

مقدمة في الأمراض الرثوية

د. مهند أبو كرشة



01

S.P

525

30



السلام عليكم

نبدأ معكم أولى محاضرات مادة الباطنة الرثوية، بمقدمة عامة عن مادتنا وأهم ما يجب أن نعرفه قبل الخوض في تفاصيل الأمراض الرثوية، كما سنتحدث عن الفحص المفصلي بالتفصيل.
نأمل أن نوفق في إيصال المعلومات بالشكل الأمثل، ونرحب بأي ملاحظة أو استفسار..
فلنبداً، إليكم الفهرس:

الفهرس

رقم الصفحة	عنوان الفقرة
1	مقدمة
3	الجهاز المناعي
4	التحمل المناعي
13	المناعة الذاتية
15	المنظومة المناعية في الجسم
19	الحدثية الالتهابية
22	مصطلحات أساسية
24	مقاربة المريض المفصلي
30	Overview * _ *
30	أسئلة ختامية



مُقدِّمة

الأهداف المرجوة من دراسة مقرر الباطنة الرثويّة

- ❖ فهم المبادئ المناعية والجزئية والوبائية لإصابات الجهاز الحركي، لأنّ المعالجات النوعية المتوافرة حالياً تعتمد بشكل كبير على البيولوجيا الجزيئية، وهي تتطور باستمرار.
- ❖ تشخيص التهابات الأوتار والأربطة والأجربة والعضلات والتهاب المراكز وتمييزها عن إصابة المفصل بالذات، وفهم الأعراض والعلامات لأمراض المفاصل والعظام "الشائعة".
- ❖ تمييز الإصابات الالتهابية في المفاصل والفقار، عن الإصابات غير الالتهابية (كالإصابات الاستحالية أو التنكسية)، وذلك لأنّ العلاجات تختلف كثيراً بين النوعين.
- ❖ تحديد وجود إصابات خارج مفصليّة ذات علاقة بالشكوى المفصليّة، حيث أنّ معظم الأمراض المفصليّة هي أمراض جهازية قد يُصاب في سياقها القلب، الكبد، الرئتين، الكليتين، وهذه الفكرة في غاية الأهمية وستتوضح في المحاضرات القادمة.
- ❖ تشخيص الحالات المفصليّة الإسعافية وتديرها.
- ❖ تحديد الحالات التي تستدعي استشارة اختصاصي روماتيزم أو اختصاص آخر، بالإضافة لمنع الإعاقة وتحديدها.
- ❖ وضع تشخيص تفريقي للحديث المرضية الميكانيكية والالتهابية، الحادة والمزمنة في المفاصل والفقار، وذلك بالاعتماد على معايير التشخيص العالمية والطب المسند بالبرهان EBM، ثمّ نفي التشخيص المحتملة واحداً تلو الآخر.
- ❖ فهم الفحوص المخبرية والشعاعية المطلوبة للتشخيص والمتابعة وفق الحالة المرضية. أُرشيف
- ❖ وضع خطة الاستقصاءات المناسبة حسب شكاية المريض، فقد يشكو المريض من:
 - التهاب وحيد المفصل: حاد أو مزمن.
 - التهاب مفصلي قليل المفاصل (أقل من 5): حاد أو مزمن.
 - التهاب عديد المفاصل (5 مفاصل أو أكثر): حاد أو مزمن.
 - ألم أوتار أو محفظة أو مراكز.
 - ألم متعدّد النواحي.
 - ألم ظهر.
 - ضعف عضلي التهابي: وتكون الشكوى عرضية هنا.



بعض أمراض النسيج الضام المناعية الذاتية

- ❖ الداء الروماتويدي واعتلالات المفاصل المزمنة الشبابية، والداء التنكسي.
- ❖ أمراض النسيج الضام المناعية الذاتية الأخرى:
 - الذئبة الحمامية الجهازية.
 - متلازمة جوغرن.
 - التهاب المفاصل المرتبط بالعدوى.
 - اعتلالات المفاصل الفقارية.
 - الأمراض الالتهابية الذاتية المترددة والمترافقة مع حمى.
 - تصلب الجلد الجهازى.
 - التهاب الأوعية.
 - التهاب العضلات.
 - روماتيزم النسيج الرخوة.
 - آفات العظام الغدية والاستقلابية.

تصنيف الأمراض المناعية الذاتية

- ❖ الأمراض الجهازية المعممة:
 - ألم الليف العضلي.
 - متلازمة التعب المزمن.
 - الداء الروماتويدي.
 - الذئبة الحمامية الجهازية.
 - داء كرون.
 - التهاب الأوعية، والتهاب العضلات.
- ❖ الأمراض المتعلقة بجهاز واحد:
 - التهاب الدرق، والداء الزلاقي.
 - فقر الدم الوبيل: بإصابة المعدة.
 - السكري: بإصابة البنكرياس.
 - مقاومة الأنسولين.
 - فقر الدم الانحلالي المناعي.
 - العقم والمبيض متعدد الكيسات

The Immune System الجهاز المناعي

- ❖ مهمة جهاز المناعة هي القضاء على كل ما هو غريب عن الجسم، ولكي يقوم بهذه المهمة عليه أن يميّز بين الذات Self، وغير الذات Non-self، وهو يملك المييزات للقيام بذلك.
- ❖ فالمرض المناعي الذاتي بالتعريف: هو فقد التحمل المناعي، أي عدم تمييز الجهاز المناعي لخلايا الجسم ذاته (ككريات الدم البيضاء والصفائح في سياق الذئبة مثلاً)، وبالتالي سيقوم بتشكيل أضداد تهاجم هذه الخلايا.

مميزات الجهاز المناعي

- ❖ **مخزون متنوع وكبير من مستقبلات المستضدات** (الصفة الأهم): تحوي خلايا الجهاز المناعي على مستقبلات لبلايين المستضدات سواءً الخارجية أو الداخلية، فعند دخول عامل ممرض غريب عن الجسم، تتعرف عليه مستقبلات خاصة قادرة على ربطه وتخليص الجسم منه.
- ❖ **ذاكرة مناعية¹**: تمكّنه من بناء استجابة مناعية سريعة وفعّالة بشكل أكبر عند التعرض الثاني للعامل الممرض.
- ❖ **التحمّل المناعي**: وهي الصفة الرئيسية للجهاز المناعي والتي تمنع الجسم من مهاجمة ذاته.

التحمّل المناعي

تذكّرة

- ❖ إنَّ المصدر الأساسي المكوّن لخلايا الدم بعد الولادة هو نقي العظم، حيث تتواجد الخلايا الجذعية فائقة الإمكانات والمكوّنة لمجمل خلايا الدم في نقي العظم.
- ❖ تعطي هذه الخلايا الجذعية نمطين من الخلايا:
 - الخلايا الجذعية النقيّة المشتركة: التي ستعطي الكريات الحمر، الكريات البيض غير اللمفاويّة، والصفائح.
 - الخلية الجذعية اللمفاويّة المشتركة: التي ستعطي الخلايا التائية والبائية والقاتلة الطبيعيّة، وهي ما يهمنّا هنا.
- ❖ تخرج الخلية التائية من نقي العظم وتتجه نحو التيموس، لتكتمل تطوّرها فيه، وتأخذ أحد شكلها النهائيين (تائية مساعدة، قاتلة سميّة).
- ❖ وحتى تصل لأحد هذين الشكلين تمر بما يسمى "الانتقاء الإيجابي والانتقاء السلبي" في التيموس².



¹ تذكّر أنّها من ميزات المناعة التلاؤمية (المكتسبة) وليس المناعة الفطرية.

² سنتحدث عنه بالتفصيل ضمن آليات التحمّل المناعي.

مُعقد التوافق النسيجي الأعظمي MHC: للفهم وليس الحفظ

- ✧ وهو عبارة عن جزيئات بروتينية تتواجد على سطوح الخلايا (وما يهمنا هو تواجدها على سطح الخلايا المقدمة للمستضد APCs).
- ✧ تنتج هذه الجزيئات عن تعبير مورثات قادمة من كل من الأم والأب.
- ✧ تم اكتشاف معقد التوافق النسيجي الأعظمي لأول مرة على سطوح الكريات البيض وسُمي بمستضدات الكريات البيض البشرية Human Leukocytes Antigens (HLA)، ثم تبين وجود هذه المستضدات على خلايا أخرى وعند كائنات أخرى غير الإنسان .
- ✧ تتوضع مورثات الـ MHC على الصبغي السادس وتقسم إلى 3 مواقع مورثية.
- ✧ يهمنا من هذه المواقع فقط الموقعين MHC I و MHC II، وهي المواقع المتعلقة بالاستجابة المناعية.
- ✧ حيث يملك كل منهما موقع لارتباط المستضدات يُدعى بـ التلم الرابط للببتيد Peptide Binding Groove، إذ يرتبط هذا الموقع بمستضد معين ليتم تقديمه إلى الخلايا التائية، كما تلعب جزيئات الـ MHC دوراً بارزاً في آليات التحمل المناعي كما سنرى.

الصف الأول Class I:

- ⇐ تتوضع عليه العديد من المورثات، أهمها: HLA-A, HLA-B, HLA-C.
- ⇐ ويقدم MHC Class I الببتيدات الداخلية (الناجمة عن الخلية ذاتها) والببتيدات الفيروسية إلى الخلايا التائية القاتلة السمية (Cytotoxic T cells (CD8).

الصف الثاني Class II:

- ⇐ تتوضع عليه المورثات: DR, DP, DQ.
- ⇐ ويقدم MHC Class II الببتيدات الخارجية (الناجمة عن بلعمة وتجزئة بروتينات العوامل الممرضة خارج الخلية) إلى الخلايا التائية المساعدة (Helper T cells (CD4).

وبعد هذه المقدمة اللطيفة أصبح بإمكاننا الخوض في آليات التحمل المناعي بالتفصيل ..

آليات التحمل المناعي

- ❖ بدايةً المقصود بالتحمل المناعي هو عدم حدوث الاستجابة المناعية تجاه مستضدات معينة (ذاتية أو غير ذاتية).
- ❖ ما يهتمنا في دراسة الأمراض الرئوية هو التحمل المناعي الذاتي Self-Tolerance: ويعني منع الجسم من إثارة جواب مناعي تجاه أنسجته الذاتية عبر مجموعة من الآليات، وأي خلل في هذه الآليات سيقود إلى حدوث أمراض المناعة الذاتية.
- ❖ تقسم آليات التحمل المناعي إلى قسمين أساسيين:
 - التحمل المركزي: يحدث في الأعضاء اللمفاوية الأولية (في التيموس بالنسبة للخلايا التائية، وفي نقي العظام بالنسبة للخلايا البائية).
 - التحمل المحيطي: يحدث لنوعي الخلايا في الدوران المحيطي.

آليات التحمل المناعي الخاصة بالخلايا التائية

التحمل المركزي Central tolerance في التيموس:

- ⊘ وفيه تخضع الخلايا التائية غير الناضجة القادمة من نقي العظم إلى اختبار يتم من خلاله انتقاء الخلايا التي تتعرف على جزيئات MHC ولا تهاجم الذات.
- ⊘ ويتم ذلك وفق مرحلتين هما الانتقاء الإيجابي، والانتقاء السلبي، وستحدث عن كل منهما ..

الانتقاء الإيجابي Positive Selection :

- ⊘ يتم هذا الانتقاء في قشر التيموس.
- ⊘ تدعى الخلايا التائية القادمة من نقي العظم إلى التيموس بالخلايا التائية مضاعفة السلبية Double negative، أي أن سطحها لا يحوي أي من الواسمات (CD4, CD8).³
- ⊘ تدعى الخلايا في هذه المرحلة بـ Pro-T-cell، وهي خلايا غير ناضجة.
- ⊘ بعد دخولها إلى التيموس: تكتسب هذه الخلايا كلا النوعين من الواسمات (CD4, CD8)، وتصبح خلايا مضاعفة الإيجابية Double positive.
- ⊘ يبدأ بعدها تشكل مستقبل الخلية التائية TCR والواسم CD3، وتسمى هنا Pre-T-cell.

³ تذكر: تسمى أيضاً عنقيد التمايز، وهي عبارة عن بروتينات سكرية، تتواجد على سطح الخلايا التائية وتعتبر واسمات للتمييز بين نوعيها (التائية المساعدة، القاتلة السمية).

- ⇨ وبذلك تصبح جاهزة للاختبار الأول، حيث تقوم الخلايا القشريّة البشرية (والتي تلعب دور الخلايا المقدمة للمستضد) بتقديم جزيئات MHC⁴، ونكون أمام 3 حالات:
- TCR الخليّة قادر على التعرّف على الـ MHC بألفة معتدلة (غير شديدة/مناسبة): يتم انتقاء هذه الخليّة لمتابعة تطوّرها (انتقاء إيجابي).
 - TCR الخليّة غير قادر على التعرّف على الـ MHC: يتم التخلّص من هذه الخليّة بالموت الخلوي المبرمج Apoptosis والبلعمة.
 - TCR الخليّة قادر على التعرّف على الـ MHC ولكن بألفة شديدة: يتم التخلّص من هذه الخليّة أيضاً.
- ⇨ **إذاً:** كل من عدم الارتكاس، والارتكاس الشديد غير مرغوب بهما ولن يفيدا الجهاز المناعي مستقبلاً، لذا فإنّ الخلايا التائية التي نجحت بالتعرف على الـ MHC بألفة معتدلة فقط هي التي ستكمل طريقها وتخضع للاختبار الثاني وهو الانتقاء السلبي.

الانتقاء السلبي Negative Selection:

- ⇨ يتمّ في قشر ولبّ التيموس، وحتى تتجاوز الخلايا التائية هذا الاختبار يجب ألاّ تتعرف على المستضدات الذاتية.
- ⇨ حيث يتم تقديم المستضدات الذاتية للخلايا التائية من قبل جزيئات الـ MHC الموجودة على الخلايا المقدمة للمستضد (الخلايا التغصّنية والبالعات المشتقة من نقي العظم، والخلايا اللبّية البشرية).
- ⇨ فنكون أمام حالتين:
- TCR الخليّة غير قادر على التعرّف على مستضدات الذات: يتمّ انتقاء هذه الخليّة لمتابعة تطوّرها (انتقاء سلبي).
 - TCR الخليّة قادر على التعرّف على مستضدات الذات: يتمّ التخلّص من الخليّة بالموت الخلوي المبرمج Apoptosis والبلعمة، أو تحويلها إلى خلايا تائية مُنظّمة Treg يستخدمها الجسم في آلياته المختلفة.

⁴ بشكل طبيعي: لا تتعرف الخلايا التائية على المستضدات الببتيدية إلا عندما تقدمها جزيئات الـ MHC المحمولة على الخلايا المقدمة للمستضد APCs. كما ذكرنا، لذا يجب بدايةً تعريف الخلايا التائية على جزيئات الـ MHC الذاتية (التي ستقدم لها المستضدات لاحقاً) ثم تعريفها على مستضدات الذات.

بعد عملية الانتقاء هذه يتم اصطفاء الخلايا التائية المتبقية فتفقد أحد واسماتها:

- فإما أن تفقد الواسم CD4 وتبقى إيجابية الـ CD8 وهي التي تكون قد تعرفت على MHC I.
- أو أن تفقد الواسم CD8 وتبقى إيجابية الـ CD4 وهي التي تكون قد تعرفت على MHC II.

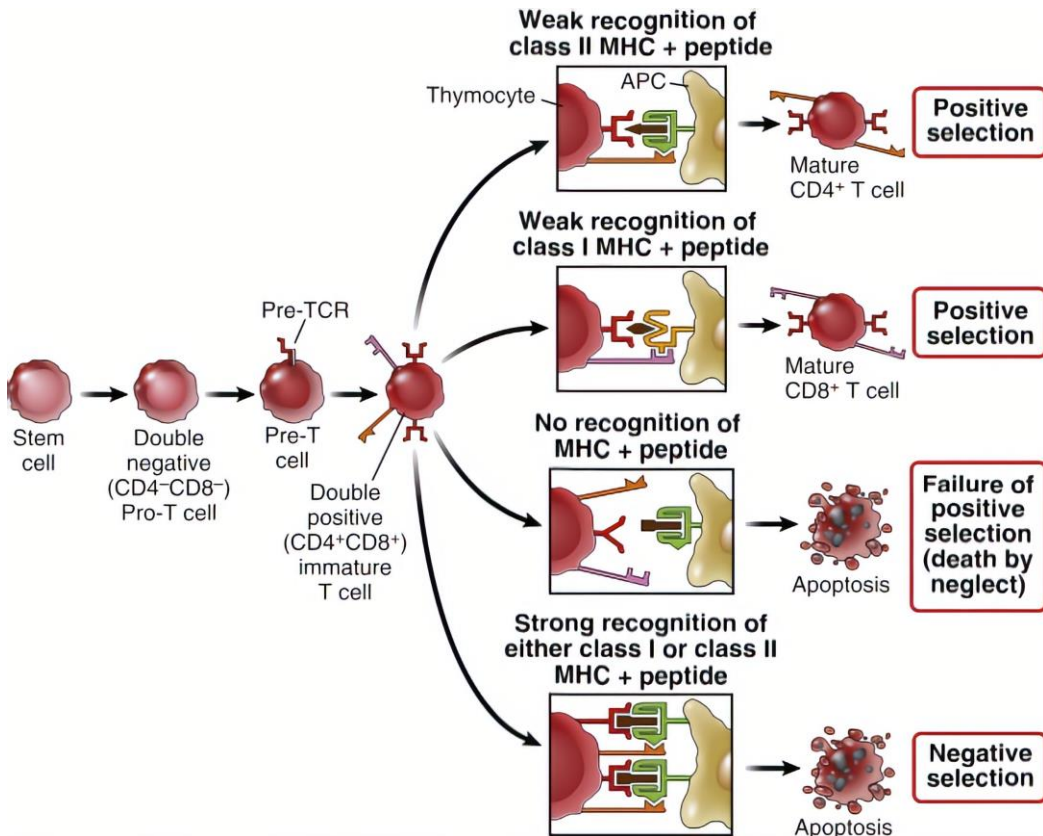
إذاً صفات الخلايا التائية الخارجة من التيموس:

- ❑ قادرة على التعرف على جزيئات الـ MHC (انتقاء إيجابي).
- ❑ غير قادرة على التعرف على مستضدات الذات (انتقاء سلبي).
- ❑ تملك أحد الواسمين CD4 أو CD8.
- ❑ تملك على سطحها مستقبل الخلايا التائية TCR والواسم CD3.

بعد خروج الخلية من التيموس:

رغم هذا التنظيم المناعي الدقيق في بناء التحمل المناعي للذات الحاصل ضمن التيموس "التحمل المركزي"، ستتمكن بعض التائيات المرتكسة للذات من المرور إلى الدورة الدموية. وذلك بسبب عدم تمكن الخلايا المقدمة للمستضد من تقديم كل مستضدات الجسم في التيموس.

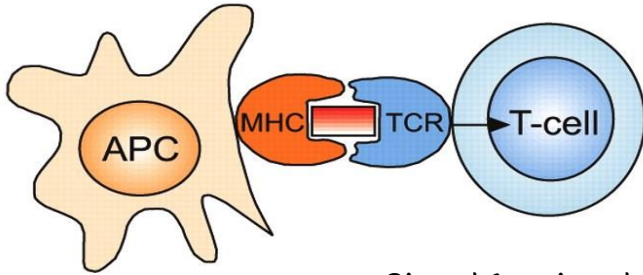
فإذاً لابد من حدوث تنظيم مناعي محيطي للخلايا المرتكسة للذات التي عبرت إلى الدم. وهذا التنظيم هو عبارة عن "التحمل المحيطي" الذي سنتحدث عنه الآن ..



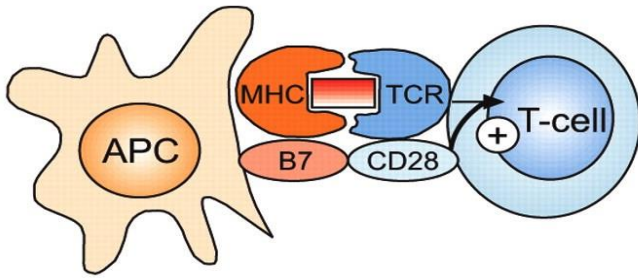
صورة توضّح آليات الانتقاء الإيجابي والانتقاء السلبي للخلايا التائية.

التحمّل المحيطي Peripheral Tolerance في الدوران المحيطي:

في الحالة الطبيعية، يتطلب تفعيل الخلية التائية



Signal 1 + signal 2:



حدوث إشارتين:

الإشارة الأولى Signal 1: تتألف من

مستضد تقدمه الخلية المُقدِّمة للمستضد

APC محمولاً على جزيئات الـ MHC،

ويرتبط هذا المستضد مع مستقبل الخلية

التائية TCR.

الإشارة الثانية Signal 2 (الإشارة المساعدة

Co-stimulatory signal): ترتبط جزيئات

مساعدة هي CD28 (موجودة على الخلية

التائية)، مع الجزيئة B7(1/2) وتسمى أيضاً CD80/86 (موجودة على الخلية

المقدمة للمستضد).

هذا الارتباط سيؤدي إلى تقوية إشارة تفعيل الخلية التائية، وتصبح خلية مفعلة.

عندما تتفعل الخلية التائية تصبح خلية نوعية لهذا المستضد الذي قام بتفعيلها، وتقوم بإفراز

السايتوكينات التي تؤثر على:

الخلية التي أفرزتها Autocrine (الخلية التائية): فتؤدي لتكاثر التائيات.

الخلايا المجاورة Paracrine (التي قدمت للمستضد) وهي غالباً بالعات وخلايا تغصنية.

الخلايا البعيدة Endocrine: فتؤدي لتأثيرات عامة كارتفاع الحرارة وفقر الدم وارتفاع

الـ CRP ..

ومجرد تفعيل الخلية التائية بهذا الشكل يعني بدء المرض المناعي الذاتي.

وليقاوم الجسم هذا التفعيل ويقوم بضبط الجواب المناعي، يستخدم آليات التحمّل المناعي

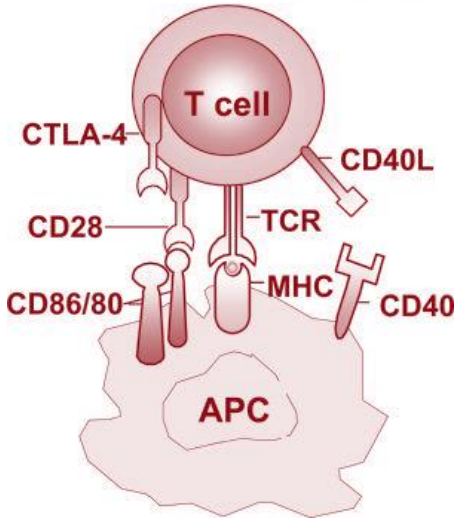
المحيطي، حيث يتم تعطيل الإشارة الثانية (ذكرنا أن الخلية التائية لن تتفعل ما لم يصلها

إشارة أولى وإشارة ثانية حصراً).

وبذلك حتى لو حدث ارتباط للمستقبل TCR مع جزيئات الـ MHC (إشارة أولى)، فلن يحدث

انقسام وتمايز لهذه الخلايا بغياب الإشارة الثانية (تعطيلها).⁵

⁵ ورغم يمكن تعطيل حدث التفعيل عن طريق تعطيل الإشارة الأولى بالأساس، من خلال تقديم المُستضد بطريقة لا يتعرف عليها المستقبل.



✘ ويحدث التعطيل باليتين مختلفتين:

▪ إما أن يحدث غياب للجزيئات التي ستفعل الإشارة الثانية (غياب CD28 و B7).

▪ أو أن يحدث معاكسة لهذه الجزيئات عن طريق تفعيل جزيئة CTLA-4 التي سترتبط مع جزيئة B7 ولكن ستعطي إشارة مثبّطة لتفعيل الخلية التائية (وليس مفعلة كالـ CD28) وبالتالي توقف عملية انقسامها.

✘ وهناك جزيئات أخرى مفعلة ومثبّطة غير تلك التي تحدثنا عنها (CD28 و CTLA-4)، ومن أمثلتها:

▪ جزيئات الـ PD1 (واللجائن المرتبطة بها): تقوم بتثبيط الخلايا التائية⁶.

▪ جزيئات CD40L (ورببها CD40 على الخلية المقدمة للمستضد): تقوم بتفعيل الخلايا التائية⁷.

آليات التحمل المناعي الخاصة بالخلايا البائية

التحمل المركزي Central Tolerance في نقي العظم:

✘ يتم إيقاف الخلايا القادرة على التعرف على مستضدات للذات بإحدى طريقتين:

▪ حذف النسيلة Clonal deletion الحاوية على هذه الخلايا.

▪ تعديل المستقبل Receptor Editing: بإحداث تغيير جيني للمستقبل الموجود على سطح

الخلية التي تعرفت على الذات، بحيث يتبدل تسلسل الحموض الأمينية في المُستقبل وبالتالي لن يتعرف على الذات.

✘ لكن ذلك لا يمنع من بقاء بعض الخلايا المُرتكسة للذات التي قد تمر إلى الدم المحيطي (كما

في الخلايا التائية)، ولذا لابد من وجود تحمل محيطي.

التحمل المحيطي Peripheral Tolerance في الدوران المحيطي:

✘ في الحالة الطبيعية: يتطلّب تفعيل الخلية البائية إلى مساعدة من الخلية التائية، وتحديدًا

الخلية التائية المساعدة الحاملة لـ CD4 وذلك من خلال:

⁶ خصوصاً في حالات الأورام، ولهذا تعتبر هامة جداً في العلاج المناعي للأورام (خصوصاً الثدي)، حيث تُعطي مثبطات الـ PD1 فمفعلاً بذلك التثبيط، وبالتالي تتفعل الخلايا التائية وتقوم بمهاجمة الخلايا الورمية.

⁷ الجدير بالذكر هنا أنّ هذه الجزيئات تمتلك ربيطة على سطح الخلايا البائية مما يسمح للخلايا التائية بتفعيل الخلايا البائية عبرها (ستتحدث عن هذا الموضوع).

▪ إنتاج سايتوكينات تعمل على تفعيل الخلية البائية.

▪ ارتباط الـ CD40 الموجود على سطح الخلية التائية بالـ CD40 الموجود على سطح الخلية البائية، فتكتمل إشارة تفعيل الخلية البائية.

✧ ويقود هذا التفعيل إلى انقسام الخلية البائية، فتعطي نمطين من الخلايا:

▪ خلايا بلاسمية منتجة للأضداد، وهذه الأضداد هي التي نقوم بتشخيص الأمراض المناعية الذاتية من خلالها.

▪ خلايا ذاكرة تشكل ذاكرة للمستضد.

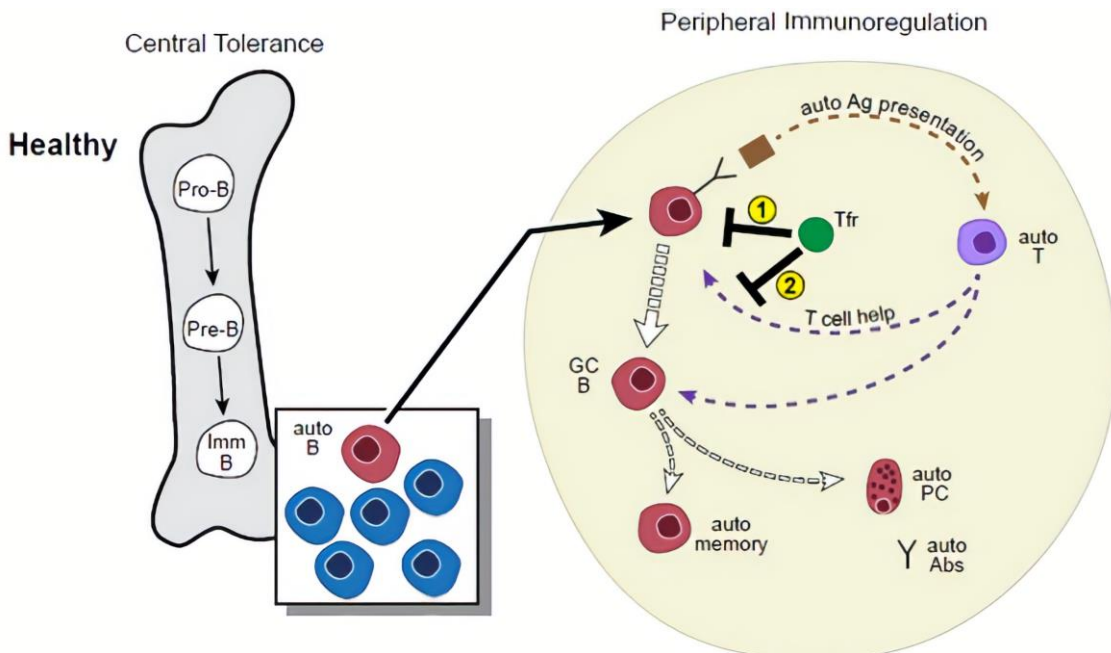
✧ ولمنع هذا التفعيل لا بد من وجود آليات تحمّل مناعية محيطية كما في الخلايا التائية.

✧ آلية التحمّل المحيطي: تعتمد إحدى الآليات على قطع إشارة الخلايا التائية المساعدة عن الخلايا البائية المرتكسة للذات، وبالتالي إيقاف التفعيل والانقسام.

✧ كما تملك الخلية البائية على سطحها مستقبلات الأضداد Fcγ Receptors التي ترتبط مع القطعة الثابتة Fc للأضداد، وهناك نوعان لهذه المستقبلات:

▪ جزيئات مُثَبِّطة Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Molecule (ITIM) ومن أمثلتها FcγRIIβ الذي يرتبط مع الضدّ النوعي IgG، ويقوم بتثبيط الإشارة بدلاً من تفعيلها، كما يقوم CD22 بتثبيط الخلية عن طريق منع عملية الفسفرة بتثبيط الـ Phosphatase 1.

▪ جزيئات مفعّلة Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Molecule (ITAM) قادرة على تفعيل الخلية عن طريق فسفرة هذه الجزيئات ونقل الإشارة لداخل الخلية. توضح الصورة التالية آليات التحمّل المركزي (في نقي العظم)، والمحيطي للخلايا البائية.



وبهذا نصل إلى أنّ الجسم قادر على تجنّب الأمراض المناعيّة الذاتيّة بثلاث آليات:

- ❑ التحمّل المناعي: بنوعيه المركزي والمحيطي.
- ❑ الآليات المُنظمة في الخلايا التائيّة والبائيّة، ولاسيما وجود الخلايا النازمة Treg.
- ❑ إبعاد الأضداد الذاتيّة عن التماس بالجهاز المناعي⁸.

المناعة الذاتيّة Autoimmunity

العوامل المؤهّبة للأمراض المناعيّة الذاتيّة

- ❖ لا بدّ دوماً من التركيز على اجتماع عاملين عند أي مريض مُصاب بمرض مناعي ذاتي، وهذين العاملين هما: العامل المورثي، والعامل المحيطي.
- ❖ العامل المورثي: ويعني وجود استعداد وراثي للإصابة بالمرض، فيكون لدى هؤلاء المرضى اضطراب أو خلل وراثي على حساب الساييتوكينات أو جزيئات MHC⁹ أو غير ذلك.
- ❖ عامل محيطي (محرّض بيئي): كالمايكروبيوم (الفلورا المعويّة الطبيعيّة، وفلورا الفم، وغيرها)، الرضوض ونقص الأكسجة، التدخين¹⁰، والإنتانات.
- ❖ إنّ وجود العوامل المورثيّة لوحدها لا يكفي، بل يجب توافر عامل محيطي يقوم بقلب هذا الاستعداد إلى مرض حقيقي (بحال لم تستطع خلايا الجسم وآلياته المنظمة منع ذلك طبعاً).
- ❖ وبالنتيجة فإنّ وجود أحد العاملين السابقين (الوراثي أو المحيطي) لوحده لدى أحد الأشخاص يعني تأهّبه للإصابة بالمرض المناعي الذاتي، وليس إصابته الفعلية.

أسباب فشل التنظيم المناعي في الجسم

- ❖ كما ذكرنا فإنّ إصابة الشخص بالمرض المناعي الذاتي تتم عندما تفشل آليات الجسم بالدفاع عنه.
- ❖ ومن أسباب هذا الفشل:

⁸ لذلك نلاحظ أنّ بعض الأنسجة كغلبة العين والأوعية الدمويّة نادراً ما يحصل فيها هذه الأمراض لأنها ليست على تماس مع الجهاز المناعي.

