بسم الله الرحمن الرحيم

أ.د. أمين سليمان

فقر الدم الانحلالي

- هو تخرب الكريات الحمر الباكر نتيجة لقصر عمرها
- يعود السبب لوجود أضداد ذاتية ضد الكريات الحمر أو أسباب رضية أو آفة كريوية
- ظروف الكشف: تعود اما لانحلال حاد مفاجئ أو انحلال مزمن مخاتل

الإمراضية

- الأدوية و السموم: النحاس, الرصاص, فيناستين, بنزن, سلفوناميد
- المتعضيات الإنتانية: جراثيم, حمات راشحة, طفيليات
- الأضداد المناعية
- عوامل فيزيائية: الحروق
- الأسباب الرضية, واعتلال الأوعية الدقيقة
- أسباب وراثية

الموجودات السريرية

- تعب عام، زلة تنفسية
- شحوب، خفقان
- يرقان، تبدل لون البول
- ضخامة طحال

الموجودات المخبرية

- انخفاض الخضاب
- ارتفاع الشبكيات
- اللطاخة الدموية: مهمة, وجود تعدد الاصطباغ, شكل الكرية الحمراء.
- ارتفاع LDH
- ارتفاع البيلروبين
- انخفاض الهابتوغلوبين

تصنيف فاقات الدم الانحلالية

- الاضطرابات الانحلالية الموروثة
- الاضطرابات الانحلالية المكتسبة

هناك:

- انحلال داخل الأنسجة.
- انحلال داخل الأوعية.

أنماط فقر الدم الانحلالي

- الانحلال داخل الأنسجة: AIHA, تكور الكريات الوراثي
- الانحلال داخل الأوعية:
  - اعتلال الأوعية الدقيقة
  - G-6-PD
  - DIC
  - TTP
  - PNH
  - الصمامات القلبية الصنعية

تصنيف فقر الدم الانحلالي:

- موروث: الاضطراب ضمن الكرية الحمراء (الغشاء, الخضاب, الأنزيمات)
- مكتسب: الاضطراب خارج الكرية الحمراء

*الفحص المميز: اختبار كومبس المباشر

الانحلال داخل الأنسجة

- ويشمل خاصة فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي وتكور الكريات الوراثي و اغلب فاقات الدم الانحلالي الوراثي عدا الفوال
- البالعات الثابتة خاصة في الطحال والكبد والرئة و النقي هي التي تقوم بالبلعمة
- العلامات المميزة: ضخامة الطحال

الانحلال داخل الأوعية

- يتحرر الهيموغلوبين بالدوران فيربطه الهابتوغلوبين
- الهابتوغلوبين: بروتين ينتجه الكبد, إذا استهلك ظهرت البيلة الخضابية وبيلة الهيموسدرين
- العلامات المخبرية: انعدام أو انخفاض الهابتوغلبين, البيلة الخضابية, الهيموغلوبين الحر في المصورة, ارتفاع LDH
- انخفاض الهيموبكسين و هو بروتين يثبت الهيم
- ميتهيمالبومين: أصبغة مرتبطة بالألبومين يستمر عدة أيام

