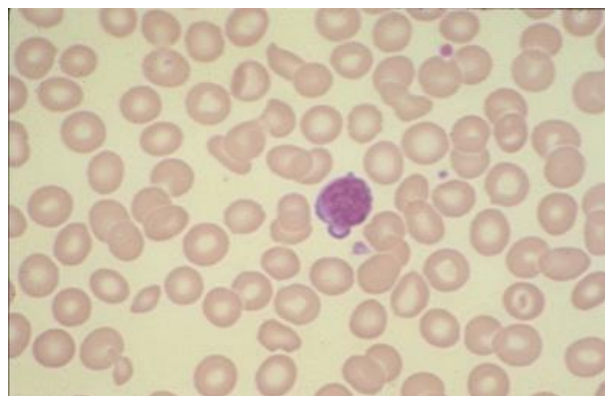
تدعى أيضاً بخلة التلاسيميا بيتا β -Thalassemia Trait، وهي حالة شائعة في مناطق مختلفة من العالم.

تنجم التلاسيميا بيتا الصغرى عن خلل يصيب إحدى مورثتي الغلوبين بيتا على الصبغي 11 مما يؤدي إلى انخفاض في كمية الخضاب HbA وارتفاع طفيف في HbF و HbA₂. عادة ما تكون التلاسيميا بيتا الصغرى لا عرضية، تتميز بفقر دم معتدل الشدة مع صورة دموية صغيرة الكريات

ناقصة الصباغ، يختلط تشخيصها في كثير من الأحيان مع فقر الدم بعوز الحديد، لكن ارتفاع قيمة HbA₂ في مخطط الرحلان الكهربائي للخضاب يعتبر العامل المؤكد لتشخيص التلاسيميا بيتا الصغرى.



مخطط الرحلان الكهربائي



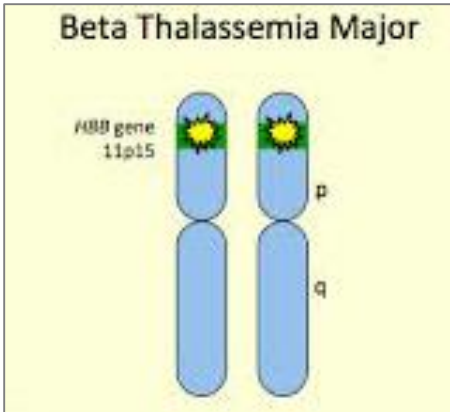
اللطخة المحيطية للتلاسيميا بيتا الصغرى

التلاسيميا بيتا الكبرى β -Thalassemia Major:

تدعى بفقر دم كولي Cooley's anemia، وهي أول حالة من متلازمات التلاسيميا المدروسة حيث وصفت

للمرة الأولى من قبل العالم Cooley في مدينة Detroit عام 1925 في الولايات المتحدة الأمريكية كضخامة طحالية مترافقة بفقر دم وتبدلات عظمية مختلفة عند الأطفال.

تتجم التلاسيميا بيتا الكبرى عن خلل في كلا المورثتين المسؤولين عن إنتاج السلاسل بيتا.



• سريراً:

تعرف التلاسيميا بيتا الكبرى حالياً بأنها أكثر أنواع اضطرابات الخضاب شدة، تبدأ أعراضها السريرية بالظهور بعد الشهر السادس من العمر ويمكن تلخيص أهم تظاهرات المرض كما يلي:

1- تأخر في التطور الجسمي والجنسي.

2- تبدلات عظمية مختلفة بسبب فرط نشاط النقي أهمها:

• تبارز الوجنتين (السحنة السنجابية؛ تضخم الفك العلوي وتبارز العظم الجبهي والجداري) واتساع

المسافة بين الصفائح العظمية للجمجمة.

• ظهور منظر الشعر أو الفرشاة أو وبر القنفذ في الصورة الشعاعية للجمجمة.



3- ضخامة طحالية قد تكون عرطلة وتسبب أعراضاً انضغاطية.

4- ضخامة قلبية بسبب فقر الدم المزمن.

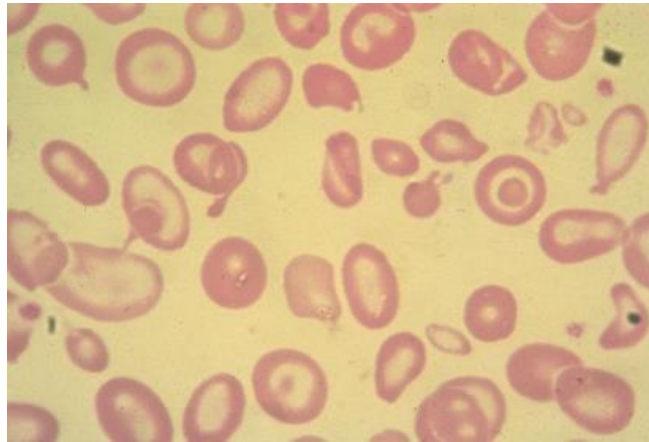
5- مضاعفات مختلفة منها:

- تشكل الحصيات الصفراوية بسبب زيادة البيليروبين الناجم عن التحطم المزمن للكريات الحمراء.
- تراكم الحديد في الأنسجة وتبعاته المختلفة على كل نسيج (يؤدي ترسب الحديد في البنكرياس إلى الداء السكري، أما الترسيب في الكبد فيؤدي إلى تليفه.....).