⁹ ويفترض أنّ المشكلة تكون بشكل رئيسي في جزيئات MHC كونها تقدّم المستضد وتحدّد الارتكاس المناعي.

¹⁰ يخلق التأهب للإصابة بالمرض المناعي من جهة، ويعيق استجابة المرضى للعلاج من جهة أخرى (أرشييف).

- قد يعجز الجسم عن التخلص من جميع المستضدات التي تثير الاستجابة المناعية، لأنها كثيرة للغاية.
- قد تظهر مستضدات جديدة لم يسبق للجسم التعرف عليها بسبب الأذية النسيجية.
- قد يكون عدد الخلايا المنظمة أو وظيفتها غير كافية للحدث.
- قد تكون السيتوكينات المتجمعة غزيرة فتجذب خلايا مناعية جديدة مما يخلق دائرة التهابية كارثية.
- ❖ كما وُجِدَ أنَّ الشدة المزمنة (النفسية أو الجسدية) تقود إلى نقص في إفراز الستيروئيدات السكرية من الكظر مما يحرض إفراز IL-1, TNF, و الدخول التدريجي في حالة الاستعداد للإصابة المناعية، وهذا يفسر كثرة انتشار الأمراض المناعية الذاتية في سوريا في السنوات الأخيرة.

الآلية المرضية للمرض المناعي الذاتي

- ❖ يُنقص العامل المورثي (الاضطراب المورثي) من عتبة تنبيه الخلية التائية. أرشيف
- ❖ بينما يقوم العامل المحيطي بدور المحرّض للجهاز المناعي (تحريض الخلايا التائية المرتكسة للذات). أرشيف
- ❖ لكن الخلايا التائية الناضجة Regulatory T cells (Treg) وسائتوكيناتها TGF-B و IL-10، والعوامل المنظمة الأخرى، تنجح في معظم الأحيان في كبح الحدّثة المناعية وإيقاف تفعيل الخلايا التائية عند هذا الحد.
- ❖ إلا أنها قد تفشل في بعض الأحيان كما ذكرنا مما يقود إلى حدوث الأمراض المناعية الذاتية.

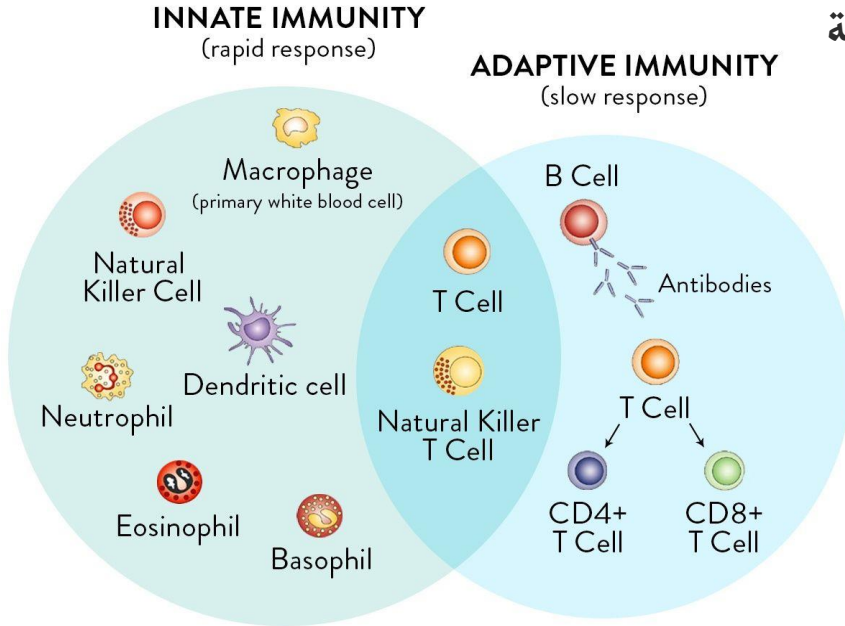
المنظومة المناعية في الجسم وآليات عملها

أقسام الجهاز المناعي

- ❖ كما نعلم تقسم المناعة إلى: مناعة خلقية (فطرية) Innate Immunity، ومناعة مكتسبة (تلاؤمية) Adaptive Immunity.
- ❖ المناعة الخلقية: تشمل الحواجز التشريحية والفيزيائية (الجلد والأغشية المخاطية بعناصرها المختلفة)، و**عناصر خلوية**، وبعض الوسائط (المتعمة والسائتوكينات الالتهابية).
- ❖ المناعة المكتسبة: هي المناعة النوعية، وتتضمن بشكل أساسي **عناصر خلوية وأضداد**.

- ❖ إن أول من يرتكس للمستضد هو المناعة الخلقية بكل عناصرها الخلوية، حيث قد ترتكس لكل من العوامل الخارجية أو الداخلية.
- ❖ قد تتمكن المناعة الخلقية لوحدها من القضاء على العامل الممرض، أو تضطر لاستدعاء عناصر المناعة المكتسبة باعتبارها أكثر نوعية وأكثر كفاءة.

العناصر الخلوية لكل من المناعة الخلقية والمكتسبة:



- ❖ عناصر المناعة الخلقية: الخلايا البالعة (كالوحيدات، البالعات الكبيرة)، المحببات (العدلات، الحمضات)، الأسسات، الخلايا البدينة)، الخلايا المتغصنة، والخلايا القاتلة الطبيعية NK Cells.
- ❖ عناصر المناعة المكتسبة: الخلايا التائية والبائية والأضداد المنتجة من قبل الخلايا البائية.
- ❖ عناصر مشتركة بينهما: الخلايا التائية القاتلة الطبيعية (NKT Cells)، الخلايا التائية التي تحمل مستقبل γ , δ , ϵ .

استجابة المناعة الفطرية

- ❖ إن تفعيل خط الدفاع الأول ضد العوامل الممرضة يعتمد على تعرّف المضيف على نماذج بكتيرية (وهو ما يعبر عن نظرية إشارة الخطر).
- ❖ ويتم ذلك بوجود عنصرين اثنين¹²:

النماذج الجزيئية المرتبطة بالعامل الممرض Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs):

¹¹ تذكر أن: مستقبلات الخلايا التائية قد تكون α , β , γ أو δ .

¹² شرح العنصرين خارجي للفهم.

- ↪ توجد على سطح العوامل الممرضة فقط دون خلايا الذات ويمكن أن تكون مشتركة بين العوامل الممرضة المختلفة.
- ↪ ومن أمثلتها عديد السكاريد الشحمي LPS الموجود على سطح الجراثيم سلبية الغرام، والذي تتعرف عليه المناعة المتأصلة بغض النظر عن الجرثوم الحامل له.

مستقبلات النماذج الجزيئية للعوامل الممرضة Pattern Recognition Receptors (PRRs):

- ↪ متنوعة جداً، وموجودة بشكل أساسي لدى خلايا المناعة المتأصلة.
- ↪ فتوجد إما على سطح الخلايا أو ضمن السيتوبلازما أو كمستقبلات داخلية Endogenous، ومنها ما هو متواجد في سوائل الجسم مثل CRP.
- ↪ من أهم أمثلتها المستقبلات الشبيهة بالتول Toll-like Receptors، و NOD-like Receptors (وستحدث عنهما).
- ↪ تكون هذه المستقبلات قادرة على التعرف على الـ PAMPs وتشكيل استجابة مناعية ضدها.
- ↪ حيث يحدث التعرف بين PAMPs و PRRs إما بشكل مباشر (دون وجود وسيط) أو غير مباشر (بوجود وسائط ترتبط على سطح العامل الممرض وتتعرف عليها خلايا المناعة المتأصلة عبر مستقبلات معينة، تدعى هذه الوسائط بالطاهيات Opsonins).

الفكرة الهامة مما سبق:

- ↪ لا يتعرف الجهاز المناعي الفطري على جرثومة بحد ذاتها وإنما يتعرف على نمط جزيئي معين.
- ↪ هذا النمط الجزيئي قد يكون مشترك في كثير من المستضدات والعوامل الممرضة.
- ↪ وهذا ما يفسر ارتكاس الجسم لجميع العوامل الحاوية على هذا النمط (PAMPs) سواءً كانت داخلية أو خارجية المنشأ.

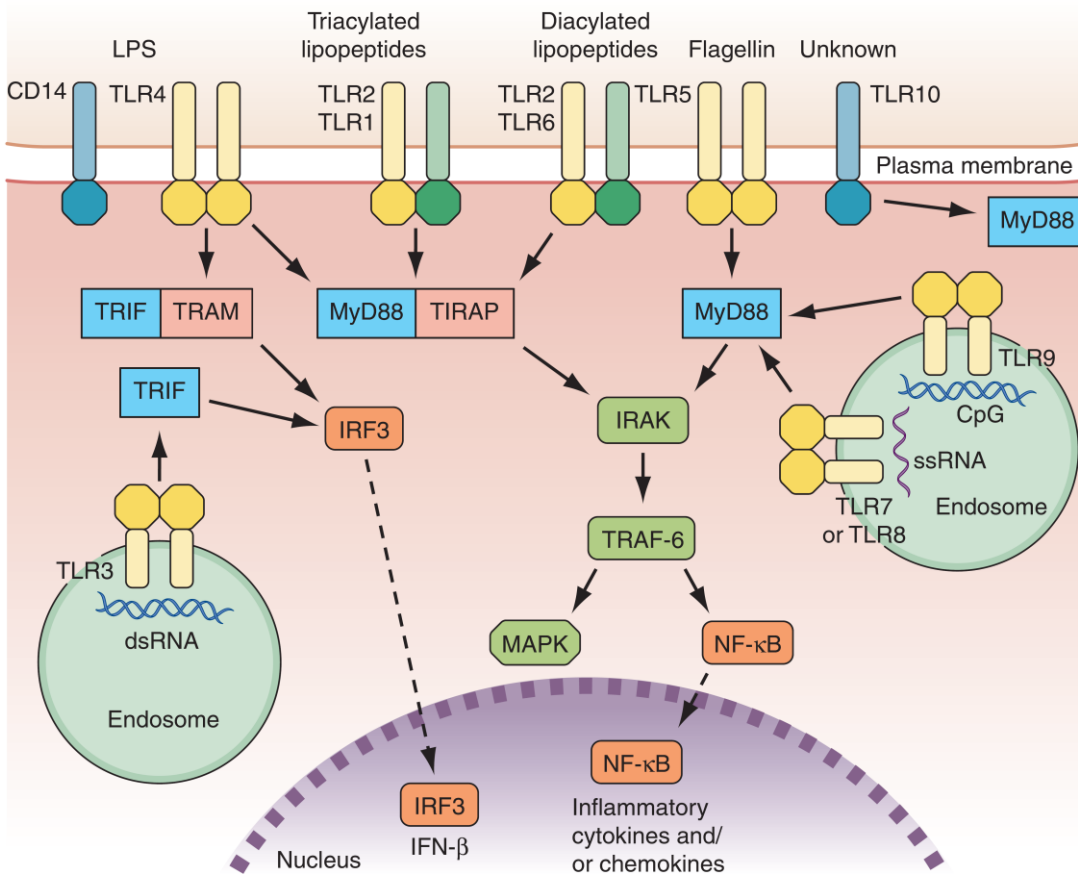
المستقبلات الشبيهة بالتول Toll-Like Receptors (TLRs)

- ❖ ذكرنا أن المستقبل الأساسي الذي تتعرف عليه المناعة الخلقية هو المستقبلات الشبيهة بالتول، لذلك هي مستقبلات هامة جداً لحدوث الجواب المناعي وإطلاق الحديثة الالتهابية.
- ❖ تتصف بشيء من النوعية، أي كل نوع منها قادر على ربط PAMP معين. أرشيف
- ❖ لها نوعان رئيسيان: مستقبلات على سطح الخلية (TLRs)، وأخرى داخل الخلية NOD-Like Receptors (NLRs).

- ❖ إن ارتباط هذه المستقبلات مع PAMP معيّن سيولّد إشارة تنتقل إلى داخل الخلية مما يؤدي إلى حدوث شلال تفعيل ينتهي بتفعيل عامل الانتساخ NF-κB.
- ❖ يحرض عامل الانتساخ بدوره تشكيل سايتوكينات التهابية أهمها: TNFα و IL-1β (بشكله غير الفعّال Pro-IL-1β).

:NOD-Like Receptors

- ❖ هي مستقبلات داخل خلوية ذات أنماط عديدة.
- ❖ تتفعل عند ارتباطها مع الـ PAMP مما يؤدي بالنهاية إلى تفعيل NF-κB الذي يحرض تشكيل السايتوكينات الالتهابية TNFα و IL-1 (بنفس مبدأ TLR).
- ❖ يؤدي تفعيل بعض أنماطها (NLRP3) إلى تشكيل معقدات سيتوبلاسمية كبيرة تدعى الإنفلامازوم (Inflammasome + NLR + بيرين).
- ❖ يقوم الإنفلامازوم بتفعيل أنزيم الكاسباز Caspase، الذي يقوم بدوره بتحويل طليعة الإنترلوكين 1 والإنترلوكين 18 (Pro-IL-18β, pro-IL-1β) إلى شكلهما الفعّال (IL-18β, IL-1β).
- ❖ أبدت الدراسات أن طفرة بروتين الإنفلامازوم تقود إلى الأمراض الالتهابية الذاتية (الحميات الدورية كحصى البحر الأبيض المتوسط).



توضّح هذه الصورة آلية عمل المستقبلات الشبيهة بالتول، وتفعيلها.

نستنج من كل ما سبق: هام جداً

✍ الأمراض الروماتيزمية المناعية تحدث نتيجةً لاضطراب وظيفي في استجابة المناعة الخلقية أو المكتسبة بدون دلائل على وجود عامل ممرض خارجي أو خبثة.

✍ حيث يُعتقد أن الحدث البدئي الذي يجعل الأضداد تتكوّن في هذه الأمراض هو جزيئات ممرضة ناجمة عن حالة من الشدّة، وهي من محاصيل التفاعلات الاستقلابية أو المغذيات أو الخلايا المتنخّرة أو المتعرّضة للموت الخلوي المبرمج.

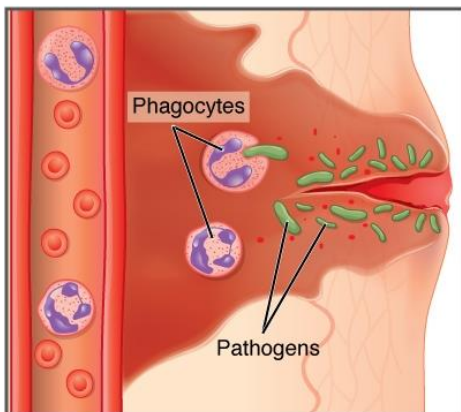
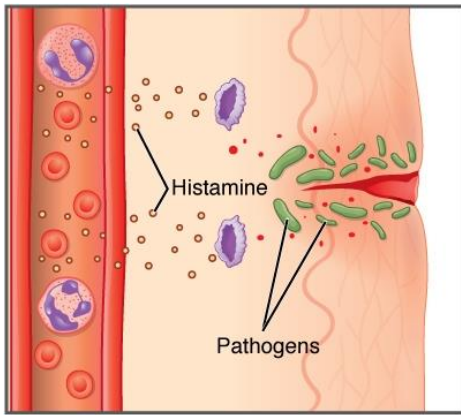
✍ تدعى هذه الجزيئات: جزيئات مترافقة بالشدّة Stress Associated Molecular Patterns (SAMPs) وهي عملياً تحلّ محلّ PAMPs.

✍ الأمراض المناعية الذاتية: هي متلازمات ناجمة عن تفعيل الخلايا التائية دائماً (تفعيل الخلايا التائية هو المرحلة الأساسية في أي مرض مناعي ذاتي)، أو تفعيل الخلايا البائية أو كليهما (دائماً هناك خلايا تائية مفعلة، وغالباً يوجد أضداد)، دون دلائل على وجود عامل ممرض خارجي أو خبثة.

✍ ففي الأمراض المناعية الذاتية: يوجد تفعيل للجواب المناعي الخلقي والمكتسب.

✍ أما الأمراض الالتهابية الذاتية: ناجمة عن تفعيل الجواب المناعي الخلقي.

الحدئية الالتهابية Inflammatory Response



✍ لا بدّ لكل ارتكاس التهابي أن يبدأ في الأوعية الدموية.

✍ فعند حدوث أذية نسيجية ستبدأ الاستجابة المناعية وستحرّض تشكيل سايتوكينات التهابية تؤثر على بطانة الأوعية محرّضة التعبير عن السيليكينات وجزيئات الالتصاق الأخرى Adhesion Molecules.

✍ تقوم هذه الجزيئات بجذب الكريات البيض الجائلة في الأوعية باتجاهها (أي باتجاه البطانة بدلاً من أن تسبح في منتصف الوعاء).

- ✦ فتقوم بربط هذه الكريات وتثبيتها بالخلايا البطانية (ترتبط جزيئات الالتصاق بالانتغرينات الموجودة على الكريات البيض).
- ✦ بالإضافة إلى ذلك، تتوسع الأوعية الدموية وتزداد نفوذيتها نتيجة إفراز البراديكينين والهيستامين والوسائط الالتهابية الأخرى.
- ✦ بالإضافة إلى أن تقلص وانكماش الخلايا البطانية (تحت تأثير بعض العوامل الكيميائية) سيزيد المسافات بين هذه الخلايا، بالتالي تنسل الكريات البيضاء إلى خارج الأوعية وتصل لمكان الالتهاب.
- ✦ فتتعرف في مكان الالتهاب على العامل الممرض وتقوم بالإحاطة به، وبلعمته، والقضاء عليه من خلال الجذور الأوكسجينية الحرة وبعض الخمائر الحالة (التي تقضي على العامل الممرض لكنها تؤذي أنسجة الجسم بالمقابل).

■ رغم أن الالتهاب الحاد يرمي إلى حماية المضيف من الممرضات، إلا أن الالتهاب المزمن يقود إلى دورات من التخریب والالتئام قد تستمر لسنوات وتقود إلى تخریب نسيجي.

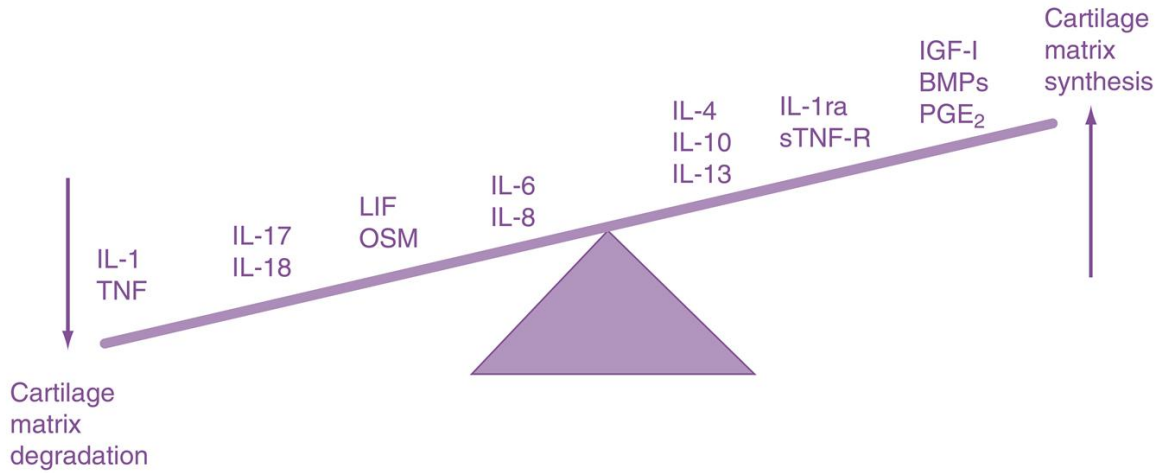
السايتوكينات

دور السايتوكينات في المناعة:

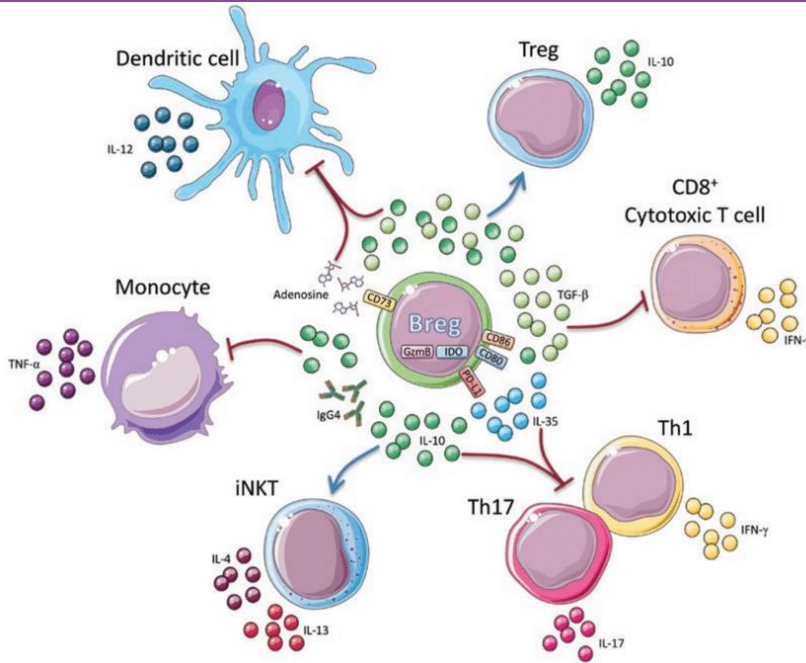
- ✧ الجسم يفرز سيتوكينات وفي الحالة الطبيعية يكون في حالة توازن بين تفعيل السايتوكينات الالتهابية والسايتوكينات المضادة للالتهاب.
- ✧ وأي اضطراب في هذا التوازن سيؤدي إلى رجحان كفة أحد الطرفين وحدوث خلل مناعي.
- ✧ نذكر أهم السايتوكينات: الأهم هو ما تحته خط

السيتوكينات المسؤولة عن التحسس:	السيتوكينات المضادة للالتهاب:	السيتوكينات المفعلة للالتهاب:
IL-4 IL-5	<u>IL-4</u> , <u>IL-10</u> , IL-11, <u>IL-13</u> أضداد IL1، أضداد TNF α <u>TGFβ</u> (مسؤول عن التليف ¹³)	<u>TNFβ</u> , <u>IL-1</u> , <u>IL-6</u> <u>IL-17</u> , <u>IL-18</u>

13 سنجد لاحقاً أن TGF β يلعب دوراً هاماً في الآلية الإمبرازية لمرض تصلب الجلد.



دور السايوتوكينات في تمايز الخلايا التائية الساذجة:



تسمى الخلايا التائية الناضجة التي لم تلتق بالمستضد النوعي لها بعد، وبالتالي لم تتفعل بالخلايا التائية الساذجة (Th0) Naïve T Cell. تتميز الخلية الساذجة عند تعرفها على المستضد النوعي إلى خلية مساعدة تملك على سطحها CD4، ويختلف نوع الخلية المتميزة تبعاً للوسط والسايوتوكينات المقدّمة إليها.

أنواع الخلايا المتميزة التي سندرسها: Th1، Th2، Th17، Treg.

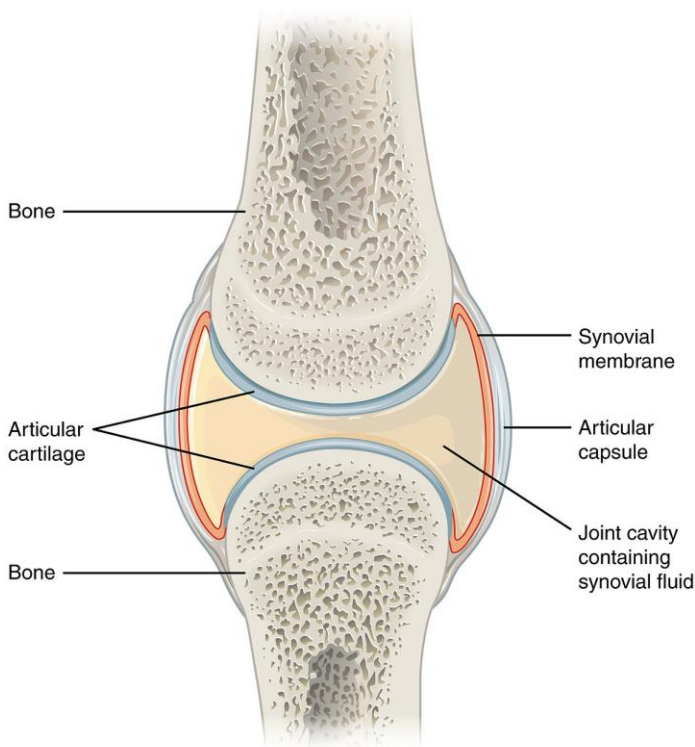
من المهم جداً معرفة نوع الخلايا المسيطرة في المرض المناعي وبالتالي التعرف على سايوتوكيناتها، حيث يفيد ذلك في اختيار أضداد السايوتوكينات المناسبة للعلاج.

نوع الخلية التائية المتميزة	السايوتوكين الذي يؤدي إلى تمايزها لهذا النوع	السايوتوكينات التي تفرزها	دورها في الأمراض المناعية الذاتية
Th1 ¹⁴	IL-12, INF γ	IL-2, INF γ , TNF α	موجودة في غالب الأمراض المناعية الذاتية، وخصوصاً الروماتويد

¹⁴ كانت تعتبر الأساس بالتهاب المفاصل الروماتويدي إلى أن اكتشفوا علاقته القوية بالTh17.

دورها بارز في الذئبة الحمامية الجهازية.	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13	IL-4, IL-2	Th2
غالب الأمراض المناعية الذاتية، وخصوصاً الصدف والتهاب الفقار الناصف	IL-17, IL-21, IL-22	TGFβ, IL-6	Th17
	TGFβ, IL-10	TGFβ, IL-12	Treg

تذكرة بنية المفاصل الزليلية:



- ✘ الغضروف المفصلي Articular Cartilage: يغطي السطوح العظمية.
- ✘ المحفظة المفصالية Articular Capsule: تحيط بالمفصل وترتكز على العظم.
- ✘ الغشاء الزليلي Synovial Membrane: يبطن المحفظة المفصالية ليشكل التجويف المفصلي Articular Cavity.
- ✘ المرتكز Enthesis: مكان ارتكاز أوتار العضلات على السطوح العظمية.
- ✘ الجراب Bursa: بنية كيسية تسهل حركة المفصل وتمنع الاحتكاك بين البنى المتجاورة.

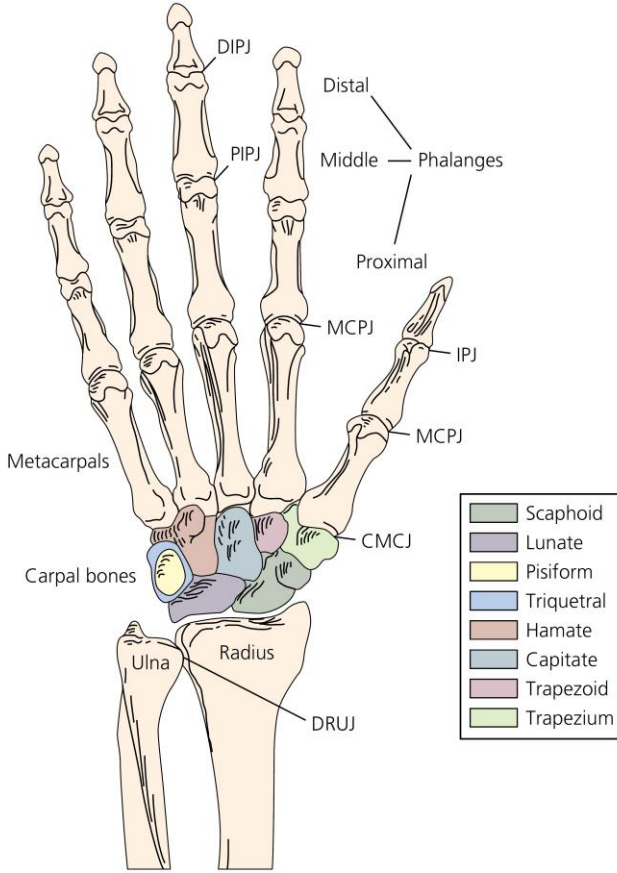
ملاحظة:

- ✘ يعتبر كل من التهاب المرتكز والتهاب الوتر إصابات خارج مفصالية، ومن الضروري تحديد مكان الإصابة بدقة خلال الفحص السريري لأهمية ذلك في تحديد إنذار وعلاج المرض.
- ✘ التهاب المرتكز Enthesitis يشكّل العلامة الواسمة لاعتلالات الفقار كاعتلال الفقار المقسط.

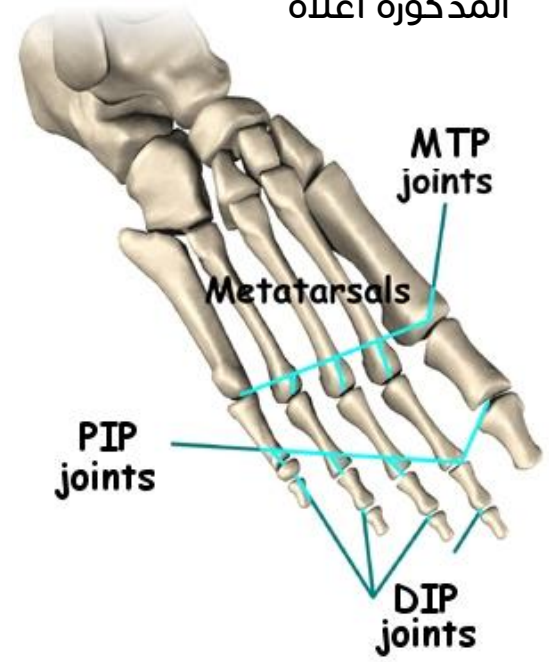
اختصارات أساسية لأنواع المفاصل

Carpometacarpal (CMC)	المفاصل بين عظام الرسغ والأسنانع
Metacarpophalangeal (MCP)	المفاصل بين الأسنانع والسلاميات القريبة في اليد
Proximal Interphalangeal (PIP)	المفاصل بين السلامةاات القريبة

Distal Interphalangeal (DIP)	المفاصل بين السلاميات البعيدة
Metatarsophalangeal (MTP)	المفاصل بين الأمشاط والسلاميات في القدم



توضّح هذه الصور أماكن المفاصل المذكورة أعلاه



©MMMG 2001

بعض الاختصارات الهامة

Gait, Arms, Legs and Spine (GALS)	الفحص السريري للمشي، الذراعين، الساقين، والفقار
Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)	سرعة التثفل
Computerized Tomography (CT)	التصوير المقطعي المحوسب
Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)	وسيلة لقياس الكثافة العظمية
Magnetic Resonance Imaging (MRI)	الرنين المغناطيسي
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID)	مضادات الالتهاب غير الستيرويدية
Osteoarthritis (OA)	التهاب المفاصل التنكسي
Rheumatoid Arthritis (RA)	الداء الرثياني (الروماتويد)
Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	الذئبة الحمامية الجهازية
Progressive Systemic Sclerosis (PSS)	التصلب الجهازي المترقى
Regional Exam of Musculoskeletal System (REMS)	الفحص الخاص بمنطقة معينة من الجهاز الحركي أُرشيف

مقاربة المريض المفصلي

أولاً: القصة السريرية (تحديد المشكلة المرضية)

❖ **تحديد مكان ومصدر الإصابة:** مفصلي، عضلي، من الأنسجة المجاورة للمفصل (كالأوتار العضلية والمترتيزات)، أو منتشر من الرقبة بألم الطرف العلوي، أو من الظهر بألم الطرف السفلي، ويتم تحديد ذلك تبعاً للموجودات كالتالي:

حول مفصلي	مفصلي	
محدد	منتشر وعميق	الألم
الفاعل في اتجاهات معينة	الفاعل + المنفعل في كل الاتجاهات	مدى إعاقة الحركة
نادر	شائع	التورم

❖ **التفكير بالأمراض "الشائعة" وربطها مع كل من:** هام

- العمر: فمثلاً الأمراض التنكسية تحدث في الأعمار المتقدمة، والحمى الرئوية عند الأطفال¹⁵.
- الجنس: الذئبة الحمامية تصيب الإناث أكثر من الذكور مثلاً، ومن النادر أن نشاهد ذكر مصاب بالذئبة الحمامية، وأيضاً جوغرنا يصيب الإناث أكثر.
- العرق.

