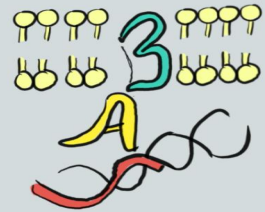




اختلال غشایی گلبول قرمز

اسفروسیتوز ارثی

دکتر الهام شاهقلی انکولوژیست کودکان
بیمارستان بهرامی
دانشگاه علوم پزشکی تهران



Band 3.1
Ankyrin
Spectrin

Absent BAS_e

RBC Membrane and
Cytoskeleton defect

Spherocytes

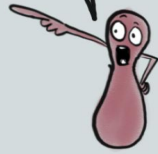


Round out of
shape
BAS_eless
me...

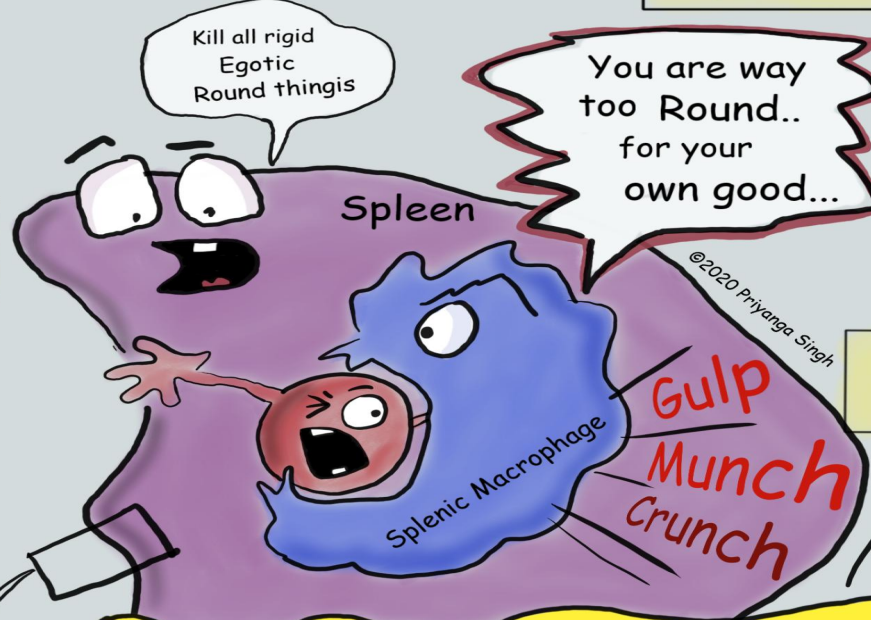
You are Abnormal
you will
Die... Outcasted
Stuck in Spleen..



Spherocyte

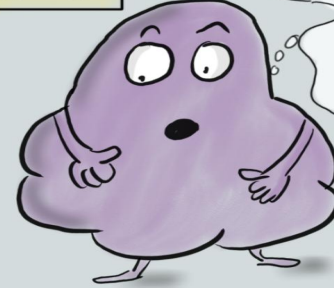


Discoid
Normal RBC



Splenomegaly

You are way
too Round..
for your
own good...



My weight gain is
beyond dieting...

I enlarged into
**Monster
Spleen..**

Splenectomy Stops Hemolysis
But doesn't Remove Spherocytes

Creative-Med-Doses

Hereditary Spherocytosis

Autosomal Dominant

Spherocytes on Peripheral smear
Gall Stone
Jaundice
Splenomegaly
in children makes diagnosis
Highly likely ☠☠☠

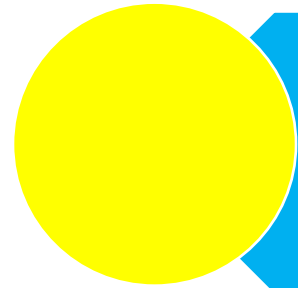
Nondeformable
Spherocytes
Trapped in Splenic cords
Phagocytosed by
Splenic Macrophages

ExtraVascular
Hemolysis

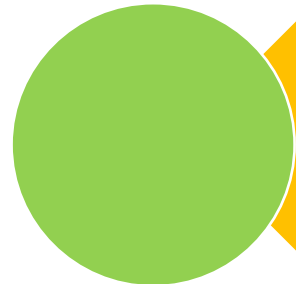
سر فصل مطالب

- معرفی بیمار
- تشخیص اسفروسیتوز
- علایم
- تشخیص افتراقی
- تشخیص آزمایشگاهی
- طبقه بندی بالینی
- اندیکاسیون طحال برداری
- علل عدم پاسخ به طحال برداری
- جمع بندی