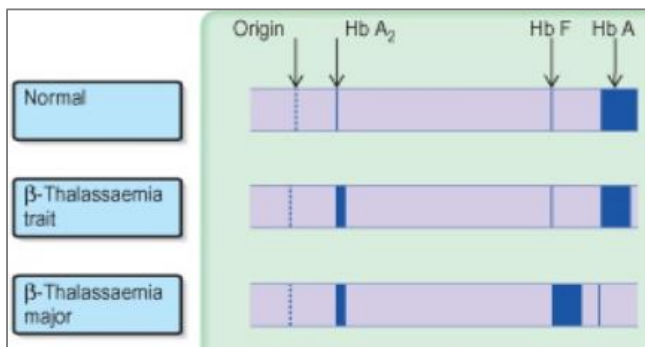
❖ مخبرياً:

إن من أهم العلامات المخبرية التي تشاهد في التلاسيميا بيتا الكبرى هي:

- 1- تناقص الخضاب الدموي (3-4g/dL) مع تناقص في المشعرات الدموية MCHC،MCH،MCV .
- 2- تبدي اللطاخة الدموية المحيطية كريات حمراء صغيرة الحجم ناقصة الصباغ مع وجود بعض الكريات الحمراء الهدفية بالإضافة إلى شذوذات أخرى في الكريات الحمراء.



اللطاخة المحيطية للتلاسيميا بيتا الكبرى



3- زيادة معتدلة في الشبكيات.

4- ارتفاع البيليروبين غير المباشر.

5- ارتفاع حديد المصل والفيريتين.

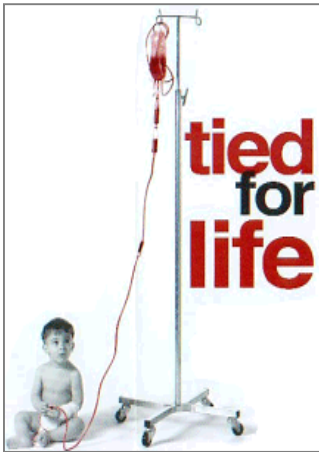
6- يبدي الرحلان الكهربائي للخضاب: ارتفاع شديد في

الخضاب الجنيني HbF = 80-95%، $HbA_2 < 6\%$ ،

HbA: 0-1%.

7- يعتمد التشخيص المؤكد على تحليل الـ DNA.

المعالجة:



نظراً لكون التلاسيميا بيتا الكبرى تتسبب بفقر دم شديد مزمن لهذا فإن معالجته تقوم على:

1- نقل ركازة كريات حمراء مغسولة وذلك للحفاظ على مستويات مقبولة من الهيموغلوبين، (تكرر هذه العملية كل 20-30 يوم) لمكافحة فقر الدم الشديد وبهذا يمكن التخفيف من أعراض نقص النمو وتأخر البلوغ وتجنب التشوهات العظمية وفرط نشاط الطحال.

2- استئصال الطحال بهدف إنقاص الحاجة لنقل الدم.

3- استئصال الحديد (يستخدم عادة مركب Desferoxamin (SC، IM، IV) لتجنب حدوث فرط حمل الحديد وإبقائه ضمن الحدود الطبيعية والحيلولة دون ترسيبه في الأنسجة.

4- زرع النقي: وهو العلاج الشافي ويتم ذلك بنقل نقي العظم من شخص سليم ومتطابق نسيجياً مع المريض.

5- ساهم التشخيص المبكر لحملة التلاسيميا بيتا عند الأفراد المقبلين على الزواج في التخفيف من ولادة أطفال مصابين بالتلاسيميا ألفا الكبرى.



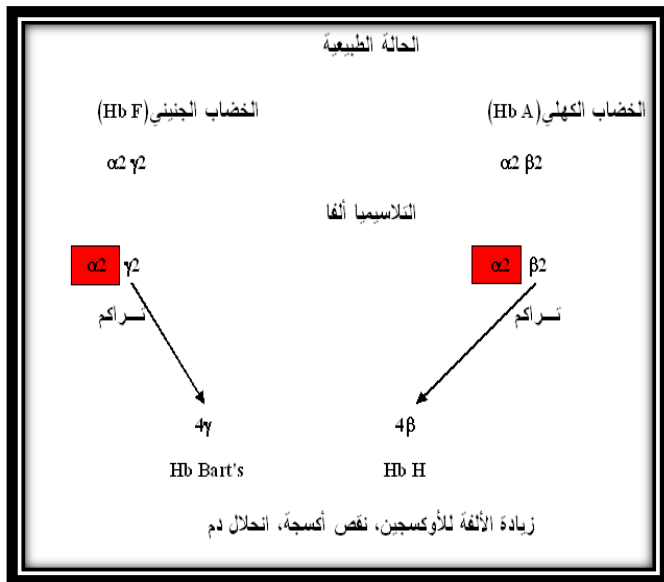
التلاسيميا ألفا: α -Thalassemia:

هي مجموعة من الاضطرابات الجسمية الصاغرة الناتجة عن نقص أو غياب في إنتاج سلاسل الغلوبين ألفا الضرورية لتشكيل الخضابات السوية.

❖ التوزع الجغرافي:

تعد التلاسيميا ألفا من عيوب الهيموغلوبين الوراثية Hereditary of Hemoglobinopathies الأكثر شيوعاً في العالم، فهي واسعة الانتشار في إفريقيا وجنوب غرب آسيا، والفلبين والصين وبعض دول البحر الأبيض المتوسط والدول العربية كالمملكة العربية السعودية، كما أظهرت دراسة لشبكة الأبحاث التلاسيميا السريرية Thalassaemia Clinical Research Network :TCRN أن 85% من المصابين بالتلاسيميا ألفا هم آسيويون.

