فقر الدم اللامصنع عبارة عن حالة مرضية تصيب الأطفال يكون فيها نقي العظام غير قادر على إنتاج كل عناصر الدم أو بعضها، وبذلك يفشل الدم في أداء وظيفته . وينجم المرض إما عن أسباب وراثية أو مكتسبة، وحسب دراسة مستشفى بوسطن للأطفال ومستشفى أمير ويلز بأستراليا فإن ٣٠٪ إلى ٣٥٪ من حالات فقر الدم اللامصنع عند الأطفال ناتجة عن أسباب وراثية.

ويحدث فقر الدم اللامصنع في جميع الأجناس البشرية ويورثه الآباء للأبناء بصفة جسدية مقهورة (متنحية)، ومن أهم علاماته مايلي:ـ

١ـ تشوهات جسدية نموذجية بدون اضطراب دموي

٢ـ مظاهر جسدية سليمة مع اضطراب دموي .

٣ـ تشوهات جسدية واضطرابات دموية، وتمثل ٦٥٪ من حالات فقر الدم المذكورة، وهي الحالة التي تعرَّف عليها البروفيسور **فانكوني (FANCONI)** عندما وصف المرض لأول مرة والتي بموجبها سمي المرض " فقر دم فانكوني " .

ويتراوح عمر ٧٥٪ من المرضى وقت تشخيص المرض بين ٣ إلى ١٤ سنة ، بمتوسط عمر ثمان سنوات للذكور وتسع سنوات للإناث، كما أن هناك ٤٪ من الحالات تشخص في السنة الأولى من العمر، و١٠٪ بعمر ١٦ سنة أو أكثر .

المظاهر السريرية للمرض

يتظاهر المرض بوجود واحدة أو أكثر من التشوهات الجسدية الخلقية المميزة مع مظاهر فشل نقي العظم الدموية ، جدول (١)، وتوضح طرق الفحص الصبغية (الكروموزومية) الخاصة أن المظاهر السريرية للمرض تشير إلى مايلي :ـ

ـ ٣٩٪ من المرضى لديهم فقر دم وتشوهات جسدية .

ـ ٣٠٪ لديهم فقر دم دون تشوهات.

ـ ٢٤٪ لديهم تشوهات فقط.

ـ ٧٪ ليس لديهم شيء من ذلك.

كذلك فإنه من الشائع وجود مظاهر أخرى للمرض منها :ـ

١ـ تصبغ شديد بالجلد بحيث يصبح كله بلون بني قاتم خاصة على الجذع وفي الرقبة والثنيات، كما تتطور الحالة أكثر مع تقدم العمر.

٢ـ حدوث بقع بلون القهوة بالحليب بشكل شائع لوحدها أو مع التصبغ آنف الذكر.

٣ـ نقص أو زوال للصباغ الجلدي (بهاق)، يمكن تمييزه من حالات التلون البرونزي التي تحدث بسبب عمليات نقل الدم المتكررة عند المرضى الذين يعتمدون على ذلك، ولكن لم يتلقوا الدواء الكافي لطرح الحديد من الجسم.

يغلب على المرضى صغر الحجم وقصر القامة، وقد تبين أن الكثيرين منهم لديهم نقص بهرمون النمو، ولكن يستجيب للمعالجة بهذا الهرمون حوالي نصفهم . كذلك تكثر تشوهات الأطراف العلوية ، خصوصاً نقص تصنيع مركبات الدم وكثرة الأصابع وانشطار أو غياب الإبهام، كما أن نقص تصنع أو غياب الكعبرة يترافق دوما مع نقص تصنع أو غياب الإبهام بالمقارنة مع الحالة السريرية الأخرى المعروفة بمتلازمة تار (TAR)والتي يحدث فيها نقص بالصفيحات الدموية وغياب الكعبرة، ولكن الإبهام تكون موجودة دوماً . اما تشوهات القدم فإنها أقل حدوثاً، وتشتمل على التصاق أصابع القدم وقصرها وكثرتها، وكذلك وجود القدم المخلبية والقدم المسطحة، وأحياناً يحدث خلعٌ بالورك وتشوهات بالساقين.

