

فقر الدم الانحلالي Hemolytic Anemia

مايا أكرم شحرور*، د. ربا سلمان**

*(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: shahrourmaya@gmail.com)**(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: ruha-salman@hotmail.com)

الملخص

تتضمن آليه فقر الدم الانحلالي آليتان داخل وخارج الأوعية، هناك أسباب متعددة لانحلال الدم، سنتكلم في هذا المقال عن آليتين لانحلال الدم وهما انحلال الدم المناعي الذاتي وهو حالة من تكسر خلايا الدم الحمراء، بسبب مهاجمة الجهاز المناعي الخاص بالجسم نفسه لهذه الخلايا. وسنتكلم عن انحلال الدم الوليدي وهو مرض يحدث عند الجنين وحديث الولادة (HDFN) Hemolytic disease of the fetus and newborn، وهو حالة معقدة وربما تهدد الحياة، يتضمن المقال لمحة عن تشخيص الحالتين وعلاجهما.

كلمات مفتاحية _ انحلال الدم، انحلال الدم المناعي الذاتي، انحلال الدم الوليدي، علاج بالضوء، مضاد د.

ABSTRACT

The mechanism of hemolytic anemia includes two mechanisms, intravascular and extravascular. There are multiple causes of hemolysis. In this article, we will talk about two mechanisms of hemolysis, which are autoimmune hemolysis, which is a state of breakdown of red blood cells, due to the body's own immune system attacking these cells. We will talk about hemolytic disease of the fetus and newborn, which is a complex and potentially life-threatening condition. The article includes an overview of the diagnosis and treatment of the two conditions.

KEY WORDS_ Hemolysis, autoimmune hemolysis, neonatal hemolysis, phototherapy, anti-D.

مقدمة:

طبية. وقد يؤدي اتباع النظام الغذائي الصحي إلى الوقاية من بعض أنواع فقر الدم. فقر الدم الانحلالي المناعي هو تكسر خلايا الدم الحمراء، وذلك بسبب مهاجمة الجهاز المناعي الخاص بالجسم نفسه لهذه الخلايا. بعض حالات هذا المرض تكون مجهولة السبب، والحالات الأخرى تُسببها بعض الأدوية أو الأمراض. قد يظهر فقر الدم الانحلالي المناعي فجأةً أو تدريجياً، ويصيب النساء أكثر من الرجال، ونادراً ما يصاب الأطفال. بعض أنواع فقر الدم المناعي تحدث لأسباب مجهولة والبعض الآخر يمكن تحديد أسبابه. وهو ليس حالة استثنائية لدى البالغين. ويكون العثور على المسببات صعباً للغاية لأن الأسباب الوراثية (الجسمية) والمكتسبة لفقر الدم الانحلالي قد تحدث أثناء مرحلة البلوغ. ولذلك فإن تشخيص فقر الدم الانحلالي يتطلب إجراء متعدد

فقر الدم مشكلة تحدث بسبب عدم وجود عدد كافٍ من كريات الدم الحمراء السليمة أو الهيموغلوبين لحمل الأكسجين إلى أنسجة الجسم. والهيموغلوبين هو بروتين يوجد في كريات الدم الحمراء، ويعمل على توصيل الأكسجين من الرئتين إلى سائر أعضاء الجسم الأخرى. يمكن أن تسبب الإصابة بفقر الدم شعوراً بالتعب والضعف وضيق النفس. هناك أنواع عديدة من فقر الدم. ولكل منها سببه الخاص. ويمكن أن تكون حالة فقر الدم قصيرة أو طويلة الأجل. وتتراوح في شدتها من البسيطة إلى الحادة. ومن الممكن أن يكون فقر الدم مؤشراً تحذيرياً على الإصابة بمرض خطير. من علاجات فقر الدم، أخذ المكملات الغذائية أو الخضوع لإجراءات

group factors التي تكون غائبة في الأم، فإن النزيف قبل الولادة أو أثناء الولادة يمكن أن يثير استجابة مناعية للأم. ينتج رد الفعل المناعي هذا أجساماً مضادة للأم، وهي عملية تُعرف باسم التمنيع الخيفي alloimmunization، والتي يمكن أن تؤدي إلى درجات متفاوتة من مرور هذه الأجسام المضادة عبر المشيمة إلى الدورة الدموية للجنين. اعتماداً على المستضد وكمية الأجسام المضادة المعنية، يمكن أن يؤدي هذا النقل عبر المشيمة إلى مرض انحلافي في الجنين والوليد، مما يؤدي إلى مضاعفات بما في ذلك فقر الدم واليرقان، وفي الحالات الشديدة، استسقاء الجنين أو فرط بيليروبين الدم واليرقان النووي kernicterus عند الوليد. على الرغم من التقدم الكبير في فهم وإدارة HDFN، تظل الحالة سبباً مهماً للمراضة والوفيات في الفترة المحيطة بالولادة إذا تركت دون تشخيص أو علاج. ومع ذلك، مع ظهور التصوير بالموجات فوق الصوتية دوبلر، ظهرت طرق غير جراحية لإدارة التمنيع الخيفي لدى النساء الحوامل، مكملة للبروتوكولات المعمول بها لإدارة HDFN. توفر هذه التطورات نهجاً أكثر شمولاً وأقل تدخلاً لتقييم صحة الجنين، مما يقلل المخاطر على كل من الأم والجنين. بالإضافة إلى ذلك، فإن التسميات المعقدة لنظام فصيلة الدم Rh تصيف تعقيداً إلى إدارة التمنيع الخيفي لعامل Rh، مما يستلزم فهماً واضحاً للمتغيرات المستضدية وآثارها على الممارسة السريرية. لذلك، تعزيز المعرفة باستراتيجيات التسبب في المرض وانتشاره والوقاية منه وإدارته، بالإضافة إلى أهمية التدخل في الوقت المناسب ودور تقنيات التشخيص المتطورة في تحسين النتائج لحالات الحمل المتضررة.

II. فيزيولوجيا فقر الدم الانحلالي:

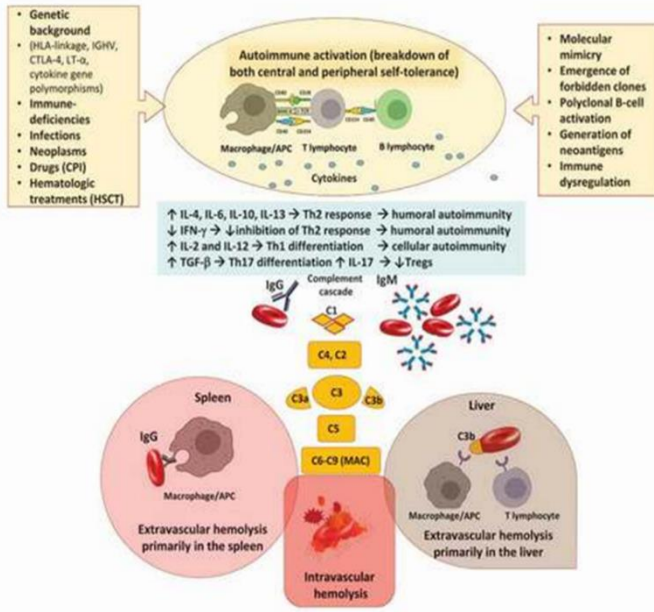
هناك آليتان ميكانيكيتان لانحلال الدم. انحلال الدم داخل الأوعية وهو تدمير خلايا الدم الحمراء في الدورة الدموية مع إطلاق محتويات الخلية في البلازما. الصدمة الميكانيكية الناجمة عن البطانة التالفة، والتنشيط والتنشيط لنظام المتممة على سطح الخلية، وجود العوامل المعدية infectious agents قد تسبب تدهوراً مباشراً للغشاء وتدمير الخلايا الحمراء. انحلال الدم خارج الأوعية الدموية وهو الأكثر شيوعاً؛ إذ تتم إزالة وتدمير خلايا الدم الحمراء

