تعرف الثلاسيميا (Thalassemia) بأنها إحدى أهم فاقات الدم الانحلالية الناجمة عن خلل وراثي في تركيب خضاب الدم، كما يعرف فقر الدم ـ المعروف بفاقة الدم ـ بأنه نقص في مستوى خضاب الدم عن المستوى المناسب للعمر، وينجم عن آليتين متعاكستين، وهما إما زيادة في تلف الكريات الحمر أو نقص في إنتاجها في نقي العظام (Bone Marrow).

وتعد فاقات الدم الانحلالية (Hemolytic Anemias) إحدى فاقات الدم الناجمة عن زيادة تخرب الكريات الحمر لنقص متوسط عمرها ـ المقدر بحوالي ١٢٠ يوماً ـ نتيجة لخلل في تركيب غشائها أو نقص بعض الأنزيمات الضابطة لعملها، أو اضطراب في تركيب خضاب الدم (Hemoglobin) الذي يشكل المادة الرئيسية لها، والذي يقوم بنقل الأكسجين إلى كل خلايا البدن، ويدفع ثاني أكسيد الكربون خارجها.

الآلية والطبيعة المرضية

يتركب خضاب الدم من جزئين رئيسيين هما الدمة ـ الهيم (Heme) ـ والجلوبين (Globin)، وهذا الأخير هو الذي يتأثر ويتشوه تركيبه في حالات الثلاسيميا.

يتركب جزئي الجلوبين في الخضاب (A) ـ يشكل حوالي ٩٨٪ من خضاب دم الإنسان ـ من سلسلتين مضاعفتين من عديدات الببتيد (Polypeptides) هما سلسلتا ألفا (α) وبيتا (β) ، أما الخضاب (A_2) الذي يشكل حوالي ٢٪ من خضاب الإنسان فيتكون جلوبينه من سلسلتي ألفا(α) وجاما (γ). بجانب ذلك يتكون الخضاب الجنيني (Fetal Hemoglobin) الموجود عند الجنين في رحم الأم من السلسلتين ألفا(α) ودلتا (δ)، وهو يتلاشى تدريجياً بعد الولادة ليحل محله الخضاب (A).

يحدث في متلازمات الثلاسيميا خلل وراثي في المورثات المسؤولة عن تركيب سلاسل عديدات الببتيد، وتبعاً للمورثة المصابة يحدث إضطراب في تركيب تلك السلاسل، وبالتالي حدوث تشوه كبير في إنتاج الخضاب السليم.

أنواع الثلاسيميا

تورث التلاسيميا كصفة جسمية مقهورة (Autosomal recessive)، تنتقل من جيل لآخر وتصنف تبعاً للسلسلة المصابة من سلسلتي الجلوبين، وذلك وفقاً لما يلي:

● ثلاسيميا ألفا

تنجم ثلاسيميا ألفا (α-Thalassemia) عن إصابة أي من المورثات الأربعة الضابطة للسلسلة ألفا (α) وذلك كما يلي:

* إصابة مورثة واحدة، وتؤدي إلى مايعرف بالحامل الصامت.
* إصابة مورثتين، وتؤدي إلى مايعرف بصفة أو سجية الثلاسيميا ألفا (α-Thalassemia Trait)، وهي حالة لاترافقها أعراض سريرية للمصاب، ولكنها يمكن أن تورث المرض.
* إصابة ثلاث مورثات، وتؤدي إلى مايعرف بداء الخضاب H (Hemoglobin H disease).
* إصابة المورثات الأربع، وتؤدي إلى الحالة الشديدة من حالات مرض فقر الدم، وتعرف بخضاب (Bart)، أو الخزب الجنيني (Hydrops fetalis) . وهو تورم يصيب الجنين أثناء الحمل بسبب انحلال الدم الناتج عن هذا النوع من الثلاسيميا.

● ثلاسيميا بيتا

تنجم ثلاسيميا بيتا (β-Thalassemia) عن خلل في إحدى المورثتين المسؤولتين عن تركيب سلسلة بيتا (β) للخضاب أو كليهما، وذلك كما يلي:

* إصابة مورثة واحدة، وتؤدي إلى مايعرف بحامل الصفة (السجية) المرضية

● الخزب الجنيني.