❖ **التفكير بالأدوية:** كثير من الشكاوى تكون ذات منشأ دوائي وبالتالي من المهم معرفة السوابق الدوائية للمريض، ومن أمثلتها: الذئبة الحمامية المحدثة بأدوية الضغط، هجمات النقرس قد يكون سببها تناول المدرات التي تحرض ارتفاع حمض البول.

❖ **الرايات الحمراء Red flags:** وتشير لوجود خطورة في الحالة مع ضرورة التدبير السريع، وتختلف من مرض لآخر، ومن الأمثلة على ذلك:

- الكسور: نقوم بعمل صورة بسيطة مباشرة.
- التهاب المفاصل العدوائي (الإنتاني): قد تسبب تخرب المفصل خلال 4 أيام إذا لم تعالج بسرعة.
- التهاب الأوعية المهدد للحياة: عند إصابة الأوعية الكلوية أو الدماغية أو الرئوية، كالتهاب الشريان الصدغي إذا لم يُعالج بسرعة يُصاب المريض بالعمى.

¹⁵ إذا إجابنا ولد عمره 10 سنين أكيد ما منفر بالتهاب مفصل تنكسي 3:

❖ تحديد عدد ومكان وتناظر المفاصل المصابة، وإن كانت الإصابة التهابية أم ميكانيكية.

تحديد المرض المفصلي التهابي أم غير التهابي (ميكانيكي):

- ❑ الأعراض الالتهابية العامة: الحرارة، الاحمرار، الألم، التورم.
- ❑ ويضاف إليها في الأمراض المفصليّة بالخاصّة: فقد الوظيفة، واليبوسة الصباحية المديدة (التالية للراحة).
- ❑ يحدث الألم وفقد الوظيفة واليبوسة الصباحية في كل من الآفات الالتهابية والميكانيكية، بينما يكون كل من الاحمرار والتورم والحرارة الموضعية من العلامات المميزة للآفات الالتهابية.
- ❑ في الآفات الالتهابية تكون اليبوسة الصباحية مديدة تتجاوز النصف الساعة، أما في الآفات الميكانيكية التنكسية تكون اليبوسة قصيرة حوالي عدة دقائق. فكرة هامة
- ❑ وعموماً لا تكفي القصة السريرية والأعراض لتحديد هل المرض التهابي أم لا، فأحياناً بعض الأمراض الغير التهابية (كالداء التنكسي) تمر بمرحلة يحدث فيها القليل من الالتهاب، لذلك نلجأ للفحوص المخبرية للتأكد بشكل قطعي.
- ❑ الأمراض الميكانيكية غير مخزبة كالأضرار الالتهابية كما أن علاجها مختلف اختلاف تام.

غير التهابي (ميكانيكي)	التهابي	
+	+	الألم
نسيج عظمي	نسيج رخو "ملمس عجيني" (الغشاء الزليلي الملتهب)	التورم (التمييز بالجس)
-	+	الاحمرار
-	+	الحرارة الموضعية
دقائق	< ساعة	اليبوسة الصباحية
-	+	الأعراض العامة
±	+	المشعرات الالتهابية
2000>	2000<	الكريات البيض بالسائل المفصلي
↔	↓	السكر



توضح الصورة في اليمين: تورم في مفصل الركبة.
أما الصورة في اليسار: فنلاحظ فيها تورم بسيط في كل من MCP، PIP لليد اليمنى. وهو غير واضح كالتورم في الركبة وهنا يأتي دور الطبيب في كشف العلامات الباكرة للمرض المفصلي.

تحديد عدد المفاصل المصابة:

الإصابات وحيدة المفصل:

- ↔ يصاب فيها مفصل واحد.
- ↔ وكقاعدة عامة: كل مفصل مصاب وحيد وفيه انصباب يجب دائماً إجراء بزل للسائل المفصلي، وذلك لتأكيد التشخيص.
- ↔ بعض الحالات التي تسبب إصابة وحيدة المفصل: الرضوض والكسور، آفة استحالية، نخرة عقيمة، البللورات (النقرس والنقرس الكاذب)، التهاب المفصل العدوائي، تدرن، فطور، إصابات جرثومية، اعتلالات المفاصل والفقار¹⁶.

الإصابات قليلة المفاصل:

- ↔ يكون عدد المفاصل المصابة أقل من 5 مفاصل.
- ↔ وتشاهد في اعتلالات المفاصل الفقارية Spondyloarthritis مثل: التهاب الفقار اللاصق، الصدف، أمراض الأمعاء الالتهابية (التهاب الكولون القرصي وداء كرون)، التهابات المفاصل الارتكاسية (داء رايتز).
- ↔ كما قد تكون الرضوض والكسور، والآفات الاستحالية، والنخرة العقيمة قليلة المفاصل.

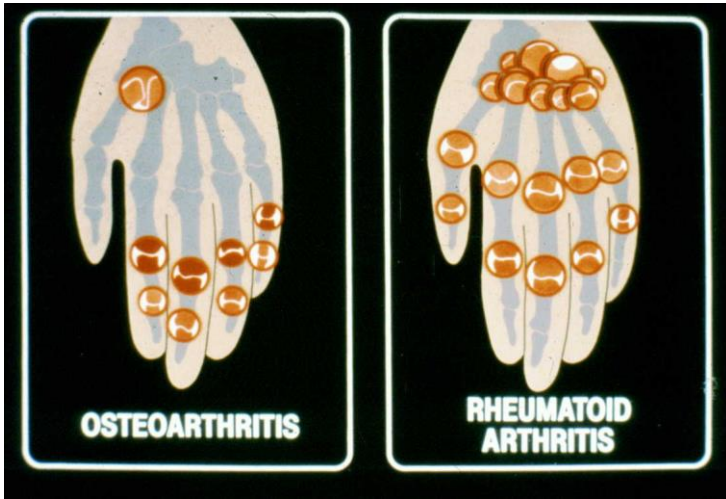
¹⁶ اعتلالات المفاصل والفقار قد تكون وحيدة المفصل ولكنها غالباً قليلة المفاصل.

- ↔ وغالباً تصيب المفاصل الكبيرة في الطرفين السفليين، وتكون غير متناظرة.
- ↔ كما تتميز هذه الإصابات بأنها سلبية المصل Seronegative أي أن العامل الرثواني RF وأضداد الـ CCP سلبية في المصل.

الإصابات عديدة المفاصل:

- ↔ عدد المفاصل المصابة 5 أو أكثر.
- ↔ ومن أمثلتها: التهاب المفاصل الروماتويدي/الشبابي، الذئبة الحمامية، الحمات الراشحة Parvovirus B19، داء النسيج الضام المختلط، التهاب المفاصل الاستحالي البدئي، التصلب المجموعي، الصداف، داء المصل.
- ↔ وللإصابات عديدة المفاصل 3 صفات نسأل عنها :
 - هاجرة Migratory: وفي هذه الحالة تصاب المفاصل بشكل متعاقب، أي أن المفصل يصاب بعد شفاء مفصل آخر، كما في الحمى الرثوية.
 - جمعية أو مضافة Additive: أي يُصاب مفصل جديد بالإضافة إلى إصابة المفصل السابقة، كما في التهابات المفاصل الإنتانية.
 - التناظر: صفة هامة للإصابات عديدة المفاصل، وبشكل خاص الروماتويد والذئبة وجوغلرن.

تحديد نوع المفاصل المصابة وتناظر الإصابة:



- ✧ يعتبر فحص اليد هام جداً لأنه في بعض الأحيان يمكننا التشخيص من خلاله.
- ✧ من أهم الخطوات في الفحص هو تحديد المفصل المصاب وهل الإصابة متناظرة أم غير متناظرة، فلذلك أهمية كبيرة في تشخيص المرض، ومن الأمثلة على ذلك:
 - الإصابة بالذئبة والروماتويد دائماً متناظرة.

- في الصداف والتهاب المفاصل التنكسي تكون الإصابة غير متناظرة.
- إصابة قاعدة الإبهام في اليد (أو القدم¹⁷) انتقائية للداء التنكسي.

¹⁷ كثيراً ما يُشخص ألم إبهام القدم على أنه نقرس فوراً، وهذا خاطئ لأن الداء التنكسي أشيع من النقرس بكثير.

- كما أنّ الإصابة بين السّلاميّة البعيدة وأحياناً السّلاميّة القريبة يوجّه للداء التنكسي.
- إصابة المفاصل المشطية السّلاميّة + بين السّلاميّة القريبة والرسغ يوجّه إلى الروماتويد أو الذئبة الحماميّة.
- إصابة الـ DIP وحدها تحدث حصراً في سياق الصّدف (آفة التهايبية) أو الشكل البدئي للداء التنكسي (آفة غير التهايبية)، ولا تصاب الـ DIP بالروماتويد.
- إصابة PIP و MCP تحدث بعدد من الأمراض على رأسها الداء الرثياني.

أمور أخرى لابدّ من السؤال عنها في القصة المرضية:

- ❑ معرفة سير وتطور المرض: أهو فجائي؟ أم مترقي منذ مدة من الزمن؟
- ❑ تأثير المعالجات السابقة والتزام المريض بها: فعند تحسسه من دواء معيّن يجب الابتعاد عنه، كما يجب عند عدم استجابته على دواء معيّن التفكير بتعديل الجرعة.
- ❑ حالة المريض الاقتصادية: العديد من الأدوية عالية الثمن ويجب أن تؤخذ لمدة طويلة، لذلك يجب أخذ حالة المريض الاقتصادية بعين الاعتبار لضمان التزامه بالدواء وتوافره لديه.
- ❑ القصة العائلية.
- ❑ حالة المريض الاجتماعية والنفسية
- ❑ السؤال عن باقي الأجهزة.

ثانياً: الفحص السريري

- ❖ يجب أن يكون الفحص السريري شاملاً حتى لو بدت الإصابة موضعية للوهلة الأولى.¹⁸
- ❖ يتضمن الفحص المفصلي المراحل التالية بالترتيب:
 1. التأمّل.
 2. الجس.
 3. المدى الحركي: الفاعل والمنفعل.
 4. الوظيفة: لتقدير مدى الإعاقة بحركة ما (مثلاً وظيفة قبض اليد عند مريض).
- ❖ كما أنّ أهم ما نقوم به بالفحص السريري هو فحص الـ GALS (المشيّة¹⁸، Arms، الذراعين، Legs الطرفين السفليين، Spine العمود الفقري).
- ❖ كما نقوم بفحص باقي الأجهزة.

¹⁸ مريض التهاب الفقار اللاصق يمشي كقطعة واحدة دون تحريك الورك أو الظهر، ومريض الإصابة الوركية نلاحظ عرج في مشيته، أما مريض الديسك فيتخذ وضعية مائلة أثناء المشي، ومريض تلين العظام والضعف في الزنار الحوضي يمشي مشية البطة (تراندلبرغ).

فحص الأجهزة الأخرى:

- ✘ معظم أمراض المفاصل هي أمراض جهازية غير محصورة في المفاصل فقط، والإصابة الجهازية هي التي تحدد الإنذار في معظم الحالات (فلا يموت المريض من ألم المفصل، بينما ممكن أن تؤدي الإصابات الكلوية أو القلبية بحياته).
- ✘ كما أن الكثير من الأعراض غير المفصلية هي التي توجهنا للتشخيص.
- ✘ لذلك لا بد من استعراض بقية الأجهزة التي قد تكون موجّهة ومنها: الجلد والأغشية المخاطية، العين، الجهاز القلبي الوعائي، الكلية، وغيرها.

ثالثاً: الاستقصاءات المتممة

التقييم المخبري

- نطلب الفحوص المخبرية من أجل:
- ✘ **تأكيد التشخيص أو نفيه**، ومن الأمثلة على ذلك:
 - عند الشك بالإصابة بالذئبة الحمامية الجهازية عند مريض نطلب ANA، وعند سلبيتها نعيد النظر بالتشخيص (لأنها تتواجد بنسبة 99% عند مرضى الذئبة، فسلبيتها تعني أن التشخيص خاطئ أو أن المريض من الـ1%).
 - مريض راجع بحمى وتوجهنا نحو الحمى التيفية نطلب تفاعل فيدال.
 - وعند الشك بالحمى المالطية نطلب تفاعل رايت.
- ✘ **تحديد الأجهزة المصابة**: لها دور في تحديد إنذار الإصابة (نطلب اختبارات وظائف الكلية وصورة صدر ووظائف الكبد والقلب... الخ).
- ✘ **تحديد مرحلة الإصابة وفعاليتها**: تتحدد فعالية الإصابة من خلال المشعرات الالتهابية ESR وCRP.
- ✘ **تحديد الإنذار**: فمثلاً CCP الإيجابي في الروماتويد يجعل الإنذار أسوأ، كما ذكرنا أن تحديد الأجهزة المصابة يلعب دور في تحديد الإنذار.
- ✘ **تخطيط المعالجة**، ومن الأمثلة على ذلك:
 - إذا كانت الشكاية قديمة منذ 5 سنوات مثلاً والصورة الشعاعية طبيعية ودون إصابات خارج مفصلية : يختلف نمط المعالجة ويكون أقل هجومية.

- مريض قصور كلوي ولديه هجمة نقرس: لن نتمكن من إعطائه NSAIDs جهازياً، ويمكن أن نلجأ لحقن الستيروئيدات داخل المفصل.
- مريض يُعالج بالميتوتريكسات: يجب أن تراقب لديه وظائف الكبد والكلية باستمرار.

Overview * _ *

- ↳ من العلامات التي تشير لأنّ الإصابة المفصليّة التهابية: الألم، التورّم، الاحمرار، اليبوسة الصباحية المديدة، الحرارة الموضعية، مع العلم أنّ الألم موجود في الإصابات الالتهابيّة وغير الالتهابيّة فهو غير واسم للالتهاب.
- ↳ من الصفات التي تميّز الإصابات حول المفصل: تحدد المدى الحركي في اتجاه واحد وبالحركة الفاعلة فقط، والألم فيها محدد غير منتشر، والتورّم نادر الحدوث.
- ↳ من الأعلام الحمراء Red flags: الكسور، التهاب مفصل عدوائي، التهاب الأوعية الجهازية، وهي تتطلّب تدبيراً سريعاً ومباشراً.
- ↳ الفحص المخبري الذي يشير إلى التهاب هو ارتفاع سرعة التثفل.
- ↳ من الأمراض التي تصيب المفاصل بين السلاميّة البعيدة: الصدف، والداء التنكسي.
- ↳ من الحالات التي تسبب إصابة وحيدة المفصل: الرضوض والكسور، آفة استحيالية، نخرة عقيمة، البللورات (النقرس)، التهاب المفصل العدوائي، تدرن، فطور، إصابات جرثوميّة.

وفي الختام، أسئلة للمراجعة

- ↳ **السؤال 1:** أين يتم التحمّل المناعي المركزي للخلايا التائيّة؟ وللخلايا البائيّة؟
- للخلايا التائيّة في التيموس، و للخلايا البائيّة في نقي العظام.
- ↳ **السؤال 2:** أيّ من الخلايا التالية يختارها الجسم للبقاء Positive selection؟
A. التي ترتكس بشدة نحو المستضدات الذاتية.
B. التي ترتكس ارتكاساً ضعيفاً نحو المستضدات الذاتية. ✓
C. التي لا ترتكس إطلاقاً للمستضدات الذاتية.
- ↳ **السؤال 3:** تفعلّ الخلايا المقدّمة للمستضد الخلايا التائيّة عبر إشارتين، فسر الإشارات؟
- الإشارة الأولى: ارتباط معقد الـMHC المحمّل بالمستضد بمستقبل الخلية التائيّة (يتشكل معقد ثلاثي المكونات (MHC + Antigen + TCR)).

- الإشارة الثانية: عن طريق الجزيئات المساعدة المنشطة: كارتباط الـ CD80 (B7(1/2) و CD86) مع الـ CD28.

السؤال 4: اذكر جزيئات مساعدة مثبتة:

- جزيئة CTLA-4: والتي تثبّط الخلية التائية إذا ارتبطت بالـ B7 بدلاً من الـ CD28.
- جزيئة PD1: ولها أهمية في الخلايا الورمية.

السؤال 5: أي من العناصر التالية ليس من المناعة الخلقية؟

(العدلات، الخلايا المتغصنة، البالعات، القاتلات الطبيعية NK، المتممة، الحمضات، الأسسات، الخلايا البدينة).

- الإجابة: ليس أيّاً مما سبق، فجميعها من عناصر المناعة الخلقية: 3

السؤال 6: في الأمراض الالتهابية الذاتية تتفعل المناعة؟ الخلقية.

السؤال 7: في الأمراض المناعية الذاتية تتفعل المناعة؟ الخلقية والمكتسبة.

السؤال 8: مستقبلات الخلايا المقدّمة للمستضد للنماذج الجزيئية الجرثومية PAMPs هي؟
- المستقبلات الشبيهة بالتول.

السؤال 9: يفعل الانفلمازوم خميرة الـ؟ والتي تقوم بـ؟

- الكاسباز Caspase، تقوم بتحويل طليعة الـ IL-1 إلى IL-1 الفعّال.

مصطلحات أساسية

التعابير الضرورية	
Synovitis	التهاب الزليل
Bursitis	التهاب الأجرة
Arthralgia	آلام مفصليّة
Arthritis	التهاب مفاصل
Monoarthritis	التهاب مفصل وحيد
Oligoarthritis, Pauciarthritis	التهاب أقل من 5 مفاصل (قليل المفاصل)
Polyarthritis	التهاب 5 مفاصل أو أكثر (عديد المفاصل)
Juvenile arthritis	التهاب مفاصل شبابي
Tenosynovitis, Tendinitis	التهاب غمد الوتر، التهاب الوتر
Enthesitis	التهاب مرتكزات
Malaise	الوهن

الداء الروماتويدي 1



د. مهند أبو كرشة

02

السلام عليكم ^_^

تتابع معكم أصدقائنا في المحاضرة الثانية، والتي سنتحدث فيها عن الداء الروماتويدي، حيث سنتطرق لمختلف جوانبه وسنخصّص المحاضرة القادمة للحديث عن علاجه .. نأمل أن نُوفّق في إيصال المعلومات بالشكل الأمثل، ونرحّب بأي ملاحظة أو استفسار.. فلنبدأ، إليكم الفهرس:

الفهرس

رقم الصفحة	عنوان الفقرة
2	مقدّمة
2	الدّاء الروماتويدي (الريثاني)
5	الفحوص المخبرية
11	العلامات الشعاعية للدّاء الروماتويدي
13	الإصابات في الدّاء الروماتويدي
26	بزل السائل المفصلي
28	التهاب المفاصل المزمن الشبابي
31	Overview *_*
32	أسئلة ختامية

فيديو مفيد من Osmosis عن الداء الروماتويدي، يُنصح بمشاهدته قبل البدء،
امسح الكود أو اضغط [هنا](#).



مُقدِّمة

- عندما يأتي أي مريض إلى الطبيب يجب التركيز على الجوانب التالية:
- ✍ التشخيص التفريقي.
 - ✍ الاستجابة لمخاوف المريض وتبديدها.
 - ✍ الفحوص المطلوبة.
 - ✍ المعالجة والمتابعة.
 - ✍ الاستشارات المطلوبة من الزملاء في الاختصاصات الأخرى بحال الحاجة لذلك (بحال وجود تظاهرات خارج مفصليّة).

الداء الروماتويدي (الرثياني) Rheumatoid Arthritis RA

نبدأ محاضرتنا بقصة سريريّة، تقول:

- شابة عمرها 25 سنة تعاني من:
- ✍ تعب عام، ألم وصعوبة في حركة اليدين منذ 4 أشهر (الأعراض أسوأ صباحاً وتستمرّ لمدة ساعة).
 - ✍ بقية الأجهزة سوية.

مقارنة القصة السابقة:

- ✍ لدينا في كل يد خمسة أصابع وفي كل إصبع يوجد ثلاثة مفاصل عدا الإبهام يوجد فيه مفصلين، لذلك فهذه المريضة تعاني من التهاب مفاصل عديد¹.
- ✍ القصة السابقة تتماشى مع الروماتويد، لكن يجب أن ن فكر ببعض التشخيص التفريقيّة قبل أن نجزم أنه روماتويد:
- عمر المريضة 25 سنة لذلك ننفي التهاب المفاصل الشبابي لأن عمر الإصابة به لا يتجاوز 16 سنة، كما ننفي التهاب المفاصل التنكسي (الاستحالي) لأنه يصيب المرضى فوق 40 سنة تقريباً.
- سلامة بقية الأجهزة تجعلنا ننفي الذئبة لأنها لا يمكن أن تصيب المفاصل فقط.
- القصة مزمنة منذ 4 شهور لذلك ننفي الحمات الراشحة لأن الإصابة فيها تكون حادة (حوالي أسبوعين).
- ننفي الصدف بسبب غياب القصة العائلية، كما أن الصدف يصيب المفاصل بين السلامية البعيدة بشكل أشيع من المفاصل بين السلامية القريبة.

¹ تذكّر تصنيف الإصابات حسب عدد المفاصل المُصابة في المحاضرة الأولى.

▪ نفي النقرس أيضاً لأنه لا يصيب الإناث الشباب.

النتيجة:

✧ بعد نفي كل هذه التشخيص التفريقية يكون التشخيص هو روماتويد.



توضّح الصورة المجاورة انصباباً في الركبة اليمنى لدى هذه المريضة أظهره الفحص، رغم عدم شكايتها منها.



توضّح الصورة المجاورة يديّ هذه المريضة حيث نلاحظ تورّم في المفاصل بين السلامية القريبة وفي الرسغين أيضاً.

وبعد الانتهاء من هذه القصة السريرية سنبدأ بالتعرّف على الداء الروماتويدي بالتفصيل ...

تعريف الداء الروماتويدي ومعايير تشخيصه

❖ الداء الروماتويدي بالتعريف: مرض مزمن مناعي ذاتي يؤثر على المفاصل بشكل رئيسي وخاصة مفاصل اليدين، لكنّه **مرض جهازى** أي له مظاهر سريرية خارج مفصليّة، ويعدّ أشيع مرض يسبب التهاب مفاصل عديد.

❖ أما بالنسبة لمعايير تشخيصه، فيوجد معايير قديمة، ومعايير حديثة لتشخيص المرض وتقييم شدّته، وسوف نتحدّث عن المعايير الحديثة (2010) فقط....

معايير التّشخيص الحديثة 2010

✧ يعتمد التّشخيص بشكل رئيسي على وجود التهاب في **الغشاء الزليلي**، فلا يكفي وجود ألم في اليدين أو القدمين، بل يجب أن يجد الطبيب التهاباً زليلياً بالفحص السريري (احمرار وحرارة وتورم فوق المفصل).

✧ حسب معايير التّشخيص هذه نقوم بإعطاء نقاط لحالة المريض تبعاً لما يلي:

أولاً: الإصابة المفصليّة:

- ✧ بدايةً يجب أن نعلم كيف تصنّف المفاصل إلى كبيرة وصغيرة:
- **المفاصل الكبيرة:** تتضمن مفصل الكتف والمرفق والورك والركبة والكاحل.
- **المفاصل الصغيرة:** تتضمن المفاصل السنعيّة السلاميّة، المفاصل بين السلاميّة القريبة، المفاصل بين السلاميّة للإبهام، المفصل المشطي السلامي من الثاني إلى الخامس، بالإضافة لمفصل الرسغ.
- ✧ تُوَرِّعُ النِّقَاطُ حَسَبَ الإِصَابَةِ كَالتَّالِي:
- إصابة مفصل كبير واحد لا يأخذ أي نقطة.
- إصابة 2-10 مفاصل كبيرة يأخذ نقطة.
- إصابة 1-3 مفاصل صغيرة (مع أو بدون إصابة مفاصل كبيرة) تأخذ نقطتين.
- إصابة 4-10 مفاصل صغيرة (مع أو بدون إصابة مفاصل كبيرة) تأخذ 3 نقاط.
- إصابة أكثر من 10 مفاصل (تتضمن على الأقل مفصل واحد صغير) تأخذ 5 نقاط.
- ✧ نلاحظ مما سبق أن النقاط تزداد بزيادة عدد المفاصل الصغيرة وهي أهم من الكبيرة بكثير*.

ثانياً: إصابة المصلّيات² Serology:

- نحتاج اختبار واحد على الأقل، وتُوَرِّعُ النِّقَاطُ كَالتَّالِي:
- ✧ العامل الروماتويدي RF وأضداد CCP سلبية لا يأخذ أي نقطة.
- ✧ العامل الروماتويدي RF أو أضداد CCP إيجابية بشكل منخفض يأخذ نقطتين*.
- ✧ العامل الروماتويدي RF أو أضداد CCP إيجابية بشكل مرتفع يأخذ 3 نقاط*.

ثالثاً: بروتينات الطور الحاد:

- نحتاج اختبار واحد على الأقل، وتوزع النقاط كالتالي:
- ✧ ESR وCRP طبيعية لا يأخذ أي نقطة.
- ✧ ESR وCRP غير طبيعية يأخذ نقطة*.

رابعاً: المدة الزمنية للأعراض:

² سنشرح هذه الاختبارات وبروتينات الطور الحاد بالتفصيل بعد قليل.

✧ إذا استمرت أقل من 6 أسابيع لا يأخذ أي نقطة.

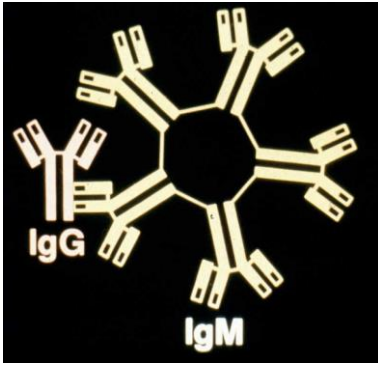
✧ إذا استمرت 6 أسابيع أو أكثر يأخذ نقطة، وهنا نستطيع القول أن المريض مصاب بداء

روماتويدي لأنها تعتبر مدة كافية لكي تشفى الإصابات الحادة (مثلاً التهاب المفاصل العديد

في سياق الحمات الراضحة) وبالتالي ننفيا ونتوجه للأمراض المزمنة أي الروماتويد.

الفحوص المخبرية

العامل الروماتويدي RF



توضيح الصورة بنية RF

❖ هو ضد من نوع IgM موجّه ضد المنطقة Fc من IgG.

❖ حساسيته 70% (أي 70-75% من المصابين بالداء الرثياني لديهم

RF إيجابي) وبالتالي يعتبر علامة تشخيصية مهمة لكن سليته لا

تنفي المرض.

❖ العيارات العالية من RF (أكثر من 20) تترافق بتظاهرات خارج

مفصالية وإصابة شديدة على مستوى المفاصل والأجهزة الأخرى،

وبالتالي نستنتج:

▪ للعامل الروماتويدي أهمية إنذارية كبيرة لتحديد شدة المرض ومدى امتداد الإصابة خارج المفاصل.

▪ بحال سلبية RF نفي أن تكون الإصابة الجهازية ناتجة عن الروماتويد.

▪ مثال من الأرشيف: مريض مصاب بالداء الروماتويدي وظهر لديه التهاب عضلة قلبية، عند

تحري RF لديه وجدناه سلبياً، بالتالي يجب البحث عن أسباب أخرى لالتهاب العضلة القلبية

غير الروماتويد فمن غير الوارد أن نشاهد إصابة خارج مفصالية دون إيجابية RF.

❖ عندما يترافق الداء الروماتويدي مع إيجابية الـ RF يدعى عندها الداء إيجابي المصل، وعندما لا

يترافق بارتفاعها يكون سلبى المصل³.

❖ يكون الإنذار عند المرضى سلبى المصل أفضل من إيجابي المصل لأنه لا يوجد لديهم

إصابة خارج مفصالية إضافة إلى أن الإصابة المفصالية تكون أقل شدة.

³ وكذلك بحال إيجابية أو سلبية أضداد CCP التي سنذكرها بعد قليل.

- ❖ إنّ العامل الروماتويدي ليس نوعياً للداء الروماتويدي وبالتالي لا قيمة لإيجابية RF دون وجود التهاب مفاصل وعلامات سريرية موجّهة، ومن الحالات الأخرى التي يمكن أن يرتفع بها (لكن لا يرتفع بعيارات عالية جداً):
 - الأمراض الالتهابية المزمنة كالساركويد والجذام.
 - الأمراض الخمجية الحادة كالتهاب الشغاف، حيث يكون RF إيجابياً ويدل انقلابه إلى سلبي على تحسّن المريض.
 - الأمراض العدوائية والخبثات.
 - عند الأسوياء مع تقدم العمر تزداد احتمالات إيجابية RF.

أضداد CCP

- ❖ هي أضداد الببتيد الحلقي المرتبط بالسيترولين 4Anti-Cyclic Citrullinated Peptide (ACPA)، أي أنه ببتيد من نوع IgG.
- ❖ أضداد CCP أكثر نوعية وأقل حساسية من RF (نوعيتها 90% وحساسيتها 50%).
- ❖ لم تكن موجودة في معايير التشخيص قبل 2010 حيث كان يتواجد RF فقط.
- ❖ تكون مفيدة في:
 - تشخيص الإصابة بالتهاب مفاصل باكر:
- في المراحل الأولى من المرض تكون الصورة السريرية مخاتلة (انتباج خفيف في المفاصل) ولا يمكننا الجزم من خلالها بوجود روماتويد، لذلك نطلب تحليل RF وأضداد CCP، فإذا كانا إيجابيين نتوجّه بدرجة كبيرة للروماتويد وليس إصابة التهابية أخرى.
- بعض الانتانات التي تسبب التهاب مفاصل مع إيجابية RF دون إيجابية CCP:
- مثل التهاب الكبد C أو B، فنعاير أضداد CCP ونجدها سلبية فننفي بذلك الروماتويد.
- ❖ إيجابية RF و CCP ترتبط مع الترقّي الشعاعي للإصابة (الائتكلات⁵)، إضافة للإصابة المفصليّة والجهازية الشديدة، بالتالي لهما قيمة إنذارية مهمة.

ملاحظات من الأرشفيف:

4 للاطلاع: عملية السترلة Citrullination تعني نزع زمرة أمينية من الأرجينين لتحويله لسيترولين، وتفيد هذه العملية في تشكيل بنية البروتينات.

⁵ سنتحدث عنها بعد قليل.

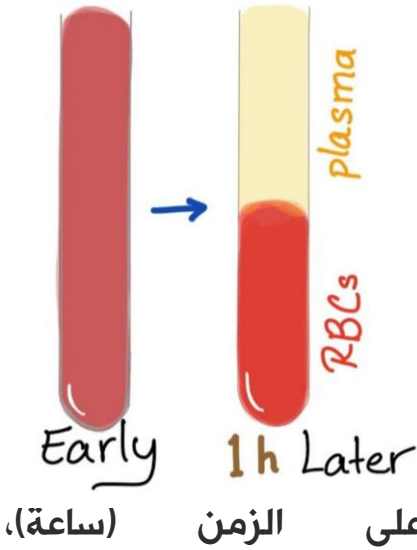
- تظهر أضرار CPP قبل سنوات عديدة من الإصابة، لذلك يمكن أن تكون موجودة دون أعراض.
- القيمة المخبرية العليا الطبيعية لها هي 5.

نتقل الآن للحديث عن المشعرات الالتهابية التي نقوم باختبارها في الداء الروماتويدي ...

المُشعرات الالتهابية

- نقوم بمعايرة سرعة التثفل (ESR) و البروتين الارتكاسي C (CRP).
- وعلى الرغم من وجود مُشعرات أخرى كالفيبرونوجين والأميلويد A فلا نعايرها لأن تبدالها ليست كبيرة جداً وبالتالي تكون أقل أهمية.

سرعة التثفل ESR



هي السرعة التي تترسب فيها الكريات الحمراء في عينة دم موضوعة في **أنبوب شاقولي** (أنبوب Wintrobe) مع مانع تخثر، حيث نضع 0.6 ملم من دم المريض مع 0.4 ملم من مانع التخثر ونترك الأنبوب لمدة **ساعة**.

يعتمد حساب هذه السرعة على ارتفاع البلازما بعد ساعة من ترك الأنبوب ساكناً باعتبار أن الكريات تترسب في الأسفل والبلازما ترتفع للأعلى.

نقسم ارتفاع البلازما مقدراً بالـ mm على الزمن (ساعة)، وتقاس بـ mm/hr.