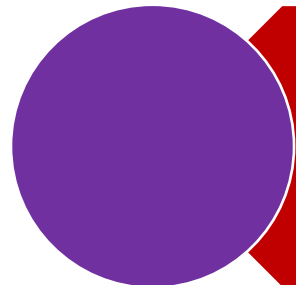
Hereditary Hemolytic Disease



Membranopathy



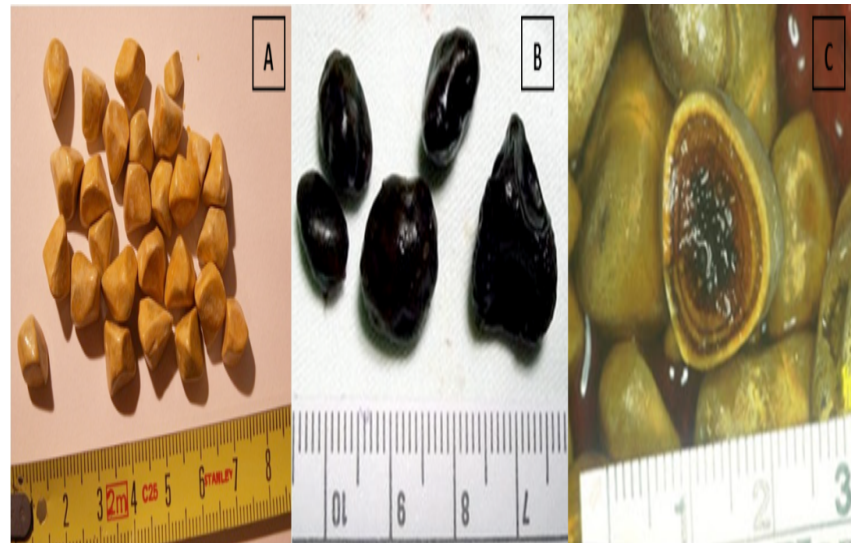
Enzymopathy



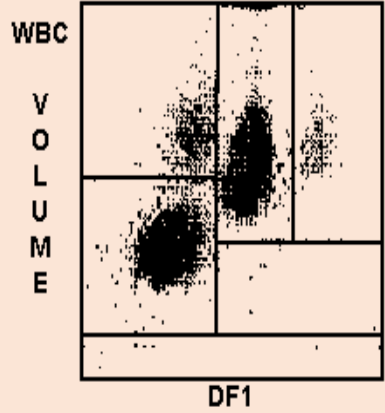
Hemoglobinopathy

معرفی بیمار

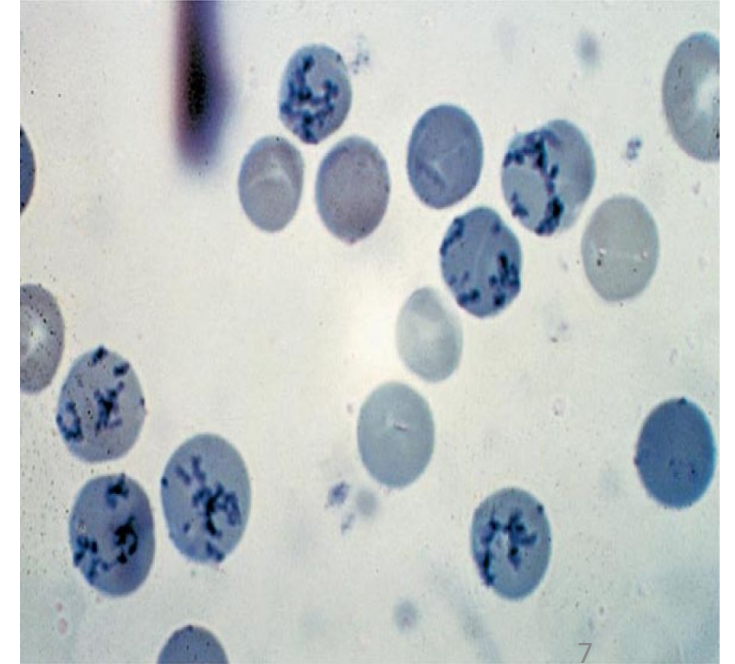
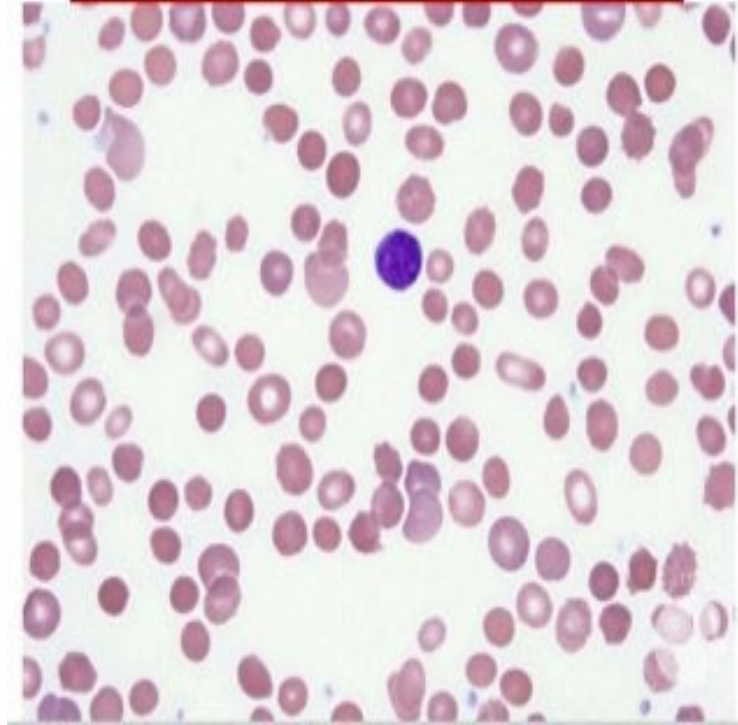
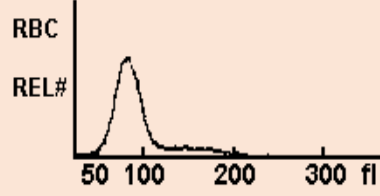
- پسر بچه ده ساله ای به علت سنگ صفرا و زردی در بخش جراحی بستری شده است . در معاینات طحال ۴ سانتی متر زیر لبه دنده لمس می شود.
- سابقه سنگ کیسه صفرا و طحال برداری در مادر و دایی بیمار در سن پایین مثبت است.