الاضطراب أو الشذوذ الجسدي	النسبة المئوية
تبدلات تصبغية جلدية.	٦٥
قصر قامة.	٦٠
تشوهات بالطرف العلوي (الإبهام.اليد.الكعبرة، الزند).	٥٠
قصور تناسلي وتبدلات بالأعضاء التناسلية (خصوصا الذكور).	٤٠
موجودات هيكلية أخرى (رأس/وجه، رقبة ، عمود فقري)	٣٠
شذوذات عينية أو جفنية أو طيات فوق المآق (في الزاوية الأنسية أو الداخلية للعين).	٢٥
تشوهات كلوية.	٢٥
شذوذات أذنية (خارجية وداخلية)، صمم.	١٠
تشوهات بالحوض أو الساق أو القدم أو الأباخس (أصابع القدم).	١٠
تشوهات معدية أو قلبية رئوية.	١٠

ـ من دراسة يونغ (Young) والتر (Alter).

● **جدول (١) مظاهر فقر دم فانكوني.**

● تشوهات الأصابع.

ويعاني الذكور ـ غالباً ـ من وجود تشوهات تناسلية بما فيها نقص التطور الجنسي، أو صغر القضيب، أو عدم هبوط الخصيتين أو ضمورهما أو غيابهما، أو وجود إحليل تحتي أو تضيق بفوهة القلفة وتشوه بالإحليل. أما الإناث فيوجد عندهن ـ أحياناً ـ تشوه في المهبل أو انسداده، وقد يحدث كذلك انسداد أو تشوه في الرحم والمبيض.

كذلك تتشابه وجوه مرضى هذا الداء مع بعضها كثيراً رغم عدم وجود قرابة بينهم، حيث يبدون وكأنهم إخوة، وتختلف التغيرات الرأسية والوجهية، ولكنها تتألف بشكل شائع من رأس وعيون صغيرة وطيات فوق المآق، وتكون الأذن بحجم وشكل شاذين مع وضعية غير طبيعية، كما أن حوالي ١٠٪ من المرضى يكون لديهم تأخر عقلي.

وتحدث للكلية تشوهات يمكن رؤيتها وتشخيصها بالتصوير الاشعاعي، ومن هذه التشوهات مايلي:ـ

● بعض التشوهات الجسدية لمرضى فقر الدم اللامصنع.

ـ هجرة الكلية.

ـ وجودها في الحوض .

ـ لها شكل نعل الفرس.

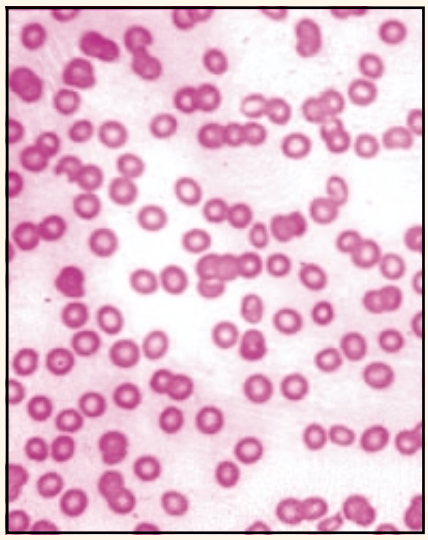
ـ وجود تضاعف بالأعضاء البولية أو نقص بتصنعها أو سوء تصنعها أو غيابها.

ـ وجود كمية من الماء في الكلية أو الحالب .

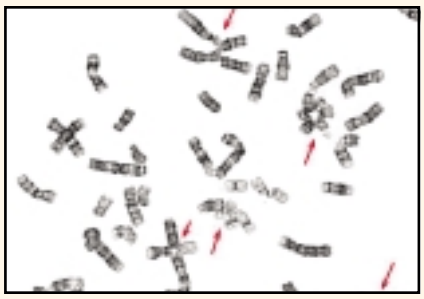
المظاهر الدموية للمرض

إن المظهر الأساسي هو تلك البداية التدريجية لفشل نقي العظم مع نقص نوع واحد أو أكثر من المركبات الدموية ، حيث تبدأ الحالة بنقص الصفيحات، يلي ذلك نقص بالكريات المحببة، ومن ثم فقر دم، وبالنهاية يتطور إلى لاتصنع شديد في معظم الحالات، ولكن التعبير الكامل عن نقص الكريات الشامل مختلف ويتعزز على مدى أشهر وحتى سنوات.

تتطور شدة المرض ويتسارع بالأخماج (الالتهابات) التي تحدث، أو عند استخدام الأدوية مثل المضاد الحيوي (الكلورامفينيكول)، وقد يتكرر حدوث التبدلات الدموية بنفس العمر تقريباً في نفس الأسرة ، وبعمر ٤٠ سنة تصبح الشذوذات الدموية عند ٩٨٪ من المصابين.



