

پیر محمد علی شکرگزار

درس هماتولوژی ۱ نظری

مدرس:

نگین شکرگذار

کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون

۹۹ - ۱۳۹۸



کم خونی های همولیتیک ناشی از اختلالات آنزیمی
گلبول های قرمز

چرخه سوخت و ساز

- گلبول های قرمز فاقد هسته، ریبوزوم و میتوکندری هستند
- تغذیه اصلی گلبول قرمز گلوکز است که بدون نیاز به انسولین وارد آن می شود
- گلوکز از دو مسیر گلیکولیز و هگزوز منوفسفات وارد چرخه سوخت و ساز می شود
- مسیر گلیکولیز برای تولید ATP جهت عملکرد پمپ های غشایی و تولید NADH به کار می رود
- NADH کوفاکتور آنزیم مت هموگلوبین ردوکتاز می باشد
- 90 درصد گلوکز وارد مسیر گلیکولیز می شود و ۵ تا ۱۰ درصد آن وارد مسیر هگزوز منوفسفات می شود
- مسیر هگزوز منوفسفات دفاع کننده از گلبول های قرمز علیه استرس های اکسید کننده است
- در مسیر هگزوز منوفسفات، NADPH تولید می شود که در احیای گلوتاتیون اکسید شده نقش مهمی دارد

چرخه سوخت و ساز

- گلوبول قرمز غنی از گلوتاتیون است
- گلوتاتیون یک تری پپتید با گروه سولفیدریل است (SH) که از سه اسید آمینه گلوتامیک و سیستئین و گلایسین تشکیل شده است
- گلوتاتیون ماده حفاظتی گلوبول های قرمز در برابر ترکیبات اکسید کننده است
- رادیکال های اکسید کننده توسط شکل احیا شده گلوتاتیون (GSH) به کمک آنزیم گلوتاتیون پروکسیداز (GSHPx) خنثی می شود و گلوتاتیون به نوبه خود اکسید می شود (GSSG) و موجب کاهش درون سلولی گلوتاتیون احیا شده می شود که حربه اصلی در برابر استرس های اکسیداتیو است
- آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز برای احیای گلوتاتیون اکسید شده به کوفاکتور NADPH نیاز دارد که هیدروژن را از آن میگیرد و به گلوتاتیون اکسید شده می دهد و آن را احیا میکند
- تولید NADPH به عملکرد آنزیم G6PD وابسته است و کمبود G6PD شایع ترین اختلال آنزیمی گلوبول قرمز است

کمبود ارثی آنزیم G6PD

- نیمه عمر آنزیم G6PD حدوداً ۶۲ روز است و به صورت مونومر می باشد اما فرم فعال آن دایمر است و برای پایدار شدن به کوفاکتور NADPH نیاز دارد
- ژن آنزیم G6PD روی کروموزوم X قرار دارد و دارای ۱۳ اگزون می باشد
- وراثت ژن معیوب جهش دار با کاهش عملکرد در مردان منجر به کمبود G6PD می شود و وراثت یک ژن معیوب در زنان به دلیل ژنوتایپ XX به درجه غیرفعال شدن X معیوب بستگی دارد که ممکن است با سطح آنزیمی نرمال، کاهش خفیف یا کاهش شدید آنزیم بروز کند
- فراوانی کمبود G6PD در دنیا با شیوع مالاریای فالسی پاروم مرتبط است و این انگل در گلبول های فاقد آنزیم قادر به حیات نیست

کمبود ارثی آنزیم G6PD

- سازمان بهداشت جهانی، کمبود G6PD را بر اساس درجه کمبود و شدت همولیز به پنج گروه تقسیم کرده است :
- کلاس I : کاهش شدید فعالیت آنزیم یعنی کمتر از ۱۰ تا ۲۰ درصد نرمال که با کم خونی همولیتیک مزمن بروز میکند
 - کلاس II : کاهش شدید فعالیت آنزیم یعنی کمتر از ۱۰ درصد که با همولیز متناوب بروز میکند
 - کلاس III : کاهش متوسط فعالیت آنزیم یعنی ۱۰ تا ۶۰ درصد نرمال و همولیز متناوب که اغلب در همراهی با داروهای اکسید کننده یا عفونت هاست
 - کلاس IV : بدون کمبود آنزیم و بدون همولیز مانند کونه های آنزیمی B و A+
 - کلاس V : افزایش فعالیت آنزیم

