بسم الله الرحمن الرحيم

الـتـــالاســـــيـمـيـا

THALASSIMIA

أ. د. أمـــيـــن سـلـيـمـــان

التالاسيميا هي خلل مورثي يؤدي إلى اضطراب في إنتاج أحد سلاسل الخضاب وتوزيعها.

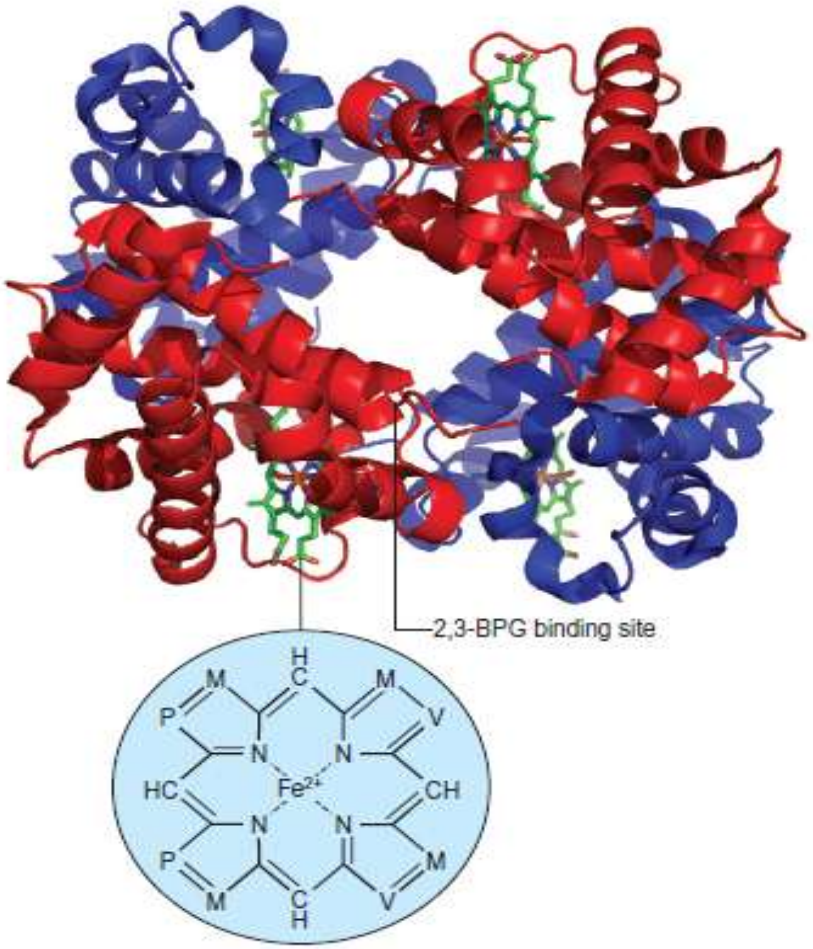


Figure 8.3 Model of the haemoglobin molecule showing α (red) and β (blue) chains. 2,3-BPG (bisphosphoglycerate) binds in the centre of the molecule and stabilizes the deoxygenated form by cross-linking the β chains (also see Fig. 8.4). M, methyl; P, propionic acid; V, vinyl.

يتحكم بتركيب الخضاب:

- α- على الصبغي 16
- β- على الصبغي 11
- γ - على الصبغي 11
- المورثة ε غشائي على الصبغي 11
- مورثة δ على الصبغي 11
- الخضاب: A : α2 β2
- A2 : α2 δ2
- F : α2 γ2