للثلاسيميا بيتا (β)، وهي حالة مرضية متنحية (مقهورة).

* إصابة المورثتين، وتؤدي إلى مايعرف بالثلاسيميا بيتا الكبرى (β-Thalassemia Major)، وهي الشكل المرضي الشائع للثلاسيميا..

الانتشار والتوزيع

تتركز الثلاسيميا ألفا (α-Thalassemia) في بعض شعوب شرق آسيا كالصين وماليزيا،واندونيسيا، وبعض دول أفريقيا، بينما تنتشر الثلاسيميا بيتا (β-Thalassemia) بشكل واضح بين شعوب البلدان المطلة على البحر الأبيض المتوسط وبلدان الشرق الأوسط، وكذلك بعض البلدان الأفريقية . وتعد سوريا ولبنان وفلسطين من أكثر الدول العربية التي تنتشر فيها الثلاسيميا بيتا.

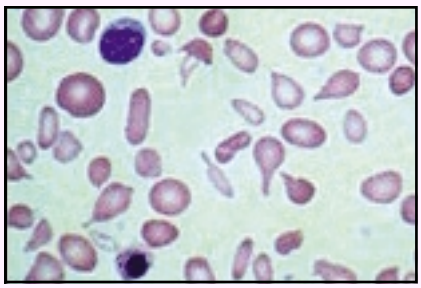
المظاهر السريرية

تختلف المظاهر السريرية للثلاسيميا حسب الخلل الذي يصيب السلسلة ألفا (α) أو بيتا (β) وذلك كما يلي:

● ثلاسيميا ألفا

تختلف المظاهر السريرية للثلاسيميا ألفا (α-Thalassemia)، حسب عدد المورثات المصابة، حيث لاتصاحب الحالات الصامتة أو الحاملة للصفة المرضية أعراض سريرية واضحة، لكن هناك احتمال لنقل المرض إلى الأولاد، أما في الحالات المرضية الشديدة فهناك :

* **داء الخضاب H (Hemoglobin H disease)**، وتكون فيه ثلاثة من مورثات السلسلة ألفا مصابة، وقد يتظاهر سريرياً في مرحلة حديثي الولادة (New born) على شكل يرقان (Jaundice) مبكر مترافقاً مع فقر دم شديد، يكون فيه مستوى خضاب الدم مابين ٧ إلى ١٠جرام/دل، ومع تقدم العمر يتظاهر هذا المرض بشكل فقر دم (Anemia) مع تضخم في الكبد والطحال ودرجة من اليرقان،



● ثلاسيميا ألفا.

ويزداد انحلال الدم في حالة تعرض المريض للإنتانات (Infections) أو استعمال بعض الأدوية كالحديد والسلفا (Iron and Sulfa)

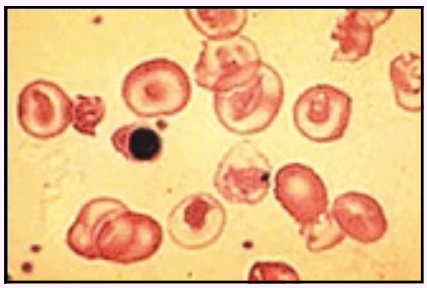
* **الخزب الجنيني (Hydrops Fetalis)**، وهو الصورة الشديدة للثلاسيميا ألفا، حيث تكون المورثات الأربع للسلسلة ألفا مصابة، وبالتالي يكون هناك فقر دم شديد جداً مع وذمات شديدة تالية لقصور القلب، ولاتتناسب هذه الحالة مع الحياة، حيث يولد معظم المصابين أمواتاً أو يموتون بعد الولادة بفترة قصيرة.

● ثلاسيميا بيتا

يأتي مرض الثلاسيميا بيتا (β-Thalassemia) على حالتين هما :

* **حالة الحامل لسجية المرض**، ويصيب الأشخاص الذين لديهم خلل في مورثة واحدة من المورثتين المسؤولتين عن تركيب سلاسل بيتا في خضاب الدم، وتعد هذه الحالة لاعرضية تورث العلة المرضية للأولاد .