کمبود ارثی آنزیم G6PD

- ژن اصلی G6PD به صورت G6PD B می باشد
- آنزیم G6PD A+ گونه ای از آنزیم G6PD است که در ۲۰ تا ۳۰ درصد سیاهپوستان یافت می شود و از نظر کارایی شبیه به نوع اصلی B می باشد
- تفاوت G6PD A+ با نوع B، حرکت سریع تر در الکتروفورز نسبت به B و جایگزینی اسید آمینه آسپارتیک به جای آسپارژین در موقعیت ۱۲۶ است
- گونه شایع دیگر، آنزیم G6PD A- است که در همراهی با همولیز به داروی پره ماکوئین حساسیت دارد. شایع ترین علت کمبود G6PD با همولیز خفیف تا متوسط، یعنی کلاس III، از این گونه است
- آنزیم G6PD نوع مدیترانه ای با همولیز کلاس II همراهی میکند و فنیل آلانین به جای سرین در موقعیت ۱۸۸ جایگزین می شود
- آنزیم G6PD نوع کانتون در آسیا شایع بوده و شبیه نوع مدیترانه ای است و اسید آمینه لوسین به جای آرژینین در موقعیت ۴۵۹ قرار میگیرد

یافته های بالینی در کمبود G6PD

➤ کمبود آنزیم G6PD از نظر بالینی ممکن است با بیماری های زیر بروز کند :

- همولیز حاد
- فاویسم
- هیپر بیلی روبینمی نوزاد
- کم خونی همولیتیک غیر اسفروسیتیک مزمن

فاویسم

- برخی افراد که دچار کمبود آنزیم G6PD به ویژه نوع مدیترانه ای هستند، با خوردن باقلا مستعد همولیز شدید می شوند
- خوردن باقلا در مادر میتواند جنین مذکر را با کمبود G6PD به هیدروپس فتالیس مبتلا کند
- همولیز ناشی از کمبود G6PD به صورت داخل عروقی و خارج عروقی بروز میکند
- همولیز حاد در ۵ تا ۲۴ ساعت از خوردن باقلا رخ می دهد و سردرد، تهوع، درد پشت، ادرار قرمز، تب و لرز، ژاندریس و افت هموگلوبین بروز میکند
- تزریق خون تازه و مایعات وریدی از مهمترین اقدامات درمانی در کمبود G6PD با همولیز حاد است