أسباب الانحلال داخل الأوعية

- عوز خميرة G-6-PD
- **DIC**
- TTP
- PNH
- الصمامات القلبية الصنعية

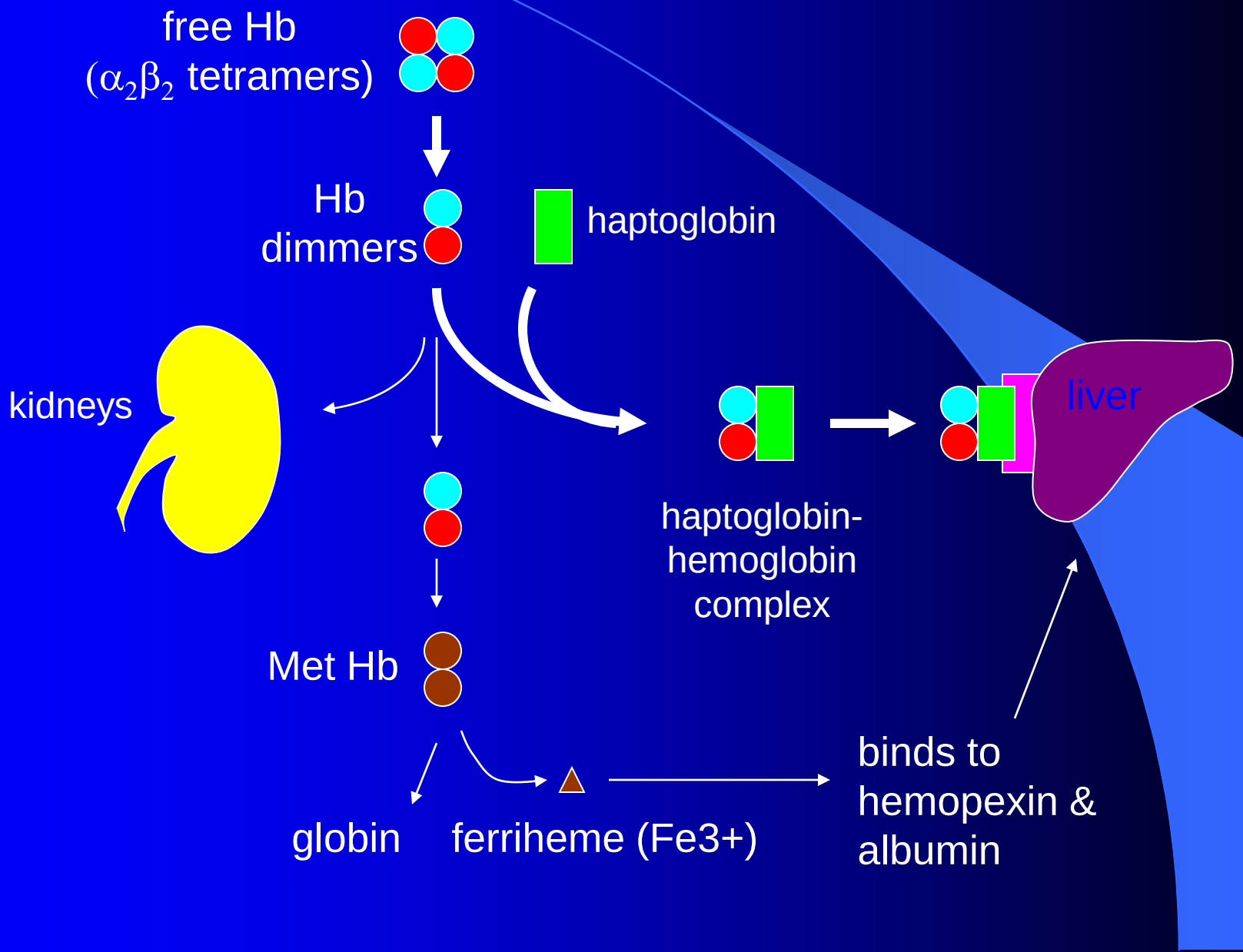
- الراصات الباردة

- سمية

- الأخماج

متلازمة ايفانس: فقر دم مناعي ذاتي مترافق بنقص صفيحات

The fate مصير of intravascular hemoglobin

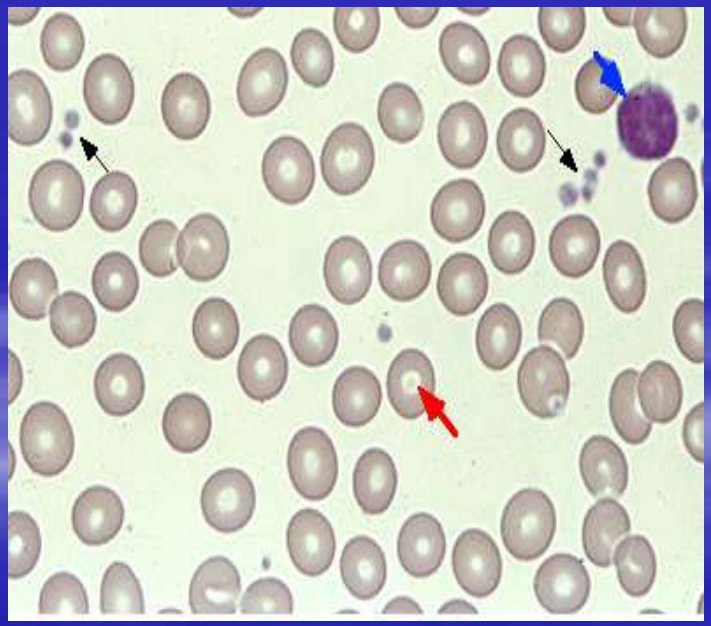


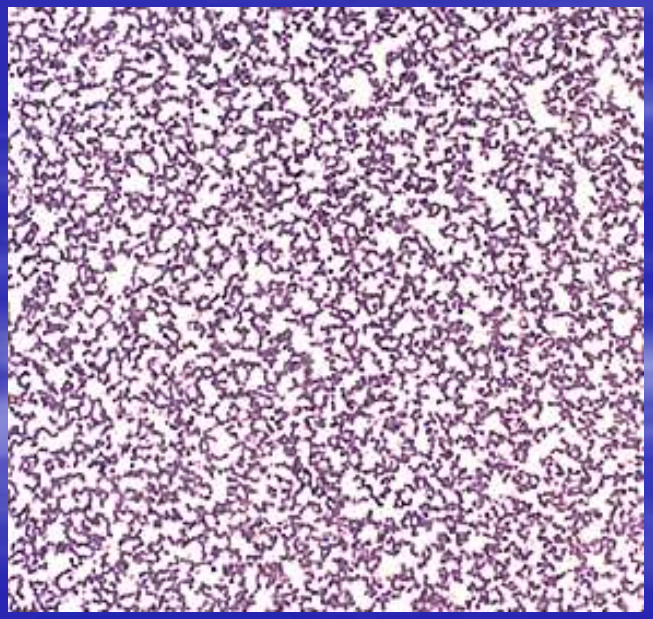
Extravascular vs Intravascular hemolysis الانحلال داخل و خارج الأوعية

Test	Extravascular	Intravascular
LDH	↑	↑↑
bilirubin	↑	↑
haptoglobin	N to absent	absent
hemoglobinuria	absent	present
free Hb in plasma	absent	present
urine hemosiderin	absent	present

