المحاضرة الاولى

مقدمة أمراض الدم Haematology (التعريف، ألاهمية، علم وظائف الدم)

الدم عبارة عن خليط معقد من:

1- البلازما (المكون السائل)

2- خلايا الدم الحمراء (المكون الذي يحمل الأكسجين)

3-خلايا الدم البيضاء (الخلايا التي تدافع ضد العدوى)

4-الصفائح الدموية (الجزيئات التي تعزز التخثر)

يحتوي الجسم على حوالي 5 لترات من الدم. بمجرد ضخ الدم من القلب، يستغرق الأمر من 20 إلى 30 ثانية للقيام برحلة كاملة عبر الدورة الدموية والعودة إلى القلب

يؤدي الدم وظائف أساسية مختلفة أثناء دورانه عبر الجسم. يقوم بتوصيل الأكسجين والمواد المغذية الأساسية (مثل الدهون والسكريات والمعادن والفيتامينات) إلى أنسجة الجسم. يحمل ثاني أكسيد الكربون إلى الرئتين والفضلات الأخرى إلى الكلى للتخلص منها من الجسم. ينقل الهرمونات (المرسلات الكيميائية) للسماح لأجزاء الجسم المختلفة بالتواصل مع بعضها البعض. كما أنه يحمل مكونات تحارب العدوى وتوقف النزيف

البلازما

البلازما هي المكون السائل للدم، حيث يتم تعليق خلايا الدم الحمراء وخلايا الدم البيضاء والصفائح الدموية. وهو يشكل أكثر من نصف حجم الدم ويتكون في معظمه من الماء الذي يحتوي على أملاح ذائبة (إلكتروليتات) وبروتينات. البروتين الرئيسي في البلازما هو **الألبومين**. يساعد الألبومين على منع تسرب السوائل من الأوعية الدموية إلى الأنسجة، ويرتبط

الألبومين بمواد مثل الهرمونات وبعض الأدوية ويحملها. تشمل البروتينات الأخرى الموجودة في البلازما الأجسام المضادة (الجلوبيولين المناعي)، التي تدافع بشكل فعال عن الجسم ضد الفيروسات والبكتيريا والفطريات والخلايا السرطانية، وعوامل التخثر، التي تتحكم في النزيف

البلازما لها وظائف أخرى. إنه بمثابة خزان يمكنه إما تجديد الماء غير الكافي أو امتصاص الماء الزائد من الأنسجة. عندما تحتاج أنسجة الجسم إلى سائل إضافي، فإن الماء من البلازما هو المورد الأول لتلبية هذه الحاجة. كما تمنع البلازما الأوعية الدموية من الانهيار والانسداد وتساعد في الحفاظ على ضغط الدم والدورة الدموية في جميع أنحاء الجسم ببساطة عن طريق ملء الأوعية الدموية والتدفق من خلالها بشكل مستمر. يلعب دوران البلازما أيضًا دورًا في تنظيم درجة حرارة الجسم عن طريق نقل الحرارة المتولدة في أنسجة الجسم الأساسية عبر المناطق التي تفقد الحرارة بسهولة أكبر، مثل الذراعين والساقين والرأس

خلايا الدم الحمراء

تشكل خلايا الدم الحمراء (وتسمى أيضًا كريات الدم الحمراء) حوالي 40٪ من حجم الدم. تحتوي خلايا الدم الحمراء على الهيموجلوبين، وهو البروتين الذي يعطي الدم لونه الأحمر ويمكنه من حمل الأكسجين من الرئتين وإيصاله إلى جميع أنسجة الجسم. تستخدم الخلايا الأكسجين لإنتاج الطاقة التي يحتاجها الجسم، ويترك ثاني أكسيد الكربون كمنتج فضلات. تحمل خلايا الدم الحمراء ثاني أكسيد الكربون بعيدًا عن الأنسجة وتعود به إلى الرئتين. عندما يكون عدد خلايا الدم الحمراء منخفضًا جدًا (فقر الدم)، يحمل الدم كمية أقل من الأكسجين، ويتطور التعب والضعف. عندما يكون عدد خلايا الدم الحمراء مرتفعًا جدًا (كثرة كريات الدم الحمراء، كما هو الحال في كثرة الحمر الحقيقية)، يمكن أن يصبح الدم سميكًا جدًا، مما قد يؤدي إلى تجلط الدم بسهولة أكبر وزيادة خطر الإصابة بالنوبات القلبية والسكتات الدماغية

خلايا الدم البيضاء

خلايا الدم البيضاء (وتسمى أيضًا الكريات البيض) أقل عددًا من خلايا الدم الحمراء، حيث تبلغ نسبة حوالي خلية دم بيضاء واحدة لكل 600 إلى 700 خلية دم حمراء. خلايا الدم البيضاء مسؤولة في المقام الأول عن الدفاع عن الجسم ضد العدوى. هناك خمسة أنواع رئيسية من خلايا الدم البيضاء:

تساعد **العدلات،** وهي النوع الأكثر عددًا، على حماية الجسم من العدوى عن طريق قتل وابتلاع البكتيريا والفطريات وعن طريق ابتلاع الحطام الغريب.

تتكون **الخلايا الليمفاوية** من ثلاثة أنواع رئيسية**: الخلايا التائية** (الخلايا الليمفاوية التائية) **والخلايا القاتلة الطبيعية،** والتي تساعد على الحماية من العدوى الفيروسية ويمكنها اكتشاف بعض الخلايا السرطانية وتدميرها، **والخلايا البائية** (الخلايا الليمفاوية البائية)، التي تتطور إلى خلايا تنتج أجسامًا مضادة

تبتلع **الوحيدات** الخلايا الميتة أو التالفة وتساعد في الدفاع ضد العديد من الكائنات الحية المعدية

تقتل **الحمضات** الطفيليات، وتدمر الخلايا السرطانية، وتشارك في استجابات الحساسية

تشارك **الخلايا القاعدية** أيضًا في استجابات الحساسية

تتدفق بعض خلايا الدم البيضاء بسلاسة عبر مجرى الدم، لكن العديد منها يلتصق بجدران الأوعية الدموية أو حتى يخترق جدران الأوعية لدخول الأنسجة الأخرى. عندما تصل خلايا الدم البيضاء إلى موقع الإصابة أو مشكلة أخرى، فإنها تطلق مواد تجذب المزيد من خلايا الدم البيضاء. تعمل خلايا الدم البيضاء كجيش، منتشر في جميع أنحاء الجسم ولكنه جاهز في أي لحظة للتجمع ومحاربة الكائن الحي الغازي. تقوم خلايا الدم البيضاء بذلك عن طريق ابتلاع

الكائنات الحية وهضمها وإنتاج الأجسام المضادة التي ترتبط بالكائنات الحية بحيث يمكن تدميرها بسهولة أكبر

عندما يكون عدد خلايا الدم البيضاء منخفضًا جدًا (قلة الكريات البيض)، فمن المرجح أن تحدث العدوى. قد لا يسبب العدد الأعلى من الطبيعي لخلايا الدم البيضاء (كثرة الكريات البيضاء) ظهور الأعراض بشكل مباشر، ولكن العدد الكبير من الخلايا يمكن أن يكون مؤشرًا على وجود اضطراب كامن مثل العدوى أو العملية الالتهابية أو سرطان الدم

الصفائح الدموية

الصفائح الدموية (وتسمى أيضًا الصفيحات) هي جزيئات تشبه الخلايا وهي أصغر من خلايا الدم الحمراء أو البيضاء. عدد الصفائح الدموية أقل من عدد خلايا الدم الحمراء، حيث تبلغ نسبة صفيحة واحدة لكل 20 خلية دم حمراء. تساعد الصفائح الدموية في عملية التخثر عن طريق التجمع في موقع النزيف والتكتل معًا لتكوين سدادة تساعد على إغلاق الأوعية الدموية. وفي الوقت نفسه، فإنها تطلق مواد تساعد على تعزيز المزيد من التخثر. عندما يكون عدد الصفائح الدموية منخفضًا جدًا (نقص الصفيحات الدموية)، تصبح الكدمات والنزيف غير الطبيعي أكثر احتمالًا. عندما يكون عدد الصفائح الدموية مرتفعًا جدًا (كثرة الصفيحات الدموية)، قد يتجلط الدم بشكل مفرط ويمكن أن يؤدي إلى انسداد الأوعية الدموية مما يسبب اضطرابات عندما يكون عدد الصفائح الدموية مرتفعًا للغاية، يمكن للصفائح الدموية امتصاص بروتينات التخثر وتسبب النزيف بشكل متناقض

المحاضرة الثانية

تكوين الدم Haemopoiesis

تكون الدم هي العملية التي يتم من خلالها تصنيع خلايا الدم. تشمل عملية تكون الدم المراحل المبكرة من تكوين الخلايا الحمراء (تكون الكريات الحمر(Erythropoiesis ، والخلايا المحببة والوحيدات (تكون النخاع (Myelopoiesis والصفائح الدموية (تكون الخثرة (Thrombopoiesis

موقع تكون الدمSite of haemopoiesis

في الأسابيع القليلة الأولى من الحمل، يكون كيس الصفارyolk sac هو الموقع الرئيسي لتكوين الدم. ومع ذلك، فإن تكون الدم النهائي مستمد من مجموعة من الخلايا الجذعية. ومن 6 أسابيع إلى 6-7 أشهر من الحياة الجنينية، يعد الكبد والطحال هما الأعضاء الرئيسية المكونة للدم ويستمران في إنتاج خلايا الدم حتى حوالي أسبوعين بعد الولادة (الجدول 1). يعد نخاع العظم bone marrowأهم موقع في الفترة من 6 إلى 7 أشهر من حياة الجنين. خلال مرحلة الطفولة الطبيعية وحياة البلوغ، يكون النخاع هو المصدر الوحيد لخلايا الدم الجديدة

Fetus	0–2 months (yolk sac) 2–7 months (liver, spleen) 5–9 months (bone marrow)
Infants	Bone marrow (practically all bones)
Adults	Vertebrae, ribs, sternum, skull, sacrum and pelvis, proximal ends of femur

الخلايا الجذعية المكونة للدم والخلايا السلفية Haemopoietic stem and progenitor cells

يبدأ تكون الدم بخلية جذعية متعددة القدرات pluripotential stem cell يمكنها تجديد نفسها عن طريق الانقسام غير المتماثل للخلايا ولكنها تؤدي أيضًا إلى ظهور سلالات الخلايا المنفصلة. هذه الخلايا قادرة على إعادة ملء نخاع العظم الذي تم القضاء على جميع الخلايا الجذعية منه عن طريق التشعيع المميت أو العلاج الكيميائي. يحدث تمايز الخلايا من الخلية الجذعية عن طريق السلفيات المكونة للدم. نخاع العظم هو أيضًا الموقع الرئيسي لمنشأ الخلايا الليمفاوية. الطحال والغدد الليمفاوية والغدة الصعترية هي مواقع ثانوية لإنتاج الخلايا الليمفاوية تتمتع الخلايا الجذعية بالقدرة على التجديد الذاتي. خلية جذعية واحدة قادرة على إنتاج حوالي 106 خلية دم ناضجة بعد 20 انقسامًا للخلية. في البشر، الخلايا الجذعية السرطانية قادرة على إجراء حوالي 50 انقسامًا للخلايا، ومع التقدم في السن، ينخفض عدد الخلايا الجذعية. وأيضًا تتراكم طفرات جينية مع تقدم العمر، بمعدل 8 طفرات عند عمر 60 عامًا

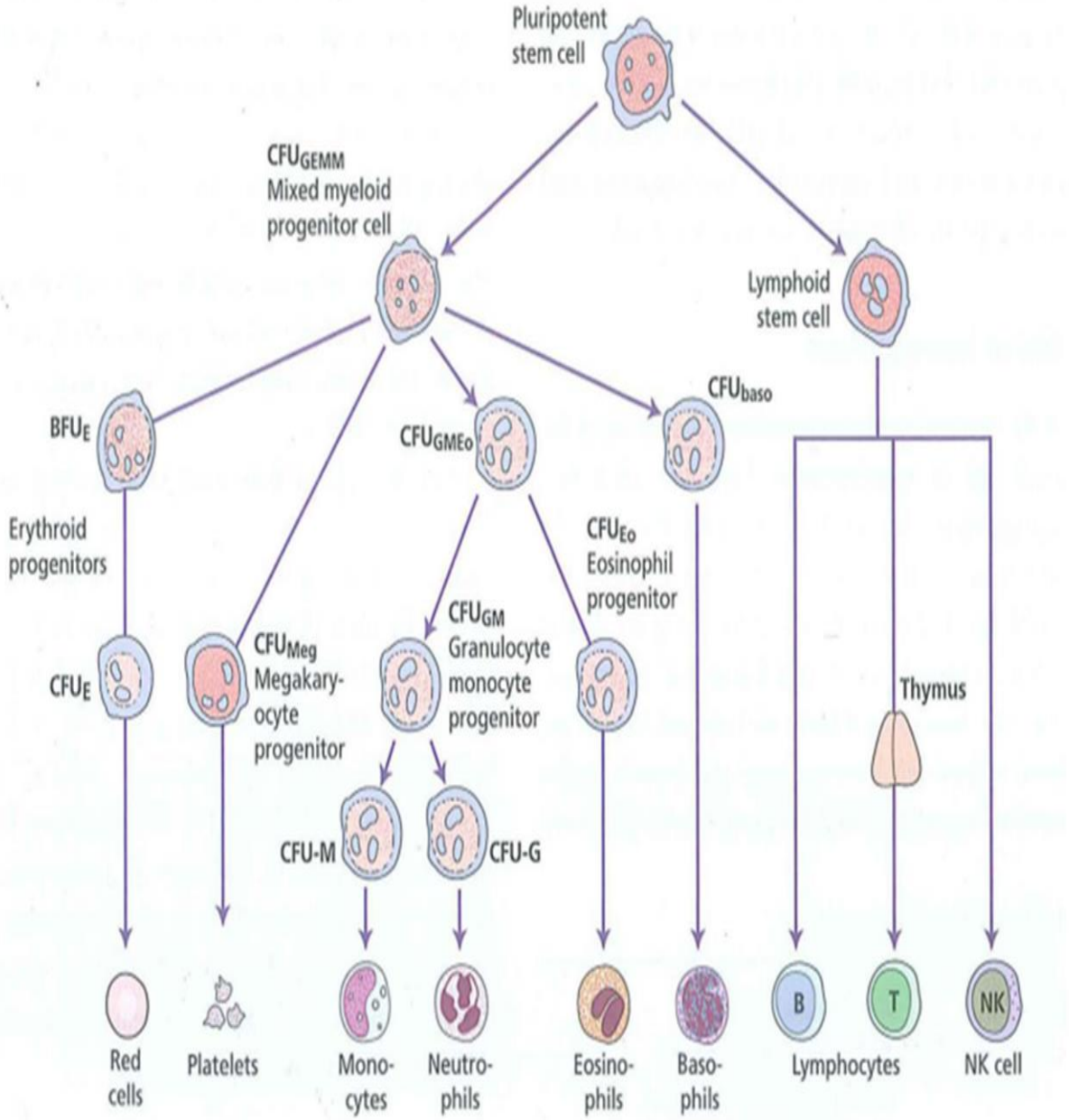


Fig. 1.2 Diagrammatic representation of the bone marrow pluripotent stem cell and the cell lines that arise from it. Various progenitor cells can be identified by culture in semi-solid medium by the type of colony they form. Baso, basophil; BFU, burst-forming unit; CFU, colony-forming unit; E, erythroid; Eo, eosinophil; GEMM, granulocyte, erythroid, monocyte and megakaryocyte; GM, granulocyte, monocyte; Meg, megakaryocyte; NK, natural killer.

تنظيم تكون الدم The regulation of haemopoiesis

يبدأ تكون الدم بانقسام الخلايا الجذعية حيث تحل خلية واحدة محل الخلية الجذعية (التجديد الذاتي) وتلتزم الأخرى بالتمايز. إن سلالة الخلية التي تم اختيارها للتمايز قد تعتمد على الصدفة وعلى الإشارات الخارجية التي تتلقاها الخلايا السلفية. تنظم العديد من عوامل النسخ بقاء الخلايا ، في حين تشارك عوامل أخرى في التمايز على طول سلالات الخلايا الرئيسية. تحفز عوامل النسخ تخليق البروتينات الخاصة بسلالة الخلية.