معرفی بیمار

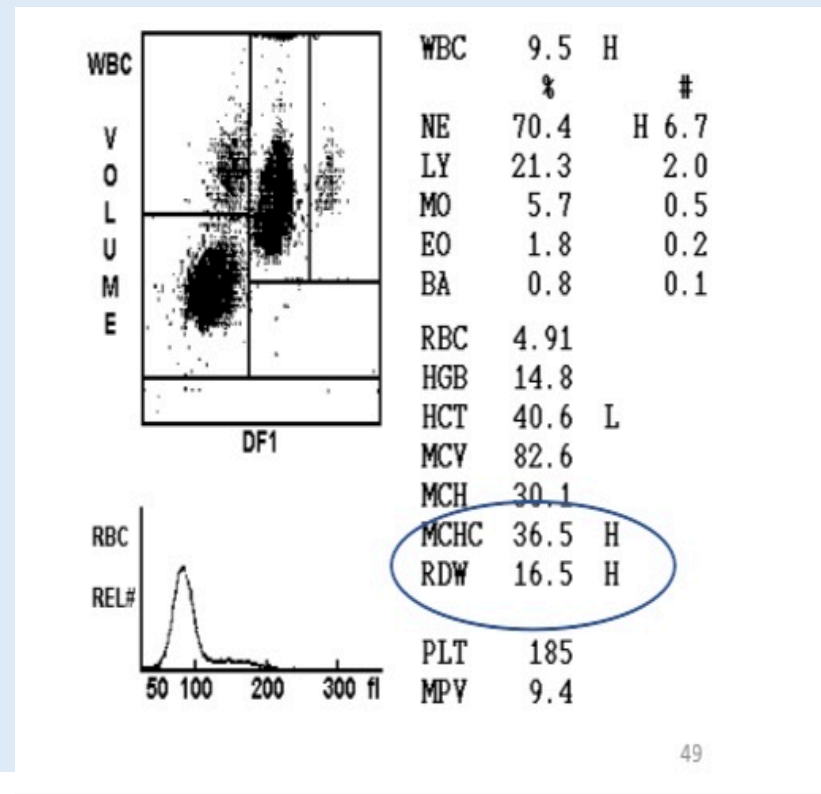


WBC	9.5	H	
	%		#
NE	70.4	H	6.7
LY	21.3		2.0
MO	5.7		0.5
EO	1.8		0.2
BA	0.8		0.1
RBC	4.91		
HGB	14.8		
HCT	40.6	L	
MCV	82.6		
MCH	30.1		
MCHC	36.5	H	
RDW	16.5	H	
PLT	185		
MPV	9.4		



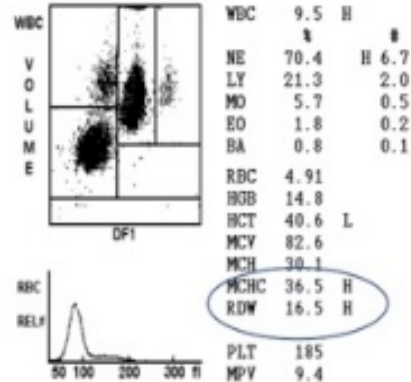
آزمایشات

- هموگلوبین وی 14.5 بوده و شواهد آزمایشگاهی انمی وجود ندارد ولی در CBC وی دو پارامتر توجه را به سمت اسفروسیتوز ارثی جلب می کند .



RDW ↑ & MCHC ↑

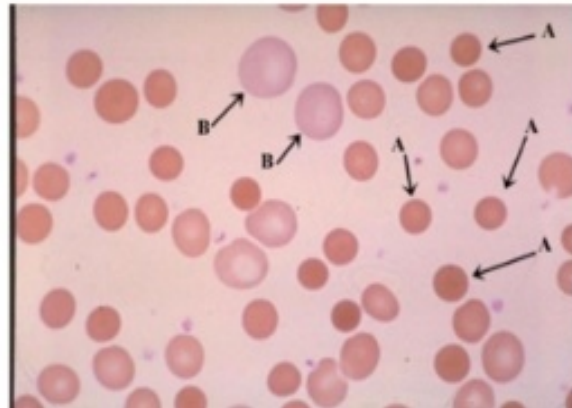
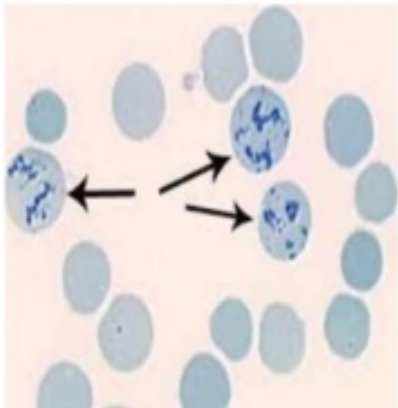
Very specific
for
Hereditary
Spherocytosis



MCHC و RDW

این دو پارامتر هر دو در بیمار بالا است که نفع اسفروسیتوز ارثی است .

PBS



در لام خون محیطی ، اسفروسیت و سلولهای درشت وجوان پلی کروماتوفیلیک (پلی کرومازی) گزارش شده .
در بررسی درصد رتیکولوسیت ، رتیکولوسیت گزارش شده ۱۲٪ دارد که با توجه به عدم وجود انمی ، نیاز به تصحیح ندارد .

RPI محاسبه شده ، ۶ می باشد که نشاندهنده فعالیت ۶ برابر مغز استخوان است

تشیخ اولیه : اسفروسیتوز ارثی

تشخیص افتراقی حضور اسفروسیت در خون محیطی

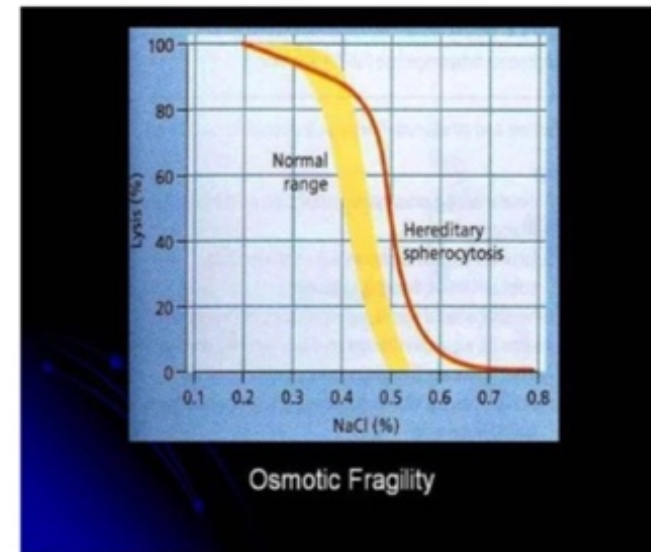
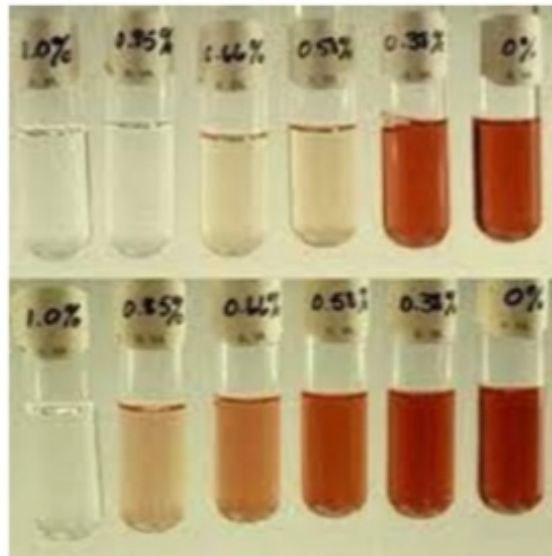
- انمی همولیتیک ایمن
- ویلسون
- نیش مار
- عفونت کلستریدیوم ولشای
- داروها
- دریچه مصنوعی قلب
- ترانسفوزیون خون نابجا
- تروما
- ناسازگاری ABO در نوزادان

تشخیص افتراقی حضور اسفروسیت در خون محیطی

بعضی از تشخیص های فوق با گرفتن شرح حال و معاینه در بیمار، رد می شود .
برای رد انمی همولیتیک ایمون ، **تست کومبس** **مستقیم** درخواست می کنیم
اگر تست **مثبت** باشد ، احتمال **همولیز ایمون** است ..
تست **منفی** ، احتمال **اسفروسیتوز ارثی** را در بیمار بیشتر مطرح می کند .