الخطوات يأخذ في الاعتبار تاريخ المريض والعائلة، وتحليل دقيق للطاخة الدم واختبار مضاد الجلوبيولين المباشر. ويجب معرفة أن فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) هو مرض نادر يبلغ معدل حدوثه 3 من أصل 10 آلاف شخص سنوياً وينتج عن هجوم مناعي ذاتي ضد مستضدات كريات الدم الحمراء. إن مسببات AIHA لا تزال غامضة إلى حد كبير وتعتبر "متعددة العوامل". وعلى غرار حالات المناعة الذاتية الأخرى، تم وصف العديد من عوامل الخطر لتطور AIHA بما في ذلك الداخلية والخارجية مثل الأدوية والالتهابات وأمراض المناعة الذاتية الجهازية. الأمراض الانتانية والأورام الدموية والصلبة والمتلازمات الخلقية. بالإضافة إلى ذلك، ربما تمثل الضغوطات العاطفية والتلوث البيئي عوامل خطر لم يتم التحقيق فيها بعد، كل هذه العناصر قد تساهم في اختلال القدرة المناعية وتشجع ظهور الأجسام المضادة للخلايا الحمراء ذات القدرات المختلفة للتسبب في انحلال الدم ذي الصلة سريعاً. قد تؤدي شدة الحالة الأخيرة والحالة الأساسية المحرصة لحدوثه والعلاجات المستخدمة) لعلاج (AIHA إلى العديد من المضاعفات، بما في ذلك العدوى والتخثر والوفيات، ولكنها تؤدي أيضاً إلى عبء معترف به بشكل متزايد على نوعية حياة المرضى. في الآونة الأخيرة، تم تعريف علاج AIHA بشكل أكثر وضوحاً بالنسبة للحالات "الدافئة" (wAIHA) "warm"، حيث تكون الأجسام المضادة بشكل رئيسي IgG مع أعلى درجة تقارب للمستضد عند 37 درجة مئوية (والحالات "الباردة" cold)، حيث تكون الرصاصات الباردة مرتبطة بـ IgM بكريات الدم الحمراء عند 0-4 درجات مئوية)، ولكن لا تزال هناك منطقة رمادية من الظروف المختلطة للأمراض والتشخيص.

أما انحلال الدم الوليدي هو مرض يحدث لدى الجنين وحديثي الولادة Hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) المعروف أيضاً باسم داء كثرة الأرومات الحمر الجنينية erythroblastosis fetalis، وهو حالة معقدة وربما تهدد الحياة وتنشأ من عدم توافق فصيلة دم الأم والجنين. عندما يرث الجنين عوامل فصيلة الدم الأبوية paternal blood

مع تغييرات الغشاء بواسطة البلاعم في الطحال والكبد . يتم ترشيح الدم المتدفق بشكل مستمر من خلال الحبال الطحالية ذات الجدران الرقيقة إلى الجيوب الطحالية (مع الأغشية القاعدية المتقبة)، وهي متاهة إسفنجية من البلاعم. يمكن لخلية الدم الحمراء الطبيعية التي يبلغ حجمها 8 ميكرون أن تشوه نفسها وتمر عبر فتحات بقياس 3 ميكرون في الحبال الطحالية . لكن خلايا الدم الحمراء مع التغييرات الهيكلية لسطح غشائها (بما في ذلك الأجسام المضادة) غير قادرة على اجتياز هذه الشبكة ويتم بلعمتها وتدميرها بواسطة البلاعم. يصنف فقر الدم الانحلالي إلى مكتسب ووراثي، من الأشكال المكتسبة فقر الدم الانحلالي المناعي حيث يتم التوسط في إمرضيته عن طريق الأجسام المضادة الموجهة ضد المستضدات الموجودة على سطح خلايا الدم الحمراء . تعتبر الخلايا الكروية الدقيقة الموجودة في اللطاخة المحيطية واختبار مضاد الجلوبيولين الإيجابي المباشر دليلاً عليه، ويتم تصنيف فقر الدم الانحلالي المناعي على أنه من أمراض المناعة الذاتية، أو مناعة خفية، أو ناجم عن أدوية، استناداً إلى المستضد الذي يحفز تدمير خلايا الدم الحمراء بواسطة الجسم المضاد أو المكمل. يمكن أن تنشأ المناعة الذاتية من خلال عدة آليات، بما في ذلك التفاعل المتبادل بين مستضدات العوامل المعدية والجزيئات الذاتية المسمى "التقليد الجزيئي molecular mimicry أو ما يعرف بالمحاكاة الجزيئية وهي تعني التشابه الهيكلي بين المستضدات المشفرة بواسطة جينات مختلفة"، والتعديل الناجم عن الدواء لغشاء كرات الدم الحمراء عن طريق امتزاز الأدوية أو ربطها، وإنتاج الأجسام المضادة الذاتية عن طريق ما يسمى بـ "الاستسناخ المحظور forbidden clones" أثناء متلازمات التكاثر اللمفي B. بالإضافة إلى ذلك، قد نجد ضعفاً في " التحمل الذاتي self-tolerance" من خلال وجود طفرات جرثومية تضعف نضوج الجهاز المناعي، مثل تلك الناجمة عن نقص المناعة الخلقي، أو من خلال التعرض المستمر للمستضدات الذاتية لكرات الدم الحمراء كما يحدث في المرضى الذين يعانون من تكون الكريات الحمر غير الفعالة) على سبيل المثال. فقر الدم الخلقي ومتلازمات خلل التنسج النقوي (congenital anemias and myelodysplastic syndromes) عموماً، يعتبر التسبب في

AIHA معقدًا (نلاحظ التداخلات في الشكل 1) ويتضمن بشكل أساسي إنتاج الأجسام المضادة عن طريق (أ) حجرة الخلايا البائية ومن خلال (ب) تغيير توازن الخلايا للمفاوية التائية-T lymphocytes homeostasis، وتدمير كريات الدم الحمراء النهائية final erythrocyte destruction من خلال (ج) نظام البلعمة أحادي النواة mononuclear phagocytic system و (د) تفعيل سلسلة المتممة activation of the complement cascade. بالإضافة إلى ذلك، (هـ) تعد فعالية الاستجابة التعويضية لنخاع العظم عاملاً رئيسياً في تحديد التسبب في مرض AIHA وشدته. نلاحظ في (الشكل 1) الآليات المسببة للأمراض المشاركة في فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي (AIHA)؛ إذ تشارك العديد من الحالات المؤهبة في تطور AIHA بما في ذلك الخلفية الوراثية، ووجود نقص المناعة الأساسي، والالتهابات، والأورام الصلبة والدموية . الآليات المناعية الرئيسية المسؤولة عن انهيار التحمل tolerance breakdown هي التقليد الجزيئي، وظهور السلالات المحظورة، وتنشيط الخلايا البائية متعددة النسيلة . بالإضافة إلى ذلك، قد تؤدي الأدوية وعلاجات الدم، مثل مثبطات نقطة التفتيش (CPI) checkpoint inhibitors وزرع الخلايا الجذعية المكونة للدم hematopoietic stem cell transplant (HSCT) إلى تحفيز خلل التنظيم المناعي أو توليد المستضدات الجديدة. يتضمن التنشيط المناعي الناتج الخلايا المقدمة للمستضد (APC)، والخلايا التائية والبائية، والسيتوكينات، ويؤدي إلى إنتاج أجسام مضادة ذاتية من عدة فئات. تتفاعل الخلايا البائية مع الخلايا التائية المساعدة (Th) عبر CD40 وروابطها ولكنها تقدم أيضاً مستضدات مشابهة تعمل كـ APC محترف. يساهم هذا التفاعل أيضاً في توليد الأجسام المضادة الذاتية. class-switched autoantibodies فيما يتعلق بالسيتوكينات، وزيادة مستويات إنترلوكين-4 (IL-4)، و IL-6، و IL-10، كما تخفض مستويات إنترفيرون جاما (IFN-γ) لصالح استجابة Th2 وتعزز المناعة الذاتية الخلطية؛ وتحدث زيادة مستويات IL-2 و IL-12 مما يساهم في تمايز Th1 والمناعة الذاتية الخلوية. يزداد مستوى بيتا عامل النمو المحول (TGF-β) لصالح تمايز Th17 وإنتاج IL-17 الذي يقلل مستويات T-