● نقص الكريات الشامل في نطاق الدم المحيطي.



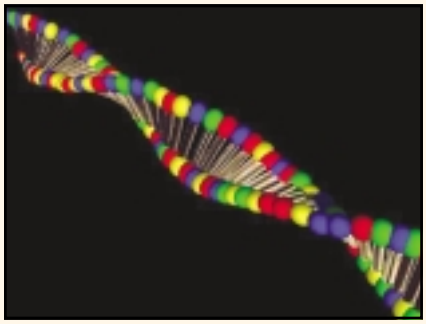
● تشوهات الصبغيات في متلازمة فانكوني.

تتميز كريات الدم الحمراء عند المرضى بأنها كبيرة الحجم حتى قبل حدوث فقر دم هام، كما يتميز تكونها بزيادة الخضاب الجنيني (F)، ومعظم المرضى يكون تكون الكريات الحمراء لديهم غير فعال كجزء من فشل النقي، ويمكن أن يقصر معدل حياة هذه الكريات قليلاً، ومع تقدم المرض فإن النقي يصبح ناقص الخلوية ومتشحماً، وقد يكون ذلك بشكل بقعي أحياناً. ومع تطور الحالة أكثر فإن فحص النقي عبرالخزعة يمكن أن يوضح صورة مماثلة لما نراه في حالات فقر الدم اللامصنع المكتسبة الشديدة.

ومن الموجودات الكبرى في هذا الداء تلك الهشاشة الصبغية غير الطبيعية، التي تظهر تكسرات صبغية عفوية، مع إعادة ترتيب وفجوات وإعادة تضاعف داخلي،

فقر دم فانكوني والسرطان

إن مايحدث من اضطرابات في الصيغة الصبغية ـ مثل عيوب الحمض النووي منقوص الاكسجين (DNA) ـ والأذية



الخلوية التي تحدث في مرض فقر دم فانكوني تنذر بحدوث العديد من الأمراض الخبيثة (السرطانات) . وبالفعل فقد سجلت العديد من حالات ابيضاض الدم وخصوصاً من نوع الإبيضاض النقوي الحاد وأورام الكبد وغيرها، وربما تصل نسبة ظهور الأورام الخبيثة إلى ٢٠٪ من الحالات، وتتدرج النسبة من أقل من ٥٪ إلى ٨٪ إلى ٢٥٪ إلى ٥٢٪ وذلك بأعمار ٥ و١٠ و٢٠ و٤٠ سنة على التوالي، مع احتمال حدوث أكثر من سرطان واحد عند نفس الشخص. وبخصوص الأورام غير الإبيضاضات وأورام الكبد فإن كل المرضى تقريباً كانوا بعمر ١٠ سنوات على الأقل وقت تشخيص الورم، أو بمتوسط عمر ٢٣ سنة، ومعظم السرطانات كانت من نوع سرطان حرشفي الخلايا في القناة الهضمية في أي موقع من الحلقوم وحتى المستقيم والشرج، وبشكل أقل كانت هناك أمراض خبيثة تناسلية في الفرج وعنق الرحم وكذلك في الصدر. وقليلاً ما وصفت ترافقات ورمية لأكثر من ورم عند نفس الشخص، مثل ورم ويلمز والمدلوبلاستوما، أو سرطان اللسان والفرج، أو سرطان الكبد واللسان، أو سرطان الكبد والمريء.

تحدث أورام الكبد الحميدة والخبيثة بكثرة، ومن أكثر السرطانات شيوعاً سرطان الخلايا الكبدية، ثم الأورام الكبدية (هيباتوما) وأورام الكبد الغدية. كذلك فإنه بسبب أن كل المرضى تقريباً يأخذون علاج الأندروجين وقت تشخيص الورم فإن هذا لايمكن نفي تورطه بإحداث الورم.