تست شکنندگی اسموتیک

**Osmotic fragility
at
 $\pm 37^{\circ}\text{C}$ incubation**



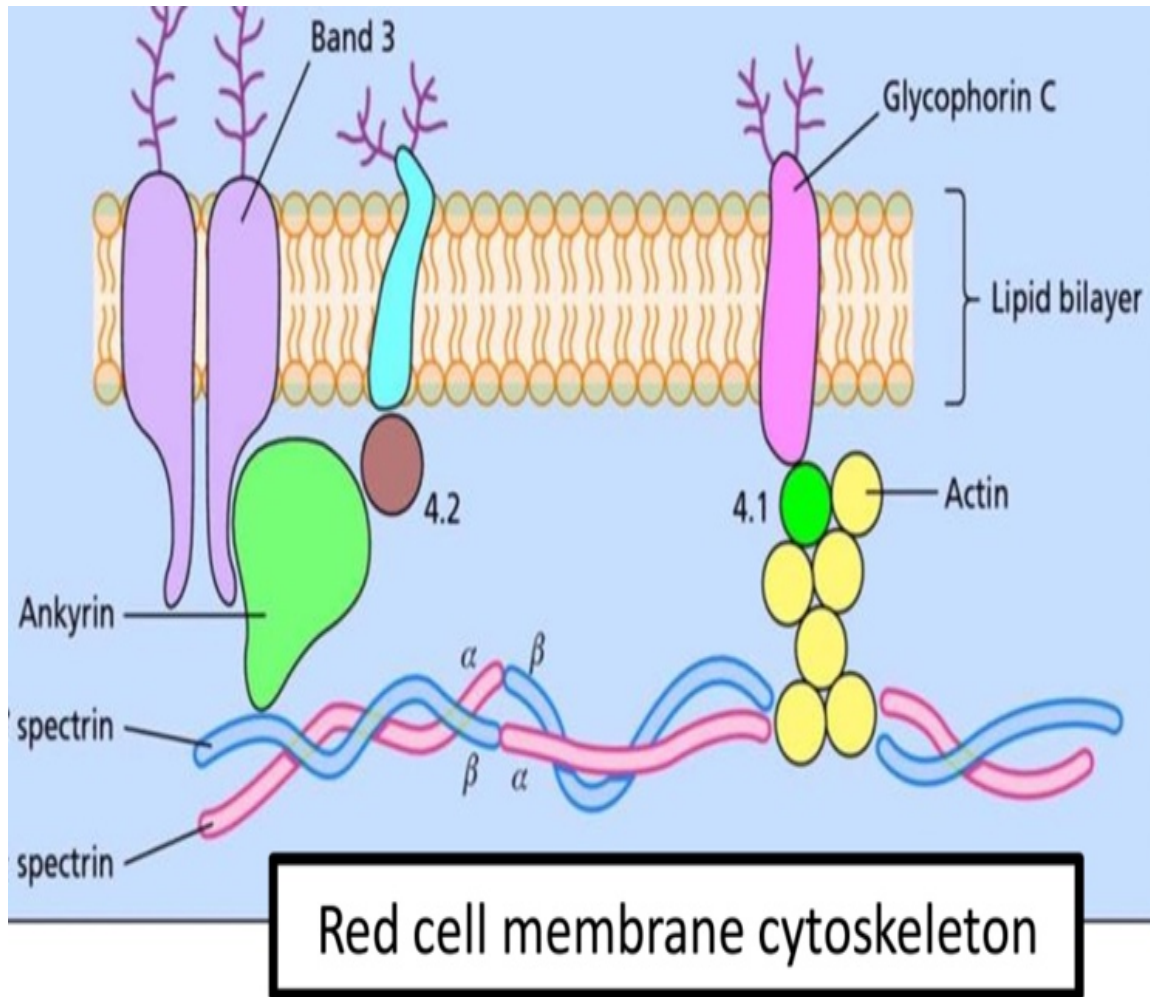
روشهای نوین تشخیص اسفروسیتوز

از آنجایی که وجود اسفروسیت در خون محیطی به هر علتی می تواند در نتیجه تست شکنندگی اسموتیک تاثیر بگذارد، می توانیم برای اثبات تشخیص از روشهای دقیق تر دیگری مانند فلوسیتومتری پروتئینهای غشا یا **EMA** و آنالیز پروتئینهای غشا و بررسی ژنتیکی نیز برای تشخیص کمک بگیریم .

اسفروسیتوز ارثی چیست ؟ اختلال ارثی غشا گلبول قرمز

*بیماری اتوزومال غالب یا مغلوب که در ۲۵٪ موارد اسپورادیک و حاصل موتاسیون خودبخودی است .
این بیماری در اروپای شمالی و ژاپن شیوع بیشتری دارد .
علت آن اختلال در پروتئینهای غشا گلبول قرمز است .