عوامل النمو المكونة للدم Haemopoietic growth factors

عوامل النمو المكونة للدم هي هرمونات البروتين السكري glycoprotein hormones التي تنظم تكاثر وتمايز الخلايا السلفية المكونة للدم وتنظم وظيفة خلايا الدم الناضجة. قد تعمل في الموقع حيث يتم إنتاجها. قد تسبب عوامل النمو تكاثر الخلايا ولكنها يمكن أن تحفز أيضًا التمايز والنضج وتمنع موت الخلايا المبرمج وتؤثر على وظيفة الخلايا الناضجة

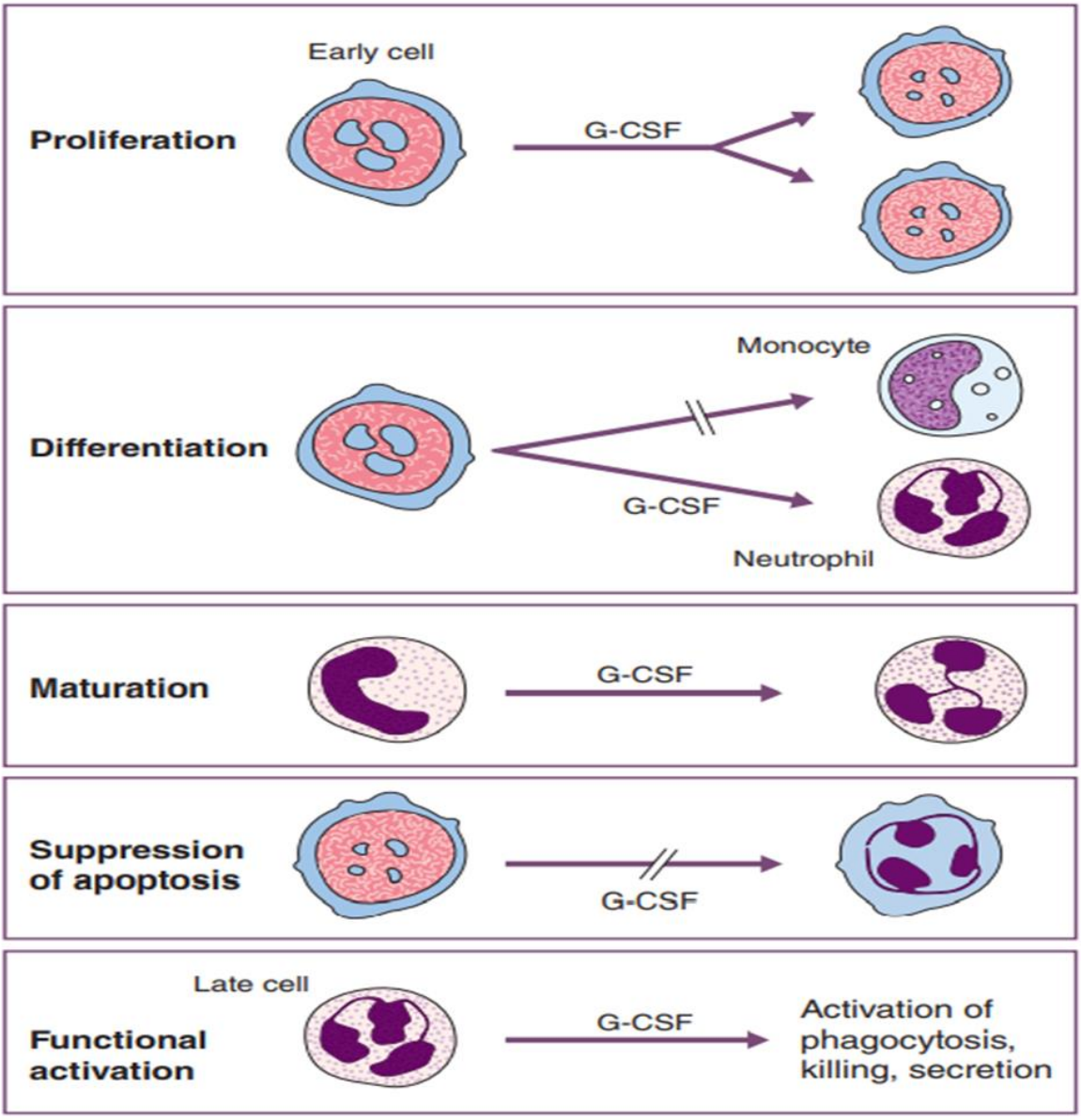


Figure 1.5 Growth factors may stimulate proliferation of early bone marrow cells, direct differentiation to one or other cell type, stimulate cell maturation, suppress apoptosis or affect the function of mature non-dividing cells, as illustrated here for granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for an early myeloid progenitor and a neutrophil.

المحاضرة الثالثة

خلايا الدم Blood cells

جميع خلايا الدم المنتشرة مستمدة من الخلايا الجذعية متعددة القدرات pluripotential stem cellsفي النخاع. وهي تنقسم إلى ثلاثة أنواع رئيسية. والأكثر عددًا هي الخلايا الحمراء المتخصصة في نقل الأكسجين من الرئتين إلى الأنسجة وثاني أكسيد الكربون في الاتجاه المعاكس (الجدول 2.1). يبلغ عمرها 4 أشهر، في حين أن أصغر الخلايا، وهي الصفائح الدموية المشاركة في تخثر الدم، تدور لمدة 10 أيام فقط. تتكون الخلايا البيضاء من أربعة أنواع من الخلايا البلعميةphagocyte، العدلات neutrophils، الحمضاتeosinophils ، الخلايا القاعدية basophilsوالخلايا الوحيدةmonocytes، التي تحمي من الالتهابات البكتيرية والفطرية، والخلايا الليمفاوية، والتي تشمل الخلايا البائية، المشاركة في إنتاج الأجسام المضادة، والخلايا التائية، المعنية بالجهاز المناعي. الاستجابة والحماية ضد الفيروسات والخلايا الأجنبية الأخرى. تتمتع الخلايا البيضاء بمدى واسع من العمر (الجدول 2.1). يتم عد الخلايا الحمراء والصفائح الدموية وقياس قطرها والمعلمات الأخرى بواسطة عداد الخلايا الآلي (الشكل 2.1). يقوم هذا أيضًا بتعداد الأنواع المختلفة من الخلايا البيضاء عن طريق قياس التدفق الخلوي ويكشف عن الخلايا غير الطبيعية.

Table 2.1 The blood cells.

Cell	Diameter (μm)	Lifespan in blood	Number	Function
Red cells	6–8	120 days	Male: $4.5–6.5 \times 10^{12}$/L Female: $3.9–5.6 \times 10^{12}$/L	Oxygen and carbon dioxide transport
Platelets	0.5–3.0	10 days	$140–400 \times 10^{9}$/L	Haemostasis
Phagocytes				
Neutrophils	12–15	6–10 h	$1.8–7.5 \times 10^{9}$/L	Protection from bacteria, fungi
Monocytes	12–20	20-40 h	$0.2–0.8 \times 10^{9}$/L	Protection from bacteria, fungi
Eosinophils	12–15	Days	$0.04–0.44 \times 10^{9}$/L	Protection against parasites
Basophils	12–15	Days	$0.01–0.1 \times 10^{9}$/L	
Lymphocytes B T	7–9 (resting) 12–20 (active)	Weeks or years	$1.5–3.5 \times 10^{9}$/L	B-cells: immunoglobulin synthesis T-cells: protection against viruses; immune functions

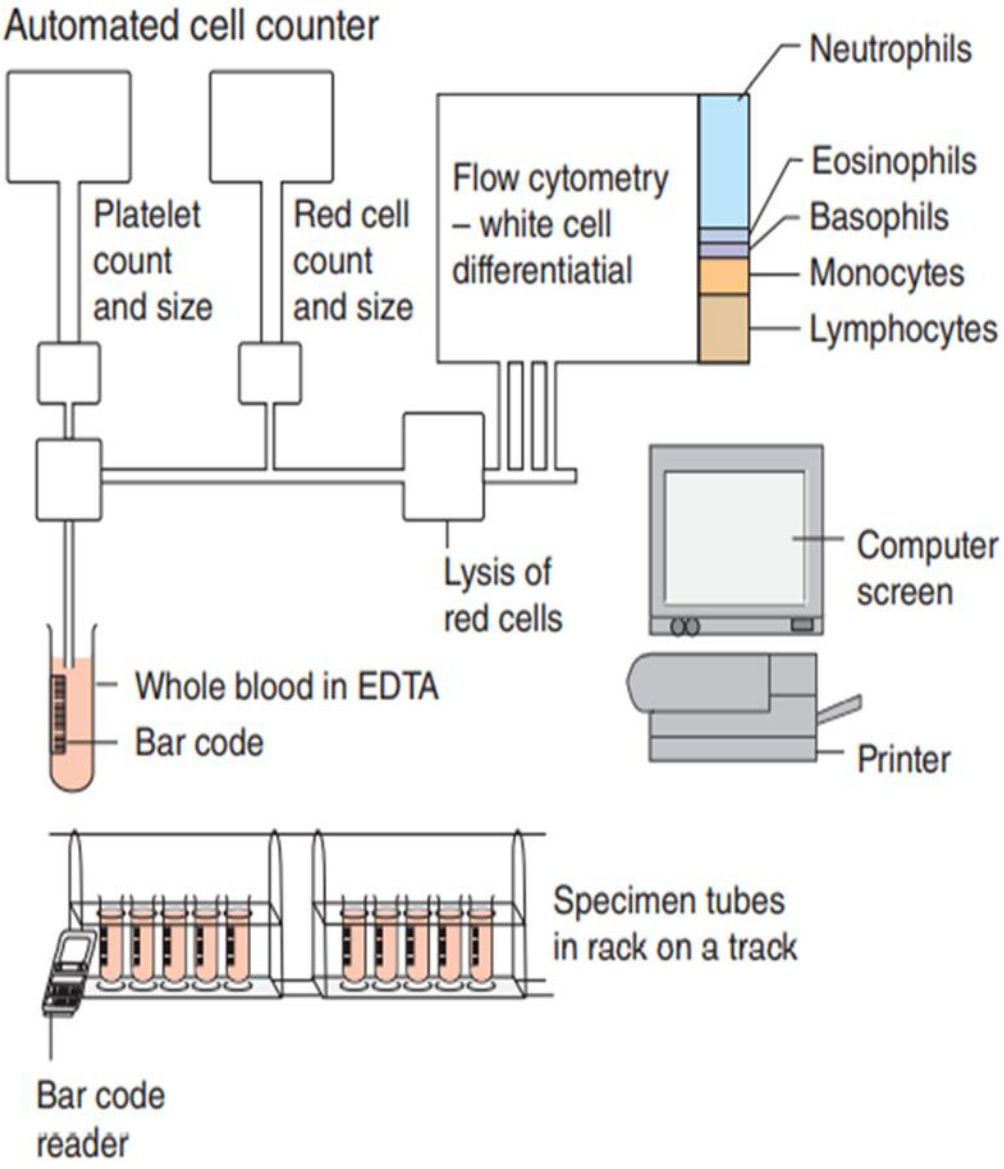


Figure 2.1 Automated blood cell counter. *Source:* Mehta AB & Hoffbrand AV (2014) Haematology at a Glance, 4th edn. Reproduced with permission of John Wiley & Sons.

تكون الكريات الحمر والجوانب العامة لفقر الدم Erythropoiesis and general aspects of anaemia

كل منا يصنع ما يقرب من 10^{12} خلية حمراء جديدة (خلايا حمراء) كل يوم من خلال عملية تكون الكريات الحمر المعقدة والمنظمة بدقة. كما أنها تحتوي بشكل تدريجي على المزيد من الهيموجلوبين (الذي يتحول إلى اللون الوردي) في السيتوبلازم؛ يتلون السيتوبلازم باللون الأزرق الشاحب لأنه يفقد جهازه الاصطناعي للبروتين والحمض النووي الريبي (RNA) بينما يصبح الكروماتين النووي أكثر كثافة (الشكل 2.2). يتم أخيرًا إخراج النواة من الأرومة

الطبيعية المتأخرة داخل النخاع، وتنتج مرحلة الخلايا الشبكية التي لا تزال تحتوي على بعض الحمض النووي الريبي الريباسي وما زالت قادرة على تصنيع الهيموجلوبين. هذه الخلية أكبر قليلًا من الخلية الحمراء الناضجة، وتقضي يومًا أو يومين في النخاع وتدور أيضًا في الدم المحيطي لمدة يوم أو يومين قبل أن تنضج، خاصة في الطحال، عندما يُفقد الحمض النووي الريبي (RNA) تمامًا. عادة ما تؤدي الأرومة الأولية المفردة إلى ظهور 16 خلية حمراء ناضجة (الشكل 2.2). الخلايا الحمراء المنواة (الأورمات الطبيعية) غير موجودة في الدم المحيطي البشري الطبيعي. تظهر في الدم إذا حدث تكوين الكريات الحمر خارج النخاع (تكوين الكريات الحمر خارج النخاع) وكذلك مع بعض أمراض النخاع.

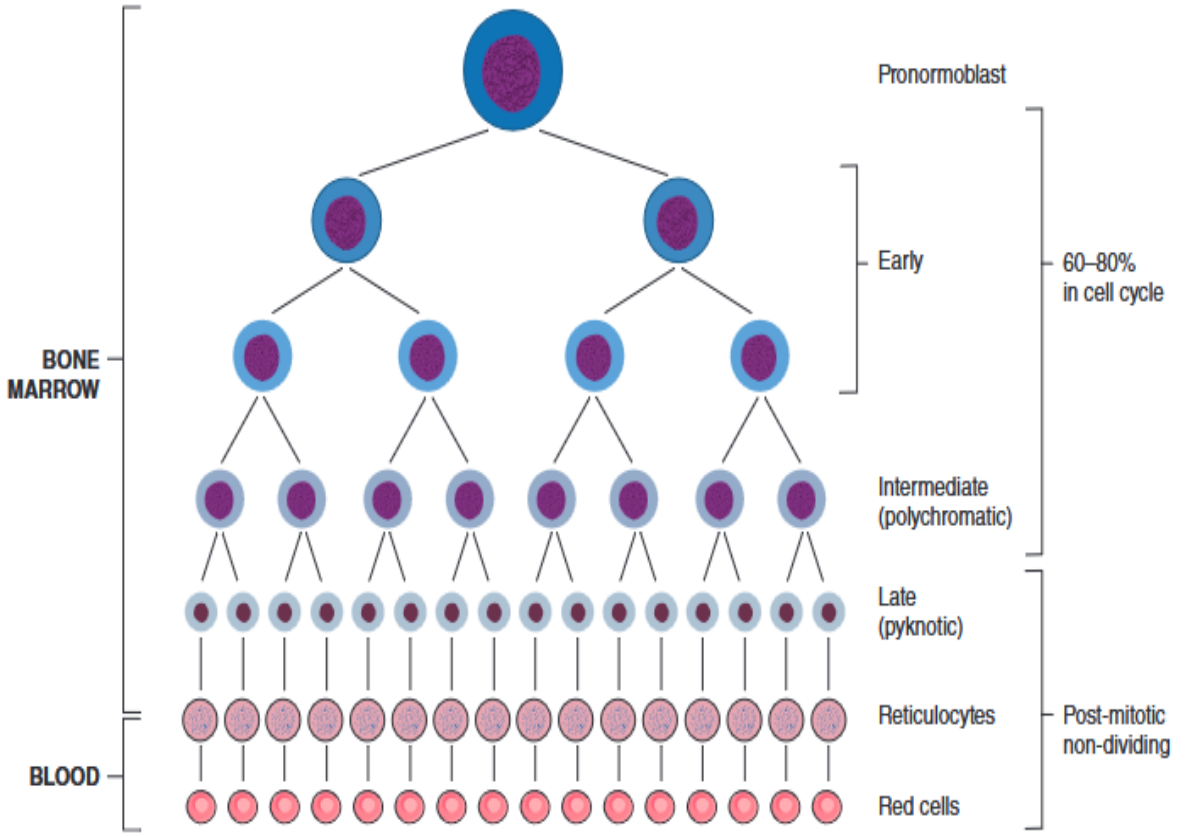
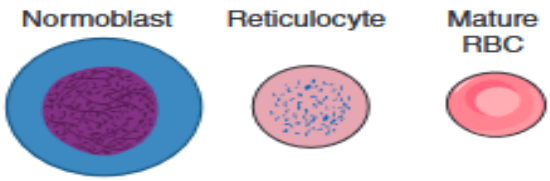


Figure 2.3 The amplification and maturation sequence in the development of mature red cells fromthe pronormoblast.

Activa



Nuclear DNA	Yes	No	No
RNA in cytoplasm	Yes	Yes	No
In marrow	Yes	Yes	Yes
In blood	No	Yes	Yes

Figure 2.4 Comparison of the DNA and RNA content, and marrow and peripheral blood distribution, of the erythroblast (normoblast), reticulocyte and mature red blood cell (RBC).

الهيموجلوبين Haemoglobin

تخليق الهيموجلوبين Haemoglobin synthesis

وتتمثل الوظيفة الرئيسية للخلايا الحمراء في حمل الأكسجين إلى الأنسجة وإعادة ثاني أكسيد الكربون (CO2) من الأنسجة إلى الرئتين. ومن أجل تحقيق هذا التبادل الغازي فهي تحتوي على بروتين الهيموجلوبين المتخصص. تحتوي كل خلية حمراء على ما يقرب من 640 مليون جزيء هيموجلوبين. يتكون كل جزيء من الهيموجلوبين البالغ الطبيعي A.(Hb) من أربع سلاسل متعددة الببتيد، α2β2لكل منها مجموعة الهيم الخاصة بها. يحتوي الدم الطبيعي للبالغين أيضًا على كميات صغيرة من نوعين آخرين من الهيموجلوبين Hb F :و .Hb A2 تحتوي هذه أيضًا على سلاسلα ، ولكن مع سلاسل γ وδ، على التوالي، بدلاً من β

يحدث تخليق الهيم إلى حد كبير في الميتوكوندريا من خلال سلسلة من التفاعلات الكيميائية الحيوية التي تبدأ بتكثيف الجلايسين وأنزيم السكسينيل A تحت تأثير إنزيم سينسيز حمض

أمينوليفولينيك الذي يحد من المعدل الرئيسي (الشكل 2.7). فيتامين ب6 هو أنزيم لهذا التفاعل. في النهاية، يتحد البروتوبرفيرين مع الحديد في حالة الحديد (+Fe2) لتكوين الهيم

يتم بعد ذلك تشكيل رباعي مكون من أربع سلاسل جلوبين لكل منها مجموعة الهيم الخاصة بها في "جيب" لتكوين جزيء الهيموجلوبين

Table 2.3 Normal haemoglobins in adult blood.