نلاحظ مما سبق أن ESR يمكن أن تتغير تبعاً لكمية البلازما أو الكريات الحمراء.

الفكرة الأهم أنها **تتعلق بروتينات الطور الحاد**⁶ وبالتالي ترتبط بقدرة الكبد على تركيب هذه البروتينات كالفيبرينوجين والبروتينات المناعية استجابةً للالتهاب وبتأثير بعض **السيتوكينات** المفرزة من الخلايا (أي أنها ترتفع في أي حدث التهابي وليس بالضرورة داء روماتويدي).

⁶ حيث تقل بروتينات الطور الحاد من السلبية على سطح الكريات الحمر وبالتالي تقلل من التناثر بينها وتسرع التصاقها مع بعضها وترسبها وبالتالي زيادة سرعة التثفل.

القيم الطبيعية⁷: الرجال = العمر/2 النساء = (العمر+10)/2

- ترتفع سرعة التثفل في الإصابات المعدية (الإنتانية)، الالتهابية والورمية (أي أنها ليست نوعية تجاه حالة معينة، وإنما تدلّ على وجود تخرب نسيجي أو حديثة التهابية فقط).
- تتأخر في العودة إلى السواء بعد زوال الالتهاب (عدة أسابيع)، فلا تعتبر وسيلة جيدة لمتابعة التحسن اليومي فقد يكون المريض قد تعافى من المرض ولم يعد ESR إلى السواء لذلك يستخدم عوضاً عنها CRP لهذا الغرض لأنه يعود لقيمته الطبيعية بسرعة.

تزداد سرعة التثفل في الحالات التالية:

- الأمراض غير المفصلية التي يزداد فيها الفيبرينوجين مثل السكري، القصور الكلوي المتقدم والحمل.
- الأمراض التي يزداد فيها الفيبرونوجين والبيتا غلوبولين والغاما غلوبولين، كالورم النقوي العديد (النقيوم العديد) Multiple Myeloma⁸ وWaldenstrom Macroglobulinemia⁸ وهذه الحالات لا تدل على التهاب.
- فقر الدم نتيجة قلة الكريات الحمر فيزيد ارتفاع البلازما.

تنخفض سرعة التثفل في الحالات التالية:

- فقر الدم المنجلي، لأن الكريات المنجلية تبقى معلقة ببعضها ولا تترسب بسرعة، وبالتالي فإن عدم ارتفاع سرعة التثفل عند مريض منجلي ويشكو من ألم مفصلي لا يستبعد الـ RA.
- احمرار الدم نتيجة ازدياد الكريات فيقل ارتفاع البلازما.

تتأثر سرعة التثفل بالأخطاء التقنية، مثل:

- وضعية الأنبوب: حيث يجب أن يُترك بوضع شاقولي.
- زمن ترك الأنبوب: إذا تركنا الأنبوب أكثر من ساعة تتغير قيمة سرعة التثفل.

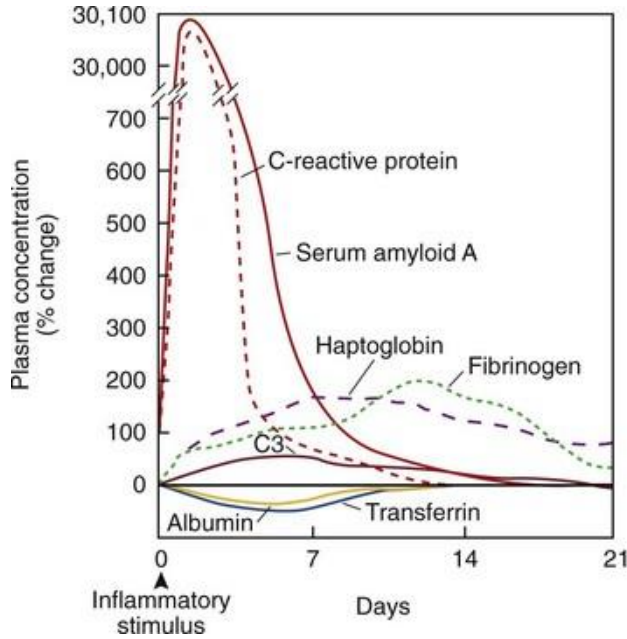
خلاصة: يجب دائماً قياس سرعة التثفل بالطريقة الصحيحة، وتميز سبب ارتفاعها إذا كان حقيقياً بسبب التهاب، أو نتيجة أسباب أخرى.

⁷ لكن عملياً في المخبر يجب ألا تزيد عن 20 بشكل عام، لكن الأمر يبقى نسبياً ففي حال كانت قيمتها 30 لدى مريض عمره 80 سنة فهو مقبول.

⁸ خارجي: ورم ينشأ على حساب الخلايا البلازمية، ويعتبر هو الورم النقوي العديد من اعتلالات الغلوبولينات وحيدة النسيلة.

البروتين الارتكاسي C (CRP)

- هو بروتين طور حاد **يصنعه الكبد** استجابة لأذية نسيجية بتأثير من IL6.
- يزداد بعد ساعات من الالتهاب ويعود للسواء خلال أسبوع من زواله (**يرتفع وينخفض بسرعة**) لذلك هو مفضل عن ESR ويساعد أكثر في **متابعة التحسن** اليومي للمريض.
- أكثر حساسية ودقة من سرعة التثفل.
- يجب أن تكون **الأذية النسيجية كبيرة** نسبياً حتى يرتفع CRP و ESR، لذلك عدم ارتفاعهما لا ينفي وجود الالتهاب نهائياً، فقد نواجه حالات التهاب مفاصل واضح في الفحص السريري دون ارتفاع هذه المشعرات، فهنا نقول أن الالتهاب والأذية النسيجية ما زالت غير كافية لرفع هذه المشعرات، لكن عموماً هذه الحالات قليلة وفي الغالب تكون المشعرات مرتفعة.
- قد يرتفع في الإصابات القلبية والورمية والأمراض المعدية، حيث أنه **يرتفع بشكل كبير جداً في الإنتانات** فوق الـ 100 (القيمة الطبيعية حسب ما ذكرت الدكتورة 6 ملغ/ل) لذلك عندما نجده مرتفعاً بهذا الشكل نتوجه نحو الإنتانات أكثر من غيرها.



- قد يرتفع بحالة البدانة والسكري والتدخين.
- مخطّط يوضّح قيم ESR و CRP في سياق حديثة التهابية، حيث يرتفع كلاهما بسرعة خلال ساعات، وينخفض CRP بشكل أسرع من ESR. نلاحظ أيضاً ارتفاع المشعرات الالتهابية الأخرى كالهابتوغلوبين والفيبرونوجين والألبومين، لكن بقيم أقل من ESR و CRP لذلك لا نلجأ لمعايرتها.

خلاصة: نلاحظ عدم وجود فحص مخبري يشخص الروماتويد لوحده بشكل أكيد، لكن لها قيمة مهمة لدى مريض نجد في فحصه السريري مشاكل مفصلية.

بعد أن تعرفنا على الفحوص المخبرية بالتفصيل سوف نقوم بتصنيفها إلى فحوص نوعية وغير نوعية ...

الفحوص المخبرية غير النوعية

- ❖ تجريبها لكل المرضى تقريباً للكشف عن وجود حالة التهابية، ونجد فيها:
- ❖ ارتفاع سرعة التثفل ESR.
- ❖ ازدياد عيار البروتين الارتكاسي CRP.
- ❖ ازدياد الكريات البيض والصفائح.
- ❖ فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة، وستقوم بشرحه ..

فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة:

- ❖ يكون فيه حجم الكريات طبيعي أو ناقص قليلاً، والصبغ إما أن يكون طبيعي أو ناقص قليلاً.
- ❖ وهو فقر دم **معتدل الشدة** فلا ينخفض الخضاب عن قيمة 9 تقريباً، لذلك بحال وجدنا الخضاب 7 أو 8 عند مريض لديه داء روماتويدي، يجب أن نتوجّه أن السبب ليس الروماتويد وإنما قد يكون بسبب نزف ناجم عن الأدوية المستعملة خاصة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، أو بسبب انحلال دم بسبب مرض وراثي.
- ❖ نفرّق فقر الدم المحدث بالأمراض المزمنة عن فقر الدم بعوز الحديد (الاثنان حجم الكريات سوي أو ناقص قليلاً والخضاب سوي أو ناقص قليلاً) بأن فقر الدم بعوز الحديد يترافق مع زيادة السعة الكلية الرابطة للحديد TIBC.

ملاحظة:

- ❖ ابيضاضات الدم كثيراً ما تبدأ عند الأطفال بالتهاب مفاصل، لذلك عندما يأتي طفل بشكوى ألم في المفاصل مع صفائح وكريات بيض منخفضة أو طبيعية⁹ يجب طلب استشارة دموية لنفي اللوكيميا واللمفوما لديه قبل البدء بأية معالجة.
- ❖ لكن عند البالغين المصابين بالداء الروماتويدي والذين يتلقون معالجة من الممكن أن تكون الكريات البيض منخفضة بسبب تثبيط النقي بالأدوية.

الفحوص المخبرية النوعية

⁹ يجب أن تكون الكريات البيض مرتفعة في الداء الروماتويدي بسبب الالتهاب، فعندما تكون منخفضة يكون هناك إصابة في النقي (النقي مانو شغال أو في آفة مرتشحة بالنقي).

- ❖ العامل الروماتويدي RF، وأضداد CCP.
 - ❖ حيث يرتفعان قبل الإصابة السريرية بسنوات ويفيدان **بالإنذار إضافة للتشخيص**.
 - ❖ فعند قدوم مريض يعاني من آلام هيكلية دون وجود التهاب مفاصل ووجدناه إيجابي المصل (RF وأضداد CCP) عندها يجب مراقبته لأن احتمال تطور الروماتويد بالمستقبل كبير.
- بعد الانتهاء من الحديث عن المخبريات، ننتقل لتوصيف العلامات الشعاعية للروماتويد ...

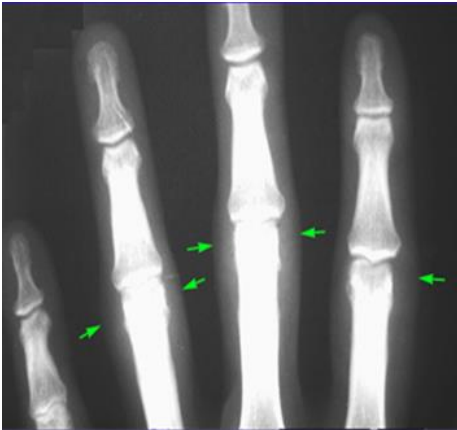
العلامات الشعاعية للداء الروماتويدي

مهمة جداً لأن لها قيمة **إنذارية** كبيرة جداً وليس تشخيصية فقط، وتتضمن:

1. تورّم في الأنسجة الرخوة حول المفصل ونقص تكلس (كثافة) حول المفصل:

✧ من أشيع العلامات لكنها غير وصفية.

✧ يدلنا نقص الكثافة أن هنالك تبدلات التهابية في هذا المفصل أدت لنقص الكثافة.



الصورة في اليمين:
توضّح نقص
التكلس حول
المفصل.
الصورة في اليسار:
توضّح التورّم حول
المفصل.

2. الائتكالات Erosions:

✧ الشكل الأشدّ على الصورة الشعاعية، وهي **العلامة الواسمة** (الوصفية) للداء الروماتويدي.

✧ تشاهد الائتكالات على حواف المفصل.

✧ لا نلاحظها عند كل المرضى، وفي حال وجودها فإنها تظهر خلال أول سنتين من المرض

في 70-80% من الحالات¹⁰، أي أنها علامة **غير متأخرة** ووجودها يعتبر من علامات الإنذار

السيء وتعني أن الإصابة شديدة، وستكون سريعة التطور والترقي وقد يسبب العجز والإقعاد

إذا لم يعالج منذ البدء بطريقة صحيحة ومناسبة (لا نكتفي هنا بالمسكنات و NSAIDS).

¹⁰ قد تصل النسبة إلى 100٪ تقريباً.

- ✧ **نتيجة:** تعتبر الانتكالات علامة تشخيصية وإنذارية في نفس الوقت.
- ✧ يسمّى الداء الروماتويدي عند وجود الانتكالات¹¹ Erosive Rheumatoid Arthritis.



صورة توضح شكل الانتكالات

3. زوال الفاصل المفصلي:

- ✧ من العلامات **المتأخرة** الناجمة عن ترقى المرض وعدم الاستجابة على العلاج أو الإهمال مما يؤدي لحدوث تبدلات ثانوية وهي ضيق وزوال الفاصل المفصلي.
- ✧ يكون التنكس هنا **ثانويًا** للداء الروماتويدي بسبب الالتهاب وليس تنكس بدئي (أولي)، رُغم أنّ الحديثية في البدئي والثانوي هي ذاتها.
- ✧ بالتالي زوال الفاصل المفصلي دليل على حدوث تنكس في المفصل بشكل عام:
 - وفي حال كان بسبب التهابي نقول أنه لدينا حالة مفصل التهابي.
 - وفي حال كان تنكس بدئي نقول لدينا مفصل تنكسي.
- ✧ يكون زوال الفاصل المفصلي في **التنكس الأولي موضعياً** في جزء من المفصل المعرض للضغط بشكل أكبر (أي طرف المفصل حامل لثقل الجسم)، بينما يكون **التنكس الثانوي** الحاصل في سياق مرض التهابي (كالداء الروماتويدي) **شاملاً** لسطح المفصل بشكل كامل ومتناظراً، وتعتبر هذه الفكرة نقطة هامة جداً للتمييز بين الحالتين.
- ✧ للتمييز بين التنكس الأولي والثانوي أهمية كبيرة لعدة أمور مثل نتائج عملية تبديل المفصل، ومتابعة المرض وإنذاره.
- ✧ من الأسباب الالتهابية الأخرى لتنكس المفصل الثانوي غير الروماتويد هي الإبتان القيحي.

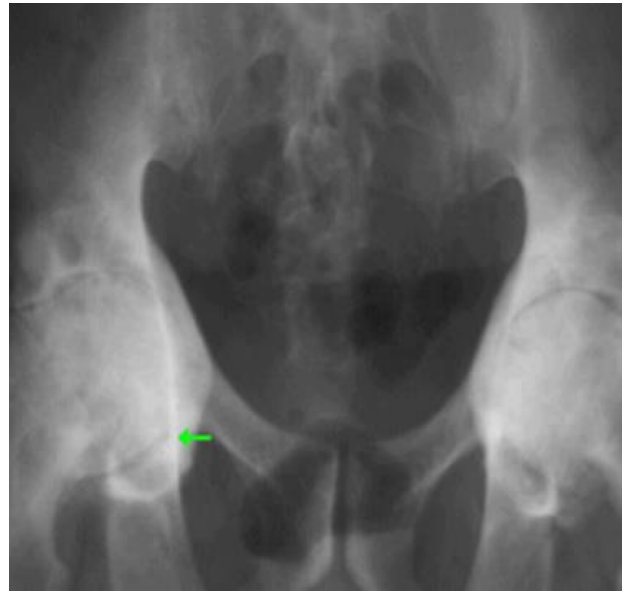
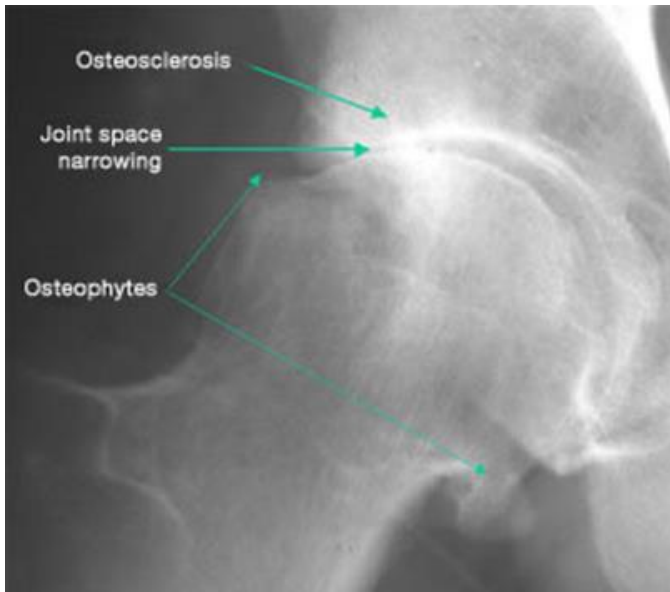
¹¹ فيمكن تقولوا عنها الداء الروماتويدي المؤتكل.



الصورة في الوسط هي الحالة الطبيعيّة.

الصورة في اليمين: توضّح زوال الفاصل المفصلي الناتج عن التنكس الأولي لأنه متوضّع في جانب واحد.

الصورة في اليسار: توضّح زوال الفاصل المفصلي الناتج عن مرض التهابي كالروماتويد لأنه شامل لسطح المفصل.



مثال آخر لتوضيح الفرق بين زوال الفاصل المفصلي في التنكس الأولي الذي تظهره الصورة اليسرى (لاحظ كيف يكون متركّزًا في جهة واحدة)، والتنكس الثانوي للالتهاب الذي تُظهره الصورة اليمنى (لاحظ كيف يكون شاملاً لكامل المفصل).

الإصابات في الداء الروماتويدي

التظاهرات المفصليّة في الداء الروماتويدي

تتضمن ما يلي:

أولاً: الإصابة المفصليّة:

- ✘ يمكن أن يصيب المرض أي مفصل في الجسم لكن الإصابة **المميّزة** تكون في **مفاصل اليدين** أي الرسغ والمفاصل المشطية السلامية MCP والمفاصل بين السلامية القريبة PIP.
- ✘ ولا يصيب المفاصل بين السلامية البعيدة DIP.

ثانياً: تورّم بأوتار الباسطات في اليد:

- ✘ من الحالات الهامة في سياق الداء الروماتويدي هو التهاب أوتار العضلات الباسطة للأصابع.
- ✘ تتظاهر على شكل تورم سطحي (كتلة) فوق المفصل.
- ✘ يمكن تمييز التهاب أوتار باسطات الأصابع عن إصابة المفصل بأن نطلب من المريض تحريك الأصابع كأنه يعزف على بيانو، فإذا تحركت الكتلة مع الأصابع تكون الإصابة **على حساب الأوتار** وفي حال لم تتحرك تكون الإصابة على حساب المفصل.
- ✘ تعد هذه الإصابة ذات أهمية سريرية خاصة في سياق RA لأن استمرار هذا التورم والالتهاب دون علاج أو دون استجابة لفترة طويلة يمكن أن يؤدي **لانقطاع الأوتار** وفقد القدرة على البسط (رفع اليد).
- ✘ لذلك من المهم **معالجة** هذه الحالة بكل الوسائل الممكنة **مباشرة دون انتظار** كالعلاجات الدوائية القوية، أو حقن ستيروئيدات موضعياً، أو حتى جراحياً باستئصال الغشاء الزليل بحال عدم الاستفادة من العلاجات السابقة، والهدف مما سبق هو الوقاية من انقطاع الأوتار وفقد وظيفتها.



صورتان توضّحان التورم في أوتار الباسطات في سياق الروماتويد.

ثالثاً: التشوهات المفصليّة في الداء الروماتويدي:

- ✧ تدرّس هذه التشوهات كشكل **مميّز** للداء الروماتويدي، لكنها أصبحت نادرة بسبب توافر العلاج، ولا تظهر إلا بحالات مهمة أو غير مستجيبة على المعالجة.
- ✧ وبالتالي بحال رؤيتها نكون أمام حالة متقدمة جداً وسيئة لكن يمكن علاجها جراحياً في مراكز متخصصة، ومنها:

تشوه عنق الوجة Swan Neck Deformity:

- ↔ فرط بسط بال PIP مع فرط عطف DIP.
- ↔ يؤثر على الوظيفة، وقد نضطر للتصحيح الجراحي.

عروة الزرّ Boutonniere Deformity:

- ↔ هو فرط عطف بال PIP مع فرط بسط DIP (عكس السابق).
- ↔ الشكل سيء كثيراً، لكن لا يؤثر على الوظيفة.

الانحراف الزندي Ulnar Deviation:

- ↔ مميّز للداء الروماتويدي، حيث يحدث انحراف زندي للأصابع، مع إصابة المفاصل السنعيّة السلاميّة، والمفاصل بين السلاميّة القربيّة والرسغين.

الإبهام بشكل Z Z Deformity Of The Thumb:



عنق الوجة



عروة الزر



الإبهام بشكل حرف Z

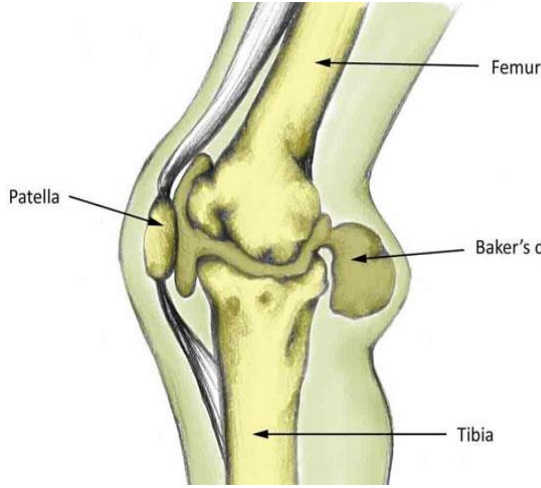


الانحراف الزندي

رابعاً: كيسة بيكر Baker's Cyst:

- ✧ هي عبارة عن تجمع لسائل خلف الركبة (في الحفرة المأبضية) ضمن كيسات صغيرة ملحقة بمفصل الركبة.





✘ تتضمن الآلية الإمرضية فيها انتقال السائل المفصلي من مفصل الركبة إلى هذه الكيسات (لسبب ما مثل انصباب في المفصل) مؤدياً إلى انتباجها.

✘ تكون **لا عرضية** عادة سوى بعض الألم وصعوبة بسيطة بالحركة بسبب الكيسة.

✘ ممكن أن تتحسن كيسة بيكر ببزل السائل وحقن الستيروئيدات ضمن الكيسة.

✘ يمكن أن تتمرّق كيسة بيكر ويخرج محتواها ويتسرّب إلى الأسفل مسبباً ألماً وتورماً بالركبة، معطياً بذلك مظاهر مشابهة لالتهاب الوريد الخثري.

✘ لذلك يجب فحص مفصل الركبة بشكل دقيق خاصّةً عند مريض مؤهب (مثل مريض الـ RA) لتمييز الحالة عن التهاب الوريد الخثري، وذلك لتلافي الأخطاء العلاجية¹².

✘ ويمكن التمييز بين تمرّق الكيسة والتهاب الوريد الخثري عن طريق الإيكو دوبلر.

بعد الانتهاء من الحديث عن المظاهر المفصالية ننتقل للتفصيل في التظاهرات الجهازية ...

التظاهرات خارج المفصالية في الداء الروماتويدي

❖ إنّ الداء الروماتويدي هو مرض جهازى مزمن كما ذكرنا في البداية، وبالتالي لا تقتصر إصابته على المفاصل فقط¹³.

❖ ويجب أن نتذكّر أنّ الإصابات الجهازية تتعلّق بوجود RF أو أضداد CCP إيجابية.

❖ ومن هذه التظاهرات خارج المفصالية في سياقه: ظاهرة رينو، إصابات الجهاز التنفسي، إصابة الجهاز القلبي الوعائي، الإصابة العصبية، الإصابة العينية، وإصابة الكلية.

❖ وسنتحدّث عن كلٍّ من هذه الإصابات بالتفصيل ..

أولاً: ظاهرة رينو Raynaud's Phenomenon

✍ من **أشيع** المظاهر خارج المفصالية في جميع الأمراض المفصالية.

✍ هي عبارة عن تبدل لوني ناتج عن تشنج وعائي في **الأوعية المحيطية**.

¹³ وبهذا نجب المريض المميعات بحال التشخيص الخاطئ للتهاب وريد خثري مثلاً.

¹³ رغم أنها الإصابة الأساسية التي تدفع المريض لمراجعة الطبيب.

يمكن أن يحدث التشنج الوعائي كاستجابة للبرد أو الشدة النفسية أو الخجل أو الفرح ... الخ.



يكون اللون في البداية أصفراً (بسبب نقص الدم الجاري) ويطرفق بالتنميل ← ثم يتحول للأزرق (بسبب تراكم الخضاب غير المؤكسج) ← وأخيراً عند توسع الأوعية للمعاوضة يصبح اللون أحمرًا ويطرفق مع حكة.

يعد الشحوب أهم أطوار ظاهرة رينو، وتستمر هذه الظاهرة لعدة دقائق أو ساعات، وأكثر ما تشاهد في أطراف أصابع اليدين وبشكل أقل في أصابع القدمين، وأندر ما تكون على الأذن والأنف.

يجب البحث عن **أمراض النسيج الضام المناعية** عند شخص لديه إصابة معينة شائعة في الأمراض الرئوية مع ظاهرة رينو، فغالباً تكون موجودة.

ظاهرة رينو ليست خاصة بالداء الروماتويدي، فهي ترافق الكثير من الأمراض المفصلية والمناعية وأمراض النسيج الضام، ولها نوعان بدئية وثانوية.

رينو البدئية (داء رينو):

- ✧ تبدأ في سن باكر (14-15 سنة)، وتكون أشيع عند **الاناث الشابات**.
- ✧ الأعراض **خفيفة** وليس لها قيمة كبيرة وغالباً تزول مع الوقت.
- ✧ لها علاقة بالبرودة والانفعال النفسي، ويكفي تدفئة اليدين.
- ✧ **تغيب أعراض إصابة النسيج الضام** وأعراض الأمراض الأخرى.
- ✧ تكون الشعريّات **سوية** بتنظير الشعريّات¹⁴.

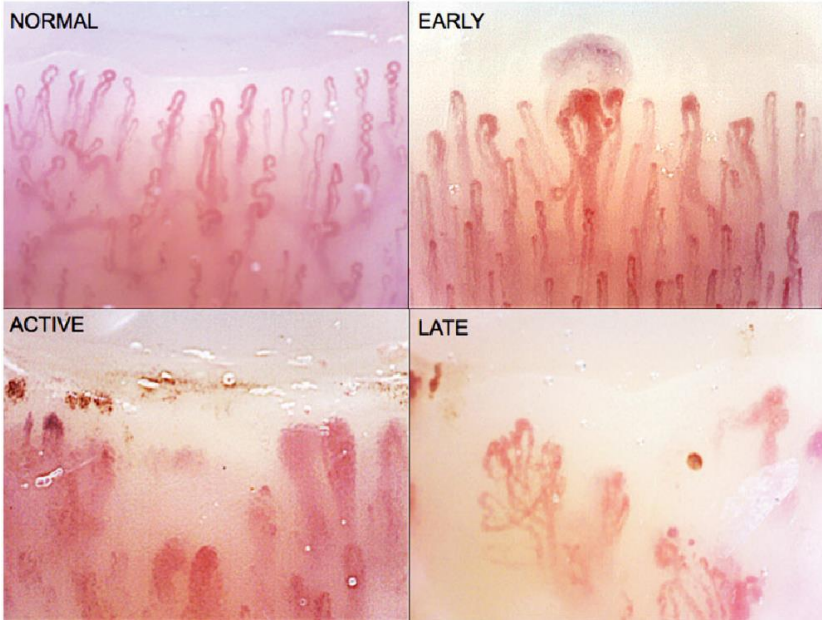
رينو الثانوية:

- ✧ إما أن **تترافق** مع أعراض **أمراض أخرى** أو تكون ناتجة عن استعمال **أدوية معينة**.
- ✧ نجد ترقى في عدد النوبات وزيادة في شدتها.
- ✧ يمكن أن تصل لدرجة نقص التروية والتنخر (يصبح لون الإصبع أسود).
- ✧ نجد شذوذات وعائية بتنظير الشعريّات عندما تحدث ظاهرة رينو في سياق مرض ما، وتكون الشعريّات طبيعية عندما تحدث بسبب الأدوية.

¹⁴ سنتحدث عنها بعد قليل.

- ✘ أهم الأدوية التي يجب التحقق من استعمالها عند وجود شكوى رينو¹⁵:
- حاصرات بيتا المستخدمة في علاج ارتفاع الضغط الشرياني.
- موانع الحمل الفموية.
- مركبات الأرغوتامين (الأرغوث) المستعملة في علاج الشقيقة.

تنظير الشعريّات:



⇐ اختبار بسيط يتم من خلاله مشاهدة شعيرات الأظافر تحت التكبير.

⇐ حيث نضع قطرة من زيت الأرز ونستخدم منظاراً يشبه منظار قعر العين.

⇐ **المنظر الطبيعي** هو منظر **خطين** مرسومين بشكل واضح و**متناظرين** وهو ما نراه في الشكل البدئي أو الثانوي بسبب الأدوية.

⇐ وتوضّح الصورة جانباً منظر الشعريّات في التنظير.

⇐ أما في الأشكال الثانوية الناجمة عن أمراض قد تأخذ الشعيرات عدة أشكال شاذة، مثل: إصابة طرفي الشعيرات، إصابة طرف واحد منها (عدم تناظر)، نزوف، تشعبات شجرية.

⇐ ونلاحظ في الشكل المجاورة أشكال بعض الشذوات، مقارنةً بالشكل الطبيعي.

⇐ في حال وجدنا شذوات في تنظير الشعريات ولا يوجد مرض صريح نضع في ذهننا احتمال

وجود مرض نسيج ضام لم يتظاهر بعد ومن الممكن أن يتطور في المستقبل البعيد (10-20 سنة)، لذلك نطلب من المريض المراجعة سنوياً لمتابعة الحالة.

¹⁵ عند قدوم مريض يعاني من رينو ننفي السبب الدوائي أولاً ثم نبحث عن بقية الأسباب.

ثانياً: إصابات الجهاز التنفسي

وهي تشمل أربع إصابات: انصباب الجنب، التليّف الرئوي الخلالي، ارتفاع التوتر الرئوي، العقد الروماتويديّة. وستحدث عن كل منها ..

انصباب الجنب Pleural Effusion:

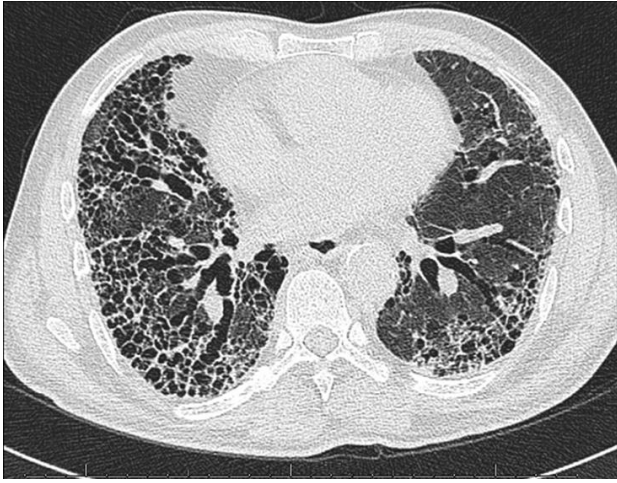
- ✘ أشيع إصابات الداء الروماتويدي في الصدر، ويحدث أكثر لدى الذكور، وقد يكون أيمن أو أيسر أو بالطرفين.
- ✘ يصيب حوالي ثلث مرضى الروماتويد.
- ✘ يشعر المريض بألم في الجنب عند التنفس، كما يمكن أن يكون غير عرضي وقد يكشف صدفة على الصورة البسيطة.
- ✘ يلزم وجود RF أو أضداد CCP إيجابية لكي نجزم بأن انصباب الجنب ثانوي لـ RA، ففي حال سلبيتهم نقول أن انصباب الجنب غير ناجم عن الروماتويد وإنما يعود لسبب آخر.
- ✘ فقد يكون الانصباب اختلاطاً للأدوية التي يتناولها المريض من مثبّطات مناعة وستيروئيدات، وهنا تكون الحالة خطيرة بسبب ضعف مناعة المريض التي يمكن أن تسبّب إصابات أخرى كالتدرّن والأخماج الأخرى لذلك هي علامة تشخيصية مهمة.