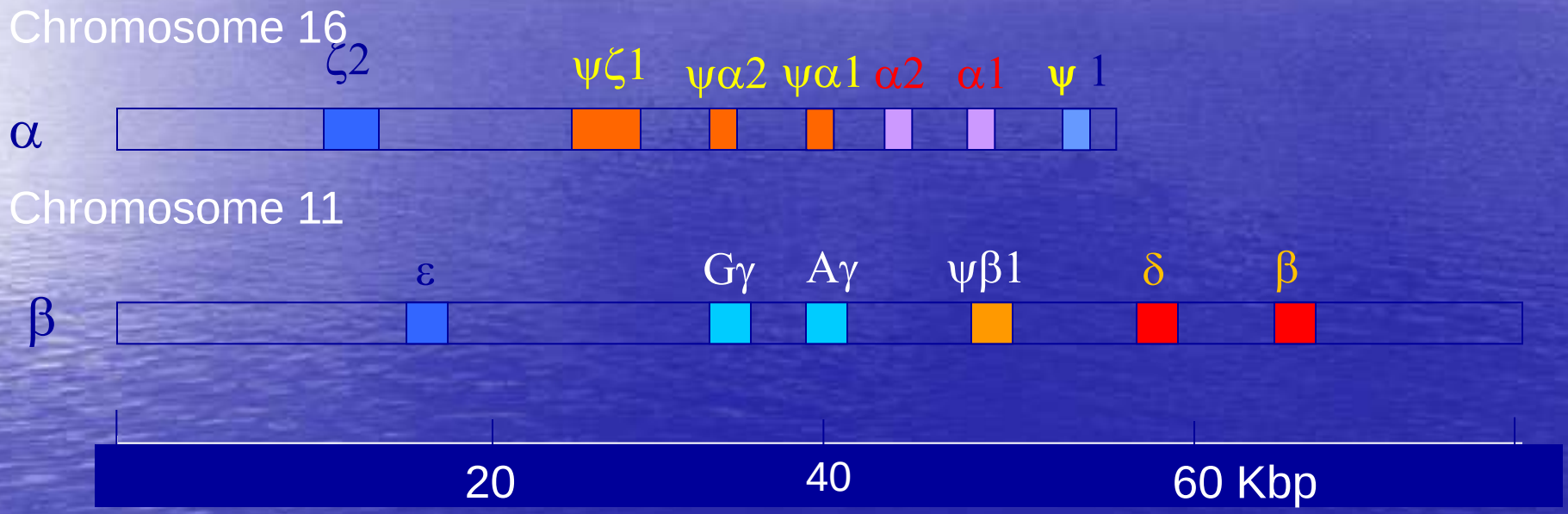
Hb-A = α2 β2

Hb-F = α2 Y2

Hb-A2 = α 2 δ2

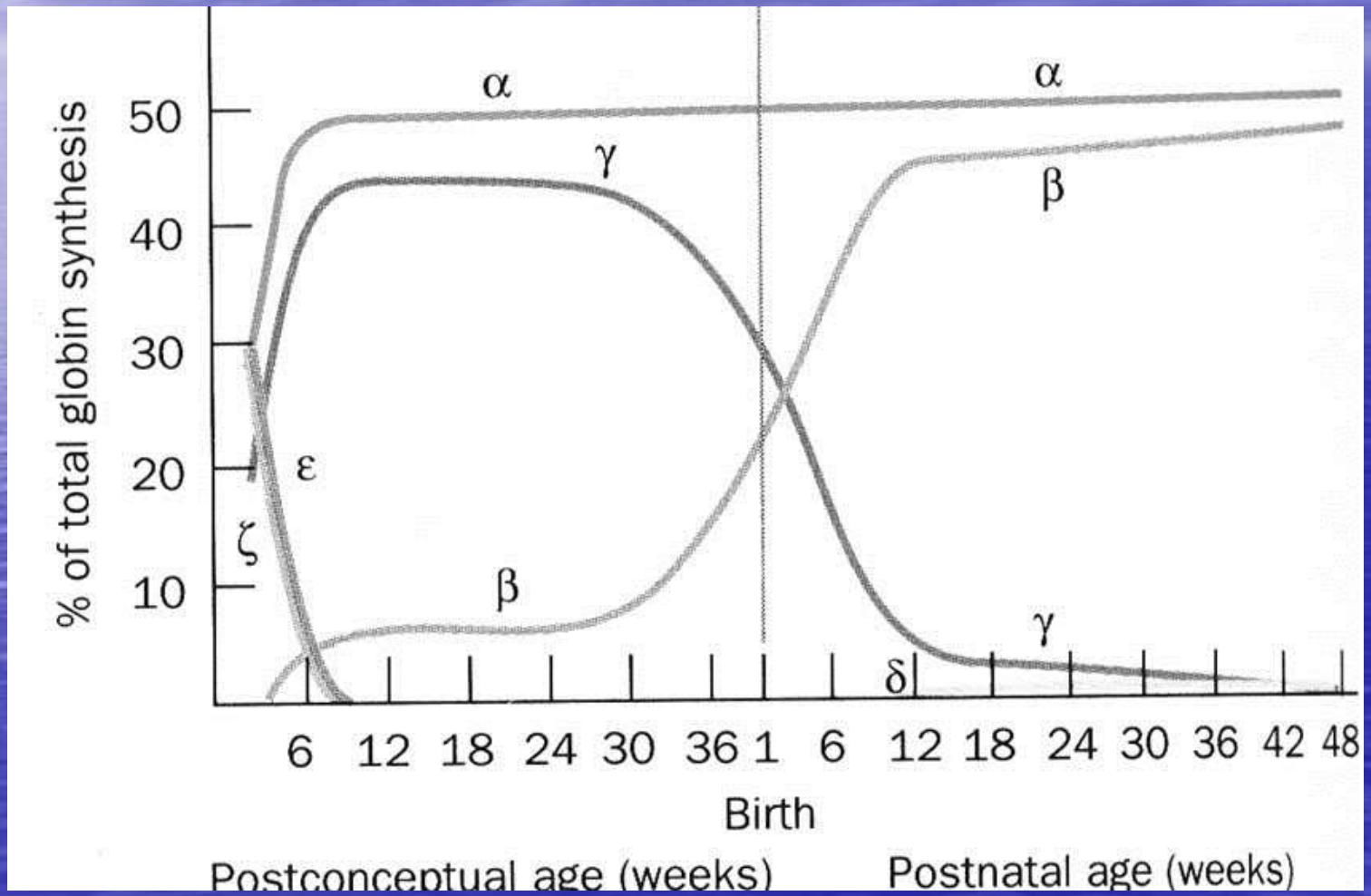
- * - كل جزيء يتألف من 4 غلوبين

Haemoglobin Gene Clusters



Developmental Pattern of Human Haemoglobins

مخطط يبين تطور الخضاب البشري

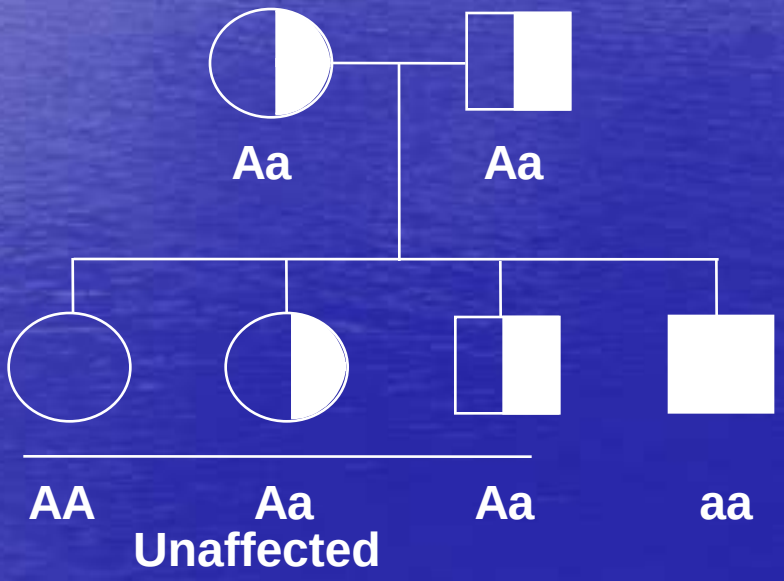


Fetal Haemoglobins

- Hb-F $\alpha_2\gamma_2$ late fetus and neonate
  - Replaced by HbA at 3-6 months
  - γ chain differs from β at 25% residues
  - Higher affinity for O2 than HbA: increases fetal oxygenation
  - 2 HbFs in humans: γ chains differing by 1 AA
- Hb Gower: Embryonic
  - Gower 1: $\alpha_2\varepsilon_2$ (ε similar to γ, 20% difference)
  - Gower 2: $\alpha_2\zeta_2$ (ε similar to α, 40% difference)
- β, γ, δ, ε chains can all form tetramers,
- α does not form tetramers

Autosomal Recessive Inheritance

- When both parents are heterozygotes
  - 1/4 offspring affected, 2/4 will be carriers, 1/4 unaffected *in each pregnancy*



وراثة جسمية متنحية

ملاحظـات:

- السلاسل α: قليلة الحلولية ويترسب ضمن الأورمات الحمر باكراً. له ولع بالجزيء 2-3 BPG عندما يشكل Hb-A
- بينما السلاسل β, γ: تنحل وتترسب بصورة متأخرة معطية أجسام هنز في الكريات الحمر
- HbH =β 4
- Hb Barts= γ 4

توزع التالاسيميا الجغرافي
Demographics Thalassemia

- Found most frequently in the Mediterranean, Africa, Western and Southeast Asia, India and Burma
- Distribution parallels that of Plasmodium falciparum

Abnormal chain structure	S	$\alpha_2\beta_2^S$	S
	C	$\alpha_2\beta_2^C$	S

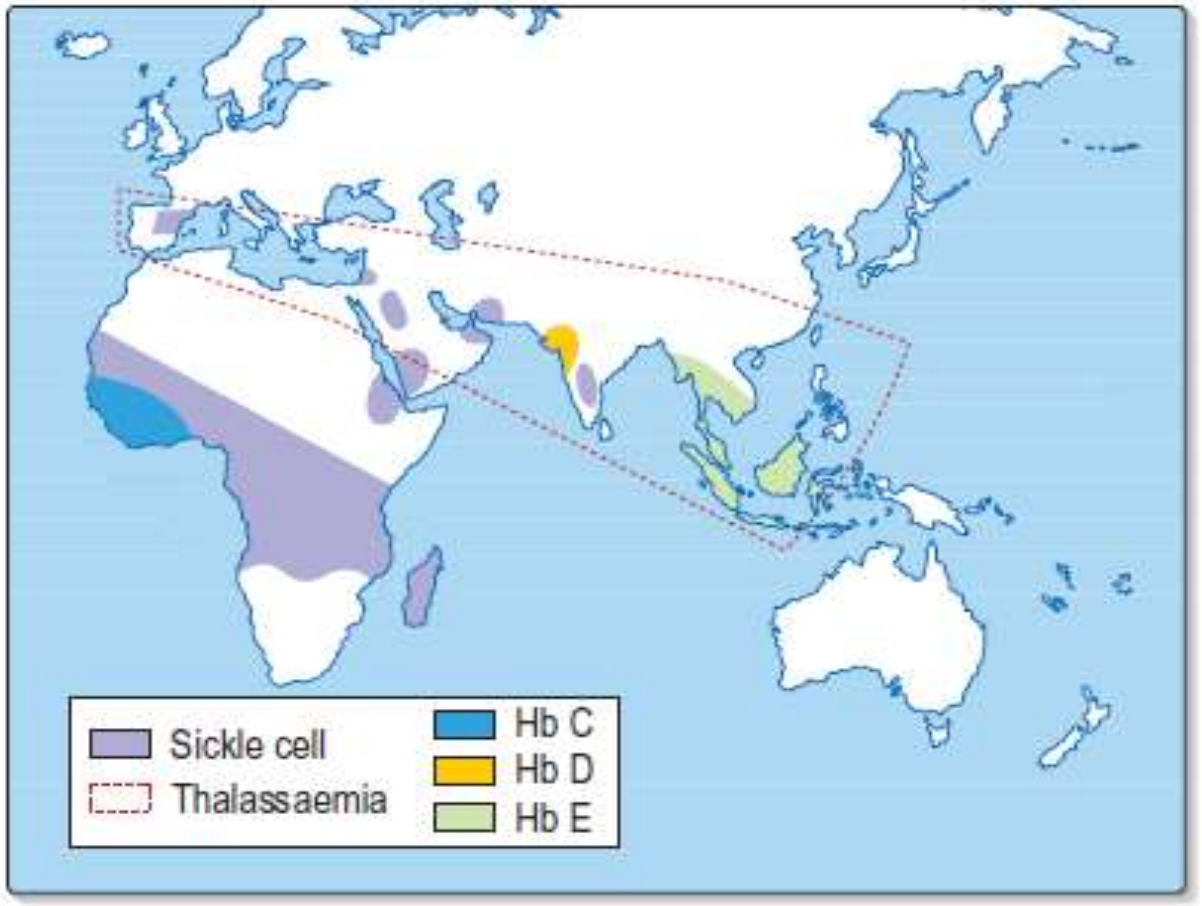


Figure 8.21 Major haemoglobin abnormalities: geographical distribution.

