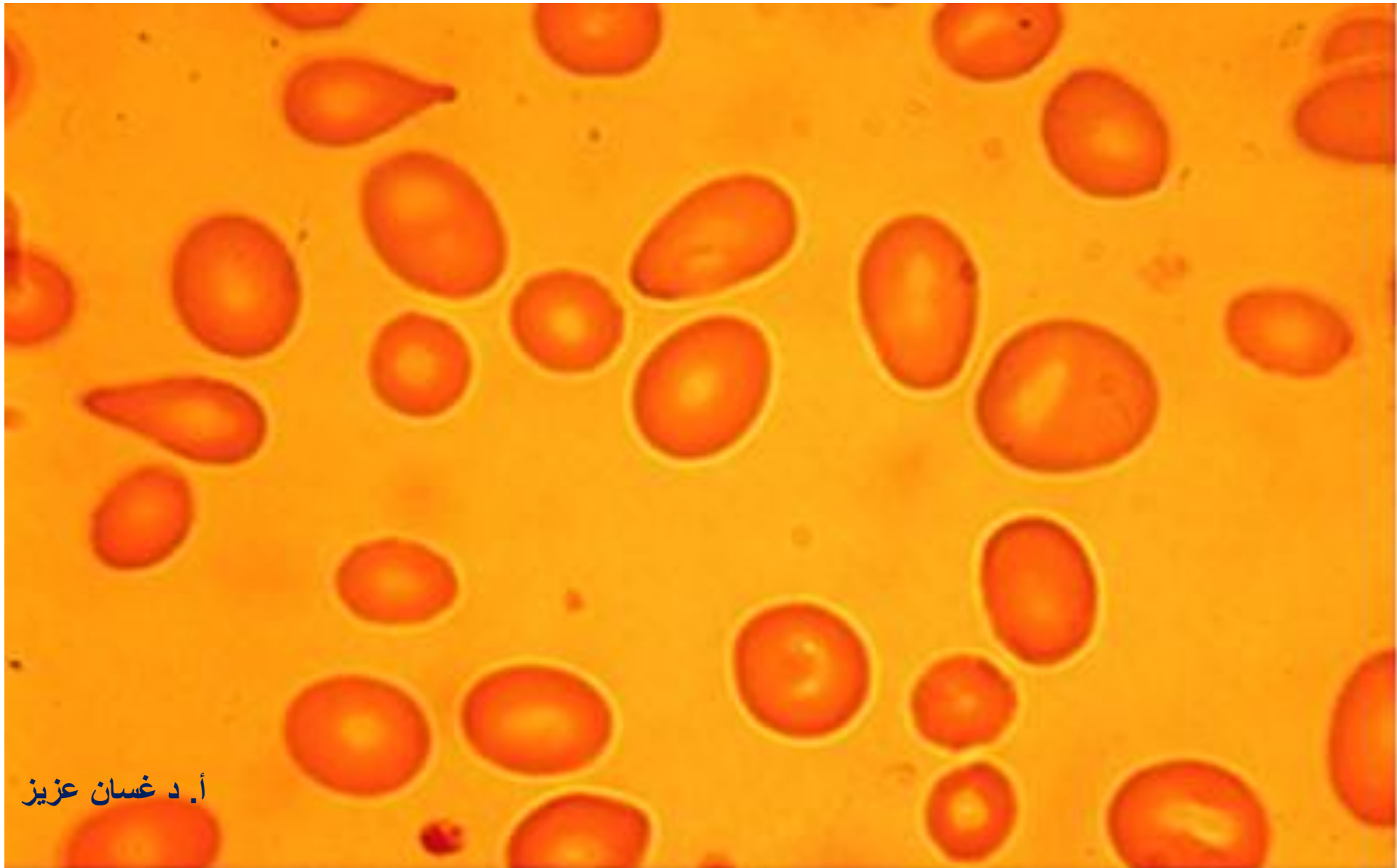
فقر الدم كبير الكريات



أ. د غسان عزيز

فقر الدم كبير الكريات Macrocytic anemia

التشخيص التفريقي

يقسم فقر الدم كبير الكريات إلى :

أ- فقر دم كبير الكريات مع نقي عظم ذو تبدلات عرطلة (فقر الدم العرطل Megaloblastic anaemia) كريات كبيرة وبيضوية:

تشمل موجودات نقي العظم في فقر الدم العرطل وجود أرومات الحمر الضخمة التي تحتوي على نوى كبيرة غير ناضجة، ويتخذ الكروماتين مظهراً مرقطاً منتشراً، بسبب اضطراب نضج النوى الناجم عن تشكل DNA معيب، وتشاهد شذوذات مميزة في الكريات البيض فتظهر خليفات نقية عملاقة ذات حجم يعادل ضعفي حجم الخلايا الطبيعية ، وتصادف التبدلات السابقة في حالات:

1- عوز الفيتامين B12 .

2- عوز حمض الفوليك.

3- تركيب DNA معيب بسبب عوز إنظيمي خلقي .

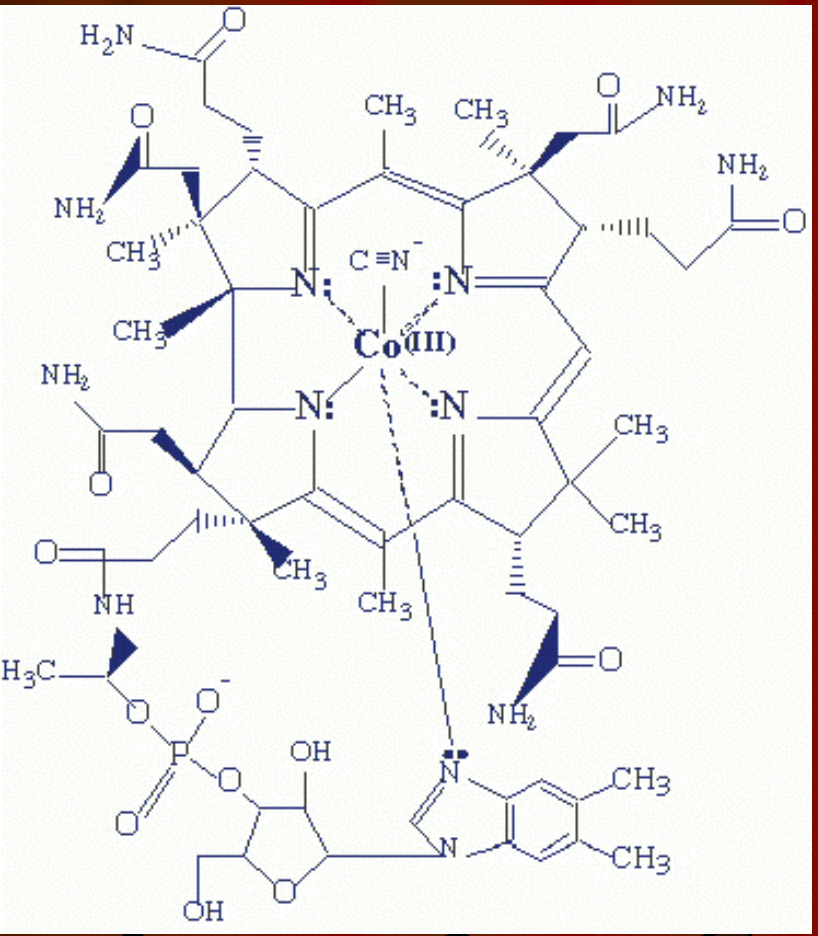
التشخيص التفريقي لفقر الدم كبير الكريات

ب- فقر دم كبير الكريات بدون تغيرات عرطلة في النقي: (الكريات الحمر كبيرة ومدورة)

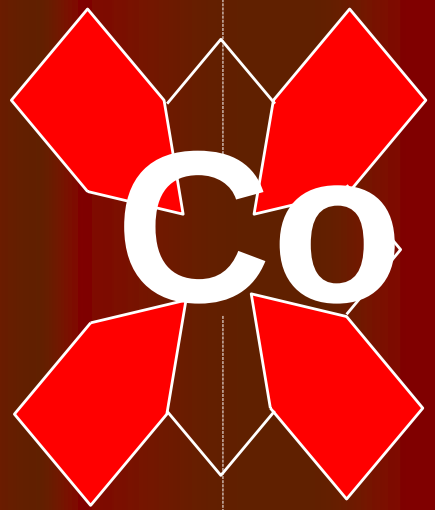
- الكحول
- قصور الدرق
- تشمع الكبد
- ارتشاح النقي
- حالات زيادة الشبكيات (انحلال الدم، النزف الحاد)
- خلل تنسج النقي
- أمراض النقي التكاثرية

COBALAMIN

Structure



β

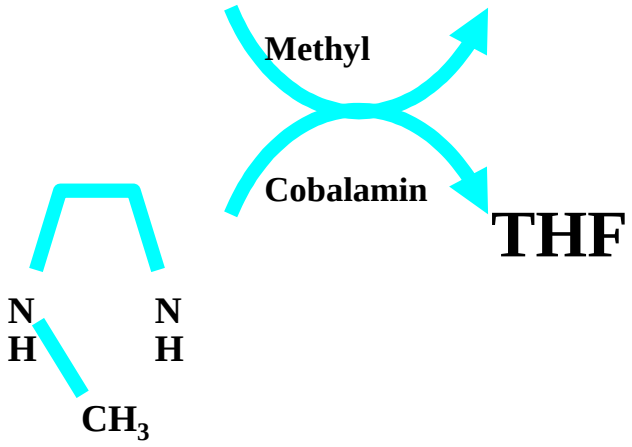


β -groups
CN - Cyano; inactive
OH - Hydroxyl; inactive
Methyl - Folate metabolism
Adenosyl - Mutase activity