❖ الفيزيولوجيا المرضية للتلاسيميا ألفا:



تتميز التلاسيميا ألفا بنقص إنتاج سلاسل الغلوبين ألفا مما يؤدي إلى اضطرابات دموية تعكس شدة الخلل الوراثي، ويتعلق ظهور الأعراض السريرية فيها بعدم كفاية إنتاج سلاسل الهيموغلوبين، وتراكم وحدات الغلوبين بيتا و/أو غاما. تشكل وحدات الغلوبين بيتا المترجمة الخضاب H (4 β) في حين يتشكل الخضاب Bart's (4 γ) من تراكم الوحدات غاما، إن الخضاب H و الخضاب Bart's هي عبارة عن جزيئات رباعية البنية غير ثابتة، تترسب داخل الأرومات والكريات الدموية الحمراء مؤدية إلى انحلالها.

في الحالة الطبيعية يمتلك الفرد مورثتي غلوبين (α_1) و (α_2) تتوضعان على كل نسخة للصبغي 16 ويعبر عن ذلك بالنمط الوراثي $\alpha_2\alpha_1/\alpha_2\alpha_1$ ، تتطابق كل من (α_1) و (α_2) بالتتالي الوراثي بنسبة تتجاوز 96%، وبالرغم من ذلك فإن المورثة α_2 تعد مسؤولة عن إنتاج 75% من السلاسل ألفا، ولهذا السبب وبناءً على ما ذكر فإن درجة النقص في إنتاج السلاسل ألفا يعتمد على نمط الخلل الوراثي (خبن deletion أو طفرة mutation) وعدد المورثات ألفا المصابة، وأخيراً فيما إذا كانت الإصابة بالمورثة α_2 أو α_1 .

❖ وراثياً

هناك نمطان من الاضطراب الوراثي في التلاسيميا ألفا، الأول يتميز بغياب مورثتي ألفا $\alpha^{0}(-/-)$ والثاني بغياب مورثة ألفا واحدة فقط إما بالخبن $(-\alpha/)$ أو بالطفرة $(\alpha\alpha^T/)$ ، يشير الحرف T هنا إلى الجينة ألفا المصابة بالطفرة وليس بالحذف وهذا مختلف من الناحية الوراثية. تعود 95% من حالات التلاسيميا ألفا إلى حذف في الجينات α_1 و α_2 ، في حين تكون الطفرات النقطية وطفرات المنطقة المنظمة نادرة نسبياً.

تمتلك التلاسيميا ألفا الناجمة عن طفرات غير حذفية تأثيرات أكثر شدة على عملية التعبير المورثي والنمط الدموي الظاهري من التلاسيميا ألفا الناجمة عن حذف لمورثات مفردة للغلوبين ألفا، إذ أن معظم الطفرات غير الحذفية تصيب α_2 والتي يتم نسخها والتعبير عنها بمستويات أعلى من المورثة α_1 ، بالإضافة إلى ذلك فإنه يزداد التعبير ونسخ المورثة α_1 عندما تغيب المورثة α_2 بسبب الحذف في حين لا تحدث زيادة في نسخ α_1 للتعويض عن غياب فعالية المورثة α_2 والتي تعطلت بالطفرة.

❖ التصنيف:

تتألف متلازمات التلاسيميا ألفا سريرياً من أربعة أنماط:

- 1- الحامل الصامت Silent Carrier.
- 2- خلة التلاسيميا ألفا أو التلاسيميا ألفا الصغرى α -Thalassemia Trait أو α -Thalassemia Minor.
- 3- داء الهيموغلوبين H: Hemoglobin H Disease.
- 4- الخرب الجنيني Hydrops Fetalis.

الأنماط الظاهرية والمظاهر السريرية للتلاسيميا ألفا

وجود مرض سريري Clinical disease	الوراثيات Genetics	تسميات أخرى Other nomenclature	الاسم الشائع Common name
لا	طفرة تؤثر على مورثة غلوبين ألفا مفردة على نسخة وحيدة للصبغي 16	α^+ -thalassemia heterozygote α -thalassemia-2 heterozygote	الحامل الصامت Silent Carrier - $\alpha/\alpha\alpha$
لا	حذف لمورثة غلوبين ألفا مفردة على نسختي الصبغي 16	α^+ -thalassemia trait α -thalassemia-2 homozygote trans α -thalassemia trait	خلّة التلاسيميا ألفا أو التلاسيميا ألفا الصغرى α -Thalassemia Trait α -Thalassemia Minor - $\alpha/-\alpha$
لا	حذف لمورثتي الغلوبين ألفا على نسخة وحيدة للصبغي 16	α^0 -Thalassemia trait α -thalassemia-1 heterozygote cis α -thalassemia trait	خلّة التلاسيميا ألفا أو التلاسيميا ألفا الصغرى α -Thalassemia Trait أو α -Thalassemia Minor --/ $\alpha\alpha$
متغير	حذف لمورثتي الغلوبين ألفا على نسخة وحيدة للصبغي 16 بالإضافة إلى حذف لمورثة غلوبين ألفا مفردة على النسختة الأخرى للصبغي 16	Compound heterozygote for α^{++} and α^0 -Thalassemia	داء الهيموغلوبين H Hemoglobin H Disease --/ $-\alpha$
نعم	حذف لمورثتي الغلوبين ألفا على كلا نسختي الصبغي 16	α^0 -Thalassemia α -Thalassemia-1-homozygote	التلاسيميا ألفا الكبرى أو الخبز الجنيني مع الخضاب Bart's Alpha-Thalassemia major Hydrops Fetalis with Hb Bart's --/--

1- الحامل الصامت α^+ -Thalassemia

يعرف بـ α^+ -Thalassemia متغايرة الأمشاج، وتنتج عن حذف لمورثة غلوبين ألفا واحدة ($-\alpha/\alpha\alpha$).