الشكل 1: فيزيولوجيا انحلال الدم المناعي الذاتي

III. أعراض فقر الدم الانحلالي:

قد تشتمل أعراض التخرُّب الشديد أو السريع لخلايا الدَّم الحمراء على اليرقان (اصفرار الجلد و بياض العينين)، والحمى، وألم الصدر والإغماء، وأعراض فشل القلب (مثل ضيق التنفس)، وحتى الموت. وحينما يستمرُّ التخرُّب بضعة أشهر أو أكثر، قد يتضخَّم الطَّحال، ممَّا يُوَدِّي إلى الشعور بامتلاء البطن، وبالانزعاج أحياناً. في المصابين بفقر الدَّم الانحلالي بالأضداد الباردة، قد تكون اليدين والقدمان باردتين أو مُزرقَّتين، وعندما يكون سببُ فقر الدَّم الانحلالي المناعي الذاتي اضطراباً آخر، يمكن أن تسيطر أعراض هذا الاضطراب الكامن، مثل تورم العقد اللمفية والشعور بألم فيها عند الجس، أو الحمى. قد يكون لدى المصابين ببيلة الهيموغلوبين البرديَّة الانتيابيَّة ألمٌ شديد في الظهر والساقين وصداع وتقيؤ وإسهال. وقد يصبح لونُ البول داكناً [2]. ويمكن أن نصف مجمل الأعراض الظاهرة على المصاب كما يلي: ضيق التنفس، تسارع نبضات القلب، ألم في البطن والصدر، فشل القلب الاحتقاني، تغير لون البول، اصفرار لون البشرة، وبياض العيون، اليرقان، الحمى، الصداع، الدُّوار، تضخُّم الطحال، ضعف العضلات، الشحوب.

IV. تشخيص فقر الدم الانحلالي:

التنظيمية (Treg) بمجرد إنتاجها، تقوم الأجسام المضادة IgG بتنشيط بروتينات سلسلة المتممة complement cascade بشكل ضعيف، وتدمر بشكل رئيسي كريات الدم الحمراء عن طريق السمية الخلوية والبلعمة الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة dependent-antibody cellular cytotoxicity and phagocytosis وذلك في الطحال بشكل أساسي. تقوم الأجسام المضادة IgM بتنشيط النظام المكمل complement system بقوة وتسبب تدمير كريات الدم الحمراء عن طريق C3b opsonization والبلعمة في المقام الأول في الكبد. وتسمى هذه الآليات على حد سواء انحلال الدم خارج الأوعية الدموية extravascular hemolysis. قد يؤدي IgM إلى تنشيط المكمل الطرفي حتى تكوين مجمع الهجوم الغشائي membrane attack complex (MAC) مع ما يترتب على ذلك من انحلال الدم داخل الأوعية. intravascular hemolysis تجدر الإشارة إلى أن الأجسام المضادة لخلايا الدم الحمراء ليست بالضرورة مسببة للمرض حيث يمكن اكتشافها لدى الأفراد الأصحاء (بما في ذلك المتبرعين بالدم)؛ قد يعود نقص القدرة الإمرضية لوجود فئات فرعية مختلفة من Ig، وشدة تفاعلها، والقدرة على تثبيت المتممة، والسعة الحرارية للتفاعل (أي أن الأجسام المضادة الذاتية الباردة التي تتفاعل عند 4 درجات مئوية تكون أقل عرضة للحث على انحلال الدم المهم سريريا). [1].

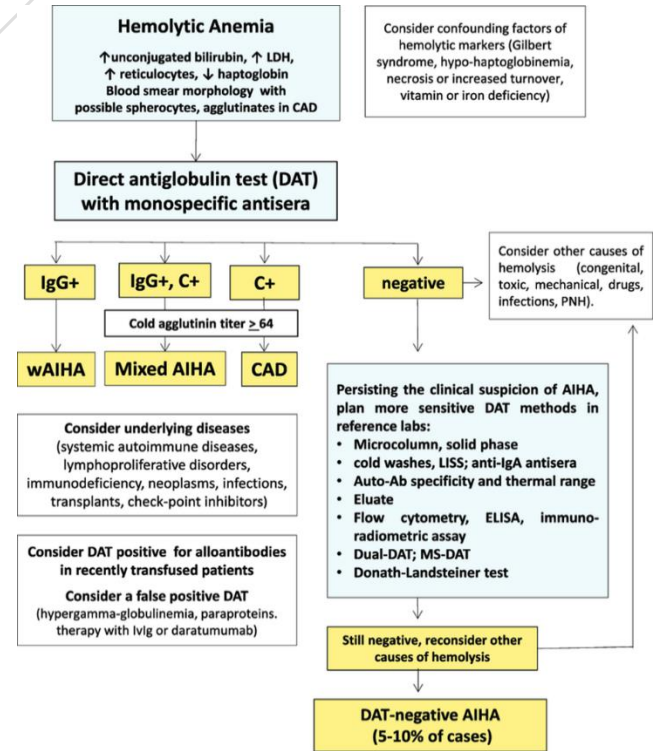
يُسمى الجسم المضاد Donath-Landsteiner الذي يرتبط بكريات الدم الحمراء عند درجات حرارة منخفضة ولكنه ينشط المتمم عند 37 درجة مئوية مما يؤدي إلى انحلال الدم داخل الأوعية الدموية. يعتبر هذا المرض في الوقت الحاضر مؤقتاً بشكل أساسي، وينتهي ذاتياً، ويحدث عند الأطفال بعد الإصابة بالعدوى الفيروسية. تشمل الحالات غير النمطية الأخرى حالات AIHA الدافئة التي تحركها الأجسام المضادة IgA، وحالات IgM الدافئة الشديدة للغاية والمميتة، والتي تتميز بانحلال الدم الضخم داخل الأوعية الدموية بسبب تنشيط شلال المتممة الهائل في درجة حرارة الجسم، وحالات AIHA السلبية DAT، قد يكون DAT سلبياً بشكل خاطئ بسبب انخفاض عدد الأجسام المضادة المرتبطة بكريات الدم الحمراء أو الأجسام المضادة منخفضة الألفة. لكن قد يظل DAT سلبياً فيما يصل إلى 10% من حالات AIHAs ويعتمد التشخيص على استبعاد الحالات الانحلالية الأخرى. على وجه التحديد، يجب استبعاد الأشكال المكتسبة الأخرى، بما في ذلك الأكاسيد الميكانيكية والسامة (أي سوابق المريض للأجهزة داخل الأوعية الدموية، والصمامات الاصطناعية، والأورام الوعائية، والإشعاع، والأدوية)، وبيلة الهيموجلوبين الليلية الانتبائية (بقياس التآلق الخلوي عالي الدقة)، واعتلالات الأوعية الدقيقة الخثرية (بقياس قيم الصفائح الدموية، وأزمنة التخثر). المعلمات والمتغيرات الدموية لمسحة الدم (البهارسيا)، والالتهابات (أي الملاريا)؛ بعد ذلك، يجب أخذ فقر الدم الانحلالي الخلقي (أي عيوب غشاء وأنزيمات كرات الدم الحمراء) بعين الاعتبار من خلال تقييم تاريخ العائلة، ولطخة الدم، واختبارات الهشاشة الاسموزية، وأنشطة الإنزيمات. بعد ذلك، تسمح الاستجابة للعلاج بالسسترويد بتشخيص AIHA السلبى لـ DAT. في جميع المرضى، يتم الانتهاء من التقييم السريري من خلال فحص الأجسام المضادة الكامنة في مصل المريض alloantibodies (اختبار الرصاصات غير المباشرة، (indirect agglutinin test) (IAT)، والذي تم الإبلاغ عنه في حوالي ثلث مرضى AIHA. هذا الأخير قد يسبب ردود فعل انحلالية شديدة في حالة نقل الدم. في الحالات المعقدة، يمكن التمييز بين الأجسام المضادة والأجسام المضادة الذاتية من خلال تقنيات الامتصاص المناعي والتميط الجيني الممتد لخلايا