التشخيص التفريقي للمرض

يسهل تشخيص مرض فقر الدم اللامصنع نسبياً بوجود المظاهر الدموية والتشوهات الأخرى وخصوصاً إذا كان هناك أشقاء مصابون، وقد يصعب تمييز فقر دم فانكوني عن فقر الدم اللامصنع المكتسب سريرياً في حالات عدم وجود تشوهات جسدية، وبهذه الحالة فإنه من الضروري الاستعانة بالمختبر وخصوصاً لجهة التحاليل الصبغية . ومن أهم الأمراض التي يمكن تفريقها من مرض فقر الدم اللامصنع مايلي :-

● متلازمة شواشمان

رغم أن نقص الكريات المتعادلة يعد مظهراً لمتلازمة شواشمان دياموند (Shwachman-Diamond Syndrome) فإن فقر الدم و/أو نقص الصفيحات اللذين قد يظهران على نصف مرضى متلازمة شواشمان دايامونـد قد يجعل مرضى هذه المتلازمة يلتبسون مع مرضى فقر دم فانكوني، وخصوصاً أن مرضى هذه المتلازمة يحدث لديهم فشل نمو، وبالتالي يبقى التفريق الأساس بينهما هو اضطراب سوء وظيفة الإفراز البنكرياسي التي تؤدي لسوء امتصاص في حالة متلازمة شواشمان دايامونـد. ويتم إثبات ذلك بتحليل دسم البراز ودراسة وظيفة البنكرياس، أو التصوير الطبقي المقطعي للبنكرياس. ومن المظاهر الهيكلية المميزة أيضاً تلك الأضلاع القصيرة المميزة

● بعض أعراض متلازمة شواشمان.

وتشوه الصدر عند الولادة وغيرها من إصابات العظام الطويلة في حالات شواشمان دياموند. أما الصبغيات فإن صيغتها طبيعية في شواشمان ولا توجد زيادة بالتكسرات لا العفوية ولا المحرضة على نقيض مانراه في فانكوني.

● عسر التقرن الخلقي

يشترك عسر التقرن الخلقي مع بعض صفات مرض فقر دم فانكوني بما فيها حدوث نقص كريات شامل وزيادة السرطانات وتصبغات الجلد، ومع ذلك فإن التصبغ مختلف في حالة مرض التقرن الخلقي حيث يتظاهر بنموذج شبكي خطي على الوجه والرقبة والصدر والذراعين مع توسعات وعائية غالباً. وتضطرب ـ عادة ـ الأظافر وأصابع القدم، وتحدث شذوذات بالأسنان مع تسوسها وسقوطها بشكل مبكر، وتساقط شعر وتعرق زائد بالراحتين والأخمصين.

● متلازمتي نقص الصفيحات وتار

تظهر أعراض كلا من متلازمة نقص الصفيحات ومتلازمة تار (Tar) منذ مرحلة الوليد، حيث تتميز الأولى بغياب النوى المكونة للصفيحات، أما متلازمة تار فتتميز بنقص الصفيحات فقط. أما في حالة فقر دم فانكوني فإن هذه الحالة نادرة وتشكل أقل من ٥٪ من الولدان في السنة الأولى من العمر، فضلا عن أن فقر دم فانكون يتميز عن هاتين المتلازمتين بوجود هشاشة صبغية، كما أن متلازمة تار يكون فيها الإبهام دائماً موجوداً وسليماً رغم غياب الكعبرة.

المعالجة

يلزم لمعالجة مرضى فقر الدم اللامصنع (فقر دم فانكوني) وجود مراكز علاج متقدمة متكاملة مشتملة على

التخصصات المختلفة، وفي الزيارة الأولى ينجز مايلي:

١ـ فحص سريري دقيق مع التركيز على التشوهات.

٢ـ تعداد كريات الدم وتحليل مختبري أساسي للشوارد والأملاح وماشابه ذلك.

٣ـ إجراء اختبار هشاشة الصبغيات عند المريض وأشقائه.

٤ـ تحديد النمط النسيجي(HLA) عند المريض وأفراد عائلته.

يلي ذلك إجراء دراسات لتحديد وجود تشوهات داخلية، ويحدد موعد لزيارة تالية لمناقشة خيارات المعالجة واحتمالات سير المرض وتطوراته. وبالواقع فإن الاستشارة الوراثية مستحبة حالما يتم تشخيص المرض.

الجدير بالذكر أن المعلومات حول هذا المرض في تحسن مستمر، ففي السابق كانت الوفيات تحدث باكراً، أما الآن فقد صار التشخيص ممكناً عند بداية المرض، وكذا الأمر بخصوص المعالجة، وبالتالي أضحت مدة الحياة أطول ولله الحمد، وقد ساعد زرع النقي بشكل هائل، حتى أن بعض الإناث حملن وأنجبن.

