



Hematology

علي طاهر
سوجيت شيث
خالد مسلم



Fast Facts

متلازمات الثلاسيميا

HEALTHCARE

Karger

متلازمات الثلاثيميا

علي طاهر حاصل على الدكتوراه في الطب والأبحاث الطبية والزمالة البريطانية في الطبّ الباطنيّ بروفيسور في الطب وأمراض الدم والأورام مدير معهد نايف باسيل للسرطان نائب رئيس قسم الأبحاث، بقسم الطبّ الباطنيّ المدير المؤسس لبرنامج الزمالة وأبحاث الأطباء المقيمين كلية الطب المركز الطبي في الجامعة الأمريكية في بيروت بيروت، لبنان

سوجيت شيث حاصل على الدكتوراه في الطب رئيس قسم أمراض الدم والأورام للأطفال كلية طب وايل كورنيل نيويورك، الولايات المتحدة الأمريكية

خالد مسلم حاصل على دكتوراه في الطب والأبحاث الطبية رئيس قسم الأبحاث في مجموعة برجيل القابضة مركز الثلاثيميا، مدينة برجيل الطبية أبو ظبي، الإمارات العربية المتحدة

بيان توضيحي

هذا الكتاب متوازن وعملي بقدر الإمكان.
لأننا نرحب دائماً بتلقي أي أفكار للتحسين على البريد الإلكتروني: fastfacts@karger.com

Fast Facts: متلازمات التلاسيميا

الإصدار الأول لعام 2023

حقوق طبع ونشر النصوص لعام 2023 محفوظة، علي طاهر، سوجيت شيت، خالد مسلم
حقوق الطبع والنشر لعام 2023 في هذا الإصدار محفوظة لشركة S. Karger Publishers Ltd

S. Karger Publishers Ltd, Merchant House, 5 East St. Helen Street
Abingdon, Oxford OX14 5EG, UK

يمكن طلب الحصول على الكتاب عبر الهاتف أو بالبريد الإلكتروني أو عبر الموقع الإلكتروني.
يرجى الاتصال بنا على رقم هاتف +41 61 306 1440 أو عبر البريد الإلكتروني orders@karger.com
للطلب عبر الموقع الإلكتروني يرجى زيارة الموقع الإلكتروني karger.com

Fast Facts هو أحد العلامات التجارية لشركة S. Karger Publishers Ltd.

جميع الحقوق محفوظة. غير مسموح بنسخ أي جزء من هذا الكتاب أو تخزينه في أي نظام
استعادة معلومات أو نقله بأي شكل أو أي وسيلة أخرى سواء كانت إلكترونية أو ميكانيكية أو
تصويرية أو تسجيلية أو غير ذلك، دون الحصول على إذن صريح من الناشر.

تم التأكيد على حقوق علي طاهر وسوجيت شيت وخالد مسلم بوصفهم مؤلفي هذا العمل
بموجب حقوق الطبع والنشر وقانون التصميمات وبراءات الاختراع لعام 1988، القسمين 77 و 78.

لقد بذل الناشر والمؤلفون قصارى جهودهم لضمان دقة هذا الكتاب، إلا أنهم لا يتحملون
أي مسؤولية عن أي خطأ أو سهو.

يرجى الاطلاع على ملصق المنتج -بالنسبة لجميع الأدوية- المعتمد في بلدك لمعرفة معلومات
وصف الدواء.

الأسماء المسجلة والعلامات التجارية وغيرها المستخدمة في هذا الكتاب –
حتى وإن لم يُشر إليها بهذا الوصف – تقع تحت حماية القانون.

سجل الفهرسة أثناء نشر هذا العنوان متاح في المكتبة البريطانية (British Library).

الرقم المعياري الدولي للكتاب 978-3-318-07253-2

طاهر @ (علي)

Fast Facts: متلازمات التلاسيميا/

علي طاهر، سوجيت شيت، خالد مسلم

الرسوم التوضيحية بمعرفة غريم تشامبرز، بيلفاست، المملكة المتحدة.

التنضيد الطباعي بمعرفة أمنيت، تشيناي، الهند.

طُبِعَ في المملكة المتحدة بمعرفة Xpedient Print.

إنجاز تحقق بمساهمة Agios. لم يكن لمؤسسة Agios أي تأثير على المحتوى، وجميع البنود
خضعت لمراجعة مستقلة من المحررين.

5	مسرد وقائمة اختصارات
7	مقدمة
9	ما هي متلازمات التلاسيميا؟
15	فهم وتصنيف الأساس الجزيئي
25	فسيولوجيا المرض وأعراضه
37	مضاعفات سريرية و علاجها
51	علاجات حديثة
63	مراجع مفيدة
65	فهرس

مسرد وقائمة اختصارات

- ASO:** عقاقير قليلة النيوكليوتيدات مضادة لاتجاه النسخ
- ATP:** أدينوسين ثلاثي الفوسفات
- CRISPR-Cas:** التكرارات العنقودية المتناظرة القصيرة منتظمة التباعد المرتبطة بإنزيمات نوكلياز كاس 9، إنزيمات تستخدم في التحرير الجيني
- FDA:** إدارة الغذاء والدواء
- GDF11:** معامل النمو والتمايز 11؛ منظم لنضج الخلايا الشبكية وتشكيل خلايا الدم الحمراء
- Hb:** هيموغلوبين
- HbA:** بروتين هيموغلوبين مغاير يتألف من سلسلتي غلوبين ألفا α وسلسلتي غلوبين بيتا β
- HbA₂:** بروتين هيموغلوبين مغاير يتألف من سلسلتي غلوبين ألفا α وسلسلتي غلوبين دلتا δ
- HbCS:** هيموغلوبين كونستانت سبرينغ؛ شكل من أشكال الهيموغلوبين ينشأ عن كودون توقف متحور في جين غلوبين ألفا α مما يؤدي إلى سلسلة ألفا α مطولة
- HbE:** نوع هيكلي من هيموغلوبين بيتا β
- HbF:** بروتين هيموغلوبين مغاير يتألف من سلسلتي غلوبين ألفا α وسلسلتي غلوبين غاما γ ؛ يظل هذا الشكل للهيموغلوبين هو الشكل السائد أثناء حياة الجنين وبعد ولادته بفترة قصيرة، ثم يضمحل
- Hb Gower 1:** شكل من أشكال الهيموغلوبين يُنتج أثناء نمو الجنين، ويتألف من سلسلتي زيتا ζ وسلسلتي زاي ϵ
- Hb Gower 2:** شكل من أشكال الهيموغلوبين يُنتج أثناء نمو الجنين، ويتألف من سلسلتي ألفا α وسلسلتي زاي ϵ
- HbH:** شكل من أشكال الهيموغلوبين يتَّج أثناء نمو الجنين، ويتألف من سلسلتي زيتا ζ وسلسلتي غاما γ
- HPFH:** استمرار وراثي للهيموغلوبين الجيني؛ حالة غير خطيرة يستمر فيها إنتاج HbF بعد الولادة، بدلاً من اضمحلاله بعد الولادة
- HSCT:** زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم
- IE:** تكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال
- KLF1:** عامل شبيه كروبل للكريات الحمراء؛ عامل نسخ يتحكم في تحويل إنتاج الهيموغلوبين من الهيموغلوبين الجيني إلى هيموغلوبين بعد الولادة (البالغين) من خلال تنشيط التعبير الجيني لغلوبين بيتا β البشري وجين *BCL11A*. KLF1 هو المثلث الأساسي لجين غلوبين غاما γ
- LIC:** تركيز الحديد في الكبد
- MRI:** التصوير بالرنين المغناطيسي
- mRNA:** الحمض الريبوزي الناقل
- NTDT:** ثلاسيميا غير معتمدة على نقل الدم، ويطلق عليها أيضًا ثلاسيميا متوسطة
- PK:** بروفينات كيناز
- RBC:** خلية دم حمراء
- siRNA:** حمض نووي ريبوزي متداخل صغير
- TALENS:** إنزيمات نوكلياز المستجيب الشبيهة بمنشط النسخ
- TDT:** ثلاسيميا معتمدة على نقل الدم، ويطلق عليها أيضًا ثلاسيميا كبرى
- TGF- β :** عامل النمو المحول بيتا β

TMPRSS6: بروتياز السيرين عبر

الغشائي 6

ZFN: نوكلياز إصبع الزنك، إنزيمات تُستخدم

في التحرير الجيني

داء HbH: شكل من أشكال ثلاسيميا ألفا

ه ينشأ عن تعطيل (نتيجة لتجور أو حذف)

ثلاثة جينات غلوبين ألفا ه مما يؤدي إلى

زيادة في سلاسل غلوبين بيتا β وحدث داء

هيموغلوبين إتش (HbH). ثمة شكلان من

أشكال داء HbH: وهما داء HbH الحادف،

حيث يُحذف فيه ثلاثة جينات، وغلوبين ألفا ه

غير الحادف، حيث يحذف فيه جينان غلوبين

ألفا ه وأحدهما يتأثر بحدوث طفرة، مثل

طفرة كونستانت سيرينغ

هيموغلوبين بارتس (Hb Barts):

هيموغلوبين رباعي القسيمات يتألف من

أربع سلاسل غلوبين غاما γ ، اكتشاف

هيموغلوبين بارتس أثناء فحص حديث الولادة

مؤشر للإصابة بثلاسيميا ألفا ه

مقدمة

متلازمات الثلاسيميا عبارة عن مجموعة متغايرة من الأمراض الوراثية قائمة على أساس مشترك؛ وهو اضطراب إنتاج الهيموغلوبين. فهذا المرض نطاقه واسع، حيث يرتبط بالأشكال الأكثر خطورة المعتمدة على نقل الدم، مما يشكل عبئًا شديدًا على الأفراد المصابين وأنظمة الرعاية الصحية. وقد يكون التأثير شديدًا على المرضى المصابين بالثلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم.

علاج الثلاسيميا أمر معقد ويتطلب خبرة طويلة لفريق متعدد التخصصات من المتخصصين في الرعاية الصحية. ستظل عمليات نقل الدم، سواءً كانت مدى الحياة أو أنها فقط عارضة، هي طريقة العلاج الرئيسية. هناك دائمًا تحسن في فرص النجاة بفضل تحسين المتابعة والإدارة لفرط تحميل الحديد والمرتبطة بأشكال المرض المعتمدة أو غير المعتمدة على نقل الدم.

وبفضل فهم فسيولوجيا المرض الذي يُمثل أساس متلازمات الثلاسيميا فهمًا أفضل أصبح بالإمكان تحديد الأهداف المحتملة للعلاجات الجديدة ووضع إستراتيجيات علاج حديثة تهدف إلى تقليل أو وقف المتطلبات اللازمة لنقل الدم وتحسين مستويات الهيموغلوبين ومنع أو تقليل فرط تحميل الحديد.

Fast Facts: متلازمات الثلاسيميا يوفر الكتاب مقدمة موجزة وشاملة عن متلازمات الثلاسيميا والطرق الحالية لعلاجها هي والأمراض المرتبطة بها. كما أنه يقدم أيضًا نظرة متعمقة على بعض العلاجات الحديثة المُستخدمة حاليًا في تجارب سريرية أو التي أُنشئت مؤخرًا (انظر الفصل الخامس)، والقادرة على تحويل مجرى حياة مرضى الثلاسيميا. نتمنى أن يكون هذا المرجع ممتعًا ومفيدًا لجميع القراء.



Hematology

1 ما هي متلازمات الثلاسيميا؟

HEALTHCARE

متلازمات التلاسيميا عبارة عن اضطرابات كمية موروثية بالهيموغلوبين ينتج عنها نطاق عريض من الأمراض التي تتراوح من شكل معتدل لنقل سليم عديم الأعراض إلى شكل خطير معتمد على نقل الدم. وفي الحالات الأكثر خطورة تفرض هذه المتلازمات عبثًا ثقيلًا من المرض، حيث تحدث مضاعفات لا حصر لها ينتج عنها أمراض خطيرة فضلًا عن انخفاض توقعات استمرار الحياة.

كان أول اكتشاف للتلاسيميا في عام 1925 على يد الطبيين كولي ولي لمرضى مصابين بفقر دم شديد وتضخم في الطحال ومرض عظمي، وأطلقَ على ذلك مبدئيًا اسم «فقر دم كولي»، والذي يصف على الأرجح تلاسيميا بيتا¹. «تلاسيميا» هو مصطلح يوناني ترجمته التقريبية هي «بحر من الدم». البحر المشار إليه هنا هو البحر الأبيض المتوسط وقد تمت صياغة المصطلح على هذا النحو لأن فقر الدم هذا كان في الأصل يُلاحَظ بشكل أكثر شيوعًا لدى أناس من سواحل اليونان وإيطاليا والجزر القريبة منها. بينما يشير هذا المصطلح اليوم بشكل عام إلى مجموعة متغايرة من الاضطرابات القائمة على أساس مشترك؛ وهو اضطراب التخليق الحيوي لسلسلة غلوبين.

على مدار القرن الماضي تزايد فهمنا لوراثة متلازمات التلاسيميا والفسولوجيا المرضية لها إلى حدٍ كبير، وأصبحنا الآن ندرك تمامًا أن ثمة تباين كبير في أعراضها السريرية، على الرغم من أن الأساس الذي تقوم عليه هذه الاضطرابات شديد التماثل. يعتمد نوع المتلازمة على سلسلة الغلوبين المصابة، فتلاسيميا ألفا (α) وتلاسيميا بيتا (β) هما الأكثر شيوعًا، بينما تلاسيميا غاما (γ) وتلاسيميا دلتا (δ) والأشكال الأخرى من التلاسيميا أقل شيوعًا بكثير.

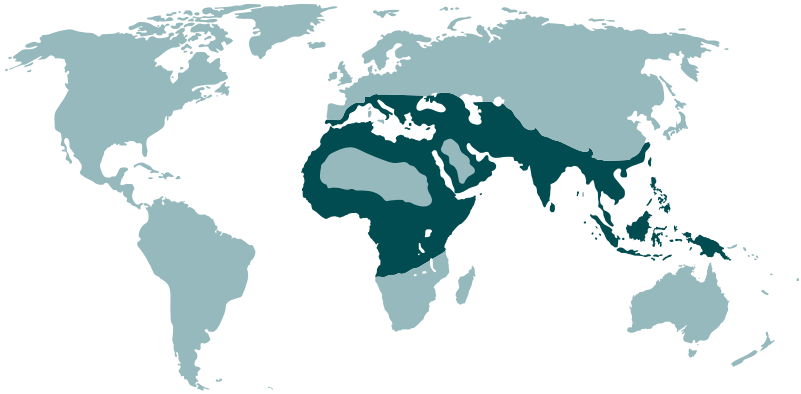
الانتشار الجغرافي

متلازمات التلاسيميا هي بعض الاضطرابات الجينية الأكثر شيوعًا في العالم². وهي تحدث في جميع أنحاء العالم، تقريبًا في كل المجموعات العرقية، ولكنها أكثر شيوعًا حول مناطق البحر الأبيض المتوسط والمناطق الاستوائية وشبه الاستوائية في آسيا وأفريقيا. ويمتد ما يُطلق عليه «حزام التلاسيميا» من البحر الأبيض المتوسط، مرورًا بشبه الجزيرة العربية والعراق وإيران وشبه القارة الهندية وجنوب شرق آسيا إلى ساحل المحيط الأطلسي قرابة الصين (الشكل 1/1)³. يُصاب بهذه المتلازمة كلا الجنسين على حدٍ سواء.

ولا تتوفر حاليًا بيانات دقيقة عن معدل حدوث المرض وانتشاره، ولكن بحسب التقديرات فتقريبًا 1.5% من سكان العالم ينقلون طفرة تلاسيميا بيتا β واحدة،

أي ما يعادل 80-90 مليون شخص، غالبيتهم يعيشون في قارة آسيا.⁴ يُولّد حوالي 46000 شخص كل عام يحملون جيني الغلوبين بيتا β المتأثرين بطفرات الثلاسيميا. تقريباً نصف هؤلاء الأفراد سيعتمدون على نقل الدم.⁵ وبحسب التقديرات أيضاً 20% من الأشخاص في آسيا، أغلبهم في جنوب شرق آسيا والصين، وتقريباً 5% من السكان الأفارقة ناقلون لثلاسيميا ألفا α وحوالي 1 مليون شخص حول العالم لديهم بعض أشكال ثلاسيميا ألفا α . أكدت معدلات الهجرة الممتدة على مدار المائة عام الماضية تقريباً أن متلازمات الثلاسيميا أصبحت الآن منتشرة في جميع أنحاء العالم، على الرغم من أن ثلاسيميا بيتا β لا تزال سائدة على وجه التحديد في غالبية منطقة أفريقيا جنوب الصحراء.⁶⁻⁹

وعلى غرار الأنيميا المنجلية فإن الثلاسيميا أكثر شيوعاً في المناطق التي تستوطنها الملاريا، إن معدل تكرار الإصابة بجين الثلاسيميا مرتفع وثابت لدى السكان المعرضين بصورة مزمنة للإصابة بالملاريا، وثمة اعتقاد سائد بأن الأفراد متغايري الزيجوت للثلاسيميا لديهم ميزة انتقائية للنجاة في المناطق الموبوءة بالملاريا، حيث يصابوا بعدوى أخف وأن الملاريا أقل تأثيراً على لياقتهم الإيجابية.^{10,11}



الشكل 1/1 مناطق العالم التي تستوطنها الثلاسيميا. مقتبسة من Weatherall 1997.³



نقاط أساسية – ما هي متلازمات الثلاسيميا؟

- متلازمات الثلاسيميا هي مجموعة متغيرة من الاضطرابات الوراثية بالهيموغلوبين، قائمة على أساس مشترك؛ وهو اضطراب التخليق الحيوي لسلسلة الغلوبين.
- متلازمات الثلاسيميا أكثر شيوعًا في آسيا، ولكن الهجرة على مدار المائة عام الماضية أسفرت عن الإصابة بها في جميع أنحاء العالم.
- متلازمات الثلاسيميا ألفا α وبيتا β هي متلازمات الثلاسيميا الأكثر شيوعًا، بينما متلازمات الثلاسيميا غاما γ وديلتا δ وغيرها من متلازمات الثلاسيميا الأخرى فهي أقل شيوعًا بكثير.
- إن معدل حدوث الإصابة بجين الثلاسيميا مرتفع وثابت لدى السكان المعرضين بصورة مزمنة للإصابة بالملاريا، كما أن الأفراد متغيري الزيغوت للثلاسيميا يبدو أنهم لديهم ميزة انتقائية للنجاة في المناطق الموبوءة بالملاريا.