* **الثلاسيميا بيتا الكبرى (β-Thalassemia major)**، وتنجم عن خلل في كلتي المورثتين المسؤولتين عن تركيب سلاسل بيتا، وهي الشكل السريري المرضي الذي تظهر أعراضه غالباً بعد سن الستة أشهر الأولى من العمر بفقر دم يكون فيه الدم شاحب اللون مع تضخم في الكبد والطحال، وأحياناً يرقان يصاحبه انحلال الدم وتلون البول باللون الأحمر الغامق نتيجة احتوائه على



● ثلاسيميا بيتا.

الخضاب الناجم عن تلف الكريات الحمراء.

كذلك يلاحظ على الأطفال المرضى تبدلات في الوجه كبروز الجبهة (Bossing) والوجنتين وبروز الفكين نتيجة لنشاط نقي العظام في هذه المناطق لتعويض تشكيل كريات حمراء جديدة بدلاً من الكريات التالفة بسبب الانحلال.

التشخيص المختبري

كأي فقر دم، يكون مستوى خضاب الدم (Hemoglobin) لمرضى الثلاسيميا منخفضاً عن القيمة المناسبة للعمر، وتظهر الدراسة المختبرية لفيلم الدم (Blood smear) أشكال الكريات الحمراء في حالة الثلاسيميا عبارة عن كريات حمراء صغيرة ناقصة الصباغ (Hypochronic-microcytic).

ويتم التشخيص الأكيد لحالات الثلاسيميا بإجراء مايسمى بالرحلان الكهربائي لخضاب الدم (Hemoglobin Electrophoresis)، وهي وسيلة مختبرية تبين أشكال الخضاب الموجودة على أوراق خاصة تسمح بمعرفة أنواع الخضاب، ويوضح جدول (١)

المريض	نمط الخضاب	نمط الثلاسيميا
١ـ طبيعي	خضاب A أكثر من ٩٠٪	ثلاسيميا ألفا (صامتة)
٢ـ حديث الولادة	خضاب Barts من ٥–١٥٪	ثلاسيميا ألفا (حامل سجية المرض)
ـ طفل أو بالغ	طبيعي	ثلاسيميا ألفا (حامل سجية المرض)
٣ـ حديث الولادة	خضاب Barts من ٢٠–٣٠٪	داء الخضاب H
ـ طفل أو بالغ	خضاب Barts من ٤–٢٠٪	داء الخضاب H
٤ـ جنين	خضاب Barts من ٨٠–٩٠٪	الخزب الجنيني
٥ـ طفل أو بالغ	خضاب F بين ٥–٢٠٪	حامل لمرض ثلاسيميا بيتا
٦ـ طفل أو بالغ	خضاب F أكثر من ٩٠٪	ثلاسيميا بيتا الكبرى

● جدول (١) أنماط الثلاسيميا حسب خضاب الدم.

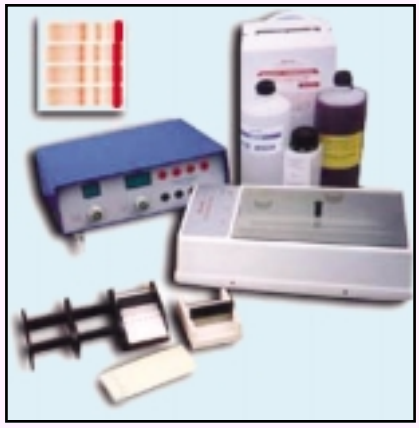
أنواع الثلاسيميا حسب نمط إصابة الخضاب.

التشخيص السريري

تعد الثلاسيميا من الأمراض الوراثية التي تنتقل من جيل لآخر بشكل جسمي ـ مرتبط بالمورثات الجسمية لا الجنسية ـ مقهور (Autosomal recessive)، فلو كان الأبوان يحملان الصفة الوراثية للثلاسيميا فإن ٥٠٪ من أولادهم سيكونون حاملين للمرض و ٢٥٪ منهم مصابين و ٢٥٪ سليمين، من هنا تنبع أهمية القصة العائلية أو الفحص السريري الذي يظهر الأعراض السابقة الذكر وأهمها: الشحوب (pallor) إضافة إلى تضخم الطحال وربما الكبد والشكل المميز للوجه والجمجمة.

ويتم التشخيص الأكيد عن طريق إجراء رحلان خضاب الدم (Hemoglobin electrophorsis) والذي يظهر وجود الخضابات المرضية المشاهدة في حالات الثلاسيميا المختلفة.

