بسم الله الرحمن الرحيم

Pathology

﴿ وَقُل رَّبِّ أَدْخِلْنِي مُدْخَلَ صِدْقٍ وَأَخْرِجْنِي مُخْرَجَ صِدْقٍ وَاجْعَل لِّي مِن لَّدُنكَ سُلْطَانًا نَّصِيرًا ﴾

ادً شو انرمأ نم الى ئيهو ةمحر كذل نم لتآلبو

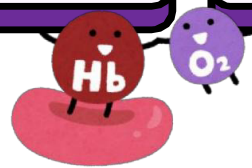
Final | Lecture 5

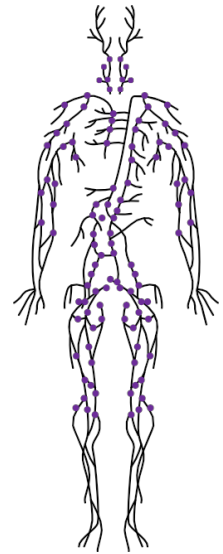
Hemoglobino-pathies

Written by: Osama Hamdan

Reviewed by: Abdulrahman Khw

فريق دوبامين العلمي - THE SCIENTIFIC TEAM OF DOPAMINE - APPROVED 0500371





Hemoglobinopathies

- **Inherited diseases** related to the **synthesis** of **hemoglobin**.

Professor Tariq Aladily
Department of Pathology
The University of Jordan
tnaladily@ju.edu.jo

الصورة تشرح الثلاسيميا (Thalassemia) — وهي مجموعة من الأمراض الوراثية تؤدي إلى نقص في إنتاج سلاسل الغلوبين (α أو β) المكوِّنة للهيموغلوبين.

👇 إليك الشرح الكامل بطريقة بسيطة

Thalassemia

ما هي الثلاسيميا؟
- هي اضطرابات وراثية موروثة (Inherited disorders).
- تسبب نقص إنتاج إحدى سلاسل الغلوبين:

α-thalassemia → إما α (ألفا) 🔷

β-thalassemia → أو β (بيتا) 🔷

الخلاصة السريعة: 🟦

المعلومة	البند
نقص تصنيع سلاسل α أو β	السبب
Microcytic hypochromic anemia	النتيجة
نوع خاص من hemolytic anemia	النوع
Autosomal recessive	الوراثة
الشرق الأوسط، أفريقيا، جنوب شرق آسيا	الأماكن الشائعة
مقاومة الملاريا	الميزة
HbA, HbA_2, HbF	الهيموغلوبين الطبيعي

- Group of inherited disorders that result in decreased production of either α/β chains.
- Amount of synthesized adult Hg is below normal resulting in microcytic hypochromic anemia.

النتيجة:
- كمية الهيموغلوبين الطبيعي (Hb) المصنّع تكون أقل من الطبيعي.
- ينتج عن ذلك أنيميا صغيرة الخلايا (microcytic) و ناقصة الصبغة (hypochromic).
→ أي كريات دم حمراء صغيرة وشاحبة.

- The deficiency in one of globin chains results in a relative increase in the other one, excessive unpaired chains will cause instability and hemolysis.

الخلل في السلاسل:
- عند نقص إنتاج سلسلة معينة (مثلاً β):
→ يحدث زيادة في السلسلة المقابلة (α).
→ هذه السلاسل الزائدة تتجمع وتدمر خلايا الدم الحمراء → انحلال دم (hemolysis).
ولهذا تُعتبر الثلاسيميا نوعًا خاصًا من الأنيميا الانحلالية (hemolytic anemia).

- It can be classified as a special type of hemolytic anemia.
- Mode of inheritance: autosomal recessive — this means there can be silent carriers with no symptoms.

نمط الوراثة (Mode of inheritance):
- Autosomal recessive → أي يجب أن تكون الجينات المصابة من كلا الأبوين.
- لذلك قد يكون بعض الأشخاص حاملين (carriers) ولا تظهر عليهم أعراض.

- Common in Middle East, Africa and South East Asia.
- Resistant to infection by malaria falciparum by an unknown mechanism.

فائدة جانبية:
- الأشخاص المصابون أو الحاملون للجين لديهم مقاومة جزئية ضد الملاريا (Plasmodium falciparum) — بآلية غير معروفة تمامًا.

- Normal Hg types in adults: HgA (≈95%), HgA2 (≈2.5%-3.5%), HgF (≈1%)
- Hemoglobin structure: HbA (2α + 2β), HbA_2 (2α + 2δ), HbF (2α + 2γ).

أنواع الهيموغلوبين الطبيعي في البالغين: 🌨️

نوع الهيموغلوبين	النسبة الطبيعية	التركيب
HbA	≈ 95%	(2α + 2β)
HbA_2	≈ 2.5–3.5%	(2α + 2δ)
HbF (fetal)	≈ 1%	(2α + 2γ)

الصورة تشرح الوراثة في α-thalassemia (الثلاسيميا الألفا) — وهي الحالة الناتجة عن نقص أو حذف في جينات السلسلة الألفا (α-globin genes).
إليك التوضيح بطريقة سهلة 👇

genetics

الخلاصة السريعة: 📘

الحالة	الجينات المحذوفة	النتيجة
Silent carrier	1	لا أعراض
Trait (mild)	2	أنيميا خفيفة
HbH disease	3	أنيميا متوسطة + نقص أكسجة
Hydrops fetalis	4	وفاة الجنين

1. عدد الجينات المسؤولة عن السلسلة α:
- السلسلة α يُشفرها جينان على كل كروموسوم 16
- يعني المجموع = 4 جينات α (2 من الأب + 2 من الأم). 👉

- α-chain is encoded by 2 genes on each copy of chromosome 16, therefore we have **4 α-chain genes** .

2. نوع الطفرات (Mutations):
- أغلب الطفرات في α-thalassemia هي حذف (deletion) لجين أو أكثر.

- Most mutations in α-thalassemia are deletion.