❖ التوزيع الجغرافي:

تعد هذه الحالة شائعة في مناطق جنوب شرق آسيا والصين والفلبين، حيث يقدر أن 12% من سكان تايلاند و 11.7% من سكان ماليزيا، و 0.5% من الصينيين و 4,5% من سكان تايوان يحملون النمط الوراثي ($-\alpha/\alpha\alpha$)، في حين يصاب 28% من الأمريكيين السود بهذا النمط من التلاسيميا ألفا.

❖ سريريا:

يعد الحامل الصامت حالة حميدة تكشف صدفة لدى عمليات الدراسة العائلية، فهي لا تبدي أية أعراض سريرية لأن حذف مورثة α واحدة يبقي على ثلاث مورثات α تشرف بدورها على إنتاج السلاسل α .

❖ مخبرياً:

تتضمن الصورة الدموية عند الحامل الصامت قيم تعداد طبيعية مع انخفاض طفيف في قيم الـ MCV والـ MCH.

يلاحظ وجود نسبة ضئيلة من الهيموغلوبين Bart's (1-2%) عند الولادة، ولكن رحلان الخضاب يكون طبيعياً عند البالغ، ولهذا السبب كثيراً ما يختلط تشخيصه مع فقر الدم بعوز الحديد. يعتمد التشخيص المؤكد على تحليل الـ DNA.

2- التلاسيميا ألفا الصغرى: α -Thalassemia Minor

تدعى أيضاً بخلة التلاسيميا ألفا وهي تنجم عن غياب أو حذف مورثتين ألفا متماثلة الأمشاج ($-\alpha/\alpha$) أو α^+ أو متخالفة الأمشاج ($--/\alpha\alpha$) α^0 .

❖ التوزيع الجغرافي:

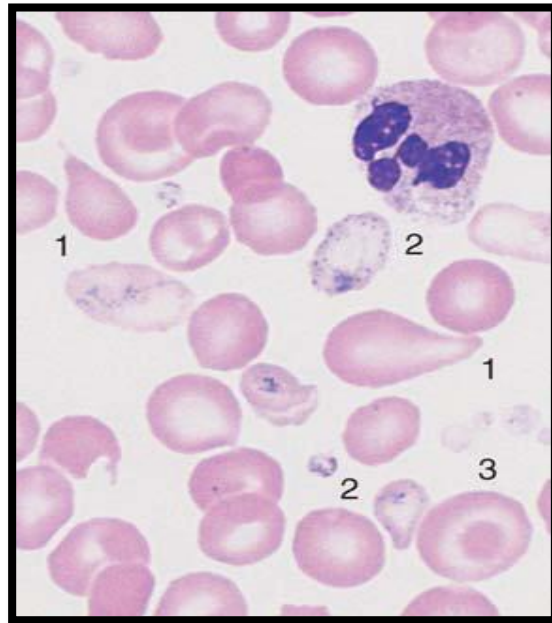
إن خلة التلاسيميا ألفا هي حالة شائعة في دول جنوب شرق آسيا حيث يقدر أن 20-30% من التايلانديين مصابون بها 4.3% منهم يحملون النمط الوراثي ($--/\alpha\alpha$)، كما يحمل 2.5% من الماليزيين و 4.5% من الصينيين و 6.1% من سكان تايوان النمط الوراثي ذاته. تعد التلاسيميا ألفا متماثلة الزوجات ($-\alpha/\alpha$) α^+ شائعة عند الأمريكيين السود بنسبة 3% في حين يعد النمط الوراثي الآخر من التلاسيميا ألفا الصغرى نادراً لديهم.

❖ سريريا:

تتشابه الموجودات السريرية لكلا نمطي التلاسيميا ألفا الصغرى، ويتعذر تمييز كل منهما عن الآخر إلا بتحليل الـ DNA ضمن مخابر خاصة.

❖ مخبرياً:

يتميز المرض بفقر دم بسيط ناقص الحجم والصبغ، كما تنخفض مستويات الهيموغلوبين إلى الحدود الدنيا من المجال المرجعي، ويشكو المريض في بعض الأحيان من فقر دم خفيف مع ارتفاع تعداد الكريات الحمراء إلى $5.5 \times 10^{12}/L$ ، كما يلاحظ بقاء قيم RDW طبيعية أو ارتفاعها بشكل جزئي، تتراوح قيم الهيموغلوبين Bart's بين (2-20%) عند الولادة، كما تظهر دراسة اللطاخة المحيطية وجود كريات حمراء صغيرة مع خلايا هدفية Target cell واختلاف بسيط بالشكل piokilocytes.