المراجع

1. Cooley TB, Lee P. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Trans Am Pediatr Soc* 1925;37:29
2. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet* 2018;391:155–67
3. Weatherall DJ. The thalassaemias. *BMJ* 1997;314:1675–8
4. Galanello R, Origa R. Beta-thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:11
5. Weatherall DJ. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassaemia. *Blood Rev* 2012;26(suppl 1):S3–S6
6. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008;86:480–7
7. Williams TN, Weatherall DJ. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a011692
8. Sayani FA, Kwiatkowski JL. Increasing prevalence of thalassaemia in America: implications for primary care. *Ann Med* 2015;47:592–604
9. Weatherall DJ. The evolving spectrum of the epidemiology of thalassaemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32:165–75

Weatherall DJ. Genetic variation .11
:and susceptibility to infection
the red cell and malaria. *Br J*
Haematol 2008;141:276–86

Williams TN, Wambua S, Uyoga S .10
et al. Both heterozygous and
homozygous alpha+ thalassemias
protect against severe and fatal
Plasmodium falciparum malaria
on the coast of Kenya. *Blood*
.2005;106:368–71



Hematology

2 فهم وتصنيف الأساس الجزيئي

HEALTHCARE

الأساس الجزيئي

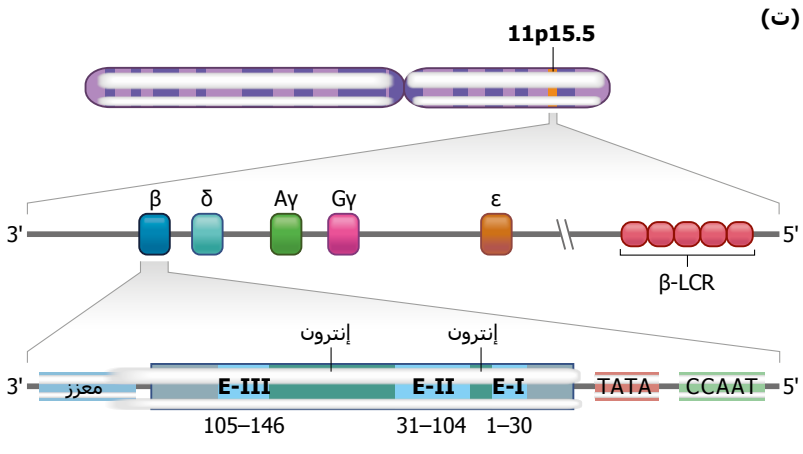
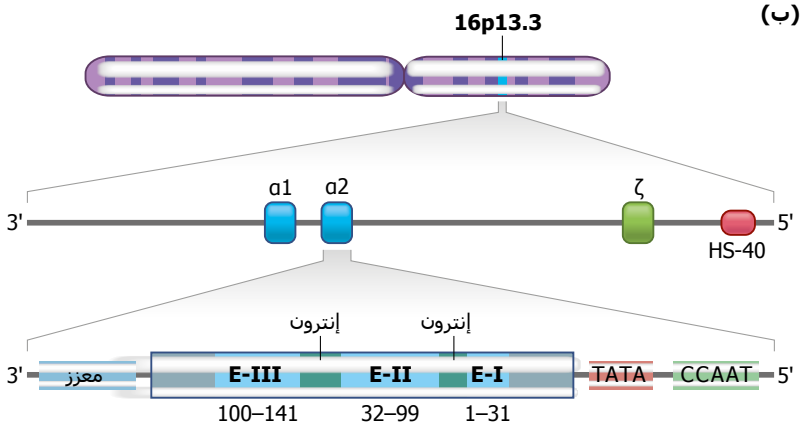
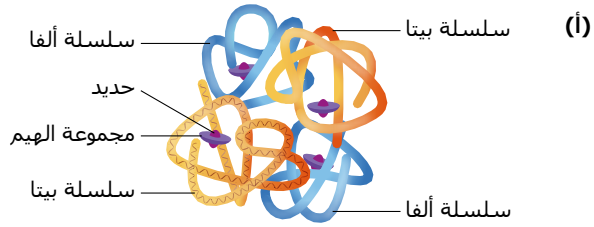
جزء الهيموغلوبين عبارة عن بروتين مغاير يتألف من أربعة غلوبينات (بروتينات كروية تحتوي على خضاب الدم): يُخَلَق اثنان من الغلوبينات كنتيجة للتعبير الجيني لمجموعة جينات غلوبين ألفا α على الكروموسوم 16 وينتج اثنان من الغلوبينات كنتيجة للتعبير الجيني لمجموعة جينات غلوبين بيتا β على الكروموسوم 11 (الشكل 1/2).¹

تتكون مجموعة جينات غلوبين ألفا α من جين وظيفي واحد زيتا (ζ) وجينين ألفا (α_1 و α_2) (انظر الشكل 1/2 ب). إكسونات الجينين ألفا α متماثلة، ولكنها تختلف في الإنترون الثاني. كمية الحمض النووي الريبوزي الناقل (mRNA) التي ينتجها التعبير الجيني ألفا α_2 أكبر من مرة ونصف إلى ثلاث مرات من التي ينتجها التعبير الجيني ألفا α_1 . تتألف مجموعة جينات غلوبين بيتا β من جين وظيفي واحد زاي ϵ جين γ وجين δ (الموقع 136 في بعض سلاسل غلوبين غاما γ يشغله الغليسيرين وفي البعض الآخر الأنالين، ويشار إليهما بالرمزين γ و δ على التوالي)، وجين دلتا δ وجين بيتا β (انظر الشكل 1/2 ج).

التعبير الجيني لجينات الغلوبين تنظمه آليات تحكم معقدة تشمل تفاعل تسلسلات تحكم عكسية الاتجاه في كل مجموعة جينات غلوبين مع محفز جينات مكاني فوري عكسي الاتجاه.

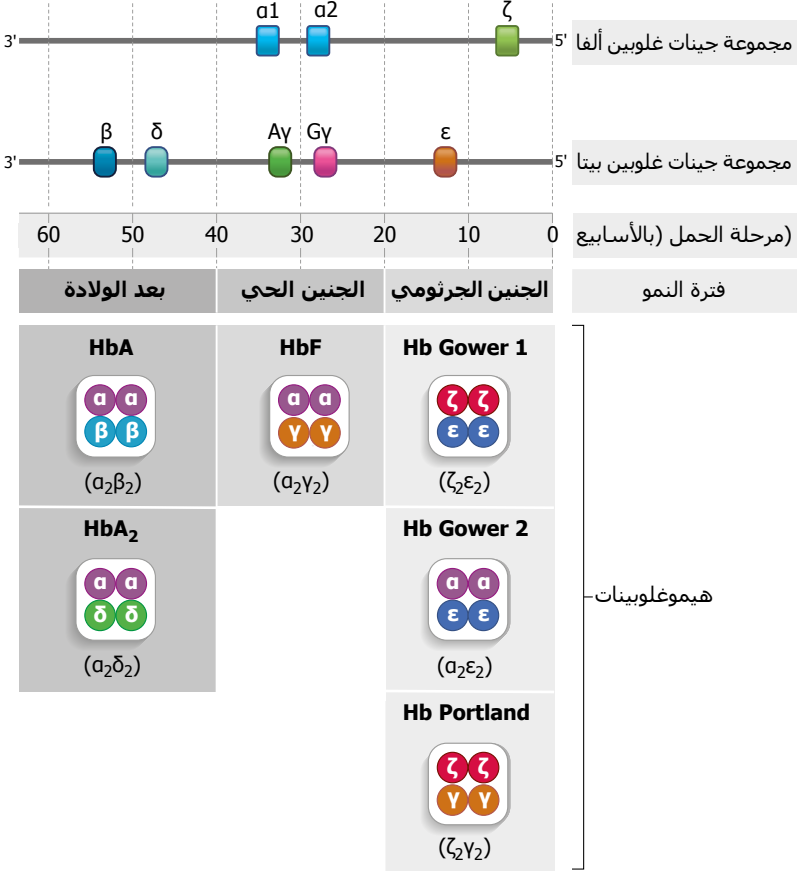
جميع جزيئات هيموغلوبين البالغين البشري العادي لديها زوج واحد من سلاسل غلوبين ألفا α . قد تجتمع سلسلتا غلوبين ألفا α مع سلسلتي غلوبين بيتا β (لشكلا HbA (انظر الشكل 1/2 أ) وسلسلتي الغلوبين دلتا δ (لشكلا HbA₂ أو سلسلتي غاما γ (لشكلا HbF. بالنسبة للبالغين تقريباً 97% من الهيموغلوبين هو HbA وأقل من 3.5% هو HbA₂، وأقل من 2% هو HbF.¹

الشكل 1/2 (أ) تتألف كل جزيئات الهيموغلوبين من أربع سلاسل غلوبين: سلسلتي غلوبين ألفا α وسلسلتي غلوبينات أخرى تختلف بناءً على نوع جزئي الهيموغلوبين. (ب) يُخَلَق الغلوبينات ألفا α من مجموعة جينات غلوبين ألفا α الموجودة على الذراع القصير للكروموسوم 16 (16p13.3) وتشمل ثلاثة جينات مشفرة للبروتين ألفا (α_1 ، α_2 ، وزيتا ζ). الجينات α_1 و α_2 عالية التماثل، ولكنهما يختلفان فقط في طول الإنترون الثاني (149 نيوكليوتيد في α_1 في مقابل 142 نيوكليوتيد في α_2). وعلى عكس اتجاه الجين زيتا ζ فإن HS-40 هو العنصر التنظيمي الرئيسي لموقع غلوبين ألفا α . (ب) يُخَلَق الغلوبينات الأخران من مجموعة جينات غلوبين بيتا β الموجودة على الذراع القصير للكروموسوم 11 (11p15.5) وتشمل خمسة جينات مشفرة للبروتين (δ ، γ ، ϵ ، و β) وعلى عكس اتجاه الجين زاي ϵ تعد منطقة تحكم موقع الغلوبين بيتا β (β -LCR) هي العنصر التنظيمي الرئيسي لموقع غلوبين بيتا β .



مظاهر النمو

ثمة أشكال مختلفة للهيموغلوبين تُنتج في مراحل النمو المختلفة (الشكل 2/2).^{2,3} حيث تُنتج ثلاثة أنواع للهيموغلوبين أثناء مراحل الجنين: هيموغلوبين غاور 1 ($\zeta_2\epsilon_2$) وهيموغلوبين غاور 2 ($\alpha_2\epsilon_2$) وهيموغلوبين



الشكل 2/2 تغييرات في أنماط الهيموغلوبين المُنتج على مدار حياة الجنين وخلال التطور الجنيني حتى أشكال الهيموغلوبين بعد الولادة. مقتبس من هوفمان وآخرون 1995 وناتان وأوسكي 1992.^{2,3}

بورتلاند ($\zeta_2\gamma_2$) (Hb Portland). HbF ($\alpha_2\gamma_2$) هو السائد أثناء نمو الجنين، حيث يتحول التعبير الجيني للغلوبين من زيتا ζ إلى ألفا α ومن زاي ϵ إلى غاما γ . يُنتج غلوبين غاما γ بمستويات عالية مبكرًا في مرحلة نمو الجنين، ولكنه يبدأ في الاضمحلال مع مرور حوالي 36 أسبوعًا من عمر الحمل. وبعد الولادة بفترة قصيرة يتحول التعبير الجيني للجنين غاما γ إلى التعبير الجيني بيتا β ودلتا δ مما يؤدي إلى تكوين HbA ($\alpha_2\beta_2$) و HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$)⁴.

وطوال فترة الحمل بالكامل يكون إنتاج غلوبين بيتا β وغلوبين غاما γ متساويًا تقريبًا، ولكن تكوين الهيموغلوبين يكون 80%–90% HbF و 10%–20% HbA. يبلغ عمر سنة يكون إنتاج غلوبين غاما γ أقل من 1% من إنتاج أي غلوبين غير ألفا α بالكامل. هذا التحول من إنتاج الهيموغلوبين الجنيني إلى هيموغلوبين ما بعد الولادة («البالغين») يتحكم فيه عامل إريثرويد شبيه كروبل (KLF1)، وهو عامل نسخي ينشط التعبير الجيني للغلوبين البشري بيتا β وأيضًا جين BCL11A. KLF1 هو المنبسط الأساسي لجنين غلوبين غاما γ ⁴.

الأنماط الجينية

تم تحديد حوالي 350 طفرة ثلاثية عبر جميع جينات الغلوبين. متلازمات الثلاثية هي متلازمات وراثية تحدث بصورة متنحية في الجسم وتصيب الجنسين على حدٍ سواء. الأنماط الجينية لمتلازمات الثلاثية الشائعة وبعض متلازمات الثلاثية الأقل شيوعًا مُلخّصة في الجدول 1/2 وسوف تُناقش بمزيد من التفصيل أدناه.⁵

تحدث متلازمات **ثلاثية ألفا α** عادةً بسبب حذف جين أو أكثر من الجينات الأربعة ألفا α (جنين ألفا α لكل مجموعة جينات غلوبين ألفا α على كل كروموسوم فرداني).⁶ في حالة حذف أحد موقعي ألفا α على الكروموسوم 16 تسمى ثلاثية ألفا α -. في حالة حذف الاثنین تُستخدَم التسمية - -، المريض الذي حدث لديه حذفان لموقع ألفا α لديه سمة ثلاثية ألفا α والتي تُسمى $trans$ - α/α أو cis - $-\alpha/\alpha$ بناءً على ترتيب الحذوفات على الكروموسومات. تنشأ ثلاثية ألفا α أيضًا عبر مجموعة متنوعة من الآليات الأخرى، مثل سلسلة ألفا α طويلة تنتج عن كودون توقف متحور (وهو ينتج بدوره نوعًا من الهيموغلوبين يُسمى هيموغلوبين كونستانت سبرينغ Hb Constant Spring [HbCS]) أو طفرات مغلطة أو طفرات هراثية.

يحدث مرض HbH عند إصابة ثلاثة جينات من أربعة جينات ألفا α . من خلال جين واحد فقط طبيعي ألفا α ينخفض تخليق سلاسل غلوبين ألفا α بشكل ملحوظ وتتشكل أربعة أجزاء من غلوبين بيتا β يطلق عليها HbH. قد تكون الشذوذات الجينية حاذفة ($-/\alpha$) أو غير حاذفة (على سبيل المثال: $-/\alpha^{CS}$).

الجدول 1/2

أنماط جينية لمتلازمات التلاسيميا الشائعة والأقل شيوعاً

متلازمة التلاسيميا	
تلاسيميا ألفا غير الحاذقة	تلاسيميا ألفا الحاذقة
• على سبيل المثال $-\text{aa}^{\text{CS}}$	• $-\text{a/a}$
	• $-\text{a/-a}$ أو $-\text{-/aa}$
	• $-\text{-/-a}$
	• $-\text{-/--}$
متلازمات تلاسيميا بيتا β	
	• β^0/β^0
	• β^0/β^+
	• β^+/β^+
	• متغاير زيجوت مركب
	• $-\text{HbE}/\beta^+$ أو $-\text{HbE}/\beta^0$
	• β/β^0 أو β/β^+
تلاسيميا دلتا δ	تلاسيميا دلتا بيتا $\delta\beta$
• δ^0	• $(\delta\beta)^+$
• δ^+	• $(\delta\beta)^0$
	• $(\delta\beta)^0$
الاستمرار الوراثي للهيموغلوبين الجنيني	
غير حاذف	حاذف
• مرتبط بجينات غلوبين بيتا β	• $(\delta\beta)^0$ أو $(\delta\beta)^+$
• $-(\delta\beta^+)$ أو $-(\delta\beta^0)$	
• غير مرتبط بجينات غلوبين بيتا β	
<p>β^0 دون تعبير جيني؛ β^+ بعض التعبيرات الجينية؛ CS: كونستانت سبرينغ (Constant Spring)؛ HbE: نوع هيكلية من أنواع هيموغلوبين بيتا β. مقتبس من شيت وتين 2021.⁵</p>	

في حالة حذف الجينات الأربعة كلها ($-\text{-/--}$) فسوف يؤدي ذلك إلى الإصابة بتلاسيميا ألفا الكبرى α الأمر الذي يسفر عن الإصابة بالاستسقاء الجنيني، حيث إنه لن يمكن تكوين HbF أو HbA.

متلازمات ثلاثيميا بيتا β . توزيع طفرات ثلاثيميا بيتا β المختلفة على مستوى العالم متنوع، ويمكن تتبع أثر الطفرات لمعرفة أصلها بناءً على الخلفية العرقية والجيئية. ثمة نمطان أساسيان من طفرات ثلاثيميا بيتا β :⁷

- الطفرات التي تؤدي إلى غياب تام لإنتاج غلوبين بيتا β (ثلاثيميا بيتا β^0)
- الطفرات التي تؤدي إلى نقص جزئي في إنتاج غلوبين بيتا β (ثلاثيميا بيتا β^+).

وبشكل عام تُصنّف متلازمات ثلاثيميا بيتا β كالتالي β^0/β^0 أو غير بيتا β^0/β^0 . تختلف الأعراض السريرية لمتلازمات ثلاثيميا بيتا β بناءً على كمية غلوبين بيتا β المُنتجة والتي تغير نسبة غلوبينات ألفا α إلى بيتا β ومن ثم تؤثر على فعالية تكوّن خلايا الدم الحمراء (انظر الفصل الثالث) وكمية HbA₂ المُنتجة. السمة الرئيسية للأشكال الشائعة لثلاثيميا بيتا β هي ارتفاع نسبة HbA₂ وغالبًا HbF كنسبة للهيموغلوبين الكامل. وقد لوحظ ذلك أيضًا لدى النمط متغاير الزيجوت، الأمر الذي يجعل التشخيص أكثر سهولة. متغاير الزيجوت المركب الذي لديه طفرات بكل من الثلاثيميا HbE و HbE (نوع هيكلية من أنواع غلوبين بيتا β) تظهر لديه أيضًا أعراض ثلاثيميا بيتا β .

تم تحديد طفرات صامتة في جين غلوبين بيتا β حيث يكون متغاير الزيجوت لديه صورة هيموغلوبين عادية تمامًا مع عدم زيادة في HbA₂ أو HbF. وعندما تورث بالتوازي مع طفرة ثلاثيميا بيتا أخرى β قد ينتج عن ذلك متلازمة ثلاثيميا بيتا β خطيرة من الناحية السريرية. وتم أيضًا تحديد طفرات ثلاثيميا بيتا β سائدة، إلا أنها نادرة.⁸

متلازمات ثلاثيميا دلتا δ بيتا β متجانسة. في بعض الحالات لا يُنتج غلوبين دلتا δ أو بيتا β أما في حالات أخرى تكون سلاسل غير ألفا α عبارة عن غلوبينات دمجية بين دلتا δ وبيتا β مع اندماج بقايا النهاية الأمينية (N-terminal) لسلسلة دلتا δ مع بقايا النهاية الكربوكسيلية (C-terminal) لسلسلة بيتا β . ويطلق على الأنواع المدمجة متلازمات هيموغلوبين ليبور. ترتفع مستويات HbF لدى الأفراد المصابين بثلاثيميا دلتا δ وبيتا β بينما لا ترتفع مستويات HbA₂.⁹

الاستمرار الوراثي للهيموغلوبين الجيني (HPFH) هو حالة متغايرة وراثيًا لها أشكال حاذفة وغير حاذفة. وتتسم باستمرار وجود HbF في حياة الشخص البالغ. وكما هو الحال في متلازمتي ثلاثيميا دلتا δ وبيتا β فترتفع مستويات HbF بينما لا ترتفع مستويات HbA₂.