ساختمان سیتو اسکلتال غشا گلبول قرمز

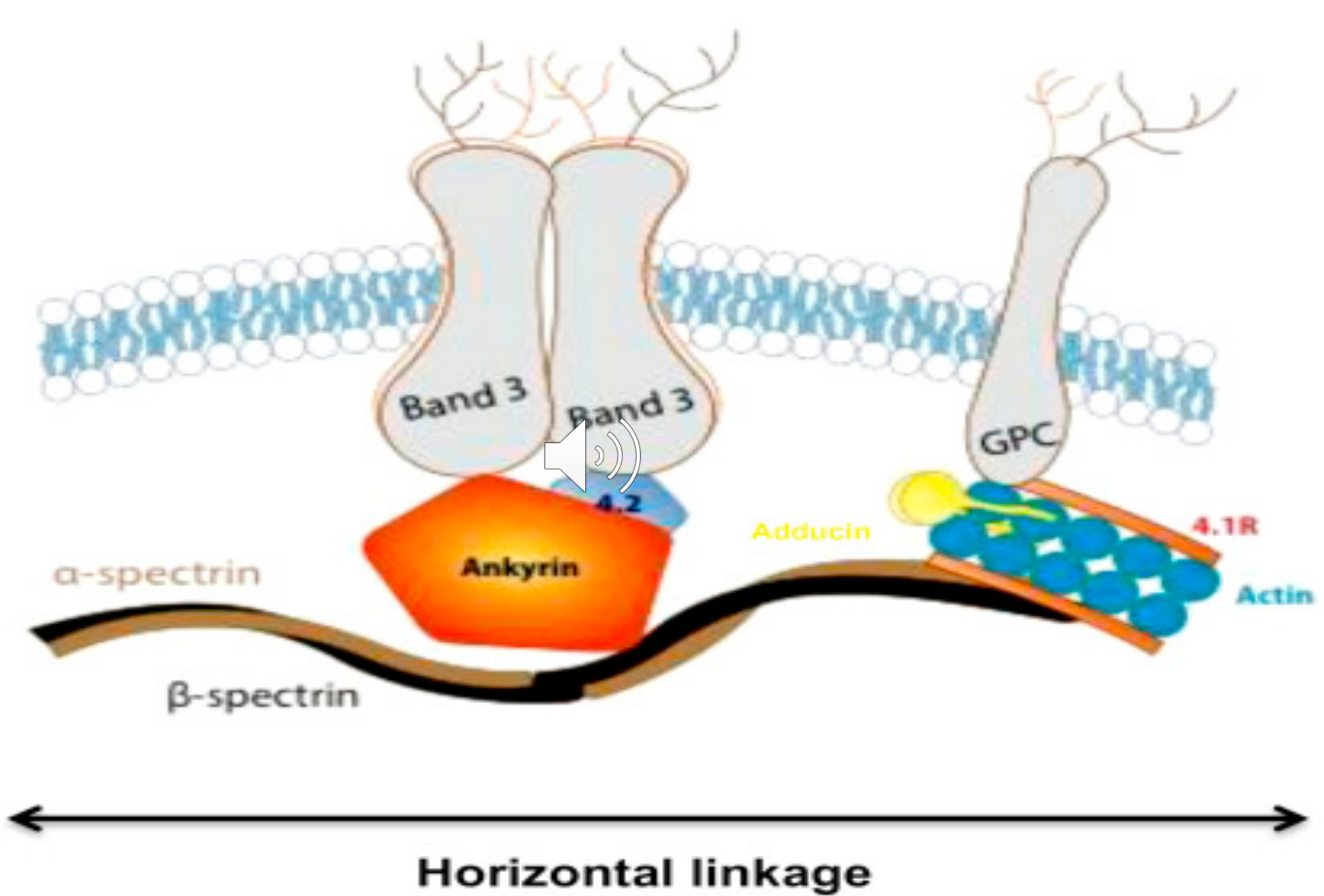


- غشا گلبول در حالت طبیعی از سه لایه تشکیل شده است. لایه خارجی اب دوست و از پروتیین و قند تشکیل شده و محل قرار گرفتن انتی ژنهای گروه خونی و بقیه انتی ژنها است .

- لایه میانی از کلسترول و فسفولیپید تشکیل شده و اب گریز است و نقش مهمی در حفظ گلبول قرمز دارد
- لایه داخلی عمدتاً از پروتیین تشکیل شده و اب دوست است .

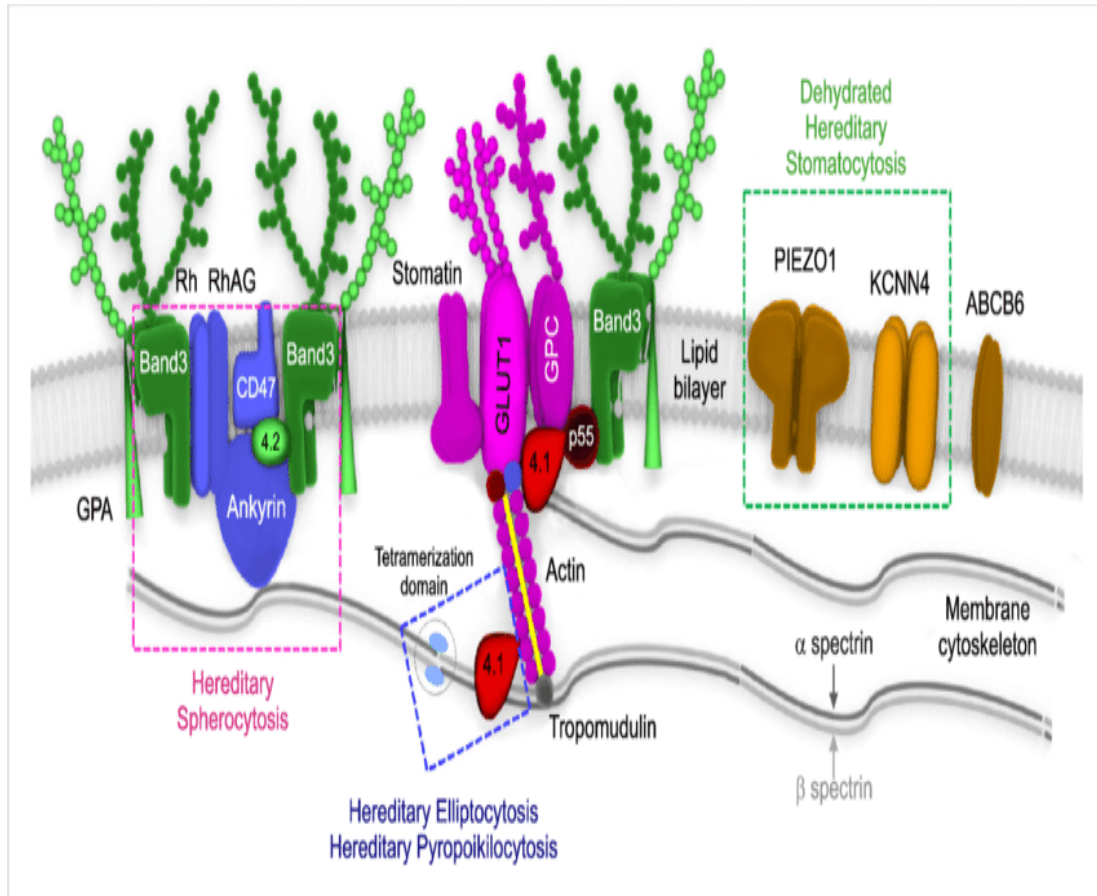
- اسکلت غشا همبوسيله عده ای پروتیین با اتصالات عرضی و طولی پایدار می گردد