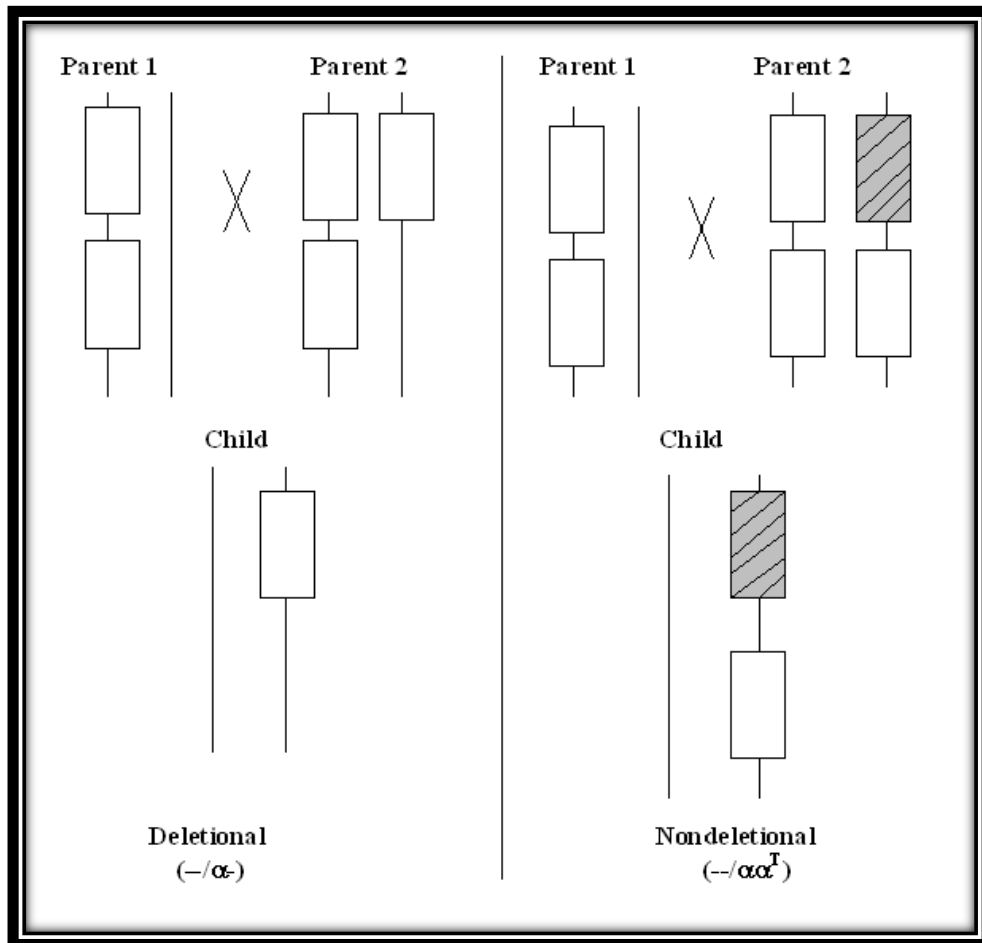
الاختلافات الشكلية للكريات الحمراء في التلاسيميا الصغرى:
1- الاختلاف الشديد بالشكل والحجم 2- الترقطات المحبة للقلوية 3- الخلايا الهدفية

يكون رحلان الخضاب طبيعياً عند البالغ، ولهذا السبب فإن تشخيص المرض يكون من خلال دراسة جيدة للطاخة والمشعرات الدموية، مع نفي الإصابة بخلة التلاسيميا بيتا وفقر الدم بعوز الحديد. ويبقى تحليل الـ DNA هو المشخص الأكيد للمرض.

3- داء الهيموغلوبين H : Hemoglobin H Disease :

هو شكل معتدل الشدة من التلاسيميا ألفا ينجم عن اضطرابات وراثية مختلفة، يعد شائعاً في جنوب شرق آسيا وجنوب الصين، كما يعيش آلاف المصابين بهذا الداء في مناطق الشرق الأوسط وحوض المتوسط وشمال أمريكا.

يمتلك مرضى داء الهيموغلوبين H مورثة غلوبين ألفا وحيدة، حيث ينجم المرض عادة عن حذف لثلاث مورثات غلوبين ألفا، ويعرف هذا النمط من الاضطرابات بداء الهيموغلوبين H الحذفي deletional Hb H disease، في حين يدعى حذف مورثتي الغلوبين ألفا وعدم تفعيل الثالثة بسبب الطفرات -كطفرة Hb Constant Spring أو طفرة Quong Sze- بداء الهيموغلوبين H غير الحذفي nondeletional Hb H disease، والذي يشكل المصابون به حوالي 20% من مجموع مرضى الهيموغلوبين H في جنوب شرق آسيا



طريقة وراثية مختلف أشكال الهيموغلوبين H والتي تشمل الحبن أو الطفرة. يشاهد النمط الوراثي للأبوين في الأعلى، حيث المورثات ألفا السوية عبارة عن مستطيلات فارغة، والمورثات ألفا الطافرة عبارة عن مستطيلات مخططة. يشاهد النمط الوراثي للأولاد في الأسفل

❖ سريراً:

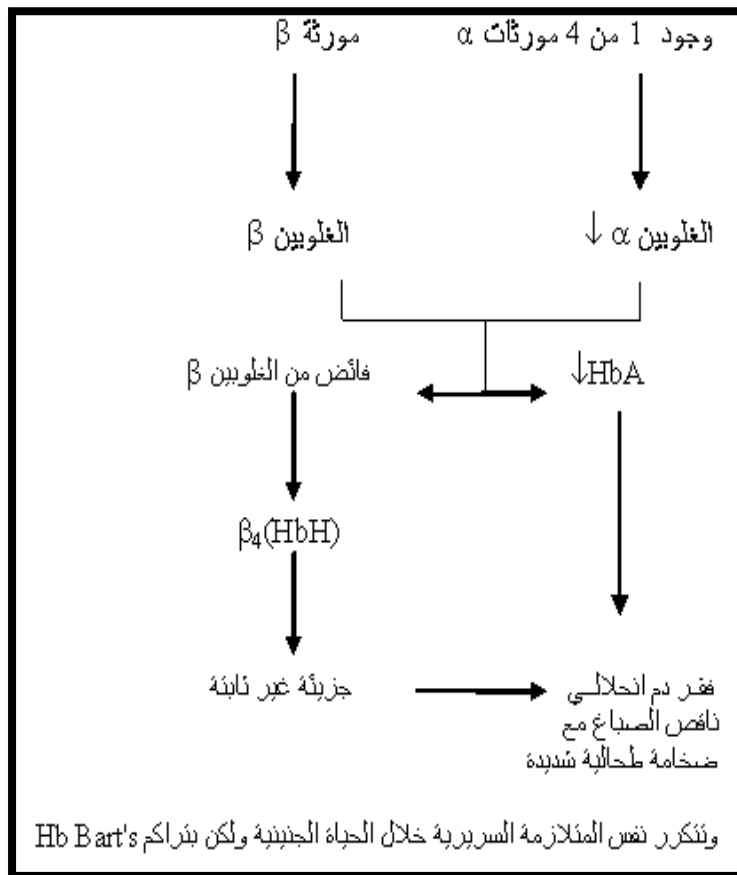
سابقاً كان يعتقد أن هذا المرض لا عرضي، لكن الدراسات الحديثة أثبتت العكس وبينت أن داء الهيموغلوبين H هو اضطراب غير حميد، يعاني معظم المصابون به من فقر دم مع درجة من الضخامة الطحالية. تزيد التغيرات الفيزيولوجية التي تطرأ خلال الحمل من شدة الأعراض السريرية للمرض، وهذا ما يؤثر على نتائج الحمل، حيث أكدت الدراسات أن وجود داء الهيموغلوبين H عند الحوامل يؤدي إلى ارتفاع معدلات الخداجة، وانخفاض وزن المولود مع الحد من تطور الأجنة.