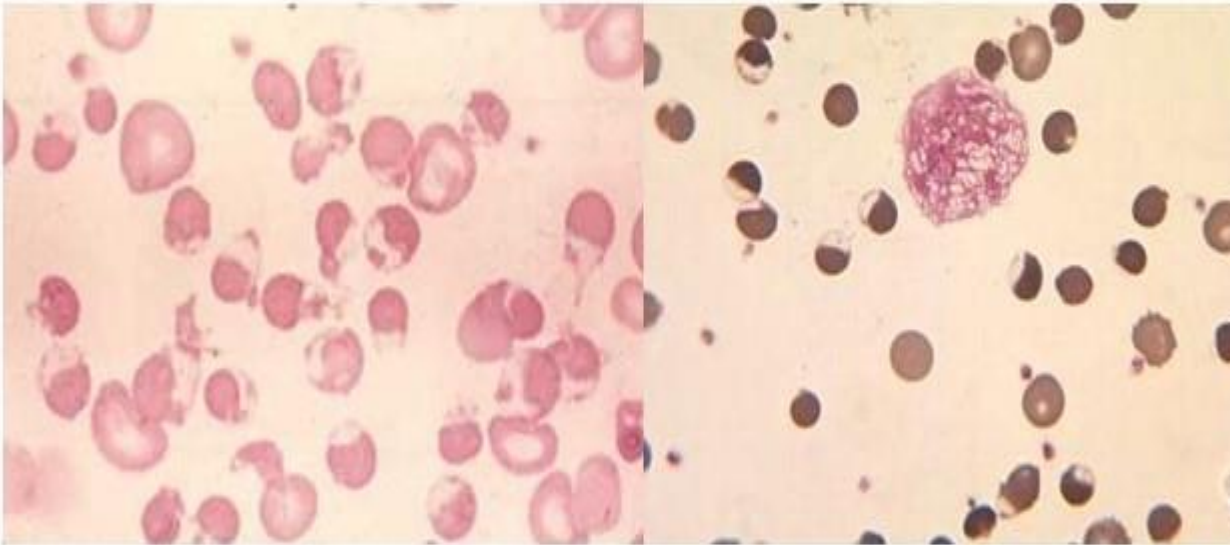
یافته های گستره محیطی در همولیز حاد ناشی از کمبود G6PD

➤ کاهش هموگلوبین

➤ گلبول های پلی کروماژی

➤ گلبول بایت سل

➤ گلبول های قرمز فشرده با لبه های نامنظم



تشخیص آزمایشگاهی



➤ آزمایش اسکوربات سیانید

➤ آزمایش فلورسنت نقطه ای

➤ سنجش کمی آنزیم G6PD

کمبود آنزیم پیرووات کیناز

- شایع ترین اختلال آنزیمی در مسیر گلیکولیز است که به شیوه اتوزوم مغلوب به ارث می رسد
- آنزیم پیرووات کیناز چهار ایزوآنزیم و دو ژن روی کروموزوم های ۱۵ و ۱ دارد
- ژن PKLR روی کروموزوم یک است و جهش های این ژن موجب کمبود پیرووات کیناز در گلبول قرمز است
- ژن PKM2 روی کروموزوم ۱۵ است و آنزیم پیرووات کیناز را در پیش سازهای نابالغ اریتروئیدی رمزدهی میکند
- برای سنجش آنزیم PK گلبول های قرمز باید گلبول های سفید را از نمونه خون جدا کرد

کمبود آنزیم پیرووات کیناز

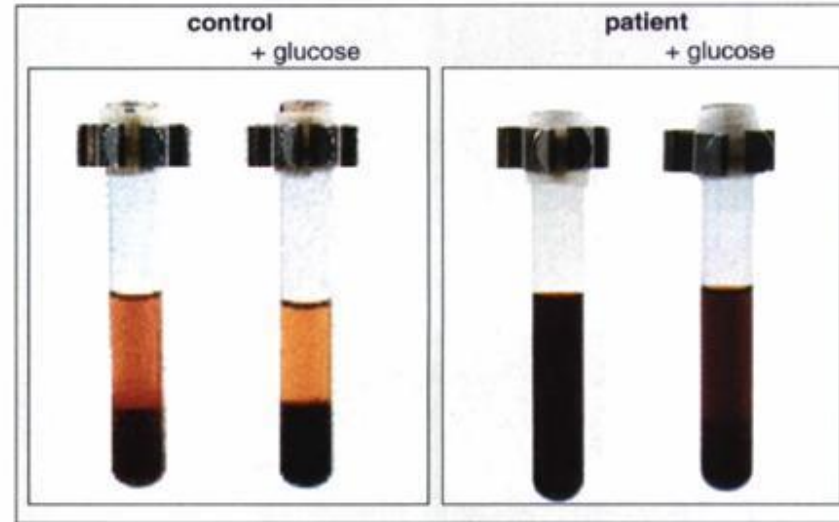
➤ گستره خون محیطی در کمبود PK :