3. تأثير عدد الجينات المحذوفة: 📊

الحالة السريرية	النتيجة	عدد الجينات المحذوفة
Silent carrier (حامل صامت، بدون أعراض)	باقي 3 جينات تعمل	1 جين محذوف
Mild α-thalassemia trait (أنيميا خفيفة، غالبًا بدون أعراض)	نصف الإنتاج فقط	2 جينات محذوفة
Hemoglobin H disease (HbH) → تتجمع γ أو سلاسل **HbH (β_4)** الزائدة لتكوّن β سلاسل كلاهما يرتبط بالأوكسجين → **Hb Barts (γ_4)** لتكوّن بقوة ولا يطلقه بسهولة → نقص أكسجة وأعراض متوسطة إلى شديدة **(hypoxia)**	إنتاج قليل جدًا من α	3 جينات محذوفة
Hydrops fetalis → لا يوجد HbA أو HbF غير متوافق مع الحياة (الجنين يموت) → HbA_2	لا إنتاج نهائي للسلسلة α	4 جينات محذوفة

- Deletion in 1, or 2 gene(s) results in a silent carrier, **asymptomatic**.
- Deletion of 4 genes results in hydrops fetalis — it's incompatible with life due to **complete absence** of **HbA**, **HbF** and **HbA2**, because there are **no alpha chains**.
- Deletion of 3 genes results in Hemoglobin H disease (extra β- chains binds each other to a tetramer called Hg-H, extra γ- chains form Hg-Barts). Both have high affinity to oxygen.

4. آلية المرض:
- عند غياب السلاسل α، تتراكم السلاسل الأخرى (β أو γ) وتترابط لتكوين أنواع غير طبيعية من الهيموغلوبين:
  - HbH = β_4
  - Hb Barts = γ_4
- هذه الأنواع تمسك الأوكسجين بقوة شديدة → لا تطلقه إلى الأنسجة → نقص أكسجة + فقر دم.

- In the case of **deletion** of **three alpha genes**, alpha chains are still produced but in **low amount**, leading to an **excess amount** of **beta** and **gamma**, which results in **HbH** and **Hb Barts** formation. Patients with this condition show **symptoms** and **hypoxia**.

الصورة تشرح الوراثة في β-thalassemia (الثلاسيميا بيتا) — وهي اضطراب وراثي يؤدي إلى نقص أو توقف إنتاج سلسلة β-globin.
إليك الشرح الكامل بطريقة مبسطة 👇

genetics

1. عدد الجينات المسؤولة عن سلسلة β:
- كل نسخة من الكروموسوم 11 تحتوي على جين واحد للسلسلة β
- يعني في المجموع لدينا 2 جينات β-globin (واحد من كل والد).
→ لذلك أي طفرة في واحد منهما تؤثر مباشرة وتسبب أعراضًا واضحة (أكثر من α-thalassemia).

الخلاصة السريعة:

	β-thalassemia
البند	
1 على كل كروموسوم 11 (مجموع 2)	الجين المتأثر
Point mutations	نوع الطفرات
لا إنتاج للسلسلة β	β^0
إنتاج جزئي للسلسلة β	β^+
أنيميا خفيفة أو بدون أعراض	Minor
أنيميا متوسطة، أحيانًا تحتاج علاج	Intermedia
أنيميا شديدة تحتاج نقل دم دائم	Major
↓ HbA، ↑ HbA₂، ↑ HbF	في الحالات الشديدة Hb

- B-chain is encoded by a single gene on each copy of chromosome 11, therefore we have **2 β-chain genes**, which means **higher probability** for **symptoms**.
- Most mutations in β-thalassemia are point mutations -> produces **heterogeneity**.
- β^0: no production of β-chain, no HbA.
- β^+: decreased production of β-chain, less HbA.
- β/β^+:silent carrier or mild anemia (thalassemia -minor) — RBCs are **slightly smaller** and **paler** than normal, usually with **no symptoms**.
- β^+/β^+: thalassemia intermedia, more deficiency, **symptoms start** to appear.
- β^0/β^0 or β^0/β^+: thalassemia major (Cooley anemia) — **Complete absence** of **HbA** with **higher** amounts of **HbA2** and **HbF**, the latter being the dominant form.
- β^0/β^+ has **less than 5%** of **HbA**.
- **Thalassemia major** is a **lifelong anemia** requiring regular **transfusions**, in contrast to **thalassemia intermedia** which presents with a **tolerable anemia**.
- Extra α-chains remain uncoupled, causing hemolysis (more than α-thalassemia) of RBCs in spleen and erythroid precursors in bone marrow (ineffective erythropoiesis)

2. نوع الطفرات:
- أغلب الطفرات هنا ليست حذفًا (deletion) مثل الألفا،
- بل نقطة جينية (point mutations) تؤثر على:
- نسخ الجين (transcription)
- معالجة RNA
- أو ترجمة البروتين
→ وهذا يسبب تعدد الأشكال (heterogeneity) أي تنوع في شدة المرض.

4. التركيبات المحتملة وتأثيرها السريري:

التركيب الجيني	الحالة السريرية	الملاحظات
β/β^0 أو β^+/β^+	Thalassemia minor (mild)	خلايا دم صغيرة وشاحبة، عادة بدون أعراض
β^+/β^0 (أشد)	Thalassemia intermedia	أعراض متوسطة، قد لا يحتاج نقل دم دائم
β^+/β^0 أو β^0/β^0	Thalassemia major (Cooley anemia)	غياب تام لـ HbA، وارتفاع HbF وHbA₂، مرض شديد جدًا
β^0/β^0	أقل من 5% HbA	أنيميا شديدة جدًا

5. الثلاسيميا الكبرى (Thalassemia major):
- أنيميا مدى الحياة (lifelong anemia).
- تحتاج إلى نقل دم منتظم (transfusions) للبقاء على قيد الحياة.
- على عكس intermedia التي تكون أنيميا مقبولة (tolerable) بدون نقل دم دائم.

6. آلية المرض:
- بسبب نقص السلسلة β، تتراكم السلاسل α الزائدة دون شريك.
- هذه السلاسل الحرة تتجمع داخل كريات الدم الحمراء وتؤدي إلى:
- تدمير الخلايا (hemolysis) داخل الطحال ونخاع العظم.
- فشل في تكوين خلايا دم حمراء فعالة (ineffective) → erythropoiesis).
- لذلك يكون فقر الدم في β-thalassemia أشد من α-thalassemia.