Nucleotide

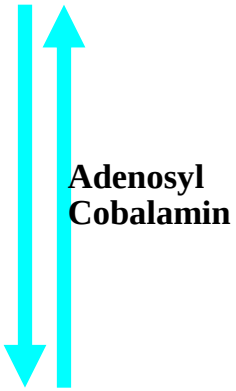
تفاعلات الكوبالامينCOBALAMIN REACTIONS

Homocysteine **Methionine**



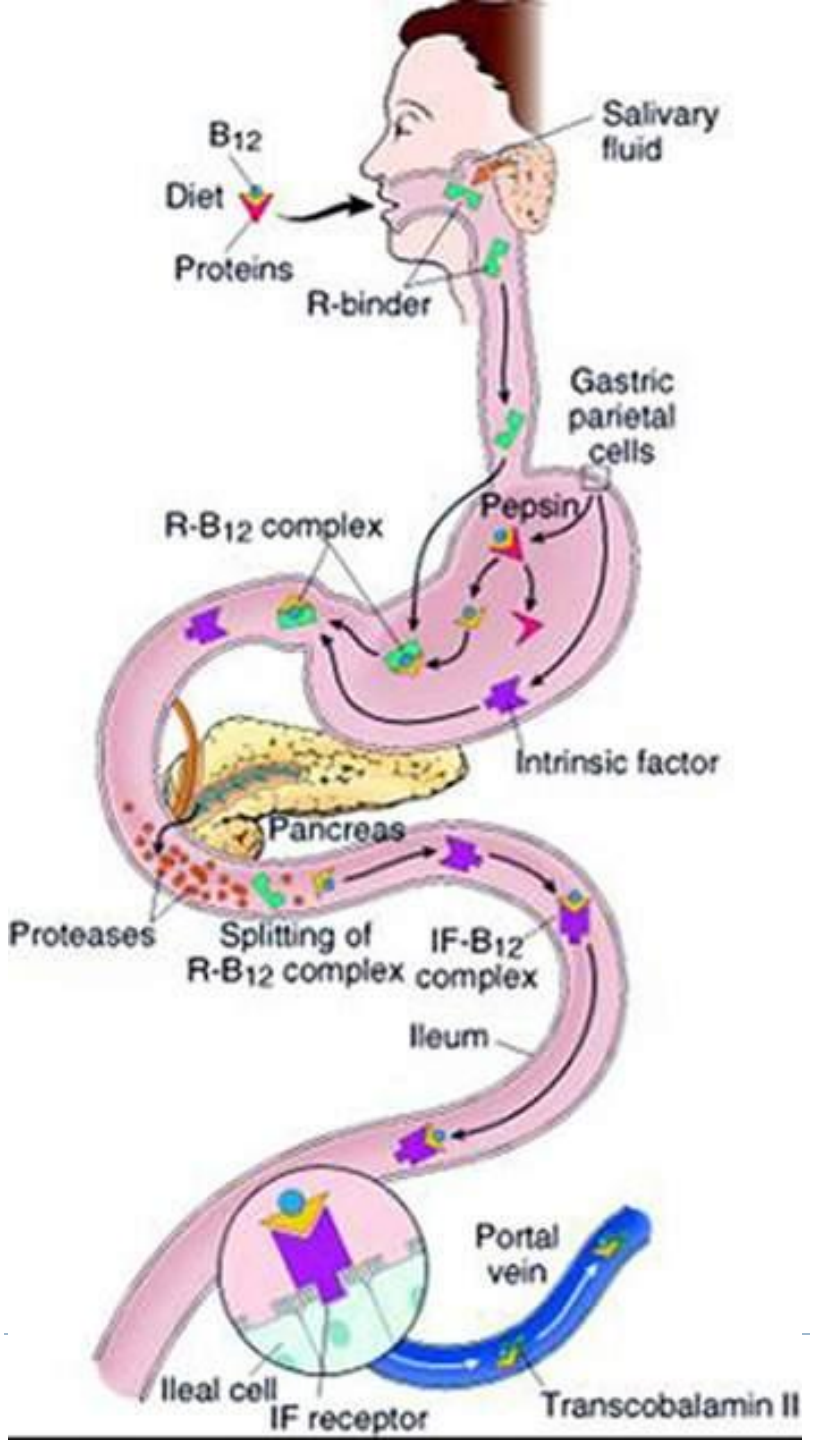
Important for DNA synthesis, nervous tissue and fat metabolism in the liver

Methylmalonyl CoA



Succinyl CoA

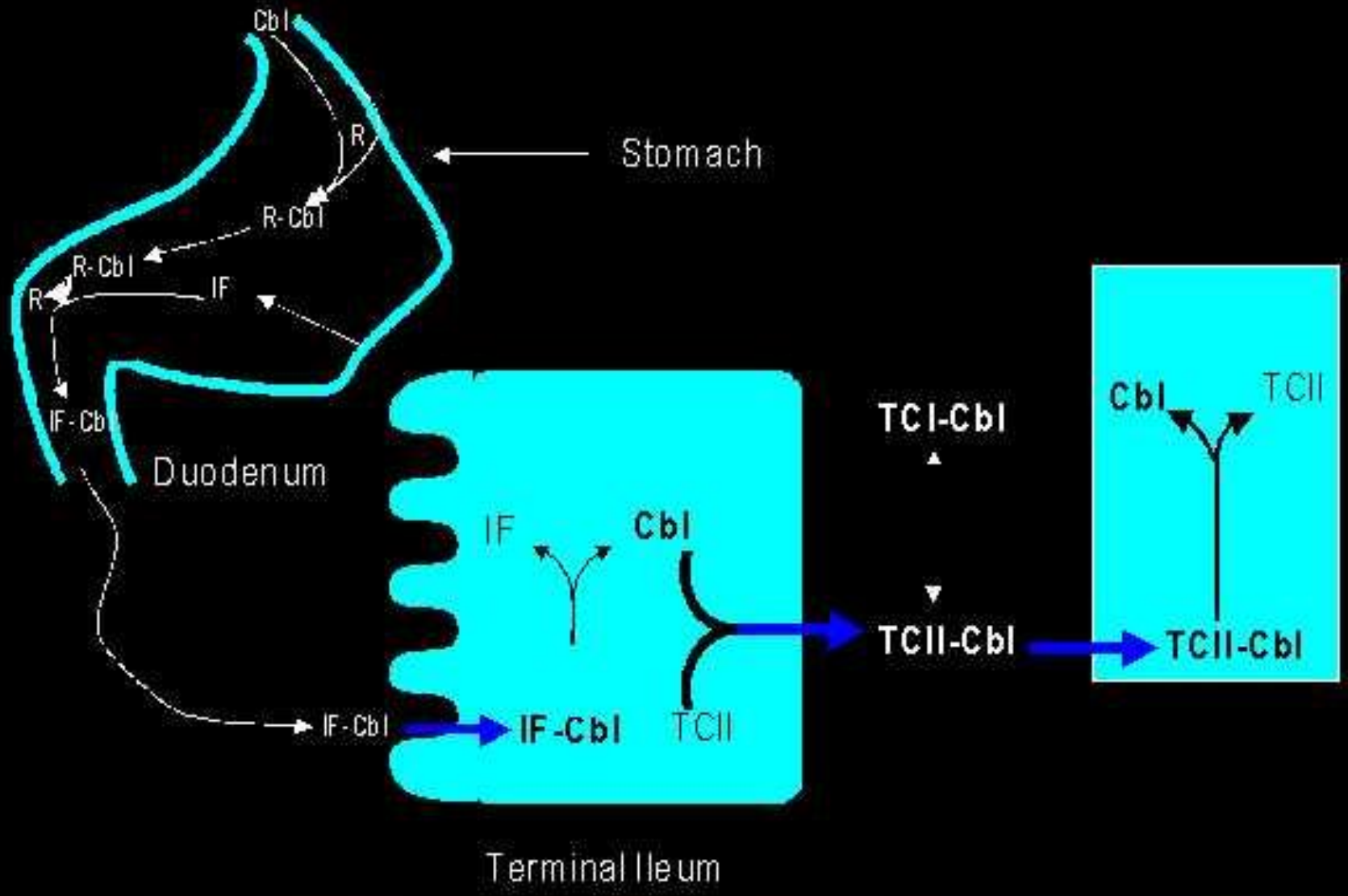
an intermediate of the citric acid cycle, porphyrin synthesis (Heme synthesis)


B12
Diet
Proteins
Salivary fluid
R-binder
Gastric parietal cells
Pepsin
R-B12 complex
Intrinsic factor
Pancreas
Proteases
Splitting of R-B12 complex
IF-B12 complex
Ileum
Portal vein
Ileal cell
IF receptor
Transcobalamin II

يعتمد إمتصاص فيتامين ب ١٢على:

- الوارد الغذائي من الفيتامين
- توفر الحمض والببسين في المعدة لتحرير الكوبالامين من الطعام المهضوم
- توفر R-Factor (البروتينات الرابطة للكوبالامين)
- البروتياز البنكرياسي اللازم لتحرير الكوبالامين من R- factors
- إفراز العامل الداخلي (IF) من الخلايا الجدارية للمعدة
- مستقبلات للمركب كوبالامين –عامل داخلي في اللفائفي