- گلبول های قرمز فشرده با زائده های خاری شکل و کاهش آب و پتاسیم به علت کمبود ATP

➤ کمبود اکتسابی PK :

- سندروم های مایلودیس پلاستیک
- کم خونی های رفرکتوری

آزمایش اتوهمولیز



آزمایش اتوهمولیز در نمونه نرمال و بیمار مبتلا به کاهش آنزیم *P.K* توجه داشته باشید که اتوهمولیز شدید در لوله آزمایش مربوط به نمونه بیمار رخ داده و با افزودن گلوکز تصحیح نشده است. استرس های ناشی از نگهداری خون در لوله آزمایش، گلبولهای قرمز با اختلالات غشایی و آنزیمی را مستعد همولیز می

کمبود آنزیم P5'N

➤ آنزیم P5'N : تجزیه RNA ریبوزومی و تبدیل آنها به نوکلئوزاید و فسفات و فراهم کردن امکان خروج نوکلئوزاید های پیریمیدینی از غشای رتیکلوسیت

➤ کمبود ارثی P5'N به شیوه اتوزوم مغلوب به ارث می رسد

➤ تجمع بازهای پیریمیدینی و تجزیه ناقص RNA و مشاهده انکلوزیون های بازوفیلیک استیپلینگ در گستره محیطی

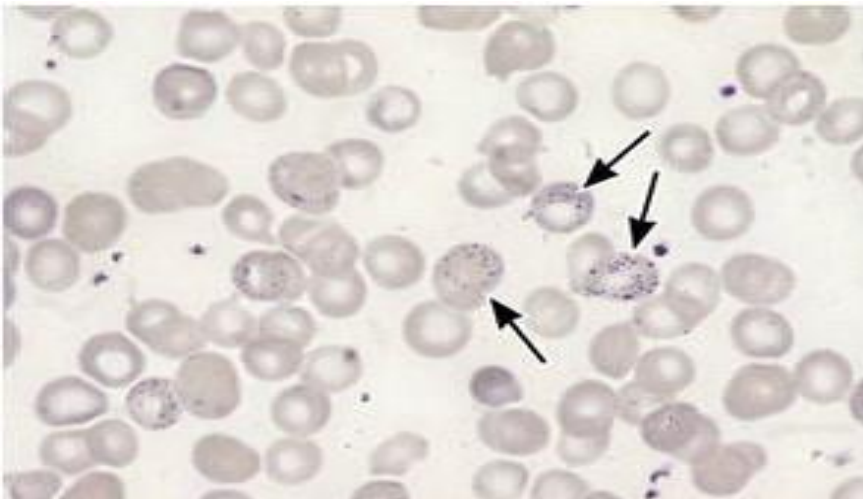
➤ کم خونی همولیتیک غیر اسفروسیتیک

➤ کمبود اکتسابی P5'N :