الصورة تشرح المورفولوجيا (Morphology) أو الشكل المجهري لخلايا الدم في الثلاسيميا (Thalassemia)، خصوصًا الثلاسيميا الكبرى (major).
الشرح المختصر والمنظم 👇

Morphology

الوصف	العنصر
Microcytic hypochromic	نوع الأنيميا
Target cells + Basophilic stippling	الخلايا المميزة
Poikilocytosis + Nucleated RBCs	في الدم
زيادة normoblasts وتوسع العظم	في نخاع العظم
نقل دم متكرر + نقص hepcidin	السبب في زيادة الحديد
Hemosiderosis (تراكم الحديد)	النتيجة النهائية

1. نوع الأنيميا:
•Hypochromic microcytic anemia
⬅️ أي كريات دم حمراء صغيرة الحجم وناقصة الصبغة (باهتة) بسبب قلة الهيموغلوبين.

- Hypochromic microcytic anemia

🎯 2. Target cells (الخلايا الهدفية):
•هي خلايا دم حمراء فيها نقطة حمراء في وسط منطقة الشحوب (تشبه الهدف 🎯).
•نراها في الثلاسيميا ولكن أيضًا في أمراض أخرى مثل:
•Iron deficiency anemia (فقر الدم بسبب نقص الحديد)
•Sickle cell anemia (فقر الدم المنجلي)
🔷 السبب: خلل في تركيب الهيموغلوبين يجعل الغشاء غير طبيعي.

- Target cells — RBC with a **red dot in** the **center pallor area**. it's not specific to thalassemia, we can see it in any disease involving **abnormal hemoglobin** such as **iron deficiency** anemia and **sickle cell** anemia.

🔵 3. Basophilic stippling (التنقيط القاعدي):
•تظهر على شكل نقاط زرقاء صغيرة داخل كريات الدم الحمراء.
•هذه النقاط هي بقايا ريبوسومات (residual ribosomes).
•علامة على اضطراب تصنيع الهيموغلوبين.

- Basophilic stippling — **blue small dots**, which are **residual ribosomes**.

4. في الثلاسيميا الكبرى (Thalassemia major):
في الدم المحيطي (Peripheral blood) 🔷:
•Poikilocytosis → تنوع في شكل خلايا الدم الحمراء.
•Nucleated RBCs → خلايا دم حمراء ما زالت تحتوي على نواة (غير ناضجة).

- In thalassemia major:
- Peripheral blood: + poikilocytosis, nucleated RBCs

في نخاع العظم (Bone marrow):
•زيادة كبيرة في الخلايا المكوّنة للدم (normoblasts) لمحاولة تعويض الأنيميا.
•هذه الخلايا تملأ نخاع العظم بالكامل بل تتوسع إلى داخل العظم → مسببًا تشوهات عظمية (مثل انتفاخ عظام الوجه)

مع الوقت يحدث تراكم الحديد (hemosiderosis) بسبب:
1.نقل دم متكرر (repetitive transfusions)
2.زيادة امتصاص الحديد من الأمعاء بسبب انخفاض hepcidin (الذي عادة يمنع امتصاص الحديد)

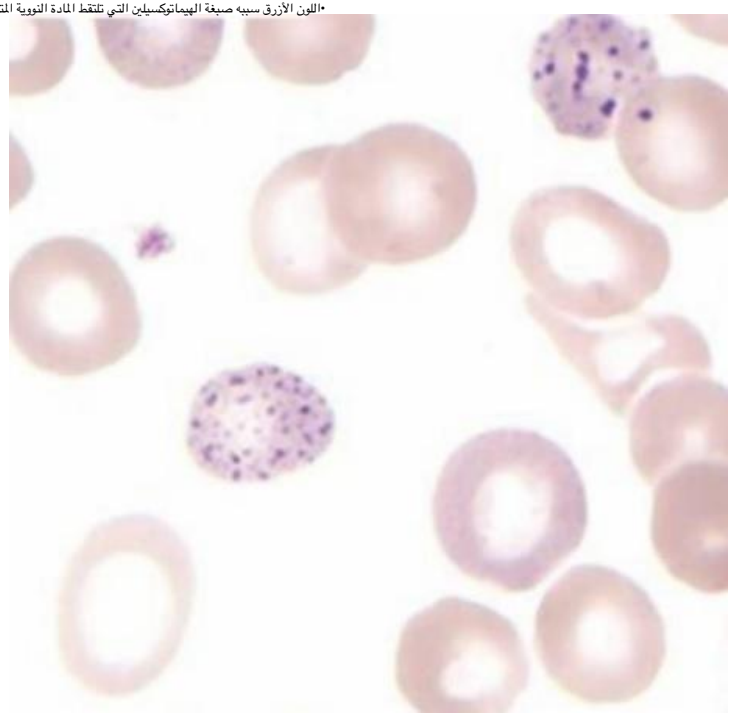
- Bone marrow: ↑↑ normoblasts, filling BM spaces and expanding into bone, hemosiderosis

- In **normal** cases the **dominant** cell type in the **bone marrow** is the **myeloid stem cell**, but due to **high levels of EPO** we see a **large number of normoblasts**.
- In addition, 1) **repetitive transfusions** and 2) **low levels** of **hepcidin** increase iron absorption in the gut, leading to **hemosiderosis**.
- EPO suppresses hepcidin.

5. تفسير زيادة الحديد (Hemosiderosis):
•في الحالة الطبيعية، خلايا نخاع العظم المهيمنة هي myeloid stem cells.
•لكن في الثلاسيميا، نقص الأوكسجين يحفز الجسم على إنتاج هرمون EPO (erythropoietin) من الكلية → يزيد إنتاج خلايا الدم.
•هذا يؤدي إلى زيادة هائلة في normoblasts.
•في الوقت نفسه، EPO يثبط hepcidin → يزيد امتصاص الحديد من الأمعاء → تراكم الحديد في الجسم.

👇 في الصورة تشوف شريحتين دم توضحان المظاهر المجهريّة (morphology) لمرض الثلاسيميا (Thalassemia)

الصورة اليسار:
Basophilic stippling of RBCs
•تبين كريات دم حمراء فيها نقاط زرقاء صغيرة داخلها.
•هذه النقاط اسمها Basophilic stippling وهي عبارة عن بقايا ريبوسومات (residual RNA/ribosomes) داخل الخلية.
•تدل على خلل في تصنيع الهيموغلوبين، ونُشاهد في:
○ Thalassemia
○ Lead poisoning (تسمم الرصاص)
○ Anemia of chronic disease
•اللون الأزرق سببه صبغة الهيماتوكسيلين التي تلتقط المادة النووية المتبقية.