GI ABSORPTION OF COBALAMIN

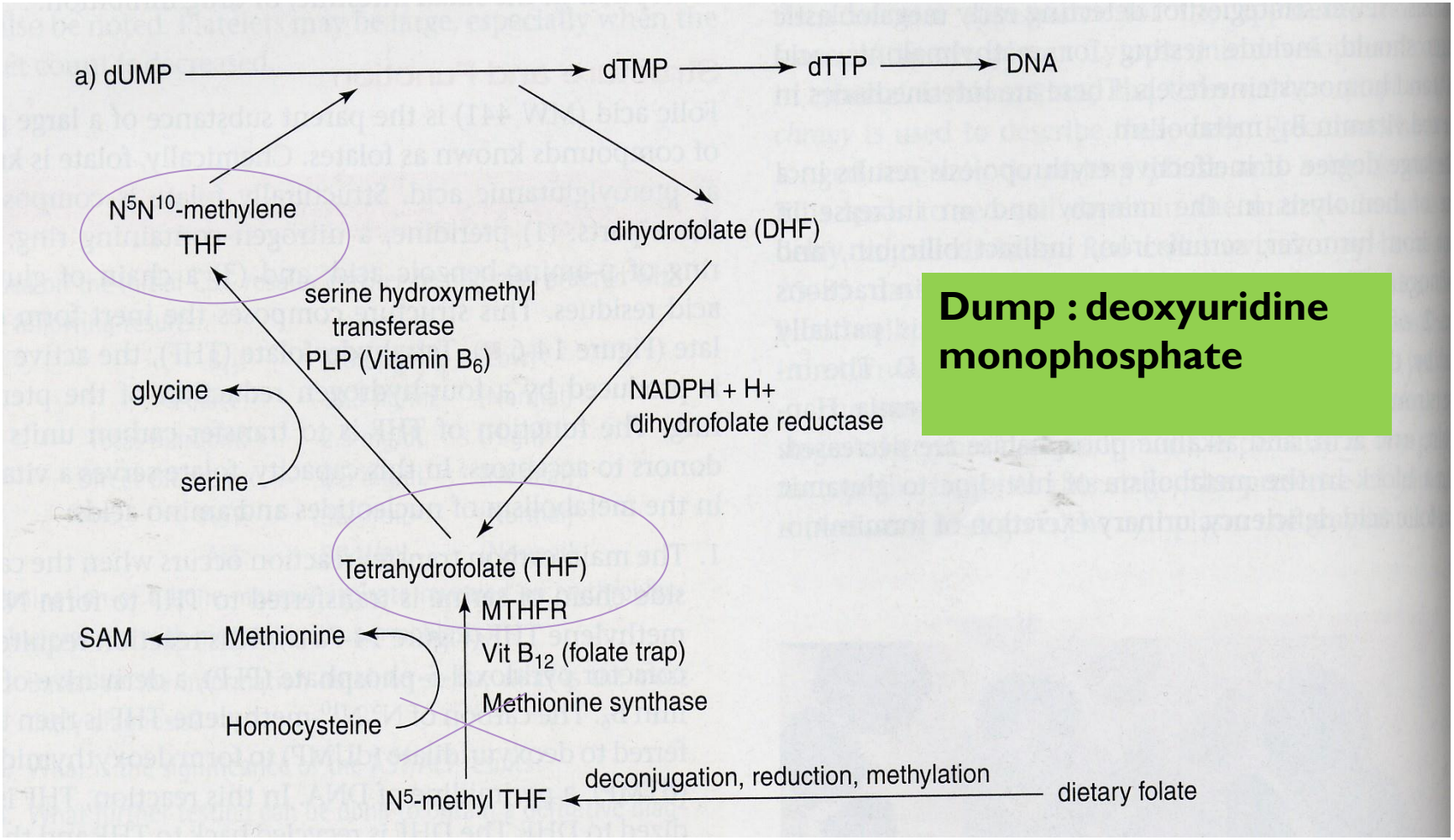


فقر الدم العرطل
عوز فيتامين ب١٢ وفيتامين حمض الفولي

- **الأسس الكيماوية الحيوية لفقر الدم العرطل :**
- يتمثل الخلل الحيوي الرئيس لعوز فيتامين B12 وحمض الفولي في عدم إكمال تكوّن الـ DNA بسبب فقدان القدرة على إضافة المتيل إلى الدي أوكسي يوريدين وحيد الفوسفات؛ وبذلك لا يتكوّن مركّب الدي أوكسي تيميدين وحيد الفوسفات الذي يستخدم في بناء الـ DNA.
- تستخلص زمرة المتيل بوساطة مساعد تميم إنظيم الفولات folate coenyzmeالمسمى متيلين تتراهيدروفولات عديد الغلوتامات، ويؤدّي عوز حمض الفولي إلى نقصان هذا التميم الإنظيمي ، وكذلك يتسبّب عوز الفيتامين B12 في تباطؤ نزع المتيل من المتيل تتراهيدرو فولات، ويحول دون دخول التتراهيدروفولات إلى الخلايا وتركيب الميتلين تتراهيدرو فولات.

كيف يدخل فيتامين ب١٢ في تصنيع الDNA

Vitamin B_{12} is involved in the following reaction:



Dump : deoxyuridine monophosphate

عوز الفيتامين B12 وفقر الدم الوبيل
Vitamin B12 deficiency and pernicious anaemia

توجد عدة أسباب لعوز الفيتامين B12 واضطراب استقلابه، ويعد فقر الدم الوبيل السبب الأشيع لعوزه عند البالغين، وفيه يحدث ضمور في الغشاء المخاطي المعدي مع نقص إفراز العامل الداخلي مما يؤدّي إلى سوء امتصاص الفيتامين B12، ويكون سوء امتصاص الفيتامين B12 الناجم عن التهاب المعثكلة والداء الزلاقي والمعالجة بالميتفورمين متوسط الشدة عادة، ولا يسبب عوزاً صريحاً في الفيتامين B12.

أسباب عوز الفيتامين B12 وسوء استقلابه

- ١- نقص**الوارد الغذائي** (النباتيون)
٢- سوء الامتصاص
أسباب معدية:
فقر الدم الوبيل
عوز العامل الداخلي الخلقي
قطع المعدة
أسباب معوية:
الداء الزلاقي
استئصال الأمعاء
فرط التكاثر الجرثومي
الزرب الاستوائي
شريطيات السمك (العوساء العريضة) (Diphyllobothrium latum)
٣-سوء الاستقلاب
عوز الترانسكوبالامين II الخلقي
تعرض مديد للنتروزأوكسيد الآزوت (يجعل فيتامين B12 غير فعال)

فقر الدم الوبيل(الخبيث) PERNICIOUS ANEMIA

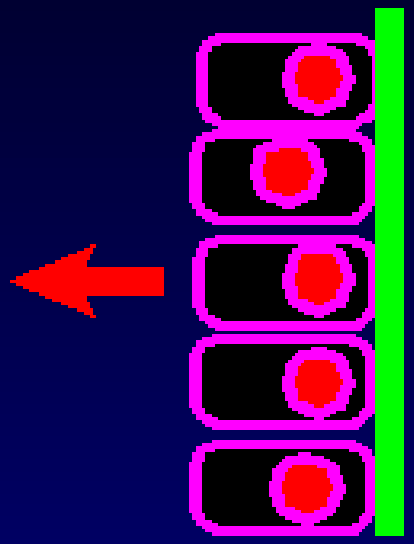
- تخرب خلايا المعدة الجدارية بآلية مناعية
- وجود أضداد للخلايا الجدارية أو العامل الداخلي
- غياب حموضة المعدة شائع
- زيادة حدوث سرطان المعدة عندهم
- يزيد حدوثه عند الإمريكيين السود وسكان شمالي أوروبا
- كثيراُ ما يترافق مع أمراض مناعية أخرى مثل إلتهاب الدرق هاشيمتو

Pernicious Anemia

Normal

Stomach

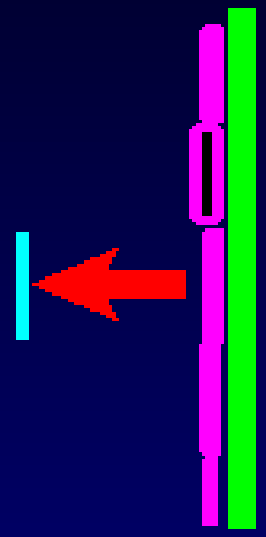
Acid +
IF



Normal
gastric parietal
cells

Pernicious Anemia

Stomach



Atrophic gastritis
Achlorhydria
No IF

الأضداد في فقر الدم الوبيل

- تكشف أضداد الخلايا الجدارية لدى 90% من المصابين بفقر الدم الوبيل لكنها ليست نوعية، في حين لا توجد أضداد العامل الداخلي إلا لدى 50% فقط وهي نوعية للتشخيص، لكن حساسيتها أقل ، ولها صنفان:
- 1- الأضداد الحاصرة Blocking antibody : تمنع ارتباط الفيتامين B12 بالعامل الداخلي.
- 2- الأضداد المرسبة Precipitating antibody: تمنع ارتباط معقد (العامل الداخلي – الفيتامين B12) بمستقبلاته في اللفائفي.