صورة توضّح انصباب الجنب
لاحظ انغلاق الزاوية الضلعية الحجابية
اليسرى

التليف الرئوي الخلالي Interstitial Pulmonary Fibrosis:

- ✘ أحد اختلالات الداء الروماتويدي.
- ✘ يظهر بشكل مبكر خلال أول 4-5 سنوات لدى المرضى المهيئين للإصابة بالتظاهرات خارج المفصالية.
- ✘ يأتي هؤلاء المرضى بسعال جاف وضيق نفس.
- ✘ يمكن أن نقوم بإجراء صورة صدر بسيطة للمريض، ويتم التشخيص بشكل قطعي بإجراء اختبارات وظائف الرئة (خاصة DLCO¹⁶)، إضافة لإجراء CT فنجد علامة عش النحل التي تشير إلى إصابة تليفية مزمنة.



التليف الرئوي الخلالي على الصورة البسيطة في اليمين وعلى الطبقي المحوري في اليسار.

ارتفاع التوتر الرئوي Pulmonary Hypertension:

- ✘ وهو مرحلة أخطر من التليف الرئوي.
- ✘ تكون الإصابة هنا خارج اللحمية الرئوية، فيكون لدى المريض أعراض ضيق تنفس وسعال لكن تكون صورة الصدر البسيطة والطبقي المحوري طبيعية غالباً، وعندها يجب أن نقوم بقياس توتر الشريان الرئوي.



Diffusing Capacity Of Lung For Carbon Monoxide. ¹⁶

❑ لا يشترط أن تكون صورة الصدر البسيطة طبيعية فقد نجد فيها تبارز للجذع الرئوي (كالصورة السابقة).

❑ نقيس التوتر الرئوي أولاً بصورة غير مباشرة عن طريق الإيكو، حيث يتم قياس كمية الدم المرتدة نتيجة قصور الصمام مثلث الشرف وحساب التوتر الرئوي منها.

❑ فإذا وجدنا ارتفاعاً في الضغط الرئوي الانقباضي **أكثر من 40 ملم/ز** نقوم بإجراء قثطرة يمين حتى نؤكد التشخيص، أما في حال كان الإيكو طبيعياً فلا نحتاج لإجراء القثطرة.

❑ من علامات فرط التوتر الرئوي: احتداد وانقسام الصوت الثاني، الرفة خلف القص.

❑ تأتي خطورة ارتفاع التوتر الرئوي من عدم توفر العديد من أدويته ومحدودية تأثير بعضها الآخر وعدم توافر عملية زرع رئة في بلادنا بحال وصول الحالة إلى مراحل متقدمة من تخرّب الرئة.

العقد الروماتويدية Rheumatoid Nodules:

❑ تتوضع العقد الروماتويدية عادة **تحت الجلد**، وتكون **غير مؤلمة** وقريبة من المفاصل.

❑ ليس لهذه العقد أهمية بشكل عام لكن لها أهمية من ناحية التشريح المرضي، فقد يختلط تشخيصها مع العقد التي تشاهد في سياق النقرس المزمن المعند، وعندها يتم إجراء خزعة للعقد للتمييز بينهما بحال الشك بالتشخيص، أما بحال التأكد من التشخيص فلا داعي للخزعة.

❑ يمكن أن تتوضع هذه العقد في الرئة لكنها **لا تؤثر على وظائفها**، وهي اختلاط نادر جداً في الداء الروماتويدي.



❑ تأتي أهمية هذه العقد في الرئة من التشخيص التفريقي الخاص بها، لأنه بسبب شكل العقد على الأشعة قد يختلط تشخيصها بالسل (من الممكن أن تتكّهف) أو قد يختلط مع الانتقالات الورمية، وهذا ما نقصده بأن أهميتها تأتي من التشخيص التفريقي الخاص بها.

❑ ونلاحظ في الصورة البسيطة المجاورة منظر للعقد الروماتويدية في الرئتين ..

ثالثاً: الجهاز القلبي الوعائي

الإصابات القلبية:

- يمكن أن يصاب القلب بالتهاب في سياق الداء الروماتويدي بأي طبقة من طبقاته كالتالي:
- ✧ **إصابة الشغاف:** قد تسبب إصابات صمامية، كالقصور في الصمام التاجي أو الأبهرى (والأبهرى هو الأشيع)
 - ✧ **إصابة العضلة القلبية:** فيحدث اعتلال في العضلة القلبية.
 - ✧ **إصابة التامور:** تُسبب انصباباً تامورياً دون أن تسبب سطم تاموري أو التهاب تاموري عاصر، وبالتالي تكون الحالة سليمة عادةً.
 - ✧ **إصابة الأوعية الإكليلية بالتهاب أو تصلب عصيدي:**
 - من أخطر الاختلالات التي تحدث لدى مرضى المفاصل هي التصلب العصيدي¹⁷، حيث أنّ الحديثة الالتهابية لدى هؤلاء المرضى تؤهب للتصلب العصيدي.
 - لذلك لا نسمح بوجود عوامل خطورة تقليدية للتصلب العصيدي عند هؤلاء المرضى لذلك نحاول إقناعهم بعدم التدخين، ونعالج فرط الكوليسترول لديهم، ونضبط الضّغط والسكري.
 - لوحظ عند المصابين بـ RA¹⁸ والذين يكونون بحالة التهاب شديدة نسب أعلى من الوفيات ناتجة عن التصلب العصيدي مقارنة بغيرهم، ويُقترح أنه للحالة الالتهابية المزمنة والارتفاع المزمن لـ CRP دور في ذلك، ولكن هذه الحديثة تتطلب عدة سنوات حتى تصبح ذات أهمية سريرية.

التهاب الأوعية الروماتويدي:



- ✧ تصاب هنا **الأوعية المحيطية**، وهو من أخطر اختلالات الداء الروماتويدي (لكنه نادر لدينا).
- ✧ قد يغلق الوعاء نهائياً مسبباً نقص تروية وتموت الجزء المصاب (كالصورة المجاورة).

¹⁷ لم نعد حالياً نشهد وفيات كثيرة نتيجة الإصابات المفصليّة بسبب تطور علاجها، لكن الوفيات حالياً تكون بسبب الاختلالات غالباً.

¹⁸ مرضى الذئبة أيضاً لديهم نفس الخاصية (جميع المرضى الذين لديهم أمراض نسيج ضام مؤهبون للتصلب العصيدي بسبب الالتهاب المزمن).

- ✘ لا تحدث إلا عند مريض مصاب منذ سنوات طويلة، والمرض غير مضبوط بشكل جيد لديه (لم يستجب على العلاج)، لذلك لا نشاهده أبداً في المراحل الأولى.
- ✘ يشترط إيجابية RF أو أضداد CCP.
- ✘ يعتبر الاختلاط الوحيد الذي تنخفض فيه المتممة في الداء الروماتويدي أما بقية الاختلاطات نجد المتممة فيها طبيعية أو مرتفعة.

رابعاً: الإصابة العينية

إصابة العينة:

- ✘ لا تصاب في الشكل الكهلي للـ RA ولكن تصاب بالشكل الشبابي، لأن الشكل الكهلي لا يصيب القميص العضلي الوعائي (فقط يصيب الصلبة والملتحمة).

متلازمة الجفاف Sicca Syndrome:

- ✘ أشيع شكل للإصابة العينية.
- ✘ لا يصفها المريض بجفاف وإنما يشتكى من حكة، والإحساس بوجود رمل.

التهاب الصلبة والتهاب ما فوق الصلبة:

- ✘ يسبب التهاب الصلبة المتكرر عند هؤلاء المرضى ترقق الصلبة فتظهر بلون أزرق بسبب وضوح العنبة تحتها، كما قد تنتقب الصلبة وتتبارز العنبة للخارج.
- ✘ هذه الإصابة ليست نادرة لذلك يجب علاج هؤلاء المرضى بفعالية شديدة، والمرض لديهم غالباً يكون شديداً وغير هاجع.

جدول يوضح الفرق بين التهاب الصلبة والتهاب ما فوق الصلبة:

التهاب الصلبة	التهاب ما فوق الصلبة
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ألم شديد مترافق مع احمرار وحرقة أيضاً. ▪ تكون الإصابة معممة. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ لا يوجد ألم بشكل واضح، نجد احمرار وحرقة بالعين فقط. ▪ يوجد مناطق سليمة من الصلبة عادة.
قد تضرّب الرؤية	لا تتأثر الرؤية أبداً
<ul style="list-style-type: none"> ▪ الإصابة خطيرة وقد تسبب انثقاب الصلبة. ▪ العلاج معقد ويحتاج لمضادات التهاب وحتى مثبطات مناعة في بعض الحالات. 	الحالة بسيطة، وتعالج باستعمال قطرات كورتيزون عادة



الصورة في اليمين: التهاب
ما فوق الصلبة.
الصورة في اليسار: التهاب
الصلبة.

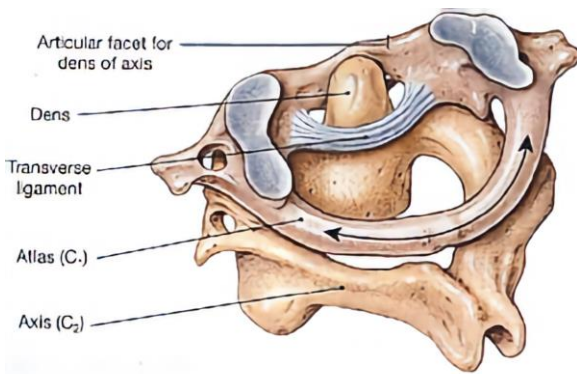
خامساً: الإصابة العصبية

تكون **الإصابة العصبية محيطية** في الداء الروماتويدي¹⁹ وليست مركزية.
قد نجد إصابة عصب حسي متناظر، أو التهاب عصب وحيد متعدد، أو إصابة في المفصل
الفهقي الفانقي.
وسنفضّل بحالتين منهما:

التهاب العصب الوحيد المتعدد:

هي إصابة أكثر من عصب بأماكن متفرقة، مثل إصابة العصب الكعبري الذي يتظاهر بيد
هابطة، أو إصابة الظنبوبي الأمامي الذي يتظاهر بقدم هابطة.
لا يحدث التهاب العصب الوحيد المتعدد إلا في **حالتين وهما السكري والتهاب الأوعية** (الذي
يحدث في سياق أمراض النسيج الضام).

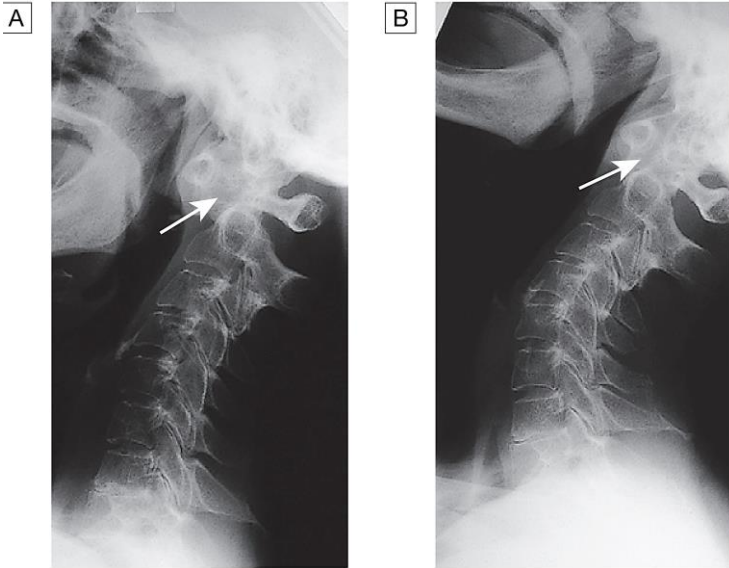
إصابة المفصل الفهقي الفانقي Atlantoaxial Joint:



لا تحدث الإصابة العصبية فقط بسبب إصابة الأعصاب
في سياق المرض.
إنّما تحدث أيضاً عندما يحصل خلع بإصابة المفصل
الفهقي الفانقي.
يقع هذا المفصل بين C1-C2، وبالحالة الطبيعية تكون
الفقرتان على محور واحد والمسافة بينهما لا تتجاوز 3
ملم، وتكون الفقرة الأولى محيطة بالفقرة الثانية (لاحظ أجزاء المفصل على الصورة المجاورة).

¹⁹ وهي نقطة تميزه عن غيره من الأمراض، فالذئبة مثلاً يحدث فيها إصابات عصبية مركزية.

- ✘ عند حدوث خلع في هذا المفصل تتقدم الفهقة (الأطلس C1) نحو الأمام ويبقى الفائق (المحور C2) في مكانه، فيحدث انضغاط للنخاع الرقبي.
- ✘ السبب في حدوث الخلع أن الإصابة في الروماتويد لا تقتصر على المفصل والغشاء الزليل، بل تصاب الأنسجة المحيطة أيضاً من أجرة وأوتار وأربطة مرافقة مما يؤدي إلى ضعف ورخاوة الأربطة المثبتة للمفصل.
- ✘ تتظاهر هذه الإصابة **بخدر ونمل بالأطراف وعلامات النورون العلوي** (ضعف عضلي، اشتداد منعكسات، مستوى حسي، هوفمان، بابنسكي).
- ✘ تعد الإصابة خطيرة ويجب **المعالجة باكراً بشكل إسعافي**²⁰ (تثبيت الرقبة، التداخل الجراحي لتحرير المنطقة المنضغطة) وذلك للوقاية من الاختلاطات²¹.



نلاحظ هنا انضغاط النخاع الرقبي على الصورة الشعاعية.

سادساً: إصابة الكلية

- ✘ لا تصاب الكلية عادة في سياق المرض ذاته وإنما تكون **نتيجة الاختلاطات**²².
- ✘ وتتظاهر الإصابة بأحد شكلين:
 - **في سياق الداء النشواني** بسبب الالتهاب المزمن (فيتظاهر ببيلة بروتينية غزيرة، دون بيلة دموية أو ارتفاع ضغط شرياني).

²⁰ أحد الإسعافات المهمة هي انضغاط النخاع الشوكي في سياق الأمراض المفصلية التي تصيب الرقبة.

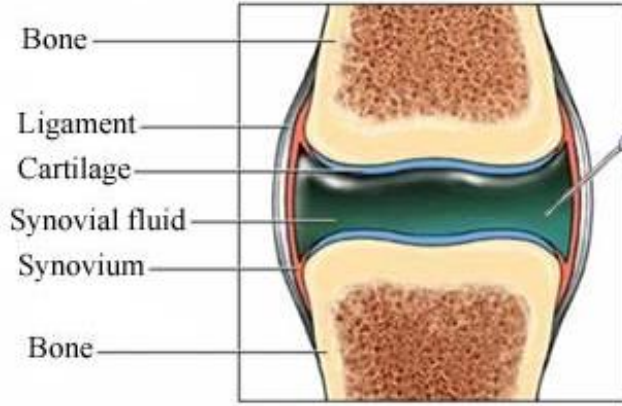
²¹ حيث قد تصل لمرحلة الشلل الرباعي أو اضطراب المصبرات وهنا يكون قد فات الأوان.

²² ذلك عند وجود إصابة مفصلية حديثة مترافقة مع أذية كلوية فهي حكماً ليست روماتويد.

■ التهاب الكلية الخلالي باستعمال المسكنات ومضادات الالتهاب الستيروئيدية²³.

بعد الانتهاء من الحديث عن تظاهرات واختلاطات هذا المرض، سنتحدث عن موضوع يهمنا في سياقها وهو بزل السائل المفصلي ...

بزل السائل المفصلي



⚡ القاعدة الأهم أننا لا نيزل المفصل

لتشخيص الروماتويد فلا يوجد صفة مميّزة له بالتحديد.

⚡ وإنما نيزله بحال وجدنا التهاب مفصل وحيد وذلك لنفي الأسباب المحتملة كالإنتان (القيح) وبلورات النقرس والنزف.

⚡ وسنميّز بين حالتين: الأولى يكون لدينا حالة التهابية فقط، والثانية يكون لدينا حالة إنتانية (التهاب مفصل إنتاني).

الحالة الالتهابية

صفات السائل المبزول في الحالات الالتهابية²⁴:

- ❖ نقص اللزوجة: تتحرى اللزوجة بتقطير السائل من الإبرة وملاحظة لزوجة هذه القطرات، ففي الحالة الطبيعية ينزل السائل بشكل خط لزج.
- ❖ ازدياد الكريات البيض: ترتفع إلى 50-60 ألف كرية بيضاء (الطبيعي لا يتجاوز ألفين).
- ❖ نقص السكر: عادة يقيس الطبيعي نصف سكر الدم أو ثلثي سكر الدم.
- ❖ انخفاض المتممة C3: تنخفض في سائل المفصل (تستهلك محلياً) ولكن تكون سوية في المصل.

²³ حيث يصف الطبيب الأدوية لمدة شهر فيأخذها المريض عشر سنين: 3

²⁴ تذكر أن الروماتويد أحد هذه الحالات الالتهابية.

التهاب المفصل الإنتاني

القصة الوصفية:

- ✘ في حال جاءنا مريض روماتويد يتلقّى المعالجة المناسبة، ووجدنا علامات التهاب مفصل وحيد (ألم وحرارة وتورم) فهو التهاب قيحي حتى يثبت العكس.
- ✘ لأن الأدوية التي يتناولها المريض تتضمن مثبّطات مناعة وهنا يجب أن نبرز المفصل مباشرةً.

عند البزل نقوم بتحري كل من:

- ✘ **عدد الخلايا:** نجد تعداد الكريات البيض أكثر من 100 ألف كرية، معظمها من العدلات.
- ✘ **إجراء زرع للسائل المفصلي** واختبار غرام.
- ✘ **تحري البلّورات:** دائماً يجب تحري البلورات في الإصابة الحادة لأنه من الممكن أن يكون الالتهاب بالبلورات.
- ✘ **السكر:** حيث ينقص السكر في هذه الحالة.

أهميّة البزل في الحالة الإنتانية:



حالة التهاب مفصل وحيد في الركبة اليسرى

- ✘ تأكيد وجود الحالة الإنتانية، حيث يعد البزل هنا جزءاً من العلاج عن طريق **التخلّص من الأنزيمات المفعلة المخربة** الموجودة في السائل الإنتاني.
- ✘ حيث يمكن للكريات البيض أن تسبب التصاقات وحجب وتخرب للنسيج.

ملاحظات هامة:

- ✘ يمكن أن **نبرز المفصل لإراحة المريض** عندما يسبّب له المفصل ألماً شديداً، فنبرله ونحقن ستيروئيدات.

لا يوجد مضادات استقلاب لبزل المفصل إذا كانت اليد خبيرة، لكن في حال وجود التهاب نسيج خلوي فوق المفصل نتجنب الدخول في هذه المنطقة ندخل الإبرة في منطقة سليمة، ويجب استعمال ايكو أو CT عند بزل مفصل الورك لضمان التوجيه والوصول الصحيح.

يقود **الرض** إلى تجمع سائل دموي ضمن المفصل، وهنا **يجب تفريغ الدم لمنع الالتصاقات** وتحدد الحركة، وهذا الأمر ينطبق على الأمراض النزفية أيضاً لكن هنا **لا نبزل المفصل إلا بعد تعديل الاضطراب النزفي**²⁵ لأن تجمع الدم ضمن المفصل يسبب ضغطاً فيوقف النزف، وعند إفراغه دون تصحيح الاضطراب النزفي يزول الضغط فينزف أكثر من ذي قبل.

أرشيف: إذا جاء المريض بإصابة مفصليّة مزمنة غير مترافقة مع ألم واحمرار شديد نشك بالأمراض المزمنة، وفي بلادنا يجب التفكير بالتدرن.

لا يظهر التدرن غالباً بفحص السائل المفصلي لأن إيجابية عصية كوخ قليلة جداً (10-15%)، لذلك عند الشك بالتدرن أو بعدوى مزمنة يجب **أخذ خزعة من الغشاء الزليل**، وحالياً يساعد ال-PCR في هذا الموضوع أيضاً.

سنتحدث الآن لمحة بسيطة عن التهاب المفاصل الشبابي المزمن باعتبار أن هذا الموضوع يهمننا في مادة الأطفال لذلك سنتطرق له ...

التهاب المفاصل المزمن الشبابي

يحدث عند المرضى **دون 16 سنة**، وله عدّة أشكال: الشكل الجهازى، الشكل قليل المفاصل، الشكل عديد المفاصل، وأشكال أخرى.

وستحدث بلمحة بسيطة عن هذه الأشكال ..

الشكل الجهازى (داء ستيل):

يتظاهر **بأعراض جهازية** كالحرارة والطفح وضخامة العقد (يحدث أيضاً التهاب مفاصل، التهاب مصليات، ضخامة كبد وطحال).

يجب نفي جميع الأمراض الإنتانية والورمية قبل تشخيصه.

يعد أكثر شكل تحدث فيه متلازمة تفعيل البالعات²⁶.

²⁵ إذا كانت الحالة ناعور مثلاً ننقل للمريض العامل الثامن أولاً ثم نقوم بالبزل.

²⁶ سنتحدث عنها بعد قليل.

الشكل قليل المفاصل:

✧ يصيب أقل من 5 مفاصل وله شكلان:

الشكل الباكر:

↪ يبدأ بعمر 4-5 سنوات ويصيب الإناث غالباً.

↪ له خصوصية بحال أصاب الإناث وترافق مع أضرار نوى ANA إيجابية فيكون هنالك احتمال عال لحدوث التهاب عنبة غير حاد، أي لا يتظاهر بأعراض تدفع المريض لزيارة الطبيب (حرارة، ألم، احمرار)، وبالتالي يمكن ألا يُكشف المرض حتى يحدث فقدان الرؤية، لذلك يجب أن نفحص العين عند هؤلاء المريضات بشكل روتيني حتى دون وجود أعراض.

الشكل المتأخر:

↪ يبدأ بعمر 11-12 سنة ويصيب الذكور غالباً.

↪ يؤهّب قسم كبير من المصابين لحدوث التهاب الفقار اللاصق، لذلك عند قدوم طفل مصاب بالشكل قليل المفاصل يجب أن نسأله دوماً عن الألم في الظهر.

الشكل عديد المفاصل:

✧ عدد المفاصل المصابة أكثر من 5.

✧ يشبه الشكل الكهلي بحال كان إيجابي المصل.

✧ الإنذار عند سلبي المصل أفضل من إيجابي المصل.

أنواع أخرى:

التهاب المفاصل الممتد، التهاب المفاصل الصدافي الشبابي، اعتلالات المفاصل الفقارية الشبابي.

متلازمة تفعيل البالعات Macrophage Activation Syndrome:

✧ اختلاط مهم وخطير جداً، يحدث في سياق التهاب المفاصل الشبابي بشكل أكبر بكثير من الكهلي.
✧ تقوم البالعات ببلعمة الكريات الحمر فيحدث فقر دم، كما ترتشح البالعات في الأنسجة أيضاً وتحدث نزوف لدى المريض.

✧ تنخفض سرعة التثفل (وقد تبقى طبيعية) بسبب عدم إنتاج الفيبرونوجين من الكبد، فنجد حالة المريض متدهورة جداً وسرعة التثفل غير مرتفعة.

Overview * _ *

- ✍ إن قياس سرعة التثفل والـCRP تستخدم للكشف عن وجود حدث التهابي.
- ✍ الإصابة العينية التي تترافق مع الداء الروماتويدي الكهلي هي جفاف العين.
- ✍ يُستطبّ تنظير الشعريّات في حالة شابة تشكو من ظاهرة رينو منذ أشهر.
- ✍ من صفات فقر الدم في سياق الأمراض المزمنة:
 - حجم الكريات طبيعي أو ناقص قليلاً.
 - الصباغ الطبيعي أو ناقص قليلاً.
 - معتدل الشدّة لا تنخفض فيه قيمة الخضاب عن 9.
 - يتحسنّ الخضاب بعلاج المرض المزمن.
- ✍ عند مريض 6 سنوات مصاب بالتهاب مفاصل الركبتين نشك بروماتويد شبابي، ونطلب له فحص عيني روتيني (بدون وجود شكوى عينية) لنفي التهاب عنبة العين.
- ✍ لا يوجد تظاهرات خارج مفصليّة للريثاني دون وجود RF إيجابي أو ANTI-CCP إيجابي، أي يمكننا القول أنّه في حال الإصابة خارج المفصليّة فإيجابيّة العامل الروماتويدي 100٪.
- ✍ عند مريضة 45 سنة تشكو منذ أشهر من ألم وتورّم في المفاصل بين السلاميّة القريبة مع آلام في الركبتين والمرفقين وصعوبة في الحركة بعد الراحة (أي أعراض داء روماتويدي)، نطلب لها الفحوص المخبريّة التالية:
 - تعداد وصيغة وصفائح.
 - سرعة تثفل أو عيار CRP.
 - وظائف كلية + وظائف كبد.
- ✍ مريضة (40 سنة مثلاً) تشكو من التهاب مفاصل عديد متناظر منذ عدة أشهر، وتبيّن أيضاً إصابتها بالتهاب كبد B مزمن، يمكن لاختبار "إيجابية أضداد CCP" أن يرجّح الإصابة بالداء الروماتويدي على إصابة مفصليّة في سياق التهاب الكبد.
- ✍ إنّ بزل وفحص السائل المفصلي مُشخّص في حالات مثل: نزف المفصل في سياق الناعور، التهاب المفصل الإنتاني، النقرس، التهاب المفصل ببّلورات بيروفوسفات الكلس، ولا يعتبر مشخّصاً في حالة التهاب المفصل الروماتويدي.
- ✍ يمكن أن تشير إيجابية ANA عند مريضة (24 سنة مثلاً) راجعت بشحوب، ثم ازرقاق ثم احمرار في الأصابع عند البرد، إلى وجود مرض بالنسيج الضام.

من صفات الحرارة التي تميّز داء ستيل (الشكل الجهازي) لالتهاب المفاصل الشبابي عن الحرارة في سياق عدوى (خمج، إنتان)، هو أنّ حالة المريض تكون جيّدة بين نوب ارتفاع الحرارة في سياقه.

لدى مصاب بالداء الروماتويدي يعتبر التصلب العصيدي الإكليلي هام في **الوفيات** في هذا المرض، أمّا انصباب التامور فهو **الأشيع**، والتهاب الأوعية فهو **الأخطر**.

الأمراض الروماتيزميّة:²⁷

- تعدّ من أكثر الأمراض شيوعاً.
 - يوجد شكوى روماتيزمية في حوالي نصف مراجعي العيادات الطبيّة.
 - خبرة طلاب الطبّ العمليّة في أمراض الجهاز الحركي أقلّ منها في الأمراض الأخرى.
- يمكن أن يكون الاستجواب والفحص السريري محدوداً (غير شامل) فقط في حالة أنّ صحّة المريض تتدهور بسرعة أثناء الفحص (أي في الحالات الإسعافيّة).

وفي الختام، أسئلة للمراجعة

D	1. أي مما يلي ليس من صفات العقد الروماتويديّة؟ A. ترافق عادة الشكل ايجابي RF. B. اشيع اماكن وجودها الوجه الباسط للمرفقين. C. ترافقه عادة الاصابة الفعالة. D. مؤلمة عادةً.
A	2. مريضة 20 سنة تشكو من اصفرار الأصابع، ثم احمرارها عند التّعرض للبرد والشدّة، الفحص السريري سويّ، تنظير الشعريات سوي، التّشخيص الأكثر احتمالاً مما يلي؟ A. داء رينو. B. متلازمة رينو في سياق ذبّة حماميّة جهازية. C. متلازمة رينو في سياق صلابة جلد. D. المريضة متوهّمة ولا يوجد مشكلة. E. المريضة تستعمل Vit D وهو السبب في الأعراض.
A	3. لدى مريضة سرعة التثفل 48 ملم/سا، CRP 15، العامل الروماتويدي RF ايجابي، وكذلك أضداد CCP، كما أبدت الصورة الشعاعيّة ائتكلات، أيّ من

²⁷ معلومة عامّة وردت في أسئلة السنوات السابقة: 3

	<p>الفحوص التّالية أشارت الى وجود حدث التهابي:</p> <p>A. ارتفاع سرعة التثفل.</p> <p>B. إيجابية العامل الروماتويدي.</p> <p>C. إيجابية CCP.</p> <p>D. الالتهكالات شعاعياً.</p>
C	<p>4. أيّ ممّا يلي غير صحيح بالنّسبة للعامل الروماتويدي وال CCP ؟</p> <p>A. تدل على إصابة أشدّ.</p> <p>B. توجّه لعلاج أكثر هجومية.</p> <p>C. إيجابيتها تشخّص وجود الداء الروماتويدي.</p> <p>D. ال CCP أكثر نوعيّة من RF للداء الروماتويدي.</p> <p>E. ليست إيجابية في كلّ الحالات.</p> <p>(تعليق على اختيار الإجابة السابقة: في سياق التهاب مفاصل عديد أنّ إيجابيتها تشخّص روماتويد، أما بشكل عام لا).</p>
A	<p>5. كل ما يلي صحيح بالنّسبة للالتهكالات الشعاعية في المريضة السابقة ما عدا:</p> <p>A. غيابها ينفي تشخيص الداء الروماتويدي.</p> <p>B. وجودها يدل على إصابة شديدة.</p> <p>C. معظم الالتهكالات تظهر خلال السّنوات الأولى للإصابة.</p> <p>D. وجودها يجعل استعمال العلاجات الأكثر فعالية ضرورياً.</p> <p>E. غائبة في الامراض التي تقلد الداء الروماتويدي سريريا كالثبة والاصابات الفيروسية</p>
C	<p>6. شكت المريضة من ألم صدري أثناء الشهيق العميق، وأبدت صورة الصدر انغلاق الزاوية الضلعية الحاجبية، أيّ مما يدل يشير إلى عدم وجود علاقة بين الشكوى المفصلية والصدريّة:</p> <p>A. ارتفاع شديد في سرعة التثفل.</p> <p>B. ارتفاع شديد في عيار CRP.</p> <p>C. سلبية العامل الروماتويدي.</p> <p>D. سلبية تفاعل السلين.</p> <p>E. سلبية القشع.</p>
C	<p>7. ترتفع سرعة التثفل في كلّ الإصابات التّالية، ما عدا:</p> <p>A. الأمراض الالتهابية</p>

	<p>B. الأمراض الإنتانيّة. C. فقر الدم المنجلي. D. ارتفاع الفاماغلوبين. E. الأورام.</p>
C	<p>8. أي من الفحوصات التالية أكثر نوعيّة في تشخيص التهاب مفاصل عديد + يبوسة صباحية مديدة وتآكلات على صورة اليدين: أرشيف ولكن هام</p> <p>A. RF. B. HLAB27. C. Anti-CCP. D. ANA. E. Anti-DNA.</p> <p>تعليق على اختيار الإجابة السابقة: الصورة السريرية وصفية للروماتويد، وأضداد CCP هي الأكثر نوعيّة في كشفه، أما العامل الرثياني فهو يفيد كمعيار تشخيصي لكنّه ليس الأكثر نوعيّة، أما HLAB27 فيكون في سياق التهاب الفقار اللاصق، وANA + Anti-DNA كلاهما في سياق الذئبة.</p>

دوّن ملاحظاتك:

الداء الروماتويدي 2

د. مهند أبو كرشة

03

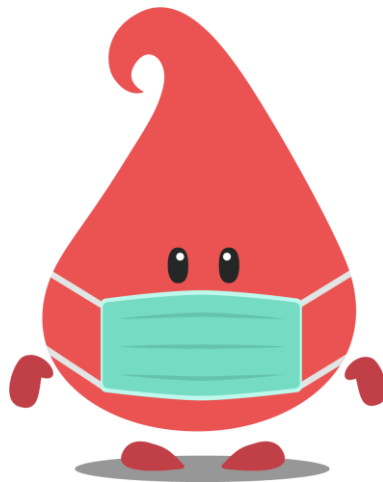


السلام عليكم * *

كنا قد بدأنا معكم في المحاضرة السابقة موضوعنا عن الداء الرثياني، وسنكمل في هذه المحاضرة الغوص في تفاصيل هذا الداء، والذي يُعدّ من أشيع الأمراض الرئوية.. حيث سنتحدّث عن أسبابه وآيته المرضية ونبحر في أصناف علاجاته المختلفة، ونهني محاضرتنا بالحديث عن دور الجراحة في علاج هذا الداء.. باسم العليم نبداً * *

الفهرس:

رقم الصفحة	عنوان الفقرة
2	أسباب الداء الرثياني
5	الآلية المرضية
10	علامات سوء الإنذار
11	العلاج وأهدافه
13	الأصناف الدوائية
24	العلاجات المَهجعة المرض
29	الجراحة في الداء الرثياني
30	أسئلة عُرِضت في المحاضرة
33	Overview * *



نبدأ محاضرتنا بالحديث عن الأسباب المحتملة وراء حدوث الداء الرثياني ..