التصنيف:

التصنيف السريري:

- التالاسيميا الصغرى
- التالاسيميا المتوسطة
- التالاسيميا الكبرى

التصنيف المورثي

- تالاسيميا α وتالاسيميا β
- فمن أين أتى هذا التصنيف ؟

- **أ- التالاسيميا الصغرى:**

عادة غير عرضية تتميز بكثرة الكريات الحمر الصغيرة. لاعلاقة لها باستقلاب الحديد.

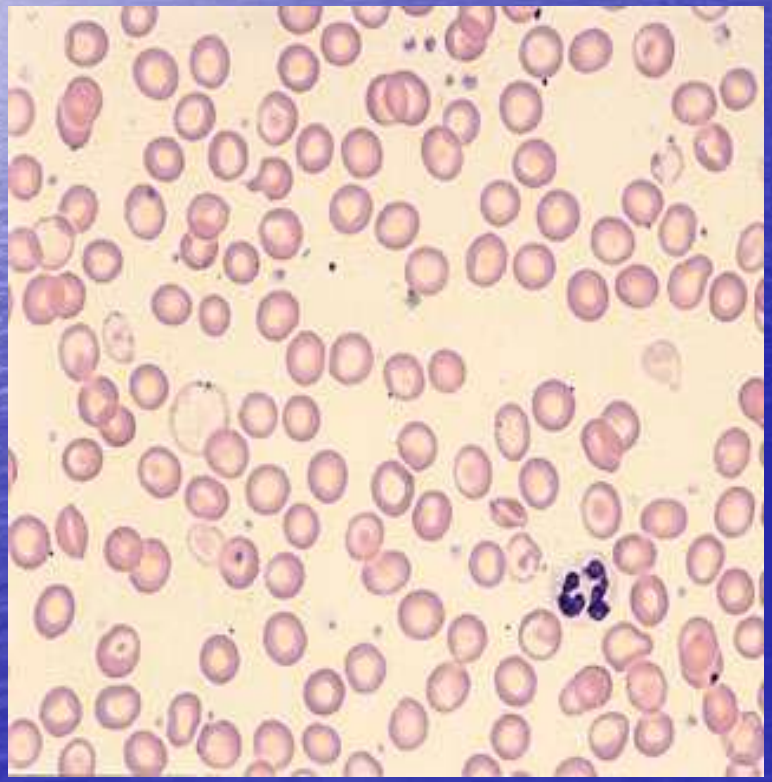
- **ب- التالاسيميا المتوسطة:**

- α تالاسيميا (الخضاب H) أو β تالاسيميا, تتميز بفقر دم انحلالي مزمن, قد يتفاقم بفرط الطحالية.

- ج- التالاسيميا الكبرى:

يموت الجنين بالتالاسيميا α خلال الثلث الأخير من الحمل, أما β تالاسيميا فتتميز بفقر دم شديد معتمد على نقل الدم.

Thalassemia التالاسيميا



- منسب انتاج الشبكيات طبيعي Normal to inc. RPI
- منسب تفاوت حجوم الحمر سوي Normal RDW
- الخلايا الهدفية Target cells
- منسب منتزر Mentzer index MCV/RBC =<13
- منسب يودن - Youden's index indexusing RDW & Mentzer
  - الحساسية -sensitivity = 82%
  - النوعية - specificity = 80%
- confirm w/ Hgb electrophoresis

التالاسيميا بيتا

- هي واحد من أشيع الاضطرابات المورثية وحيدة المورثة Single-gene
- الاضطراب الحادث من نمط الطفرات النقطية بعكس التالاسيميا ألفا
- يوجد أكثر من 175 طفرة نقطية في الغلوبين بيتا معروفة تؤدي لنقص إنتاج هذا الغلوبين مما يؤدي لزيادة سلاسل الغلوبين غاما

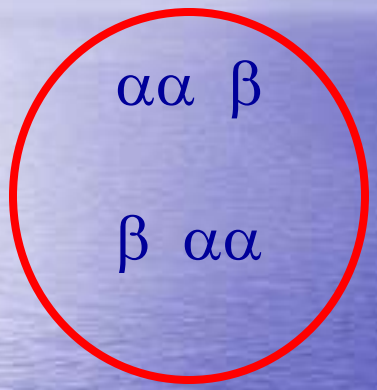
- β 0-THAL: غياب تصنيع كامل للسلاسل β
- β +THAL: نقص طفيف أو هام في تصنيع السلاسل β

- تعرف إما:

جينيا متماثلة أو متخالفة اللواقح

أو حسب شدتها سريرياً صغرى, متوسطة, كبرى.

Effect of β-thalassaemia on adult red cells

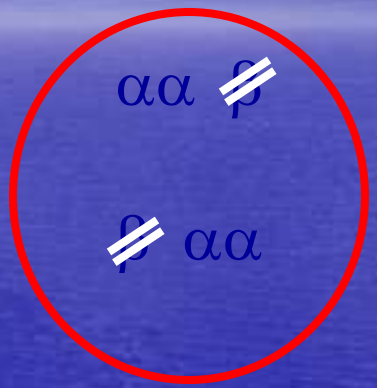


MCH = 30pg
Hb A = 97%
Hb A_2 = 3%

Normal

MCH = 20pg
Hb A = 96%
Hb A_2 >3.5%

β thal Trait



MCH = 15-30pg
Hb F >80%

β thal Major/Intermedia

Beta Thalassaemia

- **Nomenclature**:
  - β^+ reduced production of β globin chains
  - β^0 no production of β globin genes
- **Beta thalassaemia carrier/homozygous**
  - $\beta\beta^+$ β thalassaemia carrier
  - $\beta\beta^0$ β thalassaemia carrier
  - $\beta^0\beta^0$ β thalassaemia major
  - $\beta^0\beta^+$ β thalassaemia intermedia or major depending on the quantity β chains being synthesized
  - $\beta^+\beta^+$ β thalassaemia intermedia or carrier depending on the quantity β chains being synthesized

تصنيف تالاسيميا بيتا

- 1- الصغرى (خلة التالاسيميا) : β + / β أو β 0 / β

فقر دم خفيف

تبدلات على اللطاخة المحيطية

ضخامة طحال

لا عرضية, تتجلى بكثرة الكريات الحمر

المعايير التشخيصية للتالاسيميا β متغايرة اللواقح (الصغرى)

- 1ً- Hb-A2 = (3,5 – 8,5 %)
  - Hb-F = (1- .3%)