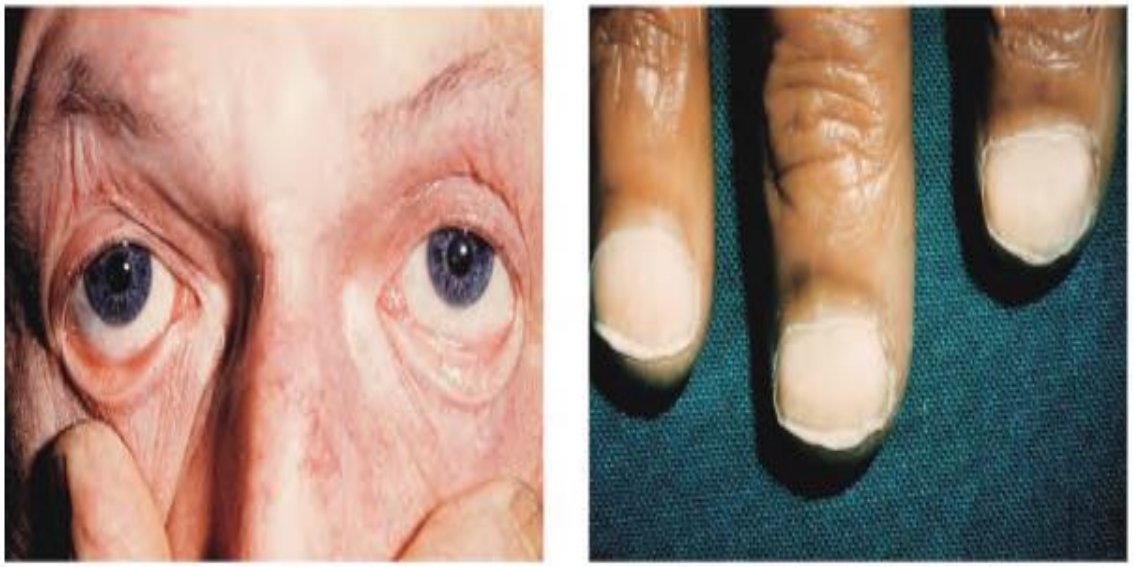
	Hb A	Hb F	Hb A_2
Structure	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2\gamma_2$	$\alpha_2\delta_2$
Normal (%)	96–98	0.5–0.8	1.5–3.2

ميتهيموغلوبين الدم Methaemoglobinaemia

هذه حالة سريرية يتواجد فيها الهيموجلوبين المنتشر مع الحديد في الحالة المؤكسدة (Fe+3) بدلاً من الحالة المعتادة .Fe+2 قد ينشأ بسبب نقص وراثي في نقص إنزيم الميثيموجلوبين المختزل أو وراثة الهيموجلوبين غير الطبيعي من الناحية الهيكلية .(Hb M) يحتوي Hb Ms على بديل للأحماض الأمينية يؤثر على جيب الهيم في سلسلة الجلوبين. يحدث ميتهيموغلوبين الدم السام (و/أو سلفيموغلوبين الدم) عندما يؤدي دواء أو مادة سامة أخرى إلى أكسدة الهيموغلوبين. في جميع هذه الحالات، من المرجح أن يظهر على المريض زرقة.

فقر الدم Anaemia

يتم تعريف ذلك على أنه انخفاض في تركيز الهيموجلوبين في الدم أقل من المعدل الطبيعي بالنسبة للعمر والجنس (الجدول 2.4). على الرغم من أن القيم الطبيعية يمكن أن تختلف بين المختبرات. من عمر السنتين وحتى البلوغ، أقل من 110 جرام/لتر يشير إلى فقر الدم. نظرًا لأن الأطفال حديثي الولادة لديهم مستوى مرتفع من الهيموجلوبين، يتم اعتبار 140 جم / لتر كحد أدنى عند الولادة. بعد فقدان الدم بشكل حاد، لا يظهر فقر الدم على الفور بسبب انخفاض حجم الدم الإجمالي. يستغرق الأمر ما يصل إلى يوم حتى يتم استبدال حجم البلازما وبالتالي تظهر درجة فقر الدم. يستغرق تجديد الخلايا الحمراء وكتلة الهيموجلوبين وقتًا أطول بكثير. وبالتالي فإن المظاهر السريرية الأولية لفقد الدم الكبير هي نتيجة لانخفاض حجم الدم وليس لفقر الدم.



(a) (b)

Figure 2.15 Pallor of the conjunctival mucosa **(a)** and of the nail bed **(b)** in two patients with severe anaemia (haemoglobin 60 g/L).

المحاضرة الرابعة

التصنيف والنتائج المختبرية في فقر الدم Classification and laboratory findings in anaemia

مؤشرات الخلايا الحمراء Red cell indices

التصنيف الأكثر فائدة هو الذي يعتمد على مؤشرات الخلايا الحمراء ويقسم فقر الدم إلى كريات صغيرة microcytic ومتوسطة normocytic وكبيرة الحجم macrocytic. يكون حجم mean corpuscular volume (MCV) مرتفعًا عند الأطفال حديثي الولادة لبضعة أسابيع، لكنه يكون منخفضًا في مرحلة الطفولة (على سبيل المثال 70 fLفي عمر سنة واحدة) ويرتفع ببطء طوال فترة الطفولة إلى النطاق الطبيعي للبالغين. في الحمل الطبيعي هناك ارتفاع طفيف في MCV ، حتى في غياب الأسباب الأخرى لكثرة الخلايا (مثل نقص حمض الفوليك)

متوسط حجم الكريات (MCV) هو قيمة مختبرية تقيس متوسط حجم خلية الدم الحمراء. وله فائدة في المساعدة في تحديد مسببات فقر الدم - يتم حساب القيمة عن طريق ضرب نسبة الهيماتوكريت Hematocritفي عشرة مقسومة على عدد كريات الدم الحمراء. جنبا إلى جنب مع الهيموجلوبين والهيماتوكريت، يمكن لـ MCV تحديد تصنيف فقر الدم إما فقر الدم صغير الكريات مع MCV أقل من المعدل الطبيعي، وفقر الدم الطبيعي مع MCV ضمن النطاق الطبيعي، وفقر الدم كبير الكريات مع MCV أعلى من المعدل الطبيعي .

يمكن للأطباء تمييز التشخيص النهائي لنوع فقر الدم بناءً على قيمة MCV

فقر الدم صغير الكريات microcyticهو نوع من فقر الدم حيث يكون متوسط كريات الدم الحمراء أصغر من الطبيعي وأصغر بكثير من كريات الدم البيضاء. في تعداد الدم الكامل (CBC)، يكون قياسه أقل من 80 fL في حين يتراوح حجم MCV الطبيعي بين 80 إلى 100 fL.يظهر بشكل شائع في فقر الدم المزمن الناجم عن نقص الحديد، وفقر الدم الناتج عن

الأمراض المزمنة، وفقر الدم الحديدي الأورمات، والثلاسيميا، ولكن يمكن أن يحدث أيضًا في حالات أخرى. يمكن أن تظهر الخلايا الصغيرة الخلايا وكأنها تحتوي على مساحة أكبر من الشحوب المركزي، خاصة في حالات فقر الدم الناجم عن نقص الحديد وفقر الدم الناتج عن الأمراض المزمنة.

فقر الدم كبير الكريات macrocytic هو نوع من فقر الدم حيث يكون متوسط حجم خلايا الدم الحمراء أكبر من الطبيعي. يتجاوز حجم .MCV 100 fL يُصنف فقر الدم كبير الكريات أيضًا إلى فئات فرعية على أنها ضخمة الأورمات أو غير ضخمة الأورمات .

النتائج المختبرية الأخرى Other laboratory findings

على الرغم من أن مؤشرات الخلايا الحمراء ستشير إلى نوع فقر الدم، إلا أنه يمكن الحصول .على مزيد من المعلومات المفيدة من عينة الدم الأولية

عدد الكريات البيض والصفائح الدموية Leucocyte and platelet counts

يساعد قياس هذه على التمييز بين فقر الدم "النقي". في حالات فقر الدم الناجمة عن انحلال الدم أو النزف، في حالات العدوى وسرطان الدم، يرتفع أيضًا عدد كريات الدم البيضاء في كثير من .الأحيان وقد تكون هناك كريات الدم البيضاء غير الطبيعية أو سلائف العدلات

تعداد الشبكيات Reticulocyte count

النسبة الطبيعية هي 0.5-2.5% والعدد المطلق 25-125×10^9/لتر. وينبغي أن يرتفع هذا في فقر الدم بسبب زيادة الإريثروبويتين ويكون أعلى كلما كان فقر الدم أكثر شدة

فيلم الدم Blood film

ومن الضروري فحص طبقة الدم في جميع حالات فقر الدم. قد يشير شكل الخلايا الحمراء غير الطبيعي (الشكل 2.16) إلى تشخيص معين

Table 2.4 Classification of anaemia.

Microcytic, hypochromic	Normocytic, normochromic	Macrocytic
MCV <80 fL	MCV 80–95 fL	MCV >95 fL
MCH <27 pg	MCH ≥27 pg	Megaloblastic: vitamin B_{12} or folate deficiency
Iron deficiency	Many haemolytic anaemias	Non-megaloblastic: alcohol, liver disease, myelodysplasia, aplastic anaemia, etc. (Table 4.11)
Thalassaemia	Anaemia of chronic disease (some cases)	
Anaemia of chronic disease (some cases)	After acute blood loss	
Lead poisoning	Renal disease	
Sideroblastic anaemia (some cases)	Mixed deficiencies	
	Bone marrow failure (e.g. post-chemotherapy, infiltration by carcinoma, etc.)	

MCH, mean corpuscular haemoglobin; MCV, mean corpuscular volume.

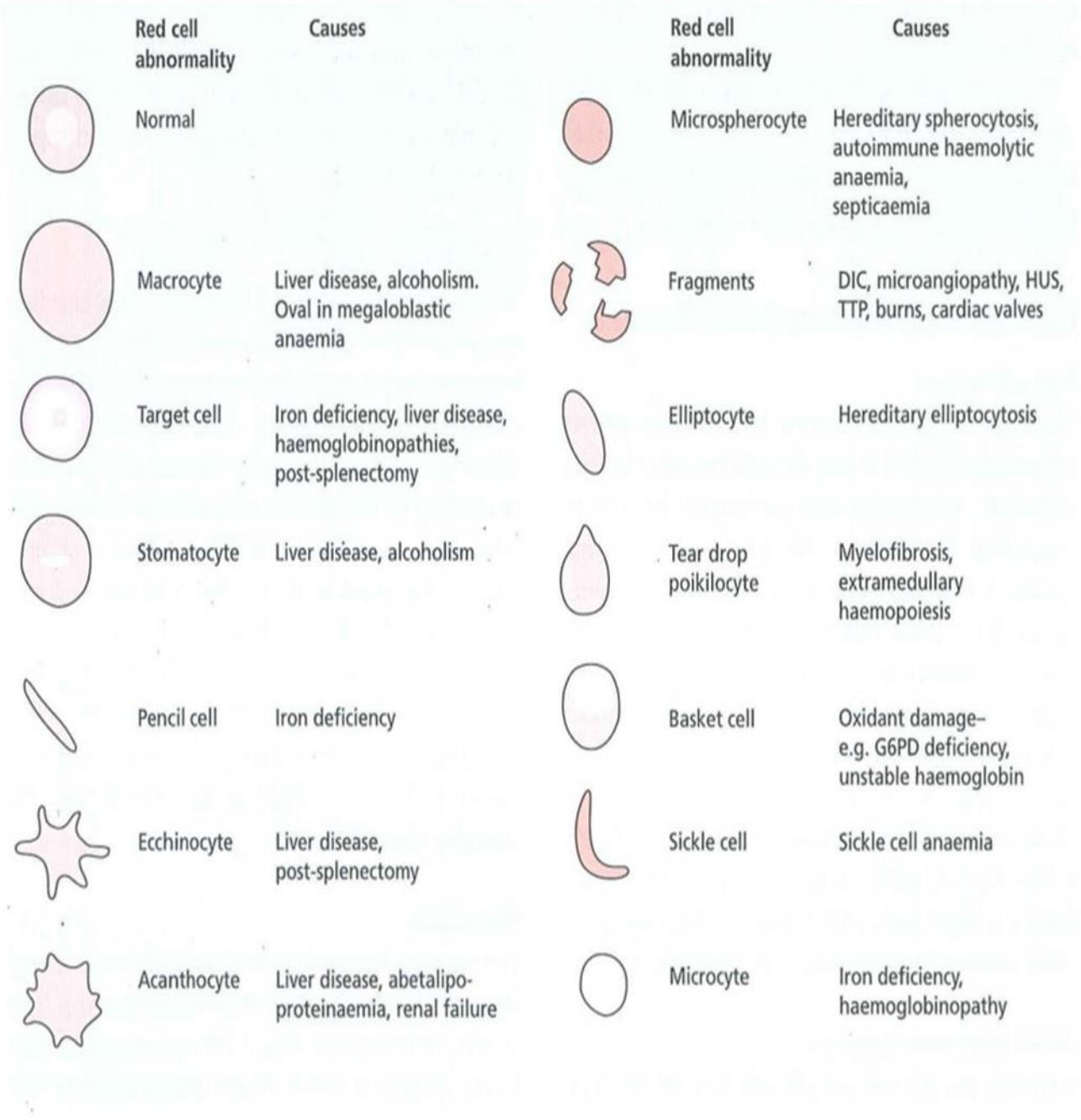


Fig. 2.16 Some of the more frequent variations in size (anisocytosis) and shape (poikilocytosis) that may be found in different anaemias. DIC, disseminated intravascular coagulopathy; G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase; HUS, haemolytic uraemic syndrome; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura.

فقر الدم الناقص الصباغ والحديد الزائد Hypochromic anaemias and iron overload

نقص الحديد هو السبب الأكثر شيوعًا لفقر الدم في كل دول العالم. وهو السبب الأكثر أهمية لفقر الدم الناقص الصباغ صغير الكريات، ويظهر فيلم الدم خلايا حمراء صغيرة (صغيرة الكريات) وشاحبة (ناقصة الصباغ) . يحدث هذا المظهر بسبب خلل في تخليق الهيموجلوبين (الشكل 3.1). التشخيص التفريقي الرئيسي في فقر الدم الناقص الصباغ صغير الكريات هو الثلاسيميا thalassaemia .

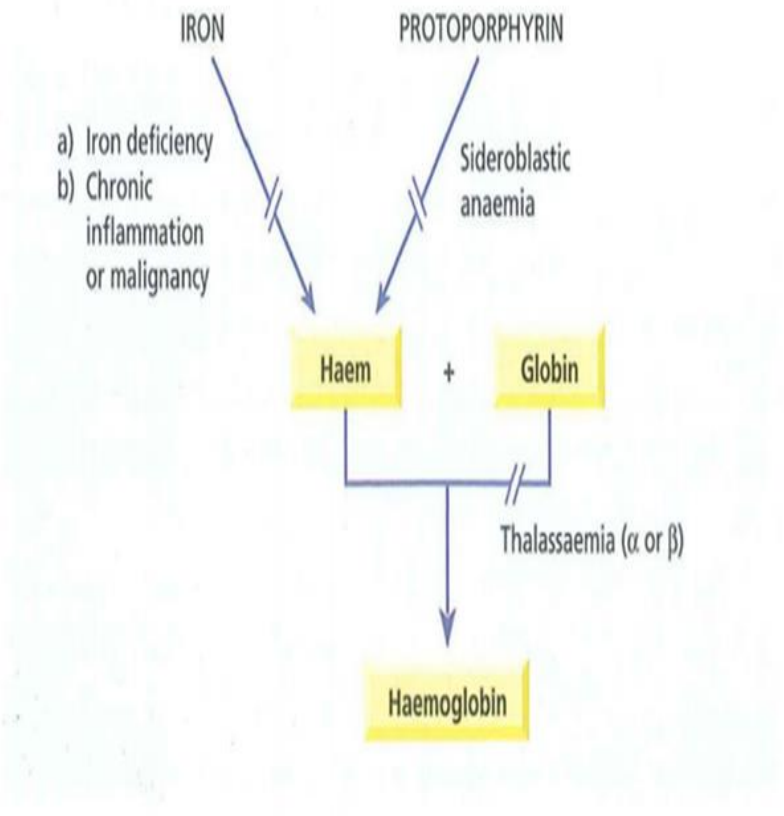


Fig. 3.1 The causes of a hypochromic, microcytic anaemia. These include lack of iron (iron deficiency) or of iron release from macrophages to serum (anaemia of chronic inflammation or malignancy), failure of protoporphyrin synthesis (sideroblastic anaemia) or of globin synthesis (α- or β-thalassaemia). Lead also inhibits haem and globin synthesis.

الجوانب الغذائية والتمثيل الغذائي للحديد

يعد الحديد أحد العناصر الأكثر شيوعًا في القشرة الأرضية، إلا أن نقص الحديد هو السبب الأكثر شيوعًا لفقر الدم، حيث يؤثر على حوالي 500 مليون شخص في جميع أنحاء العالم. وذلك لأن قدرة الجسم على امتصاص الحديد محدودة، كما أن فقدان الحديد الزائد نتيجة للنزيف أمر متكرر.