أسباب وآليات الداء الروماتويدي

كما هو الحال في جميع الأمراض المناعية، يشترك في مسببات الداء الرثياني كل من **العامل الوراثي** (استعداد عند الولادة) و**العوامل المحيطة** (عامل محرّض خارجي "بيئي")؛ ليؤدّي اجتماعهما تبدّلاتٍ في الاستجابة المناعية تُحدِث المرض.

أي عبارة أخرى؛ يولد الإنسان مستعدّاً لإصابة معيّنة، لكن لا تظهر هذه الإصابة إلا إذا توفّرت عوامل في المحيط.

أغلب العوامل الوراثية للأمراض المناعية تتوضع في جزيئات الـ **HLA**، لذلك هناك الكثير من الأمراض المناعية التي تترافق مع نموذج معيّن من الـ **HLA**.
لنصل الآن في هذه العوامل المسبّبة (الاستعداد الوراثي والعوامل البيئية) ..

الاستعداد الوراثي

إنّ أغلب الدراسات التي تدرس الاستعداد الوراثي لمرض ما تكون على التوائم وحيدة البيضة وثنائية البيضة، حيث تدرس نسبة وقوعه في كل منهما.

وقد وجدت الدراسات أنّ معدّلات الإصابة بالداء الرثياني:

- تزداد **8-1 أضعاف** في أقارب المصابين من الدرجة الأولى بالداء الروماتويدي إيجابي المصل (RF إيجابي و/أو CCP إيجابي).

- تزداد **30 ضعف** إذا كان أحد التوائم وحيد البيضة مصاباً.

وبالتالي فإنّ الاستعداد الوراثي حتماً له دور في الإصابة.

سابقاً كان يُعتقد ترافق الداء الرثياني مع عدّة مجموعات من الـ HLA (DR1، DR4، DR8، ..)¹، ولكن وجدت الدراسات الحديثة أنّ جميع هذه المجموعات تتشارك بتسلسل معيّن من

الحموض الأمينية تُطلق عليه اسم **الايبتوب المشترك (SE) Shared Epitope**.

حيث أنّ وجود هذا الإيببتوب يدلّ على وجود استعداد وراثي للداء الرثياني، وفي حال وجوده عند شخص مصاب فهو يمثّل **أحد علامات سوء الإنذار**، ويكون الشخص عندها إيجابي المصل؛ أي يملك الإيببتوب **قيمة تشخيصية وقيمة إنذارية**.

¹ مثلاً في فلسطين DR1، وفي سوريا والهند DR4....

ملاحظات ونتائج عن الإبيتوب المشترك (SE) Shared Epitope:

- كما ذكرنا؛ تمّ اتّهام عدّة مجموعات من HLA بكونها مسؤولة عن الاستعداد الوراثي للإصابة بـ RA سابقاً، وفيما بعد تمّ اكتشاف أنّ جميع الHLAs المتّهمة بإحداث المرض تملك منطقة متشابهة جداً من تسلسل الحموض الأمينية هي **الإبيتوب المشترك**.
- وتقع هذه المنطقة بين الجزء 70-74 الموجود على DRB1.
- وهذا يعني أنّ من يحمل واحداً من تسلسلات الحموض الأمينية (RRRAA - QRRRAA - QKRAA) سيكون لديه الاستعداد الوراثي للإصابة بالمرض.

العوامل البيئية

7. التدخين:

✎ أرسيف: يُعدّ أهمّ العوامل المساهمة بإحداث المرض، والتأثير في الاستجابة للمعالجة.

2. الهرمونات (المؤنثة):

✎ احتمال إصابة النساء 4 أضعاف الرجال (1:4)، لذلك قد يكون للهرمونات الأنثوية دور فيه.

3. عدوى التهاب اللثة بجرثومة *PORPHYROMONAS GINGIVALIS*²:

✎ حيث أنّ وجود أضداد لها في الجسم يدلّ على وجود عامل محيطي مؤهّب للإصابة.

ذكرنا سابقاً في معايير التشخيص أنّه لا بد من وجود التهاب زليل لتشخيص الداء الرثياني، دعونا نتعرّف على هذا الالتهاب نسيجياً.

التهاب الزليل في الداء الروماتويدي نسيجياً

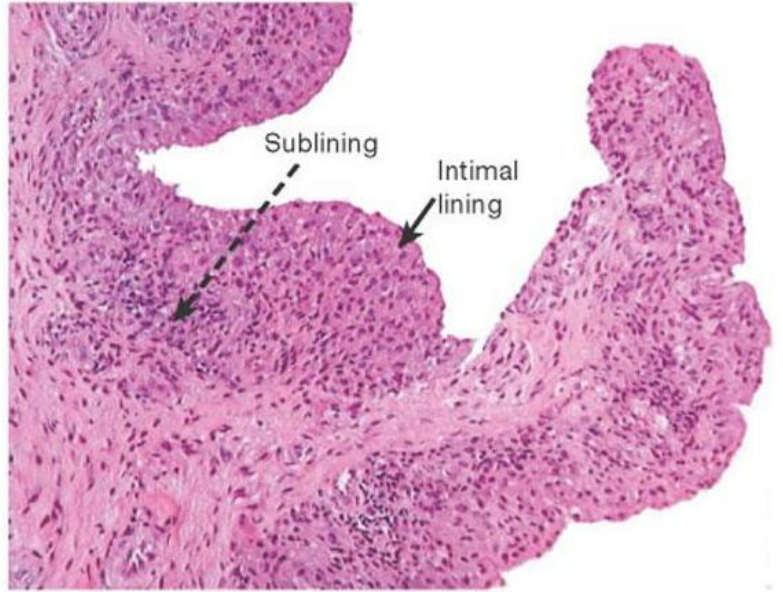
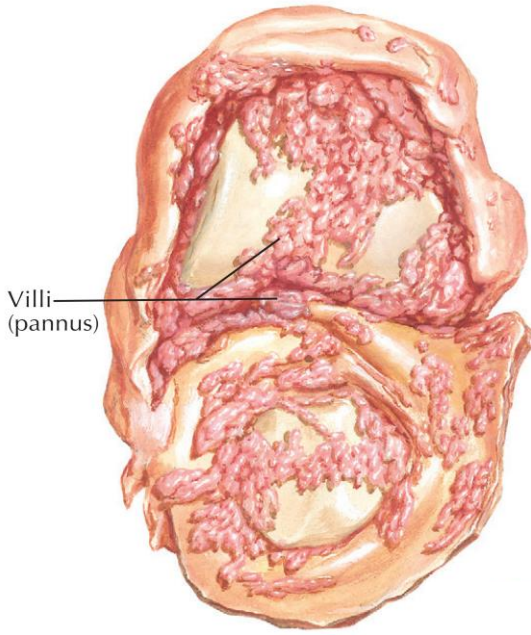
✎ عند الإصابة بالداء الروماتويدي يحدث ما يلي على مستوى الزليل:

- زيادة عدد طبقات البطانة:** حيث يكون الزليل عبارة عن طبقة وحيدة من الخلايا في الحالات الطبيعية.
- ارتشاح الخلايا المناعية في الطبقة تحت البطانية:** الخلايا التائية T والبائية B والقاتلة الطبيعية NK والخلايا التغصنية DC والوحيدات.

² خارجي من الويكيبديا: وحيدات الخلية البورفيرينية اللثوية *Porphyromonas gingivalis* هي جراثيم خيطية، ممرضة ولاهوائية، توجد في تجويف الفم، حيث تتسبب في الإصابة ببعض التهابات دواعم الأسنان، كما تتواجد في القناة العظمية العلوية، السبيل التنفسي، والقولون.

3. **تكاثر بالأوعية:** فبعد أن كان الزليل يحوي على 2-3 أوعية فقط في الحالة الطبيعية؛ فإنّ الأوعية تغزوه عند حدوث التهاب فيه لكي تجلب له خلايا مناعية أكثر. (أرشيف: حيث يؤدي تفعيل المتممة إلى جذب الكريات البيض والخلايا الالتهابية).

4. **تبارز امتدادات واستطالات من الزليل (نتيجة تكاثره) إلى جوف المفصل "كالأصابع":** وتدعى هذه الامتدادات (الأصابع) **بالسَّيْلُ Pannus**؛ حيث تدخل وترتشح هذه الاستطالات بالعضروف والعظم المجاور وتقوم بتخريبه، فهي تشبه الخلايا السرطانية الخبيثة بانتشارها إلى الأنسجة المجاورة (لكنها بالطبع ليست خلايا خبيثة بالتشريح المرضي).



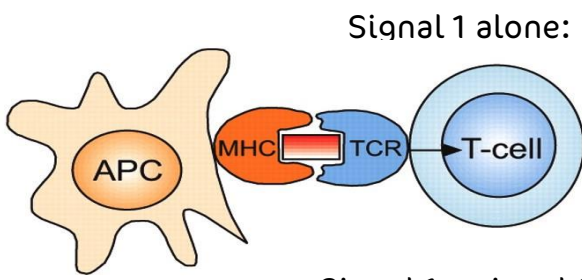
صورة توضّح كيف أنّ الاستطالات (السَّيْلُ Pannus) تنتشر إلى الجوار وتقوم بتخريبه وكأنها خلايا سرطانية.

تُظهر الصورة مقطعاً في البطانة الزليلية الملتهبة؛ لاحظ شكل الاستطالات التي تأخذها (السَّيْلُ) نلاحظ وجود فرط تنسّج مع طبقات متعدّدة من الخلايا "السهم غير المقطّع"، مع وجود طبقات طبيعية بالعمق، كما نلاحظ وجود تراكم للخلايا الوحيدة في الطبقة تحت البطانة "السهم المقطّع".
لمزيد من المعلومات من المقالة اضغط [هنا](#).

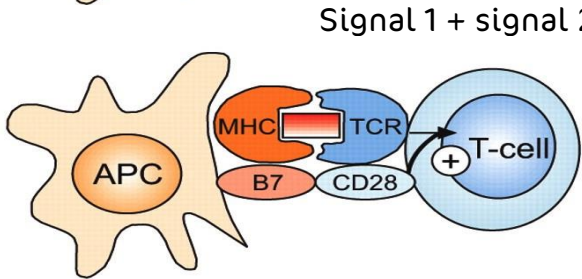


والآن ننتقل للحديث عن الآلية الإمراضية للالتهاب الحاصل..
ولكن قبل الخوض بالآلية، إليكم تذكّرة بسيطة من المحاضرة الأولى:

⚡ في الحالة الطبيعيّة، يتطلّب تفعيل الخلية التائية من الخلية المقدمة للمستضد حدوث إشارتين:



← الإشارة الأولى Signal 1: تتألف من مستضد تقدمه الخلية المُقدِّمة للمستضد APC محمولاً على جزيئات الـ MHC (HLA)، ويرتبط هذا المستضد مع مستقبل الخلية التائية TCR.



← الإشارة الثانية Signal 2 (الإشارة المساعدة): ترتبط جزيئات مساعدة هي CD28 (موجودة على الخلية التائية)، مع الجزيئة B7(1/2) وتسمى أيضاً CD80/86 (موجودة على الخلية المقدمة للمستضد).

الآلية المرضية للالتهاب الحاصل ³Inflammation Pathogenesis

↪ يدخل **مستضد** إلى الجسم لا نعرف تماماً ما هو (من الممكن أن يكون مادة غريبة أو جزء من DNA أحد الجراثيم اللثوية، وفي آخر الدراسات اتهمت الفلورا المعوية الطبيعية ببدء الفعالية...الخ).

↪ تقوم **الخلايا المقدمة للمستضد APC** بالتعرف على هذا المستضد (تتفعل) وتجهزه وتضعه على جزيئة الـ HLA لتقوم بتقديمه للخلية التائية.

↪ يتعرف عليه مستقبل الخلية التائية؛ والتي بدورها -أي التائية- تتفعل بوجود الجزيئات المساعدة.

↪ وكما رأينا سابقاً؛ فإنه وبحسب السيتوكينات الموجودة في الوسط فإن **الخلايا التائية** تتمايز؛ فعند وجود IL12 تتمايز إلى TH1، وعند وجود IL4 تتمايز إلى TH2، ووجود IL6 مع TGFβ يؤدي إلى التمايز إلى TH17، أمّا وجود TGFβ مع مواد أخرى (IL12) فينتج عنه Treg.

↪ إن المسيطر في الداء الرثياني هو **TH1**، وذلك لوجود وفرة من الـ IL12.

↪ وعند تفعيل الخلية التائية، تتكاثر وتصبح قادرة على القيام بواجبها، وتبدأ **بإفراز السيتوكينات** (IFγ، IL-2، TNFα)⁴.

³ هذه الفقرة تحتاج إلى تركيز، لذلك تابعها مع الصورة في الصفحة 7.

⁴ ملاحظة: تقوم هذه السيتوكينات بالتأثير على الخلايا التائية نفسها وعلى خلايا APCs مسببة زيادة عددها، وتساهم أيضاً في تفعيل الخلايا البائية والبالعات (تقوم البالعات بدورها بإفراز IL-1، IL-6، TNF-α التي تساهم بشكل إضافي في العملية الالتهابية).

❖ وبعد تفعيل الخلية التائية أيضاً؛ فإنها تقوم بإرسال إشارات إلى **الخلية البائية** وتعرّف عليها بوجود جزيئات مساعدة (CD40, CD40L) وتقوم بتفعيلها، وبعد تفعيل الخلية البائية:

- إما تتحوّل إلى خلايا ذاكرة.

- أو تتحوّل إلى خلية بلازمية منتجة للأضداد (RF و CCP في الروماتويد)؛ والتي بدورها ترتبط بالمستضدات التي أثارت العملية_ مشكّلةً **معقدّات مناعية Immune Complexes**.

❖ تسبّب هذه المعقدّات **تفعيل المتممة**؛ والتي هي عبارة عن سلال ينتهي بالمعقد المهاجم (C5b C6 C7 C8 C9) الذي يتوضّع على الخلية ويغيّر نفوذية غشائها ويقودها إلى الانحلال والموت.

❖ خلال تفعيل المتممة ستمرّ بعدة جزيئات (سندرسها الفقرة القادمة)؛ ومن هذه الجزيئات **C5a** التي تُعتبر قويّة جداً في جذب الخلايا الالتهابية (اللمفاويات والكريات البيض).

❖ تؤثر هذه **الخلايا الالتهابية مع مجمل السيتوكينات** المُفرزة من مختلف الخلايا أثناء عملية التفعيل على كل من:

- **الخلايا الزليلية** مسببةً تكاثرها.
- على **الخلايا الغضروفية** مسببةً تخریبها.

- على **كاسرات العظم** مسببةً الاثتكالات erosions المُشاهدة في العظم في سياق الرثياني.

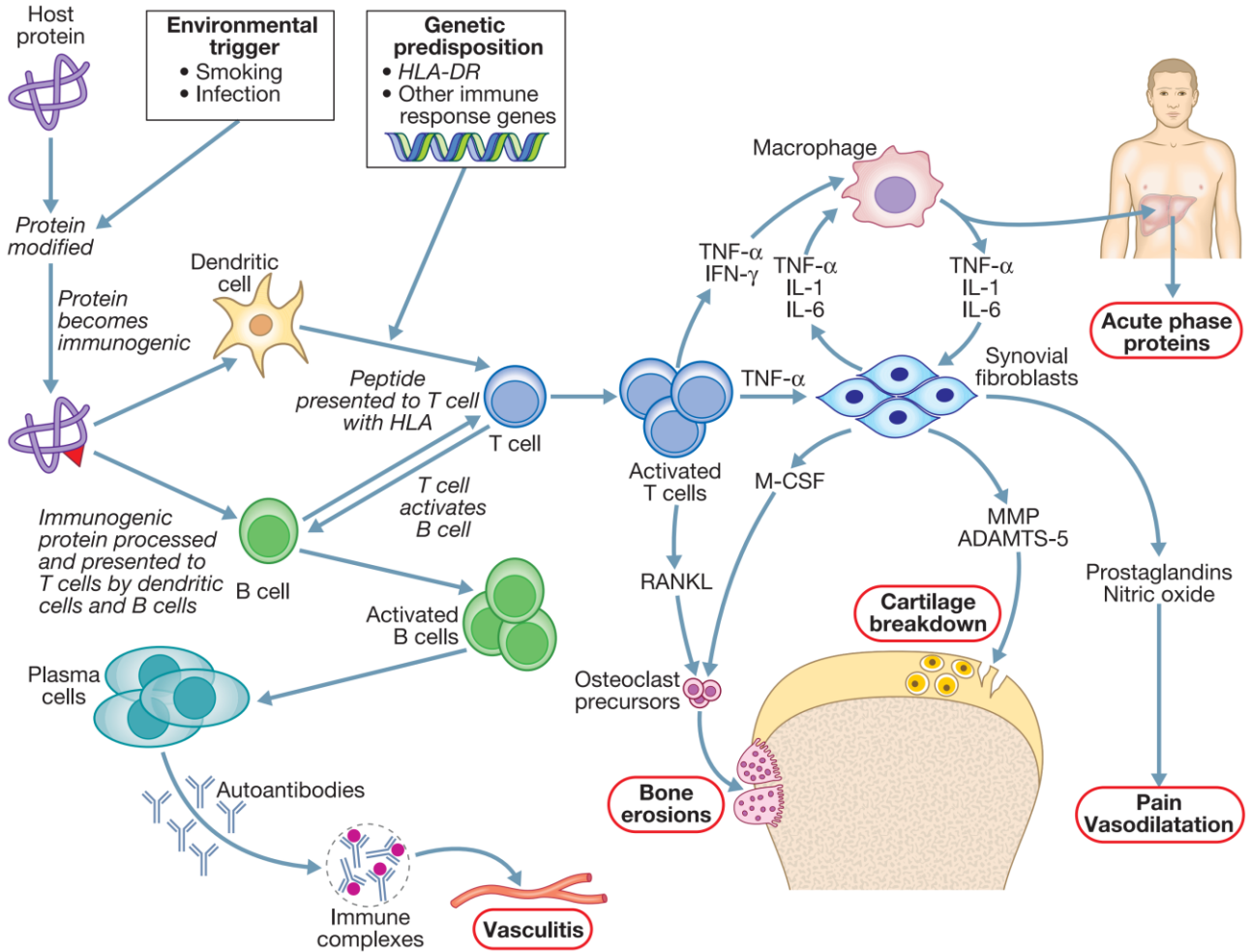
❖ إنّ كل مما سبق يؤدي إلى تفعيل مجموعة من الخمائر الحالة للبروتين تدعى **Metalloproteinase⁵** والتي تقوم بتخريب البروتينات في سائل المفصل والغشاء الزليلي وتؤدي إلى تشكيل **السبيل** المُخرّب للغضروف والعظم.

ملاحظات: ستوضّح أكثر لاحقاً مع دراسة العلاجات



- حالياً ولحسن الحظ يوجد أضعاف لمعظم السيتوكينات السابقة مُستخدمة في العلاج، وتُستخدَم لحصر العملية السابقة عند السيتوكين المُستهدف.
- حيث أنّ كل دواء يتكوّن من أضعاف تجاه سايتوكين معين أو جزيئة وحيدة.
- وبالرغم من أنّ المنطق يخبرنا بأن نقوم بحصر كافة المراحل سويةً ومعاكسة أكثر من سيتوكين بنفس الوقت؛ ولكن لوحظ عند استعمالها مجتمعةً (أي أضعاف لأكثر من سيتوكين بنفس الوقت) حدوث عدّة أضعاف انتهازية في الجسم وقد تصل للموت.
- لذلك فإنّه حالياً يتم اللجوء لأحد الأدوية بشكل منفصل (ضد IL1 أو ضد IL6 أو ضد Tnfα أو ضد أحد الجزيئات المساعدة)؛ ولم يتمّ لحد الآن اكتشاف أي دواء سليم قادر على حصر أكثر من جزيء (أو سيتوكين) بنفس الوقت.

⁵ ورد في الأرشيف أنّها تنتج عن نبط خاص من Fibroblast-like cells ناتج بدوره عن الخلايا الزليلية.



صورة ترسيمية من مرجع الدافيدسون توضح الآلية المرضية الالتهابية للداء الرثياني بالتفصيل، وبالخطوات المذكورة السابقة.

المتمة: تابع الشرح مع الصفحة التالية

كما نعلم، تتفعل المتمة بواسطة ثلاثة طرق مختلفة، تنتهي جميعها **بتفعيل C3b**⁶:

← **السيبل الكلاسيكي:** C1 ثم C2 ثم C4.

← **تفعيل سيبل الليكتين الرابط للمانوز:** يبدأ من C2 و C4.

← **تفعيل السيبل البديل:** يبدأ مباشرةً من C3.

بعد **تفعيل C3** تنشط وتصبح C3a و C3b وتقوم بدورها بتفعيل وشرط C5 إلى C5a و C5b

ويستمر الشلال C6، C7، C8، C9؛ حيث **يتشكل المعقد المهاجم**⁷ (C5b C6 C7 C8 C9).

أرشيف: يبقى كل من C3A و C5A اللذان لا يدخلان في تركيب المعقد المهاجم، ويقومان بجذب

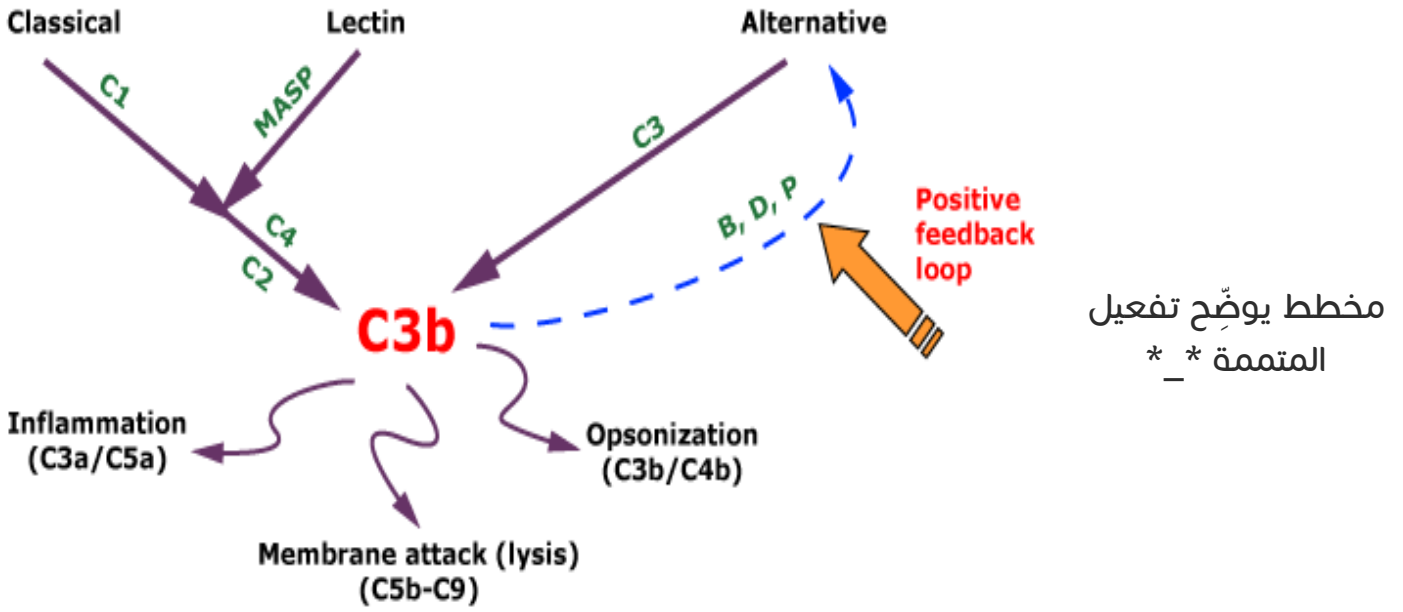
الكريات البيض إلى مكان الالتهاب، ويفرزان خمائر تقوم بتخريب النسيج الطبيعي والمرضي

ويقومان بطهاية المعقدات المناعية الموجودة.

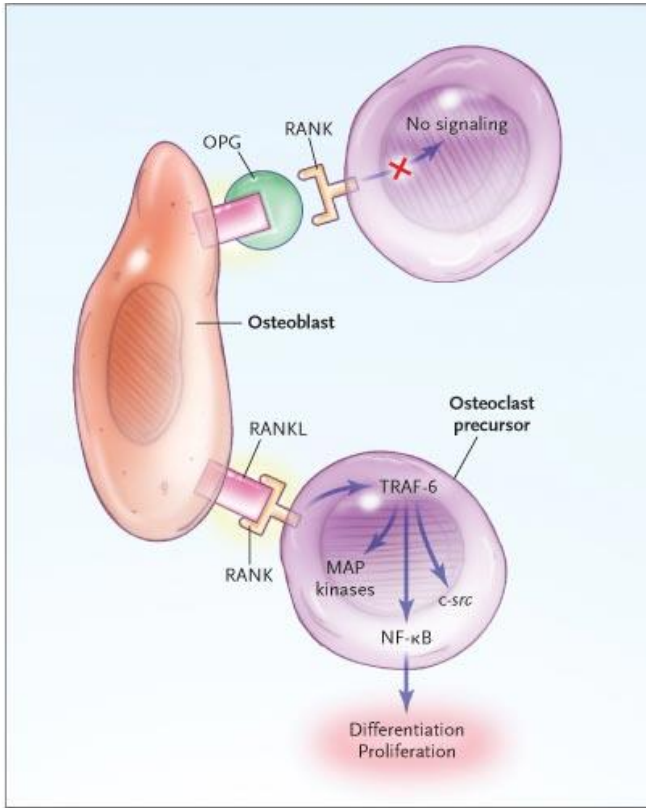
⁶ تفصيل كل سبيل من الأرشيف (وهو على كل حال مقتضب).

⁷ أرشيف: المعقد الحال للغشاء Membrane attack complex، وقد تحدثنا عنه في الفقرة السابقة.

عوز المتممة هو أحد الأسباب الجينية المؤهبة للذئبة الحمامية الجهازية.



تخرّب العظم بكاسرات العظم



بالحالة الطبيعية؛ حتى تتفعل كاسرات العظم فهي بحاجة لمساعدة من بانيات العظم، ويتم ذلك كالتالي:

← تكون الخلايا الكاسرة للعظم بحالة غير فعّالة.
 ← حتى تتفعل لا بد من ارتباط جزيئة RANK على الخلايا الكاسرة مع جزيئة RANKL على الخلايا البانية للعظم.

← في الحالة الطبيعية يوجد بروتين اسمه Osteoprotegrin (OPG) يرتبط بجزيئة RANKL ويمنع تفعيل الكاسرات.

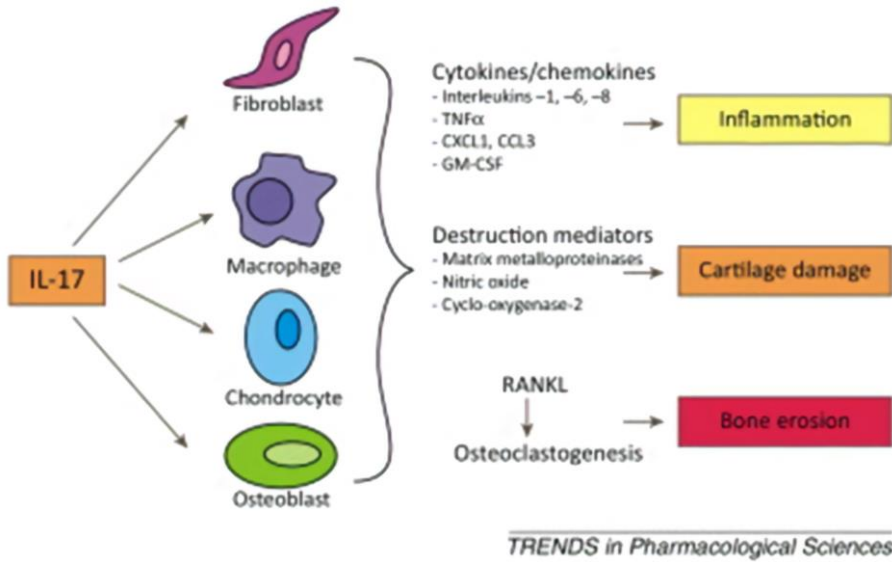
← عند مرضى RA يوجد نقص ببروتين OPG
 تفعيل زائد لكاسرات العظم ← ارتشاف العظم وتأكله.

← يتم حالياً تصنيع بروتين OPG على شكل دواء يُعطى فموياً لمرضى RA لمعاكسة هذه الآلية المرضية المخزبة للعظم.

تفعيل عديدات النوى | سلايدات وأرشيف

- تلتهم البلاعم وعديدات النوى هذه الجزيئات والمعقدات المناعية المتشكلة بالروماتويد، ممّا يفعّل عديدات النوى (التي يتم جذبها بواسطة C3a, C5a) والذي يقود إلى:
 - ← **تحرير الأنظيمات اليحلولية** (اليستاز- كولاجيناز- البروتياز المحايدة).
 - ← **ظهور مُشتقات أوكسيجينية** متوسطة فعّالة مثل فوق أكسيد الأوكسجين.
 - ← هذه المواد **تُخرّب الأنسجة المجاورة وتهيئها لفعل البروتياز**، وقد يكون ذلك بإشباع مثبّطات البروتياز.

آخر ما توصل إليه العلم في آليات الداء الروماتويدي (TH17)



- في التسعينات تمّ اكتشاف الإنترلوكين 17 واستمرّ العلماء بالبحث عن الخلية التي تفرزها حتى اكتشاف **T-Helper-17 (TH17)**؛ وبعد الأبحاث تبين أنّ لهذه الخلية أهمية كبيرة في إحداث الداء الروماتويدي.
- ← **أدوار خلية TH17 في الداء الروماتويدي:**

- ← لها دور كبير في **تفعيل الخلية البائية**.
- ← **إعطاء IL-6**؛ وهو وسيط التهابي هام، إضافةً إلى عدد من السيتوكينات الأخرى التي تساهم في إحداث العملية الالتهابية.
- ← كما تقوم **بتفعيل RANK L** مؤديةً لتآكل العظم.
- ← ومن هنا جاءت أهمية استعمال أضداد IL-17 في علاج الداء الروماتويدي؛ حيث تكون تراكيزه المصلية عالية جداً في الدم المحيطي والغشاء الزليل.

سلايدات: كُشفت CCR6+ Th17 في الزليل عام 2013 وكذلك تركيز IL-17.

والآن نتقل للتكلّم قليلاً عن علامات سوء الإنذار للداء الرثياني..

علامات سوء الإنذار

⚡ البدء المخاتل قبل سن 30:

- حيث أن البدء الحاد⁸ أفضل إنذاراً من البدء المخاتل (لأنّ البدء المخاتل يؤخّر من وصول المريض للطبيب، ويؤخّر الاستجابة للمعالجة أُرشيف).
- والمريض المصاب في عمر مبكّر لديه فترة طويلة لتتخرّب المفاصل لديه ← إنذاره أسوأ أُرشيف.
- ⚡ عدد المفاصل المصابة: إذا كان أكثر من 10 فهو علامة على سوء الإنذار.
- ⚡ الجنس الأنثوي.
- ⚡ المظاهر خارج المفصليّة.
- ⚡ شدّة فقر الدم (لا يستجيب للعلاج)، وزيادة الصفيحات ← تدلان على وجود التهاب شديد لا يمكن السيطرة عليه.
- ⚡ ارتفاع عيار العامل الرثياني وأضداد CCP.
- ⚡ ارتفاع عيار ال-CRP.
- ⚡ HLA-DRB1*04/04 ← منطقة الإبيتوب المشترك المؤهّبة وراثياً.
- ⚡ ظهور التآكلات على الأشعة.

ملاحظات:

- ✍ تكمن أهميّة عوامل سوء الإنذار في أنّ وجودها عند المريض يدفعنا للمعالجة التقليدية لمدّة 3 أشهر على الأكثر، فإن لم نسيطر خلالها على المرض سنذهب باتجاه المعالجة الحيوية.
- ✍ بينما من الممكن أن نستمرّ بالعلاج لمدّة 6 أشهر عند غياب عوامل الإنذار⁹، وأن نزيد من جرعات الأدوية.... وذلك قبل الانتقال للمعالجة الحيوية.
- ✍ كلّما اجتمع عند مريض الداء الرثياني عوامل أكثر من العوامل السابقة؛ يكون إنذار المرض أسوأ ونكون بحاجة أكبر إلى المعالجة الهجومية.