الترباط بين النمط الجيني والنمط الظاهري

بشكل عام هناك قدر من الارتباط (وليس ارتباطاً كاملاً) بين خطورة النمط الجيني والأعراض السريرية لكل متلازمة ثلاسيميا. العلاقات الترابطية بين ثلاسيميا ألفا α وبيتا β ملخصة في الجدول 2/2.

المُعدّلات الوراثية لشدة المرض

من الممكن أن تخفف الوراثة ذات السيادة المشتركة لطفرات غلوبين ألفا α شدة ثلاسيميا بيتا β والعكس صحيح، وذلك من خلال جعل نسبة غلوبين ألفا α إلى غلوبين بيتا β أكثر توازناً. وبالمثل فإن استمرار وجود HbF قد يحسن حالة تكون خلايا الدم الحمراء غير الفعال (انظر الفصل الثالث) ويقلل فقر الدم، الأمر الذي يؤدي إلى الإصابة بشكل أخف من أشكال ثلاسيميا بيتا β . أما الطفرات الملازمة لجينات أخرى مثل تلك الموجودة بمتلازمة غيلبرت أو ترسب الأصبغة الدموية الوراثي قد تساهم في تدهور المرض من الناحية السريرية من خلال تفاقم الداء الكبدى وفرط تحميل الحديد على التوالي.¹⁰

الجدول 2/2

الترباط بين النمط الجيني والعرض السريري لثلاسيميا ألفا وبيتا

العرض السريري	النمط الظاهري	النمط الجيني
		شذوذات جين الغلوبين ألفا α
عديم الأعراض	ناقل صامت/ سمة ثلاسيميا ألفا α	$-a/\alpha\alpha$
فقر دم بسيط	سمة ثلاسيميا α	$-a/-a$ (trans) أو $-a/-a$ (cis)
فقر دم، انحلال دموي	داء HbH أو Hb CS	$-a^{CS}/-$ أو $-a/-a$
استسقاء جنيني	ثلاسيميا ألفا α كبرى	$-a/-a$
		شذوذات جين الغلوبين بيتا β
عديم الأعراض	سمة ثلاسيميا بيتا β (صغرى)	β^0/β^+ أو β/β^0
فقر دم بسيط/ متوسط	ثلاسيميا بيتا β متوسطة	β^0/β^+ أو β^+/ β^+ HbE/β^+ أو HbE/β^0
فقر دم شديد	ثلاسيميا بيتا β كبرى	β^0/β^+ أو β^0/β^0

نقاط أساسية – فهم وتصنيف المستوى الجزيئي



- تقع مجموعة جينات غلوبين ألفا α على الكروموسوم 16 وتتألف من جين وظيفي واحد زيتا ζ وجينين ألفا $(\alpha_1 \text{ و } \alpha_2)$.
- وتقع مجموعة جينات غلوبين بيتا β على الكروموسوم 11 وتتألف من جين واحد وظيفي زاي ϵ وجين غاما γ وجين غاما δ وجين بيتا β .
- هييموغلوبين البالغين البشري العادي متغير ويتألف من سلسلتي غلوبين ألفا α وسلسلتي غلوبين آخر يُنتجان كنتيجة لتعبير جيني لجينات في مجموعة جينات غلوبين بيتا β .
- إن الشكل السائد للهييموغلوبين لدى البشر البالغين هو HbA ($\alpha_2\beta_2$) والذي يتكون من نسبة تصل إلى 97% من الهييموغلوبين.
- وتورث متلازمات الثلاسيميا بصورة متنحية في الجسم.
- تحدث متلازمات ثلاسيميا ألفا α عادةً بسبب حذف جين أو أكثر من الجينات الأربعة ألفا α (جينين ألفا α لكل كروموسوم فرداني).
- وينتج عن طفرات ثلاسيميا بيتا β إما تقليل إنتاج غلوبين بيتا β (ثلاسيميا بيتا β^+) أو عدم إنتاج غلوبين بيتا β (ثلاسيميا بيتا β^0).
- إلا أن الأعراض السريرية للمرض تختلف بناءً على عدد أنماط الطفرات الموجودة.

المراجع

1. Higgs DR, Thein SL, Wood WG. The biology of the thalassaemias. In: Weatherall DJ, Clegg JB, eds. *The Thalassaemia Syndromes*. Blackwell Science, 2001:65–284.
2. Hofmann O, Mould R, Brittain T. Allosteric modulation of oxygen binding to the three human embryonic haemoglobins. *Biochem J* 1995;306(pt 2):367–70.
3. Nathan DG, Oski FA. *Hematology of Infancy and Childhood*, 4th edn. Elsevier, 1992:786.
4. Sankaran VG, Orkin SH. The switch from fetal to adult hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a011643.
5. Sheth S, Thein S. Thalassaemia: a disorder of globin synthesis. In: Kaushansky K, Prchal JT, Burns LJ et al., eds. *Williams Hematology*, 10th edn. McGraw-Hill, 2021.

9. Thein SL, Wood WG. The molecular basis of β thalassemia, $\delta\beta$ thalassemia, and hereditary persistence of fetal hemoglobin. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ, eds. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management*, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009:323–56.
10. Rund D, Fucharoen S. Genetic modifiers in hemoglobinopathies. *Curr Mol Med* 2008;8:600–8.
6. Piel FB, Weatherall DJ. The alpha-thalassemsias. *N Engl J Med* 2014; 371:1908–16.
7. Thein SL. The molecular basis of β -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a011700.
8. Thein SL. Dominant beta thalassaemia: molecular basis and pathophysiology. *Br J Haematol* 1992;80:273–7.



Hematology

3 فسيولوجيا المرض وأعراضه

HEALTHCARE

تكوّن خلايا الدم الحمراء الطبيعي

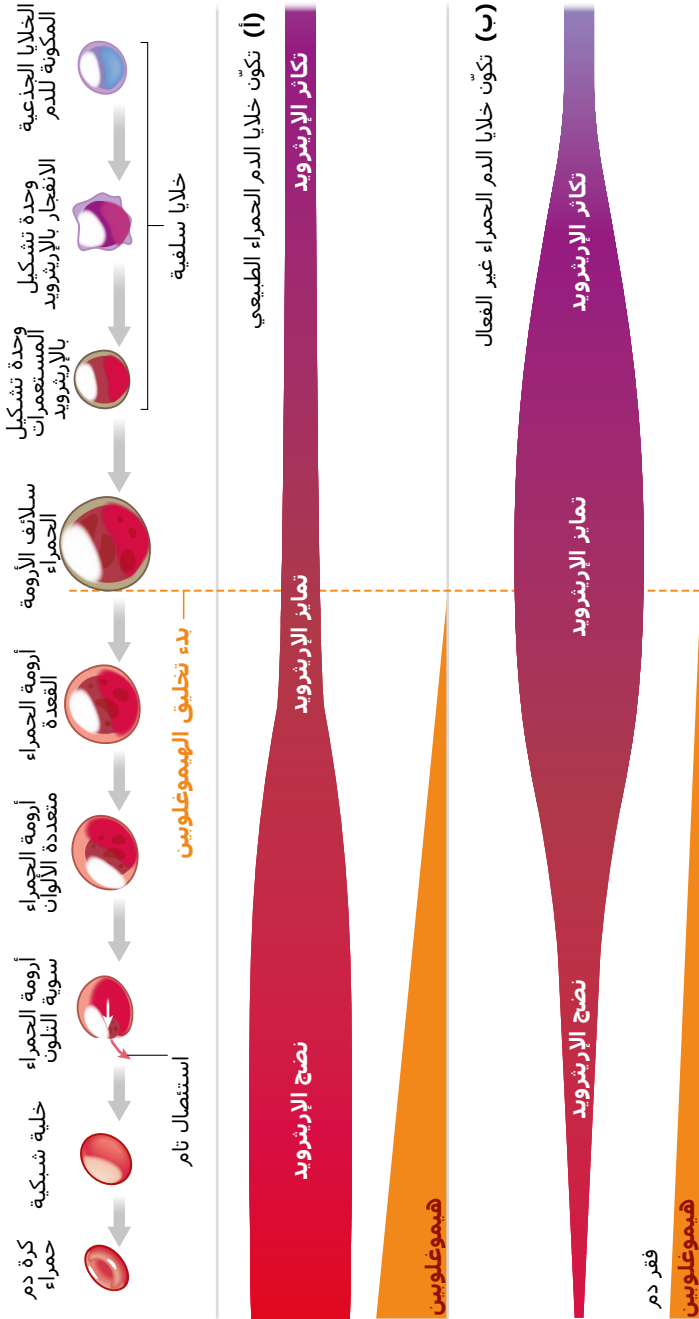
تتكون خلايا الدم الحمراء على مرحلتين أساسيتين؛ المرحلة التكاثرية ومرحلة التمايز والنضج (الشكل 1/3). أثناء المرحلة التكاثرية تصبح الخلايا الجذعية المكوّنة للدم - تحت التأثير الرئيسي لمكون كريات الدم الحمراء - وحدات تشكيل انفجار وتشكيل مستعمرات، والتي تعد أسلاف خلايا ترتبط وحدها بسلسلة الإريثرويد، وتكوّن في نهاية الأمر عددًا ضخمًا من سلالات الأرومة الحمراء. وبعد ذلك تمر سلالات الأرومة الحمراء خلال سلسلة من خطوات التمايز والنضج والتي تتضمن تكوين الهيموغلوبين والتناقص التدريجي في حجم الخلية والقذف النهائي للنواة لتكوين الخلايا الشبكية. ومع استمرار نضج الخلايا الشبكية تتكون خلايا الدم الحمراء (RBCs) التي تنطلق نحو الدورة الدموية. تنظم عملية تكوين خلايا الدم الحمراء لجائن تنتمي إلى عائلة عامل النمو المحول بيتا β (TGF- β)، بصفة أساسية عامل النمو والتمايز 11 (GDF11).

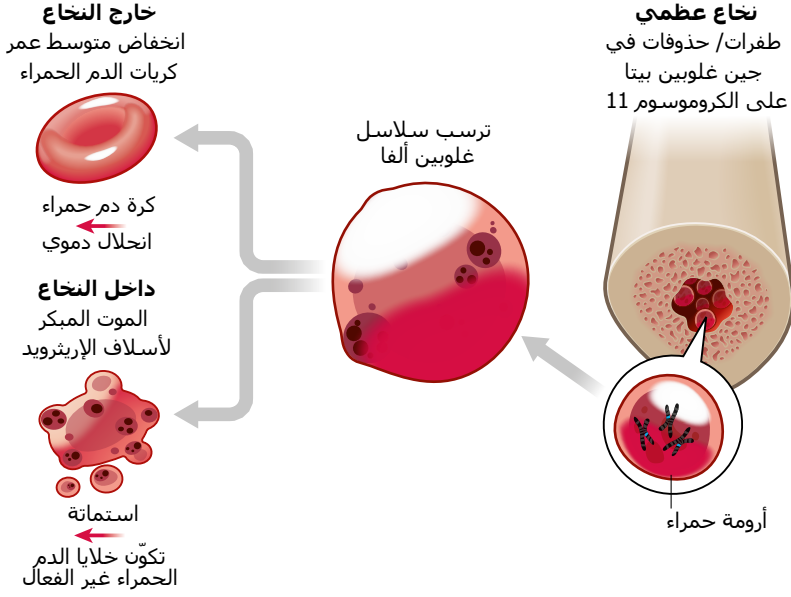
فسيولوجيا المرض

إن أساس فسيولوجيا المرض في متلازمات الثلاسيميا هو عدم التوازن الرئيسي بين إنتاج غلوبين ألفا α وبيتا β .⁴⁻¹ في ثلاسيميا ألفا α تكون هناك زيادة في غلوبين بيتا β بينما في ثلاسيميا بيتا β تكون الزيادة في غلوبين ألفا α . وتنشأ الاختلافات والفروق بين هذه الحالات بصفة أساسية بسبب الآثار المختلفة للقسيمات الأربعة لغلوبين ألفا α وغلوبين بيتا β .

تكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال هو السمة الرئيسية لثلاسيميا بيتا β .^{5,6} تتدفق القسيمات الأربعة لغلوبين ألفا α التي تشكلت في ثلاسيميا بيتا β فوراً في أسلاف الإريثرويد النامية في النخاع العظمي. وهذا يؤدي إلى تكوين أنصاف كرومات بالتوازي مع الحديد، مما يسبب تلقاً مؤكسداً للخلايا السلفية، الأمر الذي يؤدي بدوره إلى حدوث استماتة مبكرة (الشكل 2/3).⁷ ونتيجة لذلك يمكن انطلاق عدد أقل من خلايا الدم الحمراء (RBCs)، وتكون تلك الخلايا المنطلقة غير طبيعية إلى حد كبير، وينخفض متوسط عمرها المتوقع في الدورة الدموية. عندما يكون تكوّن خلايا الدم الحمراء غير فعال فإن فقر الدم الناجم عنه يتسبب في زيادة انطلاق مكونات كريات الدم الحمراء من الكلى. يحفز مكوّن خلايا الدم الحمراء مرحلة التكاثر، ولكن نظراً لتعدّد تكوّن الهيموغلوبين فإن الخلايا السلفية لا تنضج بصورة طبيعية، الأمر الذي يؤدي إلى توقف النمو في مرحلة سلالات الأرومة

الشكل 1/3 (أ) تكوّن خلايا الدم الحمراء الطبيعي في مقابل (ب) تكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال





الشكل 2/3 فسيولوجيا مرض الثلاسيميا بيتا β.

الحمراء التي تعقبها استماتة (انظر الشكل 1/3ب). ونتيجة لذلك فإن نخاع العظم يُظهر فرط تنسج سلاسل الإريثرويد، مع توقف النضج وتراكم لجائن $TGF-\beta$. إن تكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال لا يؤدي فقط إلى توسع النخاع العظمي، وإنما يؤدي أيضاً إلى تكوّن الدم خارج النخاع، مع تكاثر أسلاف الإريثرويد في الكبد والطحال. وهذا يؤدي إلى تضخم الأعضاء وتكوّن عقد في نسيج مكوّن كريات الدم الحمراء الخارج من أجسام الفقرات.

يؤدي تكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال إلى خلل في تنظيم أيض الحديد.^{8,9} كما أن زيادة إنتاج هرمون إريثروفيرون تؤدي بدورها إلى تثبيط إنتاج الهيسيدين، ويتسبب انخفاض مستويات الهيسيدين في زيادة امتصاص الجهاز الهضمي للحديد وزيادة الحديد في الدورة الدموية، حيث يترسب في الأعضاء ومن الممكن أن يؤدي إلى السمية والخلل الوظيفي للعضو.

وعلى النقيض من ذلك، فإنه في ثلاسيميا ألفا α (باستثناء ثلاسيميا ألفا α الكبرى والتي تُحدَف فيها كل الجينات الأربعة لغلوبيّن ألفا α) القسيمات الأربعة لغلوبيّن بيتا β تكوّن HbH . HbH قابل للذوبان ولا يترسب في الخلايا السلفية، وبالتالي فهو موجود في خلايا الدم الحمراء (RBCs)، حيث إنها تنضج وتنطلق إلى الدورة الدموية. في داء HbH الحادف، والذي تُحدَف فيه ثلاثة جينات غلوبيّن ألفا α ، لا يُعدّ تكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال سمة سائدة. وعلى الرغم من ذلك فإنه

عند الإصابة بداء HbH غير الحاذف -مثل طفرة كونستانت سيرينغ (HbH Constant Spring) حيث يُحَدَفُ جينان غلوبين ألفا α ويتحور جين واحد بطفرة كونستانت سيرينغ- يتكوّن غلوبين ألفا غير مستقر α ويتسرب في الخلايا السلفية ويُسبب استماتة، مما يؤدي إلى تكوّن المزيد من خلايا الدم الحمراء غير الفعال بشكل ملحوظ.^{10,11}

صحة الجنين وفحص حديثي الولادة

صحة الجنين. عند إصابة كل الجينات الأربعة لغلوبين ألفا α يصاب الجنين النامي بمزيد من فقر الدم تدريجيًا بسبب تعذر تكوّن HbF ($\alpha_2\gamma_2$). وهذا يؤدي بدوره إلى حدوث الاستسقاء الجنيني والذي يتسم بالفشل القلبي والاستسقاء العام وتضخم الكبد والطحال، وفي النهاية يتوفى الجنين ما لم يتم البدء في إجراء عمليات نقل دم داخل الرحم. جميع متلازمات ثلاثيميا ألفا α وبيتا β الأخرى ترتبط بحالات حمل غير مصحوبة بمضاعفات نسبيًا وولادات لأطفال حية مع اختلاف درجات فقر الدم عند الميلاد.

فحص حديثي الولادة. فحص حديثي الولادة يساعد في تحديد إصابة الرضع ببعض متلازمات الثلاثيميا بقدر الإمكان.¹¹ يكشف فحص حديثي الولادة الأصحاء بعد الولادة عادةً نسبة 80%–90% من HbF و10%–20% من HbA. اكتشاف هيموغلوبين بارتس والأربعة قسيمات لغلوبين غاما γ (γ_4) الذي قد يتواجد بنسب متباينة يشير إلى الإصابة بثلاثيميا ألفا α . يزيد مستوى هيموغلوبين بارتس حيث ينخفض عدد الجينات الوظيفية. الأطفال المصابون بثلاثيميا β^0/β^0 يظهر لديهم غياب تام لـ HbA، أما الأطفال المصابون بثلاثيميا بيتا β^+ يقل لديهم HbA.¹²

أعراض المرض بعد الولادة

نطاق شدة المرض. بعد الولادة تظهر أعراض المرض بنسب متفاوتة بناءً على شدة المرض - أي درجة التوازن بين كميات سلاسل الغلوبين المنتجة. وفي أحد طرفي النطاق الواسع للمرض نجد أفرادًا لديهم سمة ثلاثيميا وهم بصفة عامة عديمو الأعراض ولديهم فقر دم صغير الكريات بسيط دون أي مضاعفات لتكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال، ولديهم متوسط عمر افتراضي طبيعي. وفي الطرف الآخر للنطاق هناك أفراد لديهم فقر دم شديد يتطلب إجراء عمليات نقل دم دورية مبكرًا في الحياة (أو قبل الولادة في حالة الإصابة بثلاثيميا ألفا α الكبرى) للبقاء على قيد الحياة. وفيما بين هذين النقيضين هناك مرض متوسط الشدة، قد يلزم فيه إجراء عمليات نقل دم عارضة لحالات فقر الدم الشديد.¹³ على سبيل المثال داء HbH لديه عرض متغير ونمط ظاهري متوسط، ولكنه نادرًا ما يعتمد على نقل الدم وبشكل عام يُصنّف الأفراد إلى أفراد لديهم ثلاثيميا غير معتمدة على نقل الدم («NTDT») ويطلق عليها ثلاثيميا متوسطة) وأفراد لديهم ثلاثيميا معتمدة على نقل الدم («TDT»، ويطلق عليها ثلاثيميا كبرى) (الجدول 1/3).