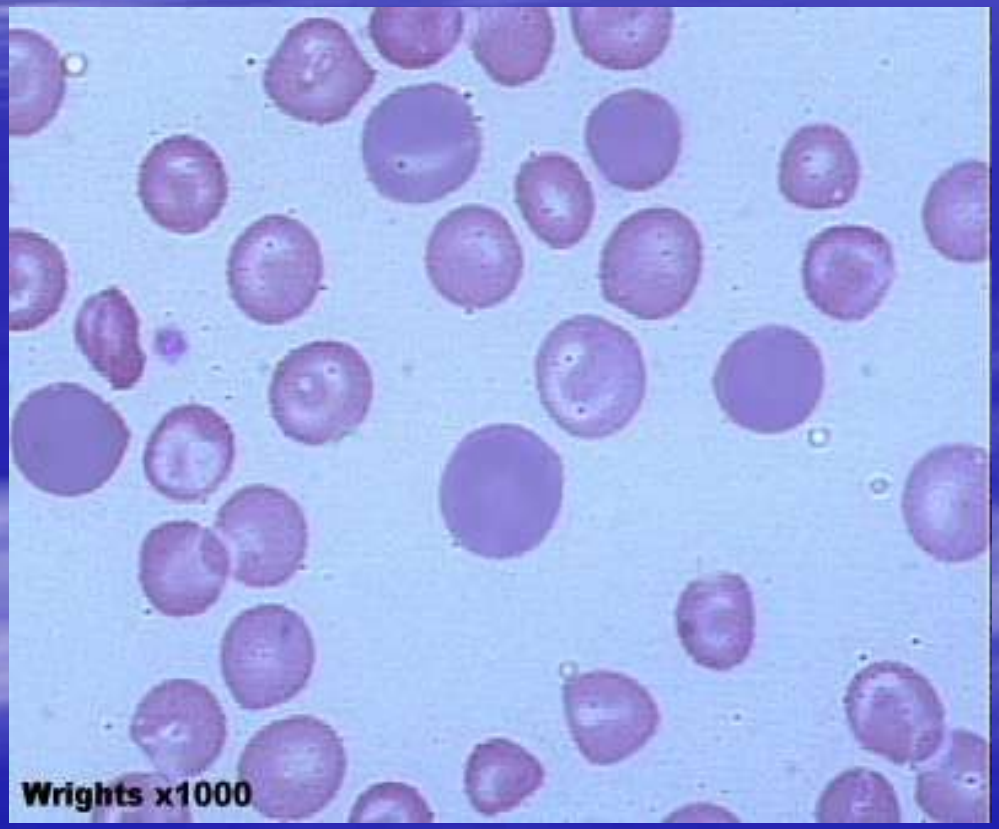
Peripheral smear اللطاخة المحيطية

- مظهر عناصر الدم المحيطية





الكريات متعددة الاصطباغ
Polychromasia

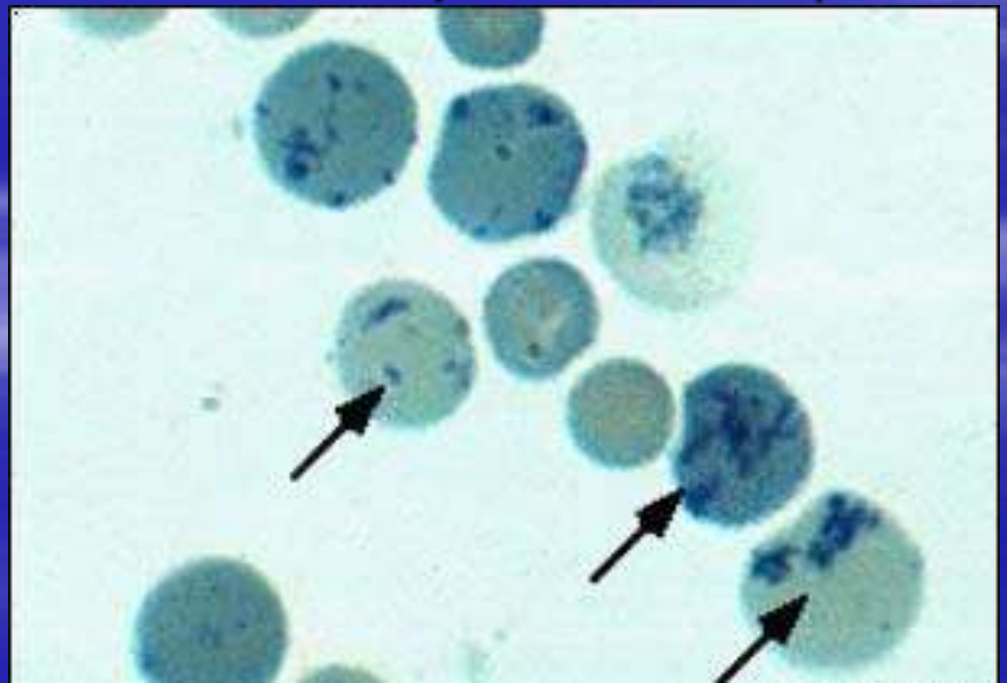


- كريات حمر مائلة للزرقة تشير للشبكيات

reticulocytosis

Reticulocyte count

- Retic count = % immature RBC
- Normal 0.5-1.5% (for non-anemic)
- <1% Inadequate production
- >=1% Increased production (? adequacy)



ارتفاع عدد الشبكيات

- عند مريض لديه فقر الدم هو المؤشر الأكثر دلالة لوجود الانحلال حيث يعكس فرط تنسج الكريات الحمر في نقي العظم،

- كما يشاهد ارتفاع الشبكيات عند فقر الدم الفعال وعند المرضى الذين يستعيدون نشاط النقي بعد التثبيط.

- يشير تعدد الاصطباغ إلى الكريات الحمر باكرة النضج (الشبكيات).

متى نفكر بفقر الدم الوراثي

- قصة عائلية
- في سياق فقر دم انحلالي (يرقان)
- ضخامة طحال أو قصة استئصال طحال

- الخطوة الأولى: تأكيد التشخيص

- ارتفاع الشبكيات
- ارتفاع البيلوروبين اللامباشر
- ارتفاع LDH
- انخفاض أو انعدام الهابتوغلوبين
- تفاعل كومبس المباشر

- فقر الدم الانحلالي الوراثي:

ما هي الآلية المرضية:

1- شذوذات بالغشاء الكريوي:

- تكور الكريات الوراثي
- داء الكريات الإهليلجي
- داء الكريات الفموي
- داء الكريات المشوكة

2- شذوذات في الخضاب:

- التالاسيميا
- الداء المنجلي
- الخضابات الشاذة الأخرىH-E-D-C غير الثابت

3- اضطرابات في الخمائر: - G-6PD

– عوز البيروفات كيناز

-

ما هو الفحص المهم لتوجيه الفحوص المشخصة؟

اللطاخة المحيطية

- ماهي الفحوص المساعدة على وضع التشخيص ؟

- رحلان الخضاب الكهربي
- معايرة الخمائر
- اختبارات خاصة: اختبار الهشاشة الحلولية

- أهم الأدواء الوراثية:

- التالاسيميا thalassemia
- فقر الدم المنجلي sickle cell disease
- عوز glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (G6PD)
- تكور الكريات الوراثي Hereditary spherocytosis

تكور الكريات الوراثي Hereditary spherocytosis

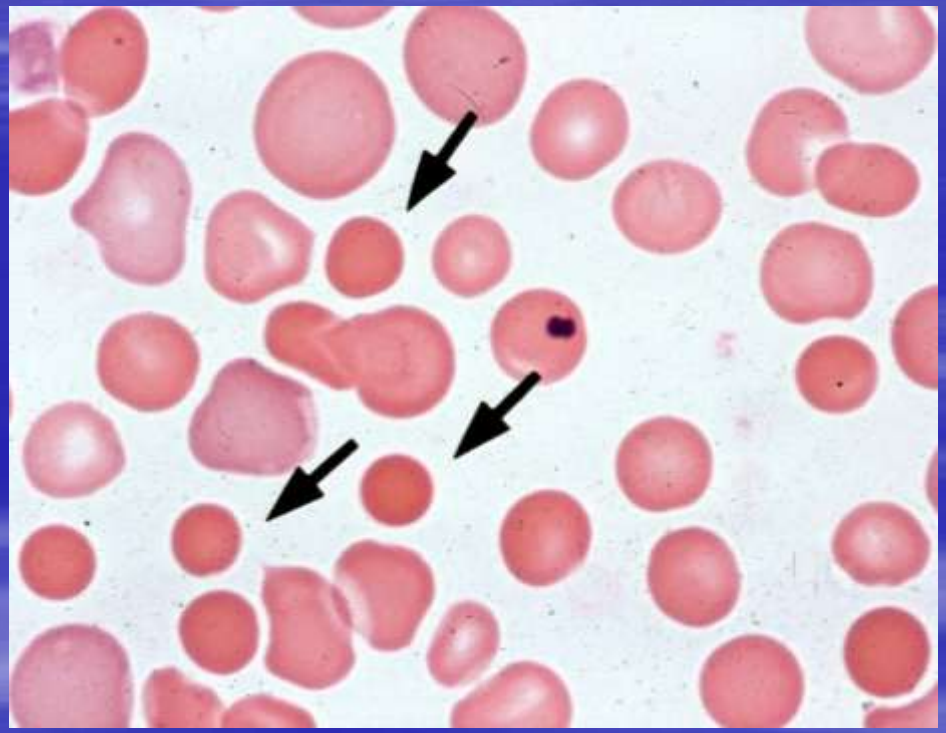
- فقر دم انحلالي وراثي
- **الانتقال:** جسمي سائد (نفوذتية مختلفة), شكل متنح, قرئ
- اللطاخة المحيطية: كريات حمر مكورة
- الاضطراب في الغشاء: طفرة في البروتين (Spectrine, Anakyrine) وهذا يؤدي لاضطراب Atpase وبالتالي زيادة مرور Na إلى داخل الخلية وهذا يؤدي إلى تكور الكرية
- لذلك يصلح الاضطراب بالغليغوز
- بينما تزداد الهشاشة الحلولية %0,75 - %0,5

- أشيع فاقات الدم الوراثية في أوربة
- نسبة الحدوث 1/5000
- الأعراض مختلفة الشدة
- الحصيات المرارية تتطور في 50%
- قد تختلط بنوب لاتنسجية نقويه
- فرط حمل الحديد
- تقرحات الطرفين السفليين

الأعراض والعلامات:

- فقر دم انحلالي: - معتدل الشدة
  - MCH ,MCV: سويان
  - MCHC: زائداة
- اليرقان: - معتدل الشدة
  - على حساب البيلروبين اللامباشر
- ضخامة طحال: في جميع الحالات, قاسية.
- الحصيات الصفراوية

peripheral smear



Spherocytosis تكور الكريات

- يعتمد التشخيص على:

- قصة عائلية لفقر دم انحلالي مزمن
- كريات حمر مكورة مع زيادة MCHC
- زيادة الهشاشة الحلولية التي تتصلح بوجود الغلوغوز
- سلبية اختبار كومبس

Osmotic fragility test

- Which one is abnormal?

Spherocytes lyse in – mildly hypotonic soln

ABNORMAL

المعالجـــــة:

- 1- نقل الدم: لحماية المريض من الموت

- يجب أن يبدأ من السنة الأولى من الولادة

- الهدف هو المحافظة على Hb>_9.5 غ/دل من أجل المحافظة على نمو وحركة معقولة للمصاب

2- خالبات الحديد: و منها الديسفرال: يعطى عضلياً أو وريدياً أو تحت الجلد

- عضلياً 0,5-1غ/يومياً .

- تحت الجلد 1-2غ تسرب بمحقنة كهربائية خلال 8-10ساعات .