• مسمومیت با سرب

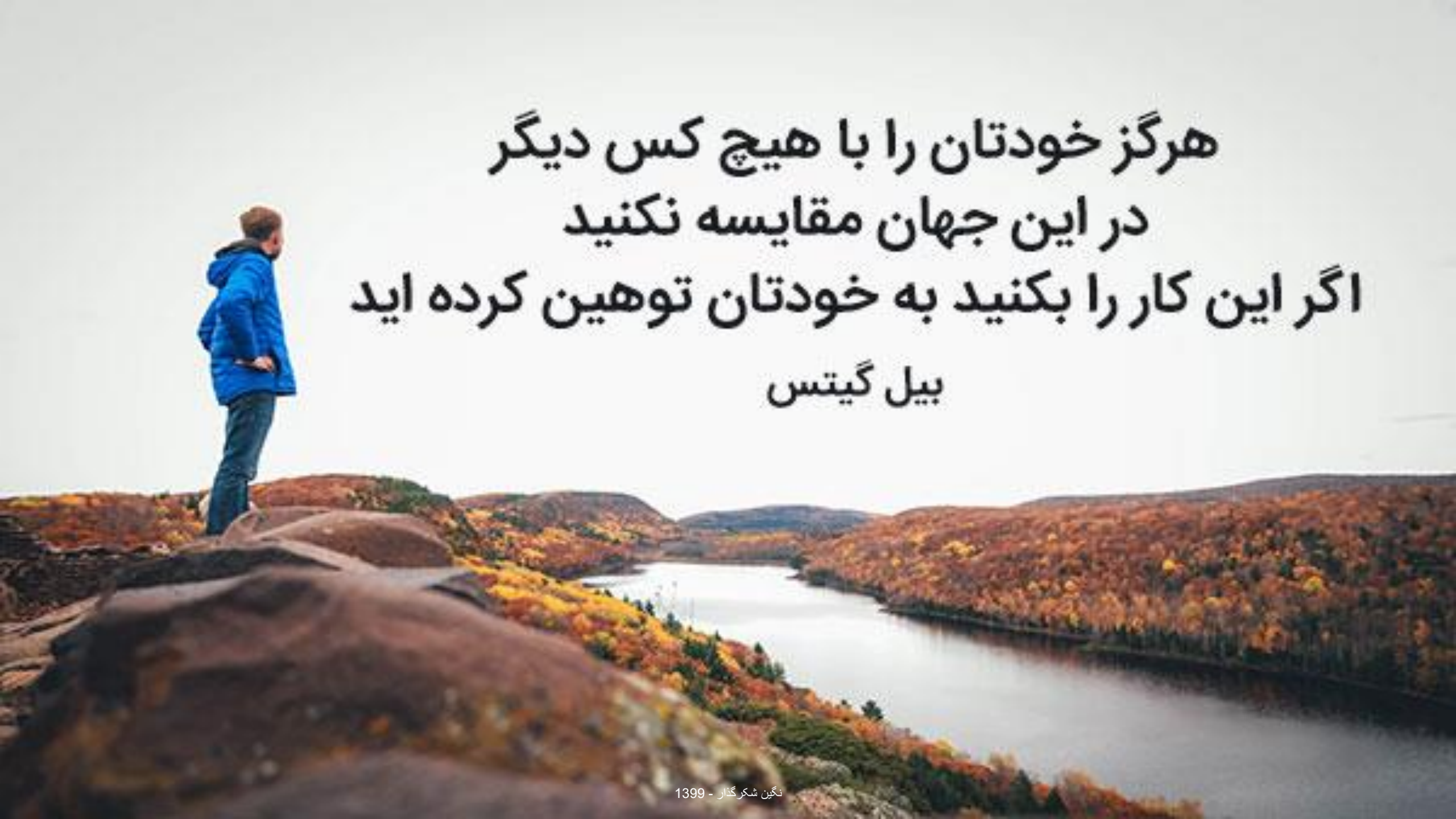
• تالاسمی مینور بتا

• بدخیمی های خونی



آنزیم آدنوزین دی آمیناز (ADA)

- آدنوزین موجود در گلبول قرمز از دو آنزیم ADA و ADK تاثیر می پذیرد
- آنزیم ADA با برداشت گروه NH_3 ، آدنوزین را به اینوزین تبدیل کرده و آنزیم ADK با فسفریله کردن، آن را به AMP تبدیل میکند
- افزایش آنزیم ADA موجب کم خونی می شود (رقابت با ADK و کاهش تولید ATP)
- ژن آنزیم ADA روی کروموزوم ۲۰ قرار دارد
- افزایش دو تا چهار برابری ADA در کم خونی ارثی دیاموند بلک فان

A person wearing a bright blue jacket and dark pants stands on a large, dark rock in the foreground, looking out over a wide valley. The valley is filled with trees in various shades of autumn, including yellows, oranges, and reds. A river or lake winds through the center of the valley. The sky is overcast and grey.

هرگز خودتان را با هیچ کس دیگر
در این جهان مقایسه نکنید
اگر این کار را بکنید به خودتان توهین کرده اید
بیل گیتس