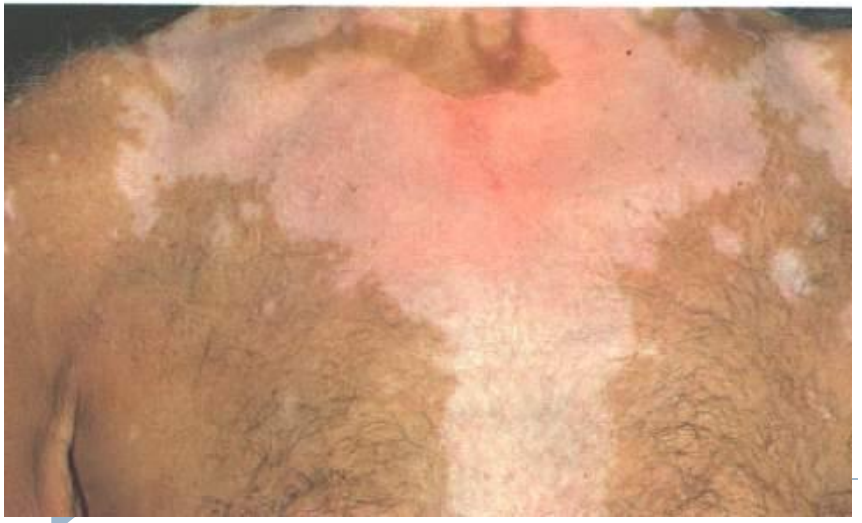
المظاهر السريرية لعوز فيتامين ب١٢

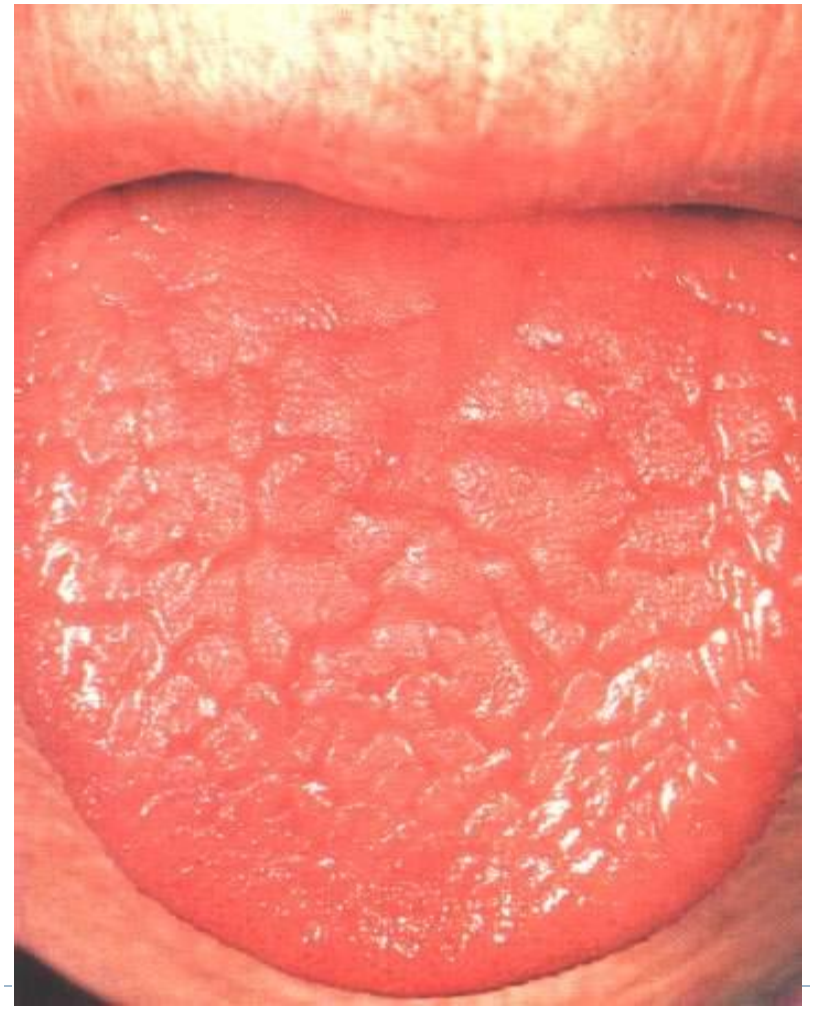
- تكون بداية الأعراض مخاتلة، وتتفاقم مع تقدّم المرض أعراض فقر الدم، ويبدو وبعض المرضى بلون أصفر ليموني
- قد يُشاهد التهاب اللسان والتهاب الفم الزاوي أحياناً.
- تنكس تحت حاد في الحبلين الخلفي والجانبي للنخاع الشوكي ناجم عن اضطراب تصنيع النخاعين
- اعتلال الأعصاب يكون متناظراً ، لكن يصاب الطرفان أكثر من العلويين
- تبدأ الإصابة بشعور خدر ونمل ورنح مترافق مع زوال حس الإهتزاز والوضعة
- قد تتطور إلى ضعفٍ شديد، شلل تام، تشنج وحتى اضطراب المصرات (سلس بولي وغائطي)
- تنكس محوري في الأعصاب المحيطية وفي الجملة العصبية المركزية يؤدي إلى ضعف الذاكرة ، هياج وعته