توزيع ونقل الحديد في الجسم

يتم نقل وتخزين الحديد إلى حد كبير عن طريق ثلاثة بروتينات: الترانسفيرين transferrin ، ومستقبل الترانسفيرين 11 transferrin receptor (TfR1) ، والفيريتينferritin

المحاضرة الخامسة

فقر الدم الضخم الأرومات Megaloblastic anaemias وانواع اخرى من فقر الدم كبير الخلايا

مقدمة لفقر الدم كبير الكريات macrocytic anaemia

في فقر الدم كبير الكريات تكون الخلايا الحمراء كبيرة بشكل غير طبيعي (متوسط حجم الكريات، 95 fL < MeV) هناك عدة أسباب (انظر الجدول 2.4) ولكن يمكن تقسيمها على نطاق واسع إلى خلايا ضخمة الأرومات megaloblastic وغير ضخمة الأرومات nonmegaloblastic، بناءً على مظهر خلايا الدم الحمراء النامية في نخاع العظم.

فقر الدم الضخم الأرومات Megaloblastic anaemias

هذه مجموعة من فقر الدم حيث تظهر كريات الدم الحمراء في نخاع العظم خللًا مميزًا في نضج النواة الذي يتأخر مقارنة بنضج السيتوبلازم. الخلل الرئيسي الذي يسبب النضج غير المتزامن للنواة هو خلل في تركيب الحمض النووي وعادة ما يحدث هذا بسبب نقص فيتامين Bl2 أو حمض الفوليك. وفي حالات أقل شيوعًا، قد تسبب خلل في ايض هذه الفيتامينات أو غيرها من الآفات في تخليق الحمض النووي (الجدول 4.1).

Table 4.1 Causes of megaloblastic anaemia.

Vitamin B_{12} deficiency
Folate deficiency
Abnormalities of vitamin B_{12} or folate metabolism (e.g. transcobalamin deficiency, nitrous oxide, antifolate drugs)
Other defects of DNA synthesis
congenital enzyme deficiencies (e.g. orotic aciduria)
acquired enzyme deficiencies (e.g. alcohol, therapy with hydroxyurea, cytosine arabinoside)

فيتامين ب12 (ب12، كوبالامين)

يتم تصنيع هذا الفيتامين في الطبيعة عن طريق الكائنات الحية الدقيقة. تكتسبها الحيوانات عن طريق تناول الأطعمة الحيوانية الأخرى، أو عن طريق الإنتاج الداخلي من البكتيريا المعوية (وليس في البشر) أو عن طريق تناول الأطعمة الملوثة بالبكتيريا. يوجد الفيتامين في الأطعمة ذات الأصل الحيواني مثل الكبد واللحوم والأسماك ومنتجات الألبان، ولكنه لا يوجد في الفواكه أو الحبوب أو الخضار. يقارن الجدول 4.2 الجوانب الغذائية لـ Bl2 والفولات.

Table 4.2 Vitamin B_{12} and folate: nutritional aspects.

	Vitamin B_{12}	Folate
Normal daily dietary intake	7–30 µg	200–250 µg
Main foods	Animal produce only	Most, especially liver, greens and yeast
Cooking	Little effect	Easily destroyed
Minimal adult daily requirement	1–2 µg	100–150 µg
Body stores	2–3 mg (sufficient for 2–4 years)	10–12 mg (sufficient for 4 months)
Absorption		
Site	Ileum	Duodenum and jejunum
Mechanism	Intrinsic factor	Conversion to methyltetrahydrofolate
Limit	2–3 µg/day	50–80% of dietary content
Enterohepatic circulation	5–10 µg/day	90 µg/day
Transport in plasma	Most bound to haptocorrin; TC essential for cell uptake	Weakly bound to albumin
Major intracellular physiological forms	Methyl- and deoxyadenosylcobalamin	Reduced polyglutamate derivatives
Usual therapeutic form	Hydroxocobalamin	Folic (pteroylglutamic) acid

TC, transcobalamin.

حمض الفوليك

حمض الفوليك (pteroylglutamic) هو المركب الأصلي لمجموعة كبيرة من المركبات، الفولات، المشتقة منه. البشر غير قادرين على تصنيع حمض الفوليك وبالتالي يحتاجون إلى حمض الفوليك المنتج كفيتامين.

Table 4.3 Causes of severe vitamin B_{12} deficiency.

Nutritional
Especially vegans

Malabsorption
Gastric causes
Pernicious anaemia
Congenital lack or abnormality of intrinsic factor
Total or partial gastrectomy

Intestinal causes
Intestinal stagnant loop syndrome—jejunal diverticulosis, blind-loop, stricture, etc.
Chronic tropical sprue
Ileal resection and Crohn's disease
Congenital selective malabsorption with proteinuria (autosomal recessive megaloblastic anaemia)
Fish tapeworm

Causes of mild vitamin B_{12} deficiency; other causes of malabsorption of vitamin B_{12} (e.g. malabsorption, atrophic gastritis, severe pancreatitis, gluten-induced enteropathy, HIV infection or therapy with metformin) do not usually lead to food vitamin B_{12} deficiency sufficient to cause anaemia or neuropathy.

Table 4.5 Causes of folate deficiency.

Nutritional
Especially old age, institutions, poverty, famine, special diets, goat's milk anaemia, etc.

Malabsorption
Tropical sprue, gluten-induced enteropathy (adult or child). Possible contributory factor to folate deficiency in some patients with partial gastrectomy, extensive jejunal resection or Crohn's disease

Excess utilization
Physiological
Pregnancy and lactation, prematurity

Pathological
Haematological diseases: haemolytic anaemias, myelofibrosis
Malignant disease: carcinoma, lymphoma, myeloma
Inflammatory diseases: Crohn's disease, tuberculosis, rheumatoid arthritis, psoriasis, exfoliative dermatitis, malaria

Excess urinary folate loss
Active liver disease, congestive heart failure

Drugs
Anticonvulsants, sulfasalazine

Mixed
Liver disease, alcoholism, intensive care

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows

المحاضرة السادسة

فقر الدم الخبيث Pernicious anaemia

يحدث هذا بسبب هجوم المناعة الذاتية على الغشاء المخاطي في المعدة مما يؤدي إلى ضمور المعدة. يصبح جدار المعدة رقيقًا، مع ارتشاح الخلايا البلازمية واللمفاوية من الصفيحة المخصوصة. قد يحدث حؤول معوي. يتم رفع مستويات الجاسترين في الدم. قد تؤدي عدوى هيليكوباتر بيلوري *Helicobater pylori* إلى التهاب المعدة المناعي الذاتي الذي يظهر عند الأشخاص الأصغر سنًا على شكل نقص الحديد وفي كبار السن على شكل فقر الدم الخبيث.

تتأثر الإناث أكثر من الذكور (1.6: 1)، مع حدوث ذروة عند 60 عامًا، وقد يكون هناك أمراض مناعة ذاتية مرتبطة بما في ذلك متلازمة الغدد الصماء المناعية الذاتية (الجدول 4.4). يوجد هذا المرض في جميع الأجناس ولكنه أكثر شيوعًا في شمال أوروبا ويميل إلى الحدوث في العائلات. كما أن هناك زيادة في الإصابة بسرطان المعدة (حوالي 2-3% من جميع حالات فقر الدم الخبيث)

Table 4.4 Pernicious anaemia: associations.

Female	Vitiligo
Blue eyes	Myxoedema
Early greying	Hashimoto's disease
Northern European	Thyrotoxicosis
Familial	Addison's disease
Blood group A	Hypoparathyroidism
	Hypogammaglobulinaemia
	Carcinoma of the stomach

المظاهر السريرية لفقر الدم الضخم الأرومات

عادة ما تكون البداية غدرا مع ظهور أعراض تدريجية وعلامات فقر الدم

The patient may be mildly jaundiced (lemon yellow tint) (Fig. 4.6) because of the excess breakdown of haemoglobin resulting from increased ineffective erythropoiesis in the bone marrow. Glossitis (a beefy-red sore tongue) (Fig. 4.7), angular stomatitis (Fig. 4.8) and mild symptoms of malabsorption

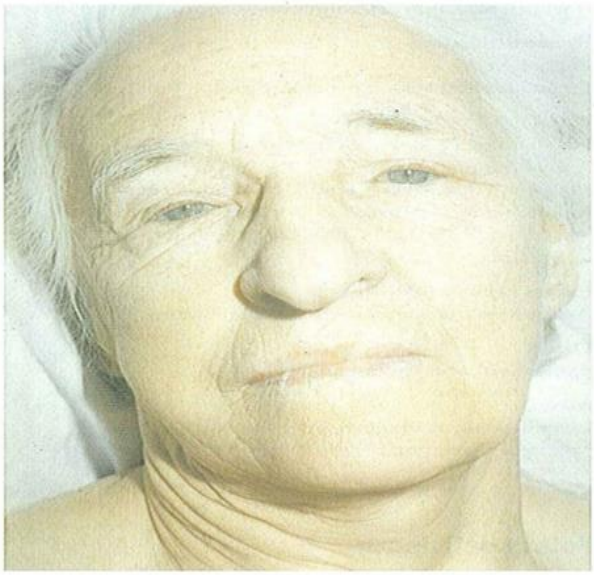


Fig. 4.6 Megaloblastic anaemia: pallor and mild icterus in a patient with a haemoglobin count of 7.0 g/dL and a mean corpuscular volume of 132 fL.

Fig. 4.7 Megaloblastic anaemia: glossitis—the tongue is beefy-red and painful.

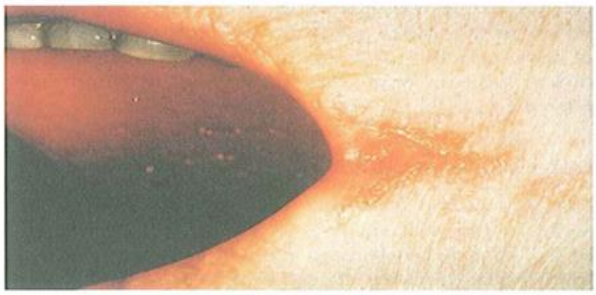


Fig. 4.8 Megaloblastic anaemia: angular cheilosis (stomatitis).

النتائج المختبرية Laboratory findings

فقر الدم كبير الكريات وعادة ما تكون الخلايا الكبيرة بيضاوية الشكل. يكون عدد الخلايا الشبكية منخفضًا وقد ينخفض إجمالي عدد الخلايا البيضاء والصفائح الدموية بشكل معتدل، خاصة في مرضى فقر الدم الوخيم. تظهر نسبة من العدلات نواة مفرطة التجزؤ (مع ستة فصوص أو أكثر). عادة ما يكون النخاع العظمي مفرط الخلايا وتكون كريات الدم الحمراء كبيرة وتظهر فشل في النضج النووي مع الحفاظ على نمط كروماتين بدائي مفتوح ورقيق ولكن مع هيموجلوبين طبيعي. تتميز الخلايا النخاعية العملاقة وذات الشكل غير الطبيعي بأنها مميزة.

Table 4.7 Laboratory tests for vitamin B_{12} and folate deficiency.

Test	Normal values*		Result in: Vitamin B_{12} deficiency	Result in: Folate deficiency
Serum vitamin B_{12}	160–925 ng/L	120–680 pmol/L	Low	Normal or borderline
Serum folate	3.0–15.0 µg/L	4–30 nmol/L	Normal or raised	Low
Red cell folate	160–640 µg/L	360–1460 nmol/L	Normal or low	Low

* Normal values differ slightly with different commercial kits.

فقر الدم الانحلالي Haemolytic anaemias

تدمير الخلايا الحمراء الطبيعية Normal red cell destruction

يحدث تدمير الخلايا الحمراء عادة بعد متوسط عمر 120 يومًا عندما تتم إزالة الخلايا خارج الأوعية الدموية بواسطة الخلايا البلعمية في الجهاز الشبكي البطاني(RE) ، وخاصة في النخاع ولكن أيضًا في الكبد والطحال. وبما أن الخلايا لا تحتوي على نواة، فإن استقلاب الخلايا الحمراء يتدهور تدريجياً حيث تتحلل الإنزيمات ولا يتم استبدالها وتصبح الخلايا غير قابلة للحياة. يؤدي تحلل الهيم من الخلايا الحمراء إلى تحرير الحديد لإعادة تدويره عبر ترانسفيرين البلازما إلى كريات الدم الحمراء النخاعية، والبروتوبورفيرين الذي يتحلل إلى البيليروبين. ينتقل البيليروبين إلى الكبد حيث يترافق مع الجلوكورونيدات التي تفرز في القناة الهضمية عن طريق الصفراء ويتم تحويلها إلى ستيركوبيلينوجين وستيركوبيلين (تفرز في البراز). يتم إعادة امتصاص الستيركوبيلينوجين والستيركوبيلين جزئيًا وإفرازهما في البول على شكل يوروبيلينوجين ويوروبيلين. يتم تقسيم سلاسل الجلوبين إلى أحماض أمينية يتم إعادة استخدامها لتخليق البروتين العام في الجسم. تتم إزالة مركب الهيموجلوبين هابتوغلوبين من البلازما بواسطة نظام الطاقة المتجددة.

مقدمة لفقر الدم الانحلالي Introduction to haemolytic anaemias

يتم تعريف فقر الدم الانحلالي على أنه فقر الدم الناتج عن زيادة معدل تدمير الخلايا الحمراء. بسبب تضخم الكريات الحمر والامتداد التشريحي لنخاع العظم، يمكن زيادة تدمير الخلايا الحمراء عدة مرات قبل أن يصبح المريض مرض انحلالي معوض لفقر الدم. النخاع الطبيعي البالغ، بعد التوسع الكامل، قادر على إنتاج خلايا حمراء بمعدل 6-8 أضعاف المعدل الطبيعي بشرط أن يكون هذا "فعالاً". ويؤدي إلى كثرة الخلايا الشبكية بشكل ملحوظ، وخاصة في الحالات الأكثر فقرا. لذلك، قد لا يتم رؤية فقر الدم الانحلالي حتى يقل عمر الخلية الحمراء عن 30 يومًا.

تصنيف Classification

الجدول 5.1 هو تصنيف مبسط لفقر الدم الانحلالي. فقر الدم الانحلالي الوراثي Hereditary haemolytic anaemias هو نتيجة عيوب الخلايا الحمراء "الجوهرية" في حين أن فقر الدم الانحلالي المكتسب acquired haemolytic anaemias عادة ما يكون نتيجة لتغير "خارج الجسم" أو "بيئي". تعتبر بيلة الهيموجلوبين الليلية الانتيابية Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) استثناءً لأنه على الرغم من أنها اضطراب مكتسب، إلا أن الخلايا الحمراء في PNH بها عيب جوهري.

النتائج المختبرية Laboratory findings

يتم تقسيم النتائج المختبرية بشكل ملائم إلى ثلاث مجموعات. **1 سمات زيادة تكسر الخلايا الحمراء**: (أ) ارتفاع البيليروبين في المصل، وغير مقترن ومرتبط بالألبومين؛ (ب) زيادة البولينوجين في البول. (ج) زيادة ستيركوبيلينوجين البراز؛ (د) غياب الهابتوجلوبين في الدم لأن الهابتوجلوبين يصبح مشبعًا بالهيموجلوبين ويتم إزالة المركب بواسطة خلايا الطاقة المتجددة. **2 ملامح زيادة إنتاج الخلايا الحمراء**: (أ) كثرة الخلايا الشبكية. (ب) تضخم الغدة الدرقية في نخاع العظم. النخاع النخاعي الطبيعي: يتم تقليل نسبة الكريات الحمر من 2: 1 إلى

12: 1 إلى 1: 1 أو عكسها. **3- الخلايا الحمراء التالفة**: (أ) الشكل (مثل الخلايا الكروية الدقيقة، والخلايا الإهليلجية، والشظايا)؛ (ب) الهشاشة الأسموزي، وانحلال الدم الذاتي، وما إلى ذلك؛ (ج) تقصير بقاء الخلايا الحمراء.

Table 5.1 Classification of haemolytic anaemias.

Hereditary	Acquired
Membrane	**Immune**
Hereditary spherocytosis, hereditary elliptocytosis	*Autoimmune*
Metabolism	Warm antibody type (see Table 5.5)
G6PD deficiency, pyruvate kinase deficiency	Cold antibody type
Haemoglobin	*Alloimmune*
Genetic abnormalities (Hb S, Hb C, unstable); see Chapter 6	Haemolytic transfusion reactions
	Haemolytic disease of the newborn
	Allografts, especially marrow transplantation
	Drug associated
	Red cell fragmentation syndromes
	See Table 5.6
	March haemoglobinuria
	Infections
	Malaria, clostridia
	Chemical and physical agents
	Especially drugs, industrial/domestic substances, burns
	Secondary
	Liver and renal disease
	Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria

G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase; Hb, haemoglobin.

المحاضرة السابعة

فقر الدم الناجم عن نقص الحديد IRON DEFICIENCY ANEMIA

فقر الدم الناجم عن نقص الحديد هو السبب الأكثر شيوعًا لفقر الدم في كل دول العالم، حيث يؤثر على حوالي 500 مليون شخص في جميع أنحاء العالم. وذلك لأن قدرة الجسم على امتصاص الحديد محدودة، كما أن فقدان الحديد الزائد نتيجة للنزيف أمر متكرر.