الجدول 1/3

نطاق شدة المرض

بسيط	غير معتمد على نقل الدم	معتمد على نقل الدم
فقر دم طبيعي بسيط جداً إلى منخفض	فقر دم متوسط	فقر دم شديد
• ناقل صامت/ سمة ثلاسيميا ألفا a	• HbH / ثلاسيميا متوسطة ألفا a	• ثلاسيميا ألفا a كبرى/ هيموغلوبين بارتس
• سمة ثلاسيميا بيتا β صغرى	• ثلاسيميا بيتا β سائدة متوسطة	• ثلاسيميا بيتا β كبرى
	• طفرة كونستانت سبرينغ (HbH Constant Spring)	• ثلاسيميا بيتا β شديدة HbE
	• ثلاسيميا بيتا β HbE	• طفرة كونستانت سبرينغ شديدة HbH Constant (Spring)

سمات سريرية. إذا لم تُعالج حالة تكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال كما ينبغي فسوف تؤدي إلى فرط تنسج نخاع العظم وتكوّن الدم خارج النخاع، الأمر الذي يسبب العديد من الأعراض السريرية للثلاسيميا (الشكل 3/3). يؤدي توسع النخاع العظمي وترقق العظم القشري إلى تشوهات عظمية وكسور مرضية.¹⁴ وتشمل تشوهات العظام في الجمجمة بروز العظم الأمامي والعظم الجداري، حيث تتوسع مساحة مضاعفة، وتحدها خطوط الدرز. فضلاً عن ذلك قد يحدث بروز في الفك العلوي بسبب عدم تكوّن الجيوب والتي يحل محلها نخاع الإريثرويد النشط.¹⁵ تكوّن الدم خارج النخاع وتضخم الكبد والطحال هي سمة سائدة تظهر مبكراً في مسار المرض مع نشوء عقد لنسيج مكوّن كريات الدم الحمراء بجوار العمود الفقري أو أمامه، مما يؤدي إلى حدوث مضاعفات عصبية محتملة، مثل عرق النسا أو ألم وانضغاط الجذور العصبية.¹⁶

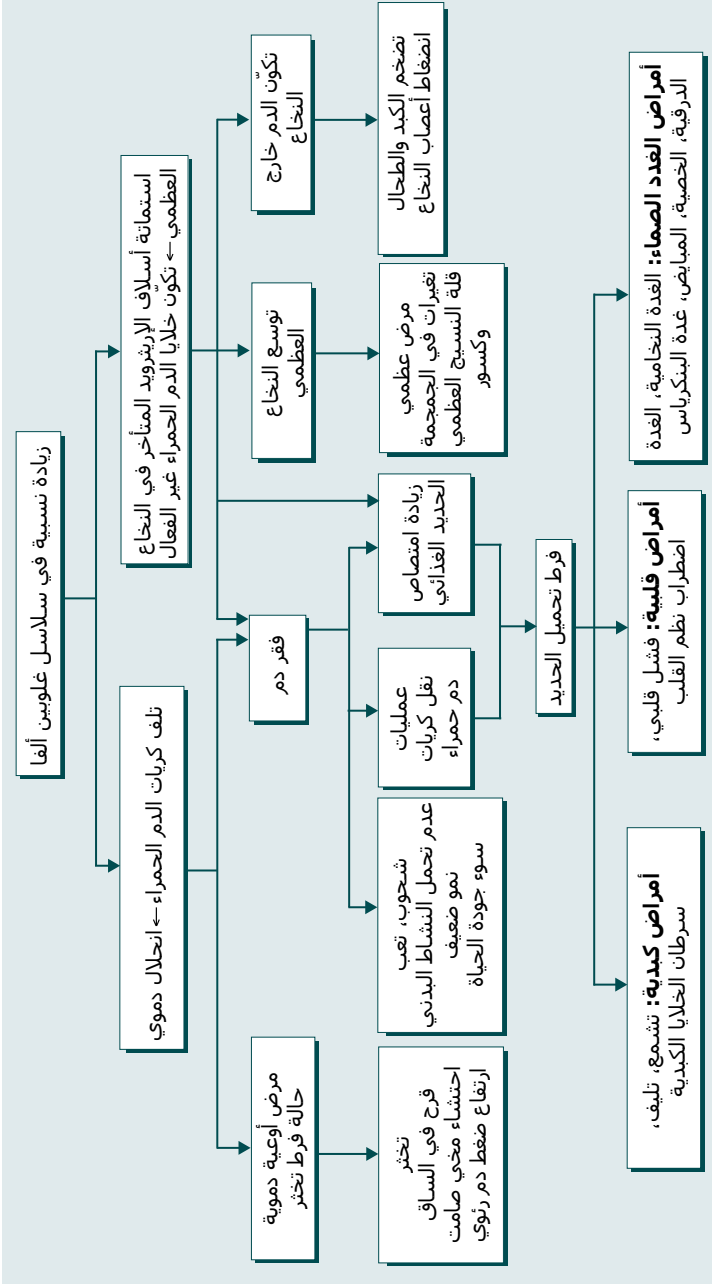
ويؤدي امتصاص كمية متزايدة من الحديد إلى فرط تحميل الحديد، الأمر الذي قد يزداد سوءاً مع عمليات نقل الدم، سواء تم ذلك بصورة متقطعة أم منتظمة. وتتجاوز كمية الحديد الناتجة عن عمليات نقل الدم التحميل الناتج من زيادة الامتصاص المعوي. وتشمل المضاعفات الناتجة عن فرط تحميل الحديد أيضاً تشمع الكبد الذي يتطور إلى تليف كبدي مع وجود مخاطر حدوث سرطان الخلايا الكبدية واعتلالات صماوية متعددة ومرض القلب بما في ذلك خلل وظائف انقباض عضلة القلب وكهرباء القلب.¹⁷ يظل الفشل القلبي الناجم عن فرط تحميل الحديد هو السبب الأساسي لوفاة المرضى المصابين بثلاسيميا معتمدة على نقل الدم (TDT). ويساهم فرط تحميل الحديد أيضاً في زيادة القابلية للإصابة بالعدوى، وهي إشكالية مركبة لدى الأفراد الذين خضعوا لاستئصال الطحال.¹⁸

علاوة على ذلك تؤدي الثلاسيميا إلى الإصابة باعتلال الأوعية الدموية، مع فسيولوجيا مرضية معقدة تتضمن تلف بطانة الأوعية الدموية وحالة فرط التخثر التي تحدث بسبب شذوذ خلايا الدم الحمراء وكثرة الصفيحات عقب استئصال الطحال.¹⁹ وهذا قد يؤدي بدوره إلى حدوث مضاعفات؛ مثل ارتفاع ضغط الدم الرئوي.²⁰ والاحتشاء الدماغي الصامت والانصمام الخثاري الوريدي.

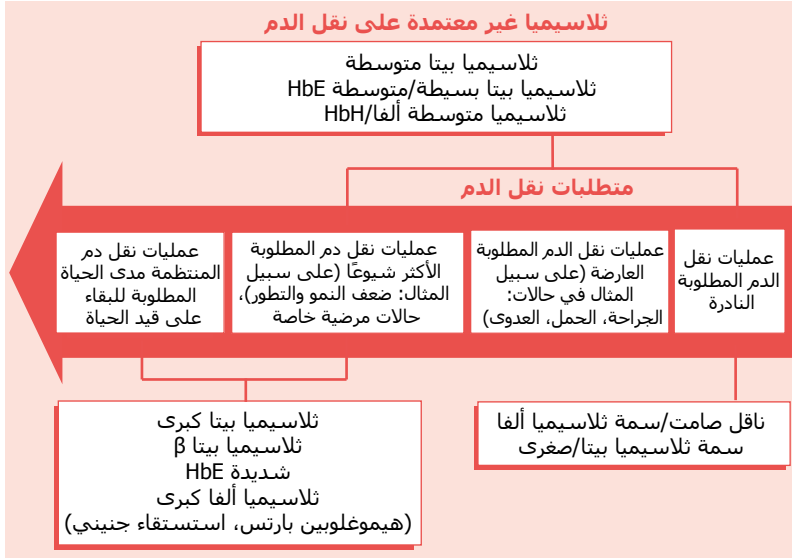
التاريخ الطبيعي

بحسب ما نوقش أعلاه، فإن عدم إجراء عمليات نقل دم لمساعدة الجنين على البقاء على قيد الحياة، يجعل ثلاسيميا ألفا ه الكبرى والمُسيبة للاستئصال الجنيني تؤدي إلى وفاة الجنين داخل الرحم. يجب استمرار إجراء عمليات نقل الدم بصورة مستمرة بعد الولادة ولأجل غير مسمى.

ما لم يكن هناك مساعدة عن طريق نقل الدم فإن الأفراد المصابين بثلاسيميا بيتا β^0/β^0 سيلقون حتفهم في أول عامين من حياتهم بسبب الفشل القلبي الناتج عن فقر الدم الشديد. من خلال إجراء عمليات نقل الدم المنتظمة فقد يحدث النمو والتطور بصورة طبيعية تماماً، شريطة طرد الحديد الزائد وعدم حدوث مضاعفات بالغدد الصماء، مثل تأخر النمو أو تأخر البلوغ.²¹ الأفراد المصابون بأشكال ثلاسيميا أخف حدة (NTDT) قد يعانون من فقر الدم المتوسط، ولكن ربما يحتاجون إلى عمليات نقل دم منتظمة إذا حدث لديهم مشكلات في النمو أو التطور أو تشوهات عظمية بسبب فرط تنسج الإريثرويد.²² نطاق المرض ليس ثابتاً، ومع حدوث المضاعفات قد يصبح الأفراد المصابون بثلاسيميا (NTDT) معتمدين على نقل الدم (الشكل 4/3).^{23,24} ولذلك فمن المهم متابعة هؤلاء الأفراد بعناية وبدء إجراء عمليات نقل دم منتظمة لهم إذا تطلب الأمر.



الشكل 3/3 التسلسل المرضي المؤدي إلى ظهور أعراض ثلاسيميا بيتا β. يعتبر تكون خلايا الدم الحمراء غير الفعال أكثر حدة بشكل عام لدى المصابين بثلاسيميا بيتا β عنه لدى المصابين بثلاسيميا ألفا α ولذلك التركيز هنا على وصف فسيولوجيا المرض لثلاسيميا بيتا β.



الشكل 4/3 تطور نطاق مرض الثلاسيميا يوضح متطلبات نقل الدم بأشكال مختلفة. من مسلم وآخرين 2013، تم نسخه بموجب الترخيص 23.CC BY 4.0



نقاط أساسية – فسيولوجيا المرض وأعراضه

- أساس فسيولوجيا المرض في متلازمات الثلاسيميا هو عدم التوازن الرئيسي بين إنتاج غلوبين ألفا α وبيتا β .
- السمّة الرئيسية لثلاسيميا بيتا β هي تكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال، الأمر الذي يؤدي إلى حدوث فقر دم وتوسع في النخاع العظمي وتكوّن الدم خارج النخاع والخلل في تنظيم أبيض الحديد.
- في ثلاسيميا ألفا α لا يُعدّ تكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال سمّة سائدة لدى الأفراد الذين لديهم ثلاث جينات غلوبين ألفا α محذوفة (HbH حاذف) ولكنها سائدة بشكل أكبر لدى الأفراد المصابين بمرض HbH غير حاذف.
- يُصنّف الأفراد المصابون بثللاسيميا بشكل عام إلى أفراد لديهم ثلاسيميا غير معتمدة على نقل الدم (NTDT) وأفراد لديهم ثلاسيميا معتمدة على نقل الدم (TDT)
- ثمة نطاق واسع لشدة المرض؛ يتراوح من فقر الدم صغير الكريات البسيط عديم الأعراض، وحتى فقر الدم الشديد الذي يتطلب إجراء عمليات نقل دم منتظمة مدى الحياة.
- هذه الأعراض تشمل التشوهات العظمية في الجمجمة وتضخم الكبد والطحال والمضاعفات العصبية والكبدية والاعتلالات الصماوية المتعددة و اعتلال الأوعية الدموية والأمراض القلبية وزيادة مخاطر العدوى.
- وبتفاهم المضاعفات قد يحتاج الأفراد المصابون بثللاسيميا غير معتمدة على نقل الدم (NTDT) إلى عمليات نقل دم منتظمة ويصبحون بالتالي معتمدين على نقل الدم.

المراجع

- Kattamis C, Tzotzos S, Kanavakis E .10 et al. Correlation of clinical phenotype to genotype in haemoglobin H disease. *Lancet* 1988;1:442–4.
- Styles L, Foote DH, Kleman KM .11 et al. Hemoglobin H-Constant Spring disease: an under-recognized, severe form of alpha thalassemia. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1997;4:69–74.
- Mensah C, Sheth S. Optimal .12 strategies for carrier screening and prenatal diagnosis of α - and β -thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021;2021:607–13.
- Olivieri NF, Weatherall DJ. .13 Clinical aspects of β thalassemia and related disorders. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ, eds. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management*, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009:357–416.
- Vogiatzis MG, Macklin EA, Fung EB .14 et al.; Thalassemia Clinical Research Network. Bone disease in thalassemia: a frequent and still unresolved problem. *J Bone Miner Res* 2009;24:543–57.
- Adamopoulos SG, Petrocheilou GM. .15 Skeletal radiological findings in thalassemia major. *J Res Pract Musculoskelet Syst* 2020;4:76–85.
- Subahi EA, Ata F, Choudry H et al. .16 Extramedullary haematopoiesis in patients with transfusion dependent β -thalassemia (TDT): a systematic review. *Ann Med* 2022;54:764–74.
- Steinberg MH, Forget BG, .1 Higgs DR, Weatherall DJ, eds. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management*, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009.
- Weatherall DJ, Clegg JB, .2 Na-Nakorn S, Wasi P. The pattern of disordered haemoglobin synthesis in homozygous and heterozygous beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 1969;16:251–67.
- Nathan DG, Gunn RB. .3 Thalassemia: the consequences of unbalanced hemoglobin synthesis. *Am J Med* 1966;41:815–30.
- Sheth S, Thein S. Thalassemia: .4 a disorder of globin synthesis. In: Kaushansky K, Prchal JT, Burns LJ et al., eds. *Williams Hematology*, 10th edn. McGraw-Hill, 2021.
- Rivella S. Ineffective erythropoiesis .5 and thalassemias. *Curr Opin Hematol* 2009;16:187–94.
- Fessas P, Loukopoulos D, .6 Kaltsoya A. Peptide analysis of the inclusions of erythroid cells in β -thalassemia. *Biochim Biophys Acta* 1966;124:430–2.
- Nienhuis AW, Nathan DG. .7 Pathophysiology and clinical manifestations of the β -thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a011726.
- Pippard MJ, Callender ST, .8 Warner GT, Weatherall DJ. Iron absorption and loading in beta-thalassaemia intermedia. *Lancet* 1979;2:819–21.
- Kim A, Nemeth E. New insights .9 into iron regulation and erythropoiesis. *Curr Opin Hematol* 2015;22:199–205.

- .21 Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH et al. Survival in medically treated patients with homozygous β -thalassemia. *N Engl J Med* 1994;331:574–8.
- .22 Aessopos A, Kati M, Meletis J. Thalassemia intermedia today: should patients regularly receive transfusions? *Transfusion* 2007;47:792–800.
- .23 Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013;98:833–44.
- .24 Musallam KM, Vitrano A, Meloni A et al. Survival and causes of death in 2,033 patients with non-transfusion-dependent β -thalassemia. *Haematologica* 2021;106: 2489–92.
- .17 Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ et al. Complications of β -thalassemia major in North America. *Blood* 2004; 104:34–39.
- .18 Saliba AN, Atoui A, Labban M et al. Thalassemia in the emergency department: special considerations for a rare disease. *Ann Hematol* 2020;99:1967–77.
- .19 Cappellini MD, Robbiolo L, Bottasso BM et al. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2000;111:467–73.
- .20 Morris CR, Kuypers FA, Kato GJ et al. Hemolysis-associated pulmonary hypertension in thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 2005;1054:481–5.



Hematology

4 مضاعفات سريرية و علاجها

HEALTHCARE

مبادئ عامة

نظراً لتباين أعراض هذا المرض (انظر الشكل 3/3) قد تكون معالجة الثلاسيميا معقدة وتتطلب خبرة طويلة تفوق خبرة أطباء أمراض الدم للأطفال والبالغين وتقتضي منهجية علاجية متعددة التخصصات في مراكز العلاج. كما أن قرارات العلاج تعتمد إلى حد كبير على آراء خبراء، ذلك أن البيانات المأخوذة من تجارب سريرية عشوائية لدعم مختلف جوانب العلاج لا تزال محدودة، وبخلاف الخيارات العلاجية التقليدية التي سنناقشها هنا فيما بعد يتعين على جميع المرضى أيضاً تناول فيتامينات مناسبة ومكملات غذائية أخرى لدعم تكوّن خلايا الدم، مع ضرورة الأخذ في الاعتبار حصولهم على دعم نفسي واجتماعي.