❖ مخبرياً:

يبيد مرضى داء الهيموغلوبين H فقر دم انحلالي معتدل الشدة، وهذا يعود إلى عدم ثبات جزيئة الهيموغلوبين H، مما يؤدي إلى سرعة تحطم الكريات الحمراء في الدوران، كما يلاحظ ميل عند هؤلاء المرضى للانحلال السريع في حال التعرض لنفس الأدوية التي تتسبب في انحلال الدم عند المرضى المصابين بعوز خميرة Glucose-6-Phosphate-Dehydrogenase:G-6-P-D .

الأدوية الواجب تجنبها عند مرضى داء الهيموغلوبين H	
Primaquine* Chloroquine* *Reduced Doses Can Be Given Under Surveillance If Necessary Hydroxychloroquine Sulfate	Antimalarial مضادات الملاريا
Isoniazid Rifampin	Tuberculosis Drugs مضادات السل
Sulfacetamide (Eye Drops) Sulfanilamide Sulfamethoxazole (Gantanol) Sulfapyridine Sulfasalazine (Salicylazosulfapyridine) Sulfisoxazole (Gantrisin) Dapsone	Sulfa Drugs مركبات السلفا
Aspirin* *Acetaminophen Safe As An Alternate Phenacetin* *Moderate Doses Probably Safe Acetanilide	Analgesics مسكنات الألم
Nalidixic Acid (Neggram) Nitrofurantoin (Furadantin) Furazolidone (Furaxone) Chloramphenicol β -Aminosalicylic Acid Ciprofloxacin Doxycycline	Other مضادات جرثومية أخرى Antibacterial
Pyrimethamine	Folic Acid Antagonists ضوادر حمض الفوليك
Vitamin K Analogues* *1mg Menadiol Ok Parenterally Phenazopyridine (Pyridium) Toluidine Blue (A Dye) Methylene Blue (A Dye) Trinitrotoluene (Tnt) Quinidine Gluconate Naphthalene	Miscellaneous مركبات أخرى
Fava Beans الفول	Food الأغذية

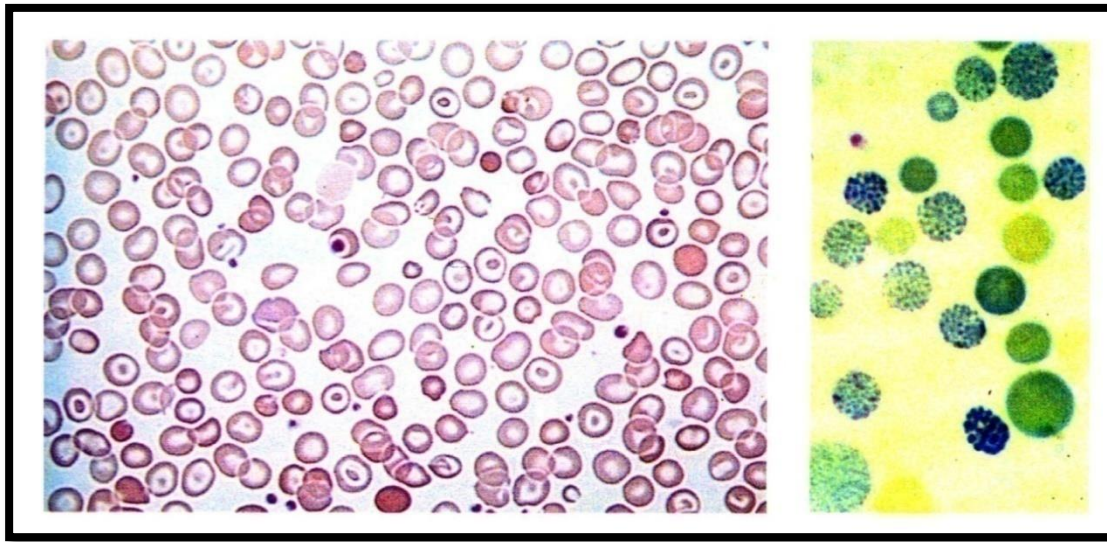
بالإضافة إلى ذلك فإنه يمكن أن تتعرض النوبات الانحلالية بتأثير الحمى والإنتانات والحمل، الأمر الذي يحتم الحاجة لنقل الدم، كما يقود الإنتان بـ Parvovirus B19 إلى نشوء نوبات شديدة من عسر التصنع، إذ يمكن لهذه الحالة أن تسبب تأخراً في النمو خلال مراحل الطفولة مع فرط حمل حديد عند البالغين بغض النظر عن وجود قصة سابقة لنقل دم، وهذا بدوره يمكن أن يتسبب بحدوث أذية كبدية قلبية غدية، ويلخص الشكل التالي الآلية الفيزيولوجية المرضية لداء الهيموغلوبين H.