- 2ً- شكل وصفي لـ β -th
  Hb-E -Hb Lepore

δ β – Thal = Hb-A2 : 2-3.3% - F:5-15%

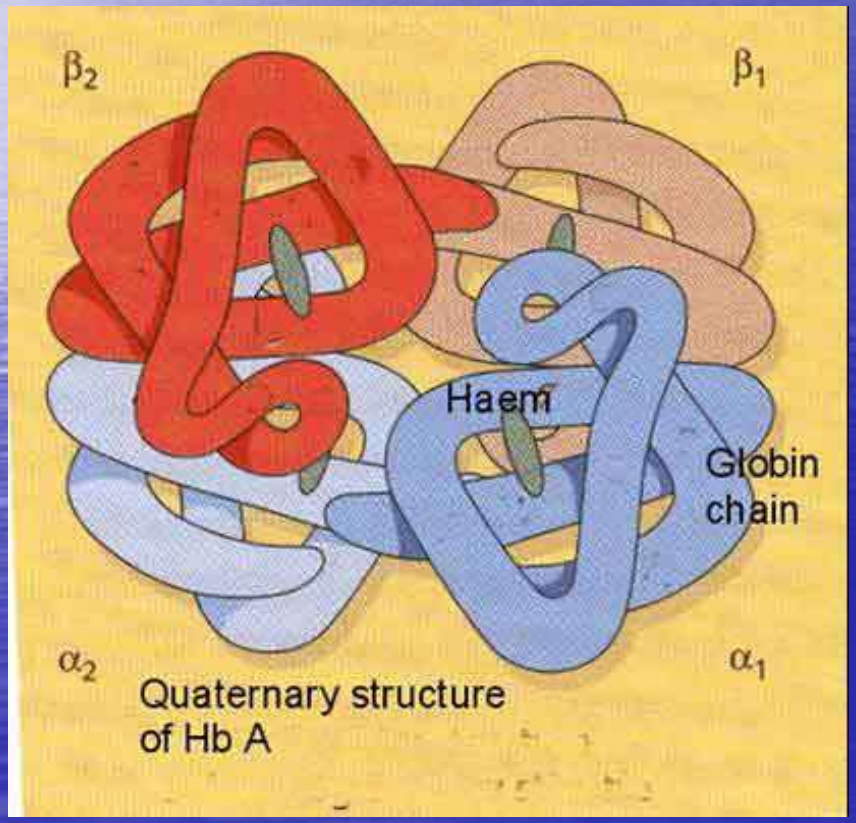
Table 8.10 β-Thalassaemia: common findings

Type of thalassaemia	Findings in homozygote	Findings in heterozygote
β^+	Thalassaemia major HbA + F + A_2	Thalassaemia minor HbA_2 raised
β^0	Thalassaemia major HbF + A_2	Thalassaemia minor HbA_2 raised
$\delta\beta$	Thalassaemia intermedia HbF only	Thalassaemia minor HbF 5–15% HbA_2 normal
$\delta\beta^+$ (Lepore)	Thalassaemia major or intermedia HbF and Lepore	Thalassaemia minor Hb Lepore 5–15% HbA_2 normal

Adapted with permission from Weatherall DJ. Disorders of the synthesis of function of haemoglobin. In: Weatherall DJ, Warrell DA, Cox TM, Firth JD (eds) *Oxford Textbook of Medicine*, 5th edn. Oxford: Oxford University Press; 2010.

Hb Lepore is a cross-fusion product of δ and β globin genes.

بنية الخضاب
Haemoglobin Structure

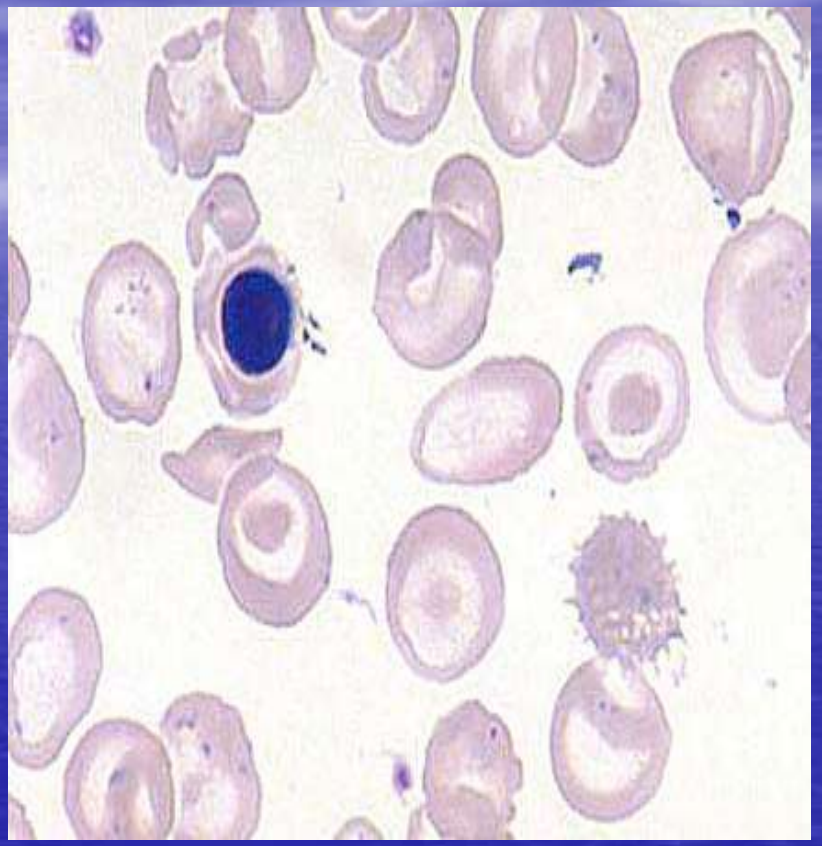


- سلسلتان من الغلوبين مرتبطتان بجزيئة هيم وحيدة متماثلتان, اثنتان منهما تشكل tetramer

- يتشكل الخضاب الطبيعي من 2α chains + another pair

2- التالاسيميا المتوسطة β + / β 0 أو β 0 / β

- فقر دم متوسط
- تبدلات اللطاخة المحيطية
- ضخامة طحال
- نقل دم معتمد وبالتالي
- فرط حمل الحديد



فقر دم البحر الأبيض المتوسط

- **3- الكبرى β^0/β^0**

- فقر دم شديد
- تبدلات شديدة باللطاخة
- ضخامة طحال
- فرط حمل الحديد

Clinical Features

- Severe anaemia
- Hepatosplenomegaly due to excessive red cell destruction and extramedullary haematosis
- Increased iron absorption
- Expansion of bones caused by intense marrow hyperplasia
  - Thalassaemic facial appearance
  - Thinning of the cortex of many bones ⌫ fractures
  - Bossing of the skull with hair on end appearance on X-ray

الفحوص المخبرية الأولية

- تعداد الدم المحيطي يختلف حسب شدة الحالة المرضية
- الحالات الشديدة: تتميز بصغر حجم الكريات الحمراء ونقص صباغ شديد مع اختلاف شكل شديد

- تعداد الكريات الحمر أكثر من المتوقع بالنسبة لفقر الدم.

-كريات رمادية, مرقطة.

- حديد المصل, الفريتين طبيعيان أو مرتفعان

الفحوص التشخيصية

- رحلان الخضاب الكهربي حيث يزداد الخضاب الجنيني F وكذلك الخضاب A2, بينما ينقص أو ينعدم الخضاب الكهلي A
- اللطاخة المحيطية و بزل نقي العظم موجهان
- الدراسة المورثية بواسطة PCR و خاصة أثناء الحمل مشخصة

الإضطراب الجيني	الخضاب %A	الخضاب A2	الخضابF	خضاب آخر	المتلازمة السريرية
الحالة السوية ββαα	%98-90	% 3-2	% 3-2		لاشيء
التالاسيميا α: متوافق اللواقح			HbH (β4) Hbart(Y4)		استسقاء جنين إملاص
داء الخضاب H --/-α	70-60	5-2	5-2		فقر دم صغير الكريات ناقص الصباغ الخضاب 7-10غ/دس،جسيمات هنز
خلة التالاسيميا -α/-α αα/--	98-90	3-2	3-2		اللطاخة المحيطية ناقصة الصباغ صغيرة الحجم بدون فقر دم
الحامل الصامت -α/αα	90/98	3-2	3-2		سوي

الإضطراب الجيني	الخضاب A	الخضاب A2	الخضابF	خضاب آخر	المتلازمة السريرية
التالاسيميا βالكبرى βO--/--	0	5-2	98-95		فقرشديد-نقل دم معتمد نمو شاذ،زيادة الحديد
التالاسيميا المتوسطة تتراكب مع التالاسيميا الكبرى (هنا β-/--أو β+	20-10	متغير	80-70		الشكل متغاير اللواقحمنها %3.5<F
استمرار الخضابF	-	-	1 %00		الشكل متغاير اللواقح %20-5=F
خضاب Lepore تالاسيميا كبرى تالاسيميا صغرى	- 90-80	- منخفض	%80 حصا	خضاب ليبور %20-10 ل%10	

التالاسيميا ألفا

- تحدث بسبب خبن مورثة أو أكثر من المورثات
- Hb A2 ,HbF طبيعيان
- خضاب بارت يوجد عند الولادة فقط

- شكل آخر لـ α تالاسيميا: الخضاب سبرنغ الثابت.