Vertical linkage



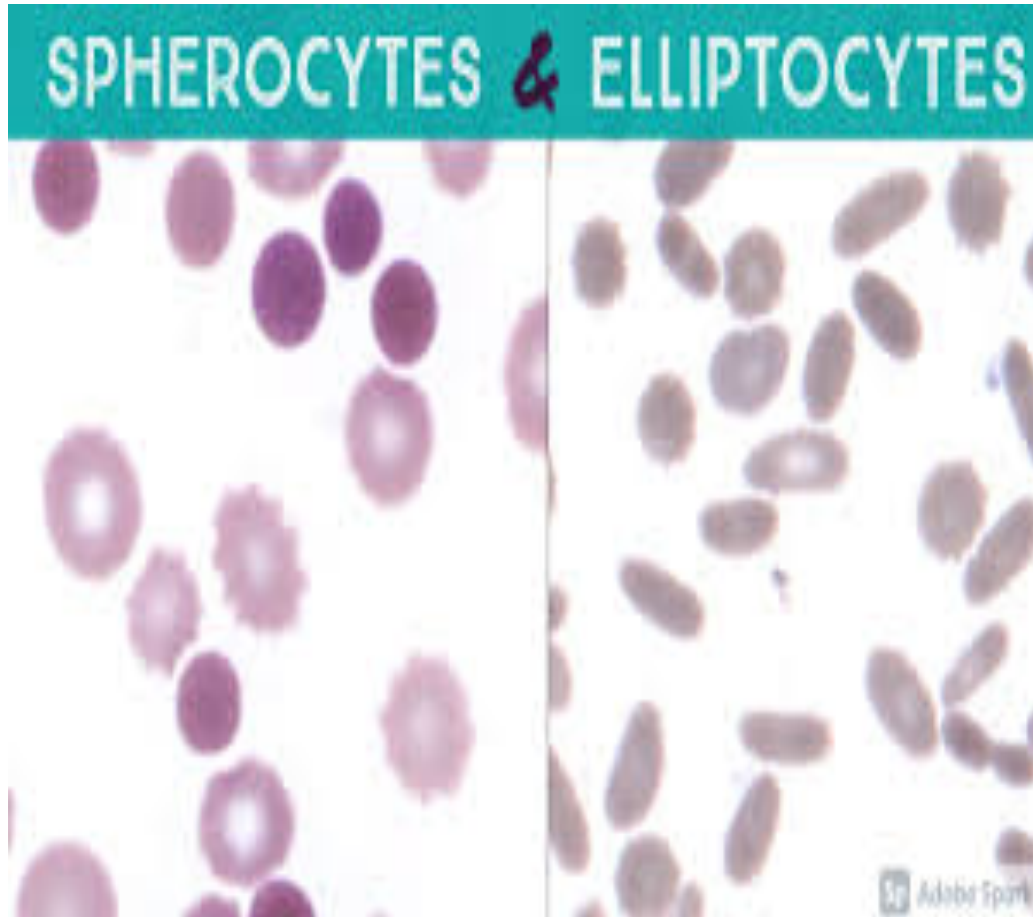
Horizontal linkage

انواع اختلال غشایی گلبول قرمز



- این پروتئینهای مهم غشایی **انکرین** ، **اسپکترین** ، **باند سه** یا **چهار یکم** می باشند و با در هم تپیدن عرضی و طولی به پایدار کردن لایه آب گریز چربی غشا کمک می کنند .
- هر گونه **موتاسیون** در این پروتئینها باعث ضعف اسکلت غشا می گردد.
- و می تواند بر حسب نوع موتاسیون ، منجر به **اسفروسیتوز ارثی** ، **الپتوسیتوز ارثی** یا **پیروپویی کیلوسیتوز** یا **استوماتوسیتوز ارثی** گردد.