فقر الدم الناجم عن نقص الحديد هو السبب الأكثر أهمية لفقر الدم الناقص الصباغ صغير الكريات، حيث يتم تقليل مؤشري الخلايا الحمراء) MCV متوسط حجم الخلية) و MCH (متوسط الهيموجلوبين في الخلية) ويظهر فيلم الدم خلايا صغيرة الكريات وناقصة الصباغ. يحدث ظهور الخلايا هذا بسبب خلل في تخليق الهيموجلوبين.

امتصاص الحديد والتمثيل الغذائي Iron absorption and metabolism

يعد الحديد أحد العناصر الأكثر شيوعًا في القشرة الأرضية، إلا أن نقص الحديد هو السبب الأكثر شيوعًا لفقر الدم. وذلك لأن قدرة الجسم على امتصاص الحديد محدودة، كما أن فقدان الحديد الزائد بسبب النزيف أمر متكرر.

يتم امتصاص الحديد في الأمعاء الدقيقة (الاثني عشر) (duodenum & upper jejunum)

بعد تناول الحديد عن طريق الفم في الحالة(Fe^{+3} ferric state ، فإن إفرازات المعدة تحول الحديد إلى(Fe^{+2} ferrous state

عندما يتم امتصاص الحديد، يتم نقله إلى نخاع العظم لتخليق الهيموجلوبين وكذلك لتخليق الميوجلوبين (في العضلات) والسيتوكروم (الإنزيمات التي تحتوي على الحديد).عندما يتم امتصاص الحديد، يتم نقله في الدم المرتبط بنقل البروتين السكري الذي يتشكل في الكبد.

يحتاج الشخص البالغ في المتوسط الى 3.5-5 جرام من إجمالي الحديد. إن فقدان الحديد الطبيعي يكون صغيرًا جدًا، حيث يصل إلى أقل من 1 ملجم / يوم. يتم فقدان الحديد من الجسم من خلال الظهارة المعوية وخلايا الجلد والصفراء ومن خلال إفراز البول.

يبلغ المدخول اليومي من الحديد 10 ملجم ويتم امتصاص 10% فقط، لذا فإن الاحتياجات اليومية للذكر البالغ هي 1 ملجم / يوم، ويتضاعف ذلك عند الإناث بسبب الدورة الشهرية.

خلال فترة الحمل، متطلبات الحديد هي 3 ملغ / يوم. عند الأطفال، تبلغ الاحتياجات اليومية من الحديد 1.5 ملغ بسبب متطلبات النمو. يوجد حوالي 70٪ من الحديد في الهيموجلوبين و500-1000 مجم يكون مخزون.

أسباب فقر الدم بسبب نقص الحديد Causes of iron deficiency anemia

1.نقص التغذية: حيث يتم استهلاك كمية غير كافية من الحديد لتلبية الطلب الطبيعي واليومي (مثل النظام الغذائي السيئ والنظام الغذائي النباتي غير المتوازن)، ولذلك يحدث عند الأشخاص ذوي الطبقة الاجتماعية المنخفضة.

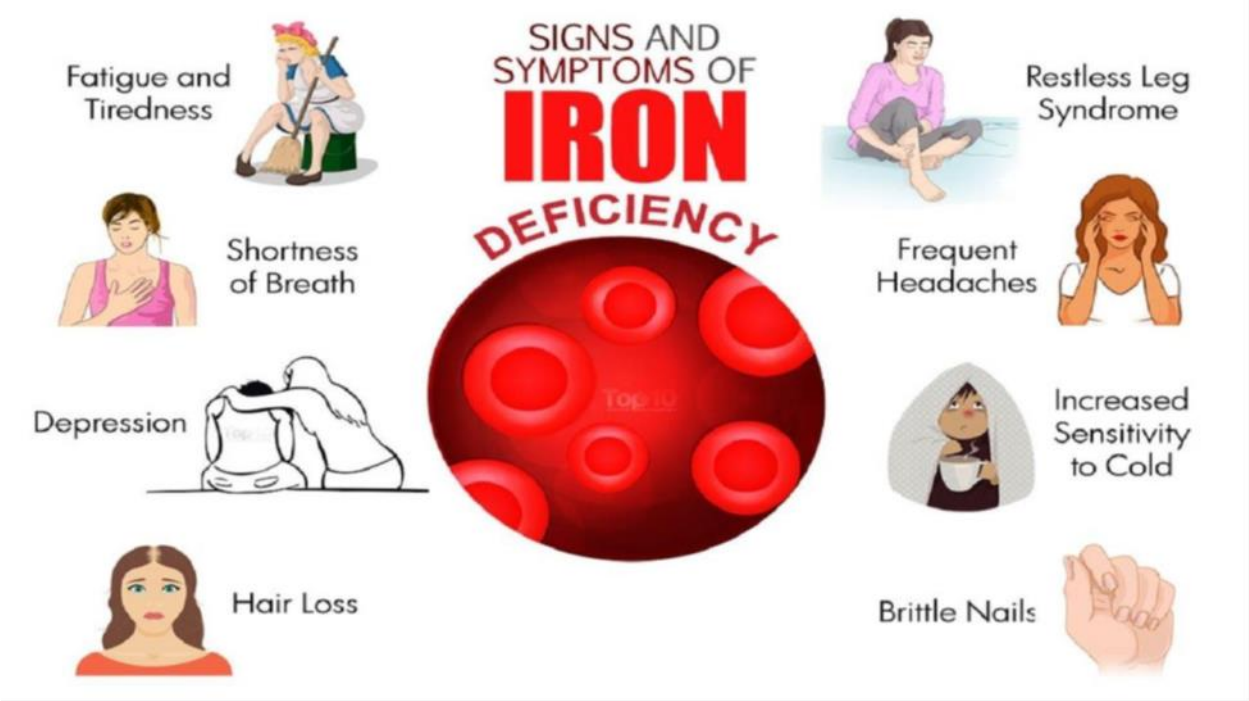
2.**امتصاص الحديد بشكل خاطئ أو غير كامل**: على سبيل المثال بعد استئصال المعدة، والإسهال المزمن المرتبط بمرض الاضطرابات الهضمية ، ومرض كرونCrohn disease، واستئصال الأمعاء الدقيقة واستئصال المعدة.

3.زيادة الطلب على الحديد: مثل الحمل وسنوات نمو الأطفال والخدج.

4.فقدان الدم المفرط: مثل النزيف الحاد والمزمن (القرحة الهضمية، سرطان المعدة أو القولون أو المستقيم، الحيض الغزير عند الإناث ، البواسير النازفة، والإصابة بالديدان الخطافية الأنكلوستوما الاثني عشرية).

المظاهر السريرية لفقر الدم بسبب نقص الحديد Clinical manifestation of iron deficiency anemia

عندما يتطور نقص الحديد، تصبح مخازن الشبكية البطانية (الفيريتين والهيموسيديرين) مستنفدة تمامًا قبل حدوث فقر الدم. ومع تطور الحالة قد تظهر على المريض الأعراض والعلامات العامة لفقر الدم. تشمل السمات العامة ما يلي: الضعف، والإرهاق، والشحوب، والدوخة، وطنين الأذن، وضعف أداء العمل، والتهاب اللسان، والتهاب الفم الزاوي، وعسر البلع نتيجة للشبكات البلعومية، والأظافر الهشة المسطحة التي تصبح بعد ذلك على شكل ملعقة (أظافر الظفر) koilonychias والبيكا pica. (الرغبة الشديدة في تناول الطعام غير الطبيعي) عندما يتناول المريض مواد غريبة غير غذائية مثل التربة أو الطباشير أو الثلج أو الأوراق.



المحاضرة الثامنة و المحاضرة التاسعة

الاضطرابات الوراثية للهيموجلوبين Genetic disorders of haemoglobin

تتناول هذه المحاضرة الأمراض الوراثية الناتجة عن انخفاض أو خلل في تخليق الجلوبين. الطفرات في جينات الجلوبين هي أكثر الاضطرابات أحادية المنشأ انتشارًا في جميع أنحاء العالم وتؤثر على ما يقرب من 7٪ من سكان العالم.

تخليق الهيموجلوبين Haemoglobin synthesis

يحتوي الدم الطبيعي للبالغين على ثلاثة أنواع من الهيموجلوبين (انظر الجدول 2.2). المكون الرئيسي هو الهيموجلوبين A مع التركيب الجزيئي $\alpha_2\beta_2$ اما الهيموجلوبين الذي يكون اقل نسبة فانه يحتوي على سلاسل غلوبين γ (fetal Hb or Hb F) او δ (Hb A_2)

Table 2.2 Normal haemoglobins in adult blood.

	Hb A	Hb F	Hb A_2
Structure	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2\gamma_2$	$\alpha_2\delta_2$
Normal (%)	96–98	0.5–0.8	1.5–3.2

تشوهات الهيموجلوبين Haemoglobin abnormalities

وتنتج هذه عن ما يلي:

-1تخليق الهيموجلوبين غير الطبيعي.

2- انخفاض معدل تخليق سلاسل ألفا أو بيتا الجلوبين الطبيعية (الثلاسيميا ألفا وبيتا).

الثلاسيميا Thalassaemias

هذه مجموعة غير متجانسة من الاضطرابات الوراثية التي تنتج عن انخفاض معدل تخليق سلاسل α أو β.

متلازمات ألفا الثلاسيميا α-Thalassaemia syndromes

عادة ما تكون هذه بسبب عمليات حذف الجينات. نظرًا لوجود أربع نسخ عادةً من جين α-globin، فيمكن تصنيف الشدة السريرية وفقًا لعدد الجينات المفقودة أو غير النشطة. يؤدي فقدان الجينات الأربعة إلى تثبيط تخليق سلسلة ألفا تمامًا. ولأن سلسلة ألفا ضرورية في الهيموجلوبين الجنيني وكذلك في الهيموجلوبين البالغ، فهذا غير ممكن مع الحياة وبالتالي يؤدي إلى الوفاة في الرحم. تؤدي ثلاثة عمليات حذف للجين إلى حالة شديدة من فقر الدم ناقص الصباغ hypochromic anaemia مع تضخم الطحال. يُعرف هذا بمرض Hb H لأنه يمكن اكتشاف الهيموجلوبين H (β4) في الخلايا الحمراء لهؤلاء المرضى عن طريق الرحيل الكهربائي electrophoresis

متلازمات بيتا الثلاسيميا β-Thalassaemia syndromes

-بيتا الثلاسيميا الكبرى β-Thalassaemia major

تحدث هذه الحالة في المتوسط لدى واحد من كل أربعة ذرية إذا كان كلا الوالدين حاملين لصفة بيتا الثلاسيميا. إما أنه لا يتم تصنيع سلسلة β (β^0) أو كميات صغيرة (β^+) تترسب سلاسل ألفا الزائدة في كرات الدم الحمراء وفي الخلايا الحمراء الناضجة مسببة تكون الكريات الحمر

الشديدة غير الفعالة وانحلال الدم التي تعتبر نموذجية لهذا المرض. كلما زاد فائض سلسلة ألفا، كلما كان فقر الدم أكثر شدة. يساعد إنتاج سلاسل γ على "التخلص" من سلاسل α الزائدة وتحسين الحالة. "تم الآن اكتشاف أكثر من 200 عيب وراثي مختلف.

على عكس ثلاسيميا ألفا، فإن غالبية الآفات الوراثية هي طفرات نقطيةpoint mutations وليست عمليات حذف جينية gene deletions. قد تكون هذه الطفرات داخل الجينات نفسه أو في مناطق المحفز أو المعزز promoter or enhancer regions. تتكرر بعض الطفرات بشكل خاص في بعض المجتمعات، وقد يؤدي ذلك إلى تبسيط التشخيص قبل الولادة الذي يهدف إلى اكتشاف الطفرات في الحمض النووي للجنين. الثلاسيميا الكبرى غالبا ما تكون نتيجة وراثة طفرتين مختلفتين، تؤثر كل منهما على تخليق بيتا جلوبين (مركب متغاير الزيجوت) (compound heterozygotes).

صفة بيتا الثلاسيميا (الصغرى) (β-Thalassaemia trait (minor

هذا هو شذوذ شائع، وعادة ما يكون بدون أعراض، ويتميز مثل سمة الثلاسيميا ألفا من خلال صورة دم ناقصة الصباغ وصغيرة الكريات MCV) و MCHمنخفضة جدًا) ولكن عدد خلايا الدم الحمراء مرتفع (10^{12} / لتر×5.5 <) وفقر دم خفيف (الهيموجلوبين 12-10g/dL). وعادة ما تكون أكثر شدة من سمة α يؤكد ارتفاع نسبة Hb A_2 (3.5%<) تشخيص هذا النوع من الثلاسيميا. أحد أهم المؤشرات لإجراء التشخيص هو أنه يسمح بإمكانية الاستشارة قبل الولادة للمرضى الذين لديهم شريك يعاني أيضًا من اضطراب كبير في الهيموجلوبين. إذا كان كلاهما يحمل سمة الثلاسيميا بيتا، فهناك خطر بنسبة 25٪ لإنجاب طفل مصاب بمرض الثلاسيميا الكبير thalassaemia major

الثلاسيميا المتوسطة Thalassaemia intermedia

تسمى حالات الثلاسيميا ذات الخطورة المعتدلة (الهيموجلوبين 10.0-7.0g/dL) والتي لا تحتاج إلى عمليات نقل دم منتظمة بالثلاسيميا المتوسطة. هذه متلازمة سريرية قد تكون ناجمة عن مجموعة متنوعة من العيوب الوراثية: ثلاسيميا بيتا متماثلة اللواقح β- homozygous thalassaemia مع إنتاج كمية أكبر من Hb F أكثر من المعتاد أو مع عيوب خفيفة في تخليق سلسلة بيتا، بسبب سمة بيتا ثلاسيميا وحدها ذات الخطورة غير العادية ("' بيتا ثلاسيميا سائدة"). 'dominant' β-thalassaemia أو بيتا ثلاسيميا بالاشتراك مع تشوهات الجلوبين الخفيفة مثل Hb Lepore.

δβ-الثلاسيميا δβ-Thalassaemia

وهذا ينطوي على فشل إنتاج كل من السلاسل β و δ يزداد إنتاج الهيموجلوبين الجنيني إلى 5-20%

الهيموجلوبين ليبور Haemoglobin Lepore

هذا هو الهيموجلوبين غير الطبيعي الناتج عن العبور غير المتكافئ للجينات β و δ لإنتاج سلسلة بولي ببتيد تتكون من سلسلة δ في نهايتها الأمينية وسلسلة β في نهايتها الكربوكسيلية.

فقر الدم المنجلي Sickle cell anaemia

مرض الخلايا المنجلية هو مجموعة من اضطرابات الهيموجلوبين التي يتم فيها وراثة جين بيتا جلوبين المنجلي sickle β-globin gene. فقر الدم المنجلي المتماثل (Hb SS) Homozygous sickle cell anaemiaهو الأكثر شيوعًا في حين أن الحالات المتغايرة المضاعفة لـ Hb SC و Hb Sβthal تسبب أيضًا مرض المنجل.

Normal β- chain	Amino acid	pro	glu	glu
	Base composition	CCT	GAG	GAG
Sickle β- chain	Base composition	CCT	GTG	GAG
	Amino acid	pro	val	glu

Fig. 6.17 Molecular pathology of sickle cell anaemia. There is a single base change in the DNA coding for the amino acid in the sixth position in the β-globin chain (adenine is replaced by thymine). This leads to an amino acid change from glutamic acid to valine. A, adenine; C, cytosine; G, guanine; glu, glutamic acid; pro, proline; T, thymine; val, valine.

النتائج المختبرية Laboratory findings

-1يكون مستوى الهيموجلوبين عادة 6-9 g/dL منخفض مقارنة بأعراض فقر الدم.

-2تحدث الخلايا المنجلية والخلايا المستهدفة في الدم. قد تكون هناك أيضًا سمات ضمور الطحال.(

-3تكون فحوصات التحري عن المنجل إيجابية عندما يكون الدم خالياً من الأكسجين.

4- الترحيل الكهربائي للهيموجلوبين: في Hb SS، لا يتم اكتشاف Hb A. تكون كمية Hb F متغيرة وعادةً ما تكون من 5 إلى 15%، وعادةً ما ترتبط الكميات الأكبر باضطراب أخف.

المحاضرة العاشرة

الصفائح الدموية وتخثر الدم ووقف النزيف Platelets, blood coagulation and haemostasis

تعتمد الاستجابة الطبيعية لإيقاف النزيف عند حدوث تلف في الأوعية الدموية على تفاعل وثيق الصلة بين جدار الأوعية الدموية والصفائح الدموية المتداولة وعوامل تخثر الدم (الشكل 24.1)

ومن الواضح أن وجود آلية فعّالة وسريعة لإيقاف النزيف من مواقع إصابة الأوعية الدموية أمر ضروري للبقاء على قيد الحياة. ومع ذلك، يجب التحكم في مثل هذه الاستجابة بشكل صارم لمنع تطور الجلطات على نطاق واسع والقدرة على تفتيت مثل هذه الجلطات بمجرد إصلاح الضرر. وبالتالي، يمثل نظام إيقاف النزيف توازنًا دقيقًا بين آليات التخثر ومضادات التخثر المرتبطة بعملية انحلال الفيبرين. المكونات الخمسة الرئيسية المشاركة هي الصفائح الدموية platelets وعوامل التخثرcoagulation factors ومثبطات التخثر coagulation inhibitors وانحلال الفيبرين fibrinolysis والأوعية الدموية blood vessels.