وبشكل عام إذا كان المريض مستقراً مع تغيرات دموية طفيفة أو متوسطة الشدة وبدون حاجة لنقل دم فإن المراقبة مطلوبة، وذلك بإجراء تحليل الدم كل شهر إلى ثلاثة أشهر، وفحص نقي العظم كل سنة.

● زرع نقي العظم

يعد زرع نقي العظم المعالجة الشافية الوحيدة حالياً للشذوذات الدموية في فقر دم فانكوني، ويعد الشقيق المتوافق نسيجياً هو أفضل متبرع، ولكن يبقى بذهننا ما يحدث من سرطانات ثانوية وخصوصاً في الرقبة والرأس وغيرها. كما أن من ليس لديه شقيق متبرع يمكن له أن يأخذ من متبرع متوافق ولو غير قريب.

لقد استخدمت في المعالجة أيضاً عوامل النمو المولدة للدم مثل السيتوكين (Cytokine)، أما الأندروجينات ـ الهرمونات الذكرية ـ فقد استخدمت في العلاج لأربعة عقود، وكانت الاستجابة لها بنسبة ٥٠٪. وعند حدوث الاستجابة المثلى بالأندروجين بعد أشهر فإنه يجب إنقاص كمية وليس إيقاف العلاج به. وهناك مستحضرات فموية مثل الكورتيزونات التي تستعمل يومياً لمعاكسة تسارع النمو المحدث بالأندروجين ولمنع النزف بنقص الصفيحات. وهناك مستحضرات أندروجينية بالحقن لها سمية كبدية أقل، وتعطى أسبوعياً بالعضل، وبعد حقنها يتم الضغط على المنطقة بشكل ملائم مع كمادات ثلجية لمنع تشكل الأورام الدموية.

مما يجدر ذكره أن كل المرضى تقريباً تحدث لهم انتكاسة إذا أوقف عقار الأندروجين، والقلائل الذين نجح إيقاف المعالجة عندهم هم بالحقيقة بمرحلة البلوغ ، حيث يحدث عندهم هجوع عفوي مؤقت بسبب التبدلات الهرمونية التي تحدث بهذه الأعمار.

من الملاحظ أن العلاج بالأندروجين لفترة طويلة يقود ـ في بعض الاحيان ـ إلى نتائج سلبية على العلاج، حيث يستفحل عندهم فشل النقي، ومن التأثيرات الجانبية للمرض على الإناث ـ خصوصاً ـ زيادة إنزيمات الكبد واضطراباته وأورامه، ولهذا يجب متابعة الكبد مختبرياً وشعاعياً.

كذلك يجب التذكير باهمية نقل الدم أو بعض عناصره عند الضرورة، وكذلك المضادات الحيوية وهرمون النمو وغيرها من المعالجات الداعمة.

أحلام مشروعة

إن المعالجة الوراثية واعدة حقاً، ويحمل مشروع الخريطة الوراثية (الجينوم البشري) آمالاً عريضة على صعيد التشخيص والعلاج إن شاء الله.

المراجع

1- **Campbell A.G.M., McIntosh N.**, Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics, 5th edition, Churchill Livingstone, New York, USA, 1998.

2- **Behrman R. E.**, Nelson Textbook of Pediatrics, 16th edition, Philadelphia, WB Saunders, USA. 2000.

3- **Christopher H**. et al, Davidson's Principles and Practice of Medicine, 19th edition, Churchill Livingstone. Edinburgh. UK,2002.

4- **John Lilleyman, I an Hann, Victor Blanchette,** Pediatric Hematology, 2nd edition, Churchill Livingstone, UK 1999

5-**Jones K. L.**, Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 5th edition, Philadelphia, WB Saunders, USA, 1997.

على الإنترنت

http://www.google.com/

http://www.emedicine.com/ped/images/19921992ped3022-02.jpg

http://www.slh.wisc.edu/cytogenetics/CaseOfTheMonth/CaseMonth_gifs/com_karyotypes/CoMDec98meta2.gif

http://www.hsg.org/images/HenrysDisease01_02_110.gif

http://www.emedicine.com/ped/images/19941994ped3022-04a.jpg

http://www.emedicine.com/ped/images/905Tar_2.jpg

http://www.emedicine.com/ped/images/904Tar_3.JPG

http://www.thecrookstoncollection.com/Collection/medslides/Slides/Pancytopenia-blood-film.jpg