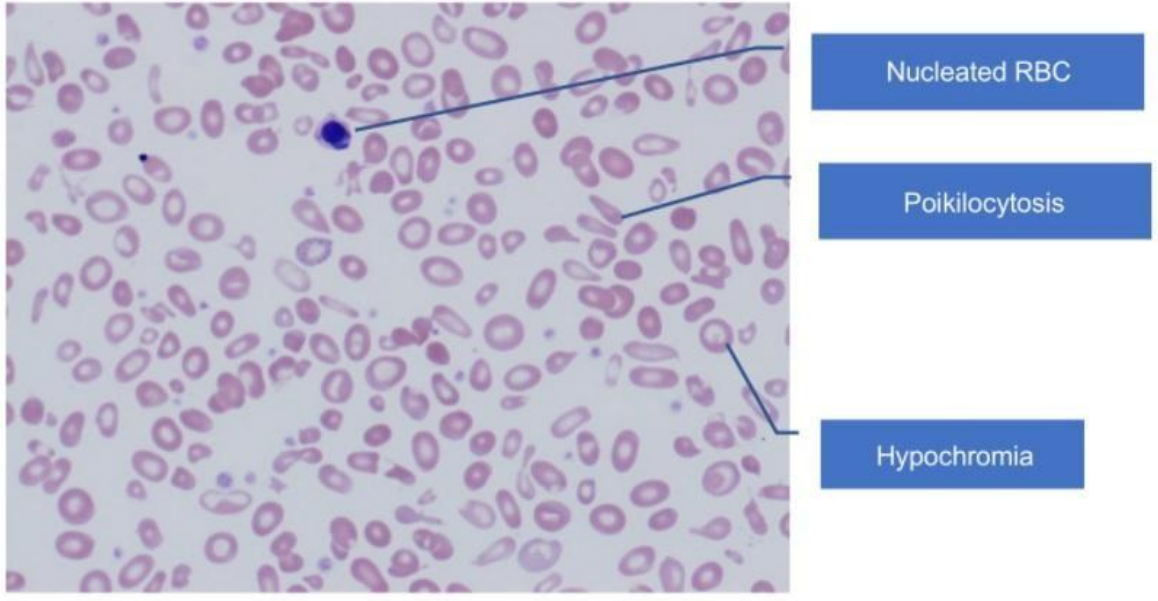
Basophilic stippling of RBCs

الصورة اليمين:
Thalassemia major blood film
هذه الصورة توضح شكل خلايا الدم الحمراء في الثلاسيميا الكبرى (major)، وهي غير طبيعية تمامًا:

1.Nucleated RBCs
كريات دم حمراء غير ناضجة ما زالت فيها نواة.
○ معناها إن نخاع العظم يفرز خلايا قبل نضجها بسبب شدة فقر الدم

2.Poikilocytosis
•اختلاف كبير في أشكال خلايا الدم الحمراء (بعضها بيضاوي، وبعضها مسطح أو غير منتظم).
•نتيجة ضعف تكوين جدار الخلية أثناء إنتاجها

3.Hypochromia
•كريات الدم الحمراء باهتة اللون مع منطقة شحوب واسعة في المنتصف.
•بسبب قلة الهيموغلوبين داخلها.
•هذا ما يسبب المظهر "الفارغ" في الوسط.



Thalassemia major blood film

النتيجة العامة:
هذه السمات الثلاث (Basophilic stippling + Hypochromia + Poikilocytosis + Nucleated RBCs)
كلها تشير إلى:
•فقر دم شديد
•نشاط مفرط في نخاع العظم
•خلل في تركيب الهيموغلوبين
وهي علامات نموذجية في الثلاسيميا الكبرى (β-thalassemia major).

👇 الصورة تشرح الأعراض السريرية (Clinical symptoms) لمرض الثلاسيميا (Thalassemia) — بنوعيها البسيط والمزمن — بشكل منظم

Clinical symptoms

- Thalassemia traits are asymptomatic, but RBCs have **slightly smaller size** and **less Hb**, **MCV ≈ 75**, normal life span, premarital test is important.
- When conducting premarital test and observing microcytic hypochromic RBCs**, iron deficiency anemia** should be **suspected first**, as it is much **more common**.
- Thalassemia major: symptoms begin after age of 6 months due to **decline** in **HbF** , patient present with persistent symptoms of anemia, growth retardation, skeletal abnormalities, hepatosplenomegaly, these symptoms are ameliorated by regular blood transfusion.
- Systemic hemochromatosis and related organ damage — such as cardiac complications and endocrine diseases — occurs in 2nd or 3rd decade of life.
- Thalassemia intermedia and HgH disease have moderate anemia, do not require regular blood transfusion.

🩸 1. Thalassemia traits (الثلاسيميا البسيطة / الحاملة):
•الشخص لا يعاني من أعراض (asymptomatic).
•لكن كريات الدم الحمراء تكون:
•أصغر من الطبيعي (microcytic)
•باهتة اللون (hypochromic)
•كمية الهيموغلوبين قليلة (low Hb)
•MCV ≈ 75 (متوسط حجم كريات الدم منخفض).
• عمر الخلية طبيعي.
•هذه الحالة تُكتشف غالبًا في فحص ما قبل الزواج (premarital test).
ملاحظة مهمة: 🔷
إذا شُوهدت كريات دم صغيرة وباهتة في الفحص،
يجب أولًا الاشتباه في فقر الدم بسبب نقص الحديد (iron deficiency anemia)،
لأنه أكثر شيوعًا من الثلاسيميا.

