فقر الدم اللاتنسجي:
دراسة استرجاعية حول 11 حالة، و حالة واحدة من نقص تنسج النخاع العظمي

هـ. زهيري، إ. أكوني، ن. بنعجيبة، م. الشباب، ع. بابا خويا، م. ركاين
مصلحة طب الأطفال، المستشفى الجامعي، وجدة.

مقدمة:

فقر الدم اللاتنسجي هو مرض نادر، ميزته الأساسية ضرر في الجهاز المسؤول عن تكوين مركبات الدم الثلاثة.

في معظم الحالات لا يوجد أي عامل يفسر هدا المرض، نتكلم في هذه الحالة عن فقر اللاتنسجي بدون سبب، أو يكون تدمير خلايا النخاع بسبب مكتسب أو من قبل جهاز المناعة.[1]

سنسلط الضوء في دراستنا على فقر الدم اللاتنسجي بأسبابه المختلفة، لدى جيع المرضى المصابين بهذا الداء، والدين يتابعون علاجهم في مصلحة الأطفال في مستشفى محمد السادس بوجدة.

المواد والطرق:

بهدف تقييم تجربة العناية بالمرضى المصابين بهذا الداء، داخل مصلحة طب الأطفال بالمستشفى الجامعي بوجدة، أنجزنا دراسة استرجاعية على إحدى عشرة حالة من فقر الدم اللاتسجي وحالة واحدة من نقص تنسج النخاع العظمي على مدة ثلاث سنوات وتسعة أشهر، من يوليوز 2014 إلى أكتوبر 2018.

لإنجاز الدراسة استعملنا ورقة استغلال (fiche d'exploitation) فتطرقنا من خلالها إلى دراسة كل من المعطيات الإبيديميولوجية، التشخيصية (السريرية وغير السريرية) والعلاجية.

النتائج:

تمت الدراسة على إحدى عشرة حالة من فقر الدم اللاتسجي وحالة واحدة من نقص تنسج النخاع العظمي. يتراوح سن المرضى بين سنتين إلى ستة عشرة سنة. غالبية المرضى من الإناث، فقد أصاب المرض سبع اناث من مرضانا وستة ذكور.

وجدنا في بحثنا فقر الدم فانكوني عند خمس حالات، فقر الدم اللاتنسجي بدون سبب عند خمس حالات، وحاة واحدة من تصخر العظم، أما حالة نقص تنسج النخاع العظمي فقد وجدت لدى مصاب بخلل التقرن الخلقي. التحاليل النخاعية أكدت المرض عند جميع الحالات.

- **فانكوني وفقر الدم اللاتنسجي بدون سبب:**

جل المرضى اللذين شملتهم دراستنا، فهم إما مصابين بمرض فانكوني (لدى خمس حالات أي 41,6)، أو بفقر الدم اللاتنسجي بدون سبب (لدى خمس حالات أي 41,6).

تراوح مستوى الهيموغلوبين لدي المصابين بفانكوني وفقر الدم اللاتنسجي بدون سبب بين 2 و 10 غ/دل، بمتوسط يبلغ 5,6 غ/دل، جميعهم لديهم نقص في الكريات البيضاء، فنسبة الكريات البيضاء كانت تتراوح بين 1000 و 3000 في مايكرو لتر من الدم، أما قلة العدلات (Neutrophile) فوجدت عند 75 من المرضى، ونقص في الصفيحات لوحظ عند جميع المرضى بقيمة تتراوح بين 5000 و1200في مايكرو لتر من الدم.

■ **تصخر العظام:**

نقدم تقريرا عن مرض تصخر العظام الخبيث الطفولي اكتشف عند طفلة بقسم الاطفال بالمستشفى الجامعي محمد السادس، بوجدة : طفلة تبلغ من العمر 3 سنوات، من أبوين ذي قربى من درجة 2 ، تعاني من أعراض فقر الدم الحاد، دون تحسن. تم اكتشاف المرض عند هذه الطفلة وفق :

المعايير السريرية : شحوب المخاطي الجلدي - ضخامة الرأس - جحوظ الثنائية - متلازمة نزفية - تضخم الكبد - تضخم الطحال و التخلف النفسي،(الوثيقة 2).

و البيولوجية المتمثلة في فقر الدم الحاد الشامل للكريات الحمراء و الصفائح،

والإشعاعية: تصخر العظام مع appositions périostées متناظرة وثنائية (الوثيقة 1).

- البحث عن خلل وراثي محدد بواسطة البيولوجية الجزئية قيد التنفيذ.