الخطوة الأولى هي الحصول على تاريخ طبي شامل وفحص بدني بحثاً عن علامات وأعراض حادة (فقر الدم العرضي الذي قد يكون مصحوباً بألم في البطن وبيلة الهيموجلوبين) أو انحلال الدم المزمن (التعب المعتدل، واليرقان، وحصوات المرارة، وتضخم الطحال، والزرارق المحيطي الناجم عن البرد، وما إلى ذلك). علاوة على ذلك، يجب تقييم الإصابات الحديثة والتعرض للأدوية والأمراض المزمنة والأورام وزراعة الأعضاء. يُظهر الفحص المختبري فقر الدم بدرجات مختلفة مع ارتفاع الخلايا الشبكية وزيادة البيليروبين غير المباشر وLDH (أكثر شيوعاً في انحلال الدم داخل الأوعية الدموية) وانخفاض الهابتوجلوبين [3]. يعد اختبار مضاد الجلوبيولين المباشر The direct antiglobulin test (DAT) هو الدعامة الأساسية لتشخيص AIHA ويجب إجراؤه باستخدام أمصال مضادة أحادية النوعية (anti-IgG، -IgA، -IgM، anti-Complement -C)، مما يسمح بتصنيف AIHA إلى الأشكال الدافئة **walHA** (DAT إيجابي مع IgG أو IgG+C) عند عيار منخفض (>64)، والأشكال الباردة **calHA** (DAT إيجابي مع مضاد C فقط ووجود الرصاصات الباردة عادة ذات عيار مرتفع). يتم تصنيف الأخير أيضاً في أمراض الرصاصات الباردة (cold agglutinin diseases) (CAD)، حيث يتم الحفاظ على IgM وحيد النسيلة عن طريق مرض نخاع العظم النسيلى التكاثري اللمفاوي lymphoproliferative bone marrow disease المشابه لسرطان الغدد الليمفاوية اللاهودجكيني منخفض الدرجة، والذي يطلق عليه "اضطراب نخاع العظم التكاثري اللمفي المرتبط بـ CA" ومتلازمة الرصاصات الباردة cold agglutinin syndrome (CAS)، التي تحدث بشكل ثانوي نتيجة للعدوى، مثل العدوى بـ المفطورة الرئوية، وEBV، وCMV، و-COVID-19، أو الأورام الخبيثة (سرطان الغدد الليمفاوية في الخلايا البائية العدوانية). تشمل الأشكال النادرة AIHA المختلط؛ حيث يكون DAT إيجابياً لـ IgG وC ويتم اكتشاف الرصاصات الباردة ذات السعة الحرارية العالية. وينبغي أيضاً أخذ بيلة الهيموجلوبين الباردة الانتبائية (PCH) النادرة جداً في الاعتبار، حيث يتم تطورها بواسطة هيموليزين IgG ثنائي الطور biphasic IgG hemolysin called Donath-Landsteiner antibody

بناءً على الاختلافات المذكورة أعلاه في فيزيولوجيا المرض، يختلف علاج أشكال AIHA الدافئة والباردة في اختيار نوع وتسلسل العوامل المثبطة للمناعة. في كلتا الحالتين، ينبغي النظر في فائدة التدابير الداعمة، بما في ذلك عمليات نقل الدم، والمكملات الغذائية، وعوامل تحفيز تكون الكريات الحمر، والعلاج الوقائي المضاد للتلخثر والمضاد للعدوى. قد تتطلب الأشكال الثانوية علاجاً للمرض الأساسي، مثل العلاج المناعي الكيميائي للأورام اللمفاوية والأورام الصلبة، والجلوبولين المناعي الوريدي (IVIG) في حالة نقص المناعة الأولية، ومثبطات المناعة السامة للخلايا في أمراض المناعة الذاتية الجهازية. تمثل الكورتيكوستيرويدات الخط الأول من العلاج. بشكل عام، 1-1.5 ملغم/كغم/يوم من البريدنيزون عن طريق الفم لمدة 3-4 أسابيع قادر على زيادة الهيموجلوبين والسيطرة على انحلال الدم في 70-85% من الحالات.

يجب بعد ذلك تقليل الستيرويدات تدريجياً وإيقافها على مدار فترة تتراوح من 4 إلى 6 أشهر تقريباً، مع فحص تعداد الدم ومؤشرات انحلال الدم عن كثب. في المرضى الذين يعانون من انحلال الدم السريع بشكل خاص وقر الدم الوخيم للغاية، أو الحالات المعقدة مثل متلازمة إيفانز، يمكن وصف ميثيل بريدنيزولون في الوريد بجرعة 100-200 ملغ / يوم لمدة 10-14 يوماً أو 250 إلى 1000 ملغ / يوم لمدة يوم إلى ثلاثة أيام. ينبغي إدارة الآثار الجانبية للستيرويدات، والتي ترتبط عادةً بالجرعة ومدة العلاج، بدلاً من تقليل/إيقاف العلاج بسرعة. بعد تحقيق الاستجابة الكاملة، يجب متابعة المريض بانتظام حيث أن حوالي ثلث المرضى فقط ظلوا في حالة هدأة سريرية طويلة الأمد. بالنسبة للمرضى الذين لا يستجيبون لعلاج الخط الأول، أو الانتكاس المبكر، أو الذين يحتاجون إلى جرعات عالية غير مقبولة (أكثر من 10-15 ملغ بريدنيزون يومياً)، يشار إلى علاج الخط الثاني. في هذه الحالة، يُنصح بإعادة التقييم التشخيصي لمرض كامن محتمل، نظراً لأن AIHA الثانوي غالباً ما يكون مقاوماً للستيرويد. علاوة على ذلك، في حالة AIHA الثانوية لأمراض التكاثر اللمفاوي، تنصح الإرشادات الحالية بإدخال علاج موجه للورم اللمفاوي بما في ذلك العلاج المناعي الكيميائي أو الجزيئات الصغيرة وفقاً للخصائص

الدم الحمراء. كما هو ملاحظ بشكل خاص أن الأجسام المضادة الذاتية لـ waiha يتم توجيهها بشكل أساسي ضد بروتينات غشاء RBC بما في ذلك النطاق 3، والجليكوفورين A، glycophorin ونظام Rh، بينما في CAD تكون مناطق السكاريد من البروتينات السكرية، مثل مستضد I/i أو Pr، هي الهدف الأكثر شيوعاً. يعد تقييم نخاع العظم مفيداً لتقييم تضخم الكريات الحمر التعويضي، والميزات التي تشير إلى فشل نخاع العظم أو سرطان الغدد اللمفاوية، ووجود ونوع الارتشاح اللمفاوي الذي قد يتم استهدافه بشكل مختلف مع العلاج المتاح. وبالمثل، يوصى بإجراء فحص بالأشعة المقطعية لكامل الجسم، وإجراء اختبارات مصلية للعدوى وأمراض المناعة الذاتية، واختبار الأجسام المضادة للفوسفوليبيد عند المشتبه بهم السريريين المحددين. أخيراً، يُقترح تحديد مستويات الإريثروبويتين الذاتية (EPO) في المرضى الذين يعانون من عدم كفاية كثرة الخلايا الشبكية، خاصة إذا كانوا منتكسين وعولجوا بكثافة. [4]



الشكل 2. تشخيص فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي

5. علاج فقر الدم الانحلالي:

على الرغم من استخدامها على نطاق واسع في الممارسة السريرية بشكل رئيسي كعوامل تحافظ على الستيرويد، فإنها تنتقل بالتأكد إلى الخط الثالث. [5] تم الإبلاغ عن معدلات الاستجابة (استجابات جزئية في الغالب) بنسبة 40-60%، ولكن تعزى جزئياً إلى تناول الستيرويد المصاحب كاستثناء، تجدر الإشارة إلى ميكوفينولات موفيتيل، الذي ثبت أنه فعال للغاية، خاصة عند الأطفال. من بين العلاجات الأخرى، تم الإبلاغ عن فعالية الدانازول في حوالي 40% من الحالات في الدراسات القديمة، وقد أظهرت جرعة عالية من سيكلوفوسفاميد (50 ملغم / كغم / يوم لمدة أربعة أيام) استجابات في سلسلة صغيرة ولكن مع سمية عالية. تم استخدام الجلوبيولينات الوريدية بشكل رئيسي بسبب سميتها المنخفضة وفي علاج AIHAS الثانوية للعدوى، مع استجابة شاملة في 40% من المرضى، وأفضل في بيئة الأطفال (60%). أخيراً، تم استخدام EPO بنجاح في المرضى الذين يعانون من AIHA متعدد المقومات، ويمكن الإشارة إليه بشكل خاص في وجود قلة الشبكيات. يعتمد علاج مرض انحلال الدم البارد في المقام الأول على الحماية من البرد، وخاصة الأجزاء المكشوفة من الجسم، وتجنب الحقن الباردة، والأطعمة والمشروبات. عادة ما يكون هذا الإجراء كافياً للسيطرة على فقر الدم (وبدرجة أقل أعراض الدورة الدموية) في الأشكال الأقل شدة. تمثل الجراحة في انخفاض حرارة الجسم و/أو المجازة القلبية الرئوية في مرض الشريان التاجي تحدياً ويجب إجراؤها في ظل حرارة طبيعية. يجب علاج العدوى البكتيرية على الفور. في الحالات الحرجة، تعد فصادة البلازما يومياً أو كل يومين خياراً علاجياً مؤقتاً لاستخدامه مع علاج محدد والجدير بالذكر أن الأشكال الباردة تستجيب للستيرويدات بدرجة أقل بكثير من AIHA الدافئة، وتتطلب بشكل عام جرعات عالية وغير مقبولة من الستيرويد. ولذلك، يمكن استخدام المنشطات في المرحلة الحادة، ولكن لا ينبغي أن تطول فترة استخدامها دون داعٍ بسبب آثار جانبية واضحة والأهم من ذلك، أن استئصال الطحال غير فعال في حالة الرصاصات الباردة. هذا ليس مفاجئاً لأن انحلال الدم خارج الأوعية الدموية بوساطة المتممة يحدث بشكل رئيسي في الكبد وانحلال الدم داخل الأوعية الدموية في مجرى الدم. اليوم، يعتمد علاج CAD على الاستخدام المبكر لريتوكسيماب، وهو

الخاصة بالمريض والمرض، والنظر في الآثار الجانبية الانحلالية المحتملة (تجنب عامل فلودارابين الفردي). يعد ريتوكسيماب (مضاد لـ CD20) من بين أحدث الخيارات العلاجية الواعدة، مع استجابات في 80-90% من الحالات (نصفها كامل)، ومدة متوسطة تبلغ حوالي عامين. متوسط وقت الاستجابة هو 4-6 أسابيع بعد الجرعة الأولى، على الرغم من أن الاستجابات بعد 3-4 أشهر ليست غير شائعة. وقد لوحظت الاستجابات بغض النظر عن العلاج السابق، وكانت إعادة العلاج فعالة بنفس القدر. تنبئ الاستجابة بالعمر الأصغر، والفاصل الزمني الأقصر بين التشخيص والعلاج، والإدارة المبكرة كعلاج الخط الثاني. على نحو ثابت، تم استخدام ريتوكسيماب في تجربة عشوائية محتملة حديثة كعلاج الخط الأول بالاشتراك مع المنشطات ووجد أنه متفوق على العلاج الأحادي الستيرويد. يعتبر استئصال الطحال هو علاج الخط الثاني الأكثر فعالية لمرض AIHA الدافئ مع معدل استجابة مبكر يبلغ حوالي 70-80%، ومعدل علاجي مفترض في 20% من الحالات. علاوة على ذلك، فإن جزءاً صغيراً من المرضى الذين يفشلون في استئصال الطحال يمكن علاجهم بجرعات أقل من الكورتيكوستيرويدات مقارنة بتلك المطلوبة قبل الجراحة. يوصى بهذا الخيار للمرضى الصغار والنساء اللاتي يرغبن في الحمل. من ناحية أخرى، يجب مراعاة العمر الأكبر من 65 إلى 70 عاماً، والاضطرابات القلبية الرئوية، والتاريخ السابق أو خطر الإصابة بتجلط الدم، والتهاب الكبد الوبائي C، ونقص المناعة الكامن، والتكاثر اللمفاوي، وأمراض المناعة الذاتية الجهازية بعناية قبل الجراحة. عيوب استئصال الطحال هي عدم وجود تنبؤات موثوقة للنتيجة، والمضاعفات الجراحية المرتبطة بها، والأهم من ذلك، المضاعفات المعدية والتخثرية. يحدث الأول في 3-5% من الحالات ويصل معدل الوفيات إلى 50%، حتى بعد الإدخال الموصى به للتطعيم قبل الجراحة ضد المكورات الرئوية والمكورات السحائية والمستدمية وتشمل التوصيات الإضافية العلاج بالمضادات الحيوية لمدة ثلاث سنوات بعد استئصال الطحال، ولقاح الأنفلونزا السنوي، وإعادة التطعيم ضد المكورات الرئوية والمكورات السحائية كل خمس سنوات. الأدوية المثبطة للمناعة التقليدية (مثل الأزوثيوبرين، والسيكلوفوسفاميد، والسيكلوسبورين)،

للعامل الريصي Rh-positive إذا كان هذا العامل موجوداً في كريات الدم الحمراء عند الشخص. ويكون الدّم سلبياً للعامل الريصي Rh-negative إذا كان هذا العامل غير موجود في كريات الدم الحمراء عند الشخص. ولكن يكون الدّم إيجابياً للعامل الريصي عند معظم الأشخاص. عندما يكون لدى الطفل خلايا الدّم الحمراء إيجابية للعامل الريصي ويكون لدى الأم خلايا دم حمراء سلبية للعامل الريصي، فإنهما لديهما عدم توافق العامل الريصي. نتيجة لذلك، قد يتعرف الجهاز المناعي للأم ذات العامل الريصي السليبي على خلايا الدم الحمراء للجنين إيجابي العامل الريصي على أنها "أجسام غريبة" وينتج أجساماً مضادة للعامل الريصي في خلايا الدم الحمراء للجنين. وتسمى هذه العملية بالتحسيس للعامل الريصي (Rh sensitization). عندما يكون لدى الأم أجسام مضادة للعامل الريصي، يمكن أن تنتقل من دمها عبر المشيمة إلى دم الجنين قبل الولادة. إذا كان الجنين إيجابي العامل الريصي، فيمكن أن تلتصق الأجسام المضادة للعامل الريصي عند الأم بالكريات الحمراء عند الجنين وتدمرها (انحلال دموي). يبدأ الانحلال السريع لكريات الدّم الحمراء بينما لا يزال الجنين في الرحم ويستمر إلى ما بعد الولادة. يمكن لهذا التخرب أن يُسبب فقر الدم. تستطيع الأم التي زمرت دمها سلبية إنتاج أجسام مضادة للعامل الريصي إذا تعرّضت إلى كريات دم حمراء بعامل ريصي إيجابي. إن الطريقة الأكثر شيوعاً، التي تتعرض فيها النساء إلى دم بعامل ريصي إيجابي، هي عندما تكون أجنهنّ ذات عامل ريصي إيجابي. تتعرض الأمهات إلى معظم الدّم من الجنين في أثناء الولادة، ولذلك يحدث معظم التحسس للعامل الريصي في هذا الوقت؛ وهكذا، تحدث معظم حالات الانحلال الدّموي عند جنين تعرضت أمه للتحسيس في أثناء حمل سابق. يمكن أن تتعرض الأمهات مبكراً في الحمل أيضاً للدم إيجابي العامل الريصي، على سبيل المثال، في أثناء الإسقاط أو الإجهاض الانتقائي، أو في أثناء اختبار تشخيصي على الجنين (مثل بزل السائل الأمنيوسي أو أخذ عينة من الزغابات المشيمائية)، أو إذا تعرّضت إلى إصابات في البطن، أو إذا انفصلت المشيمة في وقت مبكر جداً (انفصال المشيمة). في هذه الحالة، يمكن لهذه الأجسام المضادة أن تؤثر في نفس الجنين

فعال كعلاج وحيد في حوالي 50% من الحالات. ومع ذلك، فإن الاستجابات الكاملة نادرة (5-10%)، والانتكاسات متكررة (مدة الاستجابة 1-2 سنة)، وإن كانت تستجيب مرة أخرى لإعادة العلاج. أدى العلاج المشترك بالريتوكسيماب والفلودارابين عن طريق الفم (40 ملغم/م² في الأيام 1-5) إلى معدلات استجابة أعلى (76% من الحالات) وهداة مستمرة (متوسط مدة الاستجابة المقدر بـ 6.5 سنوات). ومع ذلك، كانت السميات الدموية والمضاعفات المعدية شائعة، وينصح بهذا النظام في الحالات المقاومة للعلاج بجرعة أو دورتين من ريتوكسيماب.