الخلاصة السريعة: 📘

النوع	الأعراض	الحاجة لنقل دم	الملاحظات
Trait (carrier)	بدون أعراض	❌ لا	اكتشافها بالفحص فقط
Intermedia / HbH	فقر دم متوسط	أحيانًا	لا يحتاج علاج دائم
Major	فقر دم شديد + تضخم كبد/طحال + تشوهات	✅ نعم بانتظام	تبدأ الأعراض بعد 6 أشهر
المضاعفات	تراكم الحديد → فشل قلبي وكبدي	—	بسبب نقل الدم المتكرر

👶 2. Thalassemia major (الثلاسيميا الكبرى):
•تبدأ الأعراض بعد 6 أشهر من الولادة
لأن الطفل في البداية يعتمد على HbF (hemoglobin fetal)،
ويبعد 6 أشهر ينخفض HbF ويظهر العجز في HbA.
الأعراض:
•فقر دم شديد مزمن (persistent anemia)
•تباطؤ النمو (growth retardation)
•تشوهات عظمية (بسبب توسع نخاع العظم لإنتاج خلايا الدم)
•تضخم الكبد والطحال (hepatosplenomegaly)
•تتحسن الحالة مؤقتًا بنقل الدم المنتظم (regular blood transfusion)

❤️ 3. Systemic hemochromatosis (تراكم الحديد في الجسم):
•بسبب نقل الدم المتكرر وزيادة امتصاص الحديد.
•يسبب تلف الأعضاء مثل:
•القلب → قصور قلبي (cardiac complications)
•الكبد → تليف (cirrhosis)
•الغدد الصماء → أمراض هرمونية (endocrine diseases).
•تظهر هذه المضاعفات عادة في العقد الثاني أو الثالث من العمر.

⚖️ 4. Thalassemia intermedia و HbH disease:
•فقر دم متوسط الشدة (moderate anemia).
•لا تحتاج إلى نقل دم دائم، فقط في الحالات الشديدة.

👇 الصورة تشرح تشخيص الثلاسيميا (Diagnosis of Thalassemia) بشكل مرتب وواضح

Diagnosis

🧪 1. Hemoglobin electrophoresis (الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين):
• هو الفحص الأساسي لتشخيص أنواع الثلاسيميا.
• يحدد:
• أنواع الهيموغلوبين الموجودة في كريات الدم الحمراء (HbA, HbA2, HbF...).
• نسبها المئوية في الدم.

- Hemoglobin electrophoresis test shows what **type** of **Hb** in **RBCs** and their **percentages**.
- In all types of β-thal, there is increase in HgA2 (**more than 3.5%** in **all** forms of the disease — **carrier**, **intermedia** and **major**) and HgF percentages
- In β-thal major, HgA is absent or markedly decreased
- In HgH disease, HgH and Hg Barts bands appear along with **decreased HbA.**
- In α-thal carrier and minor, no abnormality is found on electrophoresis because of **decreased production** of **alpha chains** in **all types** of **hemoglobin** . Genetic testing is available.
- In **hypochromic microcytic anemia** with **low MCV**, we **first examine iron** levels:
  - If **iron** is **decreased**, it is **iron deficiency anemia**.
  - If **iron** is **increased**, perform **hemoglobin electrophoresis**:
    - If **HbA2 increased**, it suggests **beta thalassemia**.
    - If **HbA2** is **normal**, it suggests **alpha thalassemia** (potentially).

الخلاصة السريعة: 📘

الحالة	HbA	HbA2	HbF	ملاحظات
Beta-thal minor	طبيعي أو ↓ قليل	↑ أكثر من 3.5٪	↑ بسيط	خفيف
Beta-thal major	↓ غائب أو جدًا	↑↑	↑↑	شديد
Alpha-thal	↓ في جميع الأنواع	طبيعي	طبيعي	الرحلان طبيعي
HbH disease	↓	—	—	يظهر HbH وHb Barts

2. في جميع أنواع β-thalassemia (بيتا):
• يوجد ارتفاع في HbA2 بنسبة أكثر من 3.5٪.
• وأيضًا ارتفاع في HbF (fetal hemoglobin).
• يحدث هذا في كل الأشكال:
➤ carrier (الحامل)
➤ intermedia (المتوسطة)
➤ major (الكبرى)

3. في β-thalassemia major:
• يكون غائب أو منخفض جدًا (الطبيعي) HbA.
• لأن الجسم لا يستطيع تصنيع سلاسل β اللازمة لتكوين HbA.

4. في HbH disease (نوع من α-thalassemia):
• تظهر نطاقات خاصة في الرحلان لهيموغلوبين:
○ HbH (ناتج عن ارتباط 4 سلاسل β)
○ Hb Barts (ناتج عن ارتباط 4 سلاسل γ)
• ويكون HbA منخفض.

5. في α-thalassemia (ألفا):
• عادة الرحلان الكهربائي طبيعي، لأن النقص في α-chain يؤثر على كل أنواع الهيموغلوبين بالتساوي.
• لذلك لا يظهر خلل واضح.
• يتم تأكيد الحالة فقط بواسطة التحليل الجيني (Genetic testing).

6. خوارزمية التشخيص (عند فقر دم صغير ناقص الصبغة Microcytic Hypochromic):
1أولًا افحص الحديد (iron):
○ 🔻 إذا كان منخفض → فقر دم بنقص الحديد.
○ 🔺 إذا كان مرتفع → فكر في الثلاسيميا.
3بعدها اعمل فحص Hemoglobin electrophoresis:
إذا كان HbA2 مرتفع → Beta thalassemia.
إذا كان HbA2 طبيعي → Alpha thalassemia (محتمل).

👇 الصورة تشرح فقر الدم المنجلي (Sickle Cell Anemia) بطريقة مبسطة

🩸 ما هو فقر الدم المنجلي؟

هو أكثر أنواع فقر الدم الانحلالي الوراثي شيوعًا في العالم.

ينتج عن طفرة في الجين المسؤول عن السلسلة β في الهيموغلوبين (جزء من HbA الطبيعي).

Sickle cell anemia

- Most common familial hemolytic anemia worldwide
- Common in Africa, Middle East, Saudi Arabia, African Americans
- Resistant to malaria falciparum infection by an unknown mechanism.
- Mode of inheritance: autosomal co-dominance — each allele contributes to the phenotype, so the RBC contain **both HbS** and **HbA** in **heterozygous**.
- Caused by single amino acid substitution - glutamic acid (hydrophilic) → valine (hydrophobic) in β-chain at 6th amino acid position.
- In sickle cell disease (homozygous), Hg electrophoresis shows HgS and absent HgA
- In sickle cell carrier (heterozygous), Hg electrophoresis shows both HgA and HgS bands with **no symptoms.**

الانتشار:

- منتشر في:
  - أفريقيا
  - الشرق الأوسط
  - السعودية
  - الأمريكيين الأفارقة
- الحامل للمرض (carrier) يقاوم الإصابة بملاريا الفالسيبارُم (malaria falciparum)، لكن السبب غير معروف تمامًا

الوراثة (Mode of inheritance):

- Autosomal co-dominant

أي أن الجينين يعملان معًا في الظهور:

- إذا كان الشخص heterozygous (حامل) → ينتج HbA و HbS معًا.
- إذا كان homozygous (مريض) → ينتج فقط HbS (الهيموغلوبين المنجلي).