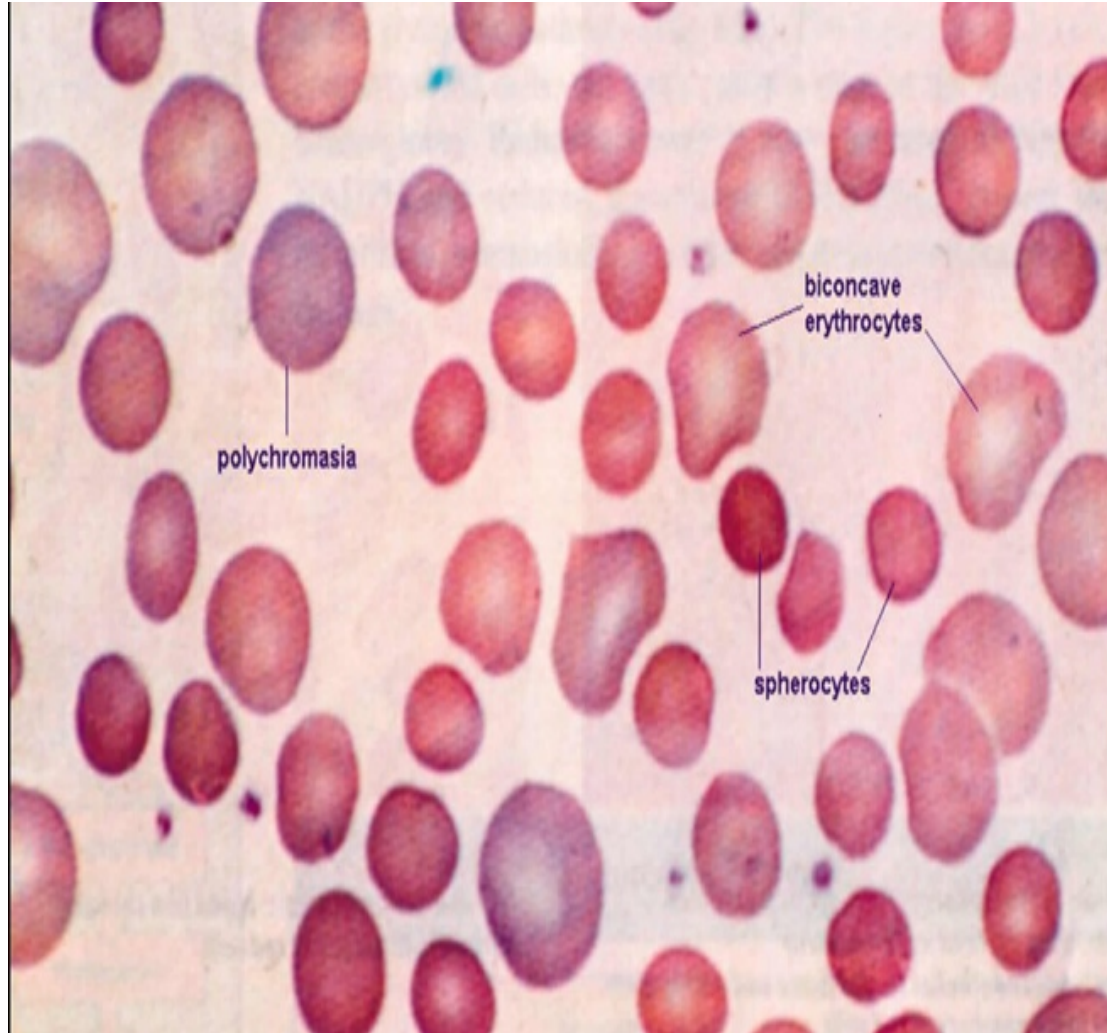
اسفروسیتوز و الیپتوسیتوز



- در اسفروسیتوز به علت اختلال در اتصالات عمودی اسکلت پروتینی، ناپایداری لایه چربی آب گریز غشای گلبول قرمز رخ می دهد و لایه چربی به صورت وزیکولهای از گلبول جدا می شوند .

- در الیپتوسیتوز ارثی به علت اختلال در اتصالات افقی اسپکترین بتا یا الفا ، اختلالات اسکلتی به صورت ظهور سلولهای باریک بیضوی در خون محیطی است. البته این بیماری خود به دو نوع غیر هولیتیک و هولیتیک تقسیم می گردد.

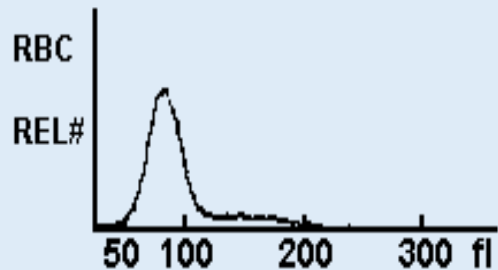
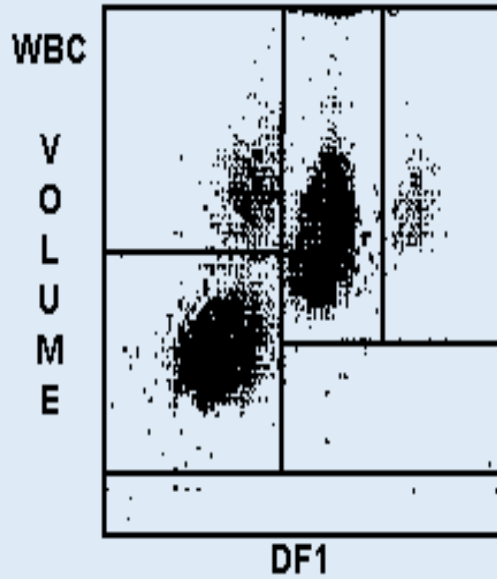
تولید میکرواسفروسیت



- از نظر پاتوفیزیولوژی ، در اسفروسیتوز گلبولهای قرمز با ظاهری سالم از مغز استخوان خارج می شوند. ولی تلاطم رگهای خروشان (shear stress) و فشار تحمیلی به گلبولهای با غشا ناپایدار و ضعیف ، موجب جدا شدن تکه هایی از غشا چربی و در نتیجه کم شدن نسبت سطح به حجم و تبدیل آن به اسفروسیت می گردد .
- اسفروسیتها در طول مسیر خود ، با کنده شدن بیشتر وزیکولهای چربی کوچک و کوچکتر می شوند و سرانجام به میکرو اسفروسیت مبدل می شوند .

