



حالات فرط الخثار

د. سهام سليمان 03

محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري

الباطنة الدموية | Hematology

20/07/2020

RB Medicine

السلام عليكم * *

زملاءنا الأعزاء؛ نقدم لكم محاضرة جديدة من قسم الدكتوراه سهام سليمان، سنتناول فيها بعض الاضطرابات الخثرية، وقد تمت الإشارة بـ (*) للفقرات التي شُرِّحت في المدرج، باسمه تعالى نبدأ..

مقدمة*

- يؤمن الجسم توازن دائم ما بين الخثار وانحلال الخثرة بحيث لا يطغى أحدهما على الآخر، فبعد أن تقوم الخثرة بوظيفتها؛ يعمل الجسم فوراً على التخلص منها عبر الانحلال.
- ولكن من الممكن أن تبقى الخثرة مما يؤدي لحدوث **الخثار الشاذ** وهي حالة مرضية تحتاج للتدخل غالباً، وله أسباب عديدة ومتنوعة وقد تحتاج لدراسات جينية في بعض الأحيان لتشخيصها.
- أوصت الجمعية الأمريكية لأمراض الدم على عدم ضرورة إجراء دراسة للخثار عند كل مريض، والاكتفاء بمعالجة الخثار وإعطاء المميعات، حيث لن يختلف التدبير عند مريض فرط الخثار فهو يحتاج إلى **التميع** مدى الحياة.
- في حين تُطلب الدراسة الخثرية في حالات خاصة يكون فيها الخثار غير مبرر؛ كما في حال حدوث خثرات عند شاب مثلاً بدون سوابق جراحة أو رض، أو في حال حدوث خثرات متكررة مجهولة السبب.
- وعلى الرغم من كون توصيات الجمعية الأمريكية تُعدّ عملية للمريض والطبيب ولكنها **ليست علمية** **يحتة**، لأنه في حال كان سبب الخثار وراثياً، فيجب إجراء دراسة لأفراد أسرته والتأكد من سلامتهم أو إصابتهم بالطفرات مثلاً وذلك لتدبيرهم قبل حدوث الخثرات بشكل صريح.
- وسنستعرض في محاضراتنا الاضطرابات الخثرية بأسبابها الوراثية والمكتسبة..

الاضطرابات الخثرية*

- يعمل الجسم على تنظيم التخثر بشكل دقيق بواسطة كل من:
 - المثبطات التي تحد من نشوء الترومبين وتشكل الفيبرين.
 - الجهاز الحال للفيبرين الذي يزيل الخثرات الفيبرينية بشكل فعال.

- ❖ وبالتالي فإن الخلل الوراثي في مثبطات التخثر الطبيعية (الانتي ترومبين III، البروتين C، البروتين S)¹ أو العيب في الجهاز الحال للفيبرين وبعض حالات عسر تصنع الفيبرين تؤهب لتشكيل الخثار عند المرضى.
- ❖ تورث الجينات المؤدية لخلل في الانتي ترومبين III، البروتين C، البروتين S كصفة **جسمية قاهرة**.
- ❖ ونلاحظُ عند الأفراد متخالفي الأمشاج (الذين لديهم إما نقص بنسبة 50% في تركيز أحد هذه البروتينات أو خليط من البروتينات الطبيعية والطارفة) زيادةً في عامل الخطورة لحدوث الخثرات.

التظاهرات السريرية لمرضى اضطرابات الخثار الوراثية (هام):

1. قصة عائلية واضحة للخثار.
2. قصة حوادث خثارية وريدية متكررة.
3. ظهور الأعراض في بداية العشرينات.

أسباب الاضطرابات الخثارية*

أولاً: أسباب وراثية:

1. خلل في تثبيط عوامل التخثر:

- ❖ طفرة العامل الخامس.
- ❖ عوز الانتي ترومبين III.
- ❖ طفرة مورثة البروترومبين (G20210A).
- ❖ عوز بروتين C.
- ❖ عوز بروتين S.
- ❖ طفرة² (MTHR).

تجرى تحاليل لجميع العوامل السابقة عند أي حالة خثار تتطلب الدراسة.

2. نقص انحلال الخثرة:

- ❖ عسر تصنع الفيبرينوجين.
- ❖ عوز Tissue Plasminogen Activator (t-PA).
- ❖ عوز البلاسمينوجين.
- ❖ زيادة تثبيط t-PA.