الفيزيولوجيا المرضية لداء الهيموغلوبين H

تتراوح قيمة الخضاب عند مرضى داء الهيموغلوبين H بين 7-10 g/ dL مع ارتفاع معتدل بالشبكيات Reticulocyte والبيليروبين غير المباشر.

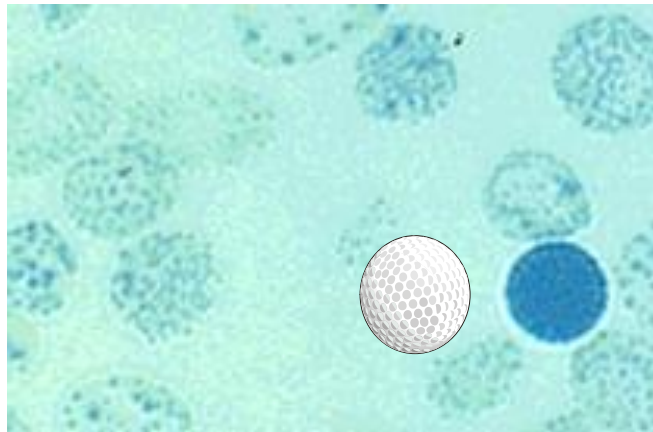
تظهر دراسة اللطاخة المحيطة وجود كريات حمراء صغيرة الحجم ناقصة الصباغ، مع اختلاف هام بالشكل والحجم، كما تظهر مشتملات الهيموغلوبين H ضمن الكريات الحمراء بعد حضنها مع أزرق الكريزيل اللماع (Brilliant Cresyl Blue (BCB). يؤكد التشخيص عادة برحلان الخضاب الذي يبدي وجود الهيموغلوبين H بمقدار يتراوح بين 2-40% بالإضافة لوجود الهيموغلوبين Bart's في 10% من الحالات فقط.



(a)

(b)

a- لطاخة دموية لداء الهيموغلوبين H تبين وجود كريات حمراء ناقصة الحجم والصباغ بشدة بالإضافة لاختلاف بالشكل ووجود الخلايا الهدفية. (b) اختبار حضن الكريات الحمراء مع BCB يؤدي لظهور مشتملات الهيموغلوبين H.



المعالجة:

معالجة داء الهيموغلوبين H داعمة بالدرجة الأولى، تتضمن إعطاء حمض الفوليك بجرعة 1ملغ/اليوم نظراً لزيادة استهلاك الفولات وبالتالي الوقاية من حدوث عوز حمض الفوليك عند هؤلاء المرضى ، كما ينبغي تجنب إعطاء الأدوية والمركبات المؤكسدة.

يحسن استئصال الطحال عادة فقر الدم الشديد عند مرضى داء الهيموغلوبين H ذوي النمط غير الحذفي nondeletional HbH disease ويفضل أن نلجأ إلى هذه العملية في مراحل الفتوة المبكرة، وخاصة في الحالات المعتمدة على نقل الدم، وعندئذ يستطب إعطاء صادات حيوية وقائية، واتخاذ الاحتياطات والتدابير للوقاية من الإنتانات.

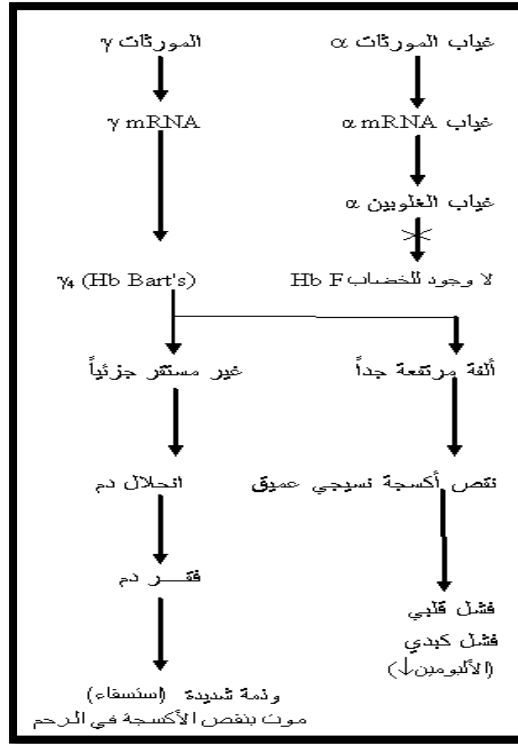
يكون الخثار شائعاً عند مرضى التلاسيميا بعد استئصال الطحال إذ يمكن أن يصل تعداد الصفيحات لديهم إلى $1000000-2000000/mm^3$ ولهذا السبب فإنه يستطب إعطاء جرعة 80 ملغ/اليوم من الأسبرين عند المرضى الذين يعانون من ارتفاع في الصفيحات أو يمكن اللجوء إلى مضادات التخثر الأخرى عند المرضى الذين لديهم قصة خثار سابق أو عوامل خطورة مرتفعة. أما الحوامل فينبغي زيادة الاهتمام بهن بسبب خطورة تعرضهن لفقر دم شديد وحالات ما قبل الإرجاج الحلمي³ pre-eclampsia.

³ - ما قبل الإرجاج الحلمي: اضطراب خاص بالحوامل يحدث بعد الأسبوع العشرين للحمل يتميز بحدوث وذمة بليها ارتفاع في التوتر الشرياني ثم بيلة أحينية.