- 3- معالجة ملطفة: حمض الفولي

4 - استئصال الطحال

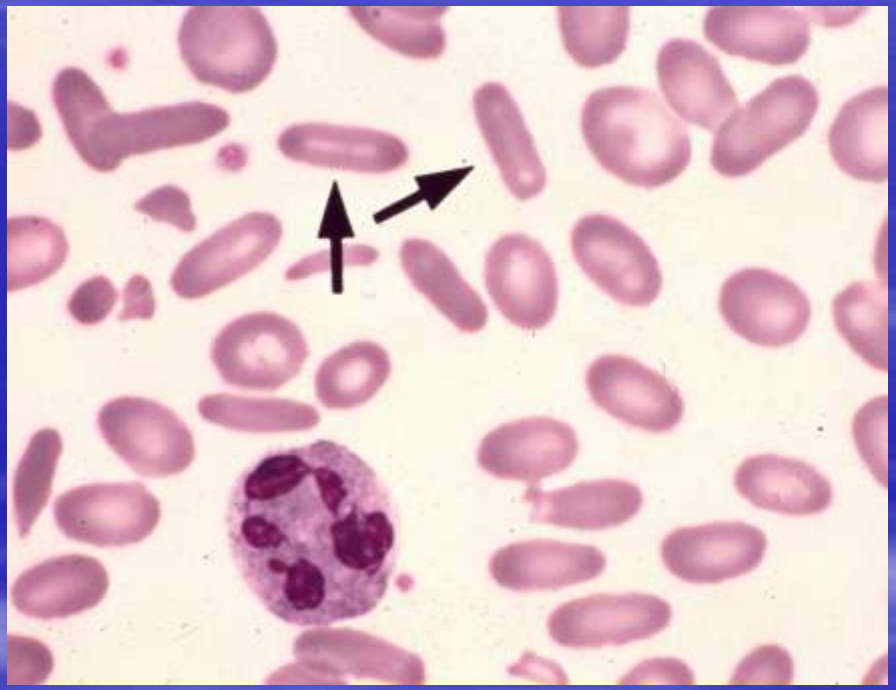
5- زرع النقي. 6- الهندسة الوراثية .

داء الكريات الإهليلجي الوراثي والأمراض المتعلقة بها
Hereditary Elliptocytosis (HE) and Related disorders

- تصيب حوالي 1 لكل 5000 حالة من الناس
- هي تشبه تكور الكريات الوراثي ويورث وراثة جسمية قاهرة
- **تقسم إلى ثلاث مجموعات:**
  - داء الكريات الإهليلجي مع كريات إهليلجية
  - داء الكريات الإهليلجي مع كريات مكورة أو بيضوية
  - داء الكريات الإهليلجي مع كريات فاغرة

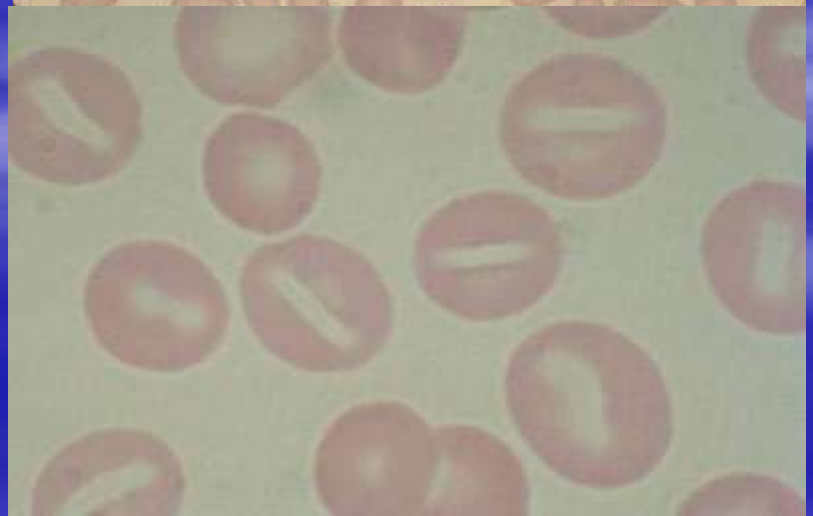
Elliptocytes/ ovalocytes

- Abnormal cytoskeletal proteins
- Hereditary elliptocytosis



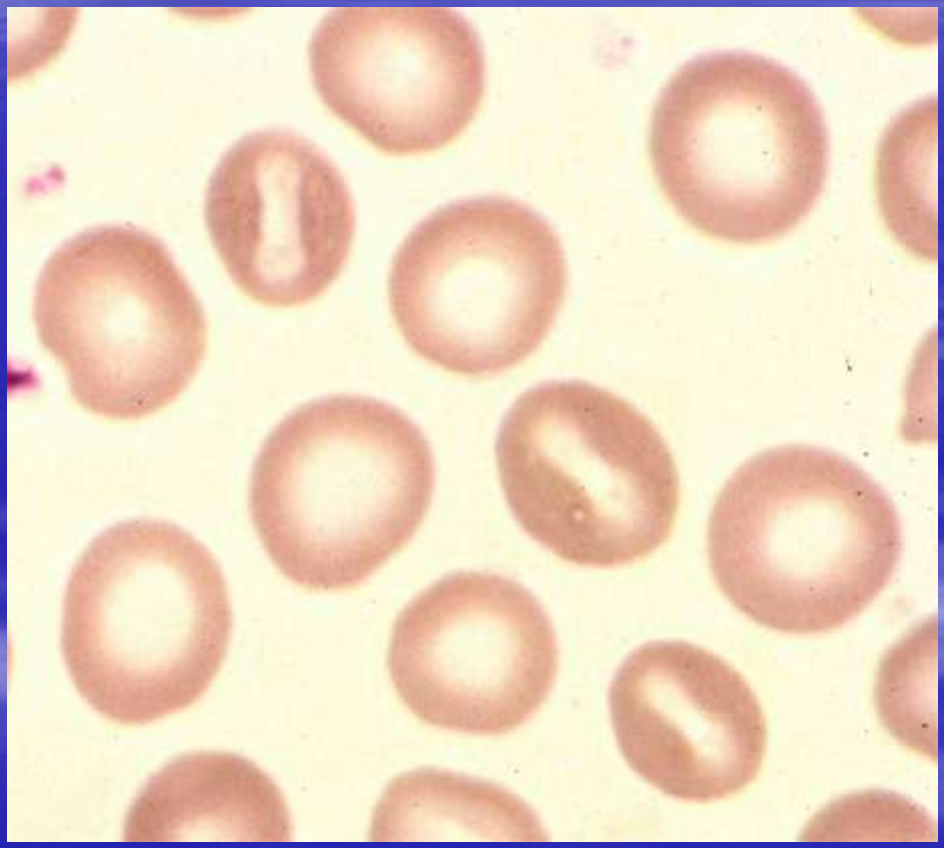
Hereditary spherocytosis

- Red cell membrane defect
  - Others include: Elliptocytosis, stomatocytosis, pyropoikilocytosis
  - All are less flexible→ get stuck in spleen →hemolysis