3. آليات غير محددة:

❖ بيلة الهوموسيستين (الناجمة عن أذية بطانية).

ثانياً: مكتسبة:

1. أمراض ومتلازمات:

- ❖ الذئبة الحمامية الجهازية/متلازمة أضداد الفوسفوليبيد.
- ❖ الخباثات.

¹ تذكر: تُنصَع هذه البروتينات في الكبد.

² Methylene TetraHydroFolate Reductase

- ➔ أمراض الأمعاء الالتهابية.
- ➔ أمراض النقي التكاثرية (احمرار الدم، فرط الصفائح).
- ➔ فرط اللزوجة (والدنشتروم، الورم النقوي العديد).
- ➔ ارتفاع شديد في تعداد الكريات البيض (الابيضاض الحاد).
- ➔ قصور القلب الاحتقاني CHF.
- ➔ فرط الشحوم/ داء السكري.
- ➔ فرقية نقص الصفائح الخثرية.
- ➔ فقر الدم المنجلي.
- ➔ البيلة الخضابية الاشتدادية الليلية.
- ➔ التناذر النفروزي.
- ➔ مانعات الحمل/ التاموكسيفين.
- ➔ وجود قثطرة وريدية مركزية.

2. حالات فيزيولوجية:

- ➔ الحمل والمرحلة بعد الولادة.
- ➔ عدم الحركة (الاستلقاء المديد).
- ➔ بعد الجراحة (خاصة الجراحة العظمية).
- ➔ البدانة/ العمر المتقدم.
- ➔ وسندرس بعض الاضطرابات الخثرية بشيء من التفصيل..

عوز الأنتي ترومبين III³

- ← يشكل الأنتي ترومبين III معقداً مع عوامل التخثر المفعلة ويثبط فعاليتها الحيوية، ويتم تفعيل هذه العملية بواسطة الجزيئات المشابهة للهيبارين في جدران الأوعية أو على الخلايا البطانية.
- ← تحتوي البلازما من الأنتي ترومبين III حوالي 5-15 مغ/ليتر (50-150%).
- ← إن نقص مستوى الأنتي ترومبين III بشكل طفيف تحت الطبيعي يزيد من خطورة حدوث الخثار.
- ← ويعد عوز الأنتي ترومبين **الخفيف** (متخالف الأمشاج) **الخلل الأكثر شيوعاً** ويصيب 1/2000 شخص.
- ← يوضع المريض بعد حصول الحادث الخثاري الصمي الأول على مضادات التخثر الفموية مدى الحياة لمنع تكرار الخثرات، وتتم إجراء دراسة للعائلة عند الكشف عن مريض لديه عوز أنتي ترومبين III حيث أنه من الممكن أن نجد الإصابة عند نصف أفراد العائلة.
- ← يجب أن يتلقى الأشخاص غير العرضيين الذين لديهم عوز أنتي ترومبين III علاجاً تمييعياً وقائياً بالهيبارين أو بإعطاء البلازما لرفع مستوى أنتي ترومبين III قبل المداخلة الطبية أو الجراحية التي قد تزيد من خطر الخثار.
- ← ولا ينصح بالعلاج المستمر بالمميعات الفموية ما لم يحصل خثار لدى الشخص الذي لديه عوز AT III.

عوز البروتين (C و/أو S)⁴

- ← البروتين C هو بروتين كبدي **معتمد على الفيتامين K**.

³ أشارت الدكتورة إلى ضرورة معرفة كون عوز الأنتي ترومبين III من الأسباب الوراثية للخثار، ولم تشرح التفاصيل.

⁴ ذكرت الدكتورة أول جملة فقط وتتمه الفقرة من السلايدات.

- ← يعمل البروتين C المفعّل بالاتحاد مع البروتين S على انحلال العاملين الخامس المفعّل Va والثامن المفعّل VIIIa، مما يوقف تشكيل الفيبرين، كما قد يحث البروتين C المفعّل على انحلال الفيبرين ويسرع انحلال الخثرة.
- ← يورث عوز البروتين C والبروتين S عادةً كصفة **جسمية قاهرة**، ويسبب عوز كلا العاملين متلازمة مماثلة من خثار وريدي متكرر مع صمة رئوية.
- ← قد يتطور خثار داخل الأوعية صاعق عند الولادة في حالات نادرة من المرضى الذين لديهم عوز بروتين C متماثل الأمشاج، وهذا يتطلب تشخيصاً وعلاجاً سريعين.
- ← ولا يعد الربط بين مستوى البروتين C والبروتين S وخطر حدوث خثار دقيقاً كما هو الحال بالنسبة لعوز AT III.