•

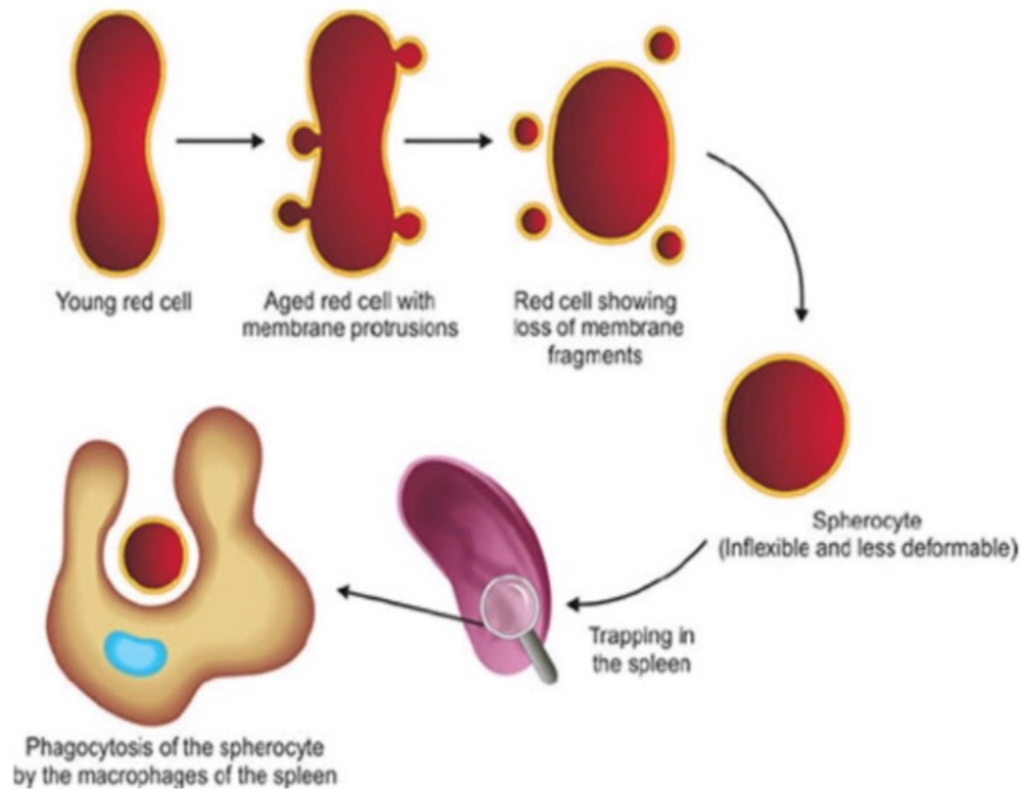
RDW↑ & MCHC↑



WBC	9.5	H	
	%		#
NE	70.4	H	6.7
LY	21.3		2.0
MO	5.7		0.5
EO	1.8		0.2
BA	0.8		0.1
RBC	4.91		
HGB	14.8		
HCT	40.6	L	
MCV	82.6		
MCH	30.1		
MCHC	36.5	H	
RDW	16.5	H	
PLT	185		
MPV	9.4		

برای تشخیص اسفروسیتوز خیلی اختصاصی است.

تخریب اسفروسیت در طحال



- از طرفی اسفروسیت قابلیت انعطاف ندارد و نمی تواند در عبور از رگهای باریک مانند سینوزوئیدهای طحالی، به خودش پیچ و تاب دهد. بنابراین با عبور از طحال ممکن است در رگهای باریک به دام افتد و طعمه ماکروفاژهای طحالی گردد.

•

طبقه بندی بالینی اسفروسیتوز ارثی

Clinical Classification Of Hereditary Spherocytosis

Clinical parameters	Minor HS	Moderate HS	Moderate to severe	Severe HS
Hemoglobin	Normal	>80%	60% to 80%	<60%
Reticulocytes	<6%	6% to 10%	>10%	>10%
Peripheral blood smear	Few spherocytes	Spherocytes	Spherocytes	Microspherocytes and poikilocytosis
Osmotic fragility at 37 °C	Increased	Increased	Increased	Increased
Splenectomy	Rarely needed	Depending upon certain cases	Necessary >5 years old	necessary > 2 to 3 years old
Inheritance	Autosomal dominant	Autosomal dominant, de novo	Autosomal dominant, de novo	Autosomal

تظاهرات بالینی

بعضی بیماران با علایم کلاسیک انمی و رتیکولوسیتوزیس ، زردی ، سنگ صفرا و طحال بزرگ مراجعه می نمایند. ولی در بعضی موارد بیمار اصلاً کم خونی و یا علایم بارز دیگری ندارد و تشخیص بیماری تا دهه دوم یا سوم عمر یا دیرتر در حین بررسی علت سنگ صفرا به تاخیر می افتد.

بحرانهای هماتولوژیک در اسفروسیتوز

بیماران مبتلا ، مستعد سه حمله یا کریز هستند:

- حمله اپلاستیک عفونت پاروو ویروسی با (تشدید انمی و رتیکولوسیتوپنی)
- حمله همولیتیک به دنبال عفونت (با افزایش ایگتر و رتیکولوسیتوز شدید)
- حمله مگالوبلاستیک کمبود فولات (افزایش **MCV** و تشدید انمی)

درمان

- درمان بر حسب شدت اسفروسیتوز می باشد. اساس درمان طحال برداری است و با طحال برداری طول عمر اسفروسیتها بیشتر شده و علایم بیمار به نحو فاحشی کاهش می یابد .
- با توجه به خطرات طحال برداری و افزایش استعداد به عفونت باید این کار به بعد از ۵ سالگی موکول شود اندیکاسیون طحال برداری به شرح زیر است :
 - هموگلوبین زیر ۱۰ و رتیکولوسیت بالای ۱۰
 - وابستگی به ترانسفوزیون خون
 - حملات مکرر آپلاستیک
 - اختلال رشد
 - کاردیومگالی

اقدامات قبل و بعد از طحال برداری

- واکسیناسیون علیه میکروارگانیسمهای کپسول دار
- پروفیلاکسی پنی سیلین حداقل تا دو سال بعد از طحال برداری
- در نظر گرفتن طحال برداری پارسیال یا ساب توتال در کودکان خردسال
- تجویز فولات در صورت نرمال نشدن رتیکولوسیت و هموگلوبین

طحال برداری در بیمار دچار سنگ صفرا

- در کودکی که تحت طحال برداری قرار می گیرد ، در صورت وجود سنگ کیسه صفرا کوله سیستکتومی انجام می گیرد.
- ولی در مورد طحال برداری پروفیلاکتیک در کودک با اسفروسیتوز نه چندان شدید که به علت سنگ کیسه صفرا تحت عمل جراحی قرار می گیرد، اختلاف نظر وجود دارد.

علل عدم پاسخ به طحال برداری

- طحال فرعی یا کاشت بافت طحال در پریتون در حین جراحی
- همراهی یک بیماری همولیتیک دیگر با اسفروسیتوز
- تشخیص اشتباه

جمع بندی

- اسفروسیتوز ارثی یک اختلال غشایی گلبول قرمز است که با لیز با یا بدون انمی ، رتیکولوسیتوزیس، بیلیروبین غیر کنژوگه بالا وطحال بزرگ تظاهر می کند.
- عوارض آن در موارد شدید به صورت انمی ، نیاز به خون، کاهش رشد ، بزرگی طحال ،حملات اپلاستیک و سنگ صفر است .
- تشخیص با تست شکنندگی اسموتیک با و بدون انکوباسیون در ۳۷ درجه یا فلوسیتومتری (EMA) می باشد.
- حتما در این بیماران لیز ایمون با تست کومبس مستقیم باید رد شود .
- طحال برداری درمان نهایی این بیماران در موارد علامتدار می باشد .

با تشکر از توجه شما