Stomatocyte

- Mouth like
- Membrane defect
- Smear artifact
- Hereditary stomatocytosis
- Liver disease



المميزات الرئيسية

- هي خلل في بروتين الـ Spectrin وهو الذي يؤثر في شدة الانحلال
- في جنوب شرق آسيا يوجد نمط من داء الكريات البيضوي يحوي خبناً deletion في البروتين 3 يجعل غشاء الكرية الحمراء مقاوماً للملاريا.
- الغالبية العظمى تتظاهر بانحلال خفيف حيث يكون الهيموغلوبين أعلى من 12غ/ دل والشبكيات أقل من 4%، انخفاض مستوى الهابتوغلوبين.
- 10-15% يبدي انحلالاً متوسطاً أو شديداً
- الانحلال يتصلح باستئصال الطحال.
- الهشاشة الحلولية طبيعية عادة ولكن يمكن أن تكون زائدة وخاصة عند المرضى الذين لديهم انحلال صريح.

الفوال Favism

- فقر دم انحلالي شديد
- السبب عوز G-6-PD
- يوجد حوالي 300 نمط محدد منه: - بعضه ذو وظيفة طبيعية
  - بعضه ذو وظيفة شاذة
- يحدث خلل في طرح البيروكسيد فيتراكم داخل الكرية
- المرض واسع الإنتشار في العالم: 100مليون وخاصة في حوض المتوسط, أفريقيا. اليهود أكثر إصابة.

الانتقال:

- مرتبط بالجنس (X)، مُتَنَحّ .

G6PD Deficiency

The q28 locus of the X-chromosome...