- على ضوء هذه الأعراض السريرية و الإشعاعية تم تشخيص مرض تصخر العظام الطفولي الخبيث عند الطفلة التي استفادت من العلاج الداعم، المتمثل فيحقن الدم و المضادات الحيوية و corticothérapie، كما أنها مرشحة إلى عملية زرع النخاع العظمي.

■ **خلل التقرن الخلقي:**

سندرس من خلاله حالة متمثلة في طفل ذكر يبلغ من العمر 12 سنة، من أبوين دوي قربى من الدرجة الأولى. و الذي اعتمد تشخيص المرض لديه على العلامات:

السريرية: المتمثلة في تشوه وضعف في نمو أظافر اليدين والقدمين (الوثيقة 3 و 4)، تصبغات على

الوثيقة 1: تصخر العظام.

الوثيقة 2: شحوب المخاطي الجلدي - ضخامة الرأس - جحوظ الثنائية.

الوثيقة 3و4: وضعف في نمو أظافر اليدين و القدمين.

الوثيقة 5: تصبغات على الجلد في منطقة الرقبة والصدر.

الوثيقة 6: شحوب في الوجه مع تصبغ في الجلد.

الجلد وخاصة منطقة الرقبة والصدر.(الوثيقة 5)، مع علامات فقر الدم ونزيف في اللثة والأنف.

البيولوجية:فقر الدم بنسبة 4,3 غ/دل، نقص العدلات بنسبة 480 في مايكرولتر من الدم ونقص في عدد الصفيحات بنسبة 2000 في مايكرولتر من الدم. أما التحاليل النخاعية فقد دلت على وجود نقص في تنسج النخاع العظمي.

أما فحص الكرومسومات الدي يكشف عن قصر منطقة التيلومير فلم نقم به نظرا لعدم توفر الإمكانيات من أجل هذه الغاية.

مناقشة:

فقر الدم اللاتنسجي، هو حالة توصف بعدم قدرة نخاع العظم على إنتاج عدد كاف من خلايا الدم، مما يترتب عنه نقص في كافة خلايا الدم، ويشمل النقص:

- خلايا الدم الحمراء مسؤولا بذلك عن فقر الدم.
- خلايا الدم البيضاء الدي يؤدي إلى زيادة خطر العدوى.
- قلة الصفيحات المصحوب بزيادة خطر النزيف الدموي.

في كثير من الحالات، يكون السبب مجهولا، فهو ما يعرف بفقر الدم اللاتنسجي (constitutionnel) بدون سبب، وفي حالات أخرى فهو مكتسب أو مولود [2,3].

1. من بين حالات الدم اللاتنسجي المولودة ندكر:

- **متلازمة فانكوني:** خلل وراثي ينتج عنه فشل النخاع العظمي، عيوب خلقية متعددة، وقابلية لأورام الدم الخبيثة الدموية وغير الدموية[4].
- **متلازمة بلاكفونديامونو:** التي يترتب عنها بالخصوص فقر الدم بصفة أكثر من إصابة باقي مركبات الدم[5].
- **خلل التقرن الخلقي** (dyskératose congénitale ou syndrome de Zinsser Cole-Egmann): الذي يتمثل في تشوهات في الجلد والأغشية المخاطية، فالأعراض الأساسية التي تسهل التشخيص عبارة عن تصبغ متصالب للجلد (pigmentation réticulée de la peau) الطلاوة المخاطية (leucoplasies muqueuse) وضمور الأظافر[6].
- **تصخر العظم:** خلل خلقي نادر، يتميز بخلل في ناقضات العظم (ostéoclaste) ينتج عنه تكثيف غير طبيعي للعظم (densification osseuse anormale).
- **متلازمة شواخمان دايموند:** اضطراب خلقي نادر يتميز بقصور إفرازات البنكرياس، ضعف نخاع العظام، تشوهات الهيكل العظمي، وقصر القامة[7,8,9]. يعتبر ثاني أكثر سبب انتشارا لقصور إفرازات البنكرياس عند الأطفال، بعد مرض التليف الكيسي.

2. أما المكتسبة:[1]

- تعرض للإشعاع.
- أدوية معينة مثل phenylbutazone.
- التعرض لمواد كيميائية معينة.
- التعرض لفيروسات معينة كالإيدز (VIH) وايبشتان بار (EBV)...

بالإضافة إلى الأعراض المترتبة عن نقص في مركبات الدم واختبارات الدم التي تدل على نقص في مركبات الدم واختبارات الدم التي تدل على نقص في مستويات خلايا الدم الحمراء، وخلايا الدم البيضاء و الصفائح، فإن تأكيد التشخيص يعتمد على خزعة نخاع العظم بهدف دراسة هذا الأخير.[2,3]

العلاج:

يشمل فقر الدم اللاتنسجي، معالجة داعمة وعلاجا موجها للمرض.