VI. فيزيولوجيا فقر الدم الانحلالي الوليدي:

A- عدم توافق العامل الريصي:

وفقاً لنظام تسميات فيشر-ريس، فإن مستضدات كرات الدم الحمراء الأساسية المشاركة في فصيلة الدم هي C، وC، وD، وE، وe، والأجسام المضادة الخاصة بها هي anti-C، وanti-c، وanti-e، وD، وanti-E، وanti-D. علاوة على ذلك، تم التعرف على العديد من متغيرات المستضد، بما في ذلك مستضدات CW وDu (أي D الضعيفة)، على الرغم من أنها أقل مصادفة. يعد تحصين عامل Rh الناتج عن المستضد D هو السبب الأكثر شيوعاً لـ HDFN. لذلك، يشير تصنيف Rh الإيجابي إلى وجود مستضد D، ويشير تصنيف Rh السليبي إلى وجود مستضد D غائب. الازيجوسية، أو تشابه الأليلات، مهم أيضاً في تعبير المستضد. ما يقرب من 40% من الأفراد الذين لديهم عامل Rh إيجابي هم متماثلو الازيجوت بالنسبة للمستضد (DD) D، والـ 60% المتبقية هم متغاير الازيجوت (Dd). يمكن أيضاً أن ترتبط العديد من متغيرات المستضدات الأخرى غير Rh، بما في ذلك Lewis وKell وDuffy وKidd، بـ HDFN، على الرغم من اختلافها في الشدة. أي ولويس تملك أجسام مضادة IgM ولا تعبر حاجز المشيمة؛ لذلك، HDFN لا ينتج عن هذه المستضدات. ومع ذلك، فإن الأجسام المضادة لـ Kell (anti-K)، التي يتم إنتاجها عادة بعد نقل الدم، يمكن أن تؤدي إلى HDFN شديد مع فقر دم شديد، وموت الجنين. العامل الريصي هو جزيء على سطح كريات الدّم الحمراء يظهر عند بعض الأشخاص كما أوجزنا. يكون الدّم إيجابياً

يتكون نظام ABO من فصائل الدم A و B و AB و O. ويتنح الأفراد أجساماً مضادة لـ A أو Anti-B اعتماداً على المستضدات غير الموجودة في كرات الدم الحمراء الخاصة بهم في عمر لا يتجاوز 3 أشهر، من خلال التعرض لهذه المستضدات الأجنبية في الأطعمة المختلفة والبكتيريا. وبالتالي، يمكن أن يحدث HDFN الناتج عن ABO حتى أثناء الحمل الأول، خاصة عند النساء ذوات فصيلة الدم O والجنين ذو فصيلة الدم A أو B أو AB. بالمقارنة مع HDFN الناتج عن عامل Rh، يؤدي عدم توافق ABO بشكل عام إلى HDFN أقل خطورة. افترضت الدراسات أن هذا قد يكون بسبب أن خلايا الدم الحمراء الجنينية تعبر عن عدد أقل من مستضدات فصيلة الدم ABO مقارنة بالبالغين أو أن مستضدات فصيلة الدم ABO يتم التعبير عنها بواسطة العديد من الأنسجة، مما يقلل من فرصة استهداف الأجسام المضادة على وجه التحديد للمستضدات الموجودة في كرات الدم الحمراء الجنينية. إذاً قد يؤدي عدم توافق زمر الدم الأخرى إلى داء انحلالى مشابه أحياناً، ولكن بشكلٍ أخف؛ فعلى سبيل المثال، إذا كانت زمرة دم الأم هي O وزمرة دم الجنين هي A أو B، يقوم جسم الأم بإنتاج أجسام مضادة لزمرة الدم A أو زمرة الدم B، وتستطيع هذه الأجسام المضادة عبور المشيمة بكميات كبيرة، والالتصاق بكريات الدم الحمراء عند الجنين وتؤدي إلى انحلالها، مما يسبب فقر الدم الخفيف وفرط بيليروبين الدم. يُسمى هذا النوع من عدم التوافق "عدم توافق الزمر الدموية". ABO يؤدي عدم توافق الزمر الدموية ABO عادةً إلى فقر دم أقل شدة من عدم توافق العامل الريصي؛ وعلى العكس من عدم توافق العامل الريصي، يُصبح أقل شدة مع كل حمل لاحق. [7]

C- أسباب أخرى لانحلال الدم عند الأطفال حديثي الولادة والأجنة:

- **الثلاسيميا ألفا الكبرى:** تحدث الثلاسيميا الكبرى ألفا عندما يتم حذف جميع جينات ألفا جلوبيين الأربعة الموجودة على الكروموسوم 16. ذلك في الغالب يؤثر على العائلات من أصل جنوب شرق آسيا ويظهر مع فقر الدم الجنيني في الثلث الأوسط من الحمل أو

لاحقاً في أثناء ذلك الحمل. الأجسام المضادة التي تتطور هي من نوع IgM، والتي لا يمكنها عبور حاجز المشيمة. ومع ذلك، فإن حالات الحمل اللاحقة معرضة لخطر الإصابة بـ HDFN لأن الأجسام المضادة الأمومية تطور بسرعة أجسام مضادة IgG بعد مواجهة أخرى مع مستضد Rh-D، الذي سيغير المشيمة ويدمر كريات الدم الحمراء الجنينية. فقر الدم الجنيني الوخيم الناتج عن هذه الاستجابة المناعية يمكن أن يسبب استسقاء الجنين عندما ينخفض الهيموجلوبين الجنيني إلى ما يقرب من أقل من 7 جم/ديسيلتر، والذي يتجلى في الوذمة المنتشرة، والانصباب الجنبي والتأموري، والاستسقاء. كما قد يحدث التعرض خارج فترة الحمل، على سبيل المثال إذا جرى نقل دم للأم بعامل ريصي إيجابي في أي وقت سابق من حياتها. حالما يحدث التعرض عند الأم، وتبدأ بإنتاج الأجسام المضادة، تُصبح المشاكل أكثر احتمالاً مع كل حمل لاحق يكون فيه العامل الريصي للجنين إيجابياً. بالإضافة إلى ذلك، عندما يتم تكسير كرات الدم الحمراء الجنينية، يدخل البيليروبين الزائد إلى الدورة الدموية للجنين، والذي تزيله المشيمة في الرحم. ومع ذلك، عند الولادة، يجب أن يبدأ كبد الجنين في معالجة البيليروبين. يترافق البيليروبين غير المباشر، أو البيليروبين غير المقترن، مع البيليروبين المباشر باستخدام إنزيم يوريدين ثنائي فوسفات-جلوكورونوسيل ترانسفيراز. يفرز هذا البيليروبين المترافق في الصفراء ويخرج في النهاية عن طريق البراز والبول. عند الرضع، وخاصة الخدج، تكون معالجة الكبد أقل كفاءة، مما يؤدي غالباً إلى اليرقان الفسيولوجي الطبيعي. مع منتجات التحلل الزائدة من HDFN، يتم إرهاق آليات المعالجة غير الناضجة هذه، ويمكن أن يكون فرط بيليروبين الدم الناتج بارزاً. يمكن أن يؤدي تراكم البيليروبين غير المقترن إلى اليرقان النووي، وهي حالة عصبية تتطور عندما يعبر البيليروبين غير المقترن حاجز الدم في الدماغ وترسب في الدماغ والجهاز العصبي المركزي لحديثي الولادة. يعد التعرف الفوري على فرط بيليروبين الدم و HDFN وعلاجها أمراً بالغ الأهمية لتجنب الخلل العصبي على المدى الطويل لدى هؤلاء الرضع. [6]

B- عدم توافق الزمر الدموية ABO :