Pernicious Anemia فقر الدم الوبيل

لسان أحمر بقري Red beefy tongue

- Vitiligo بهاق

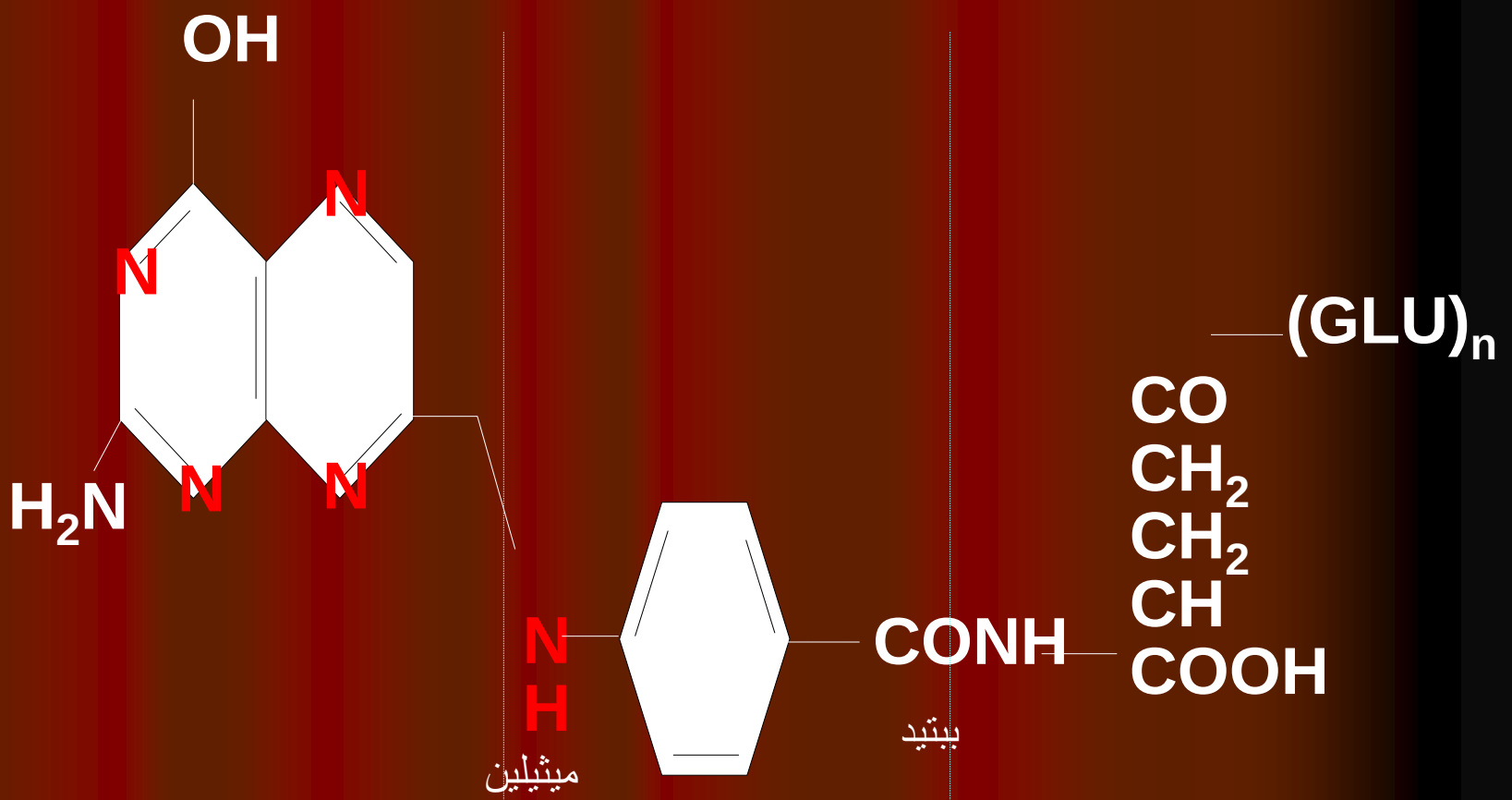




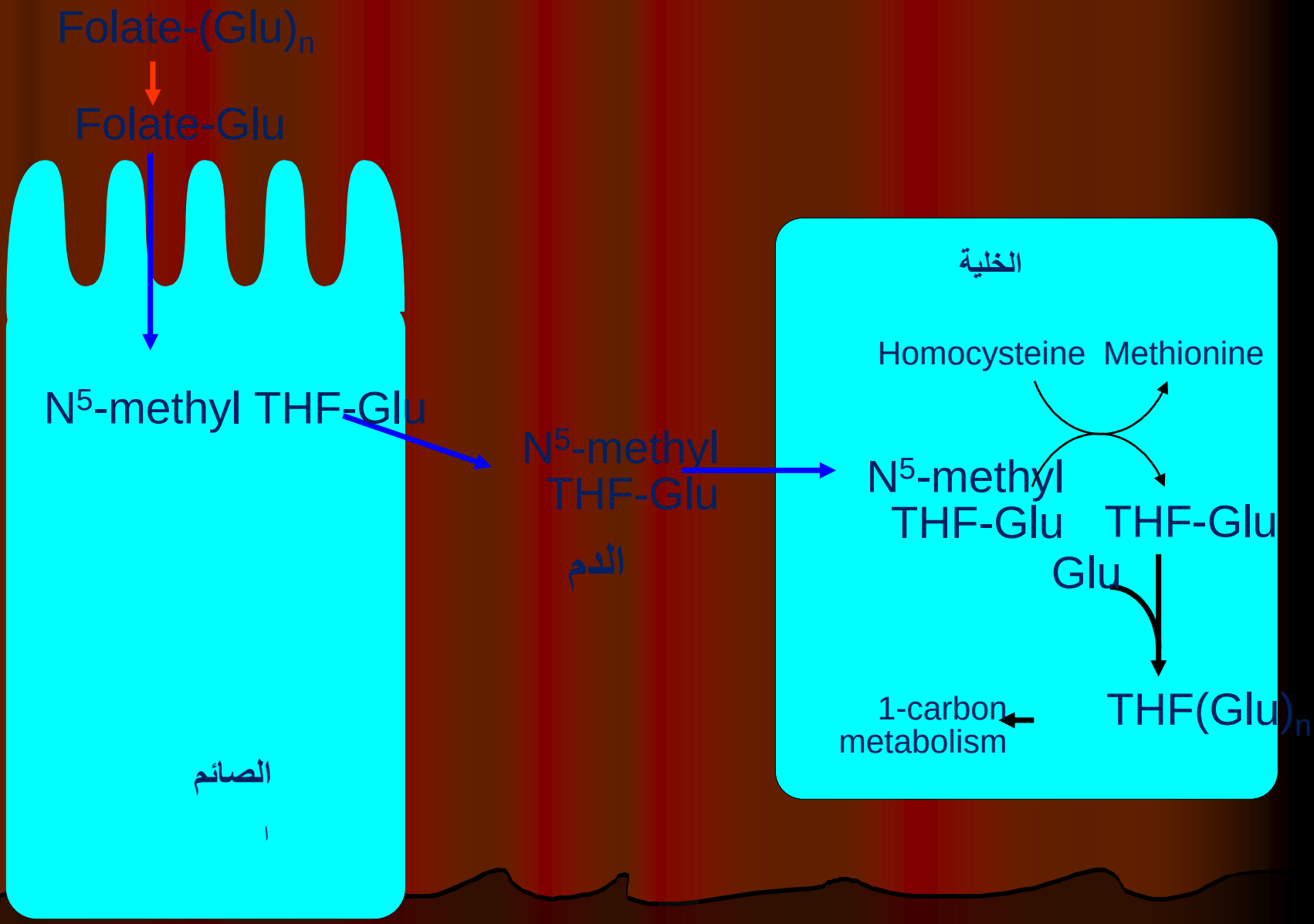
عوز حمض الفوليك Folic acid

- لا يوجد حمض الفوليك وحيد الغلوتامات في الطبيعة عادة، لكنه يوجد كمركب فولات عديد الغلوتامات (بقايا حمض الغلوتاميك الخارجي).
- توجد الفولات في الغذاء بشكل عديد غلوتامات كمجموعات ديهيدروفولات مرجعة أو تتراهيدروفولات عادة، وترتبط عبر جذر مثيل (CH3) أو فورميل (CH5) أو متيلين (CH2) مع البتريدين Pteridine في الجزيء، وتتحطم عديدات الغلوتامات إلى وحيد غلوتامات في السبيل الهضمي العلوي، وتتحول خلال الامتصاص إلى متيل تتراهيدروفولات وحيد الغلوتامات وهو الشكل الرئيس الموجود في المصل.

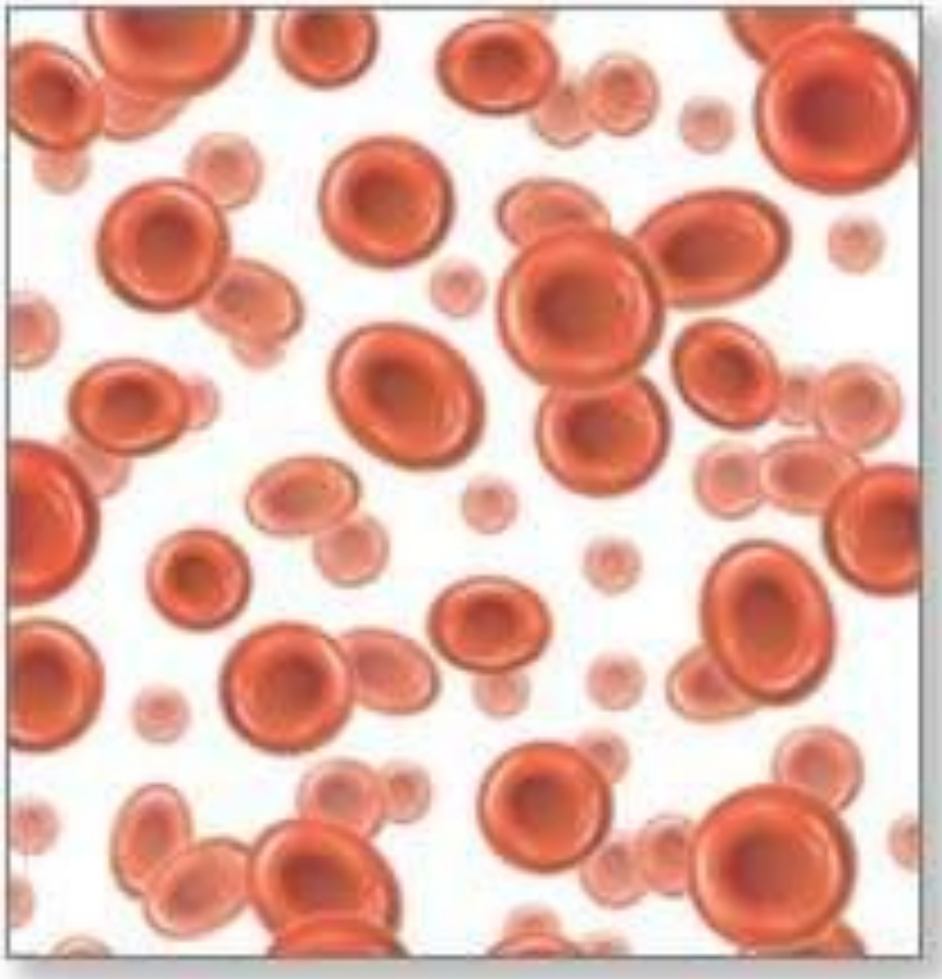
FOLIC ACID


OH
N
N
N
N
H_2N
N
H
ميثيلين
CONH
ببتيد
$(GLU)_n$
CO
CH_2
CH_2
CH
COOH
Pteridine
Paraamino-
benzoic acid
Glutamic Acids

امتصاص ونقل حمض الفولي



Folic acid is necessary for red blood cell production and neural tube formation



A.D.A.M.

أسباب عوز الفولات :

غذائي (السبب الرئيس)

نقص الوارد:

- تقدّم السن.
- تدني الحالة الاجتماعية.
- في المجاعات.
- الإفراط في تناول الكحول.

نقص الوارد بسبب نقص الشهية (القمه):

- الأمراض المعدية المعوية كاستئصال المعدة الجزئي وداء كرون والداء الزلاقي.
- الخباثات.

فرط الاستهلاك:

فيزيولوجي :

- الحمل.
- الارضاع.
- الخداج.

مرضي:

- الأمراض الدموية المترافقة مع زيادة إنتاج الحمر كانحلال الدم.
- الخباثات مع تزايد التقلّب الخلوي.
- الأمراض الالتهابية.
- الأمراض الاستقلابية مثل بيلة الهوموسيستئين.
- التحال الدموي أو الصفاقي (البريتواني).

سوء الامتصاص:

- يحدث في أمراض الأمعاء الدقيقة لكن تأثيره أقل مقارنة مع العوز الناجم عن القمه.

الأدوية المضادة للفولات:

- مضادات الصرع كالفينوتئين
- الميتوتريكسات.
- بريميتامين.
- تري ميتوبريم.

Investigations in megaloblastic anaemia

Haemoglobin Often reduced, may be very low

MCV Usually raised, commonly > 120 fL

Erythrocyte count Low for degree of anaemia

Blood film Oval macrocytosis, poikilocytosis,

red cell fragmentation, neutrophil hypersegmentation

Reticulocyte count Low for degree of anaemia

Leucocyte count Low or normal

Platelet count Low or normal

Bone marrow Increased cellularity, megaloblastic changes in erythroid series, giant metamyelocytes , dysplastic megakaryocytes, increased iron instores , pathological non-ring sideroblasts

Serum ferritin Elevated

Plasma lactatedehydrogenase (LDH) Elevated, often markedly

B12 is low, folic acid is low

Elevated homocysteine and **methylmalonic acid** levels in B12 defeciency , and elevated homocysteine in folic acid def.