1. تشمل المعالجة الداعمة:

- **نقل الدم:** وذلك للسيطرة على النزيف، ولتخفيف أعراض فقر الدم. من أجل هذه الغاية، تستعمل مركبات الدم (irradié, déleucocyté et négatifs pour CMV) لتجنب الإصابة ب CMV بعد زرع النخاع[10].

عتبة نقل الدم، تعتمد على تقييم الطبيب لحالة المريض، ومدى احتمالية خطر النزيف، أو حدوثه، عادة ما تكون هذه العتبة ثابتة بنسبة 7 إلى 8غ/دل بالنسبة للهيموجلوبين، وبنسبة 20 غ/دل بالنسبة للصفيحات.

ولكن في حالة Immunisation فإن نقل الصفيحات لا يكون إلا في حالة نزيف.

يمكن أن يترتب عن عمليات نقل الدم المتعددة تراكما للحديد في جسم المريض، مما يستوجب استهلاك أدوية (خالب الحديد) لتجنب حدوث ذلك كما يمكن أن يطور جسم المريض مع الوقت أجساما مضادة لخلايا الدم المنقولة، مما يجعلها أقل في فعاليتها لتخفيف الأعراض، يساعد تعطي أدوية الكبح المناعي من احتمالية هده المضاعفات.

- **الوقاية من الأمراض التعفنية:**

في حالة فقر الدم اللاتنسجي الشديد والمطول، فإن الإصابة بالأمراض الفطرية (fungique) هي الأكثر شيوعا، وبدلك فإن الأدوية المستعملة من أجل الوقاية تعتمد على : Triméthoprime-sulfaméthoxazole بجرعة 25مغ/كغ في اليوم، لثلاث أيام بالأسبوع للوقاية من pneumocystose الذي يستعمل خاصة إدا كان CD3+/CD4+ أقل من 0,4 غ/ل بالنسبة لطفل كبير.

في حالة الحمى يستعمل مضاد حيوي واسِعُ الطَّيْف[11] (à large spectre).

2. العلاج الموجه للمرض:

- **زراعة الخلايا الجدعية:** قد يقدم زراعة الخلايا الجدعية لإعادة بناء نخاع العظم بالخلايا الجدعية من متبرع خيار العلاج الوحيد الناجح لحالات فقر الدم اللاتنسجي الشديد.

يتعلق نجاح العلاج بسن المريض، توفر المتبرع ومدى الملاءمة بينه وبين المستقبل[10].

إن المضاعفات الأساسية التي يمكن أن تنتج عن هدا العلاج، هي فشل استقبال الزرع وداء الطعم حيال التوي (Graft versus hot Disease) وهو مرض خطير سببه مهاجمة الطعم (graft) لأجهزة المريض المستقبل[12].

- **الأدوية المثبطة للمناعة:** مطابق فإن الطفل HLA : في حالة عدم توفر متبرع Sérum antilymphocytaire SAL ATGAM الحصان SAL (خاصة المصاب بفقر الدم اللاتنسجي الشديد) سيتعاطى ل الأرانبSALبجرعة 40مغ/كغ في اليوم لمد أربعة أيام، الذي يفضل استعماله على حسب دراسات أمريكية. [13] مدة حقن الدواء الموصي بها هي 12 ساعة (مع استعمال مسبق

للباراسيطامول، مضاد الهيستامينوالكورتيكويد) الذي يستعمل ابتداءا من اليوم السادس من العلاج، Ciclosporine

قد يتطور مرضهم إلى لوكيميا أو إلى الإصابة بمرض SAL المرضى المعالجون ب الهيموغلوبين الليلي الانتيابي[14,15].

- **منشطات النخاع العظمي:** يعتبر المرضى الذين لا يوجد لديهم متبرّعا مناسبا للنّخاع العظمي، بمثابة مشكلة علاجيّة تحتم اعطاء أدوية كالإندروجين (androgen) ومحفّزات النّموّ كوسيلة مؤقّتة. من ضمن الحلول الممكنة مستقبلاً اجراء علاج جينيّ يشمل إدخال جين الى الخلايا الجذعية (stem cell) في الدم المحيطيّ. من أهمّ العقبات أمام نجاح هذه الطّريقة العلاجيّة - النجاعة المحدودة في عمليّة إدخال الجينات الى الخلايا المضغيّة، بالإضافة إلى عددها (الخلايا المضغيّة) القليل في فقر الدّم اللاتّنسّجيّ.[11]

3. علاجات أخرى: تتحسن حالة الإصابة بفقر الدم اللاتنسجي الناتجة عن الإشعاع والعلاج الكيميائي للسرطان عندما تستكمل هذه العلاجات. ينطبق الوضع نفسه على معظم الأدوية الأخرى التي تحفّز فقر الدم اللاتنسجي[10,11].