سبب المرض (Cause):

- ناتج عن استبدال حمض أميني واحد في سلسلة β من الهيموغلوبين:
  - Glutamic acid (محب للماء، hydrophilic)
  - يُستبدل بـ Valine (كاره للماء، hydrophobic)
  - في الموضع السادس (6th amino acid) من سلسلة بيتا.
- هذا التغيير يجعل HbS يتكتل ويتصلب عند نقص الأوكسجين → تشوه شكل خلايا الدم إلى منجل (sickle shape).

⚠️ الخلاصة:

- **Sickle cell disease (HbSS)** → مريض فعلي، لديه فقر دم انحلالي حاد.
- **Sickle cell trait (HbAS)** → حامل فقط، لا يعاني من أعراض، لكن ينقل الجين.
- الطفرة: **Glutamic acid → Valine** في عند الموضع السادس **β-chain**.
- **المرض ينتقل بالوراثة المشتركة (co-dominant).**
- **الحامل للمرض مقاوم للملاريا.**

🔬 التحليل الكهربائي للهيموغلوبين (Hemoglobin electrophoresis):

الحالة	النتيجة في التحليل	الملاحظات
Sickle cell disease (homozygous)	فقط HbS موجود، HbA غائب	تظهر الأعراض الشديدة
Sickle cell trait (heterozygous)	يوجد HbA + HbS	لا تظهر أعراض عادة

👇 الصورة تشرح آلية حدوث فقر الدم المنجلي (Pathogenesis of Sickle Cell Anemia) بطريقة واضحة

Pathogenesis

1. ما الذي يحدث داخل كريات الدم؟
- في الظروف قليلة الأوكسجين (deoxygenated case):
الهيموغلوبين المنجلي (HbS) يبدأ بالتجمع على شكل خيوط طويلة (polymerization) داخل كريات الدم الحمراء.
→ هذا يسبب تشوه شكل الخلية إلى شكل منجل.

- In deoxygentated case, HgS tends to polymerize in a longitudinal pattern, distorting cell shape and creating sickle shape

2. هل يمكن عودة الخلايا إلى شكلها الطبيعي؟
- نعم، عندما تعود الأوكسجة (re-oxygenation) يمكن أن:
  - ترجع الخلية مؤقتًا إلى شكلها الطبيعي.
- لكن مع تكرار نوبات النقص بالأوكسجين:
  - يتلف غشاء الخلية (cell membrane damage)
  - وتصبح الخلية دائمة التشوه (permanently sickled).
  - هذه الخلايا تتكسر بسرعة (hemolysis) وتسد الأوعية الدموية (vaso-occlusion).

- The change is reversible by re-oxygenation, however, with repeated sicklings, cell membrane is damaged and the RBC is shrunken permanently with a sickle shape

- The presence of normal HgA (carrier) and increased HgF (newborn) inhibits HgS polymerization (**inhibitors** of sickling)

3. ما العوامل التي تمنع التشوه (Inhibitors of sickling):
- وجود HbA طبيعي (عند الحامل heterozygous) → يمنع تجمع HbS.
- وجود HbF (عند الأطفال حديثي الولادة) → يقلل التجمع أيضًا.
لذلك الأطفال لا تظهر عليهم الأعراض إلا بعد 6 أشهر من الولادة (عندما يقل HbF).

- Increased HgS concentration inside RBC promotes sickling (dehydration, acidosis due to **infection**), while decreased HgS concentration prevents sickling (the presence of additional α-thalassemia) this is mainly because of the **lower level** of **alpha chains** and thus **less HbS** formation, **decreasing sickling.**

4. العوامل التي تزيد التشوه (Promote sickling):
- زيادة تركيز HbS داخل الخلية، مثلًا في:
  - الجفاف (dehydration)
  - الحماض (acidosis)
  - العدوى (infection)
كلها تقلل الأوكسجين وتزيد تجمع HbS → تزيد تشوه الخلايا.

5. العوامل التي تقلل التشوه (Decrease sickling):
- انخفاض تركيز HbS داخل الخلية يقلل التشوه.
- مثلًا في وجود ألفا-ثلاسيميا إضافية:
  - هناك نقص في سلاسل الألفا → فيتكون HbS أقل → يقل حدوث التشوه.

🧠 الخلاصة:

النتيجة	التأثير على HbS	الحالة
تشوه الخلايا	يزيد تجمع HbS	نقص الأوكسجين
يقل التشوه	يمنع التجمع	وجود HbA أو HbF
نوبات انسداد الأوعية	يزيد التشوه	الجفاف / الحماض / العدوى
يقل التشوه	يقل HbS	وجود α-thalassemia

👇 هذه الشريحة تشرح الآلية المرضية (Pathogenesis) في فقر الدم المنجلي (Sickle Cell Anemia)

Pathogenesis

1. مرور خلايا الدم المنجلية في الأوعية:
•خلايا الدم الحمراء الطبيعية مرنة deformable، فتمر بسهولة داخل الشعيرات الدموية الدقيقة.
•أما الخلايا المنجلية (sickle-shaped RBCs) فهي صلبة وغير مرنة.
➜ لذلك تأخذ وقتًا أطول لعبور الأوعية الصغيرة أو تتوقف داخلها.
➜ هذا يؤدي إلى انسداد الشعيرات الدموية (vaso-occlusion) ونقص التروية الدموية للأنسجة

- Sickle-shaped RBCs take a longer time to pass through capillaries, non deformable.
- Removed by macrophages in spleen (extravascular hemolysis).
- Also adhere to endothelial cells, may create a thrombus which is the **most dangerous complication** of the disease.