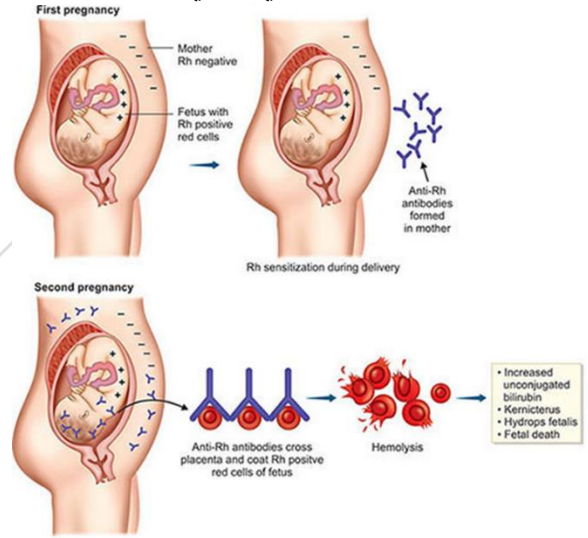


الشكل 4: استسقاء جنيني

VII. الوقاية والعلاج من انحلال الدم الوليدي: ❖ علاج اليرقان:

تتكون الرعاية القياسية لفرط بيليروبين الدم من العلاج الضوئي المكثف، وإذا لزم الأمر، نلجأ إلى نقل الدم. يظل تحسين هذه العلاجات محوراً ثابتاً ومتكرراً للبحث، بالإضافة إلى البحث عن علاجات بديلة مثل عوامل العلاج الدوائي التي قد تعزز علاج فرط بيليروبين الدم في HDFN. أصبح العلاج بالضوء هو العلاج الرئيسي لفرط بيليروبين الدم عند الأطفال حديثي الولادة. يؤدي العلاج بالضوء إلى تحويل البيليروبين الضوئي في الجلد إلى أيزومرات قابلة للذوبان في الماء والتي يمكن إفرازها عن طريق الكلى والبراز دون مزيد من التمثيل الغذائي عن طريق الكبد. تعتمد فعالية العلاج بالضوء على عدة عوامل، بما في ذلك الطول الموجي للضوء المستخدم، وشدة مصدر الضوء، وجرعة الضوء الإجمالية (الوقت تحت العلاج بالضوء وكمية الجلد المكشوف)، و/أو العتبة التي يبدأ عندها العلاج بالضوء. في الأربعينيات من القرن العشرين، تم تقديم علاج فرط بيليروبين الدم عند الأطفال حديثي الولادة عن طريق نقل الدم، في البداية كعلاج محدد لمرض انحلال الدم الريسوسي. تعمل عمليات نقل الدم على خفض مستوى البيليروبين في المصل وإزالة كريات الدم الحمراء الوليدية المغلفة بالأجسام المضادة والأجسام المضادة الأمومية المنتشرة لتقليل تدمير

الاستسقاء الجنيني، وهو مميت في غضون ساعات من الولادة (في بعض الأحيان يعيش الأطفال بضعة أيام).
• عيوب إنزيمات خلايا الدم الحمراء: عيوب إنزيمات خلايا الدم الحمراء الرئيسية التي تظهر في فترة حديثي الولادة هي نقص الجلوكوز 6 فوسفات هيدروجيناز (G6PD) ونقص البيروفات كيناز. عادة ما تظهر مع فرط بيليروبين الدم غير المقترن في بداية مبكرة ويمكن تمييزها عن اضطرابات غشاء خلايا الدم الحمراء حيث أنه عادة لا توجد تغييرات تشخيصية على فيلم الدم و من خلال نمط الوراثة (نقص G6PD مرتبط بالكروموسوم X نادر جداً في حديثي الولادة الإناث).



الشكل 3: فيزيولوجيا انحلال الدم الوليدي

الدم في **HDFN** هو إدارة عمليات نقل كريات الدم الحمراء، والمعروفة باسم عمليات نقل الدم الأعلى. وبالإضافة إلى ذلك، يتم استخدام العديد من العوامل الدوائية لتحفيز تكون الكريات الحمر. عادةً ما يتم حل فقر الدم المتأخر بحلول الشهر الثالث من العمر؛ وحتى ذلك الحين، قد يكون نقل كريات الدم الحمراء ضرورياً لعلاج فقر الدم التالي للولادة. متوسط عمر ما بعد الولادة لأول عملية نقل دم إضافية في **HDFN** هو 18 يوماً (المدى من 1 إلى 34). تم الإبلاغ عن الحاجة إلى عملية نقل دم إضافية واحدة على الأقل في 68-83% من الولدان المصابين بـ **HDFN**. يحتاج بعض الأطفال حديثي الولادة إلى ما يصل إلى ستة عمليات نقل دم إضافية في الأشهر الثلاثة الأولى من الحياة. في حديثي الولادة الذين تم علاجهم باستعمال **INTRAUTERINE TRANSFUSIONS** عمليات نقل الدم داخل الرحم **IUT**، يكون معدل نقل الدم أعلى بكثير (77-89%)، مقارنة بالولدان الذين لم يتم علاجهم باستخدام **IUT** (27-67%). في مجموعة **IUT**، كان متوسط عدد عمليات نقل الدم الإضافية 1 (المدى، 0-4)، مقارنة بـ 0 (المدى، 0-2) في المجموعة غير التابعة لـ **IUT**. **EPO** هو عامل النمو الرئيسي المسؤول عن تكون الكريات الحمر للجنين والوليد ويتم تطويره بشكل أساسي في كبد الجنين، منذ أكثر من عقد من الزمن، تم تطبيق **EPO** البشري المؤلف في الدراسات الصغيرة والتقارير السببية، مع نتائج مختلفة لحدوث فقر الدم. والحاجة إلى عمليات نقل دم إضافية عند الولدان المصابين بـ **HDFN**. نظراً للأهمية السريرية المحدودة للتأثيرات المفيدة المرصودة، لا يوصى حالياً بالاستخدام الروتيني لـ **EPO**. يلعب حمض الفوليك دوراً في تكاثر كريات الدم الحمراء أثناء تمايزها، تتوفر بيانات محدودة للغاية حول فعاليته العلاجية، على الرغم من ملاحظة تأثير بسيط في إضافة كل من فيتامين ب 12 (3 ميكروجرام/كجم/يوم) وحمض الفوليك (100 ميكروجرام/كجم/يوم) إلى **EPO** كعلاج لفقر الدم عند الخدج. الحديد مطلوب لتخليق الهيموجلوبين بواسطة كرات الدم الحمراء. تمت دراسة استخدام الحديد في فقر الدم المرتبط بـ **HDFN** على نطاق واسع بالاشتراك مع **EPO**. يمكن أن يؤدي تناول **EPO** بدون أو مع مكملات الحديد المنخفضة إلى نقص الحديد وتكون الكريات الحمر غير فعالة ومع ذلك، فإن حديثي الولادة الذين يعانون من

كريات الدم الحمراء بشكل أكبر. يتم استبدال ما يقرب من 85% من دم الأطفال حديثي الولادة عن طريق نقل الدم المزوج الحجم من المتبرع، والذي له فائدة إضافية تتمثل في توفير الألبومين الجديد مع مواقع ربط البيليروبين وعلاج فقر الدم مباشرة. ومع ذلك، فإن عمليات نقل الدم التبادلية لا تخلو من المخاطر. معدلات الوفيات الحالية أقل من 0.3% عند الولدان الناضجين ولكنها تزيد عن 10% عند الولدان الخدج. لا تزال معدلات الإصابة بالمرض مرتفعة (تصل إلى 24%)، حتى عند الولدان الناضجين، وتشمل عدم استقرار القلب والجهاز التنفسي، وانقطاع التنفس، والمضاعفات المرتبطة بالقسطرة، ونقص الصفائح، والالتهابات. يوصى حالياً باستخدام الجلوبيولين المناعي الوريدي (0.5-1 جم/كجم) إذا كان إجمالي البيليروبين في المصل يرتفع على الرغم من العلاج الضوئي المكثف أو كان مستوى البيليروبين ضمن 2-3 مجم/ديسيلتر (34-51 ميكرومول/لتر) من مستوى التبادل. إذا لزم الأمر، يمكن إعطاء جرعة متكررة بعد 12 ساعة. بما أن الألبومين يرتبط بالبيليروبين، فمن المعتقد أن تناول المزيد من الألبومين يمكن أن يخفض مستويات البيليروبين في الدم. ومع ذلك، لا توجد تجارب كافية حول الفوائد السريرية ولا يوصى بإعطاء الألبومين كإعطاء قياسية في هذه اللحظة. تجربة معشة ذات شواهد صغيرة في الهند أجراها شاهيان وآخرون. أظهرت دليلاً على أن إعطاء الألبومين قبل تبادل الدم مفيد في خفض مستويات البيليروبين الكلية في الدم بعد التبادل وتقليل متوسط مدة العلاج بالضوء. [8] حجر الزاوية في إدارة اليرقان النووي هو العلاج المناسب وفي الوقت المناسب لفقرت بيليروبين الدم. بدلاً من تطبيق العلاج بالضوء وتبادل عمليات نقل الدم عند الضرورة، فإن علاج فرط بيليروبين الدم هو تفاعل معقد بين الفحص المناسب لحالات الحمل المعرضة للخطر، وتوقع الوليد المصاب بفقرت بيليروبين الدم، والجمع بين إدارة ما قبل الولادة وبعدها. تنعكس أهمية هذا التفاعل أيضاً في العلاقة غير الخطية بين مستويات البيليروبين الوليدي وخطر الإصابة بـ **(BIND) BILIRUBIN-INDUCED NEUROLOGIC DYSFUNCTION** واليرقان النووي ومجموعة واسعة من المظاهر السريرية، التي تتراوح بين صعوبات النمو العصبي (بما في ذلك تأخر النمو، والضعف الإدراكي، والوظيفة التنفيذية المضطربة)، والاضطرابات السلوكية والنفسية. العلاج الأولي لفقر