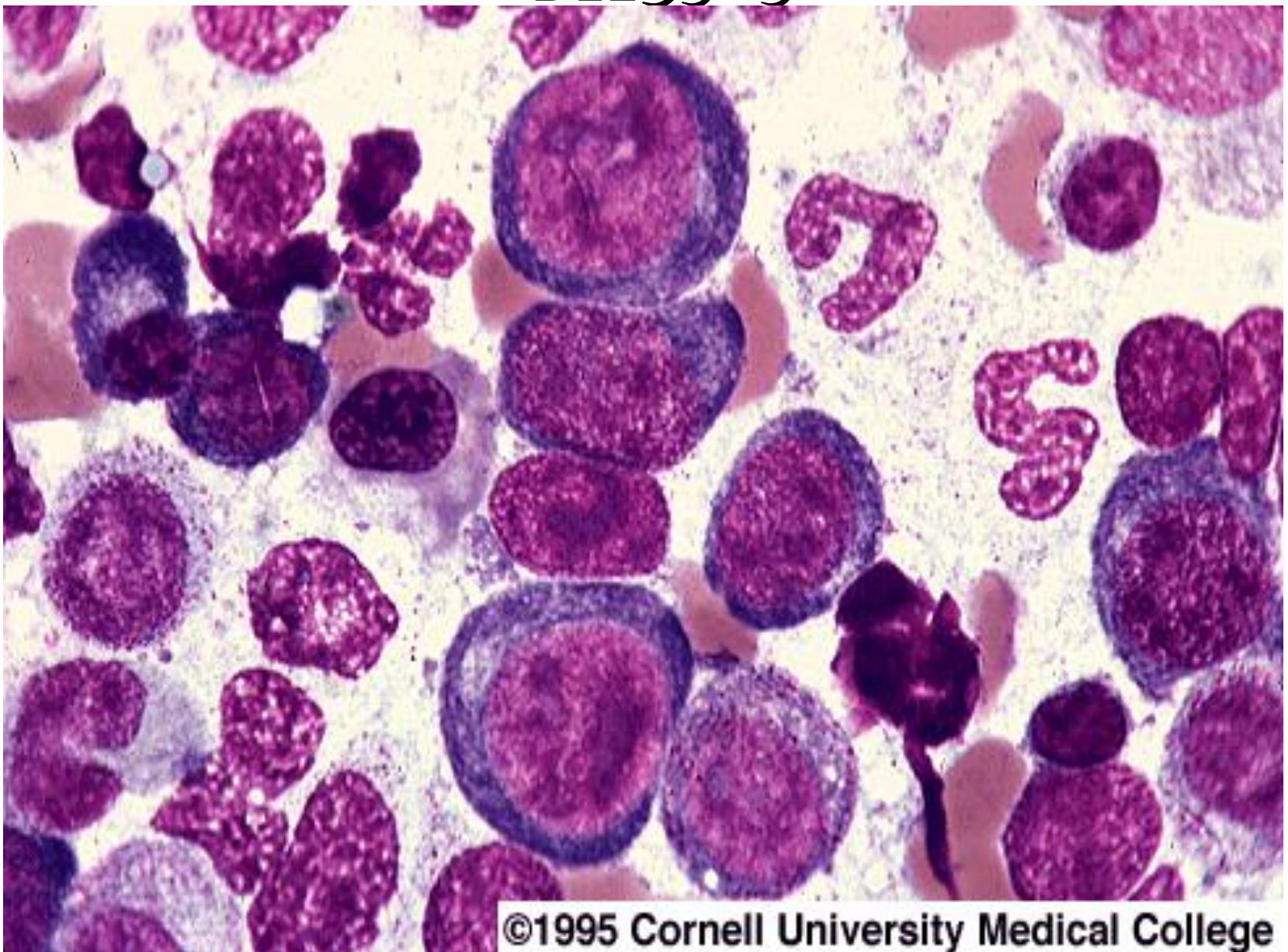
فقر دم كبير الكريات (كريات حمر بيضوية مع زيادة تفصص العدلات)

Note the hypersegmented neutrophil (7-8 lobes)

Schrier, S. ASH Image Bank 2001;2001:100231

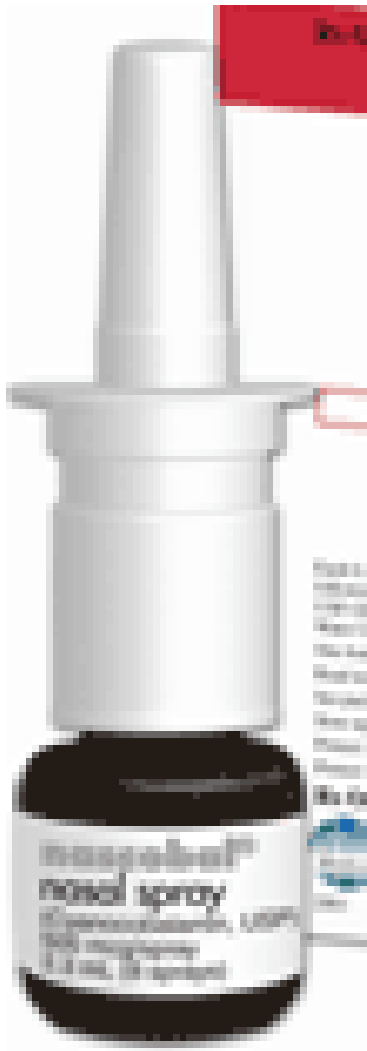
Copyright ©2001 American Society of Hematology. Copyright restrictions may apply.

نقي عرطل ومفرط الخلوية في عوزحمض الفولي وعوزB12



B12 Deficiency: Treatment

- IM B12 1000mcg daily x 1 week
  - then 1000mcg weekly x 1 month
  - Then 1000mcg monthly for life for PA
- Oral high dose 1-2 mg daily
  - As effective but less reliable than IM
  - Currently only recommended after full parenteral repletion
- Sublingual, nasal spray and gel formulations availabl
  - If necessary, transfuse red blood cell C. with care

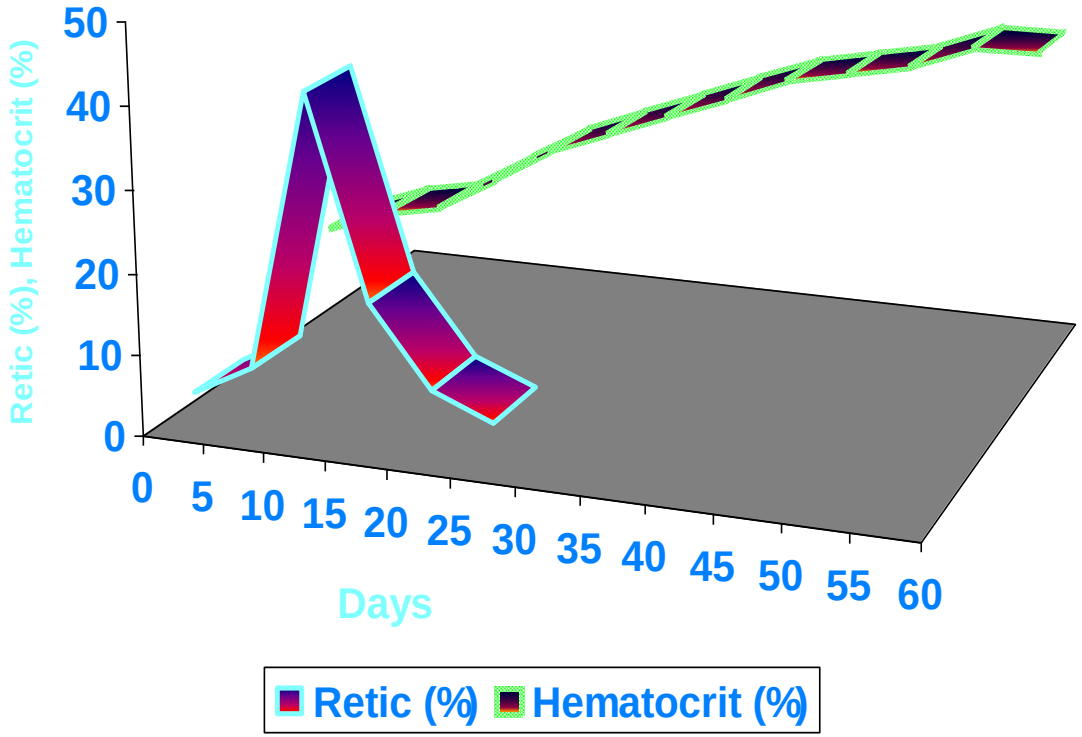


Folic acid deficiency :treatment

- Folic acid oral 5 mg daily

MEGALOBLASTIC ANEMIA

Response to Therapy



- يتم مراقبة العلاج على الشكل التالي:

- ارتفاع الشبكيات في اليوم ٦-٧. يتلوها ارتفاع الخضاب وانخفاض MCV و MCHC.
- إن تأخرت الاستجابة السابقة يستدعي نفي وجود عوز حديد مرافق، أو خباثة أو إنتان.
- انخفاض ال LDH خلال يومين.
- زيادة التفصص يمكن أن تستمر حتى اليوم الرابع عشر.
- تتحسن الأعراض العصبية خلال (٣-٦) أشهر.

- يجب الانتباه إلى نقص البوتاسيوم لأنه في سياق المعالجة بـ B12 يحدث انخفاض K وذلك بسبب إنتاج كريات حمر جديدة واستخدامه لتصنيع الكريات الجديدة.

- إن نقل الدم ليس ضرورياً إلا إذا كان الخضاب منخفضاً بشدة ويجب إعطاؤه بحذر وخاصة عند المسنين المعرضين لقصور القلب الاحتقاني، ويجب إعطاؤه ببطء مع إعطاء المدرات.

- من الممكن إعطاء الفيتامين B12 فموياً وهناك طرق حديثة تحت اللسان أو بخاخ أنفي.

Bone Marrow Failure/ Aplastic Anemia

فشل نقي العظم / فقر الدم اللاتنسجي

فقرالدم اللاتنسجي AA

- ينجم فقر الدم اللاتنسجي عن نقص الخلايا الجذعية متعددة الكمون المترافق بخلل وظيفي في باقي الخلايا أو عن وجود ارتكاس مناعي ضد الخلايا الجذعية؛ لذا تفقد قدرتها على التجدد والتكاثر وتنقص سلاسل النقي الثلاث، وقد يحدث النقص في سلسلة وحيدة فقط فتسبّب عوزاً معزولاً في تلك السلسلة كما هو الحال في غياب طليعة الكريات الحمر في لا تنسج الكريات الحمر المعزول.
- قد تتطوّر بعض الحالات إلى عسرة تنسج نقي أو بيلة خضابية انتيابية ليلية (PNH) أو ابيضاض الدم نقوي حاد، وربما ينجم ذلك عن وجود نسيلة شاذة خطرة من الخلايا المولدة للدم .