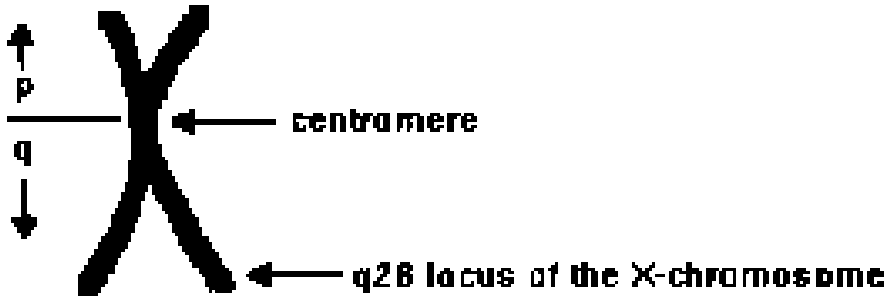
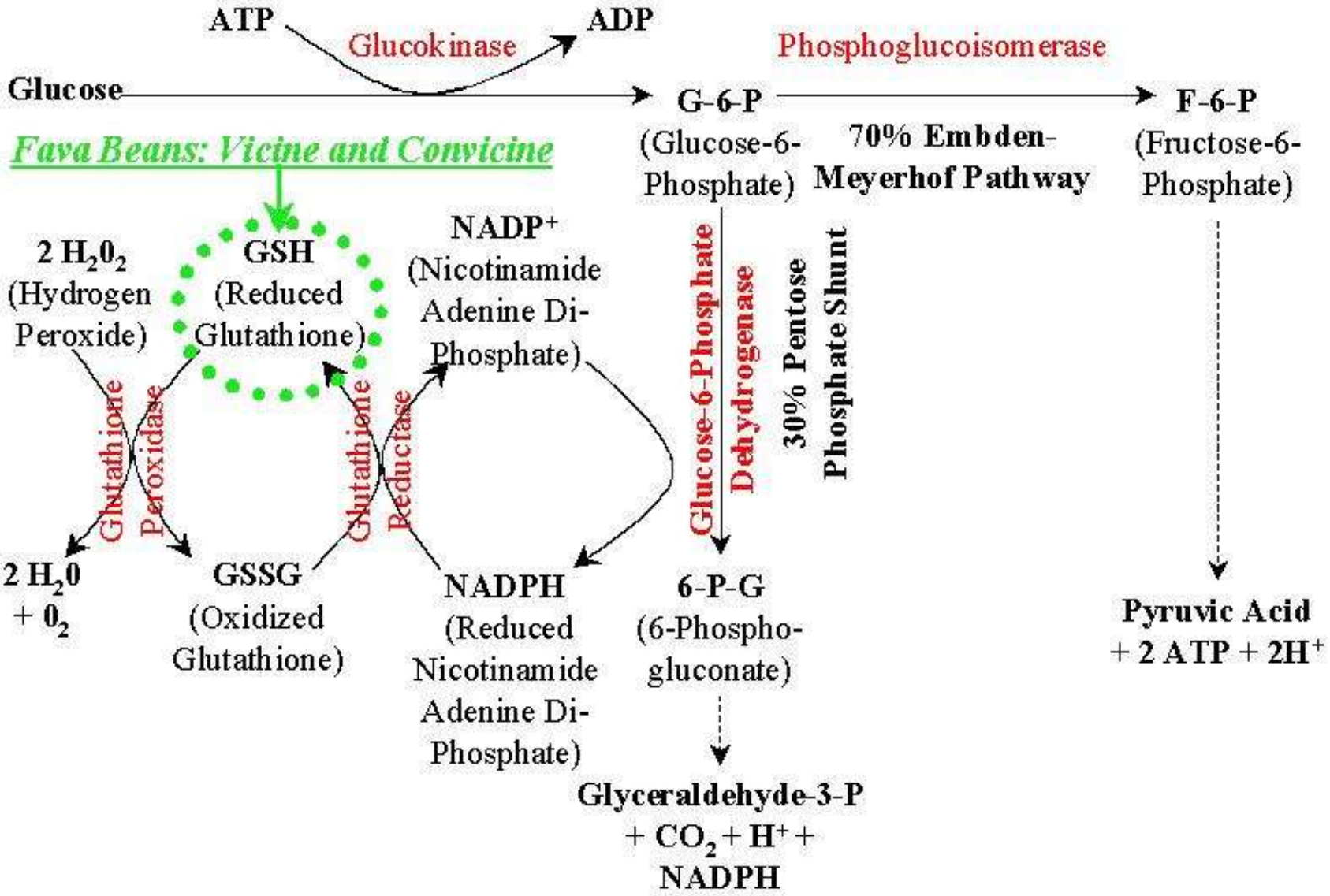
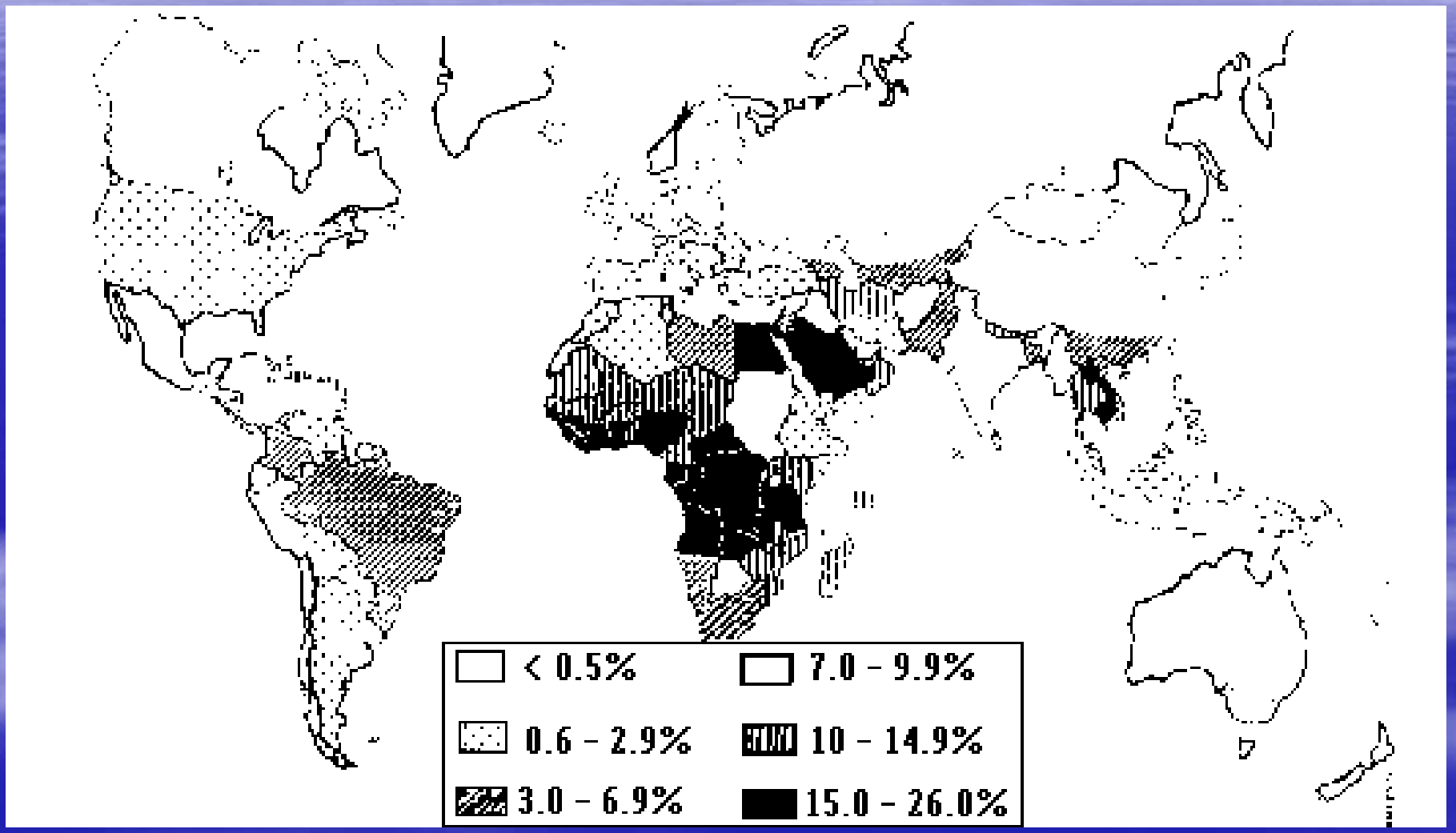


FIGURE 1 Representation of the X-chromosome and the position of the G6PD gene at the Xq28 locus (Pai *et al.*, 1980).

G6PD and Fava Beans



Percent of people who have G6PD Deficiency



أنماطه:

- أ- عوز خميرة شديد: الانحلال مزمن ودائم,
  اعتلال أنزيمي: نادر ويصيب
  العرق الأبيض

- ب- عوز متوسط: يسمح بالعودة للطبيعي, ولكن لا يكفي لطرح البيروكسيد عند تناول الأدوية المؤكسدة ولذلك يحدث بشكل نوبي, إلا إذا كان تناول الدواء مستمراً.

الأعراض:

- فقر دم انحلالي: داخل الأوعية، حاد ويثار بالعوامل الخارجية (الإنتان وخاصة التهاب الكبد الفيروسي، الحماض، الفول، العوامل المؤكسدة)
- العوامل المؤكسدة: مضادات الملا ريا، السلفون، السلفاميد، الكلورامفينيكول، الفيناستين، PAS، الفيتامين K.