التعب والضعف والشحوب)، لاسيما عندما يكون التخرب أكثر شدة أو أسرع. تختلف خيارات العلاج لفقر الدم الانحلالي تبعا لسبب فقر الدم، وشدة الحالة، والعمر، والصحة، والقدرة على تحمل بعض الأدوية. قد تشمل خيارات العلاج لفقر الدم الانحلالي: نقل الدم: يلجأ إلى نقل الدم لزيادة عدد خلايا الدم الحمراء بسرعة واستبدال خلايا الدم الحمراء المدمرة بأخرى جديدة. قد يتم إعطاء جلوبيولين مناعي في الوريد في المستشفى للحد من تأثير جهاز المناعة في الجسم، إذا أدت عملية مناعية إلى فقر الدم الانحلالي. قد تستخدم المثبطات المناعية لتحقيق نفس الهدف. أدوية تثبيط المناعة. دواء كورتيكوستيرويد: في حالة وجود شكل خارجي من فقر الدم الانحلالي لمرض مناعي ذاتي، قد توصف الكورتيكوستيرويدات. يمكن لهذه الأدوية أن توقف نظام المناعة من صنع الأجسام المضادة التي تدمر خلايا الدم الحمراء. العملية الجراحية: في الحالات الشديدة قد تحتاج إلى إزالة الطحال. إزالة الطحال يمكن أن تقلل من سرعة تدمير خلايا الدم الحمراء. يستخدم هذا عادة كخيار في حالات انحلال الدم المناعي التي لا تستجيب للكورتيكوستيرويدات ومثبطات المناعة. أما انحلال الدم الوليدي هو مرض يحدث عند الجنين وحديث الولادة (HDFN) HEMOLYTIC (DISEASE OF THE FETUS AND NEWBORN ERYTHROBLASTOSIS، المعروف أيضاً باسم داء كرات الدم الحمراء الجنينية FETALIS، وهو حالة معقدة وربما تهدد الحياة، قدمنا في هذه البحث لمحة عن تشخيص الحالتين وعلاجهما.

المراجع:

- [1]. Fattizzo, B., & Barcellini, W. (2022). Autoimmune hemolytic anemia: causes and consequences. Expert Review of Clinical Immunology, 18(7), 731-745. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2089115>
- [2]. Hill, Q.A.; Stamps, R.; Massey, E.; Grainger, J.D.; Provan, D.; Hill, A.; British Society for Haematology. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. Br. J. Haematol. 2017, 176, 395-411. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- [3]. Marchand A, Galen S, Van Lente F. The predictive value of serum haptoglobin in hemolytic disease. JAMA. 1980;243:1909-11
- [4]. Barcellini, W., & Fattizzo, B. (2015). Clinical applications of hemolytic markers in the differential

HDFN يميلون إلى أن يكون لديهم حمل زائد من الحديد بسبب مزيج من انحلال الدم لفترة طويلة والعلاج مع IUTs متعددة وعمليات نقل كرات الدم الحمراء. واستناداً إلى المعرفة الحالية، ينبغي الامتناع عن تناول مكملات الحديد، خاصة عند الرضع الذين يتم نقل الدم إليهم نظراً لارتباطها بالعديد من الآثار الضارة المحتملة. من غير الواضح ما إذا كان فيتامين E يعمل كمضاد للأكسدة يحمي غشاء كريات الدم الحمراء أو كعامل مكون للكريات الحمر، ولكن نقص فيتامين E قد يكون سبباً إضافياً لفقر الدم. تتوفر بيانات محدودة عن التأثيرات العلاجية لفيتامين E. دراسة تجريبية لـ PATHAK ET AL. أظهر أن المكملات الغذائية عن طريق الفم عند 50 وحدة دولية/اليوم لا تعزز استجابة الولدان لـ EPO والحديد. لوقاية النساء اللواتي لديهن عامل ريصي سلبي من إنتاج أجسام مُضادةً لكريات الدم الحمراء عند أجنهن، يجري حقنهن بمُستحضر العامل الريصي للغلوبين المناعي (D) 0 RH في الأسبوع الثامن والعشرين من الحمل تقريباً، ومرةً أخرى خلال 72 ساعة من بعد الولادة. كما يجري إعطاء حقنة بعد أي نوبة من النزف المهبل في أثناء الحمل وبعد بزل السلى أو أخذ عينات من الزغابات المشيمائية. يُشكّلُ الغلوبيولين المناعي (D) RH0 وبسرعة طبقةً على أيّة كريات دم حمراء ذات عامل ريصي إيجابي عند الجنين تمكّنت من الدخول إلى الدورة الدموية عند الأم، وذلك حتّى لا يستطيع الجهاز المناعي عند الأم التعرف إليها كأجسام غريبة، وبهذا لا يُحرّض على تشكيل أجسام مُضادة للعامل الريصي. تؤدي هذه المعالجة عادةً إلى الوقاية من الإصابة بالداء الانحلالي عند المواليد الجدد[9].

VIII. الخلاصة:

تتطوي إليه فقر الدم الانحلالي على آليتان داخل وخارج الأوعية، انحلال الدم المناعي الذاتي هو تكسر خلايا الدم الحمراء، بسبب مهاجمة الجهاز المناعي الخاص بالجسم نفسه لهذه الخلايا. بعض حالات هذا المرض تكون مجهولة السبب، والحالات الأخرى تُسببها بعض الأدوية أو الأمراض، قد لا يكون لدى بعض المصابين بفقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية أعراضاً، ولاسيما عندما يكون تخرب الكريات الحمر خفيفاً ومنتزحاً؛ بينما تظهر لدى بعضهم الآخر أعراض شبيهة بتلك التي تحدث في الأنواع الأخرى من فقر الدم (مثل

- [7]. ESAN, A. J. Hemolytic disorders of the newborn, current methods of diagnosis and treatment: a review study. *J Hematol Blood Transfus Disord*, 2016, 3:008.
- [8]. Ballou M. The IgG molecule as a biological immune response modifier: mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127:315–323; quiz 24–25.
- [9]. Ree, I. M. C., Smits-Wintjens, V. E. H. J., van der Bom, J. G., van Klink, J. M. M., Oepkes, D., & Lopriore, E. (2017). Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. *Expert Review of Hematology*, 10(7), 607–616. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1331124>
- diagnosis and management of hemolytic anemia. *Disease markers*, 2015(1), 635670.
- [5]. Rao, V.K.; Dugan, F.; Dale, J.K.; Davis, J.; Tretler, J.; Hurley, J.K.; Fleisher, T.; Puck, J.; Straus, S.E. Use of mycophenolate mofetil for chronic, refractory immune cytopenias in children with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br. J. Haematol*. 2005, 129, 534–538.
- [6]. Faye-Petersen OM, Heller DS. Pathology of the stillborn infant for the general pathologist: part 2. *Adv Anat Pathol*. 2015 Mar;22(2):71-93. doi: 10.1097/PAP.000000000000060. PMID: 25664943.