عوز بروتين C اللاعراضي:

- ✦ تم الكشف عن أشخاص **لا عرضيين** لديهم عوز بروتين C.
- ✦ وقد أثبتت بعض الدراسات عند العائلات التي لديها عوز بروتين C أن مستوى البروتين C لدى بعض الأشخاص اللاعرضيين قد يكون مماثلاً أو أقل مما هو عند الأقارب الذين لديهم خثرات متكررة مما يجعل من المحتمل أن يكون هناك عامل آخر مشارك لم يكتشف بعد عند الأشخاص العرضيين.

العلاج:

- ✦ يعالج المرضى متخالفو الأمشاج لعوز البروتين C أو S الذين يحصل لديهم خثار **باليبيارين** بدايةً ومن ثم يتم وضعهم على **المميعات الفموية**.
- ✦ ولكن تظهر مشكلتان في استخدام الوارفارين في هؤلاء المرضى، هما:
1. الوارفارين هو مضاد للفيتامين K يؤدي لخفض مستويات العوامل الخثرية II, VII, IX, X، وكذلك ينقص من تركيز البروتين C وبروتين S بحيث يبطل التأثير المضاد للخثار المرغوب.
 2. المرضى الذين لديهم عوز بروتين C متماثل الأمشاج يحتاجون إلى نقل بلاسما دوري أكثر مما يحتاجون إلى المميعات الفموية من أجل منع التخثر المتكرر داخل الأوعية والجلطات.

المقاومة للبروتين C المفعّل وطفرة العامل الخامس V Leiden (سلايدات)

- ← شوهد لدى بعض المرضى الذين لديهم قصة خثار متكرر أو قصة خثرات عائلية أن إضافة البروتين C المفعّل للبلاسما **لم يحسن** من PTT.
- ← وبعد إجراء الدراسات تبين أن هؤلاء المرضى لديهم **طفرة** يتحول فيها الأرجنين في الموضع 506 للعامل الخامس إلى غلوتامين، ويؤدي استبدال هذا الحمض الأميني إلى إلغاء الموقع الذي يشتر فيه البروتين C العامل الخامس المفعّل مما يؤدي إلى زيادة التأثير الخثاري للعامل الخامس المفعّل.

- ← وبينت الدراسات أن حوالي 3٪ من البشر هم متخالفو الأمشاج لهذه الطفرة، وتشاهد هذه الطفرة عند 25٪ من المرضى الذين لديهم التهاب وريد خثري متكرر أو صمة رئوية.
- ← تزيد الطفرة متخالفة الأمشاج من خطر الخثار لدى الشخص خلال حياته بسبعة أضعاف ويزداد الخطر مع تقدم العمر، أما الطفرة متماثلة الأمشاج فتؤدي إلى زيادة في خطر الخثار بعشرين ضعف.
- ← يزيد اجتماع طفرة العامل الخامس متخالفة الأمشاج مع تناول حبوب منع الحمل الفموية أو الحمل من خطر الخثار حتى 15 ضعف، كما تزيد خطورة الخثار أيضاً وراثياً كل من طفرة العامل V مع عوز C أو S.

طفرة مورثة البروترمبين (سلايدات)

- ← تؤهب طفرة مورثة البروترمبين (تحويل Guanine إلى Adenine في الموضع 20210←G20210A) لحدوث خثار وريدي وصمات.
- ← تشكل الطفرة متخالفة الأمشاج حوالي 18٪ من الحالات مع قصة عائلية لخثار وريدي، و6٪ من حالات المرضى الذين لديهم التهاب وريد خثري لأول مرة.

عسر تصنع الفيبرينوجين وخلل انحلال الفيبرين (سلايدات)

- ← قد يعود الخثار الوريدي المتكرر والصمات إلى خلل عائلي في الفيبرينوجين أو البلاسمينوجين أو نقص في اصطناع أو تحرير مفعل البلاسمينوجين النسيجي TPA.
- ← تسبب معظم حالات عسر تصنع الفيبرينوجين النزف لكن هناك حالات عديدة يحدث لديها حوادث صمية خثارية متكررة.
- ← تتم معالجة المرضى بهذا الخلل والذين لديهم بلاسمينوجين غير طبيعي مقاوم للتفعيل بالستربتوكيناز واليوروكيناز بالهيبارين والمميعات الفموية.