ومن الملاحظ أن بعض حالات الثلاسيميا ـ لاسيما الثلاسيميا الصامتة ـ قد تلتبس مع فقر الدم بنقص الحديد، ويمكن تمييزها منه بعدم الاستجابة للعلاج بالحديد وإجراء رحلان الخضاب . كذلك هناك بعض حالات فقر الدم الانحلالي المناعي (Auto immune Hemolytic Anemia)،



● جهاز تشخيص رحلان خضاب الدم.

● تضخم الطحال .

وربما بعض أمراض الدم الأخرى التي تترافق بتضخم في الكبد والطحال، وفقر دم مزمن كفقر الدم المنجلي (Sickle cell disease) وداء تكور الكريات الحمراء الوراثي (Hereditery spherocytosis) والتي يمكن تمييزها بدراسة فيلم من الدم المحيطي إضافة إلى إختبار رحلان الخضاب الذي يميز أشكال الثلاسيميا المختلفة.

المضاعفات

هناك العديد من المضاعفات التي ترافق الإصابة بمرض الثلاسيميا، وهي تختلف حسب نوع ودرجة الإصابة، ومن أهم هذه المضاعفات ما يلي:

١ـ تضخم الطحال (splenomegaly)، بسبب زيادة انحلال أو تكسر الكريات الحمراء، وقد تكون الإصابة شديدة بحيث يكون طحال المريض عرضة للرضوض خاصة عند الأطفال بسبب كثرة حركتهم ونشاطهم.

٢ـ يتسبب زيادة نشاط نقي العظام لتعويض كريات الدم التالفة إلى سعة جوف العظم ورقة قشرته خاصة الجمجمة، مما يعطي الشكل الخاص للوجة الذي يتميز به مرضى الثلاسيميا .

٣ـ زيادة إنتاج البيلروبين نتيجة تلف الدمة (Heme) الموجودة في خضاب الكريات الحمراء، مما يؤدي إلى تشكل الحصيات المرارية التي تترافق مع بعض الآلام في البطن.

٤ـ يؤدي ترسب الحديد الناجم عن تلف كريات الدم الحمراء في بعض الأنسجة إلى مايعرف بداء الهيموسيدرية (Hemosederosis)

● تشمع الكبد.

الذي يتسبب في العديد من الأمراض التي تختلف باختلاف النسيج الذي ترسب فيه الحديد، وذلك كما يلي:

ـ الترسب في البنكرياس، ويؤدي إلى داء السكري.

ـ الترسب في القلب، ويؤدي إلى اضطراب في نظام القلب يتطور لاحقاً إلى قصور قلبي.

ـ الترسب في الكبد، ويؤدي إلى تشمع (تليف) (Liver cirrhosis).

ـ فشل النمو وتأخر البلوغ نتيجة إلى فقر الدم المزمن (Chronic Anemia) المرافق لمرضى الثلاسيميا .

ـ قد يؤدي نقل الدم المتكرر لمرضى الثلاسيميا إلى العديد من الأمراض منها:

١ـ الحساسية والانحلال بسبب الخطأ في نقل الدم المناسب لحالة المريض.

٢ـ الأمراض الانتانية بسبب إعطاء مريض الثلاسيميا دماً ملوثاً بهذه الأمراض مثل مرض الإيدز والتهاب الكبد الوبائي (B) وغيرها.

المعالجة

هناك أسلوبان رئيسيان لعلاج المرضى المصابين بالثلاسيميا هما :

● النقل المنتظم الكريات الحمراء

يهدف النقل المنتظم للكريات الحمراء (Regular Red cell transfusion) ببساطة إلى المحافظة على مستوى معين من خضاب الدم بحيث لاينخفض ذلك الحد لمنع حدوث زيادة نشاط في نقي العظام، ويسمح هذا الإجراء بنمو طبيعي ويقي من التشوهات العظمية

المرافقة. ويجب البدء مبكراً ـ ما أمكن ـ ببرنامج نقل دم منتظم للمحافظة على مستوي خضاب الدم بحدود ١٠ جرام /دل طيلة فترة النمو والتحام مشاش العظام، بعدها يتم نقل الدم بمستوى أقل لجعل مستوى الخضاب في حدود ٨ جرام /دل الدم. وتعرف هذه الطريقة أحياناً بـ (Syrer transfusion).