4- الخرب الجنيني Hydrops Fetalis

يدعى أيضاً α^0 thalassemia، وينجم عن غياب كامل في المورثات ألفا مما يقود إلى عدم إنتاج السلاسل ألفا (--/--).

ينتشر المرض في جنوب الصين وجنوب شرق آسيا كما سجلت بعض الإصابات في شعوب البحر الأبيض المتوسط، وشمال أمريكا.



الفيزيولوجيا المرضية للخرب الجنيني

❖ سريريا:

يموت الأجنة الذين يعانون من الخرب الجنيني داخل الرحم أو بعد الولادة مباشرة بسبب فقر الدم الشديد داخل الرحم.

يتطور فقر الدم عند الأجنة المصابين خلال الثلث الأول من الحمل حيث تتضخم الحجرة القلبية ويزداد إنتاج القلب لمعاوضة فقر الدم ونقص الأكسجة مؤدياً ذلك لزيادة المشعر القلبي الصدري CTR^4 : Fetal Cardiothoracic Ratio.

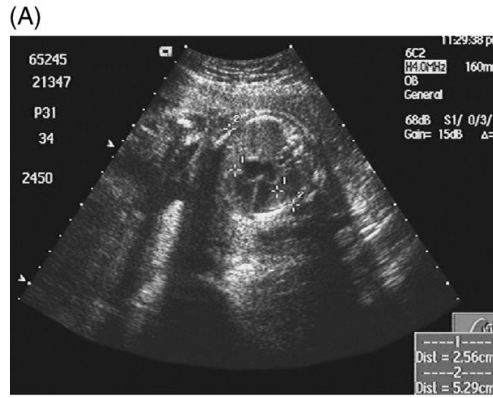
4- المشعر القلبي الصدري CTR : وهو مشعر خاص لقياس عرض ظل القلب على صورة الصدر البسيطة وتبلغ قيمته الطبيعية 50% من عرض الصدر.

يعرض الحمل بجنين خزبي الأم لمخاطر كبيرة كتسمم الدم toxemia، فقر دم anemia، فرط ضغط الدم

hypertension، خطر ولادة مبكرة ونزف بعد الولادة بسبب تضخم المشيمة، بالإضافة لمضاعفات أخرى تعزى لحجم الجنين كزيادة خطر الولادة القيصرية.

يظهر التصوير بالأموح فوق الصوتية وخاصة خلال الثلث الأخير من الحمل تضخم القلب، وذمة في الفروة وتحت الجلد، انصباب جنبي وتاموري، ضخامة في الكبد والطحال والغدتين الكظريتين، تراجع النمو داخل الرحم، موه السلى⁵

polyhydramnios في بداية الحمل أو قلة الصاء⁶ oligohydramnios في آخر الحمل.



تحديد قيمة CTR

A: قيمة طبيعية لـ CTR (0.48) في الأسبوع العشرين للحمل
B: قيمة شاذة لـ CTR (0.65) في الأسبوع العشرين للحمل عند جنين خزبي

⁵- موه السلى: وهي زيادة كمية السائل الأمنيوسي عن 2000 cm^3 (القيمة الوسطية 1000 cm^3) ويعتقد أن ضخامة المشيمة وسعة سطحها يلعبان دوراً في الأمراض.

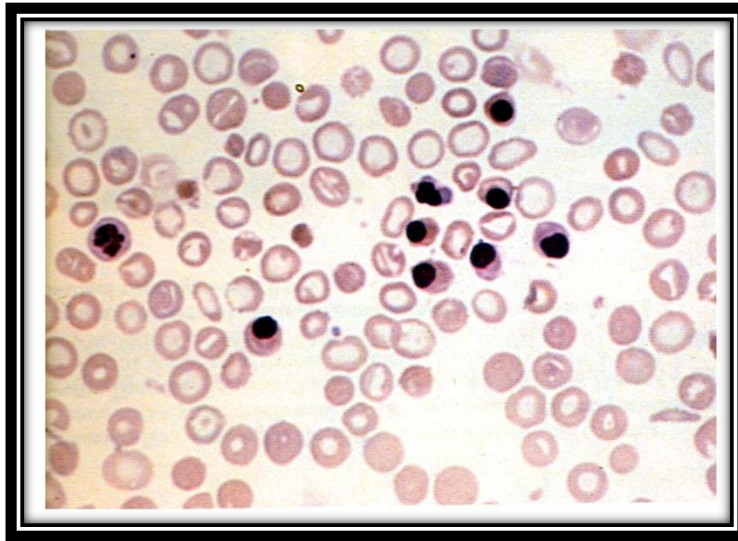
⁶- قلة الصاء: ويعرف بأنه نقص في كمية السائل في نهاية الحمل عن $300-500 \text{ cm}^3$ وهي حالة تنتهي غالباً بموت الجنين.

كما يفسر استمرار الجنين حياً حتى الثلث الأخير للحمل بقيام الهيموغلوبين Hb Portland : (2 2) بإيصال الأوكسجين للأنسجة عوضاً عن الهيموغلوبين الجنيني Hb F.

مخبرياً:

يتراوح هيموغلوبين الحبل السري بين 4-10 g/dL وتكون الكريات الحمراء ناقصة الحجم والصبغ مع اختلاف شديد بالشكل والحجم، ووجود كريات حمراء منوأة وزيادة في الشبكيات. يبين رحلان الخضاب وجود نسبة 80% من الهيموغلوبين Hb Bart's و 20% من الهيموغلوبين Hb Portland:

(2 2).



لطاخة دموية للتلاسيما ألفا الكبرى (خزب جنيني) بعد الولادة

تبين وجود كريات حمراء ناقصة الصبغ بشدة بالإضافة لتعدد الاصطبغ والعديد من الأرومات الحمراء