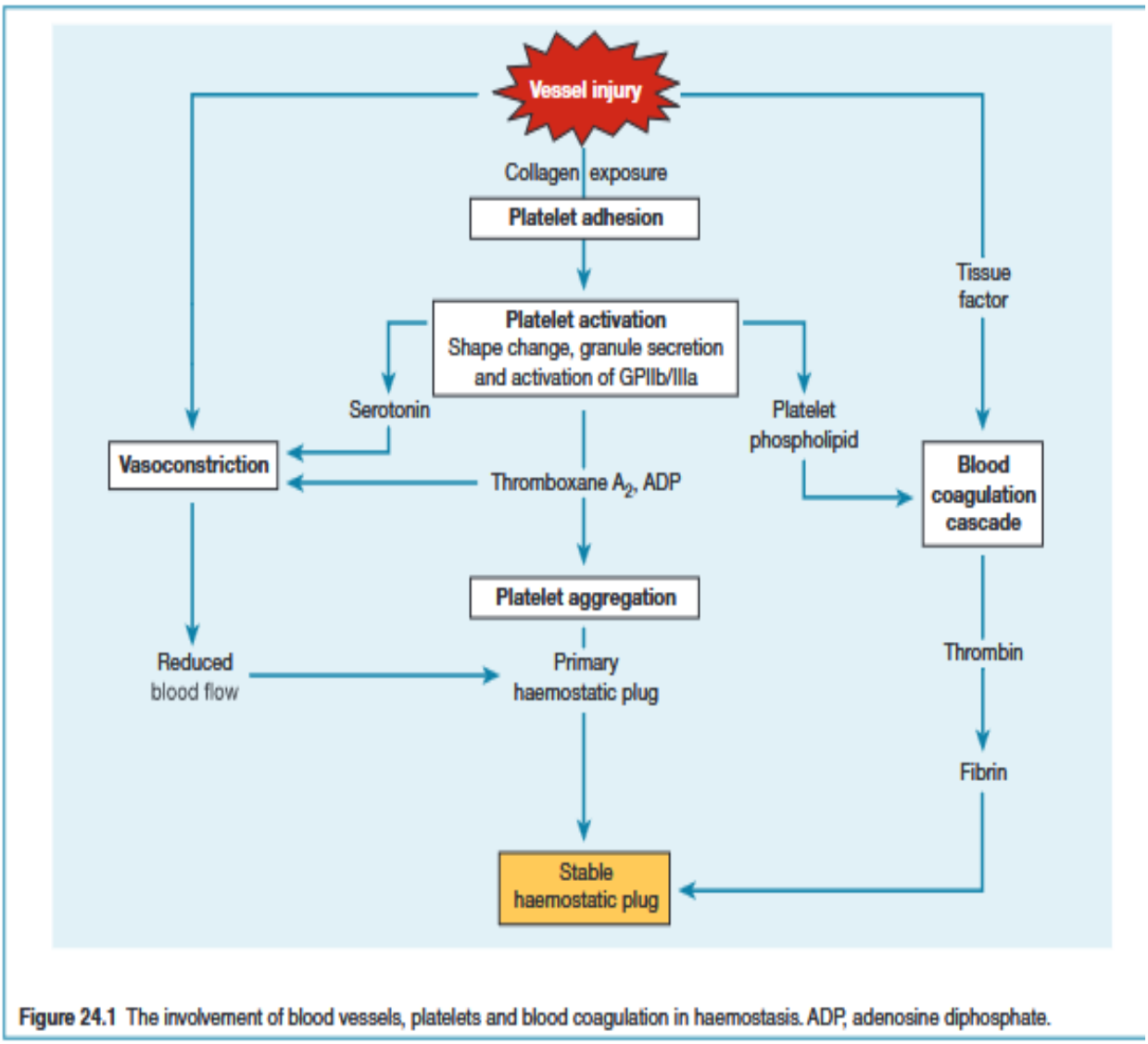


Figure 24.1 The involvement of blood vessels, platelets and blood coagulation in haemostasis. ADP, adenosine diphosphate.

مكونات الاستجابة لتخثر الدمComponents of haemostatic response

إنتاج الصفائح الدموية Platelet production

يتم إنتاج الصفائح الدموية في نخاع العظم عن طريق تفتيت سيتوبلازم الخلايا الصفيحية megakaryocytes، وهي واحدة من أكبر الخلايا في الجسم. تنشأ الخلية السلفية للخلايا الصفيحية megakaryocyte - الخلية الصفيحية megakaryoblast - من خلال عملية

التمايز من الخلايا الجذعية المكونة للدم haemopoietic stem cell . تنضج الخلايا الصفيحية عن طريق التضاعف المتزامن الداخلي (أي تضاعف الحمض النووي في غياب الانقسام النووي أو السيتوبلازمي) مما يؤدي إلى تضخم الحجم السيتوبلازمي مع زيادة عدد الفصوص النووية إلى مضاعفات اثنين (الشكل 24.2). في وقت مبكر، تُرى انثناءات لغشاء البلازما، تسمى غشاء الترسيمdemarcation membrane ، والتي تتطور من خلال تطور الخلايا الصفيحية إلى شبكة متفرعة للغاية. في مرحلة متغيرة من التطور، يصبح السيتوبلازم حبيبيًا. تكون الصفيحات الدموية الناضجة كبيرة للغاية، ولها نواة مفصصة واحدة موضوعة بشكل غير مركزي ونسبة نووية إلى سيتوبلازمية منخفضة . وتتكون الصفائح الدموية عن طريق التفتت من أطراف الامتدادات السيتوبلازمية لسيتوبلازم الصفيحات الدموية، حيث تنتج كل صفيحة دموية ما يقرب من 1000-5000 صفيحة دموية . ويتم إطلاق الصفائح الدموية من خلال بطانة الأوعية الدموية في النخاع حيث توجد الصفيحات الدموية. ويبلغ متوسط الفترة الزمنية من تمايز الخلايا الجذعية البشرية إلى إنتاج الصفائح الدموية 10 أيام.

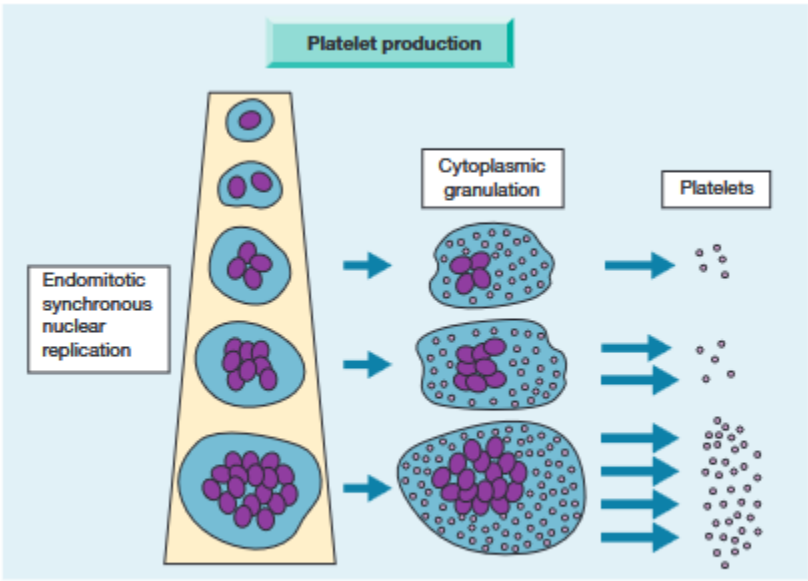


Figure 24.2 Simplified diagram to illustrate platelet production from megakaryocytes.

وظيفة الصفائح الدموية Platelet function

الوظيفة الرئيسية للصفائح الدموية هي تكوين سدادات ميكانيكية أثناء الاستجابة لوقف النزيف لإصابة الأوعية الدموية. في حالة عدم وجود الصفائح الدموية، قد يحدث تسرب تلقائي للدم

من خلال الأوعية الدقيقة. هناك ثلاث وظائف رئيسية للصفائح الدموية: الالتصاق adhesion ، والتجمع aggregation وتفاعلات الإطلاق والتضخيم release reactions and amplification. يتطلب تثبيت الصفائح الدموية في مواقع الإصابة الوعائية تفاعلات محددة بين الصفائح الدموية وجدار الأوعية (الالتصاق) والصفائح الدموية (التجمع)، وكلاهما يتم التوسط فيه جزئيًا من خلال (VWF)

يشارك عامل فون ويلبراند Von Willebrand factor VWFفي التصاق الصفائح الدموية بجدار الوعاء الدموي والصفائح الدموية الاخرى (التجميع)

مثبطات طبيعية لوظيفة الصفائح الدموية Natural inhibitors of platelet function

يتم إطلاق أكسيد النيتريك (NO) بشكل دائم من الخلايا البطانيةendothelial cells وكذلك من الخلايا البلعمية macrophages والصفائح الدموية platelets. وهو يثبط تنشيط الصفائح الدموية ويعزز توسع الأوعية الدموية. عمرهذه المثبطات قصير جدا تقريبا 3-5 ثواني.

تفاعلات الصفائح الدموية وتكوين سدادة تخثر الدم الأولية Platelet reactions and primary haemostatic plug formation

بعد حدوث كسر في بطانة الأوعية الدموية، يحدث التصاق أولي للصفائح الدموية بالنسُّج

الضام المكشوفexposed connective tissue، مدعومًا بـVWF يؤدي التعرض للكولاجين والثرومبين المنتج في موقع الاصابة الى قيام الصفائح الدموية الملتصقة باطلاق محتوياتها الحبيبية وكذلك تنشيط تخليق البروستاجلاندين في الصفائح الدموية أيضًا، مما يؤدي إلى تكوين TXA2. ويؤدي إطلاق ADP إلى تضخم الصفائح الدموية وتجمعها. يتم سحب الصفائح الدموية الاضافية من الدم المنتشر الى موقع الاصابة . يودي تراكم الصفائح الدموية المستمر الى تعزيز تكوين السدادة التي تغطي النسيج الضام المكشوف تقريبا. عادة ما تكون سدادة تخثر الدم الاولية غير مستقرة التي تنتجها تفاعلات الصفائح الدموية في الدقيقة الاولى بعد الاصابة كافية لتوفير تحكم مؤقت في النزيف.

المحاضرة الحادية عشر والمحاضرة الثانية عشر

يمكن تقسيم خلايا الدم البيضاء (leucocytes) إلى مجموعتين: الخلايا البلعميةphagocytes والخلايا الليمفاويةlymphocytes. تتألف الخلايا البلعمية من خلايا الجهاز المناعي الفطريinnate immune system، والتي يمكنها أن تعمل بسرعة كبيرة بعد الإصابة، في حين تتوسط الخلايا الليمفاوية الاستجابة المناعية التكيفيةadaptive immune response، والتي يمكن أن تطور ذاكرة مناعية، على سبيل المثال بعد التطعيم.

يمكن تقسيم الخلايا البلعمية نفسها إلى حبيبات granulocytes التي تشمل الخلايا المتعادلة neutrophils والخلايا الحمضية eosinophils والخلايا القاعدية basophils والخلايا الوحيدةmonocyte. ترتبط وظيفة الخلايا البلعمية واللمفاوية في حماية الجسم ضد العدوى ارتباطًا وثيقًا بنظامين بروتينيين قابلين للذوبان في الجسم: الغلوبولين المناعي immunoglobulins والمكمل complement

Table 8.1 White cells: normal blood counts.

Adults	Blood count	Children	Blood count
Total leucocytes	4.00–11.0 x 10^9/L*	*Total leucocytes*	
Neutrophils	1.8–7.5 x 10^9/L*	Neonates	10.0–25.0 x 10^9/L
Eosinophils	0.04–0.4 x 10^9/L	1 year	6.0–18.0 x 10^9/L
Monocytes	0.2–0.8 x 10^9/L	4–7 years	6.0–15.0 x 10^9/L
Basophils	0.01–0.1 x 10^9/L	8–12 years	4.5–13.5 x 10^9/L
Lymphocytes	1.5–3.5 x 10^9/L		

* Normal black and Middle Eastern subjects may have lower counts. In normal pregnancy the upper limits are: total leucocytes 14.5 x 10^9/L, neutrophils 11 x 10^9/L.

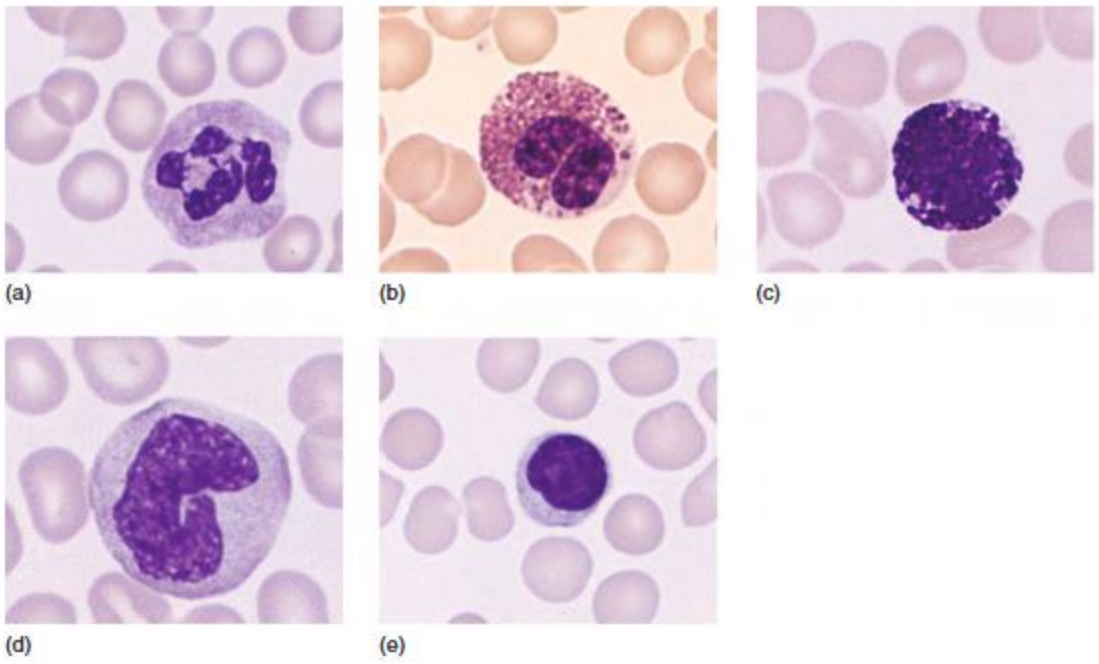


Figure 8.1 White blood cells (leucocytes): **(a)** neutrophil (polymorph); **(b)** eosinophil; **(c)** basophil; **(d)** monocyte; **(e)** lymphocyte.

العدلات Neutrophil (متعددة الأشكال) (polymorph)

تتميز هذه الخلية بنواة كثيفة مميزة تتكون من فصين إلى خمسة فصوص وسيتوبلازم شاحب ذو محيط غير منتظم يحتوي على العديد من الحبيبات الدقيقة ذات اللون الوردي والأزرق (الزرقاء) أو الرمادي والأزرق (الشكل 8.1.a). تنقسم الحبيبات إلى حبيبات أولية primary ,تظهر في مرحلة نواة الخلية النخاعية promyelocyte stage, وحبيبات ثانوية (محددة) secondary (specific)، تظهر في مرحلة نواة الخلية النخاعية myelocyte stage وتسود في العدلات الناضجةmature neutrophil يبلغ عمر العدلات في الدم 6-10 ساعات فقط.