فضلاً عن ذلك يجب تنظيم انتقال الرعاية من مقدمي الرعاية ومؤسسات العلاج للأطفال إلى تلك المعنية بالبالغين وتطبيقها بطريقة منظمة. لقد تحسنت فرص البقاء على قيد الحياة للأفراد المصابين بالثلاسيميا على مدار العقود القليلة الماضية إلى حد كبير، مما يعني أنه يجب الأخذ بعين الاعتبار أيضاً أن المرضى البالغين وحتى الكبار في السن معرضون لخطر الإصابة بالأمراض الشائعة التي تصيب عامة السكان، مثل السرطان والأمراض القلبية الوعائية.³⁻¹

تكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال وفقّر الدم

إصابة مرضى الثلاسيميا بفقر الدم المزمن علامة على تكوّن الكريات الحمراء غير الفعال، الذي قد يؤدي إلى مجموعة من المضاعفات المرتبطة بالانحلال الدموي وفرط التخثر وفرط تحميل الحديد الرئيسي (انظر الصفحات 44-42) أو فقر الدم ونقص التأكسج نفسه. لطالما كان فقر الدم مرتبطاً بتأخر النمو والتطور والتعب وعدم تحمل أداء الأنشطة والتمارين الرياضية ومشكلات الصحة النفسية وفشل الأعضاء المزمن لدى اليافعين والشباب.⁴⁻⁶ ويعد توسع النخاع المؤدي إلى تغييرات عظمية وألم وتشوهات في العظام وتكوّن الدم خارج النخاع المؤدي إلى تضخم الكبد والطحال أو الأورام الكاذبة هي أيضاً سمات مميزة للمرضى المصابين بتكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال وفقّر الدم الشديد.^{4,6}

قد يؤدي التكوّن الانحلالي بفقر الدم المزمن إلى أزمة حادة لدى المرضى المصابين بثللاسيميا ألفا α والتخثر الوريدي والشرياني وارتفاع ضغط الدم الرئوي والأمراض المخية الوعائية، بما في ذلك الاحتشاءات الصامتة، وخاصة لدى البالغين الكبار في السن والذين خضعوا لاستئصال الطحال.⁹⁻⁷

استئصال الطحال على الرغم من استخدام طريقة استئصال الطحال في علاج الثلاسيميا لرفع مستويات الهيموغلوبين إلا أنها ترتبط بنسب أعلى من الإصابة بأمراض الأوعية الدموية والعدوى، ويجب الآن تخصيصها لحالات فرط نشاط الطحال أو تضخم الطحال المصحوب بأعراض.^{1,2,8,9}

عمليات نقل الدم

بالنسبة لمرضى الثلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم ترتبط شدة

فقر الدم (انخفاض كل 1 غرام/ديسيلتر في مستوى الهيموغلوبين) بخطورة انتشار المرض والوفاة، وخاصةً بالنسبة لمستويات الهيموغلوبين الأقل من 10 غرام/ديسيلتر.^{10,11} وحتى وقتٍ قريبٍ كانت عمليات نقل الدم هي الخيار الوحيد لعلاج فقر الدم لدى المرضى المصابين بثلاسيميا غير معتمدة على نقل الدم. فهي تستخدم بصورة عارضة في حالات الإجهاد/النزيف الحاد أو بصورة أكثر شيوعًا ولكن لفترات زمنية محددة لتحفيز النمو والتطور في مرحلة الطفولة وللتحكم في بعض المضاعفات في مرحلة البلوغ (الجدول 1/4).^{2,9,12}

الجدول 1/4

الاستخدامات الشائعة لنقل الدم لدى مرضى الثلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم²

عارض

- الحمل
- الجراحة
- العدوى

شائع

- تناقص مستويات الهيموغلوبين بالتوازي مع تضخم شديد في الطحال
- فشل النمو
- ضعف الأداء في المدرسة
- تناقص القدرة على التحمل عند ممارسة النشاط البدني
- فشل في التطور الجنسي الثانوي بالتوازي مع عمر العظام
- علامات لتغيرات عظمية
- أزمة انحلال الدم الشائعة (مرض HbH)
- سوء جودة الحياة
- الوقاية من الأمراض التالية أو علاجها:
 - التخثر أو اعتلال الأوعية الدموية في الدماغ
 - ارتفاع ضغط الدم الرئوي مع أو دون حدوث فشل قلبي ثانوي
 - أورام كاذبة مرتبطة بتكوّن خلايا الدم خارج النخاع

ويجب الأخذ في الاعتبار خطورة المناعية المتباينة لدى المرضى المعرضين لنقل الدم وكبار السن ومستتصلي الطحال والحوامل. أظهرت بعض الأدلة الحديثة أن المرضى المصابين بالتلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم والذين يتلقون علاجًا متكررًا معتمدًا على نقل الدم لديهم فرصة أكبر للبقاء على قيد الحياة من هؤلاء الذين لا يتلقون مثل هذا العلاج.¹³ وعلى الرغم من ذلك فإنه لا يُوصى بالعلاج بنقل الدم بشكل منتظم على مدى الحياة لمثل هؤلاء المرضى نظرًا لخطورة فرط تحميل الحديد الثانوي. يمكن الأخذ في الاعتبار إعطاء المرضى علاجات حديثة بهدف تحسين حالة فقر الدم عند الإصابة بالتلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم (انظر الفصل الخامس).^{6,14}

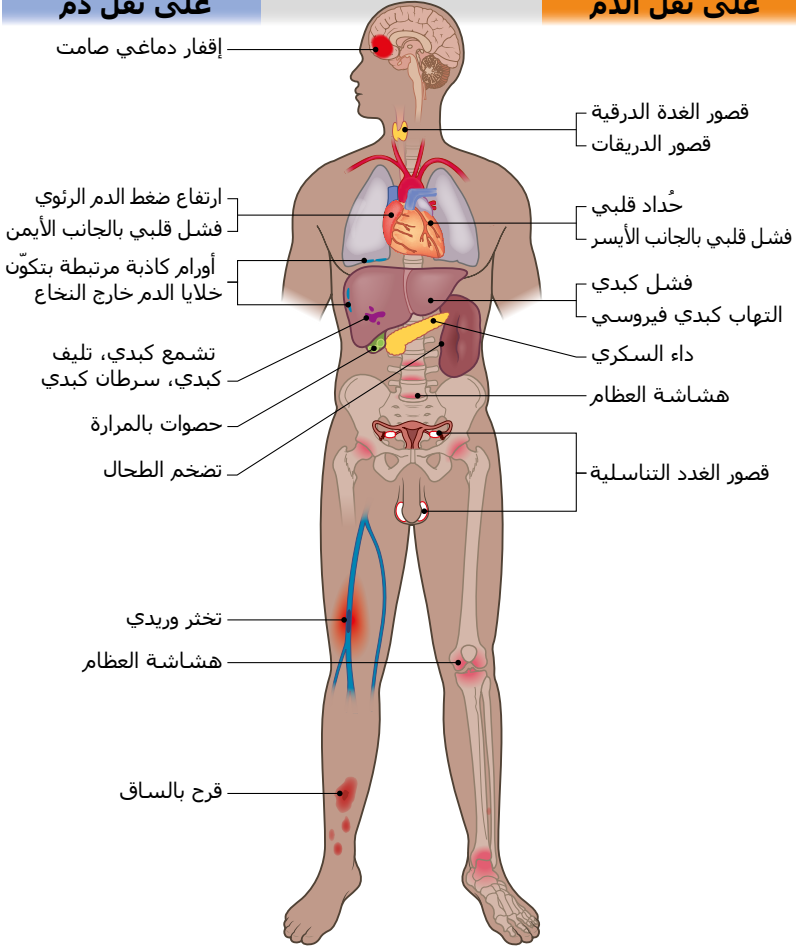
بالنسبة للمرضى المصابين بتلاسيميا معتمدة على نقل الدم غالبية الأمراض التي رُصدت لدى المرضى المصابين بالتلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم تحدث بشكل أقل شيوعًا لدى المرضى المصابين بالتلاسيميا المعتمدة على نقل الدم، حيث إن العلاج بنقل الدم يحسن حالة فقر الدم وتكون خلايا الدم الحمراء غير الفعال (الشكل 1/4).¹² يتم تنظيم عمليات نقل الدم المنتظمة مدى الحياة لدى الأفراد المصابين بتلاسيميا معتمدة على نقل الدم لتحقيق مستويات الهيموغلوبين المستهدفة قبل نقل الدم والتي تبلغ 9-10.5 غرام/ديسيلتر (11-12 غرام/ديسيلتر لدى المرضى المصابين بمرض قلبي) بعد اختبار المطابقة للملائمة وإعداد وتخزين منتج خلايا الدم الحمراء.¹ عمليات نقل الدم لها آثار جانبية تشمل العدوى الثانوية والمناعية المتباينة، والأثر الجانبي الأكثر أهمية هو تحميل الحديد الثانوي. هناك ترابط بين كمية الدم المنقول لمرضى التلاسيميا المعتمدة على نقل الدم والاعتماد على موارد الرعاية الصحية.¹⁵

لوسباترسبت علاج حديث لنضج كريات الدم الحمراء، مُعتمد حاليًا لعلاج فقر الدم لدى البالغين المصابين بالتلاسيميا المعتمدة على نقل الدم (الولايات المتحدة الأمريكية/الاتحاد الأوروبي) والتلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم (الاتحاد الأوروبي). انظر الفصل الخامس للمزيد من المعلومات.

هيدروكسي يوريا. أظهرت البيانات المأخوذة من تجارب سريرية صغيرة تحسينات في فقر الدم ومتطلبات نقل الدم لدى مرضى تلاسيميا بيتا β بعد العلاج بهيدروكسي يوريا، ولكن الفائدة كانت غالبًا بسيطة وغير مستمرة أو محدودة بالنسبة للمرضى الذين لديهم أشكال متعددة محددة من المرض.¹⁶

نلاسيما غير معتمدة
على نقل دم

نلاسيما معتمدة
على نقل الدم



الشكل 1/4 مقارنة المضاعفات السريرية التي حدثت لمرضى NTDT ومرضى TDT. من مسلم وآخرين 2013، تم نسخه بموجب الترخيص 12.CC BY 4.0

زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم (HSCT) يرتبط بمعدلات عالية للبقاء على قيد الحياة دون مرض لدى الأطفال (الأقل عمرًا من 12 عامًا) المصابين بتلاسيميا معتمدة على نقل الدم من خلال المتبرعين الأقارب المتوافقين. ويمكن أيضًا الأخذ في الاعتبار زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم للمرضى الكبار في السن، وخاصةً هؤلاء الذين لديهم فرط تحميل الحديد إذا كان وضعهم إيجابيًا وأمّيًا بالنسبة للتعرض للمخاطر. والآن هناك توافر في الزراعة من خلال دم المتبرعين غير ذي الصلة أو دم الجبل السري أو زرع متماثل النمط الفرداني بشكل متزايد للمرضى في المراكز المتخصصة.¹⁷

فرط تحميل الحديد

حظي فرط تحميل الحديد بأبلغ الاهتمام سواءً بالنسبة لمرضى التلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم أو مرضى التلاسيميا المعتمدة على نقل الدم على مدار العقود الماضية القليلة، وذلك نظرًا لآثاره الضارة على نسبة انتشار المرض خلال رحلة المريض. فيريتين المصل هو مؤشر الحديد الأكثر استخدامًا على أوسع نطاق، ويمكن للقياسات التسلسلية أن تعكس بدقة وضع تحميل الحديد في ظل غياب الالتهابات. كما يمكن أيضًا إجراء القياس المباشر لمستويات الحديد في الكبد والقلب باستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي (تقنيات R2 و T2*) التي تمت المصادقة عليها في مقابل قياسات بأخذ خزعة لإظهار تركيز الحديد في الكبد (LIC) وتركيز الحديد بعضلة القلب.¹⁸⁻²⁰

طرد الحديد لدى مرضى تلاسيميا NTD. حتى في ظل غياب العلاج عن طريق نقل الدم فإن تكوّن الدم غير الفعال لدى المرضى المصابين بتلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم (NTDT) يؤدي إلى فرط تحميل حديد (أساسي) تراكمي يتسم بتناقض التعبير الجيني للهيسيدين وزيادة امتصاص الحديد في الأمعاء وانطلاقه من الجملة الشبكية البطانية.²¹ يُخزّن الحديد في الكبد أكثر من القلب، وتكون قيم فيريتين المصل عادةً أقل لدى مرضى التلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم عن مرضى التلاسيميا المعتمدة على نقل الدم والذين لديهم نفس تركيز الحديد في الكبد (LIC). تبين أن نسب تركيز الحديد في الكبد المزمّن الأكثر من 5 ملغ/غرام ومستويات فيريتين المصل الأعلى من 800 نانو غرام/ملييلتر تزيد المرض الكبدية والأمراض الخبيثة وأمراض الغدد الصماء والعظام وأمراض الأوعية الدموية لدى المرضى المصابين بالتلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم.^{2,6,22,23}

يوصى بمتابعة فرط تحميل الحديد لدى المرضى المصابين بالتلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم عن طريق قياس نسبة فيريتين المصل كل 3 أشهر أو إجراء تصوير بالرنين المغناطيسي للكبد كل عام إلى عامين من عمر 10 أعوام

(أو أكبر من 15 عامًا لدى المرضى المصابين بمرض HbH). يجب بدء العلاج بطرد الحديد عندما تكون مستويات فيريتين المصل 800 نانو غرام/ ملليتر أو أكثر أو عندما تكون نسبة تركيز الحديد في الكبد 5 ملغ/ غرام فأكثر، وذلك بهدف الوصول إلى المستويات المستهدفة؛ وهي 300 نانو غرام/ ملليتر أو أقل من 3 ملغ/ غرام على التوالي.² ديفيراسيروكس (متوفر في صورة أقراص مغلقة وقابلة للذوبان) هو الدواء الوحيد لطرد الحديد المعتمد على وجه التحديد لفرط تحميل الحديد لدى مرضى الثلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم.²⁴ إن مرضى الثلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم والذين يتلقون علاجًا لطرد الحديد نسبة وفياتهم المرتبطة بأمراض كبدية أقل من نسب وفيات الذين لا يتلقون ذلك العلاج.¹³

طرد الحديد لدى مرضى ثلاسيميا TDT. بالنسبة لمرضى الثلاسيميا المعتمدة على نقل الدم (TDT) فيظهر فرط تحميل الحديد (الثانوي) من خلال الحديد غير المرتبط بالترانسفيرين والذي قد يسبب تلف الأعضاء الحيوية، مثل القلب والكبد والغدد الصماء. مستويات فيريتين المصل الأكثر من 1000 نانو غرام/ ملليتر، ونسبة تركيز الحديد في الكبد الأكثر من 3 ملغ/ غرام وتصل إلى 7 ملغ/ غرام، ونسب T2* في الرنين المغناطيسي للقلب أقل من 20 مللي ثانية، كل هذه النسب تعتبر عادةً ذات أهمية من الناحية السريرية. ترتبط مستويات فيريتين المصل الأكثر من 2500 نانو غرام/ ملليتر، ونسبة تركيز الحديد في الكبد الأكثر من 15 ملغم/ غرام ونسب T2* في الرنين المغناطيسي للقلب الأقل من 10 مللي ثانية بارتفاع مخاطر الإصابة بمرض قلبي والوفاة المبكرة.^{1,6}

وعلى الرغم من تناقص نسبة الوفيات في المناطق التي يمكن الوصول فيها بنسبة كافية لأدوية طرد الحديد الجديدة وتحديد كمية الحديد بحسب العضو عن طريق التصوير بأشعة الرنين المغناطيسي، فلا تزال مستويات الحديد المرتفعة ونسب انتشار المرض على المدى الطويل ونسب الوفيات بسبب فرط تحميل الحديد الكبدية شائعة.²⁵

بالنسبة لمرضى الثلاسيميا المعتمدة على نقل الدم يوصى بالعلاج بطرد الحديد بعد تلقي 10 وحدات خلايا دم حمراء مكدسة أو عندما يكون فيريتين المصل 1000 نانو غرام/ ملليتر أو أكثر. يتعين متابعة المرضى فوراً وبصورة دورية لكشف فرط تحميل الحديد باستخدام مؤشرات الحديد المتاحة (فيريتين المصل وتصوير الكبد والقلب بالرنين المغناطيسي) بمعدلات متناسبة مع شدة مستويات الحديد الموجودة.^{1,6} متوفر ثلاثة أدوية لطرد الحديد للتحكم في فرط تحميل الحديد لدى مرضى الثلاسيميا المعتمدة على نقل الدم.

- ديفيروكسامين حقن تحت الجلد، 30-60 ملغ/كغم/اليوم، تعطى لمدة 8-12 ساعة على مدار 7-5 أيام في الأسبوع. تشمل الأعراض الجانبية الشائعة أعراضاً تتعلق بالعين والأذن وتأخر في نمو العظام وردود فعل موضعية وحساسية.

- ديفيريرون يُعطى عن طريق الفم، 75-100 ملغ/كغم/اليوم، يُعطى ثلاث مرات يوميًا. تشمل الأعراض الجانبية أعراضًا بالجهاز الهضمي، ألم في المفاصل، ندرة المحببات وقلة العدلات.
 - ديفيراسيروكس يُعطى عن طريق الفم، 20-40 ملغ/كغم/اليوم، يُعطى مرة واحدة يوميًا، في صورة قرص قابل للذوبان، أو 14-28 ملغ/كغم/اليوم، ويُعطى في صورة قرص مغلف. تشمل الآثار الجانبية أعراضًا بالجهاز الهضمي، زيادة الكرياتينين وارتفاع إنزيمات الكبد.
- جميع أدوية طرد الحديد الثلاثة متوفر عنها بيانات كافية تُظهر مدى فعاليتها في تقليل فرط تحميل الحديد العام والكبدية و(عند تناول جرعات عالية) القلبية أيضًا. قد يحتاج المرضى الذين لديهم فرط حديد قلبي شديد أو فشل قلبي إلى دمج العلاج بديفيروكسامين وديفيريريرون أو ديفيروكسامين عن طريق الوريد. الالتزام بأدوية طرد الحديد الفموية كان أفضل من الالتزام بحقن ديفيروكسامين تحت الجلد، ولكن تحديات الالتزام بالعلاج لا تزال قيد الملاحظة، وخاصةً بالنسبة لليافعين والشباب.^{1,4,6}

علاج الأمراض الثانوية

علاج الثلاسيميا هو أكثر من مجرد تحكم في تكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال وفرط تحميل الحديد. من الضروري إجراء متابعة فورية ومنظمة للأمراض الشائعة لضمان اتخاذ التدابير الوقائية أو التحكم فيها مبكرًا قبل أن يتلف العضو نهائيًا ويتعذر علاجه (الجدول 2/4). قد تختلف تدابير المتابعة ومعدل تكرارها بحسب العمر وتوافر الموارد، وقد يتم تعديلها لكل فرد بناءً على عوامل الخطر بالنسبة لكل مريض.