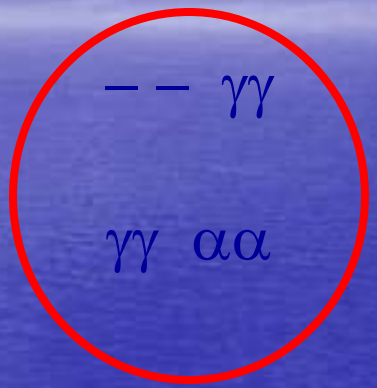
α Thalassaemia تصنيف ألفا تالاسيميا

- الحامل الصامت α α/-α
- خلة التالاسيميا (تشبه التالاسيميا الصغرى - α / -α أو -/α α
- داء الخضاب H (- α /--) يشبه التالاسيميا المتوسطة
- متلازمة الخزب الجنيني للخضاب بارتس(--/--) لايتوافق مع الحياة

Effect of α-thalassaemia on fetal red cells

MCH = 35pg
Hb F = 92%
Hb A = 8%

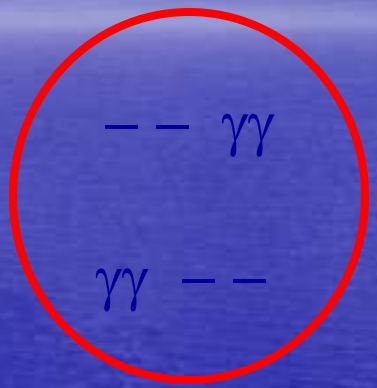
Normal



MCH = 20pg
Hb F = 89%

Hb γ_4 = 3%
Hb A = 8%

α^0 thal Trait



MCH = 20pg

Hb γ_4 = 80%

Hb $\xi_2\gamma_2$ = 10%

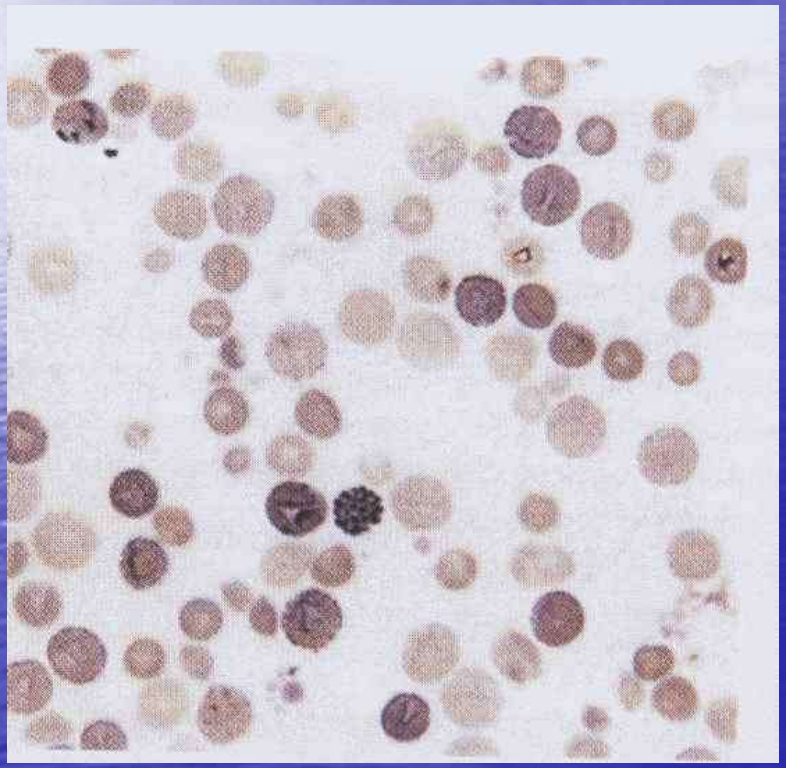
α^0 thal Major
Hb Barts Hydrops Fetalis

Alpha Thalassaemia

- Nomenclature:
  - $\alpha^+ = \alpha\ _$
  - $\alpha^0 = _\ _$
- Alpha thalassaemia carrier/homozygous

$\alpha\alpha/\alpha_$	α^+ heterozygous carrier
$\alpha\ _/\alpha\ _$	α^+ homozygous carrier
$\alpha\alpha/\ _\ _$	α^0 heterozygous carrier
$\alpha\ _/_\ _$	Haemoglobin H disease
$_\ _\ /\ _\ _$	Haemoglobin Barts Hydrops Fetalis

Diagnosis of α Thalassaemia
تشخيص ألفا تالاسيميا



- فقر دم صغير المناسب باللطاخة
- مكتنفات الخضاب Hb-H inclusions
  ****
- رحلان الخضاب & ↓HbA2 :Hb-EPG
  Hb-F in a Thal trait
- (α / b biosynthesis ratio <1)
- تحليل DNA analysis
  NB Family Studies

α تالاسيميا المكتسبة:

1- Hb-H: المرافق للاضطرابات النقوية التكاثرية:

- الابيضاض M6
- الاضطرابات النقوية التكاثرية
- MDS

2- Hb-H: يعود لطفرة في المورثة α على الصبغي 16المرافق للتأخر (التقهقر) العقلي

زيادة الخضاب Hb-A2:

- 1- فرط نشاط الدرق
- 2- زيادة الخلايا العرطلة (فقر الدم كبير الكريات)

(فقر دم بعوز B 12 -B9) أو بسبب سمي

زيادة الخضاب F

- أ- تنسج السلسلة الحمراء غير الطبيعي, (MDS...إلخ)
- ب- فرط نشاط السلسلة الحمراء: الانحلال, النزف.
  الحمل، إصلاح العوز الاغتذائي
- ج- نقص التنسجية النقوية
- ء- الانسمام الدوائي وغيره

الفحوص الكاشفة لخلة التالاسيميا β:

- 1- الفحص الأكثر دقة في تشخيصها Hb-A2
- 2- استبعاد فقر الدم بعوز الحديد مهم وضروري عند كل فقر دم صغير الكريات.
- 3- Hb-F مهم – رحلان الخضاب الكهربي.

التطـــــــور:

- حصيات مرارية
- اضطراب النمو – تقرحات بالساق
- النوب الانحلالية:

- خطرة
- تثار بإنتان، الرضوض، الحمل.
- تستمر بضعة أيام.
- قد تختلط بتثبيط النقي.

المعالجـــــة:

- حمض الفوليك
- استئصال الطحال: ليس قبل سن الخامسة خشية الإنتان
- الإنذار: حسن جداً

المعالجـــــة :

- 1- نقل الدم: لحماية المريض من الموت :
  - يجب أن يبدأ من السنة الأولى من الولادة
  - الهدف هو المحافظة على Hb>_9.5 غ/دل من أجل المحافظة على نمو وحركة معقولة للمصاب

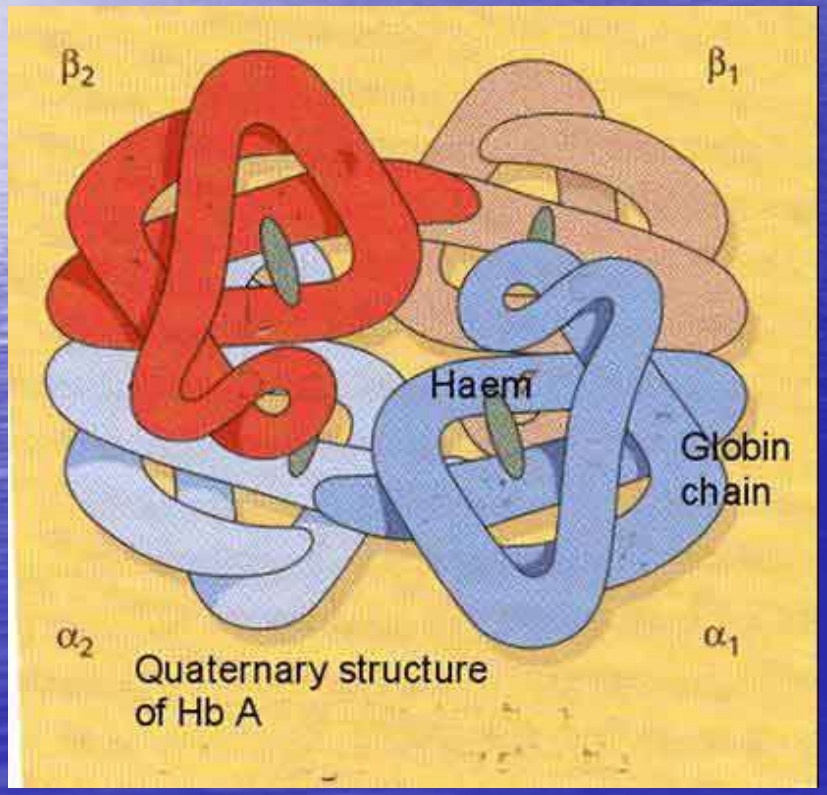
.