خاتمة:

رغم تطور العلاج، يبقى فقر الدم اللاتنسنجي داءا نادرا ولكن خطيرا عند الأطفال،

رغم حداثة قسم الأطفال بالمستشفى الجامعي بوجدة إلا أنها تتابع كل المرضى المصابين بهذا الداء بالجهة الشرقية، ويبقى التحدي الأكبر هو عدم توفر عمليات زراعة الخلايا الجدعية إلى الآن.

المراجع:

1. Aplasies médullaires acquises Aplasticanaemia G. Socié (Professeur, praticien universitaire-praticien hospitalier) a,*, C. Ferry (Attaché) a , M. Robin (Chef de clinique-assistante) a , J.-Y. Mary (Directeur de recherche Inserm) b a Service de greffe de moelle, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France b Inserm ERM-0321, Paris, France
2. Gluckman E, Coulombel L. Ontogeny of hematopoiesis, aplastic anemia. Paris: INSERM; 1995 p. 191379-.
3. Young NS, Maciejewski J.The pathophysiology of acquired aplastic anemia. N Engl J Med 1997;336:1365–72.
4. Multifaceted Fanconi Anemia Signaling Raymond Che,1,2 Jun Zhang,3 Manoj Nepal,1,2 Bing Han,1 and Peiwen Fei1,2,*
5. Anémie de Blackfan-Diamond : actualités Diamond-BlackfanAnemia: News T. Leblanc a, , L. da Costa b a Service d'hématologie pédiatrique, hôpital Robert-Debré, 75019 Paris, France b Laboratoire d'hématologie, hôpital Robert-Debré, 75019 Paris, France Rec¸u le 1er septembre 2014 ; accepté le 24 septembre 2014
6. La dyskératose congénitale : mise au point Dyskeratosiscongenita: An update V. Mialoua, * ,1 , T. Leblancb,1 , R. Peffault de Latourc,1 , J.-H. Dalleb,1 , G. Sociéc,1 a Institut d'hématologie et oncologie pédiatrique (IHOP), 1, place Professeur-J.-Renaut, 69008 Lyon, France b Service d'hématologie pédiatrique, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France c Service d'hématologie et de greffe de moelle, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France
7. Shammas C، Menne TF، Hilcenko C، Michell SR، Goyenechea B، Boocock GR، Durie PR، Rommens JM، Warren AJ (2005). "Structural and mutationalanalysis of the SBDS proteinfamily. Insight into the leukemia-associated Shwachman–Diamond Syndrome.". J Biol Chem. 280 (19): 19221–9.
8. Hassan، Fauziya؛Byersdorfer, Craig؛ Nasr, Samya (1 January 2010). "Severe Shwachman-Diamond syndrome and associated CF carrier mutations". Respiratory Medicine CME. 3 (1)
9. Shwachman H، Diamond LK، Oski FA، Khaw KT (1964). "The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction.". J Pediatr. 65: 645–63.
10. aplasies medullaires de l'enfant A. CHALVON DEMERSAY A. CHALVON DEMERSAY, Polyclinique. Service du pr B. Labrune. D6partement de pédiatrie, h6pital de Bicétre. Journal de PIEDIATRIE et de PUIERICULTURE n e71992-
11. Recommandations pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique des aplasies médullaires acquises de l'enfant French pediatricrecommendations on diagnosis and treatment of acquiredaplasticanemia V. Mialoua , T. Leblanc b, a Banque de tissus et cellules, EFS, hôpital Édouard-Herriot, 5, place Arsonval, 69437 Lyon, France b Service d'immunologie hématologie pédiatrique, hôpital Robert-Debré, AP—HP, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France Rec¸u le 29 mars 2013 ; accepté le 24 mai 2013 Disponible sur Internet le 29 aout ˆ 2013
12. Bacigalupo A, Socié G, Schrezenmeier H, Tichelli A, Locasciulli A, Fuehrer M, et al. Bone marrow versus peripheral blood as the stem cellsource for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. Haematologica 2012;97(8):1142—8.
13. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Wu CO, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. N Engl J Med 2011;365:430—8.
14. Kojima S, Horibe K, Inaba J, Yoshimi A, Takahashi Y, Kudo K, et al. Long-term outcome of acquired aplastic anemia in children: comparison between immunosuppressive therapy and bone marrow transplantation. Br J Haematol 2000;111:321—8.
15. Socie G, Mary JY, Schrezenmeier H, Marsh J, Bacigalupo A, Locasciulli A, et al. Granulocyte-stimulating factor and severe aplastic anemia: a survey by the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). Blood 2007;109(7):2794—6.