الجدول 2/4

متابعة أمراض الثلاسيميا وعلاجها⁴

العلاج	التقييم	المضاعفات
• بحسب الرعاية المعتمدة	• تخطيط صدى القلب (روتيني)	خلل وظائف القلب واضطراب النظم القلبي
• بحسب الرعاية المعتمدة	• مخطط كهربية القلب (روتيني)	
• بحسب الرعاية المعتمدة	• سرعة تدفق قلبي	ارتفاع ضغط الدم الرئوي
• سيلدينافيل	• الصمام ثلاثي الشرف (إجراء روتيني)	
• بوستنات	• قسطرة القلب اليمنى (خطورة عالية)	

تابع

المضاعفات	التقييم	العلاج
اعتلال الأوعية الدموية في الدماغ	<ul style="list-style-type: none"> التصوير بالرنين المغناطيسي وتصوير الأوعية الدموية بالرنين المغناطيسي (خطورة عالية) 	<ul style="list-style-type: none"> بحسب الرعاية المعتمدة وقاية مضادة للصفائح
تخثر وريدي	<ul style="list-style-type: none"> تصوير قياسي (في حالة وجود علامات وأعراض تنبئ بالمرض) 	<ul style="list-style-type: none"> علاج مضاد للتخثر الوقاية الطبية والجراحية
قرح بالساق	<ul style="list-style-type: none"> فحص بدني (إجراء روتيني) 	<ul style="list-style-type: none"> علاجات موضعية بنتوكسيفيلين هيدروكسي كارباميد فرط التأكسج
التهاب كبدي فيروسي	<ul style="list-style-type: none"> أمصال للعدوى فيروسية (إجراء روتيني للمرضى المعرضين لنقل الدم) اختبار PCR لفيروس RNA (إذا كانت نتيجة اختبار المصل إيجابية) 	<ul style="list-style-type: none"> تلقيح ضد التهاب الكبد الفيروسي ب علاج مضاد للفيروسات
تشمع كبدي، وتليف كبدي، وسرطان كبدي	<ul style="list-style-type: none"> اختبارات وظائف الكبد (إجراء روتيني) فحص بالموجات فوق الصوتية (خطورة عالية) فحص البروتين الجنيني (فيتو بروتين) ألفا (خطورة عالية) التصوير المرن العابر (ابحاث) 	<ul style="list-style-type: none"> بحسب الرعاية المعتمدة

تابع

الجدول 2/4 تابع

العلاج	التقييم	المضاعفات
<ul style="list-style-type: none"> بحسب الرعاية المعتمدة 	<ul style="list-style-type: none"> تأخر النمو (إجراء روتيني) تطور جنسي (إجراء روتيني) اختبارات وظائف الغدد الصماء (إجراء روتيني) الكثافة المعدنية للعظام (إجراء روتيني) 	<ul style="list-style-type: none"> مرض بغدة صماء
<ul style="list-style-type: none"> بحسب الرعاية المعتمدة عقاقير بايوفسفونات 	<ul style="list-style-type: none"> الكثافة المعدنية للعظام (إجراء روتيني) 	<ul style="list-style-type: none"> مرض عظمي
<ul style="list-style-type: none"> مراجعة طرد الحديد أدوية وقائية ضد التخثر الحفاظ على مستوى الهيموغلوبين ووظائف القلب 	<ul style="list-style-type: none"> بحسب درجة الخطورة العالية بالحمل 	<ul style="list-style-type: none"> الحمل
<ul style="list-style-type: none"> نقل الدم المكثف الإشعاع الجراحة 	<ul style="list-style-type: none"> الفحص البدني والتصوير بالأشعة لاستبعاد وجود انضغاط (إذا كانت هناك علامات وأعراض تنبئ بذلك) 	<ul style="list-style-type: none"> أورام كاذبة مرتبطة بتكوّن خلايا الدم خارج النخاع
<ul style="list-style-type: none"> ترطيب كافي تعديل كهارل الدم التحكم في درجة حرارة الجسم مضادات حيوية/ مضادات فيروسات 	<ul style="list-style-type: none"> فحص العدوى فحص كهارل 	<ul style="list-style-type: none"> أزمة انحلال الدم (مرض HbH)

الحمض النووي الريبوزي (RNA)، تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR)

نقاط أساسية – المضاعفات السريرية وعلاجها



- يؤدي تكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال وفقّر الدم إلى مجموعة من الأمراض السريرية لدى مرضى الثلاسيميا، والتي تقتضي علاجها.
- مستويات الهيموغلوبين الأقل من 10 غرام/ ديسيلتر تصاحبها زيادة في نسبة انتشار الأمراض ونسبة الوفيات لدى مرضى الثلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم. حتى وقتٍ قريب (انظر الفصل الخامس) لم يكن هناك أي علاجات مُعتمَدة لفقر الدم لهؤلاء المرضى.
- يعد فرط تحميل الحديد هو مشكلة شائعة في مرض الثلاسيميا، حتى بالنسبة للأفراد المصابين بالثلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم، ويمكن متابعته بسهولة من خلال قياس مستويات فيريتين المصل أو التقييم بأشعة الرنين المغناطيسي أو مستويات الحديد في الكبد والقلب.
- عندما تكون مستويات فيريتين المصل أكثر من 800 نانوغرام/ ملليتر ونسب تركيز الحديد في الكبد المزمّن أعلى من 5 ملغ/ غرام تصاحبها زيادة في نسب انتشار المرض لدى مرضى الثلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم الأكبر من 10 أعوام يوصى بالعلاج بطرد الحديد باستخدام ديفيراسيروكس.
- قد يؤدي فرط تحميل الحديد الناتج عن نقل الدم لدى مرضى الثلاسيميا المعتمدة على نقل الدم إلى زيادة نسب انتشار المرض ونسب الوفيات، ويجب متابعته عن كثب وعلاجه فوراً.
- ثبتت فعالية وسلامة جميع أدوية طرد الحديد المتوفرة لإزالة الحديد من مرضى الثلاسيميا المعتمدة على نقل الدم ولكن بمعدلات مختلفة من أعضاء مختلفة. وبالتالي فإن اختيار العلاج والجرعة قد يحتاج إلى التعديل بحسب كل حالة فردية، ويظل ضمان الالتزام بالعلاج هو أساس نجاح العلاج.
- من الضروري متابعة الأمراض الشائعة فوراً وبصورة دورية بحيث يمكن اتخاذ التدابير الوقائية وعلاج تلك الأمراض قبل أن يتلف العضو نهائياً ويتعذر علاجه.

المراجع

- Musallam KM, Vitrano A, Meloni A et al. Risk of mortality from anemia and iron overload in nontransfusion-dependent β -thalassemia. *Am J Hematol* 2022;97:E78–E80. .10
- Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, Taher AT. Morbidity-free survival and hemoglobin level in non-transfusion-dependent β -thalassemia: a 10-year cohort study. *Ann Hematol* 2022;101:203–4. .11
- Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. *Haematologica* 2013;98:833–44. .12
- Musallam KM, Vitrano A, Meloni A et al. Survival and causes of death in 2,033 patients with non-transfusion-dependent β -thalassemia. *Haematologica* 2021;106:2489–92. .13
- Musallam KM, Bou-Fakhredin R, Cappellini MD, Taher AT. 2021 update on clinical trials in β -thalassemia. *Am J Hematol* 2021;96:1518–31. .14
- Tang CH, Furnback W, Wang BCM et al. Relationship between transfusion burden, healthcare resource utilization, and complications in patients with β -thalassemia in Taiwan: a real-world analysis. *Transfusion* 2021;61:2906–17. .15
- Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, Sankaran VG. Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with β -thalassemia. *Blood* 2013;121:2199–212; quiz 2372. .16
- Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A. 2021 *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia (TDT)*, 4th edn (version 2.0). Thalassemia International Federation, 2021. .1
- Taher A, Musallam K, Cappellini MD. *Guidelines for the Management of Non-Transfusion-Dependent β -Thalassaemia*, 3rd edn. Thalassemia International Federation, 2023. .2
- Taher AT, Cappellini MD. How I manage medical complications of β -thalassemia in adults. *Blood* 2018;132:1781–91. .3
- Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassemia. *Lancet* 2018;391:155–67. .4
- Mihailescu AM, Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Less 'reds' more 'blues': hemoglobin level and depression in non-transfusion-dependent thalassemia. *Ann Hematol* 2020;99:903–4. .5
- Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β -thalassemias. *N Engl J Med* 2021;384:727–43. .6
- Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002; 99:36–43. .7
- Musallam KM, Taher AT, Karimi M, Rachmilewitz EA. Cerebral infarction in β -thalassemia intermedia: breaking the silence. *Thromb Res* 2012;130:695–702. .8
- Taher AT, Musallam KM, Karimi M et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010;115:1886–92. .9

- Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC et al. Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with beta thalassemia intermedia. *Haematologica* 2011;96:1605–12. .22
- Musallam KM, Cappellini MD, Daar S et al. Serum ferritin level and morbidity risk in transfusion-independent patients with β -thalassemia intermedia: the ORIENT study. *Haematologica* 2014;99:e218–21. .23
- Taher AT, Porter JB, Viprakasit V et al. Deferasirox effectively reduces iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) patients: 1-year extension results from the THALASSA study. *Ann Hematol* 2013;92:1485–93. .24
- Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol* 2020; 105:692–703. .25
- Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014;99:811–20. .17
- St Pierre TG, Clark PR, Chuanusorn W et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005;105:855–61. .18
- Carpenter JP, He T, Kirk P et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation* 2011;123:1519–28. .19
- Wood JC, Enriquez C, Ghugre N et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005;106:1460–5. .20
- Rivella S. Iron metabolism under conditions of ineffective erythropoiesis in β -thalassemia. *Blood* 2019;133:51–8. .21



Hematology

5 علاجات حديثة

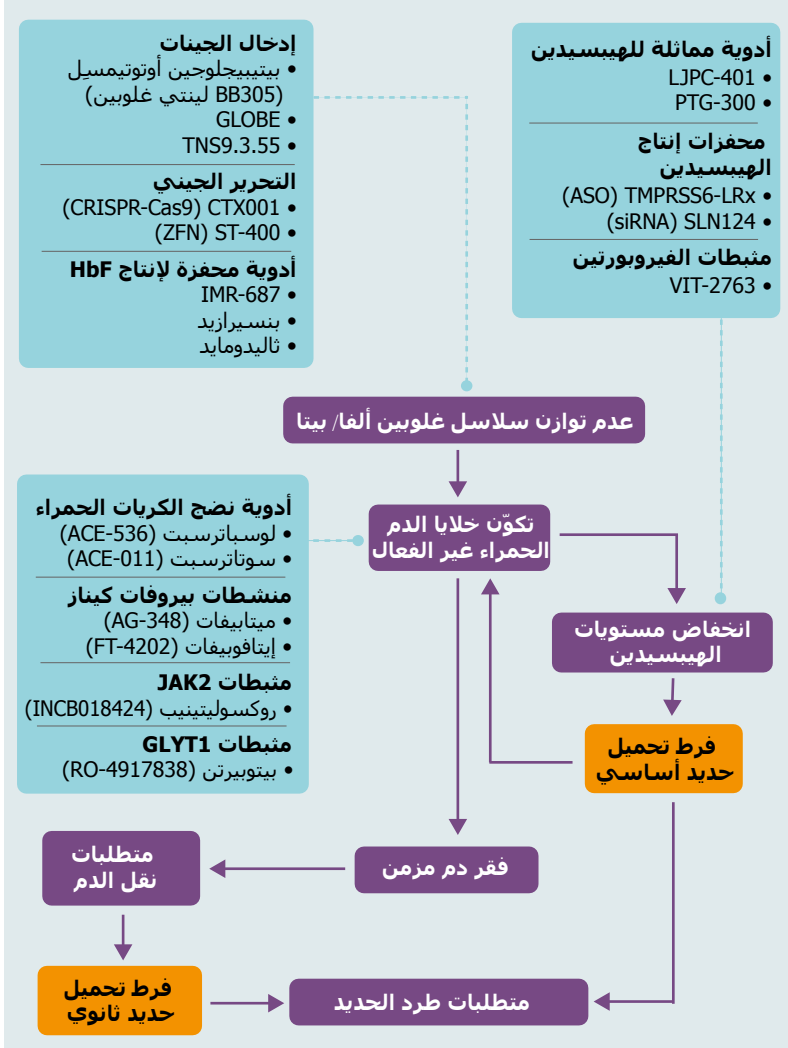
HEALTHCARE

احتياجات واستراتيجيات تطوير لم تحقق

احتياجات غير ملبية. تعذر تلبية العديد من الاحتياجات لمرضى TDT وNTDT. بالنسبة لمرضى الثلاسيميا المعتمدة على نقل الدم (TDT) فإن الاعتماد مدى الحياة على العلاج بنقل الدم الدوري يقترن بأعباء على الصحة العامة وزيادة استغلال موارد الرعاية الصحية.¹ ومن ثم فإنه في العديد من أنحاء العالم ذات الموارد المحدودة يعني ضعف الوصول إلى عمليات نقل الدم أن المرضى لا يستطيعون الوصول إلى مستويات الهيموغلوبين المستهدفة، وبالتالي يعانون من مضاعفات فقر الدم المزمن.² وعلى الرغم من توافر أدوية طرد الحديد الثلاثة وأساليب التصوير بالرنين المغناطيسي الحديثة في الكشف عن الحديد في الأعضاء المستهدفة إلا أن ضعف الحصول والاستخدام غير المثالي أو صعوبة طرد الحديد يعني أن العديد من المرضى لديهم مستويات حديد مرتفعة، وبالتالي أمراض خطيرة بأعضائهم الحيوية.²⁻⁴

أما بالنسبة لمرضى الثلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم فهناك أيضاً تحديات مماثلة ترتبط بطرد الحديد، ولكن المشكلة الرئيسية هي نقص بعض العلاجات المعتمدة لعلاج فقر الدم لدى هؤلاء المرضى.⁵ وعلى الرغم من إمكانية العلاج بنقل الدم، إلا أنه يزيد من فرط تحميل الحديد واحتياجات طرد الحديد لدى مرضى الثلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم، وبالتالي فهو ليس حلاً عملياً لجميع الأفراد.⁶

أهداف سريرية. لطالما بُذلت جهود كبيرة لتحسين فهم فسيولوجيا مرض الثلاسيميا وتحديد أهداف العلاج. وقد ركزت الإستراتيجيات الحديثة بشكل أساسي على تحسين وضع عدم توازن سلسلة غلوبين ألفا/بيتا β باستخدام تقنيات معالجة جينية (بغرض الشفاء) أو زيادة إنتاج HbF، أو استهداف تكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال وأمراض خلايا الدم الحمراء أو استهداف خلل تنظيم الحديد (الشكل 1/5).⁷ وبغض النظر عن الطريقة المستخدمة فإن الأهداف السريرية تتمثل في تقليل متطلبات نقل الدم أو إلغائها كاملةً لدى الأفراد المصابين بالثلاسيميا المعتمدة على نقل الدم، الأمر الذي يؤدي إلى تناقص امتصاص الحديد، ومن ثم فرط تحميل الحديد والاحتياج إلى أدوية طرد الحديد. تتمثل الأهداف السريرية بالنسبة لمرضى الثلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم في تحسين مستويات الهيموغلوبين ومنع فرط تحميل الحديد الأساسي الناتج عن امتصاص الحديد بالأمعاء، وبالتالي تقليل أو وقف الاحتياج إلى طرد الحديد. وقد تتسبب هذه الفوائد على المدى الطويل في تقليل نسب تفاقم المرض ونسب الوفيات المصاحبة لهذا المرض.⁷ هذا الفصل يناقش العديد من العلاجات الحديثة التي اعتُمدت مؤخراً أو كانت في مراحل متقدمة من التطور السريري أثناء وقت كتابة هذا العمل.



الشكل 1/5 العلاجات الحديثة وأهدافها في علاج الثلاسيميا. ASO: عقاقير قليلة النيوكليوتيدات مضادة لاتجاه النسخ؛ CRISPR-Cas9: تكرارات عنقودية متناظرة قصيرة منتظمة التباعد مرتبطة بإنزيمات نوكلياز كاس 9؛ GLYT1: ناقل غليسرين 1؛ JAK2: جانوس كيناز 2؛ PK: بيروفات الكيناز؛ siRNA: الحمض النووي الريبي المتداخل الصغير؛ Tmprss6: بروتياز السيرين عبر الغشاء؛ ZFN: نوكلياز إصبع الزنك.

العلاج الجيني (إدخال الجينات)

أصبح العلاج الجيني متاحًا لمرضى ثلاسيميا بيتا β بغرض استبدال جين سليم بجين غلوبين بيتا β المعطوب. تجمّع الخلايا السلفية والخلايا الجذعية المكوّنة للدم من مريض وتخضع لعملية إدخال جين غلوبين بيتا β خارجي النمو باستخدام ناقل فيروس بطنيء (lentiviral vector). وتُعطى هذه الخلايا للمريض مرةً أخرى من خلال زرع الخلايا الجذعية الذاتية المكوّنة للدم بعد التهيئة وإخماد نشاط نخاع العظمي. هذا الإجراء يتطلب الاعتماد على موارد وخبرات متخصصة لضمان عملية زرع خلايا جذعية عالية الكفاءة ونقل/ تعبير جيني عالي الكفاءة بأقل قدر ممكن من مخاطر حدوث طفرات عند إدخال الجين.

الناقل الأساسي المُطوّر في إطار برامج تجارب سريرية كبرى هو LentiGlobin BB305 والذي ينقل جين غلوبين بيتا β معدل مع بديل حمض أميني T87Q (HbAT87Q) والذي يؤدي إلى إنتاج HbA. أظهرت نتائج دراستين بالمرحلة الأولى/ الثانية (HGB-204 [NCT01745120] وHGB-205 [NCT02151526])⁸ ويخضع لها 22 مريضًا مصابًا بالثلاسيميا المعتمدة على نقل الدم أعمارهم 12 عامًا فأكثر عدم الاعتماد على نقل الدم لدى 12 من 13 مريضًا ممن لديهم نمط جيني غير بيتا β^0/β^0 ، بينما أظهرت لدى المرضى الذين لديهم نمط جيني بيتا β^0/β^0 بصفة أساسية نقص في الاعتماد على نقل الدم. وكان الأمان هو السمة المميزة لزرع الخلايا الجذعية الذاتية المكوّنة للدم.

وقد استخدمت تجارب سريرية بالمرحلة الثالثة عمليات تنبيغ أكثر نقاءً من دراسات بالمرحلة الأولى/ الثانية والتي شملت أطفالاً أصغر سنًا. وأكدت البيانات الناتجة عن دراسة (Northstar-2, NCT02906202) الفعالية والسلامة في تحقيق عدم الاعتماد على نقل الدم لدى غالبية المرضى (20 من 22) المصابين بالثلاسيميا المعتمدة على نقل الدم والذين لديهم النمط الجيني غير بيتا β^0/β^0 ولا تزال النتائج النهائية الناتجة عن دراسات المرضى الذين لديهم النمط الجيني بيتا β^0/β^0 قيد انتظار الظهور من دراسة HGB-212 (Northstar-3, NCT03207009).