- 2- الديسفرال يعطى عضلياً أو وريدياً أو تحت الجلد
  - عضلياً 0,5-1غ/يومياً .
  - تحت الجلد 1-2غ تسرب بمحقنة كهربائية خلال 8-10ساعات .
- 3- معالجة ملطفة معيضة: حمض الفولي
- 4- زرع النقي.
- 5- الهندسة الوراثية.

فقر الدم المنجلي

- فقر دم انحلالي وراثي ينجم عن اعتلال الخضاب S (Hb-S)
- الانتقال: جسمي متنح, إما متماثل أو متغاير اللواقح
- الخلل: هو تبديل حمض الفلوتامك Glutamic.A بالحمض الأميني Valine في الموضع 6 من الغلوبين B
- مناطق الإصابة:
  - 5-20% من إفريقيا الغربية والوسطى
  - حوض المتوسط
  - جزيرة العرب, الهند
  - أمريكا ذوو الأصول المهاجرة

بنية الخضاب
Haemoglobin Structure



- سلسلتان من الغلوبين كل منهما مرتبطة بجزيئة هيم وحيدة متماثلتان, اثنتان منهما تشكل tetramer
- يتشكل الخضاب الطبيعي من 2α chains + another pair

The Genetic Importance of this Discovery

- من أول الأمراض المكتشفة المحددة جزيئيا
  - المثال الأول لخلل بروتيني محدد
- وراثة مندلية متنحية بسيطة simple Mendelian recessive trait.

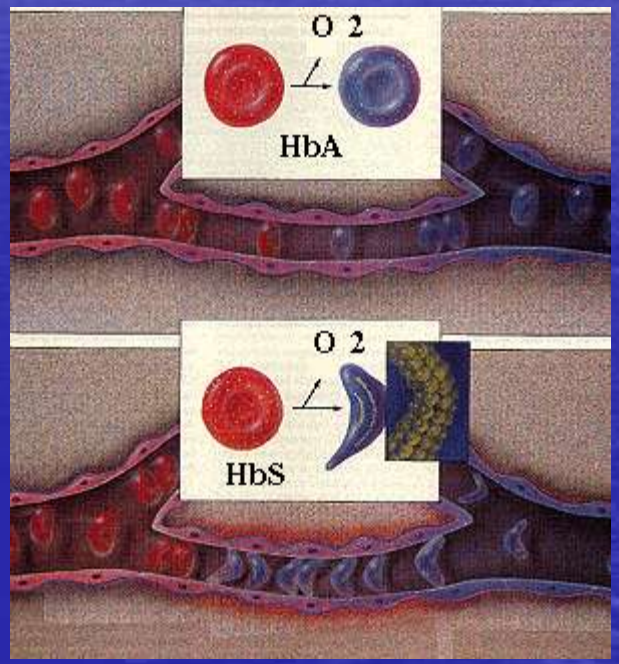
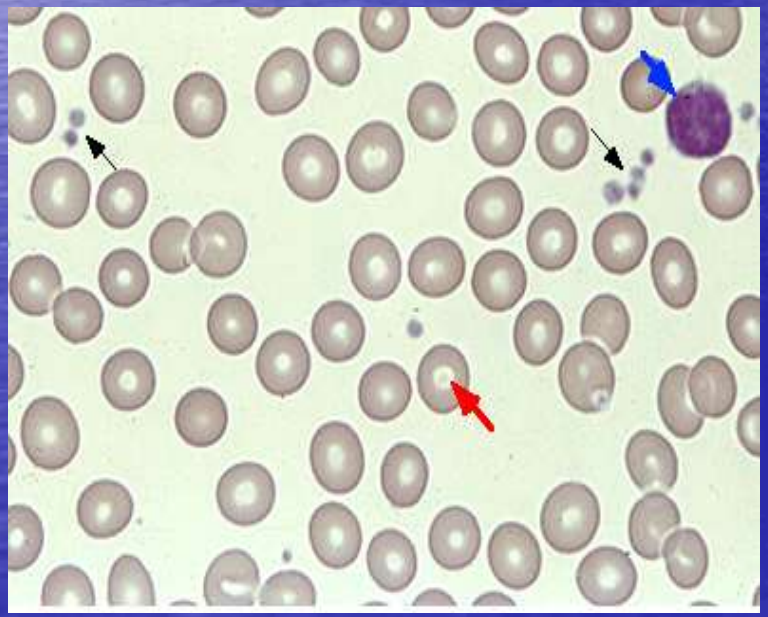
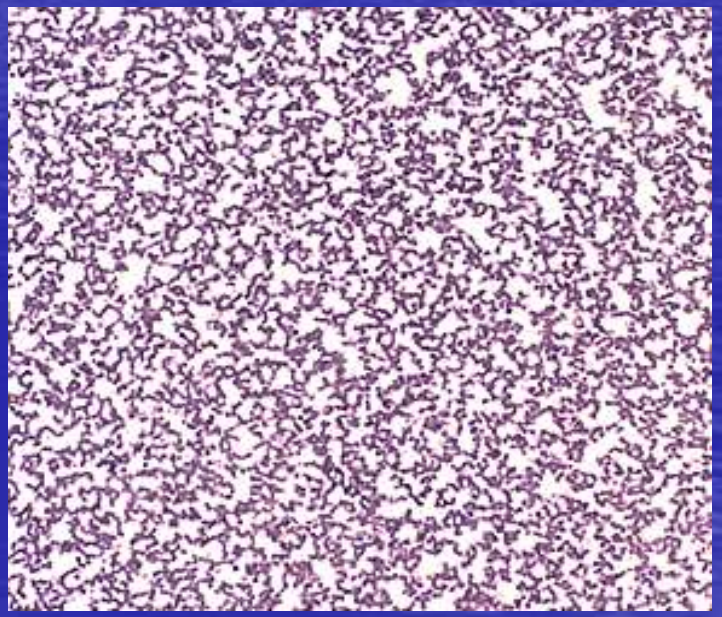


Figure 5. Normal red cells maintain their shape as they pass through the capillaries and release oxygen to the peripheral tissues (upper panel). Hemoglobin polymers form in the sickle red cells with oxygen released, causing them to deform. The deformed cells block the flow of cells and interrupt the delivery of oxygen to the tissues (lower panel).