Drugs and Chemicals That Should Be Avoided by Persons With G6PD Deficiency

- Acetanilid
- Furoxone
- Methylene Blue
- Nalidixic acid
- Naphthalene
- Nitrofurantoin
- Pyridium
- Primaquine
- Sulfacetamide
- Sulfamethoxazole
- Sulfanilamide
- Sulfapyridine
- Urate Oxidase
- Phenylhydrazine

هناك نمطان من الانحلال:

- أ- العرق الأسود: - فعالية الخميرة 10-20% من الطبيعي
  - الانحلال نسبي

- له ثلاثة أطوار:

1- الانحلال: 1-3أيام مع ظهور أجسام هنز

2- تجدد النقي: مع توقف الانحلال

3- طور المقاومة: استمرار تجدد النقي، لا يوجد انحلال حتى بعودة تناول العوامل المطلقة

- **ب- العرق الأبيض:**
  - نقص شديد بفعالية الخميرة 2-15% من الطبيعي
  - العوامل والظروف المطلقة متشابهة
  - الصورة السريرية شديدة
  - انحلال شديد مع عدم تصنع كريات حمر كبير و هيموغلوبين دموي وبولي يؤدي لانقطاع البول
- فقر الدم الانحلالي المزمن: (أوربي)، نادر، فقر دم بنيوي غير مكور، باكر.
- شكل خفي: يكشف مصادفة.
- الشكل الوليدي: يجب تفريقه عن تنافر ABO أو RH.

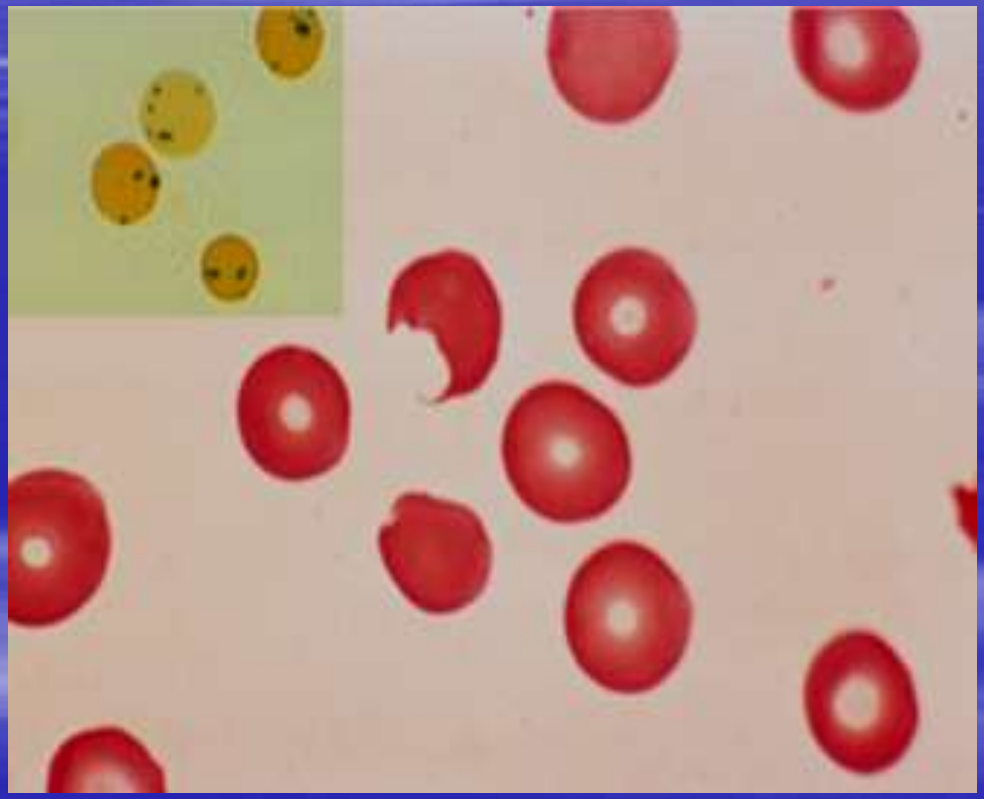
يعتمد التشخيص على:

- عوامل موجهة:
  - العرق
  - الجنس الذكر
  - قصة عوامل مطلقة
- المعطيات المخبرية:
  - علامات الانحلال
  - وجود أجسام هنز
  - معايرة الفعالية الأنزيمية

اللطاخة المحيطية:

- تظهر خلايا معضوضة أو مجزأة,
- كريات حمر مكورة صغيرة زائدة الصباغ،
- أجسام هنز (قد لاتظهر بعد اليوم الأول من الانحلال لأنها تزال بفضل الطحال)
- تزداد نسبة الشبكيات.

اللطاخة و عوز G6PD



المشاكل التشخيصية:

- تكور الكريات الوراثي: وخاصة في أوربة وهنا لايوجد ضخامة طحال ولا كريات مكورة.

- الانحلال الذاتي مضطرب إنما لا يصلح بالغليغوز.

المعالجـــــــة:

- ـ تتحدد نوبة الانحلال بنفسها، لذلك لايوجد علاج نوعي.
- وقائية: تجنب العوامل المثيرة للانحلال
- نقل الدم: حين الضرورة
- وقد توصف مركبات الحديد

عوز خميرة بيروفات كيناز

- فقر دم انحلالي مزمن وقد تحدث نوب انحلال حادة
- يكشف عند الولادة
- انتقال بصفة جسمية متنحية
- قد يوجد كريات مكورة
- الانحلال الذاتي مضطرب ويصلح بإضافة ATP وليس بالغليغوز
- التشخيص: معايرة الخميرة
- فعالية الخميرة عند الوالدين ناقصة
- قد يفيد استئصال الطحال