وكانت هيئة الدواء والغذاء الأمريكية (FDA) قد اعتمدت منتج العلاج الجيني بيتيبيجلوجين أوتوتيمسيل (betibeglogene autotemcel) في أغسطس/ آب 2022 للمرضى البالغين والأطفال المصابين بالثلاسيميا المعتمدة على نقل الدم والذين لديهم النمط الجيني غير بيتا β^0/β^0 ، والمؤهلين لزرع الخلايا، ولكنهم لم يجدوا متبرعًا متوافقًا من الأقارب. وقد منحت الموافقة بناءً على الدراستين بالمرحلة الثالثة المشار إليهما أعلاه والتي حقق فيها 89% من 41 مريضًا قابلين للتقييم عدم اعتماد على نقل الدم لمدة 12 شهرًا على الأقل. توقفت التجارب في عام 2021 حينما تم تحديد حالات تحول خبيث في دراسة موازية لناقل LentiGlobin في مرض الخلايا المنجلية، وبرغم ذلك فإنه اتضح في النهاية أنها غير مرتبطة بالعلاج الجيني. وقد كان جميع المرضى الذين خضعوا للتجارب الأساسية مدرجين في دراسة متابعة طويلة الأجل لمدة 13 عامًا (LTF-303, NCT02633943) ظهر لها نتائج أولية لا تزال تظهر فعالية وسلامة بشكل مستدام. بينما سحِبَ ترخيص

تسويق بيتيبيجلوجين أوتوتيمسيل (betibeglogene autotemcel) في الاتحاد الأوروبي لأسباب تجارية. ولا تزال طرق علاج جيني أخرى وناقلات جينية أخرى قيد التقييم في دراسات سريرية (على سبيل المثال: GLOBE و TNS9.3.55).^{10,11}

التعديل الجيني

إن الإنتاج الفعال لسلاسل غلوبين غاما γ بعد الولادة قد يحسن حالة عدم توازن سلاسل غلوبين ألفا α /بيتا β وفقر الدم في متلازمة ثلاثيميا بيتا β عن طريق استمرار إنتاج HbF. وقد ثبت بالملاحظة أن مرضى الثلاثيميا الذين لديهم الاستمرار الوراثي للهيموغلوبين الجيني (HPFH) بصورة شائعة كان المرض لديهم أخف حدة.¹² ومؤخرًا أجريت دراسات ارتباط على نطاق الجينوم لتحديد التغيرات الشائعة في مستويات HbF، حيث حددت هذه الدراسات المنظم النسخي *BCL11A* الذي يحتوي على أصابع زنك متعددة بأنه هو المنظم الأساسي لتحول هيموغلوبين ما بعد الولادة (التحول من جنيني لبالغ) وإخماد HbF.¹³ ثمة إستراتيجيات تعديل جيني متعددة تثبط التعبير الجيني *BCL11A* عن طريق استخدام إنزيمات تتضمن تكرارات عنقودية متناظرة قصيرة منتظمة التباعد مرتبطة بإنزيمات نوكلياز كاس 9 (CRISPR-Cas9) وإنزيمات نوكلياز المستجيب الشبيه بمنشط النسخ (TALENs) وإنزيمات نوكلياز إصبع الزنك (ZFN)،¹⁴⁻¹⁶ حيث يتم حشد وتجميع وتعديل الخلايا الجذعية المكونة للدم والخلايا السلفية لدى المريض خارج الجسم باستخدام الأحماض النووية الريبوزية الموجهة والمحددة لمنطقة معزز الإريثرويد *BCL11A*. ويعد غرس المنتج في المريض عن طريق زرع الخلايا الجذعية الذاتية المكونة للدم بعد إجراء التهيئة عن طريق إخماد نشاط نخاع العظمي. يجري تقييم منتجين للتعديل الجيني في تجارب بالمرحلة الأولى/ الثانية لبحث قدرتهما على تقليل متطلبات نقل الدم لدى مرضى الثلاثيميا المعتمدة على نقل الدم. ويجري تقييم CTX001 (CRISPR-Cas9) على 45 مريض ثلاثيميا معتمدة على نقل الدم أعمارهم 12 عامًا فأكثر في دراسة CLIMB THAL-111 (NCT03655678)، كما يجري تقييم ST-400 (ZFN) على 6 مرضى بالغين مصابين بثلاثيميا معتمدة على نقل الدم في إطار الدراسة THALES (NCT03432364). النتائج الأولية الظاهرة حتى الآن مُشجَّعة.¹⁷⁻¹⁹

لوسباترسبت

لوسباترسبت (ACE-536) هو دواء لنضج كريات الدم الحمراء، وهو الأول في فئته ويعادل لجائن فصيلة بيتا β -TGF الانتقائية لتنشيط إشارات Smad2/3 الشاذة وتعزيز تكوّن خلايا الدم الحمراء في المرحلة المتأخرة.²⁰ وقد شجعت نتائج بيانات المرحلة الثانية التي أظهرت أن لوسباترسبت يخفف متطلبات نقل الدم لدى مرضى الثلاثيميا المعتمدة على نقل الدم ويحسن مستويات الهيموغلوبين لدى مرضى الثلاثيميا غير المعتمدة على نقل الدم²¹ المزيد من التطوير للحالتين في متلازمة ثلاثيميا بيتا β (انظر بيانات التجربة السريرية العشوائية أدناه)، الأمر الذي

أدى إلى اعتماد العلاج للبالغين المصابين بالثلاسيميا المعتمدة على نقل الدم والمصابين بالثلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم.

BELIEVE (NCT02604433) كانت دراسة عشوائية مزدوجة التعمية قائمة على إعطاء دواء وهمي بالمرحلة الثالثة وشملت 336 مريضاً بالغاً مصاباً بالثلاسيميا المعتمدة على نقل الدم والذين تم اختيارهم عشوائياً بنسبة 2:1 لتلقي لوسباترسبت (1 ملغ/كغم، بمعايرته بنسبة تصل إلى 1.25 ملغ/كغم) أو دواء وهمي لمدة 3 أسابيع على مدار 48 أسبوعاً على الأقل، بالإضافة إلى تقديم أفضل رعاية داعمة تشمل العلاج بطرد الحديد ونقل الدم. حققت التجربة نقاط النهاية الأساسية لها، حيث أظهرت أن نسبة أكبر بكثير من المرضى الذي يتلقون لوسباترسبت حققوا انخفاضاً في عبء نقل الدم بنسبة 33% فأكثر من القيمة الأساسية أثناء الأسابيع 13-24 بالمقارنة بالدواء الوهمي (21.4% في مقابل 4.5%). أما نقاط النهاية الثانوية البالغة 33% فأكثر أو 50% فأكثر من تخفيف عبء نقل الدم في مقابل القيمة الأساسية على الفترات الأخرى الثابتة والفترات المتتالية لمدة 12 أسبوعاً أو 24 أسبوعاً فقد أيدت العلاج بلوسباترسبت عن العلاج بالدواء الوهمي. وقد تم رصد الاستجابة عبر جميع مجموعات المرضى المختلفة الخاضعة للتقييم. وكانت الآثار الجانبية المتضمنة ألم العظم العابر وألم المفاصل والدوخة وارتفاع ضغط الدم وفرط حمض يوريك الدم أكثر شيوعاً مع لوسباترسبت عنه مع الدواء الوهمي.²²

وبناءً على هذه النتائج فإن لوسباترسبت مُعتمَد حاليًا في الولايات المتحدة الأمريكية (2019) وأوروبا (2020) لعلاج فقر الدم لدى البالغين المصابين بالثلاسيميا بيتا β والذين يحتاجون إلى عمليات نقل خلايا دم حمراء بصفة منتظمة. وقد بدأت نتائج المتابعة طويلة المدى لدراسة BELIEVE تُظهر أن نسبة أكبر من المرضى المعالجين بالدواء لوسباترسبت تقل لديهم مستويات الفيريتين في المصل ويميلون إلى نقص احتياج طرد الحديد بشكل عام.²³ ولا تزال تجربة في المرحلة الثانية مستمرة على مرضى أطفال (NCT04143724).

BEYOND (NCT03342404) هي دراسة بالمرحلة الثانية، مزدوجة التعمية، عشوائية (2:1)، قائمة على إعطاء دواء وهمي، متعددة المراكز، تقييم فعالية وسلامة لوسباترسبت لدى 145 مريضاً بالغاً مصاباً بالثلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم ولديهم مستوى الهيموغلوبين 10 غرام/ديسيلتر أو أقل. التجربة حققت نقاطها النهائية الأساسية على 74 (77.1%) مريضاً تلقوا لوسباترسبت في مقابل عدم حصول أي مرضى على دواء وهمي، مما حقق زيادة في الهيموغلوبين بنسبة 1 غرام/ديسيلتر على الأقل من القيمة الأساسية على مدار 12 أسبوعاً متصلاً أثناء فترة أسابيع 13-24 مع عدم إجراء عمليات نقل دم.²⁴ وتمثلت نقطة النهاية الثانوية الأساسية في حدوث تغيير في استبيان النتائج المبلغة من المريض، حيث ظهرت أعراض تعب/ضعف بنسبة ملحوظة وتم تأكيدها على مرضى مصابين بالثلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم (NTDT-PRO T/W). ولم يكن التحسن

في استبيان NTDT-PRO T/W كبيراً، ولكنه كان في صالح الدواء لوسباترسبت مقابل الدواء الوهمي وارتبط بتحسّن في مستويات الهيموغلوبين.²⁴ وبناءً على هذه البيانات اعتمدت اللجنة الأوروبية في مارس/ آذار 2023 العقار لوسباترسبت لعلاج فقر الدم لدى المرضى البالغين المصابين بالثلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم. كما أنه أضيفَ أيضًا كخيار علاجي محتمل في هذا الإطار في دليل إدارة الثلاسيميا للاتحاد الدولي للثلاسيميا 2023.²⁵

ميتايفات

ميتايفات (AG-348) هو منشط تفارغي للشكل المحدد لخلايا الدم الحمراء لإنزيم البيروفات كيناز (PK-R)، هو الأول في فئته، يؤخذ عن طريق الفم ومركب من جزئيات صغيرة. لقد أظهر ميتايفات فعالية وسلامة في تجارب سريرية أُجريت على مرضى مصابين بنقص إنزيم البيروفات كيناز²⁶⁻²⁸ واعتمد لهذا الغرض من الاستخدام للبالغين في الولايات المتحدة الأمريكية وأوروبا.

يبدو أن إمداد أدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP) لخلايا الدم الحمراء المصابة بالثلاسيميا غير كافٍ للحفاظ على ملائمة الغشاء وتصفية ترسبات الغلوبين. في نماذج الفئران المصابة بالثلاسيميا أدى ميتايفات إلى زيادة مستويات أدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP) وخفض مؤشرات تكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال وتحسين فقر الدم وبقاء خلايا الدم الحمراء ومؤشرات فرط تحميل الحديد. وقد قيّمت دراسة بالمرحلة الثانية، مفتوحة التسمية، متعددة المراكز (NCT03692052) استخدام ميتايفات لعدد 20 شخصًا بالغًا مصابًا بالثلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم ولديهم مستوى هيموغلوبين 10 غرام/ ديسيلتر أو أقل. بشكل إجمالي حقق 16 مريضًا (80%) - 11 من 15 مريضًا مصابًا بـ ثلاسيميا بيتا β 5 مرضى من 5 مصابين بـ ثلاسيميا ألفا α - نقاط النهاية الأساسية لزيادة الهيموغلوبين بنسبة 1 غرام/ ديسيلتر على الأقل في إطار تقييم واحد أو أكثر من تقييم في الفترة ما بين الأسبوع 4 و12 من العلاج، مع وجود تغييرات إيجابية في مؤشرات تكوّن الدم والانحلال الدموي. وكانت الأعراض الجانبية غير الخطيرة الأكثر شيوعًا التي حدثت لنسبة 25% فأكثر من المرضى هي الأرق الأولي والدوخة والصداع.²⁹ ولا تزال الدراسة تُمدّد على المدى الطويل لمدة تصل إلى 10 أعوام. أمكن الحفاظ على تحسينات في مستوى الهيموغلوبين والانحلال الدموي وتكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال لفترة متوسطة مدتها 70.9 أسبوعًا مع عدم ظهور أي أعراض جانبية خطيرة مرتبطة بالعلاج.³⁰

ENERGIZE-T (NCT04770779) و ENERGIZE (NCT04770753) هما تجربتان بالمرحلة الثالثة، مزدوجتا التعمية، عشوائيتان، قائمتان على إعطاء دواء وهمي، متعقدتا المراكز، لتقييم فعالية وسلامة ميتايفات (100 ملغ عن طريق الفم، مرتين يوميًا) للبالغين المصابين بالثلاسيميا المعتمدة/ وغير المعتمدة على نقل الدم (ثلاسيميا ألفا α و بيتا β). تستهدف تجربة ENERGIZE-T تسجيل 240 مريضًا مصابًا بالثلاسيميا المعتمدة على نقل الدم على مدار 48 أسبوعًا مع خيار تمديد التجربة

مفتوحة التسمية لمدة 5 أعوام. نقطة النهاية الأساسية هي الاستجابة لتقليل نقل الدم، وتعرف بأنها تحقيق 50% فأكثر من تقليل وحدات خلايا الدم الحمراء المنقولة مع تقليل وحدتين على الأقل من خلايا الدم الحمراء المنقولة في أي فترة مدتها 12 أسبوعًا متتالية خلال 48 أسبوعًا بالمقارنة بالقيمة الأساسية. بينما تستهدف تجربة ENERGIZE تسجيل 171 مريضًا مصابًا بالثلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم على مدار 24 أسبوعًا مع خيار تمديد التجربة مفتوحة التسمية لمدة 5 أعوام. وتتمثل نقطة النهاية الأساسية في استجابة الهيموغلوبين، وتعرف بأنها زيادة في معدل تركيز الهيموغلوبين بنسبة 1 غرام/ديسيلتر فأكثر من الأسبوع 12 حتى الأسبوع 24، بالمقارنة بالقيمة الأساسية. وسوف يتم أيضًا تقييم النتائج المبلغه من المريض والتغيرات في مؤشرات الحديد والانحلال الدموي.³¹

أدوية لعلاج خلل تنظيم الهيسيدين

لقد ثبت أن تكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال لدى المرضى المصابين بالثلاسيميا يؤدي إلى فرط تحميل الحديد من خلال نقص إنتاج الهيسيدين. كما ثبت وجود علاقة ثنائية الاتجاه، حيث إن التحسن في التعبير الجيني لهيسيدين ومستوياته يؤدي إلى تحسن تكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال، على الرغم من أن آلية تحقيق ذلك لا تزال غير واضحة.³² وحيث إن التجارب العلاجية الأولية مع الأدوية المماثلة للهيسيدين (مركبات الهيسيدين الصغرى) للمرضى المصابين بالثلاسيميا المعتمدة/ غير المعتمدة على نقل الدم لم تكن مشجعة،⁷ إلا أنه تحول الاهتمام إلى تحفيز إنتاج الهيسيدين ذاتيًا. ويمكن تحقيق ذلك من خلال التنظيم المنخفض لإنزيم بروتياز السيرين عبر الغشاء (TMPRSS6)، مما يؤدي إلى زيادة مستويات الهيسيدين.^{33,34} وقد استخدمت عقاقير قليلة النيوكليوتيدات مضادة لاتجاه النسخ (ASO) والحمض النووي الريبي المتداخل الصغير (siRNA) الذي يستهدف إنزيم TMPRSS6 بفعالية لتحفيز إنتاج الهيسيدين وتقليل حمل الحديد وتحسين تكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال وبقاء خلايا الدم الحمراء في نماذج الفئران المصابة بالثلاسيميا.^{35,36}

هاتان الطريقتان تستخدمان حاليًا في التجارب السريرية للمرضى المصابين بالثلاسيميا. يتم تقييم فعالية TMPRSS6-LRx (عقاقير قليلة النيوكليوتيدات مضادة لاتجاه النسخ كحفنة تحت الجلد) في تحسين مستويات الهيموغلوبين بنسبة 1 غرام/ديسيلتر على الأقل في تجربة (NCT04059406) عشوائية بالمرحلة الثانية على 36 مريضًا مصابًا بالثلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم ولديهم مستويات هيموغلوبين 10 غرام/ديسيلتر أو أقل. كما يتم أيضًا تقييم SLN124 (siRNA) في تجربة (NCT04718844) بالمرحلة الأولى تجرى على 112 شخصًا بالغًا مصابًا بالثلاسيميا غير المعتمدة على نقل الدم (ثلاسيميا ألفا α وبيتا β) ومتلازمات خلل التنسج النخاعي.

فضلاً عن ذلك يتم تقييم طرق أخرى تستهدف أجزاء في مسار تنظيم الحديد، مثل ناقل الحديد فيروبروتين. أظهر المثلث VIT-2763 والذي يؤخذ عن طريق الفم إمكانية تقييد توافر الحديد وتحسين فقر الدم في نماذج الفئران المصابة

بالتلاسيما.³⁷ وبعد ما ثبت عامل السلامة في تجربة بالمرحلة الأولى،³⁸ بدأت دراسة VITHAL (NCT04364269) بوصفها تجربة عشوائية، مزدوجة التعمية، قائمة على إعطاء دواء وهمي، بالمرحلة الثانية لتقييم فعالية VIT-2763 في تحسين مستويات الهيموغلوبين ومؤشرات الحديد لدى 36 مريضًا مصابًا بالتلاسيما غير المعتمدة على نقل الدم وأعمارهم 12 عامًا أو أكثر.

نقاط أساسية - علاجات حديثة



- تركز العلاجات الحديثة للتلاسيما على تحسين عدم توازن سلاسل الغلوبين ألفا α / بيتا β أو استهداف تكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال أو خلل تنظيم الحديد.
- الإدخال الجيني (عبر النواقل الفيروسية) التعديل الجيني (عبر المقصات الإنزيمية) هما الآن خياران لتغيير جين الغلوبين بيتا β المعطوب أو إعادة تنشيط التعبير الجيني لغلوبين γ لإنتاج HbF وتحسين عدم توازن سلسلة الغلوبين ألفا α / بيتا β في متلازمة تلاسيما بيتا β . تتضمن الإجراءات زرع الخلايا الجذعية الذاتية المكونة للدم (HSCT) وإخماد نشاط نخاع العظمي.
- يعد لوسباترسيت (دواء لنضج الكريات الحمراء يؤخذ تحت الجلد) خيارًا معتمدًا حاليًا لعلاج مرضى التلاسيما المعتمدة على نقل الدم (في الولايات المتحدة الأمريكية / الاتحاد الأوروبي) ومرضى التلاسيما غير المعتمدة على نقل الدم (في الاتحاد الأوروبي) بناءً على نتائج مأخوذة من تجارب عشوائية تشير إلى فعالية الدواء في تخفيف متطلبات نقل الدم وزيادة مستوى الهيموغلوبين، على التوالي.
- ميتابيغات (دواء يؤخذ عن طريق الفم) وهو منشط تفارغي للشكل المحدد لخلايا الدم الحمراء لإنزيم البيروفات كيناز (PK) أظهر قدرة أولية على تحسين مستويات الهيموغلوبين لدى المرضى المصابين بالتلاسيما غير المعتمدة على نقل الدم، ويجري تقييمه حاليًا في تجارب بالمرحلة الثالثة تُجرى على مرضى مصابين بالتلاسيما المعتمدة/ وغير المعتمدة على نقل الدم ألفا α وبيتا β .
- لا تزال هناك العديد من الأدوية التي تستهدف معالجة خلل تنظيم الهيسيدين، لتقييد امتصاص الحديد وتحسين تكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال وفقر الدم في المراحل المبكرة من التطوير.

المراجع

- Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *N Engl J Med* 2018;378:1479–93.
- Locatelli F, Thompson AA, Kwiatkowski JL et al. Betibeglogene autotemcel gene therapy for non- β^0/β^0 genotype β -thalassemia. *N Engl J Med* 2022;386:415–27.
- Markt S, Scaramuzza S, Cicalese MP et al. Intrabone hematopoietic stem cell gene therapy for adult and pediatric patients affected by transfusion-dependent β -thalassemia. *Nat Med* 2019;25:234–41.
- Boulad F, Maggio A, Wang X et al. Lentiviral globin gene therapy with reduced-intensity conditioning in adults with β -thalassemia: a phase 1 trial. *Nat Med* 2022;28:63–70.
- Musallam KM, Sankaran VG, Cappellini MD et al. Fetal hemoglobin levels and morbidity in untransfused patients with β -thalassemia intermedia. *Blood* 2012;119:364–7.
- Sankaran VG, Menne TF, Xu J et al. Human fetal hemoglobin expression is regulated by the developmental stage-specific repressor BCL11A. *Science* 2008;322:1839–42.
- Psatha N, Reik A, Phelps S et al. Disruption of the BCL11A erythroid enhancer reactivates fetal hemoglobin in erythroid cells of patients with β -thalassemia major. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2018;10:313–26.
- Tang CH, Furnback W, Wang BCM et al. Relationship between transfusion burden, healthcare resource utilization, and complications in patients with β -thalassemia in Taiwan: a real-world analysis. *Transfusion* 2021;61:2906–17.
- Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haematol* 2020;105:692–703.
- Betts M, Flight PA, Paramore LC et al. Systematic literature review of the burden of disease and treatment for transfusion-dependent β -thalassemia. *Clin Ther* 2020;42:322–37.
- Aydinok Y, Porter JB, Piga A et al. Prevalence and distribution of iron overload in patients with transfusion-dependent anemias differs across geographic regions: results from the CORDELIA study. *Eur J Haematol* 2015;95:244–53.
- Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD et al. Untreated anemia in nontransfusion-dependent β -thalassemia: time to sound the alarm. *Hemasphere* 2022;6:e806.
- Musallam KM, Rivella S, Taher AT. Management of non-transfusion-dependent β -thalassemia (NTDT): the next 5 years. *Am J Hematol* 2021;96:E57–9.
- Musallam KM, Bou-Fakhredin R, Cappellini MD, update on clinical Taher AT. 2021 trials in β -thalassemia. *Am J Hematol* 2021;96:1518–31.