2. تدميرها في الطحال (Hemolysis):
•عندما تمر هذه الخلايا المشوهة عبر الطحال، يتعرف عليها الجهاز المناعي بأنها غير طبيعية.
•يتم ابتلاعها وتدميرها بواسطة البلاعم (macrophages) داخل الطحال.
➜ هذه العملية تُسمّى Extravascular hemolysis (تحلل خارج الأوعية).
➜ ينتج عنها فقر دم انحلالي (hemolytic anemia)

3. أخطر مضاعفة – التجلطات (Thrombosis):
•الخلايا المنجلية تلتصق ببطانة الأوعية (endothelial cells)
➜ هذا الالتصاق يسبب تجمع خلايا الدم وتكون خثرة (thrombus).
•هذه الخثرات تمنع تدفق الدم إلى الأعضاء (مثل الطحال، الدماغ، الرئتين، العظام).
➜ وهي أخطر مضاعفة في المرض وتؤدي إلى:
•نوبات ألم حادة (painful vaso-occlusive crisis)
•نخر الأنسجة
•سكتات دماغية أو رئوية

🧠 الخلاصة السريعة:

المرحلة	الحدث	النتيجة
خلايا منجلية تمر ببطء في الشعيرات	غير مرنة	انسداد الأوعية
الطحال يدمر الخلايا	Extravascular hemolysis	فقر دم انحلالي
التصاق بالخلايا البطانية	تخثر الدم	أخطر مضاعفات المرض

👇 الصورة تشرح الأعراض السريرية (Clinical features) لمرض فقر الدم المنجلي (Sickle Cell Anemia)

Clinical features

1. فقر دم انحلالي مزمن (Chronic hemolytic anemia):
- المرض مزمن من نوع متوسط إلى شديد بسبب تكسير كريات الدم المنجلية باستمرار.
- تظهر أعراض مثل:
  - تضخم الكبد والطحال (Hepatosplenomegaly)
  - قصر القامة (Short stature)
  - تشوهات في الوجه (Abnormal facial bones) بسبب فرط نشاط نخاع العظم.
- الأعراض تبدأ بعد عمر 6 أشهر (عندما يقل HbF).
- تسوء الحالة فجأة أحيانًا بسبب العدوى (infection) التي تحفّز الانحلال أو نوبات الانسداد.

الخلاصة السريعة: 🧠

النتيجة	السبب	العرض
شحوب وتعب مزمن	انحلال كريات الدم	فقر الدم المزمن
ألم شديد واحتشاء	خلايا منجلية تسد الشعيرات	نوبات انسداد الأوعية
تورم وتشوه	انسداد عظام صغيرة	متلازمة اليد والقدم
أخطر مضاعفة تؤدي للوفاة	احتشاء رئوي / قلبي	متلازمة الصدر الحادة
فقدان مناعة ضد البكتيريا	احتشاء متكرر	تليف الطحال

- Chronic moderate-severe hemolytic anemia, manifesting as hepatosplenomegaly, short stature, abnormal faces after the age of 6-months (dependent on fraction of sickled cells). The chronic course is interrupted by repeated sudden attacks of worsening anemia, often due to **infection**.

2. نوبات انسداد الأوعية (Vaso-occlusive crisis):
- سببها انسداد الأوعية الدموية بالخلايا المنجلية مما يسبب:
  - نقص التروية (ischemia)
  - واحتشاء الأعضاء (infarction).
- تزداد عند:
  - العدوى (infection)
  - الالتهاب
  - الجفاف (dehydration)
  - الحماض (acidosis)
- النتيجة → نوبات ألم حادة جدًا (painful crises).

- Vaso-occlusive crisis (independent on fraction of sickled cells), results in organ infarction. Commonly associated with systemic infection, inflammation, dehydration and acidosis.

3. متلازمة اليد والقدم (Hand-foot syndrome):
- بسبب تكرار انسداد الأوعية الدموية الصغيرة في عظام اليدين والقدمين.
- يسبب:
  - تورم مؤلم جدًا (painful swelling)
  - تشوه الأصابع (deformities of digits)
- وهي من أكثر الأعراض شيوعًا في الأطفال.

- Hand-foot syndrome: Repeated infarctions in the **small bones** of the **hands** and **feet** cause **painful** swelling and **deformities** of the digits. It is **very common**.

4. متلازمة الصدر الحادة (Acute chest syndrome)
- تحدث عندما يصيب الاحتشاء القلب أو الرئتين أو العظام داخل الصدر.
- تسبب:
  - ألم صدري شديد جدًا
  - صعوبة تنفس
  - نقص الأوكسجين
- وهي السبب الرئيسي للوفاة في مرضى فقر الدم المنجلي.

- acute chest syndrome involves infarction in the **heart**, **lungs** and **bones** in the **chest** with **severe pain**, and is the **main cause of death** between sickle patients.

5. مضاعفات أخرى (Other complications):
- السكتة الدماغية (Stroke)
- احتشاء عضلة القلب (Myocardial infarction)
- اعتلال الشبكية (Retinopathy)
- تليف الطحال (Autosplenectomy) بسبب تكرار احتشاء الطحال → تليفه → اختفاؤه وظيفيًا.

- Other complications include stroke, myocardial infarction, retinopathy, autosplenectomy due to **repeated splenic infarction** leading to **fibrosis**.

👇 هذه الشريحة تشرح بعض المضاعفات السريرية (Clinical features) المهمة في فقر الدم المنجلي (Sickle Cell Disease)

Clinical features

- Aplastic-crisis: shutdown of the BM due to infarction, infection by Parvovirus B19, causing worsening anemia, self-limited
- Paravovirus B19 is a mild virus in healthy individuals, but in patients with sickle cell disease and thalassemia major, it infects normoblasts in the bone marrow, causing temporary cessation of erythropoiesis. The condition resolves on its own, but blood transfusion may be required.
- Susceptibility for encapsulated bacteria due to functional asplenia: pneumococcus, salmonella (causing osteomyelitis).
- Sickle cell carrier: asymptomatic

🚀 1. Aplastic crisis (أزمة توقف نخاع العظم):
• تحدث عندما يتوقف نخاع العظم (Bone marrow) مؤقتًا عن إنتاج خلايا دم جديدة.
• السبب:
• احتشاء (infarction) في نخاع العظم.
• أو عدوى بفيروس Parvovirus B19.
• النتيجة:
➜ انخفاض شديد في كريات الدم الحمراء → تفاقم فقر الدم.
➜ الحالة عادة مؤقتة (self-limited)، لكنها قد تتطلب نقل دم حتى يتعافى النخاع

2. عدوى فيروس Parvovirus B19:
• عند الأشخاص الأصحاء يسبب مرضًا خفيفًا جدًا.
• لكن في مرضى فقر الدم المنجلي أو الثلاسيميا:
○ يصيب الخلايا المكوّنة للدم (normoblasts) في النخاع.
○ يوقف مؤقتًا إنتاج كريات الدم (temporary cessation of erythropoiesis).
• تتحسن الحالة تلقائيًا، لكن أحيانًا يحتاج المريض إلى نقل دم (blood transfusion) مؤقت.