الاضطرابات الخثارية المكتسبة*

- ← هناك العديد من الأمراض الشائعة التي تترافق مع خطر زيادة الخثار، حيث يقال أن هؤلاء المرضى لديهم حالات من فرط الخثار أو حالة تأهب للخثار.
- ← وهناك جملة واسعة من الأسباب المؤدية لهذا النوع من الخثرات ومنها:

تأذي الأنسجة:

- ✧ تؤدي الأنسجة المتأذية أو البطانة المتأذية (مثل حالات DIC) أو ناقصة التروية أو في الانتقالات الوريدية إلى تفعيل العامل النسيجي TF (مع الركودة الوريدية وأذية البطانة الوعائية) مما يعمل على تشكل خثرات وريدية ونادراً شريانية، كما في:
 1. القصور القلبي الاحتقاني المزمن.
 2. الخبثات الانتقالية.
 3. الجراحات الكبرى.

الأمراض الدموية التي تؤدي لزيادة لزوجة الدم ووجود خلايا دموية غير طبيعية:

1. البيلة الخضابية الليلية الاشدادية.
2. فرط الصفائح الأساسي.
3. احمرار الدم الحقيقي.

إصابة خلايا البطانة الوعائية:

1. داء بهجت.
2. داء كاواساكي.
3. بيلة الهوموسيستين.

الأدوية (مهم):

1. **مانعات الحمل الفموية:** تؤدي إلى نقص مستوى AT III.
2. **L- Asparaginase:** يستخدمه مرضى ALL حيث يثبط إنتاج العديد من العوامل المثبطة للتخثر ويؤهب للتخثر (يجب إجراء مراقبة PTT وPT مرتين أسبوعياً لهؤلاء المرضى).
3. **Tamoxifen:** مضاد لمستقبلات الأستروجين يعطى عند مريضات سرطان الثدي إيجابيات مستقبلات الأستروجين، ويمكن أن يسبب خثار وريدي بآلية غير واضحة.

الهوموسيستين:

- ✧ تؤهب زيادة مستوى الهوموسيستين في البلازما للإصابة بالختار الشرياني أو الوريدي.
- ✧ توجد علاقة بين مستويات الهوموسيستين والداء الإكليلي.
- ✧ كما أن عوز B12⁵ يؤدي لزيادة مستوى الهوموسيستين ولكنه سبب قابل للعكس بتعويض B12 عضلياً.

الاختبارات المطلوبة عند دراسة حالة خثار*

- * توجد الكثير من الاختبارات المفيدة لتشخيص حالات الخثار، ولكنها مكلفة جداً للمريض لذلك لابد من معرفة إذا كانت الخثرة وريدية أم شريانية وتحديد الاختبارات الواجب إجراؤها بناءً على ذلك.
- * ويبين الجدول التالي الاختبارات الواجب طلبها بحسب مكان الخثرة..

وريدي	شرياني	الخلل
+	-	طفرة العامل V Leiden (Arg506Gln)
+	-	طفرة البروترومبين G20210A
+	-	أنتي ترومبين AT III
+	-	بروتين C
+	-	بروتين S
+	+	الهوموسيستين
+	+	أضداد الفوسفوليبيد

⁵ يحدث عوز B12 بشكل شائع نسبياً عند 30% من الأشخاص فوق 70 سنة.

- * وفي حال كون الخثرة وريدية، بإمكاننا إجراء الاختبارات بدءاً من الأشيع ثم بقية الاختبارات تبعاً حتى لا نزيد التكلفة على المريض، ويعد **السبب الأهم للخثار الوريدي** هو العامل V لذلك نطلب إجراء الاختبار الخاص به بالدرجة الأولى ومن ثم قد نطلب باقي الاختبارات بحسب الأكثر شيوعاً.
- * يوضح الجدول التالي نسبة انتشار العيوب الخثرية عند المرضى الذين لديهم خثرات وريدية..