بعد أن تكلمنا عن أسباب الداء الرثياني وفصلنا في آليته، سننتقل للإبحار في تفاصيل علاجه *_*



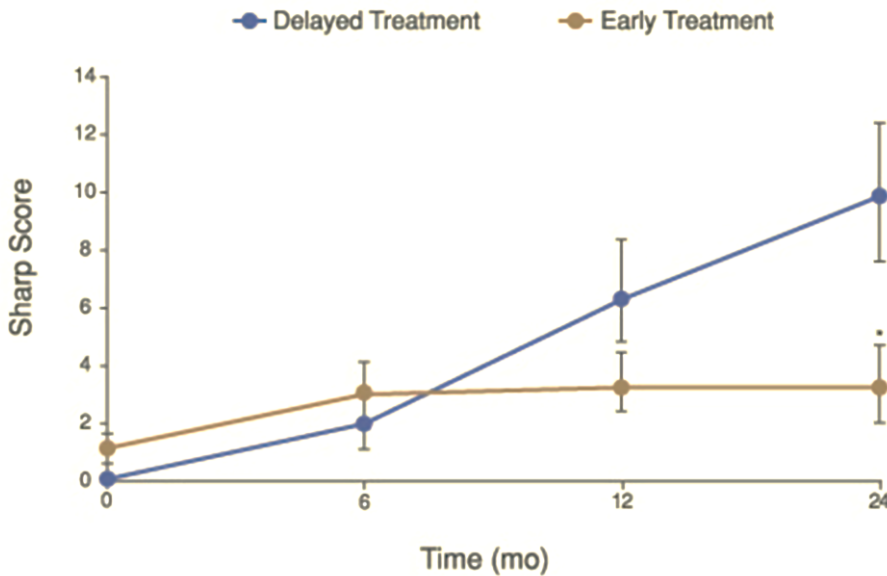
⁸ مثلاً أتى المريض منذ البداية بـ 10 مفاصل مطابة وحمي وتعب....
⁹ سنّخ هذه الفكرة في فقرة المعالجة.

علاج الداء الرئوي

بدايةً سنتكلم عن الأهداف المرجوة للمعالجة..

أهداف المعالجة

- ❖ إن معالجة الداء الرئوي قد تغيرت تغييراً شاملاً في السنوات الأخيرة؛ حيث أصبحت **تجاه هدف معين Targeted**.
- ❖ وإن الهدف الأول للمعالجة هو **الشفاء (الهجوع التام) أو أفة قليلة الفعالية**، وليس هدفنا تسكين الألم فقط، والغاية من ذلك هو وقف تخرب المفصل الحاصل نتيجة الالتهاب المزمن وليس فقط المعالجة العرضية¹⁰.
- ❖ يجب علينا القيام **بضبط الفعالية الالتهابية ضبطاً شديداً**؛ وحتى نستطيع القيام بذلك يجب أن تكون المعالجة **ياكراً**، فكلما بدأنا العلاج بشكل باكر كلما كانت النتائج أفضل، بالمقابل فإنه إذا تأخرت المعالجة عن السنة الأولى فإن النتائج تكون سيئة.
- ❖ أرشيف: يجب ضبط المعالجة بشكل حازم؛ حيث يتم بدايةً استخدام معالجة هجومية لتحقيق حالة من الهجوع ثم تهدف المعالجة لاحقاً للمحافظة على استقرار المريض.



*P < 0.05 compared with delayed treatment group.

يوضّح المخطّط جانباً مدى تدهور الحالة مع الزمن بين مجموعة من المرضى بدؤوا العلاج باكراً (اللون البني) ومجموعة أخرى تأخرت نسبياً بالمعالجة (الأزرق).
نلاحظ أن هذه الفئة الثانية تعاني من تدهور أسرع رغم تناولها نفس المعالجة الدوائية، ولكن ذلك نتج عن التأخر في بدء المعالجة، ومن هنا تبرز أهمية المعالجة الباكراً. توضيح: Sharp score يُستخدم لقياس التغيرات الشعاعية عند المرضى المصابين بالروماتويد

¹⁰ فعندما كانت المعالجات هي مسكّنة للألم فقط؛ كانت تحصل لدى جميع المرضى تشوّهات مفصليّة (كشكل عنق الوزة...)، بينما عندما أصبحت المعالجة بهدف هجوع المرض لم نعد نرى تلك الأشكال إلا ما ندر.

تقييم هجوع المرض ومشعر الـ DAS

❖ يتم تقييم السيطرة على فعالية المرض وهجوعه من خلال معايير دولية مُعتمَدة؛ ومنها مشعر

DAS 28 (Disease activity score)

❖ يتم من خلال هذا المشعر دراسة عدد من المفاصل (28 مفصل¹¹) من حيث حالتها السريرية (مؤلّمة؟ متورّمة؟ ... الخ)، ويُضاف إليه قيمة سرعة التثفل ESR وCRP أيضاً.

❖ بالخلاصة يتم دراسة كل هذه المعطيات بطرق معينة وإعطاء قيمة نهائية للـ DAS 28 ليتمّ من خلالها تقييم درجة هجوع المرض كالتالي:

▪ $DAS < 2.6 \Leftarrow$ المريض هاجع¹².

▪ لحد 3.2 \Leftarrow المريض قليل الفعالية.

▪ أكثر من 3.2 \Leftarrow فعالية متوسّطة.

▪ وأكثر من 5 تقريباً \Leftarrow فعالية شديدة.

❖ هذا التقييم يجب أن يجرى في الأشهر الستة الأولى للإصابة لأخذ القرار حول استعمال الأدوية البيولوجية (الحيوية) أو الاكتفاء بالأدوية المُستخدمة.

❖ إن هذا المشعر موضوعي وموثق وعالمي؛ فأينما ذهب المريض سيفهم الطبيب حالته من خلال هذا المشعر (مثلاً: أرسلت إلى طبيب في أوروبا أو أمريكا أن الـ DAS 28 لدى المريض أقل من 2.6، فإنّه سيعرف تلقائياً أنّ المريض بحالة هجوع).

❖ وهناك معادلة خاصة لحساب DAS 28 مع سرعة التثفل ESR وCRP: (المعادلة للاطلاع)

$$DAS28 = 0.56 \times \sqrt{(\text{tender joints})} + 0.28 \times \sqrt{(\text{swollen joints})} + 0.014 \times \text{global activity score} + 0.70 \times \ln(\text{ESR})$$

❖ يتم أيضاً تقييم الـ VAS (visual analogue scale) كجزء من مشعر الـ DAS، وذلك من خلال ميزان مُرقّم من 0 إلى 10؛ حيث نطلب من المريض أن يضع علامة من 10 يصف بها الألم في

¹¹ الكتفين (2) والمرفقين (2) والرسغين (2) والركبتين (2) ومفاصل أطباع اليدين (السنعية السلامية (10)، وبين السلاميات القريبة (10)).

¹² ذكر الدكتور بأنّ شرط الهجوع هو أن تكون المفاصل الـ 28 جميعها غير مؤلّمة وغير متورّمة، و ESR طبيعية وCRP طبيعية؛ ولكن في حال حسبنا DAS 28 وكانت أقل من 2.6 فإننا نعتبر الحالة هاجعة، وعندما يزيد DAS 28 عن 2.6 فإنّ المرض يكون فعّال.

كل مفصل؛ فمثلاً يضع علامة 0 عند عدم وجود أي ألم، و5 عندما تكون الآلام متوسطة، و2 للآلام الخفيفة، و8-9 للآلام الشديدة....

DAS28 Calculator v1.1-beta

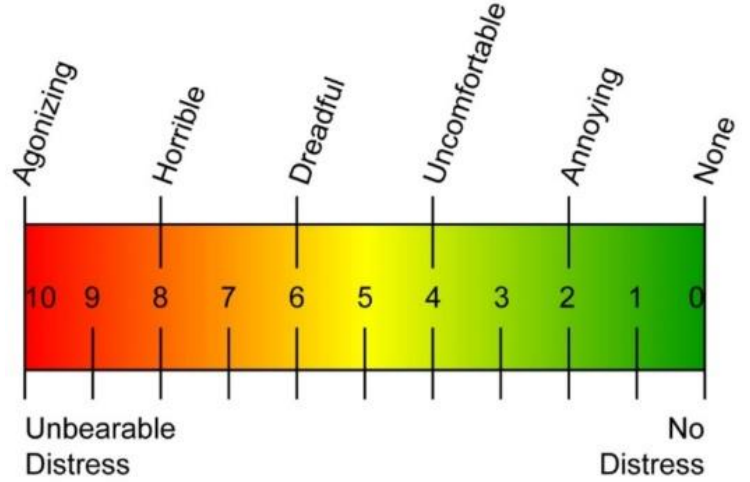
by Alfons & Michiel

Clinical variable	Value
tender joint count (0-28)	28
swollen joint count (0-28)	28
ESR (mm/hr)	100
VAS general health patient (mm)	100
CRP mg/liter	

Low Activity (2.6-3.2)

Moderate Activity (>3.2 - 5.1)

Severe Activity (>5.1)



Task _____

Date _____ Start _____ End _____

جدول ورد في السلايدات يوضِّح في الأعلى قيم عناصر مشعر DAS، وإلى الأسفل منه تصنيف المرض بحسب قيمة المشعر.

يوضِّح الشكل في الأعلى الVAS، لاحظ أن علامة 0 تمثِّل غياب الألم، بالمقابل تمثِّل العلامة 10 الآلام غير المحتملة

ملاحظة: هناك calculators جاهزة لحساب معادلة DAS 28 تُباع في الأسواق، وهناك مواقع على النت تقوم بتأمينها أيضاً كهذا الموقع:

<https://www.rheumakit.com/en/calculators/das28>

بعد أن تكلمنا عن هدف المعالجة وتقييم الهجوم، نتقل لتكلم عن أصناف العلاجات الممكنة للداء الرثياني وصفاتها..

الأصناف الدوائية الأساسية في علاج الداء الرثياني

❖ تتكوّن من:

1. أدوية مُهَجِّعة للمرض.
2. أدوية مساعدة، والتي تضمّ:
 - مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs.
 - الستيرويدات.

نبدأ بالعلاج عادةً بالأدوية المساعدة _ وبشكل أساسي بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية_ وذلك عندما يكون التشخيص غير مؤكّد والعلامات غير واضحة بشكل جيّد... ونستهلّ حديثنا بالتفصيل عنها...

مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDs

على الرغم من قيامها بتحسين الأعراض الالتهابية، وتسكين الألم، وتخفيض الحرارة؛ إلا أنها لا **تغيّر من سير المرض**، وبالتالي فهي ليست علاج نوعي ونهائي للداء الروماتويدي بحد ذاته، وإنما هي **داعمة** للعلاج ومخفّفة للأعراض، ونستخدمها بالترافق مع الأدوية الأخرى.

وبالتالي لا تُستعمل هذه الأدوية لوحدها إلا في المراحل الأولى (خلال 4-6 أسابيع وحتى 12 أسبوع قبل تأكيد التشخيص وظهور علامات المرض الواضحة، وهي أيضاً مدّة كافية لشفاء الالتهابات الحادّة غير الرثيانية "فيروسية مثلاً")، وعند الوصول للتشخيص النهائي يتمّ إشراكها مع الأدوية الأخرى.

تختلف الاستجابة لها من مريض لآخر؛ هام فمثلاً إذا لم يتحسن المريض على أحد الأدوية، يمكن أن يستفيد على دواء آخر من نفس الزمرة، وإذا لم يفلح أيضاً نلجأ إلى دواء آخر، وهكذا¹³.
تحتاج أدوية NSAIDs إلى **5-3 أضعاف** عمر النصف حتى تصل إلى مستويات علاجية في الدم.

ملاحظة هامة:

- من الهام معرفة عمر النصف لكل نوع من الأدوية التي نعطيها للمريض؛ فالـ **Peroxycam** على سبيل المثال عمر النصف له طويل = 60 ساعة تقريباً، وحتى يصل للمستويات العلاجية يحتاج لـ 3-5 أضعاف هذا العمر كما ذكرنا؛ أي 300 ساعة تقريباً، وبالتالي يحتاج لعدّة أيام كي يظهر تأثيره عند المريض، لذلك لا نعطيه في الشكايات الحادّة (التهاب مفصل حادّ، ألم ظهر حادّ، رقبة مشكولة: 3...) لأنّ المريض عندها يحتاج إلى دواء سريع التأثير ليخفّف ألمه¹⁴، بالمقابل يمكن أن يُعطى لمريض مزمن لتأقلمه مع الألم لفترة طويلة.

¹³ فهناك مرضى يتحسنون على الإيبوروفين، وآخرون على الإندوميثاسين، وغيرهم على الديكلوفيناك... لذلك بمجرد إعطاء دواء للمريض لفترة كافية لحصول استتباب دوائي ولم يتحسن المريض فعلياً أن نغيّره لدواء آخر (ولا نعتبر أنّ المريض لن يتحسن على جميع الأدوية).

¹⁴ ملاحظة: الأدوية سريعة التأثير كالبروفين، الديكلوفيناك، والإندوميثاسين تبدأ تأثيرها وتخفّف الأعراض بسرعة، لذلك من المفضّل أن تكون هي الخيار الأول عند مريض ذو شكاية حادة.

آلية عمل الـNSAIDs:

✧ نتذكر سبيل حمض الأراشيدونيك بشكل بسيط:

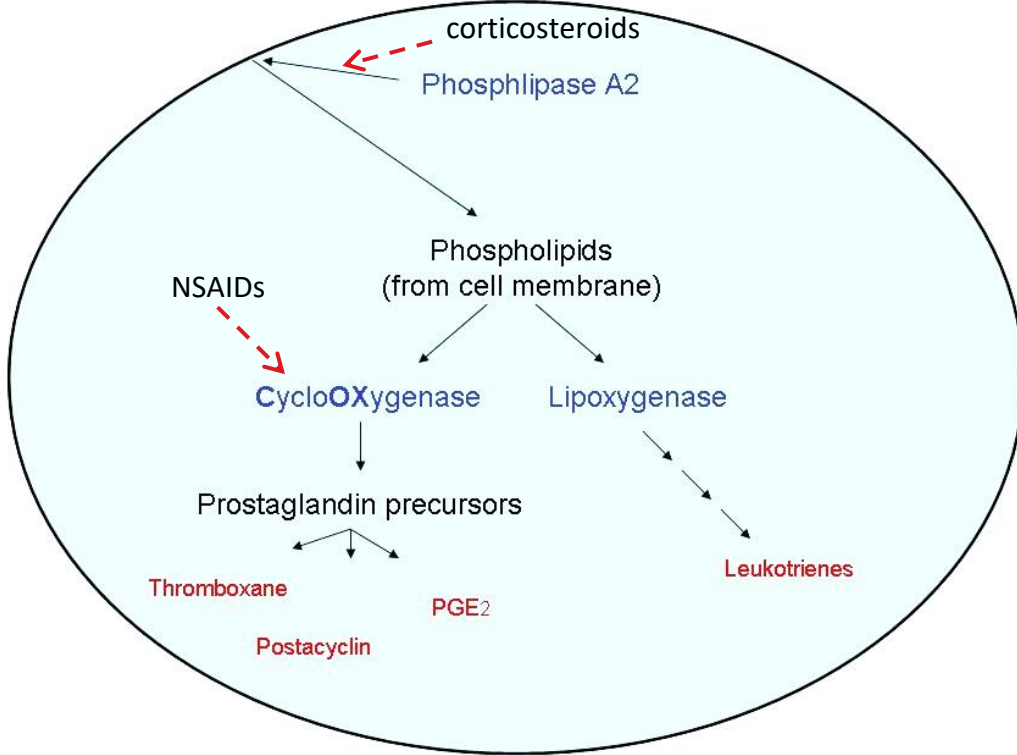
يستقلب إنزيم الـ **Phospholipase A2** الفوسفوليبيدات الموجودة في غشاء الخلية لينتج حمض الأراشيدونيك الذي يسلك أحد طريقين:

▪ سبيل اصطناع البروستاغلاندينات عن طريق إنزيمات **Cyclooxygenase (COX)**؛ وينتج البروستاغلاندين E2 (PGE2)، Prostacyclin (موسِّع وعائي)، Thromboxane (الذي نعاكسه بالأسبرين¹⁵).

▪ سبيل اصطناع اللوكوترينات عن طريق إنزيم **Lipoxygenase**، والذي ينتج عنه اللوكوترينات والتي تعدّ أقوى السيتوكينات الالتهابية.

✧ إن جميع الـ NSAIDs المتوفرة حالياً هي **مثبّطات لخميرة الـ Cyclooxygenase**، وهدفها الأساسي هو تثبيط إنتاج البروستاغلاندينات لمعاكسة آثارها الالتهابية.

✧ صنّعت أدوية مضادة للوكوترينات (أي تثبّط الـ Lipoxygenase)؛ لكنها سُحبت جميعها من الأسواق نتيجة تأثيراتها الجانبية (بالرغم من فعاليتها).



مخطّط يوضّح سبيل حمض الأراشيدونيك



¹⁵ ملاحظة: يختلف تأثير الـ NSAIDs في تثبيط إنتاج الـ Thromboxane أو الـ Prostacyclin حسب الجرعة: فالأسبرين مثلاً بجرعاته الصغيرة (81 ملغ) يثبّط إنتاج الثرومبوكسان دون التأثير على البروستاسايكلين بشكل كبير مما يعطيه الخاصية المضادة لتجمع الصفائح بالجرعات الصغيرة (تذكر أن الثرومبوكسان له دور في التخثر)، بينما بالجرعات الكبيرة تزول الانتقائية فيعمل كمضاد التهاب بشكل كامل، ومن هنا نرى أهمية معرفة الجرعات الدوائية.

التأثيرات الجانبية لـNSAIDs:

✧ إن من الهام جداً معرفة التأثيرات الجانبية لـNSAIDs؛ فهي لا يقتصر استعمالها على الأمراض المفصلية، وإنّما تستعمل في طيف واسع من الأمراض (عسرة طمث، تهديد بالإجهاض "أسبرين"...)، حتى أنها تعتبر أكثر الأدوية مبيعاً في العالم.

✧ تتشابه التأثيرات الجانبية لمعظم مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية، وتتضمن:

1. تأثيرات هضمية:

← كل الـNSAIDs تسبب تأثيرات هضمية سيئة:

← ألم معدي، التهاب معدة نزفي.

← تفعيل قرحات هاجعة أو نزفها أو إحداث قرحات جديدة؛ لذلك يجب تجنب إعطائها للمرضى

المصابين بالقرحة، فهي أصلاً ليست علاج أساسي ويمكن استبدالها بأدوية أخرى.

← وقد أجريت دراسات على ملايين المرضى، ووُجد أن حوالي 7٪ من المرضى الذين يستعملون

الـNSAIDs قد طوّروا إصابة خطيرة في الجهاز الهضمي (نزف بحاجة لنقل دم بالمشفى، انثقاب

معدة...)، وبالرغم من أنها ليست بالنسبة الكبيرة إلا أنها تبقى مهمة ويجب أخذها بالحسبان.

← لذلك إذا عانى أي مريض يتناول الـNSAIDs من "دوخة" عند الوقوف، فإننا يجب أن نأخذ الأمر

على محمل الجد ونفكر بحدوث نزف سبب **هبوط ضغط انتصابي**، وبالتالي يجب علينا القيام

بالفحوصات المطلوبة لنفي العلامات التي تدلّ على نزف هضمي (مسّ شرجي لنفي وجود براز

أسود، حساب سرعة القلب لنفي وجود تسرع قلبي، حساب الخضاب لنفي انخفاضه...).

2. تحريض نوبة ربو عند المصابين بالربو أو المستعدين للإصابة:

← خاصة المرضى الذين لديهم بوليبيات أنفية أو التهاب أنف تحسسي أو وجود قصة عائلية لربو...

← فلا يُفضّل استعمال الـNSAIDs عندهم.

3. تمنع التصاق الصفيحات:

← أرسيف: تؤثر على **وظيفة الصفيحات وليس على عددها** ← مما قد يحرض النزوف.

← وبالتالي يجب تجنب استعمالها عند الأشخاص الذين لديهم عيوب نزفية، أو الأشخاص

المقبّلين على جراحة.

4. التهاب كبد دوائي:

← حيث ترفع أحياناً خمائر الكبد؛ لذا يستطبّ إجراء فحوصات لخمائر الكبد كل فترة.

5. حبس الماء والملح:

- ↩ **ترفع الضغط**¹⁶ (أرشيف: وتسيء لقصور القلب الأيمن).
- ↩ لذلك يجب تجنب إعطائها لمرضى الضغط أو مرضى قصور القلب غير المسيطر عليه.

6. إصابة كلوية:

- ↩ إذ يمكن أن تنتج عن الاستعمال المديد لها (كالتهاب كلية خلالي، وقد تقود إلى قصور كلوي).

أي خلاصة..

- يجب علينا مراقبة المرضى المُعالَجين بالNSAIDs والتأكد من عدم حدوث أي من التأثيرات الجانبية السابقة لديهم.
- وإن وجود هذه التأثيرات الجانبية العديدة لا يشكّل مانعاً لاستخدام هذه الأدوية، ولكن من الواجب التعامل معها بحذر، ومن الجدير بالذكر أن معظم هذه التأثيرات تتراجع إذا كُشِفَت بسرعة وتمّ إيقاف الدواء باكراً. أرشيف
- وبالرغم من أن جميع الNSAIDs قد تسبب التأثيرات الجانبية السابقة؛ إلا أن هناك تفاوت في التأثيرات بين دواء وآخر، حيث أن بعض الأدوية قد تسبب أثراً أكثر من غيرها؛ فمثلاً نسبة التهاب الكبد الدوائي الذي يسببه الديكلوفيناك هي أكبر بكثير من باقي الNSAIDs.

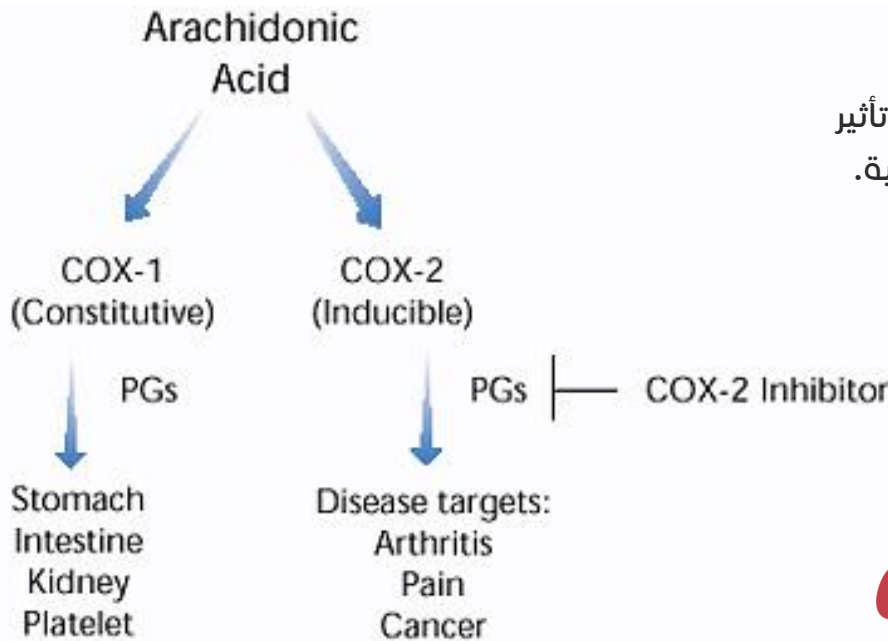
مثبطات COX-2:

- ✘ على الرغم من أن الNSAIDs تثبّط الالتهاب في الجسم، لكنها بنفس الوقت تقوم بتثبيط مواد هامة لحماية الجسم؛ وهذا التثبيط هو المسؤول عن التأثيرات الجانبية السابقة.
- ✘ وفي محاولة لتجنب هذه التأثيرات الجانبية -خصوصاً الهضمية منها- والتي يكون بعضها خطيراً، فقد تمّت دراسة إنزيمات الCyclooxygenase (COX) بشكل أفضل ووُجِدَ أن لها نوعين: تابع مع صورة الصفحة التالية
- **COX1**: وظيفتها مهمة **لاستتباب الجسم**، فهي موجودة في المعدة ومخاطبتها والأمعاء والكلية والصفائح وتقوم بحمايتهم، وبالتالي فإن تثبيطها هو الذي يؤدي إلى معظم الأعراض الجانبية للNSAIDs.
- **COX2**: وهي تتحرّض بشكل أساسي عند حدوث **الالتهاب**.

¹⁶ حتّى عند الأشخاص السليمين (غير المعايين بالضغط)، لذلك يجب مراقبة الضغط عند جميع الأشخاص الذين يتناولون الNSAIDs.

- ✘ لذلك تمّ تصنيع أدوية لتثبيط الـ COX2 **بشكل انتقائي**؛ مما يؤمّن الخواص المضادة للالتهاب ويقلّل من التأثيرات الجانبية الناجمة عن تثبيط COX1.
- ✘ وحققت هذه الأدوية بالفعل نجاحاً، لكنها **أغلى ثمناً** بكثير من الـ NSAIDs التقليدية.
- ✘ وبالرغم من أنّ التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية _خصوصاً الهضمية_ قليلة جداً بالمقارنة مع الـ NSAID التقليدية؛ لكنها **ليست معدومة** (أرشييف: مثلاً قد تسبّب قرحات هضمية، لكن ليس بنفس التواتر).
- ✘ كما وجدت الدراسات أنّ بعض أدوية مثبّطات الـ COX2 الانتقائية (coxibs) **تؤهّب لإصابات قلبية وعائية**؛ وذلك عند المرضى الذي **يعانون أصلاً** من إصابات قلبية وعائية.
- ✘ لذلك إذا كان لدينا مريض عانى من احتشاء سابق؛ فإننا لا نعطيه هذه الأدوية، فبالرغم من أنّ الـ NSAIDs التقليدية لها تأثيرات هضمية؛ إلا أنّها أسلم عند مرضى القلب.

نتيجة: يجب أن نُحسّن اختيار الدواء حسب المريض الذي نعالجه؛ ولذلك يجب تجنب إعطاء دواء لمريض لا نعرف حالته بشكل جيد؛ إذ يجب أن نقوم قبل وصف الدواء بفحص عام للمريض (قلب، ضغط، مفاصل، التاريخ المرضي...).



يوضّح المخطّط جانباً مكان تأثير مثبّطات الـ COX-2 الانتقائية.



إذا لم يتحسن المريض على الـ NSAIDs بعد 2-3 أسابيع¹⁷؛ ننتقل إلى أدوية مساعدة أخرى؛ وهي الستيروئيدات والتي سنقوم بالحديث عنها بالتفصيل..

¹⁷ المريض الذي يأتينا بالتهاب مفصل حقيقي يجب أن يراجعنا بعد شهر من العلاج (وليس بعد 6 أشهر)؛ لأننا من الممكن أن نحتاج إلى تغيير الدواء أو إضافة ثاني وحتى ثالث حتى نستطيع السيطرة على المرض خلال 3 أشهر (خصوصاً عند وجود علامات على سوء الإنذار).

الستيروئيدات

- **مضادات التهاب فعّالة**، فهي أقوى مضادات الالتهاب؛ حيث بالعودة إلى مخطّط الصفحة 15 نجد أنها تقوم بتثبيط **خميرة الفوسفوليباز A2**؛ وبالتالي فإنها تثبّط كلا الطريقتين (الطريق الذي تعمل عليه إنزيمات ال-COX، والطريق الذي يعمل عليه إنزيم ال-Lipoxygenase)؛ بالمقابل كانت ال-NSAIDs تعمل فقط على أنزيمات ال-COX.
- لذلك فإنّ الستيروئيدات أشدّ تأثيراً من ال-NSAIDs؛ وتستخدم في حال عدم الاستجابة لل-NSAIDs في الالتهابات الشديدة.
- **أرشيف:** وقد تستعمل بعض الحالات الاستثنائية لتحقيق **ضبط سريع للحالة الالتهابية** في حال كان وضع المريض لا يسمح بالتعطل عن عمل ما مثلاً.
- وبالرغم ممّا سبق؛ فإنّ الستيروئيدات تبقى أيضاً مجرد مضادات التهاب؛ وليست علاج نوعي للروماتويد، فهي لا تعالج المفصل؛ وإنما تخفّف الأعراض الالتهابية.
- وبشكل عام فهي تستعمل عادة **بالإصابات خارج المفصليّة** (التهاب أوعية روماتويدي، انصباب جنب أو تأمور، انحلال دموي... الخ)، وبحالات **الألم والعجز الشديدين**.
- في الإصابة المفصليّة؛ هناك دلائل على أنّ **المقادير الصغيرة من الستيروئيدات** (5-7.5 ملغ/يوم¹⁸) **في بدء الإصابة** تؤخّر ترقّي الإصابة الشعاعية الانتكالية.
- أمّا في الإصابة خارج المفصليّة (انصباب جنب، انصباب تأمور، تليف رئوي...)؛ فإننا نستعمل مقادير أكبر من الستيروئيدات.

إذاً: تعتمد جرعة الستيروئيدات المعطاة على الحالة؛ ففي الإصابة المفصليّة تكون الجرعات قليلة (7.5 ملغ)، بينما في الإصابات خارج المفصليّة فهي تتراوح 0.5-1 ملغ/كغ؛ وذلك حسب خطورة الإصابة على حياة المريض.

- عندما تكون الإصابات **شديدة جداً ومهدّدة للحياة**¹⁹ (التهاب الأوعية الرثياني، التهاب حنجرة..) تستعمل الستيروئيدات **بجرعات وريدية كبيرة** متقطّعة (15 ملغ/كغ²⁰ ميتيل بريدنيزولون/يوم لمدة 3 أيام)؛ حيث يستقرّ بعدها الوضع ونعود للمعالجة التقليدية.

¹⁸ بشكل عام أقل من 10 ملغ/يوم، أي لا نستخدم جرعات كبيرة من الستيروئيدات في الإصابة المفصليّة.

¹⁹ نادر في حالة الروماتويد.

²⁰ تقريباً 1000 ملغ.

✍ إن الستيروئيدات مفيدة جداً كحقن موضعي في مفصل²¹ أو محفظة أو وتر ملتهب، (الاستعمال الموضعي هنا أفضل من الاستعمال الجهازى لتجنب التأثيرات الجانبية غير المرغوبة أرسيف).

التأثيرات غير المرغوبة للستيروئيدات:

✍ بالرغم من فائدة الستيروئيدات في تخفيف الالتهاب والألم؛ إلا أن استعمالها بجرعات كافية ولفترة كافية يؤدي إلى حصول تأثيرات غير مرغوبة؛ وتتضمن ما يلي:

- الشعرانية والعد.
- الوجه البدرى (بيفكرو الواحد صحن: ٧).
- تشققات Striae أرجوانية: عريضة (عادةً < 2 سم) أرجوانية اللون، وتختلف عن تشققات البدانة التي تكون بيضاء اللون وأقل عرضاً منها بكثير.²²



تُظهر الصور المجاورة التأثيرات الجانبية غير المرغوبة للستيروئيدات، (من اليمين إلى اليسار) في الأعلى الشعرانية والتشققات الأرجوانية، وفي الأسفل العد والوجه البدرى.



²¹ عند إصابة مفصل أو مفصلين مثلاً؛ حيث نقوم بالحقن ضمن المفصل المصاب؛ إذ يكون الامتصاص قليل.

²² لا يظهر هذا التأثير عند الاستخدام المراقب الحكيم للستيروئيدات في الداء الروماتويدي تحديداً، وإنما فقط عند المرضى الذين يستخدمونها بشكل عشوائي ولفترة مديدة دون مراجعة الطبيب، أما عند مرضى التهابات الأوعية فإننا نقبل بوجود هذه التأثيرات الجانبية لأن الموت هو البديل في حال عدم استعمالها بجرعات كبيرة.