تصنيف فقر الدم اللاتنسجي وأسبابه

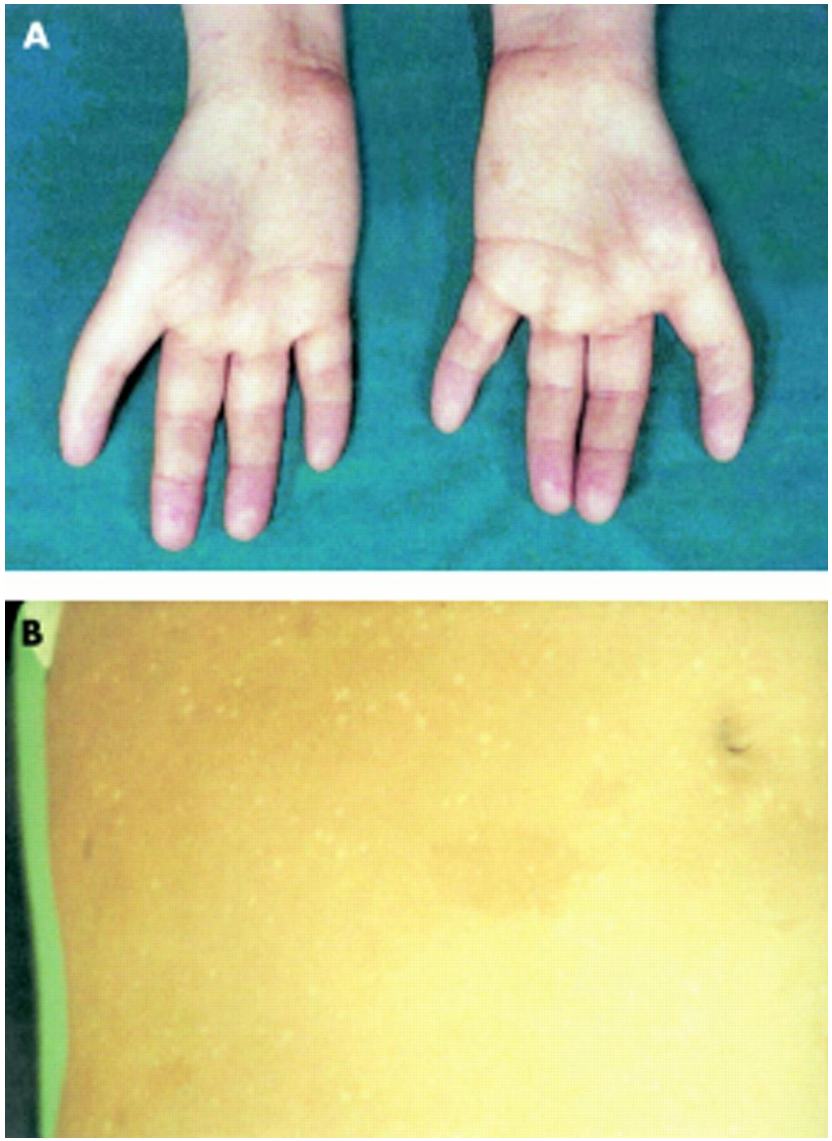
- **بدئي :**
  - خلقي مثل فقر الدم فانكوني.
  - مكتسب مجهول السبب (50% من الحالات).
- **ثانوي :**
  - المواد الكيماوية كالبنزين.
  - الأدوية كالمعالجات الكيماوية، الكلورامفينيكول ،الفينيل بوتازون...
  - المبيدات الحشرية.
  - الإشعاعات المؤينة.
  - الأخماج الفيروسية كالتهاب الكبد والحصبة والخمج بالـ HIV والخمج بفيروسات البارفو أو الأخماج الأخرى كالتدرن.
  - الحمل.
  -البيلة الخضابية الإنتيابية الليلية.
  -ورم التوتة (تيموما) وخاصة نقص تنسج الحمر
  -MDS .

فقرالدم فانكوني Fanconi Anemia (FA) (فقر الدم اللاتنسجي الوراثي)

- نادرRare (< 1/ 100,000 births)
- جسمي متنحي Autosomal recessive
- له عدة مظاهر سريرية
- لكن لا تشاهد موجودات سريرية عند ٢٠-٢٥ % من المصابين
- متوسط العمر عند التشخيص ٧. ٨سنة حيث يتطور خلال السنوات العشرة الأولى من الحياة يترافـق مع تصبغ الجلد + نقص تنسج الكلوي أو الطحالي والإبهام ناقص أو صغر حجم الرأس والتخلف العقلي . كما يزداد عند هؤلاء المرضـــى معدل حدوث الابيضاض النقوي الحاد وقد يترافق مع اضطرابات صبغية.
-

FA- Clinical

Abnormality	**% of FA Patients**
الجلد	60%
قصر القامة	57%
تشوهات الطرف العلوي	48%
الرأس/ صغر الجمجمة	27%
الكلية	23%
تأخر النمو	13%
قصر القامة فقط	1%
الجلد فقط	3%



Tischkowitz, M D et al. J Med Genet 2003;40:1-10

Copyright ©2003 BMJ Publishing Group Ltd.

JMG ONLINE

FA complementation groups and FA genes

FA complementation group	FA gene	Approx. frequency in FA patients (%)	Chromosomal Location
A	FANCA	**60**	16q24.3
B	FANCB	Rare	Xp22.31
C	FANCC	**15**	9q22.3
D1	BRCA2	5	13q12.3
D2	FANCD2	5	3p25.3
E	FANCE	Rare	6p21.3
F	FANCF	Rare	11p15
G	FANCG	**10**	9p13
I	Unknown	Rare	Unknown
J	BRIP1	Rare	17q23.2
L	FANCL	Rare	2p16
M	FANCM	Rare	14q21.2

Idiopathic AA

- نادر
  - ٢/١٠٠٠٠٠٠سنوياً
  - أكثر انتشاراً في شرقي اسيا
  - ذكور = إناث

الفيزيولوجيا الإمراضية للمكتسب

- 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 .

AA - Evaluation

- CBC w/ diff
- (Fanconi's test)
- Send Hep A, B, C, D titers
- HIV
- Test for PNH (CD55, CD59)
- HLA typing

الموجودات المخبرية :

- الدم المحيطي :
- نقص عناصر الدم الثلاث الحمر تكون سوية الحجم والصباغ وقد يحدث كريات كبيرة الحجم.

الشبكيات منخفضة بشدة.

وهي تعكس بدقة تنسج السلسلة الحمراء .

قلة العدلات والوحيدات.

اللمفاويات تقريباً طبيعية.

الصفيحات ناقصة العدد.

يرتفع حديد المصل مع نقص السعة الرابطة للحديد.

خزعة نقي العظم:

- نقص الخلوية < ٢٥%

زيادة اللمفاويات والخلايا البلازمية نسبيا والعناصر الباقية قليلة.

زيادة في الخلايا الشحمية ومخزون الحديد

خزعة العظم في فقر الدم اللاتنسجي

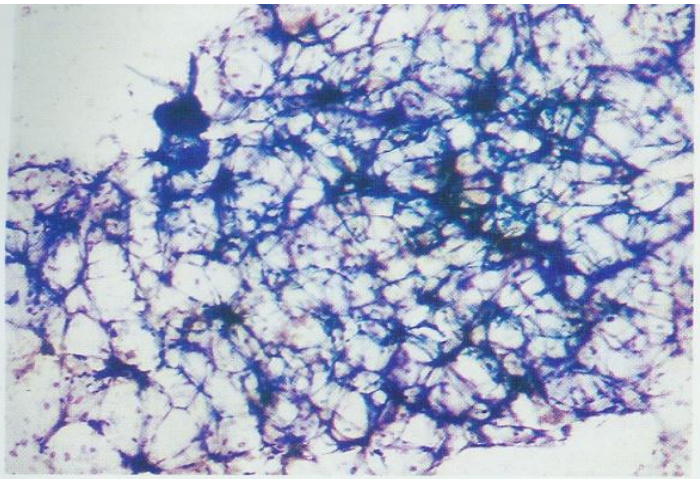


Fig. 6.14 Aplastic anaemia: low power view of bone marrow fragment showing severe reduction of haemopoietic cells and an increase in fat spaces.

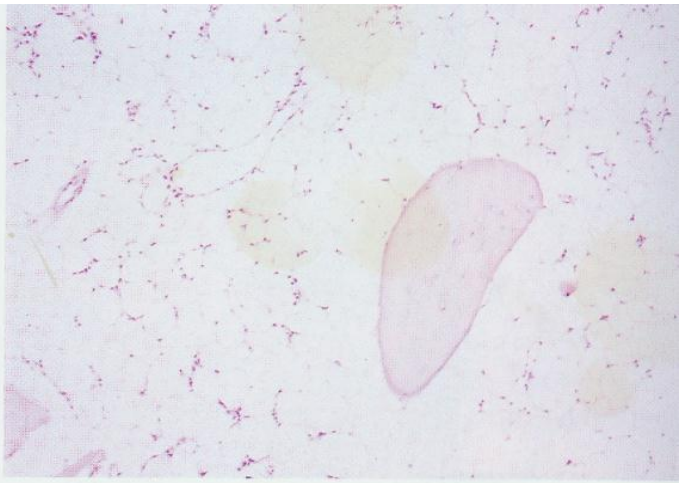


Fig. 6.15 Aplastic anaemia: trephine biopsy of posterior iliac crest shows gross hypocellularity with replacement by fat.