الانتشار	الخلل
12 - 40 %	العامل VQ506 (Arg506Gln)
10 - 20 %	الهوموسيستين
6 - 18 %	طفرة البروترومبين G20210A
5 - 15 %	عوز III AT، بروتين C، وبروتين S
10 - 20 %	متلازمة أضداد الفوسفوليبيد

المعالجة*

- ◀ تتم معالجة جميع حالات الخثار الحادة، وتتم معالجتهم في البدء **باليبيارين** لأنه سريع التأثير، يتبعها إدخال **المميعات الفموية (الوافارين)** مع الهيبارين، ثم بعد 48-72 ساعة نتأكد من زمن البروترومبين، فإذا كان ضمن المجال المطلوب نوقف الهيبارين ونستمر في الوارفارين.
- ◀ ويسمح اتباع هذا النظام ب: تأمين شفاء كامل، إعادة تبطين الوعاء المتخثر، وينقص من عودة الخثار ضمن السرير الوعائي المتأذي.
- ◀ وبعد علاج الحالات الحادة، قد نتابع بإعطاء المميعات مدى الحياة عند بعض المرضى، حيث يعالج كل من:

أولاً: المرضى الذين لديهم:

- 1) خثار وريدي بدون عامل مؤهب واضح.
 - 2) أكثر من خثار واحد.
 - 3) قصة عائلية واضحة.
 - 4) تحت الثلاثين من العمر.
- ← كما نقوم بمعايرة كل من AT III، بروتين C، بروتين S، العامل الخامس V لايدن Leiden V، طفرة البروترومبين، وطفرة MTHFR.

ثانياً: المرضات اللاتي لديهن:

- ← التهاب وريد خثري أو صمة رئوية خلال الحمل أو عند استعمال مانعات الحمل الفموية.



سؤال: أي النزوف تكون أخطر: نزوف فرط الهيبارين أم نزوف فرط الوارفارين؟؟

- تكون نزوف فرط الوارفارين أخطر لأن نصف عمره طويل، فإذا حصلت حديثة نزفية ناجمة عن الوارفارين، فإنه يحتاج 48 ل 72 ساعة ليخرج من الجسم، لذا نسعف مريض فرط الوارفارين قبل مريض فرط الهيبارين لأن الهيبارين نصف عمره قصير وبالتالي ستتوقف فعاليته بسرعة نسبةً للوارفارين.
- وعادةً ما نتابع المريض الذي يستخدم الهيبارين بال PTT، أما الوارفارين نتابعه بمعايرة PT.

ملاحظات أخرى للمعالجة (سلايدات)

ليس من الواضح لأي مريض يجب أن تعطى المميعات لفترة طويلة (مدى الحياة مثلاً)، فالمحاكمة تعتمد على تحديد نسبة الخطر للفائدة، وتقتصر الدراسات التالي:

لديهم احتمال عالٍ لعودة الخثار ← ولذلك يجب معالجتهم بالمييعات مدى الحياة.	المرضى الذين لديهم نقص AT III وحدث لديهم خثار
لديهم احتمال أقل لتكرار الخثار ← لذلك فإن المعالجة طويلة الأمد بالمييعات يجب تأجيلها إلى حين تكرار الخثار.	المرضى الذين لديهم عوز بروتين C أو S أو متخالفو الأمشاج للعامل الخامس V لايدن وطفرة البروترمين.
يجب أن يعالجوا لفترة طويلة بالمييعات بعد الخثار الأول.	المرضى متماثلو الأمشاج لطفرة العامل الخامس
يجب أن يتجنب استعمال مانعات الحمل الفموية.	النساء اللواتي لديهن طفرة العامل الخامس
يجب أن يتم استقصاؤهم لتحديد فيما إذا كانوا يحملون هذه الطفرة، إذا كانوا حاملين للطفرة يجب أن يتلقوا وقاية مناسبة لكن لا تتم معالجتهم بالمييعات حتى يصبحوا عرضيين.	الأقارب غير العرضيين للمرضى الذين لديهم طفرة العامل الخامس
يجب أن يتلقى جميع المرضى الهيبارين وقائياً خلال الجراحة وبعد الرضوض.	

ملاحظة أخيرة*: يشير التهاب الوريد الخثري المتكرر (عند غياب العامل الخلقى المؤهب للخثار) إلى وجود خبثة.



نهاية المحاضرة ☺

مع أطيب تمنياتنا بالتوفيق *_*