الخلايا السلفية للعدلات Neutrophil precursors

لا تظهر هذه الخلايا عادةً في الدم المحيطي الطبيعي ولكنها توجد في النخاع (الشكل 8.2). إن أقدم الخلايا السلفية التي يمكن التعرف عليها هي الخلايا الجذعية النقوية myeloblast ، وهي خلية ذات حجم متغير ولها نواة كبيرة مع كروماتين دقيق وعادةً ما يتراوح عدد النويات من اثنين إلى خمسة (الشكل 8.2). السيتوبلازم قاعدي ولا يحتوي على حبيبات. يحتوي نخاع العظم الطبيعي على ما يصل إلى 5% من الخلايا الجذعية النقوية. تنتج الخلايا الجذعية النقوية الخلايا السلفية النقوية promyelocytes وهي خلايا أكبر قليلاً وقد طورت حبيبات أولية في السيتوبلازم. ثم تنتج هذه الخلايا الخلايا الجذعية النقوية myelocytes التي تحتوي على حبيبات نوعية أو ثانوية. يصبح الكروماتين النووي الآن أكثر كثافة ولا يمكن رؤية النويات. يمكن التعرف على الخلايا الجذعية النقوية المنفصلة من سلسلة العدلات والحمضات والقاعدات. تنتج الخلايا النخاعية الخلايا النخاعية غير المنقسمة metamyelocytes ، والتي تحتوي على نواة مسننة أو على شكل حدوة حصان وسيتوبلازم مملوء بحبيبات أولية وثانوية. تُسمى الخلايا المتعادلة التي تتشكل بين الخلايا النخاعية والعدلات الناضجة تمامًا "الشريط" band, قد توجد هذه الخلايا في الدم المحيطي الطبيعي. وهي لا تحتوي على التمييز الخيطي الدقيق الواضح بين الفصوص النووية الذي يُرى في العدلات الناضجة

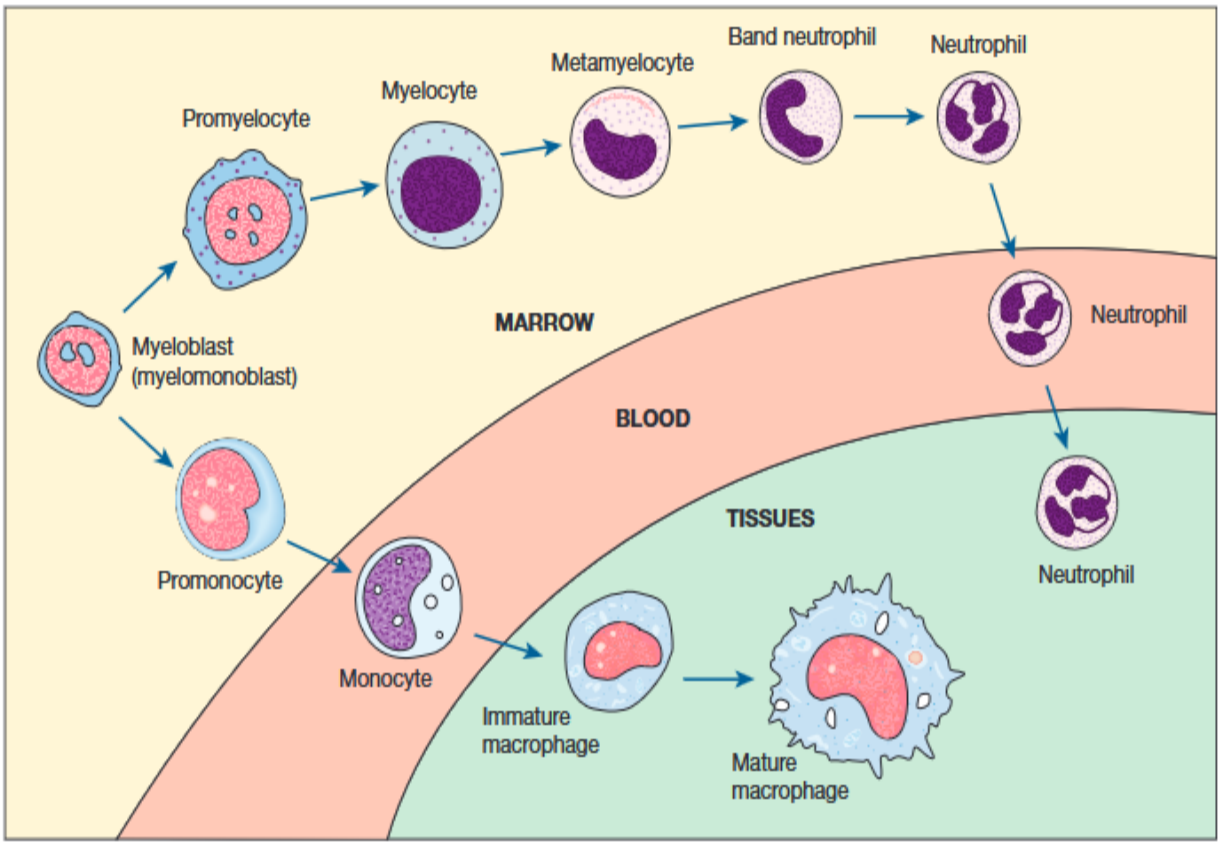


Figure 8.2 The formation of the neutrophil and monocyte phagocytes. Eosinophils and basophils are also formed in the marrow in a process similar to that for neutrophils.

الخلايا الوحيدة Monocytes

عادةً ما تكون أكبر من كريات الدم البيضاء الطرفية الأخرى وتمتلك نواة مركزية كبيرة بيضاوية أو مسننة مع كروماتين متكتل (الشكل 8.1. d). يتلون السيتوبلازم الوفير باللون الأزرق ويحتوي على العديد من الفجوات الدقيقة، مما يعطي مظهرًا زجاجيًا. غالبًا ما تكون الحبيبات السيتوبلازمية موجودة أيضًا. من الصعب التمييز بين أسلاف الخلايا الوحيدة في النخاع (الخلايا الوحيدة والخلايا الوحيدة الأولية)monoblasts and promonocytes والخلايا النقوية myeloblasts والخلايا الوحيدة monocytes

الخلايا الحمضية Eosinophils

تشبه هذه الخلايا الخلايا المتعادلة، إلا أن الحبيبات السيتوبلازمية أكثر خشونة وأكثر صبغًا باللون الأحمرونادرًا ما يزيد عدد الفصوص النووية عن ثلاثة فصوص (الشكل 8.1 b). يمكن التعرف على الخلايا النقوية الحمضية Eosinophil myelocytes ولكن المراحل المبكرة لا يمكن تمييزها عن الخلايا السلفية للعدلات neutrophil precursors. يكون وقت عبور الخلايا الحمضية للدم أطول من وقت عبور الخلايا المتعادلة. تدخل الخلايا الحمضية إلى الإفرازات الالتهابية ولها دور خاص في الاستجابات التحسسية والدفاع ضد الطفيليات وإزالة الفيبرين المتكون أثناء الالتهاب. وبالتالي تلعب دورًا في المناعة الموضعية وإصلاح الأنسجة.

الخلايا القاعدية Basophils

لا توجد إلا نادرًا في الدم المحيطي الطبيعي. تحتوي على العديد من الحبيبات السيتوبلازمية الداكنة التي تغطي النواة وتحتوي على الهيبارين والهيستامين (الشكل 8.1c). وفي الأنسجة تتحول إلى خلايا بدينة mast cell. ولديها مواقع ارتباط بالغلوبولين المناعي E immunoglobulin E (IgE) ويرتبط تحللها بإطلاق الهيستامين.

الخلايا الوحيدة Monocytes

تقضي الخلايا الوحيدة وقتًا قصيرًا فقط في النخاع، وبعد أن تدور لمدة 20-40 ساعة، تترك الدم لتدخل الأنسجة حيث تنضج وتؤدي وظائفها الرئيسية. قد يصل عمرها خارج الأوعية الدموية بعد تحولها إلى الخلايا البلعمية macrophages إلى عدة أشهر أو حتى سنوات. في الأنسجة، تصبح الخلايا البلعمية قادرة على التكاثر ذاتيًا دون الحاجة إلى تجديدها من الدم. وهي تتولى وظائف محددة في أنسجة مختلفة (مثل الجلد والأمعاء والكبد) (الشكل 8.6).

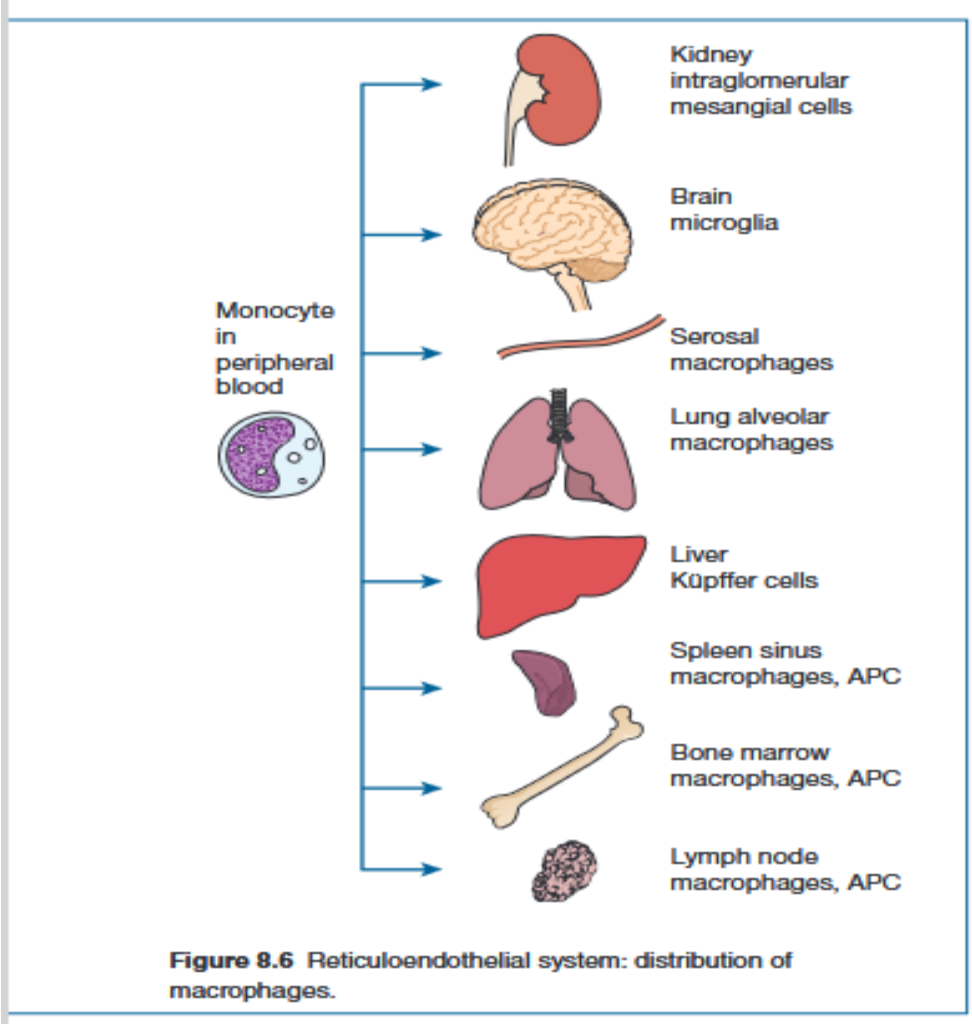


Figure 8.6 Reticuloendothelial system: distribution of macrophages.

البلعمة Phagocytosis

يتم بلعمة المواد الغريبة (مثل البكتيريا والفطريات) أو الخلايا الميتة أو التالفة للمضيف (الشكل 8.7). يتم التعرف على الجسيم الغريب بمساعدة الالتهام بالغلوبولين المناعي أو المكمل لأن كل من العدلات والوحيدات لها مستقبلات Fc و C3b . تلعب الخلايا البلعمية دورًا مركزيًا في عمل المستضدantigen : معالجة وتقديم المستضدات الغريبة الى جزيئات مستضد الكريات البيضاء البشرية human leucocyte antigen (HLA) وبالتالي إلى الجهاز المناعي. كما تفرز عددًا كبيرًا من عوامل النموgrowth factors والكيموكينات chemokines التي تنظم الالتهاب والاستجابات المناعية. الكيموكينات chemokines هي سايتوكينات كيميائية يمكن إنتاجها بشكل دائم وتتحكم في حركة الخلايا الليمفاوية في ظل الظروف الفسيولوجية؛ يتم

تحريض الكيموكينات الالتهابية أو تنظيمها بشكل تصاعدي بواسطة المحفزات الالتهابية. ترتبط بالخلايا وتنشطها عبر مستقبلات الكيموكين وتلعب دورًا مهمًا في تجنيد الخلايا المناسبة لمواقع الالتهاب

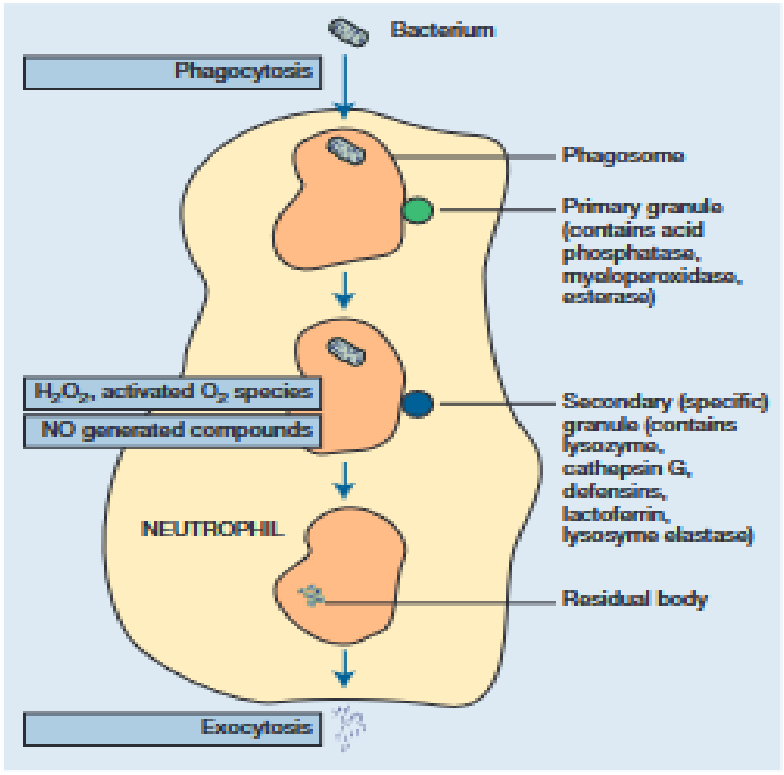


Figure 8.7 Phagocytosis and bacterial destruction. On entering the neutrophil, the bacterium is surrounded by an invaginated surface membrane and fuses with a primary lysosome to form a phagosome. Enzymes from the lysosome attack the bacterium. Secondary granules also fuse with the phagosomes, and new enzymes from these granules including lactoferrin attack the organism. Various types of activated oxygen, generated by glucose metabolism, also help to kill bacteria. Undigested residual bacterial products are excreted by exocytosis.

المحاضرة الثالثة عشر

عيوب في وظيفة الخلايا البلعمية Defects of phagocytic cell function

Chemotaxis

تحدث هذه العيوب في التشوهات الخلقية النادرة (مثل متلازمة "كريات الدم البيضاء الكسولة")lazy leucocyte syndrom وفي التشوهات المكتسبة الأكثر شيوعًا، سواء الناتجة من البيئة مثل العلاج بالكورتيكوستيرويدات أو في كريات الدم البيضاء نفسها مثل سرطان الدم النقوي الحاد أو المزمنacute or chronic myeloid leukaemia ، وخلل التنسج النقوي myelodysplasia ومتلازمات التكاثر النقوي myeloproliferative.

البلعمة Phagocytosis

تنشأ هذه العيوب عادة بسبب نقص التبلورالذي قد يكون ناجمًا عن أسباب خلقية أو مكتسبة لنقص غاما غلوبولين الدمhypogammaglobulinaemia أو نقص مكونات المكمل complement components.

القتل Killing

يتضح هذا الشذوذ بوضوح من خلال الامراض النادرة المرتبطة بالكروموسوم X X linked- rare أو مرض الحبيبات المزمن المتنحي جسديًا autosomal recessive chronic granulomatous disease والذي ينتج عن التمثيل الغذائي غير الطبيعي لأكسدة الكريات البيضاء. هناك شذوذ يؤثر على عناصر مختلفة من respiratory burst oxidase

أو آلية تنشيطه. يعاني المرضى من عدوى متكررة، عادةً بكتيرية ولكن أحيانًا فطرية، والتي تظهر في مرحلة الرضاعة أو الطفولة المبكرة.

قد تؤدي التشوهات الخلقية النادرة الأخرى أيضًا إلى عيوب في قتل البكتيريا (على سبيل المثال نقص الميلوبيروكسيداز myeloperoxidase deficiency ومتلازمة شدياق هيجاشي Chédiak–Higashi syndrome. قد ترتبط أيضًا سرطان الدم النقوي الحاد أو المزمن Acute or chronic myeloid leukaemia ومتلازمات خلل التنسج النقوي myelodysplastic syndromes بقتل غير كامل للكائنات الحية الدقيقة التي تم تناولها من قبل الشخص.

الاضطرابات الحميدة Benign disorders

قد يؤدي عدد من الحالات الوراثية إلى حدوث تغييرات في مورفولوجيا الخلايا الحبيبية (الشكل 8.8).

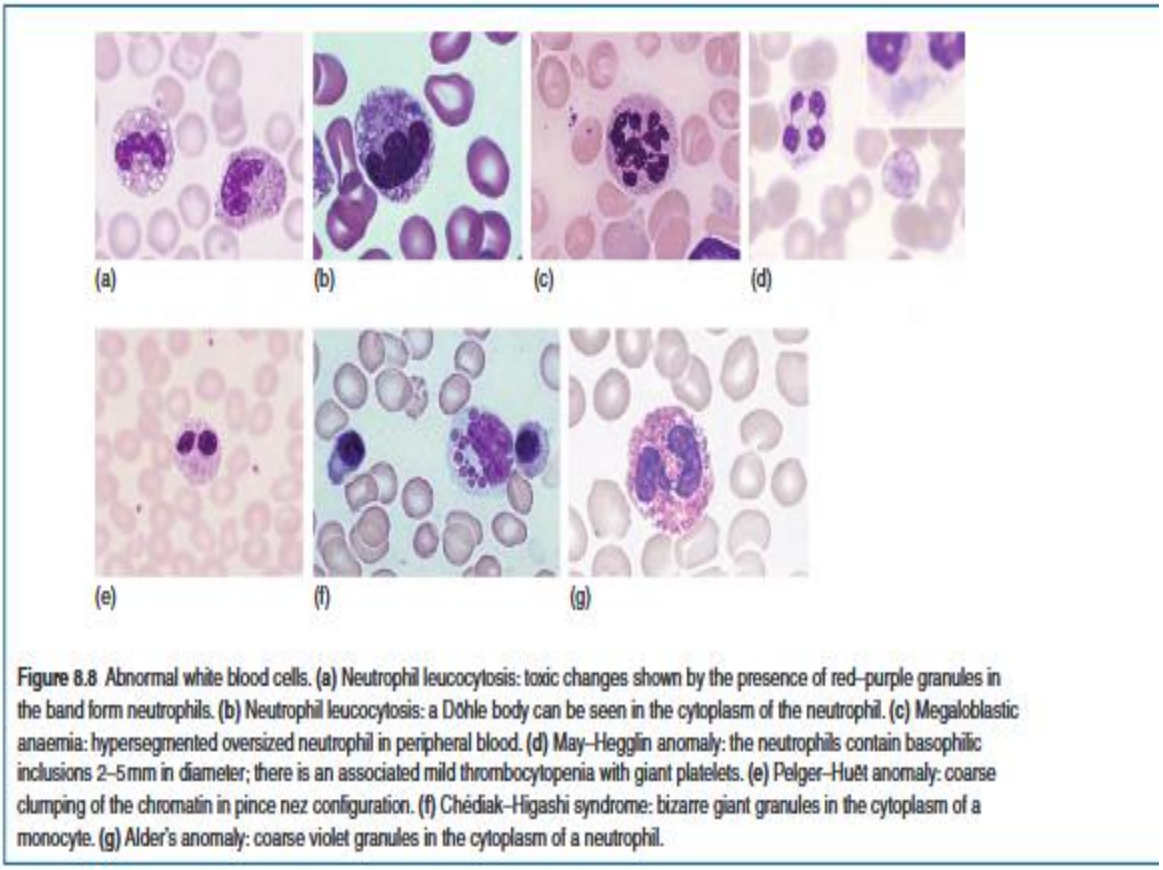


Figure 8.8 Abnormal white blood cells. (a) Neutrophil leucocytosis: toxic changes shown by the presence of red–purple granules in the band form neutrophils. (b) Neutrophil leucocytosis: a Döhle body can be seen in the cytoplasm of the neutrophil. (c) Megaloblastic anaemia: hypersegmented oversized neutrophil in peripheral blood. (d) May–Hegglin anomaly: the neutrophils contain basophilic inclusions 2–5mm in diameter; there is an associated mild thrombocytopenia with giant platelets. (e) Pelger–Huët anomaly: coarse clumping of the chromatin in pince nez configuration. (f) Chédiak–Higashi syndrome: bizarre giant granules in the cytoplasm of a monocyte. (g) Alder's anomaly: coarse violet granules in the cytoplasm of a neutrophil.