3. القابلية للعدوى بالبكتيريا المغلّفة (Encapsulated bacteria):
• لأن المرضى يفقدون وظيفة الطحال (functional asplenia) بسبب تكرار الاحتشاءات.
• هذا يجعلهم أكثر عرضة للإصابة بـ:
• Pneumococcus → يسبب التهابات رئوية خطيرة.
• Salmonella → تسبب التهاب العظم (Osteomyelitis).

4. الحامل لصفة الخلية المنجلية (Sickle cell carrier):
• يكون غير عرضي (asymptomatic).
• أي لا تظهر عليه أعراض المرض لأن لديه كمية كافية من HbA تمنع التشوه.

🧠 الخلاصة السريعة:

الحالة	السبب	النتيجة
Aplastic crisis	توقف نخاع العظم أو عدوى Parvovirus B19	فقر دم حاد مؤقت
عدوى Parvovirus B19	إصابة خلايا النخاع	توقف مؤقت لتكوين الكريات الحمراء
قابلية العدوى	فقدان وظيفة الطحال	عدوى بـ Pneumococcus و Salmonella
الحامل للصفة	وجود HbA كافٍ	بدون أعراض

👇 هذه الشريحة تشرح الفحوصات المخبرية (Laboratory findings) في فقر الدم المنجلي (Sickle Cell Anemia)

Laboratory findings

1. الفحص الروتيني للدم (Routine blood smear):
- يُظهر:
  - خلايا منجلية الشكل (Sickle cells) ➜ طويلة ومنحنية كالهلال.
  - خلايا هدف (Target cells) ➜ خلايا فيها نقطة حمراء في المركز مثل شكل الهدف 🎯.
- هذه الأشكال تدل على وجود خلل في الهيموغلوبين (HbS).

- Routine blood smear: presence of sickle cells, target cells

2. اختبار التمنجل (Sickling test):
- يتم إضافة مادة تقلل الأوكسجين (hypoxic agent) إلى كريات الدم الحمراء.
- عند المرضى بـ HbS → تتحول الخلايا إلى الشكل المنجلي.
- هذا الاختبار يؤكد وجود HbS لكنه لا يميز بين الحامل والمصاب الكامل.

- Sickling test: adding hypoxic agent to RBCs promote sickling

3. ⚡ الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين (Hemoglobin electrophoresis):
- 🔷 هذا هو الاختبار التشخيصي الحاسم (Definitive diagnostic test).
- يحدد أنواع الهيموغلوبين الموجودة في الدم ونسبها

- Hemoglobin electrophoresis is the **definitive diagnostic test.** It can detect both carriers and patients with HbS disease.
  - In **carriers (sickle cell trait)**, two bands are seen —**HbA** and **HbS**.
  - In **HbS disease (sickle cell anemia)**, only the **HbS band** is present, with small amounts of **HbA_2** and **HbF**.

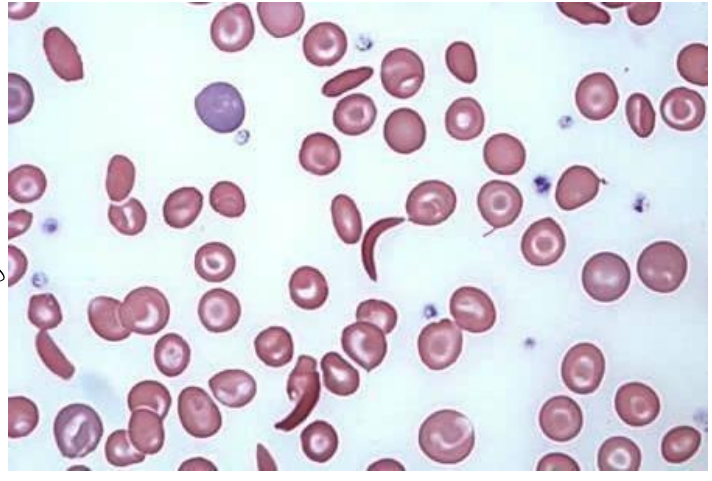
- In sickle cell trait, Blood smear is normal

النتائج	الحالة
يظهر شريطان (bands): HbA وHbS	الحامل للصفة (Sickle cell trait)
يظهر فقط HbS مع كميات صغيرة من HbA و HbF	المريض بالمرض الكامل (Sickle cell disease)

🧠 HbA = الهيموغلوبين الطبيعي
HbS = الهيموغلوبين المنجلي (المتحور)
HbF = الجنيني (Fetal Hb)

4. 🩸 في الحامل للصفة (Trait):
- تكون نتائج **الفحص الدموي (Blood smear) طبيعية** لأن التمنجل لا يحدث إلا في نقص الأوكسجين الشديد.

في الصورة أسفل الشريحة:
يمكنك رؤية:
- خلايا منجلية الشكل (Sickle cells).
- خلايا هدف (Target cells).
- شكل الخلايا مختلف عن الطبيعي بسبب الطفرة في الهيموغلوبين



🧠 الخلاصة السريعة:

الفحص	النتيجة في المريض	النتيجة في الحامل
Blood smear	خلايا منجلية + خلايا هدف	طبيعي
Sickling test	إيجابي	إيجابي أحيانًا
Electrophoresis	HbS (± HbF, HbA_2) فقط HbA + HbS	

Pathology Quiz 5

For any feedback, scan the code or click on it.

Corrections from previous versions:

Versions	Slide # and Place of Error	Before Correction	After Correction
V0 → V1			Quiz fixed
V1 → V2			