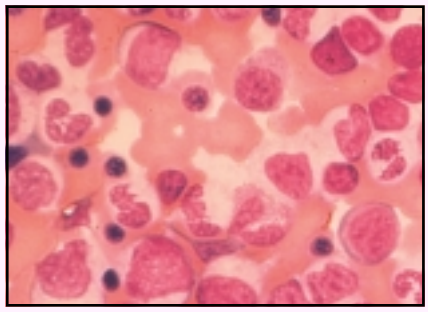
ومن العلاجات المساعدة أحياناً ـ لاسيما في البلدان التي لاتطبق بدقة الطريقة السابقة من نقل الدم المنتظم ـ مايسمى باستئصال الطحال (splenectomy) وذلك لأن الطحال يتضخم عند مرض الثلاسيميا نتيجة لتكسر الكريات الحمر المتكرر، وقد يصبح مفرط النشاط (Hypersplenism) مما يزيد الحاجة إلى نقل الدم أكثر وبفواصل قصيرة، لذلك فإن استئصاله يكون مساعداً في التخفيف من عملية نقل الدم.

● زراعة نقي العظام

تعد زراعة نقي العظام (Bone Marrow transplantation) الطريقة الوحيدة لشفاء المرض، ويتم ذلك بنقل نقي العظام من شخص سليم ومتطابق نسيجياً مع المريض (Allogenic bone marow Transplantaion)، وتبلغ نسبة نجاح هذه العملية حسب دراسة **لوركارلي (Lucarelli)** ومساعديه في إيطاليا أكثر من ٩٠٪ فيما لو توفر في الشخص المريض ثلاثة شروط، هي:

١ـ ألا يكون لديه تضخم كبدي (Hepatomegaly) متقدم.

٢ـ ألا يكون لديه تليف بوابي كبدي (Portal fibrosis) في خزعة الكبد.



● نقي عظام سليم.

٣ـ ألا تكون لديه إصابة ناجمة عن زيادة الحديد المرافق للثلاسيميا.

وينجم عن عدم توفر الشروط المذكورة انخفاض في نسبة نجاح زراعة نقي العظام إلى حوالي ٧٠٪. غير أن الدراسات التي أجريت في أمريكا الشمالية تدل على أن نسبة نجاح عملية زرع نقي العظام أقل مما هو عليه في إيطاليا.

● زراعة نقي العظام.

وعلى كل حال فإن فرص زرع نقي العظام يجب أن تعطى لكل مصاب بالثلاسيميا فيما لوتوفرت له لأنها الطريقة الوحيدة التي تشفى المريض ـ بإذن الله ـ من الثلاسيميا.

الخاتمة

مما تقدم يمكن القول أن الثلاسيميا مرض وراثي ينتقل من جيل لآخر، وهو من الأمراض التي تنتشر في بعض البلاد العربية والتي يلعب زواج الأقارب دوراً كبيراً في استمراريتها وانتشارها. وأن المرض يمكن تشخيصه بسهولة هذه الأيام فيما لو توجه الطبيب نحو الأشتباه بالثلاسيميا من خلال فحص المريض وتاريخه المرضي والعائلي، كذلك فإن فحص الدم واجراء رحلان الخضاب للأشخاص المشتبة بهم ـ لاسيما قبل الزواج ـ يعد وسيلة أساسية للحد من انتشار المرض، حيث أن الحاملين للمرض لاعرضيين غالباً لكنهم الأساس في توريث المرض للأولاد، لاسيما إذا كان الشخصان المقبلان على الزواج من حملة المرض الصامتين. أما بالنسبة للمصابين فهم بحاجة إلى مراكز متخصصة لتأمين عملية نقل الدم المنتظم، خاصة للأطفال حتى يتمكنوا من النمو بشكل طبيعي، وكذلك إجراء عملية زرع نقي العظام لمن تتوفر لهم الفرصة لذلك.

المراجع:

1- **David . T. J.** in Recent advances in pediatrics , 1997

2- **Richard E. Behrman.** Ivelson, tex tbook of pediatrics. 1996

3- **Kwesi sacky.** pediatrics in review. 1999.20.204

4- **George K.S, etal.** The Harriet lane Handbook, 2000