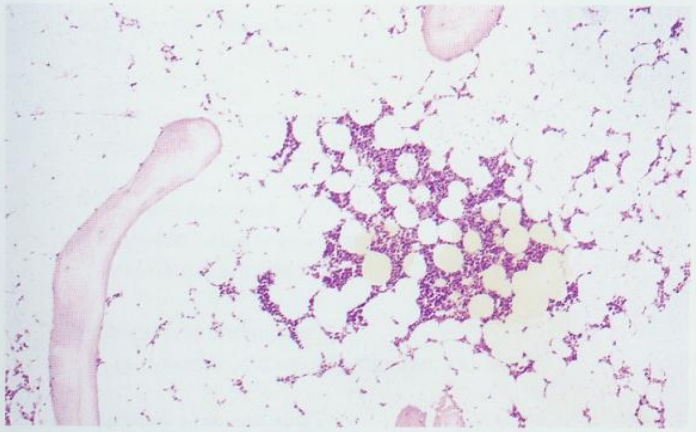


Fig. 6.16 Aplastic anaemia: trephine biopsy shows some haemopoietic cellular foci in an otherwise grossly hypocellular marrow.

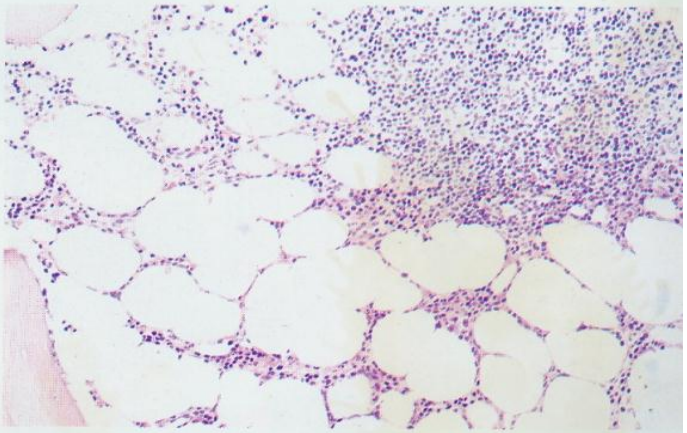


Fig. 6.17 Aplastic anaemia: higher power view of the biopsy in Fig. 6.16, *showing grossly hypocellular marrow with a remaining lymphoid follicle in the upper right field.*

يترافق الإنذار السيء (أي فقر الدم اللاتنسجي الشديد) باجتماع مظهرين من المظاهر الثلاثة التالية:

- تعداد عدلات أقل من 0.5 X 910 /ل.
- تعداد صفيحات أقل من 910X20 /ل.
- تعداد الشبكيات أقل من 40 X 910 /ل.

سريريا:

- أعراض فقر دم ، نزوف جلدية وأنسجة مخاطية، حمى نقص عدلات وتأهب للإنتانات.
- لاتجس ضخامة طحال أوعقد

أسباب نقص عناصر الدم الشامل

- فقر الدم اللاتنسجي .
  - الأدوية.
- فقر الدم العرطل.
- ارتشاح النقي أو غزوه :
  - لمفوما هودجكن ولمفوما لا هودجكن.
  - الابيضاضات الحادة.
  - الورم النقوي العديد في مراحله النهائية.
  - الخباثات الثانوية .
  - تليف النقي وعسرة تنسج النقي .
  - الابيضاض بالخلايا المشعرة .
- فرط الطحالية.
- الذأب الحمامي الجهازي.
- التدرن المنتشر.
- البيلة الخضابية الانتيابية الليلية (PNH).
- إنتانات الدم الصاعقة.

قصور النقي

- نقص عنصر واحد Single Cytopenias
  - عدم تصنع(لا تنسج) الكريات الحمر الصرف Pure Red Cell Aplasia (Diamond-Blackfan)
  - نقص العدلات الصرف Congenital Neutropenia (Kostmann's)
  - نقص الصفيحات مع غياب الكعبرة Thrombocytopenia with Absent Radii

دياموند- بلاكفان Diamond-Blackfan syndrome

- يترافق لا تنسج الكريات الحمراء الكهلي adult pure red cell aplasia بورم التوتة السليم Thymoma في 30% من الحالات، وقد يؤدي استئصال التوتة إلى هجوع المرض، وقد يترافق المرض مع بعض الأمراض المناعية الذاتية أو يكون مجهول السبب، وتعدّ مشاركة الستيروئيدات والسيكلوسبورين معالجة ناجعة في بعض الحالات.

المعالجة

- الداعمة Support
  - نقل الصفيحات:
    - عادي
    - من متبرع وحيد
  - نقل ركازة الكريات الحمر

يفضل تشعيع المشتقات الدموية قبل نقلها عند المرضى المرشحين لزرع النقي للتخلص من الكريات البيض الناقلة لل CMV

معالجة فقر الدم اللاتنسجي

- زرع النقي:

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

كابتات المناعة:

- الغلوبولين المضاد للتوتة (ATG) + سيكلوسبورين ، و خاصة لدى المرشحين لزرع النقي.

- الاستجابة الكلية ٥٠%

- الاستجابة كاملة ٣٠%.

AA

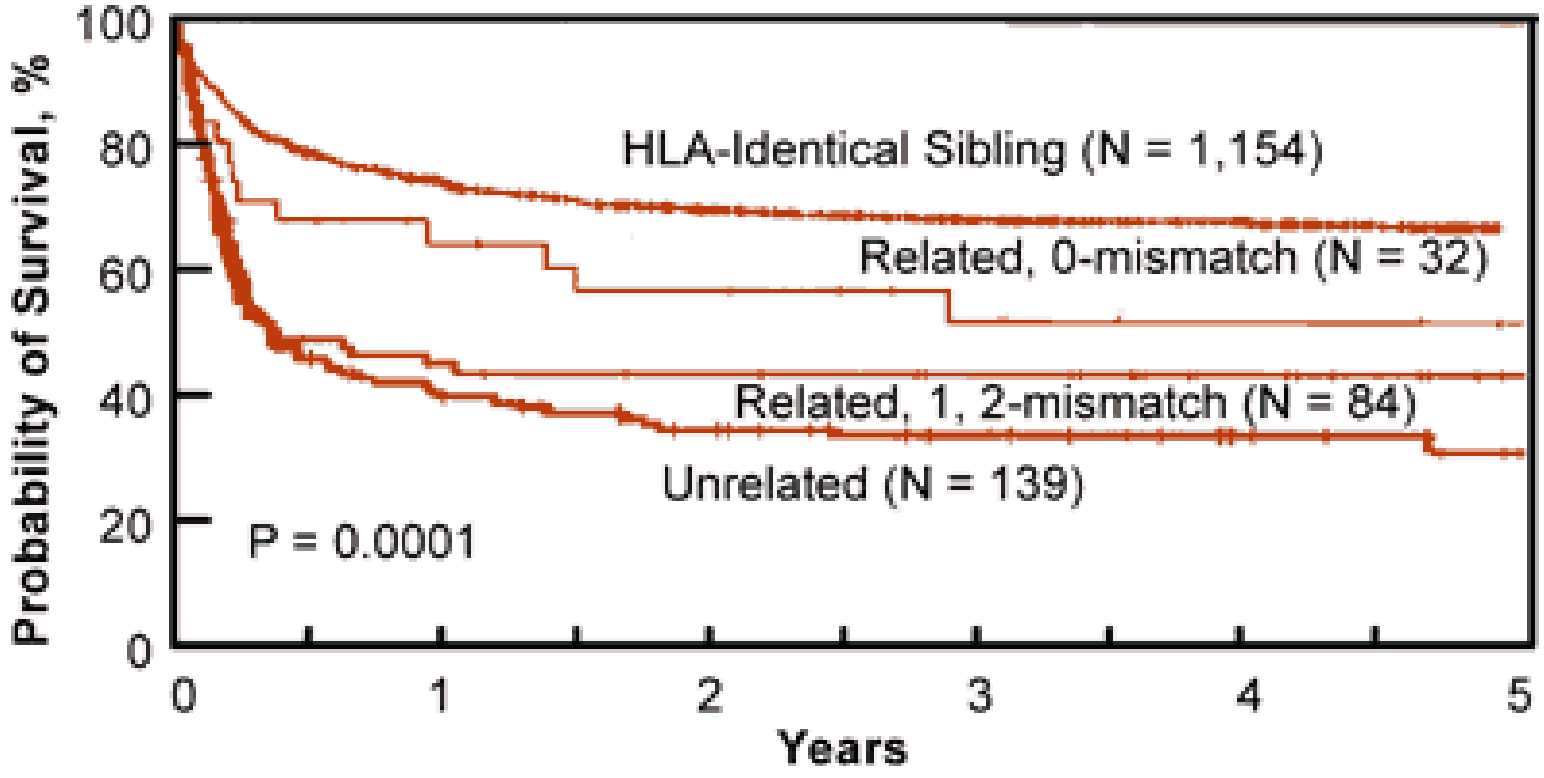
- المعالجات الحديثة:

– Mycophenolate mofetil (MMF) - cytotoxic to T cells
– Monoclonal Ab against IL-2 receptor which is present on activated lymphocytes

نتائج المعالجة

- العمر
  - أفضل عند صغار السن
- زرع النقي: BMT
  - < 20 yr with a sib… 75%
  - 20 - 40 yr with a sib…60%
  - < 20 yr unrelated BMT… 40%
  - 20 - 40 yr unrelated BMT…35%
- Immunosuppression - 60 - 80%
  - But for how long and consequences…

Probability of Survival After Allotransplants for Severe Aplastic Anemia



الخلاصة

- انذار قصور النقي /فقر الدم اللامصنع سيء
- فكر في المتلازمات عند تشخيص فقر الدم اللامصنع عند صغار السن
- نتائج زرع النقي جيدة ولكنها عالية الكلفة وتحتاج لمراكز خاصة عالية الخبرة وتقنيات متقدمة