شذوذ بيلجر-هوييت Pelger–Huët anomaly

في هذه الحالة النادرة الخالية من الأعراض، توجد العدلات ثنائية الفص في الدم المحيطي. كما تُرى العدلات غير المجزأة أحيانًا. الوراثة سائدة جسميًا autosomal dominant.

شذوذ ماي-هيجلين May–Hegglin anomaly

في هذه الحالة النادرة، تحتوي العدلات على شوائب قاعدية من الحمض النووي الريبيRNA (تشبه أجسام دول Döhle bodies) في السيتوبلازم. يصاحب ذلك قلة صفيحات خفيفة mild thrombocytopenia مع صفائح دموية عملاقة giant platelets . الوراثة سائدة جسميًا autosomal dominant.

اضطرابات نادرة أخرى Other rare disorders

على النقيض من هاتين الشذوذين الحميدين، قد ترتبط اضطرابات أخرى نادرة في الكريات البيضاء الخلقية بمرض شديد. تُورث متلازمة تشيدياك-هيجاشي Chédiak–Higashi syndrome بطريقة متنحية جسمية، وتوجد حبيبات عملاقة في الخلايا المتعادلة والخلايا الحمضية والوحيدات والخلايا الليمفاوية، مصحوبة بنقص العدلات وقلة الصفيحات وتضخم الكبد والطحال. كما يُرى تحبيب أو فجوات غير طبيعية في الكريات البيضاء لدى المرضى الذين يعانون من اضطرابات نادرة في مخاطية عديدات السكاريد rare mucopolysaccharide disorders (مثل متلازمة هيرلر Hurler’s syndrome)

التشوهات الشكلية الشائعة Common morphological abnormalities

يوضح الشكل 8.8 أيضًا بعض التشوهات الأكثر شيوعًا في مورفولوجيا الخلايا المتعادلة والتي يمكن رؤيتها في الدم المحيطي. تحدث الأشكال المفرطة التجزئة في فقر الدم الضخم الأرومات megaloblastic anaemia وأجسام دوله Döhle bodies والتغيرات السامة الحاصلة في حالات العدوى. تظهر خلايا بيلجرPelger cells ، التي تظهر في التشوهات الخلقية الحميدة، في المرضى المصابين بسرطان الدم النقوي الحاد acute myeloid leukaemia أو خلل التنسج النقوي myelodysplasia.

المحاضرة الرابعة عشر

الخلايا الليمفاوية Lymphocytes

الخلايا الليمفاوية هي الخلايا ذات الكفاءة المناعية التي تساعد الخلايا البلعمية في الدفاع عن الجسم ضد العدوى والغزو الأجنبي الآخر (الشكل 9.1). هناك ميزتان فريدتان يتميز بهما الجهاز المناعي وهما القدرة على توليد خصوصية مستضدية antigenic specificity وظاهرة الذاكرة المناعية immunological memory

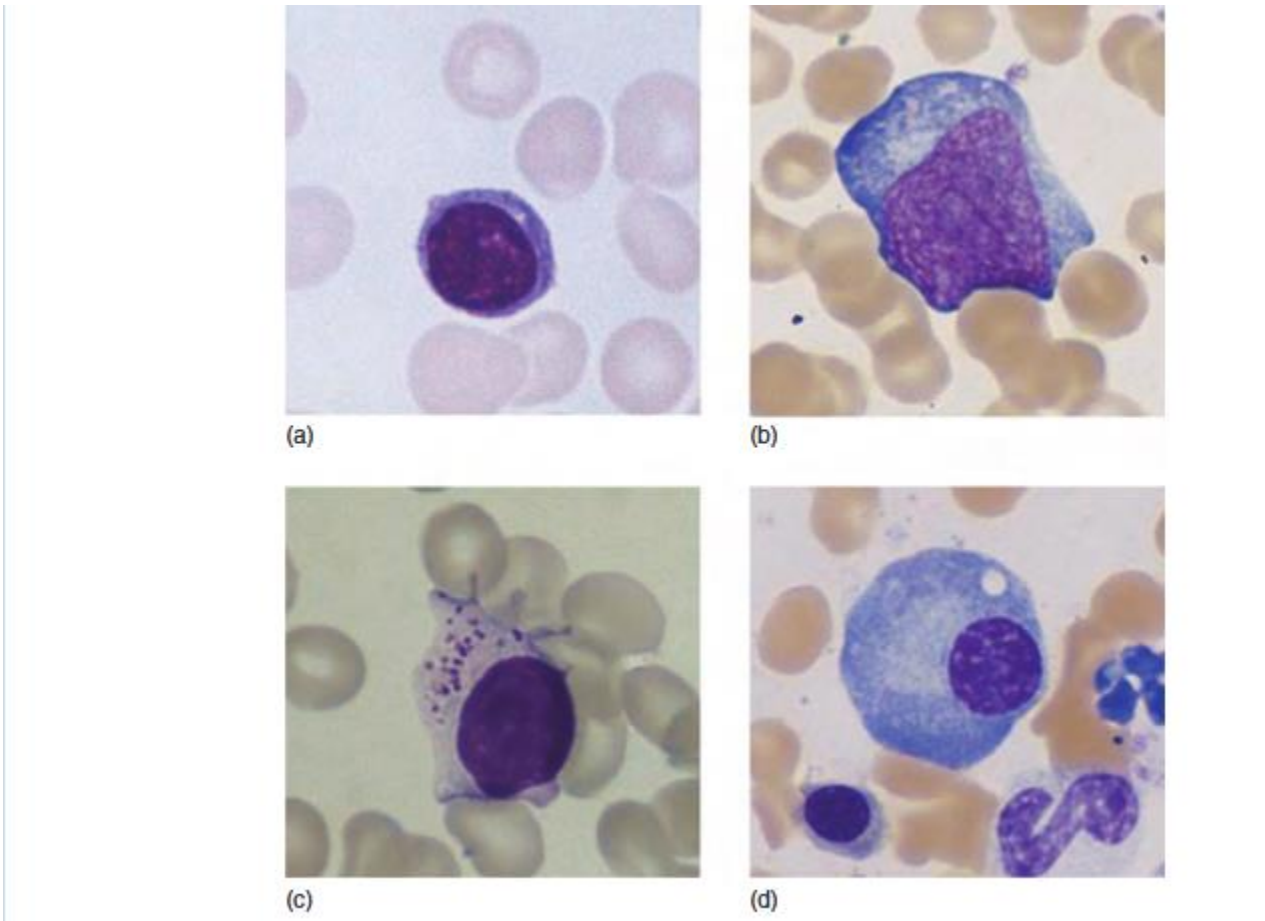


Figure 9.1 Lymphocytes: **(a)** small lymphocyte; **(b)** activated lymphocyte; **(c)** large granular lymphocyte; **(d)** plasma cell.

بعد الولادة، يكون نخاع العظم والغدة الزعترية thymus من الأعضاء الليمفاوية الأساسية primary lymphoid organs التي تتطور فيها الخلايا الليمفاوية (الشكل 9.2)الأعضاء الليمفاوية الثانوية secondary lymphoid organs التي تتولد فيها استجابات مناعية محددة هي العقد الليمفاوية lymph nodes والطحال spleen والأنسجة الليمفاوية lymphoid tissues في الجهاز الهضمي والجهاز التنفسي.

الخلايا الليمفاوية البائية والتائية B and T lymphocytes

تعتمد الاستجابة المناعية على نوعين من الخلايا الليمفاوية، الخلايا البائية والتائية (الجدول 9.1)، والتي تنشأ من الخلايا الجذعية المكونة للدم haemopoietic stem cell تنضج الخلايا البائية في نخاع العظم وتدور في الدم المحيطي حتى يتم التعرف على المستضد.

مستقبل الخلايا البائية B-cell receptor (BCR) عبارة عن غلوبولين مناعي مرتبط بالغشاء ويرتبط بمستضد معين. يؤدي هذا إلى تنشيط فوسفوإينوزيتيد 3-كيناز phosphoinositide 3-kinase (PI3K)، الذي ينتج (رسولًا ثانيًا) PIP3 ، وكذلك بروتون تيروسين كيناز Bruton tyrosine kinase ، الذي يفسفر المزيد من الإنزيمات اللاحقة.

التأثير العام هو تحفيز التعبير عن AKT، وهو كيناز مضاد للموت الخلوي المبرمج ومؤيد للبقاء. هناك عقاران جديدان فعالان لعلاج أورام الخلايا البائية، وهما سرطان الدم الليمفاوي المزمن chronic lymphocytic leukaemia والورم الليمفاوي غير الهودجكيني non-Hodgkin lymphoma ، وهما يعملان على تثبيط إنزيم بروتون كيناز (إبرتينيب) وإنزيم بي آي 3 كيه (آيداليسيب)Bruton kinase (ibrutinib) and PI3K (idelalisib ويتم إفراز المستقبل نفسه على هيئة غلوبولين مناعي حر قابل للذوبان (الشكل 9.4). ثم تنضج الخلية البائية إلى خلية بائية ذاكرة memory B cell أو خلية بلازما plasma cell. وتتمتع الخلايا البلازمية التي توجد في نخاع العظم بمورفولوجيا مميزة مع نواة مستديرة غير مركزية، ونمط

كروماتين وسيتوبلازم قاعدي قوي (الشكل 9.1d). وتعبر عن الغلوبولين المناعي داخل الخلايا ولكن ليس على السطح.

تتطور الخلايا التائية T cellsمن الخلايا التي هاجرت إلى الغدة الزعترية حيث تتمايز إلى خلايا تائية ناضجة أثناء المرورمن القشرة إلى النخاع. أثناء هذه العملية، يتم حذف الخلايا التائية ذاتية التفاعل (الاختيار السلبي) بينما يتم اختيار الخلايا التائية التي تتمتع ببعض الخصوصية لجزيئات مستضد الكريات البيضاء البشرية المضيفة (HLA) host human leucocyte antigen (الاختيار الإيجابي)

Table 9.1 Functional aspects of T and B cells.

	T cells	B cells
Origin	Thymus	Bone marrow
Tissue distribution	Parafollicular areas of cortex in nodes, peri-arteriolar in spleen	Germinal centres of lymph nodes, spleen, gut, respiratory tract; also subcapsular and medullary cords of lymph nodes
Blood	80% of lymphocytes; CD4 > CD8	20% of lymphocytes
Membrane receptors	TCR for antigen	BCR (= immunoglobulin) for antigen
Function	$CD8^+$: CMI against intracellular organisms $CD4^+$: T-cell help for antibody production and generation of CMI	Humoral immunity by generation of antibodies
Characteristic surface markers	CD1 CD2 CD3 CD4 or 8 CD5 CD6 CD7 HLA class I HLA class II when activated	CD19 CD20 CD22 CD9 (pre B cells) CD10 (precursor B cells) CD79 a and b HLA class I and II
Genes rearranged	TCR α, β, γ, δ	IgH, Igk, Igλ

BCR, B-cell receptor; C, complement; CMI, cell-mediated immunity; IFN, interferon; Ig, immunoglobulin; TCR, T-cell receptor; TNF, tumour necrosis factor.

الخلايا القاتلة الطبيعية Natural killer cells

الخلايا القاتلة الطبيعية هي خلايا CD8+ سامة cytotoxic CD8+ cells تفتقر إلى مستقبلات الخلايا التائية T-cell receptor (TCR). وهي خلايا كبيرة ذات حبيبات سيتوبلازمية وعادة ما تعبر عن جزيئات سطحية CD16 (مستقبل Fc)، وCD56 وCD57. تم تصميم الخلايا القاتلة الطبيعية لقتل الخلايا المستهدفة التي لديها مستوى منخفض من التعبير عن جزيئات HLA من الفئة الأولى، كما قد يحدث أثناء العدوى الفيروسية أو على خلية خبيثة. تقوم الخلايا القاتلة الطبيعية بذلك عن طريق عرض عدد من المستقبلات لجزيئات HLA على سطحها. عندما يتم التعبير عن HLA على الخلية المستهدفة، فإنها ترسل إشارة مثبطة إلى الخلية القاتلة الطبيعية. عندما تكون جزيئات HLA غائبة عن الخلية المستهدفة، تُفقد هذه الإشارة المثبطة ويمكن للخلية القاتلة الطبيعية بعد ذلك أن تقتل هدفها. بالإضافة إلى ذلك، تُظهر الخلايا القاتلة الطبيعية سمية خلوية تعتمد على الأجسام المضادة (ADCC). في هذا، يرتبط الجسم المضاد بالمستضد على سطح الخلية المستهدفة ثم ترتبط الخلايا القاتلة الطبيعية بجزء Fc من الجسم المضاد المرتبط وتقتل الخلية المستهدفة.

الدورة الدموية للخلايا الليمفاوية Lymphocyte circulation

تهاجر الخلايا الليمفاوية في الدم المحيطي عبر الأوردة الصغيرة خلف الشعيرات الدموية إلى مادة العقد الليمفاوية أوإلى الطحال أو نخاع العظم. وتتجه الخلايا التائية إلى المناطق المحيطة بالجريبات في المناطق القشرية للعقد الليمفاوية (المناطق المحيطة بالقشرة) وإلى الأغلفة المحيطة بالشرايين المحيطة بالشرايين المركزية للطحال. وتتراكم الخلايا البائية بشكل انتقائي في بصيلات العقد الليمفاوية والطحال. وتعود الخلايا الليمفاوية إلى الدم المحيطي عبر التيار الليمفاوي الصادروالقناة الصدرية.

الغلوبولينات المناعية Immunoglobulins

هي مجموعة من البروتينات التي تنتجها الخلايا البلازمية والخلايا الليمفاوية البائية التي ترتبط بالمستضد. وهي مقسمة إلى خمس فئات فرعية أو أنماط نظيرة: الغلوبولين المناعي G (IgG)، وIgA، وIgM، وIgD، و .IgEويساهم الغلوبولين المناعيG ، وهو الأكثر شيوعًا، بنحو 80% من الغلوبولين المناعي الطبيعي في المصل وينقسم إلى أربع فئات فرعيةIgG1 :، وIgG 2، وIgG 3، و.IgG 4 وينقسم الغلوبولين المناعي A إلى نوعين. وعادة ما يتم إنتاج الغلوبولين المناعي M أولاً استجابةً للمستضد، ثم يتم إنتاج الغلوبولين المناعي G لاحقًا ولمدة أطول. ويمكن للخلية نفسها أن تتحول من الغلوبولين المناعي M إلى الغلوبولين المناعيG ، أو إلى تخليق الغلوبولين المناعي A أو الغلوبولين المناعي E ويُعد الغلوبولين المناعي A الغلوبولين المناعي الرئيسي في الإفرازات، وخاصة في الجهاز الهضمي. IgD و IgE (المتورطان في تفاعلات فرط الحساسية المتأخرة) هما جزءان ثانويان. تم تلخيص بعض الخصائص البيوكيميائية والبيولوجية المهمة للفئات الفرعية الثلاثة الرئيسية من الغلوبولين المناعي في الجدول 9.2

Table 9.2 Some properties of the three main classes of immunoglobulin (Ig).

	IgG	IgA	IgM
Molecular weight	140000	140000	900000
Normal serum level (g/L)	6.0–16.0	1.5–4.5	0.5–1.5
Present in	Serum and extracellular fluid	Serum and other body fluids (e.g. of bronchi and gut)	Serum only
Complement fixation	Usual	Yes (alternative pathway)	Usual and very efficient
Placental transfer	Yes	No	No
Heavy chain	(γ_{1-4})	α (α_1 or α_2)	μ