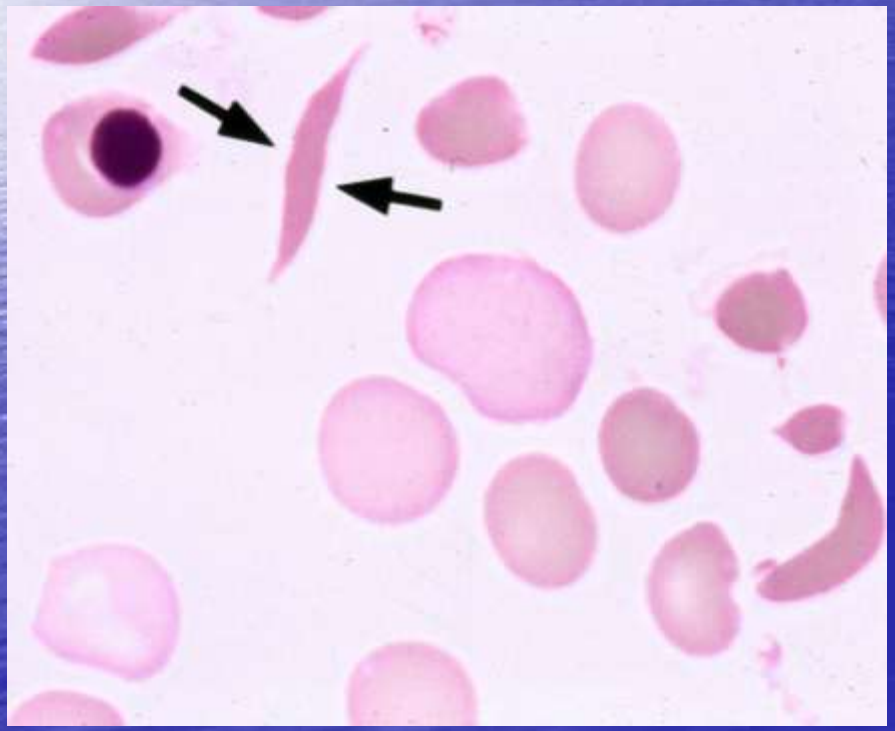
اللطاخة المحيطة Peripheral smear

- المكان الأفضل للمشاهدة
- شكل الكريات الحمرRBC morphology, البيض و صيغتها differential WBC, الصفيحات (PLT)



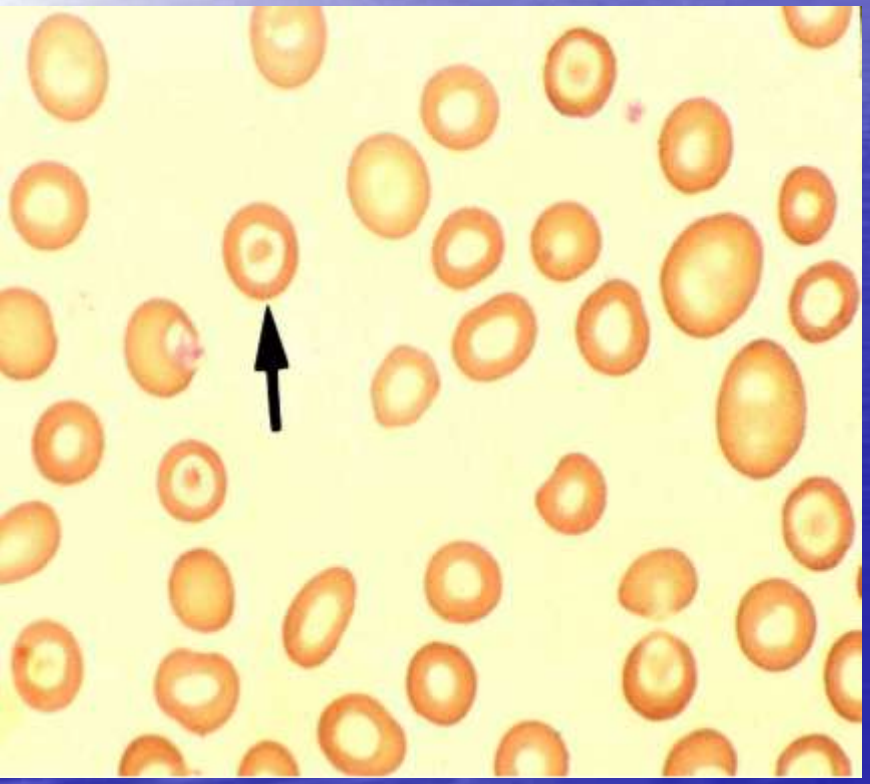


Sickle cells الخلية المنجلية



- تجمع جزيئي للخضاب Molecular aggregation of Hgb-S
- فقر الدم المنجلي SS, الخضاب SC, التالاسيميا المنجلية S- thal
- نادرا الخلة المنجلية rarely S- trait

Target cells الكريات الهدفية



- زيادة مساحة الغشاء الكريوي rIncreased redundancy of membrane
- اعتلالات الخضاب hemoglobinopathies
- التالاسيميا thalassemia
- أدواء الكبد liver disease