- Piga A, Perrotta S, Gamberini MR .21
et al. Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with β -thalassemia. *Blood* 2019;133:1279–89.
- Cappellini MD, Viprakasit V, .22
Taher AT et al. A Phase 3 trial of luspatercept in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *N Engl J Med* 2020;382:1219–31.
- Hermine O, Cappellini MD, .23
Taher AT et al. Longitudinal effect of luspatercept treatment on iron overload and iron chelation therapy (ICT) in adult patients (pts) with β -thalassemia in the BELIEVE trial [abstract]. *Blood* 2020;136:47–8.
- Taher AT, Cappellini MD, .24
Kattamis A et al. Luspatercept for the treatment of non-transfusion-dependent β -thalassaemia (BEYOND): a phase 2, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet Hematol* 2022;9:e733–44.
- Taher A, Musallam K, .25
Cappellini MD. *Guidelines for the Management of Non-Transfusion-Dependent β -Thalassaemia*, 3rd edn. Thalassaemia International Federation, 2023.
- Grace RF, Rose C, Layton DM et al. .26
Safety and efficacy of mitapivat in pyruvate kinase deficiency. *N Engl J Med* 2019;381:933–44.
- Antoniani C, Meneghini V, .15
Lattanzi A et al. Induction of fetal hemoglobin synthesis by CRISPR/Cas9-mediated editing of the human β -globin locus. *Blood* 2018;131:1960–73.
- Bjurstrom CF, Mojadidi M, .16
Phillips J et al. Reactivating fetal hemoglobin expression in human adult erythroblasts through BCL11A knockdown using targeted endonucleases. *Mol Ther Nucleic Acids* 2016;5:e351.
- Frangoul H, Altshuler D, .17
Cappellini MD et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *N Engl J Med* 2021;384:252–60.
- Locatelli F, Ailincua-Luchian S, .18
Bobruff Y et al. CTX001 for transfusion-dependent β -thalassemia: safety and efficacy results from the ongoing CLIMB THAL-111 study of autologous CRISPR-cas9-modified CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells [abstract]. *Hemasphere* 2021;5:335–6.
- Smith AR, Schiller GJ, .19
Vercellotti GM et al. Preliminary results of a Phase 1/2 clinical study of zinc finger nuclease-mediated editing of BCL11A in autologous hematopoietic stem cells for transfusion-dependent β -thalassemia [abstract]. *Blood* 2019;134:3455.
- Martinez PA, Li R, Ramanathan HN .20
et al. Smad2/3-pathway ligand trap luspatercept enhances erythroid differentiation in murine β -thalassaemia by increasing GATA-1 availability. *J Cell Mol Med* 2020;24:6162–77.

- Nai A, Pagani A, Mandelli G et al. .33
Deletion of TMPRSS6 attenuates the phenotype in a mouse model of β -thalassemia. *Blood* 2012;119:5021–9.
- Nai A, Rubio A, Campanella A et al. .34
Limiting hepatic Bmp-Smad signaling by matriptase-2 is required for erythropoietin-mediated hepcidin suppression in mice. *Blood* 2016;127: 2327–36.
- Guo S, Casu C, Gardenghi S et al. .35
Reducing TMPRSS6 ameliorates hemochromatosis and β -thalassemia in mice. *J Clin Invest* 2013;123:1531–41.
- Schmidt PJ, Toudjarska I, Sendamarai AK et al. .36
An RNAi therapeutic targeting Tmprss6 decreases iron overload in Hfe(-/-) mice and ameliorates anemia and iron overload in murine β -thalassemia intermedia. *Blood* 2013;121:1200–8.
- Nyffenegger N, Flace A, Doucerain C et al. .37
The oral ferroportin inhibitor VIT-2763 improves erythropoiesis without interfering with iron chelation therapy in a mouse model of β -thalassemia. *Int J Mol Sci* 2021;22:873.
- Richard F, van Lier JJ, Roubert B et al. .38
Oral ferroportin inhibitor VIT-2763: first-in-human, phase 1 study in healthy volunteers. *Am J Hematol* 2020;95:68–77.
- Glenthøj A, van Beers EJ, Al-Samkari H et al. .27
Mitapivat in adult patients with pyruvate kinase deficiency receiving regular transfusions (ACTIVATE-T): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2022;9:e724–32.
- Al-Samkari H, Galactéros F, Glenthøj A et al. .28
Mitapivat versus placebo for pyruvate kinase deficiency. *N Engl J Med* 2022;386:1432–42.
- Kuo KHM, Layton DM, Lal A et al. .29
Safety and efficacy of mitapivat, an oral pyruvate kinase activator, in adults with non-transfusion dependent α -thalassaemia or β -thalassaemia: an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet* 2022;400:493–501.
- Kuo KHM, Layton DM, Lal A et al. .30
P1522: Long-term efficacy and safety of the oral pyruvate kinase activator mitapivat in adults with non-transfusion-dependent alpha- or beta-thalassemia. *Hemasphere* 2022;6(Suppl):1403–4.
- Kuo KH, Layton DM, Al-Samkari H et al. .31
ENERGIZE and ENERGIZE-T: two phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of mitapivat in adults with non-transfusion dependent or transfusion-dependent α - or β -thalassemia [abstract]. *Hemasphere* 2021;5:848–9.
- Rivella S. .32
Iron metabolism under conditions of ineffective erythropoiesis in β -thalassemia. *Blood* 2019;133:51–8.

مراجع مفيدة

الاتحاد الدولي للتلاسيما (TIF)
thalassaemia.org.cy

جمعية NSW لمرضى التلاسيما والأنيميا
المنجلىة (أستراليا)
thalnsw.org.au

جمعية مرضى التلاسيما بالمملكة
المتحدة (UKTS)
ukts.org

الجمعية الأمريكية لأمراض الدم
Hematology.org

مؤسسة كوليز للأنيميا
(الولايات المتحدة الأمريكية)
thalassaemia.org

الجمعية الأوروبية لأمراض الدم
ehaweb.org

المنظمة الوطنية للاضطرابات النادرة
(NORD)
rare diseases.org

اختبار سريع

لقد قرأت الكتاب... والآن اختبر معلوماتك
من خلال الإجابة عن أسئلة رئيسية يطرحها
المؤلفون

- اذهب إلى الاختبار السريع بهذا العنوان **FREE** على
karger.com/fastfacts
- الوقت التقريبي **10 دقائق**
- لإبقاء الموضوعات الأساسية في الذاكرة بأفضل شكل
ممكن حاول إجراء الاختبار السريع (FastTest) قبل
القراءة وبعدها

- التصوير بالرنين المغناطيسي
52، 45، 42 (MRI)
التعبير الجيني للغلوبين
17-16
التهاب كبدي فيروسي 45
الثلاسيميا الكبرى انظر
الثلاسيميا المعتمدة على
نقل الدم (TDT)
الثلاسيميا المتوسطة انظر
الثلاسيميا غير المعتمدة
على نقل الدم (NTDT)
الثلاسيميا المعتمدة على
نقل الدم (TDT) 40، 42،
43، 47، 52-53
احتياجات غير ملبّاة 52
جنيني/ بعد الولادة 18-22
دواعي نقل الدم 40
طرد الحديد 31،
42-43، 46-47، 52-53،
57-56
مضاعفات سريرية 37
الحمل 18، 19، 33، 36، 49
الكروموسوم 16، 19، 23، 28
الكلبي 26
المضاعفات 31، 38، 41،
44-47
إدارة بعض الأمراض 44-47
استئصال الطحال 31، 38
تكوّن خلايا الدم الحمراء غير
الفعال/ فقر الدم المزمن
26-30، 38، 52
فرط تحميل الحديد 31،
42-47، 52-53، 57
نقاط أساسية 47
المعدّلات الوراثية لشدة
المرض 22
النخاع العظمي 26، 28، 30،
32، 34، 54، 55، 57
الوراثة المتنحية في الجسم
19، 23
انخفاض متوسط عمر كريات
الدم الحمراء خارج النخاع
28
انطلاق إريثروبويتين 26
- أورام مرتبطة بتكوّن خلايا الدم
خارج النخاع 56
أيض الحديد
إنتاج الهيسيدين
28، 58
زيادة الامتصاص، فرط
التحميل 31، 42-47،
52-53، 57
طرد الحديد
31، 42-43، 46-47،
52-53، 56-57
نتائج تكوّن خلايا الدم
الحمراء غير الفعال 26-30
ارتفاع ضغط الدم الرئوي 31،
38، 39، 41، 44
استئصال الطحال 31، 38
الأمراض المصاحبة للثلاسيميا
43-5
الأنيما المنجلية 11، 36
الأهداف السريرية للعلاجات
الحديثة 52
الاستسقاء الجنيني 20، 29
الاستمرار الوراثي
للهموغلوبين
الجنيني (HPFH) 5، 21
التخليق الحيوي لسلاسل
الغلوبين 10، 19
الترباط السريري بين النمط
الجنيني والنمط الظاهري
22
الترباط بين النمط الجيني
والنمط الظاهري 22
التصنيف/ الأساس الجزيئي
16-23
أنماط جينية 19-21
الترباط بين النمط الجيني
والنمط الظاهري 22
المعدّلات الوراثية لشدة
المرض 22
سلاسل الغلوبين 16-17
مظاهر النمو 18-19
التصنيف/ الأساس الجزيئي
(تابع)
نقاط أساسية
- (NCT02604433) BELIEVE
56
(NCT03342404) BEYOND
56
CRISPR-Cas9 53، 55
ENERGIZE
57 (NCT04770753)
ENERGIZE-T
57 ((NCT04770779
GDF 11 (عامل النمو
والتمايز 11) 5، 26
HPFH (الاستمرار الوراثي
للهموغلوبين الجنيني
5، 21، 55
HSCT (زرع الخلايا الجذعية
المكونة للدم) 5، 42، 59
LentiGlobin BB305
mRNA alpha₂/alpha₂
5، 16
NTDT انظر ثلاسيميا غير
معتمدة على نقل الدم
(NTDT)
TDT انظر الثلاسيميا
المعتمدة على نقل الدم
(TDT)
TMPRSS6 (بروتياز المصل عبر
الغشائي) 6، 53، 58
أزمة انحلال الدم 39، 46
أزمة حادة 38
أعراض المرض 26-34
انظر أيضاً المضاعفات
تباين 33، 38
أعراض المرض بعد الولادة
29-34
أمراض كبدية 32، 43
أمراض مخية وعائية 45
أنماط الهموغلوبين بعد
الولادة 18-19
أنماط جينية 20
أورام مرتبطة بتكوّن خلايا الدم
39، 41، 46
انظر أيضاً تكوّن خلايا الدم
الحمراء

طفرات كونستانت سيرينغ هيموغلوبين (HbCS) 5، 6، 19، 20، 29، 30	جين γ 16-17 جين BCL11A 5، 19، 55 جين تشفير البروتين زيتا (Z) 16، 17 جين زاي (E) 16	بروتياز المصل عبر الغشائي 6 (TMPRSS6) 53، 58 بيتبيجلوجين أوتوتيمسيل 54، 55
عامل النمو المحول بيتا β (TGF- β) 5، 26 عامل النمو والتميز 11 (GDF11) 5، 26 عامل شبيه كروبل (KLF1) 5، 19 علاج الإدخال الجيني 53، 54، 55، 59 علاج جيني (الإدخال) 53، 54، 55، 59 علاجات حديثة 51-59 BELIEVE (NCT02604433) 56 BEYOND (NCT03342404) 56 ENERGIZE-T/ENERGIZE 57، 58 أهداف 7، 52، 53 أهداف سريرية 52 احتياجات غير ملبّاة 52 التحرير الجيني 55 تجارب سريرية 7، 38، 40، 54، 57 علاج جيني (الإدخال) 53، 54، 55، 59 علاجات خلل تنظيم الهيبيديين 58، 59 لوسباترسبت 40، 53، 57-59 ميتايفات (AG-348) 57-59 نقاط أساسية 59 علم الأوبئة 10-11 عمليات نقل دم 29، 31، 34، 56	حزام التلاسيميا 10 حصوات بالمرارة 41 خلايا الدم الحمراء (RBCs) 26-31 خلل وظائف القلب 41، 44 داء HbH 6، 22، 28، 29 داء السكري 41 ديفيراسيروكس 43، 44، 47 ديفيروكسامين 43، 44 ديفيروبيرون 44 رعاية متعددة التخصصات 38 زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدّم (HSCT) 5، 42، 59 سلاسل غلوبين دلّتا (δ) 16، 17 سلاسل غلوبين غاما (γ) 16، 17 شدة المرض 22، 29، 30، 34 طفرات حذوفات جين ألفا (α) 19، 26، 28 متلازمات تلاسيميا بيتا (β) 21، 23، 26 طفرات هيموغلوبين كونستانت سيرينغ 5، 6، 19، 20، 29، 30 صامتة 21، 22، 30، 31، 32، 38، 41 حذوفات 19، 26، 28 جينات غلوبين بيتا (β) 10-11 طفرات صامتة 21 طفرات كونستانت سيرينغ 5، 6، 19، 20، 29، 30	تاريخ طبيعي، مرض بعد الولادة 31-33 تجارب سريرية 38، 40، 54، 57 تحرير جيني 55 تخثر وريدي 45 ترانسفيرين 43 ترسب الأصبغة الدموية الوراثي 22 تركيز الحديد في الكبد (LIC) 5، 42، 43، 47 تشوهات عظمية 30، 31، 34، 38، 39 تضخم الطحال 38، 41 تعريف متلازمات التلاسيميا 7، 10-12 تكوّن خلايا الدم الحمراء 26-30 تكوّن خلايا الدم الحمراء غير الفعال (IE) مرض تلاسيميا بيتا (β) 21، 23، 26 فقر الدم المزمن 38-40، 58 مضاعفات 38، 39، 44-47 استمرار وجود HbF 21، 22 أعراض المرض بعد الولادة 29 في متلازمات تلاسيميا بيتا (β) 21، 23، 26 تلاسيميا دلّتا (δ) 10، 12، 20 تلاسيميا غاما (γ) 10، 12 تلاسيميا غير معتمدة على نقل الدم (NTDT) 5، 29، 34، 39 احتياجات غير ملبّاة 52 بعد الولادة 18، 19، 29 دواعي نقل الدم 40 طرّد الحديد 31 42-43، 44-46، 52-53، 57-58 مضاعفات سريرية 37 جين γ 16-17

- فقر الدم 10، 22، 26، 29، 31، 34، 38-40، 47، 52، 55-59
- فقر دم كولي 10
- فيروسوتين 58
- فيريتين المصل، مؤشر الحديد 42، 43، 47
- فيريتين المصل/ مؤشر الحديد 42، 43، 47
- قائمة الاختصارات 5-6
- قرح بالساق 41، 45
- قصور الغدة الدرقية/ قصور الدريقات 41
- قصور الغدة التناسلية 41
- لوسيانترسيت (ACE-536) 40، 53، 57-59
- متلازمات ثلاثي ألفا (a)
- HBH 28-29
- الحدوث 10، 12
- سببية الأنماط الجينية 19
- عدم توازن غلوبين ألفا/a بيتا 53، 55، 59
- علم الأوبئة 10، 11، 12
- متلازمات ثلاثي ألفا بيتا (β)
- تكون خلايا الدم الحمراء غير الفعال 26-30
- سببية الأنماط الجينية 19
- طفرات جينية 21، 23، 28
- عدم توازن غلوبين ألفا/a بيتا 53، 55، 59
- علاج جيني (الإدخال) 53، 54، 55، 59
- علم الأوبئة 10، 11، 12
- فسيولوجيا المرض 26-34
- متلازمات ثلاثي ألفا دلتا بيتا (δβ) 20، 21
- متلازمة غيلبرت 22
- مئيظ قموي VIT-2763، 53
- 58، 59
- مجموعة جينات غلوبين ألفا (a) 16، 19، 23
- مجموعة جينات غلوبين بيتا (β) 16، 19، 23
- مراجع مفيدة 39
- مرض بالغدد الصماء 46
- مرض سريري بعد الولادة 29
- مرض وعائي 32
- مسرد 5-6
- مصطلحات 5-6
- مظاهر النمو 18-19
- معدل الانتشار، في العالم 10-11، 32، 42، 43، 47
- معدل الحدوث، في العالم 10-11
- معدل الحدوث/ الانتشار في العالم 10-11، 12
- ملاريا 11، 12
- منطقة تحكم موقع الغلوبين بيتا (β) (β-LCR) 16، 17
- ميتايفقات (AG-348) 57-59
- ميزة جين الثلاثي ألفا لدى متغايري الزوجات، الملاريا 11، 12
- نقاط أساسية
- التصنيف/ الأساس الجيني 16-23
- علاجات حديثة 51-59
- فسيولوجيا المرض/ أعراض المرض 26-34
- متلازمات الثلاثي ألفا 10-12
- مضاعفات سريرية 37
- نمو الجنين 5، 19
- نوكلياز إصبع الزنك (ZFNs) 53، 55
- نوكلياز المستجيب الشبيه بمنشط النسخ (TALENS) 55
- هشاشة العظام 41
- هيبسيدين 28، 42، 58، 59
- هيدروكسي يوريا 40
- هيموغلوبين بارتس 6، 29، 30
- هيموغلوبين (Hb) 5، 21، 55
- تركيب بروتين مغاير 16-17
- مظاهر الأساس الجيني 15-23
- مظاهر النمو 18-19
- هيموغلوبين بارتس 6، 29، 30
- هيموغلوبين بورتلاند (Hb Portland) 19
- هيموغلوبينات ليور 21
- هيموغلوبين غاور (2/1 Hb Gower) 18
- هيموغلوبين بورتلاند (Portland Hb) 19
- هيموغلوبين غاور (Gower Hb) 18
- هيموغلوبينات ليور 21



Hematology

HEALTHCARE

Fast Facts

متلازمات الثلاسيميا

ما هي متلازمات الثلاسيميا؟	9
فهم وتصنيف الأساس الجزيئي	15
فسيولوجيا المرض وأعراضه	25
مضاعفات سريرية و علاجها	37
علاجات حديثة	51

إنجاز تحقق بمساهمة Agios.
لم يكن لمؤسسة Agios أي تأثير
على المحتوى، وجميع البنود خضعت
لمراجعة مستقلة من المحررين.

 agios



9 783318 072532

 Karger