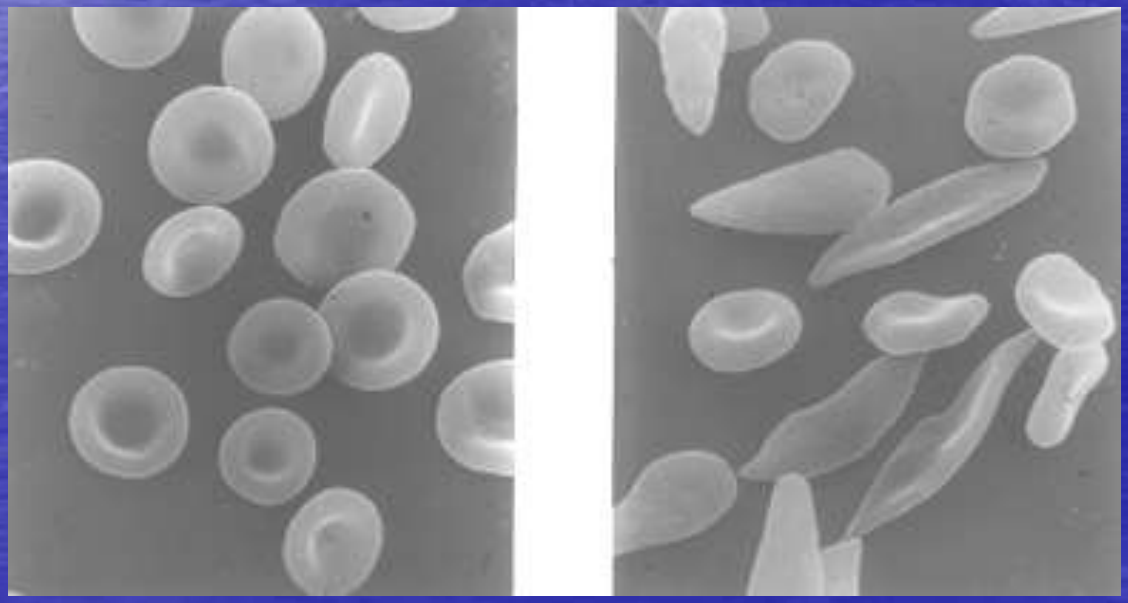
الكريات المنجلية و الهدفية

Red Blood Cells from Sickle Cell Anemia

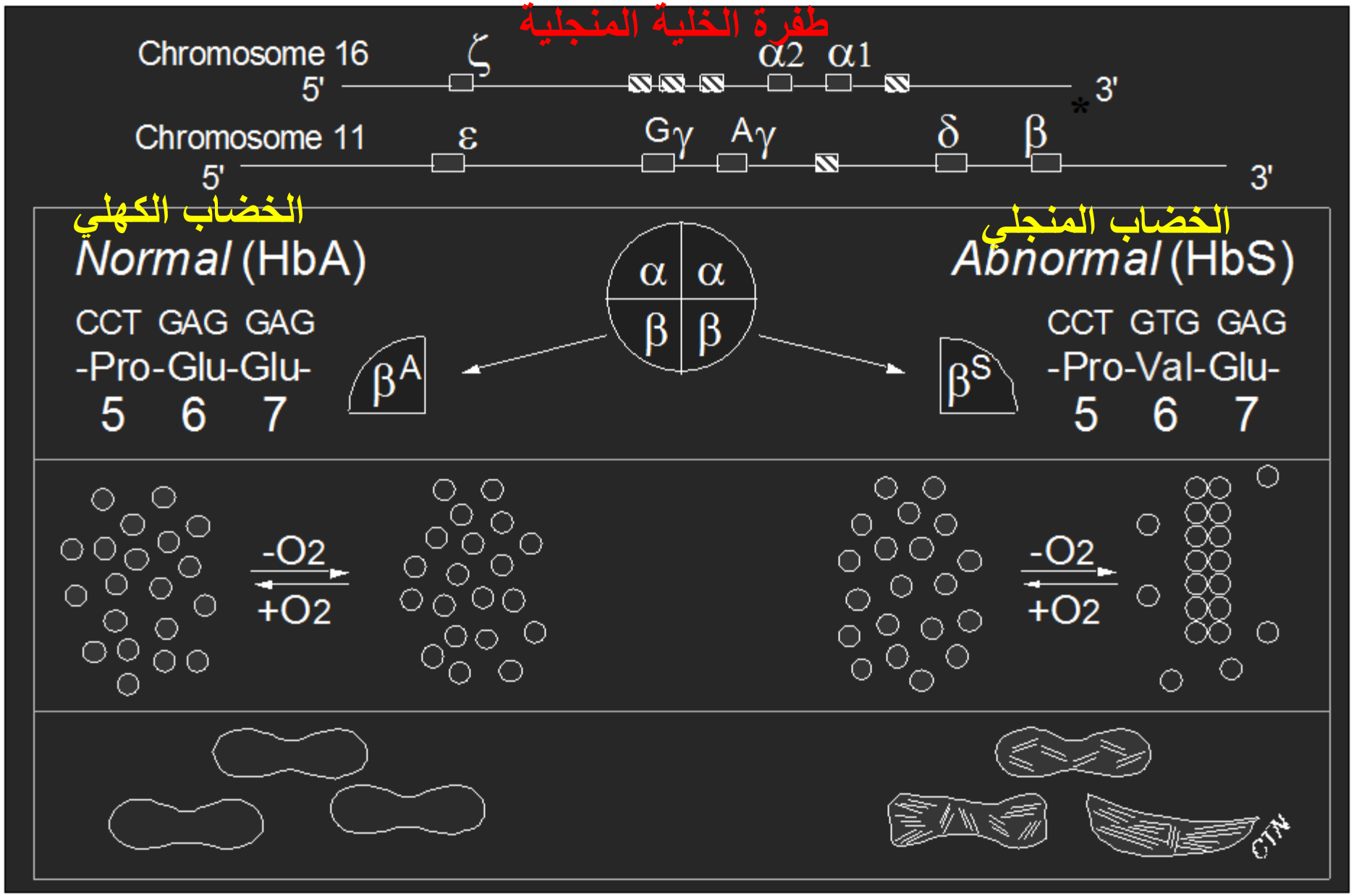
- نقص الأكسجة يؤدي إلى تكوثر الحضاب SS و بالتالي تشوه و تبدل في شكل الكرية الحمراء

OXY-STATE
حالة الأكسجة

DEOXY-STATE
حالة نقص الأكسجة



Sickle Cell Mutation



لـــــه نمطان:

- متوافق اللواقح:
  - S/S ويدعى فقر الدم المنجلي
  - يتميز بعدم وجود الخضاب الكهلي A. Hbs =90% والباقي Ab A2
- متغاير اللواقح:
  - S/A ويدعى الخلة المنجلية
  - نسبة Hbs= 40-45 %

والباقي Hb-A و Hb-F و .. إلخ

الأعراض والعلامات:

أ- في النمط متماثل اللواقح:

- تدهور الحالة العامة منذ الولادة
- تظاهرات مفصلية حموية
- فقر دم انحلالي
- النوب الألمية
- اليرقان
- تأخر النمو و البلوغ
- الاضطراب القلبي الوعائي الرئوي

حوادث الانسداد الوعائي

- السبب هو أن الخلية المنجلية مشوهة وصملة مما يؤدي إلى تمنجلها حينما تمر في الأوعية الشعرية
- مثيرات نوب التمنجل: الانتان, الحمى, التمارين الشاقة , الأخماج, الشدات العاطفية, نقص الأكسجة
- أهم تظاهراتها النوب الألمية.
- تصيب أغلب الأعضاء: الطحال, الكبد, الكلية, الشبكية ما تحت الجلد, الرئة, العظم, الدماغ, المساريقى, اضطراب المناعة

التطور

- الإنتانات المتكررة: ضمور الطحال يساعد على ظهورها ,وتعتبر السبب الرئيسي للموت عند الأطفال .
- نوب تشظي الطحال قد تؤدي لنزف داخل الطحال مهددة الحياة, تحمل إنذارا سيئا
- تقرحات الساق: نادرة (الوجه الأنسي للساق,الكاحل)
- ارتفاع التوتر الرئوي,والقلب الرئوي
- زيادة حمل الحديد

الموجودات المخبرية

- **علامات فقر دم انحلالي:**
- **اللطاخة المحيطية:** كريات منجلية,كريات حمر منواة, كريات رمادية.
- الشبكيات: حوالي 20%.
- البيليروبين اللامباشر مرتفع, وكذلك المباشر.
- رحلان الخضاب: Hb-S مرتفع, وهو الفحص المشخص.

الأعراض والعلامات

- النمط متغاير اللواقح:
- أكثر شيوعا: أكثر من 20% من سكان أفريقيا
- يكثر في العرق الأسود
- غير عرضي عمليا
- العلامات الكاشفة: بيلة دموية, احتشاء طحال, فقر دم
- العلامات المثيرة: إنتان, تجفف, حماض, تخدير, شدة, تمارين شاقة, السفر غير المكيف

- معدل الحياة لا يختلف عن الإنسان الطبيعي
- اللطاخة المحيطية: طبيعية بينما:
- اختبار التمنجل: يكون ايجابيا
- قد يتشارك مع خضاب شاذ يعزز التمنجل : Hb-D
- أو يتشارك مع خضاب شاذ يكبت التمنجل: Hb-F

- اختبار التمنجل: مزج قطرة من دم المريض مع مادة مرجعة(ميتابوسلفيت)

المعالجة

- وقائية: نقل الدم (تبديل الدم أفضل منه),
- تجنب العوامل المطلقة
- الاماهة الجيدة
- التهوية الجيدة
- زيادة الخضاب: b-F (هدروكسي يوريا)
- خالبات الحديد
- لقاح الرئويات – حمض الفولي

المعالجة

- وقائية
- علاجية
- معالجة النوبة الألمية: إماهة, أكسجة, معالجة السبب المطلق مسكنات (الحذر لأن نسبة منهم لديهم عوز G6PD)
- رفع نسبة الخضاب Hb-F
- زرع النقي والمعلجة بالهندسة الوراثية

Therapeutic Approaches for Sickle Cell Disease

استراتيجية تخفيض تكوثر الخضاب S

- Strategies to reduce hemoglobin S polymerization
  - Increase hemoglobin F زيادة الخضاب الجتيني
    - Hydroxyurea, butyrate, erythropoietin
  - Prevent sickle cell dehydration تجنب تجفاف الخلية
    - Clotrimazole, Mg^{+2} pidolate

WWW Sites of Interest

- Joint Center for Sickle Cell and Thalassemic Disorders: http://www-rics.bwh.harvard.edu/sickle/ (Overview of sickle cell disease, thalassemia and iron kinetics)
- The Sickle Cell Information Center, Emory University: http://www.emory.edu:80/PEDS/SICKLE/ (Includes PowerPoint presentations on sickle cell disease)

Table 7.2 Classification of thalassaemia*.

Clinical

Hydrops fetalis
Four gene deletion α-thalassaemia
Thalassaemia major
Transfusion dependent, homozygous
β^0-thalassaemia or other combinations of β-thalassaemia trait
Thalassaemia intermedia (non-transfusion dependent thalassaemia)
See Table 7.3

Thalassaemia minor
β^0-Thalassaemia trait
β^+-Thalassaemia trait

α^0-Thalassaemia trait
α^+-Thalassaemia trait

Genetic

Type	Haplotype	Heterozygous thalassaemia trait (minor)*	Homozygous
α-Thalassaemias†			
α^0	– –/	MCV, MCH low	Hydrops fetalis
α^+	–α/	MCV, MCH minimally reduced	As heterozygous α^0-thalassaemia† Compound heterozygote $\alpha^0\alpha^+$ (– –/–α) is haemoglobin H disease
β-Thalassaemias			
β^0		MCV, MCH low (Hb A_2 >3.5%)	Thalassaemia major (Hb F 98%, Hb A_2 2%)
β^+		MCV, MCH low (Hb A_2 >3.5%)	Thalassaemia major or intermedia (Hb F 70–80%, Hb A 10–20%, Hb A_2 variable)

α^0 = 2 α genes deleted or mutated, α^+ =one α gene deleted or mutated
*See text for the less common diseases: δβ-thalassaemia, haemoglobin Lepore and dominant β-thalassaemia trait