✧ إن التأثيرات السابقة هي تأثيرات جمالية وهي التي يُلاحظها المرضى (ومن هنا تأتي أهميتها عندهم)؛ إلا أنه ليس لها خطورة مهمّة، بينما التأثيرات الأخطر هي التالية:

- **عدم تحمل السكر:** المرضى الذين لديهم قصة عائلية للسكري أو عوامل خطورة للإصابة بالسكري يجب أن نتجنب إعطاءهم الستيروئيدات خوفاً من إصابتهم بالسكري الصريح.
- **الهشاشة الوعائية:** الستيروئيدات حالة للبروتينات Proteolytic ← تزول البروتينات الداعمة لجدر الأوعية ويصبح الجلد رقيقاً ← يصبح النزف وحدوث الكدمات سهلاً مع أقل رض ← نشاهد بقع نزفية زرقاء اللون على جلد المرضى.
- **حبس الماء والملح:** كما الـNSAIDs؛ حيث أنها تسبب رفع الضغط والإساءة لقصور القلب.
- **وهن وتخلخل العظام.**
- **الضعف العضلي:** بالاستعمال المديد أو بالجرعات الكبيرة، ومشكلة هذا الاختلاط هو أنه في كثير من الأحيان لا يتراجع بعد إيقاف الدواء، ولذلك يجب علينا تجنب هذا الاختلاط؛ وبمجرد مشاهدته يجب تخفيف الجرعات أو استبدالها بدواء آخر.
- **النخرة العقيمة بالعظام:** سنفصل بها..

النخرة العقيمة بالعظام:

- ⇨ هي من الاختلالات **الخطيرة على المفصل**؛ فهي غير عكوسة ولا تتراجع عند حدوثها، حيث يحدث احتشاء في رأس العظم.
- ⇨ تحدث غالباً باستعمال المقادير الكبيرة للستيروئيدات.
- ⇨ هناك استعداد له عند بعض الناس أكثر من غيرهم، إذ قد يحصل هذا الاختلاط بالاستعمال القليل للستيروئيدات (شهرين في سياق ربو مثلاً).
- ⇨ المفصل الأكثر شيوعاً هو مفصل الورك، حيث تكون النخرة غالباً عند **رأس الفخذ**، ولكن هذا لا ينفي إمكانية إصابة رأس أي عظم آخر موجود عند سطح مفصلي.
- ⇨ يجب وضع المريض بحالة **راحة مطلقة** عند التشخيص في الأسابيع الأولى، وذلك لزيادة فرصة الحفاظ على المفصل وعدم حدوث انخماص وبالتالي عدم الحاجة للعمل الجراحي وتبديل المفصل فيما بعد.
- ⇨ **في المرحلة الباكرة:**

- قد لا تكون الشكاية تحوي سوى **بعض الألم وعرج** عند إصابة الورك أو الركبة.
- بالأسابيع الأولى من الإصابة **لا تظهر أي علامات شعاعية** على الصورة الشعاعية البسيطة.

- لكن قد تُكشَف التبدّلات الباكرة **بالرنين المغناطيسي** بملاحظة **اختلاف الإشارة** بين رأس الفخذ في الطرفين؛ فإذا لم نَفكّر بهذا الاختلاط ونطلب رنين منذ البداية فإنه من الممكن ألا نستطيع تشخيصه.
- فكما ذكرنا؛ في حال الكشف المبكّر قد يكون هناك فرصة **لتدارك الأمر وحماية المفصل** من التخرّب.
- وبشكل عام وُجِد أنّ تخفيف الحمل عن المفصل هنا يمكن أن يساهم في إبطاء تطور الآفة.

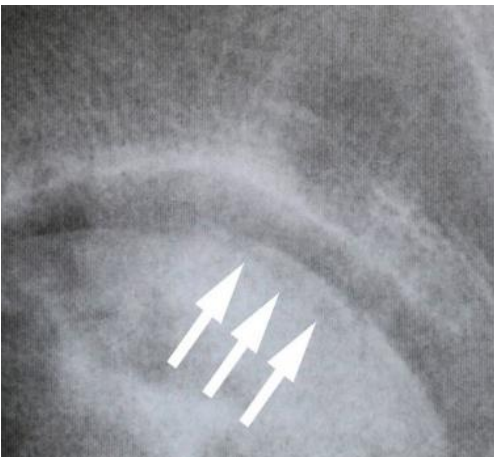
إذا... عند أي شعور بألم في الورك عند مريض يتناول الستيروئيدات يجب علينا أن نفكّر بهذه الحالة ونطلب من المريض الراحة ريثما نقوم بالتأكّد من التشخيص ونفي وجود نخرة عقيمة (عن طريق الرنين المغناطيسي كونه من الممكن أن يكشف التبدّلات الباكرة كما رأينا).

↩ في المراحل اللاحقة:

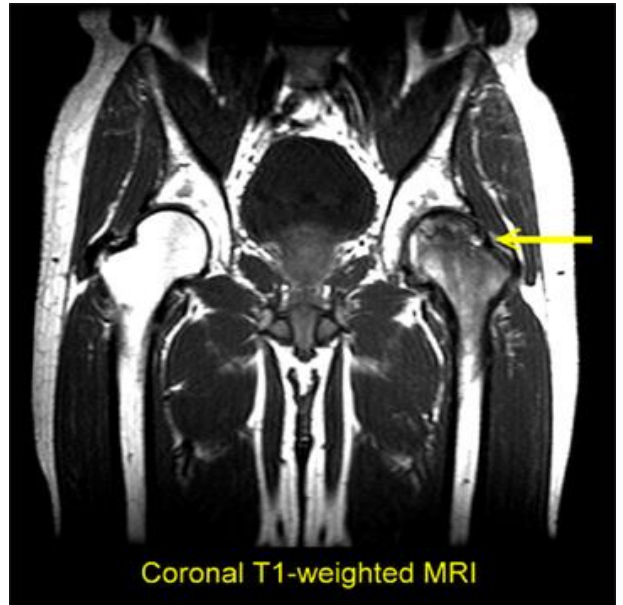
- يظهر بعد ذلك **هلال ناقص الكثافة في رأس الفخذ** يظهر على الصورة الشعاعية.
- ثم قد تتطوّر الإصابة إلى انخماص وتنكّس رأس الفخذ.
- بعد الوصول لهذه المرحلة، **لا يعود هناك إمكانية للمعالجة** وتتطوّر غالباً لتخرّب المفصل كاملاً، ونكون بحاجة لتبديل المفصل.



صورة شعاعية
تُظهر علامات
موجّهة لنخرة
رأس فخذ
عقيمة.



صورة شعاعية
مُكبّرة تُظهر
علامات موجّهة
لنخرة رأس فخذ
عقيمة.



صورة رنين مغناطيسي تُظهر
تبدّل (زيادة) في الإشارة في
منطقة رأس الفخذ توجّهنا لنخرة
رأس فخذ عقيمة.

بعض التأثيرات الجانبية الأقل شيوعاً لاستعمال الستيروئيدات:

- ↪ **الزرق والساد:** خاصة عند المستعدين وراثياً ← يجب أن نسأل عن قصة عائلية.
- ↪ **الورم الدماغى الكاذب** (ارتفاع التوتر القحفي السليم).

قياس الكثافة العظمية قبل البدء العلاج بالستيروئيدات:

- ✧ يُجرى للمرضى ذوي عوامل خطورة لحدوث **تخلخل عظام** وننوي علاجهم بالستيروئيدات (قصة عائلية "كسر فخذ لدى الأم مثلاً"، تقدّم بالسن، تناول التروكسين...)، ولا يُجرى للمرضى غير المؤهّبين (كالشباب صغار السن).
- ✧ يُجرى للعمود الفقري وعنق الفخذ. أرفيف
- ✧ يعطينا قيمتين هما T Score و Z Score:

:T SCORE

- ↪ يقارن الكثافة العظمية الحالية للمريض مع الكثافة العظمية الطبيعية **في سن الشباب** (30 سنة تقريباً) من نفس الجنس والعرق.
- ↪ **تعتبر الكثافة العظمية منخفضة** (أي يوجد نقص بالكثافة العظمية) إذا كان T score بين **1- و 2.5** انحراف معياري.

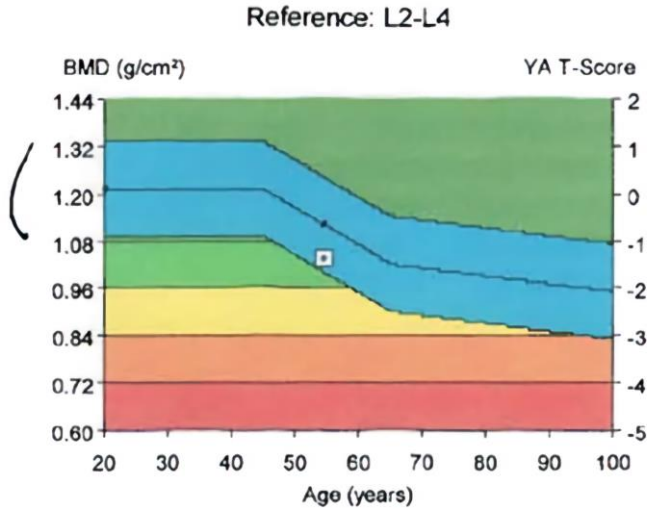
- ↪ في حين إذا كانت الكثافة العظمية **أقل من -2.5** انحراف معياري فنكون أمام **تخلخل عظام**.

:Z SCORE

- ↪ يقارن الكثافة العظمية الحالية للمريض مع الكثافة للأشخاص الطبيعيين من **نفس العمر**.
- ↪ عندما يكون الـ Z SCORE أقل من -2 انحراف معياري يجب البحث عن الأسباب الثانوية لنقص الكثافة (أي وهن العظام ليس ناتج عن تقدّم بالسن أو سن الضهي مثلاً، بل هناك سبب مرضي).

ملاحظات:

- إنَّ قياس الكثافة العظمية هي أحد الطرق _ وليس الطريقة الوحيدة _ لكشف وجود تآهب لتخلخل العظام، وبالتالي إعطاء أدوية تمنع حدوث التخلخل (كالبيسفوسفونات والأليندرونات) للمرضى المؤهّبين عند معالجتهم بالستيروئيدات.
- أمّا بالنسبة للكلس وفيتامين د فيتم إعطاءهم لأبي مريض يحتاج للعلاج بالستيروئيدات لأكثر من 3 أشهر (سواءً كان مؤهّباً للتخلخل أم لا).



Region	¹ BMD (g/cm ²)	² Young-Adult T-Score	³ Age-Matched Z-Score
L2-L4	1.037	-1.4	-0.7

مخطّط يمثّل مخطّط قياس الكثافة العظمية.. الخط الأفقي يمثّل متغيّر العمر، والخط العمودي الأيسر يمثّل الكثافة المعدنية للعظم BMD، والأيمن يمثّل T SCORE، الحالة الطبيعية هي المنطقة الزرقاء.. لاحظ كيف أن BMD ينخفض بشكل طبيعي مع التقدّم بالعمر، وهو أعلى ما يكون بعمر 20-45 سنة كلّما انخفض المشعر للأسفل (تحت المنطقة الزرقاء) انخفضت الكثافة العظمية وزادت الحالة سوءاً.. وفي المنطقة الحمراء يصبح خطر الكسور مرتفعاً (يرجى العودة لملف pdf). ولمعلومات أكثر عد إلى مقرر الغدية V:

نكون الآن قد أنهينا من العلاجات المسكّنة.. ومنتقل للحديث عن العلاجات المهيّجة...
العلاجات المهيّجة للمرض

Disease Modifying Anti-Rheumatoid Drugs (DMARDs)

تستعمل هذه الأدوية في المصابين **بداء روماتويدي مُؤكّد** (إيجابي أو سلبي المصل) بعد فشل الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية في تثبيط الأعراض والعلامات الالتهابية خلال 6-8 أسابيع الأولى.

حيث أنّ الانتظار لـ 6 أسابيع ريثما يتأكّد تشخيص الروماتويد²³ والاقتصار فيها على الأدوية المسكّنة (كال-NSAID والستيروئيدات) **لا يؤثّر سلباً**.

أرشيف: ولا يجوز أبداً استخدام الأدوية المسبّبة لهجوع المرض **إلا بعد التأكد 100% من تشخيص الروماتويد**؛ أي ليس مجرد ألم بمفاصل اليدين والقدمين، وإنما يلزم وجود التهاب مفاصل تنطبق عليه معايير التشخيص.

لكن بالمقابل؛ يجب أن تستعمل الأدوية المهيّجة **قبل حدوث التخرّب المفصلي وتخرّب العظم** لفعاليتها المانعة للتخرّب في المرضى الذين يستجيبون لها، وبهدف الهجوع، حيث يجب الانتباه أنّ التخرّب المفصلي لا يمكن عكسه بعد حدوثه؛ ومن الصعوبة عودة العظم لشكله الطبيعي بعد تخرّبه.

²³ فهذه المدّة كافية لشفاء الإصابات العابرة كالحفّات الراشحة...

وما سبق لا يعني أننا سنقوم بإيقاف ال-NSAID والستيروئيدات؛ وإنما نضيف عليها الأدوية المَهْجِعة للمرض²⁴، وعند هجوع المرض نوقف الستيروئيدات أولاً، ونتبعها بإيقاف ال-NSAID. وتضم العلاجات المَهْجِعة للمرض كل مما يلي:

1. **الميتوتريكسات:** كل مريض لديه داء رثياني يجب أن يأخذ ميتوتريكسات؛ فهو **الدواء الأساسي**، ويُعطى في أمراض المفاصل **كجرعة وحيدة أسبوعية** (0.3 ملغ/كغ) عند الكهول، ومن الممكن أن تصل إلى (0.5 _ 1 ملغ/كغ) عند الأطفال²⁵.
2. **مضادات الملاريا:** كالهيدروكسي كلوروكين؛ وتُعطى مع الميتوتريكسات أو لوحدها، (أرشيف: تُعطى بجرعة 3.5-5.5 ملغ/كغ على جرعة أو اثنتين يومياً).
3. **السلازوبيرين (السلفاسالازين):** يُعطى بجرعة 2-3 غ/اليوم، ويُستخدم أيضاً في علاج التهاب الكولون القرصي وداء كرون.
4. **الوفلوناميد.**
5. **مثبّطات المناعة الأخرى (أزاثيوبيرين - سيكلوفوسفاميد - سيكلوسبورين):** تُستعمل عند عدم القدرة على استعمال الأنواع السابقة (لتحسّس أو عدم تحمل أو تأثير جانبي)، لكن تأثيرها أقل بكثير من الأدوية الأربعة الأولى.
6. **المعالجات الحيوية (أضداد السيتوكينات):** والتي _ كما ذكرنا _ تُستخدم في حال فشل السيطرة على المرض بعد 3 أشهر من العلاج مع وجود عوامل سوء إنذار، ومن الممكن أن نتظر لحد الـ6 أشهر عند غياب هذه العوامل قبل أن نلجأ لهذه المعالجات.

التأثيرات الجانبية غير المرغوبة لكل أدوية ال-DMARDs

- ✎ بالرغم من أنّ هذه الأدوية مفيدة في تثبيط المرض وإيقاف الالتهاب؛ إلا أنّ هناك العديد من التأثيرات غير المرغوبة التي يمكن أن تسببها والتي يجب الانتباه لها، وتشمل:
- **تثبيط نقوي:** معظم هذه الأدوية تسبب تثبيط للنقي كونها مثبّطات للمناعة.
 - **تليف الكبد:** يسببه الميتوتريكسات (استقلابه الأساسي كبدي) والفلوناميد.

²⁴ ملاحظة: الأدوية المهجعة تحتاج فترة لتؤدّي مفعولها؛ فالميتوتريكسات والكلوروكين مثلاً يحتاجان (عدّة أسابيع-3 أشهر) حتى يبدؤوا بالتأثير؛ لذلك نبقى المريض على الأدوية السابقة ريثما تبدأ الأدوية المهجعة فعاليتها، وقد تستمرّ المشاركة بعد ذلك أيضاً، وهذا سبب أيضاً للانتظار 3-6 شهور قبل الانتقال للمعالجة الحيوية كما رأينا وسنرى.

²⁵ ملاحظة: إنّ جرعة الميتوتريكسات _ عموماً _ من الممكن أن تصل إلى 25 ملغ/أسبوع، لكنّه عندما تتجاوز الجرعة 20 ملغ فإنّ الامتصاص الفموي يصبح سيء؛ لذلك تتّجه للحقن تحت الجلد عندما تكون الجرعة عالية.

- **الإنتانات العادية والانتهازية:** (باستثناء الكلوروكين والسلفاسالازين أرفيف)، ولكن ذلك غير شائع.
- **خبثات مستقبلية:**²⁶ باستثناء الميتوتركسات.
- **تأثيرات جلدية (تصبغات، تساقط شعر)، إصابة (اعتلال) الشبكية:** يسببهما الكلوروكين، لذلك يجب فحص العيون الدوري كل 6 أشهر عند استخدامه.
- **التشوهات الجنينية:** تسببها كل الأدوية المثبطة للمناعة (الميتوتركسات واللفلوناميد والسيكلوفوسفاميد ومثبطات المناعة الأخرى)؛ لذلك لا تُستخدم هذه الأدوية أثناء الحمل، كما يجب إيقافهما قبل الإخصاب بشهرين إلى ثلاثة أشهر، ويُستثنى منها **الأزاثيوبرين والسيكلوسبورين**؛ فهما يعدّان **آماناً أثناء الحمل**، ويُسمح باستخدامهما عند الحاجة.

إذاً.. عندما نقوم بإعطاء المريض الميتوتريكسات _مثلاً_ نقوم بفحص خمائر الكبد بشكل روتيني لنفي حدوث تليف كبد، وبإجراء فحوص دم دورية (خضاب، بيض، صفيحات) لنفي حدوث تثييط نقوي، وإذا عانى المريض من أعراض إنتان (كارتراف الحرارة...) نقوم بالبحث عن إنتان...

لنتقل الآن للتفصيل قليلاً في المعالجات الحيوية..

المعالجات الحيوية (أضداد السيتوكينات):

لمحة عن العلاجات الحيوية:

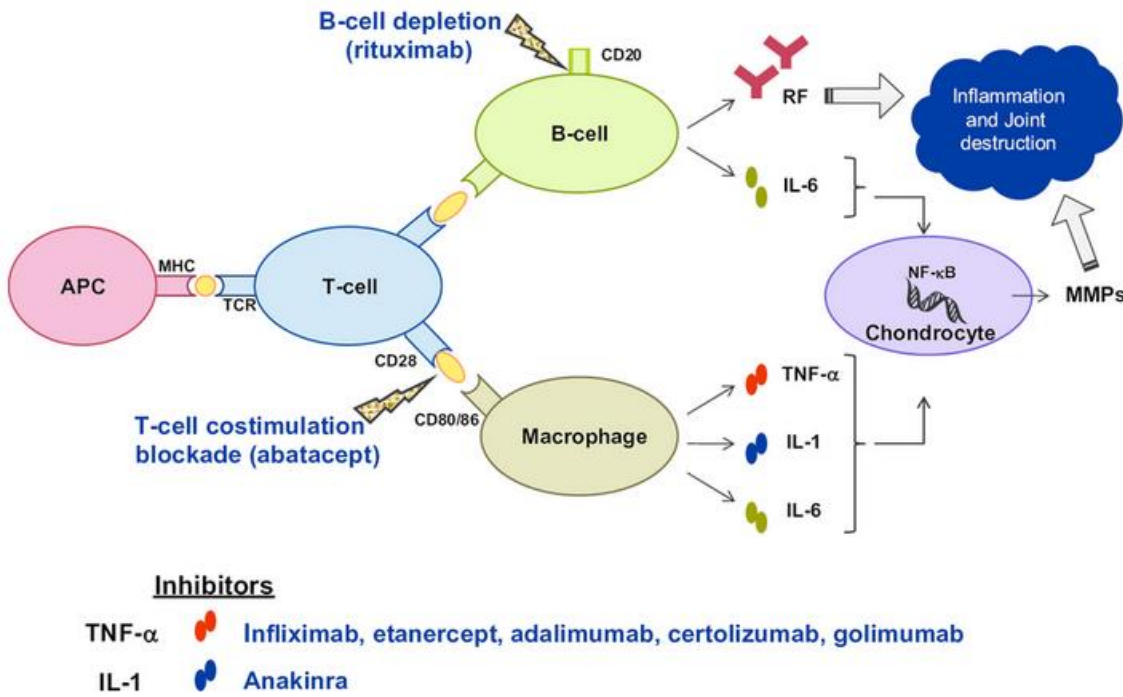
- ⇐ مجموعة من العلاجات **المُعَدِّلة للاستجابات الحيوية** في الارتكاس الالتهابي المرضي.
- ⇐ **توقف المرض والتخرب الشعاعي**، وليس ذلك فحسب؛ بل إنها قد **تحسّن التخرب الموجود (الائتكالات)**؛ حيث عند إعادة الصورة الشعاعية بعد 6 شهور عند المريض المستجيب للعلاج فإننا نلاحظ تراجع هذه الائتكالات.
- ⇐ **غالية الثمن**؛ إذا يبلغ سعر إبرة الـ Enbrel (أحد العلاجات الحيوية) حوالي 800 يورو، ولحسن الحظ فإن وزارة الصحة تقوم بتأمينها مجاناً، لكنها ليست متوفرة دائماً، وعموماً في الحالات الشديدة من الممكن تأمينها.

²⁶ إن هذا الاختلاط شائع عند مرضى زرع النقي بسبب استخدام مثبّطات المناعة عندهم بجرعات كبيرة، بينما في الروماتويد لا نستخدم هذه المقادير وبالتالي من النادر مشاهدة هذا الاختلاط هنا.. ومع ذلك يبقى هذا الاحتمال موجوداً ولا يجب تجاهله.

أنواع العلاجات الحيوية (أضداد السيتوكينات) وآلية عملها:

↪ إنَّ الأضداد الموجودة كثيرة، وأشهرها وأكثرها استعمالاً هي **أضداد الـ TNF**.
 ↪ وهناك أيضاً **أضداد IL1**؛ والتي تعدّ العلاج الأساسي لبعض الأمراض **كالشكل الشبائي الجهازي من الداء الرثياني** (عند الأطفال)؛ حيث لا يستجيب هذا المرض لأضداد الـ TNF.
 ↪ وهناك **أضداد IL6** والتي هي فعّالة جداً بالداء الرثياني.

↪ يوجد أدوية تمنع الإشارة الثانية في تفعيل الخلية التائية T-cell costimulation blockade **كالـ abatacept**²⁷ الذي يعدّ فعّال عند فشل الأدوية السابقة.
 ↪ كما توجد أدوية ضد مستقبلات الخلايا البائية (أضداد المستقبل CD20 **كالـ Rituximab**، وأضداد المستقبل BlyS²⁸)، وسنرى لاحقاً أنّ هذه الأدوية أكثر فعالية للذبّة الحماوية منها



للداء الرثياني.

شكل ترسمي يظهر الأماكن التي تستهدفها العلاجات الحيوية (أضداد TNF، أضداد IL1، أضداد IL6، abatacept (Rituximab

التأثيرات الجانبية للعلاجات الحيوية:

↪ خباثات ثانوية.
 ↪ الأخماج؛ وبشكل خاص **التدرّن**: خاصّةً عند استعمال **أضداد الـ TNFα**؛ لأنّ الـ TNFα مسؤولة عن تكوين الحبيبومات granuloma وحصر العصيات السلّية داخلها، وبالتالي فإنّ أضداد الـ TNFα لها تأثير سلبي على بنية هذه الحبيبومات، وتسمح للعصيات السلّية بالخروج منها،

²⁷ توضيح خارجي: كما ذكرنا سابقاً، يحتاج تفعيل الخلية التائية إلى إشارتين، الإشارة الثانية هي عبارة عن ارتباط CD28 مع الجزيعة CD80/86. لذلك فإنّ الـ abatacept يرتبط مع CD80/86 ويمنع تأثيرها مع CD28؛ وبالتالي يمنع الإشارة الثانية وتفعيل الخلية التائية.

²⁸ إضافة: العامل المنشط للخلية البائية BlyS (B lymphocyte stimulator) هو عبارة عن عائلة من اللجان والمستقبلات (ريبطان ومستقبلات) تلعب دوراً في تطوّر واستتباب الخلايا البائية، وتؤثّر بشكل مستقلّ على أنواع الخلايا البائية المختلفة (حسب المستقبل الذي تملكه الخلية).

وبالتالي إعادة تفعيل التدرن خارجها²⁹ (الذي من الممكن أن يكون ذو أعراض خفيفة، أو شديد، كما يمكن أن يكون معنّد على العلاجات العادية).

ونتيجة لما سبق:

↩ يجب إجراء **اختبار السلين** لجميع المرضى قبل البدء بالمعالجة الحيوية:

▪ في حالة **سلبية** الاختبار نبدأ بالمعالجة فوراً.

▪ في حال **إيجابيته** (وهذا شائع في بلادنا)؛ نجري **صورة صدر** لننفي الإصابة النشطة:

1. في حال **إيجابية صورة الصدر** نكون أمام سل نشط، ونبدأ **بالعلاج الرباعي للسل**، ولا نعطي علاجات حيوية.

2. في حال **سلبية صورة الصدر** نكون أمام سل كامن latent TB؛ فنقوم حينها بإعطاء

علاج وقائي للسل لمدة 3-6 أشهر، ويمكن أن نبدأ بالمعالجة الحيوية للداء الرثياني بعد شهرين من بدء العلاج الوقائي للسل³⁰.

↩ كما يُعدّ من الضروري تحريّ وجود **أضداد التهاب الكبد B,C** قبل البدء بالمعالجة.

ملاحظات:

- بظل وجود خيارات المعالجة الحيوية العديدة (أضداد TNF³¹، أضداد IL1، أضداد IL6...) أصبح من النادر وجود حالات روماتويد معنّدة على المعالجة؛ فمن لا يستجيب على دواء يستجيب على آخر.
- عندما نقوم بإعطاء أضداد TNF غير البشرية بشكل صرف (أي تحوي جزء بشري وآخر حيواني كالـ Remicade) فإنّه يجب دائماً إرفاقها بالميتوتريكسات، لأنّ الجسم سيقوم بتشكيل أضداد ضدها؛ فالميتوتريكسات تمنع إلى حدّ ما من تشكيل هذه الأضداد.
- كما أنّ تأثير جميع أضداد السيتوكينات التي تحدّثنا عنها يكون أفضل إذا أرفقنا معها الميتوتريكسات؛ لكن إرفاقها غير إلزامي كما الحالة السابقة.
- إذاً: عندما ننتقل للعلاج البيولوجي لا نوقف العلاجات السابقة؛ وإنما فقط نضيفه إليها.

²⁹ توضيح: أي بمعنى آخر إعادة تفعيل السل الكامن.

³⁰ في مرض مثل الروماتويد قد لا تكون هناك مشكلة في الانتظار شهرين قبل تطبيق العلاج الحيوي، لكن هناك أمراض أخرى كداء بهجت الذي قد تكون الإصابة العينية فيه شديدة (قد يكون فاقد الرؤية في إحدى العينين)، وبالتالي لا مجال للانتظار هنا. لذلك في هذه الأمراض نقوم باختبارات السلين وأضداد التهاب الكبد B,C منذ البدء بتطبيق المعالجة التقليدية؛ وذلك حتى إذا احتجنا لتطبيق المعالجة الحيوية يكون باستطاعتنا تطبيقها فوراً من دون الحاجة للانتظار.

³¹ حتى أنّه يوجد عدة أشكال من أضداد TNF (البشري، والمخلوط من البشري والأرنبى...).

الجراحة في الداء الرثياني

استطبات العمل الجراحي في الداء الرثياني:

1. **تحرير الأعصاب المضغوطة (نفق الرسغ):** بسبب ضخامة زليلية ضاغطة على العصب الناصف وغير مستجيبة على العلاج والستيروئيدات.
2. **إصلاح الأوتار المتمزقة.**
3. **استئصال الغشاء الزليل** في الانصبابات المفصالية المعنّدة والتي تعاود رغم البزل المتكرر (كالركبة والكاحل)؛ حيث نقوم باستئصال الغشاء الزليل حتى لا نكرّر البزل أكثر.
4. **إصلاح بعض التشوهات العظمية** مثل فحج الإبهام (الذي قد يعيق لبس الحذاء مثلاً) والخلوع (كخلوع الأصابع التي تعيق حتى الإمساك بالملعقة أو بالهاتف!).
5. **تثبيت المفصل** في حالة الألم المعنّد على العلاج؛ حيث أنّ حركة المفصل تسبّب ألم.
6. **استبدال المفصل المتخرّب** في حالات معيّنة (الركبة والورك خصوصاً؛ حيث من السهل تبديلها وتحظى غالباً بنجاح كبير).

توصيات هامة لمريض الداء الروماتويدي قبل الجراحة:

- ✘ يجب على طبيب الرئوية والجراح أن يناقشوا حالة المريض ويتخذوا القرار بإجراء الجراحة سويةً.
- ✘ حيث أنّ تحضير المريض قبل العملية هامّ جداً؛ فيجب أن يكون هاجع إلى حدّ بعيد، كما يجب التأكد من عدم وجود إنتان عنده، إضافةً إلى أنّه يجب إجراء علاج فيزيائي لتقوية العضلات المجاورة للمفصل الذي ننوي تبديله...
- ✘ ويجزى للمريض قبل الجراحة الإجراءات التالية:
 - **صورة للعمود الرقبية:** للتأكد من **عدم وجود خلع بالمفصل الفقهي الفائق** (مرّ في المحاضرة السابقة) واتخاذ الإجراءات اللازمة في حال وجوده قبل الجراحة، فقد تزداد الأذية الرقبية أثناء المناورات المستخدمة بتخدير وتثبيت المريض مما قد يؤدي إلى شلل رباعي.
 - **وظائف الرئة:** خصوصاً عند وجود أعراض رئوية؛ حيث قد تكشف لدى المريض **تليف رئة بسيط صامت** يتفاقم بعد الجراحة.
 - **دوبلر للأطراف السفلية:** **لنفي وجود خثرات وريدية** قد تؤدي لالتهاب وريد خثري وصمة رئوية بعد الجراحة، وغالباً نحتاج إلى إعطاء مميعات لمرضى تبديل مفصل الورك بسبب بقائهم في السرير فترة طويلة بعد العمل الجراحي.

إذا...

- إن متابعة وعلاج مريض الروماتويد عمل مضمّن ومتعب إلى حد ما، وهو يحتاج لتداخل عدد من الاختصاصات.. إذ لا يكفي لعلاجه طبيب المفاصل لوحده؛ وإنما يجب أن يكون هناك فريق متكامل (طبيب مفاصل، جراح، طبيب عيون "يقوم بفحص العيون كل 6 أشهر"، طبيب خمجية "لتقديم الاستشارة في حال حدوث ارتفاع حرارة"، طبيب قلبية "في حال حدوث إصابة قلبية"...).
- ومع ذلك فشلت لحد الآن إقامة عيادة متخصصة في علاج الروماتويد يعمل بها هكذا الفريق.

أسئلة ومناقشة

B	<p>1. تسألك أخت مريضة مصابة بالروماتويد عن عوامل الخطورة التي تؤهبها هي للإصابة أيضاً، كل ما يلي من عوامل الخطورة ما عدا:</p> <p>A. الاستعداد الوراثي. B. الوقوف المديد. C. التدخين. D. التهاب اللثة المزمنة.</p>
	<p>✗ الاستعداد الوراثي هو عامل خطورة ثابت لا يمكن تغييره، ولكن من الممكن أن نطلب منها ألا تتزوج من قريب لها أو شخص يحمل HLA مؤهّب كي تقي أبناءها من المرض. ✗ التدخين والتهاب اللثة المزمنة (والجراثيم المعوية أيضاً) عوامل خطورة أيضاً، ومن الممكن التقليل منها (كإيقاف التدخين مثلاً). ✗ لا يُعتبر الوقوف المديد من عوامل الخطورة للإصابة بالداء الرثياني (عكس ما هو شائع بين العوام).</p>
C	<p>2. أي من الإصابات العينية التالية يشكل اختلاطاً للداء الرثياني (الروماتويدي) الكهلي:</p> <p>A. التهاب العنبة. B. التهاب الشبكية. C. التهاب الصلبة. D. الزرق. E. الساد.</p>
	<p>✗ التهاب العنبة يظهر فقط في الشكل الشبابي للداء الرثياني. ✗ لا يسبب الداء الرثياني التهاباً في الشبكية. ✗ الشكل الشائع للإصابة العينية في الشكل الكهلي للداء الرثياني هو التهاب الصلبة والجفاف. ✗ ممكن أن تُصاب العين بالساد والزررق نتيجة للمعالجة بالستيرويدات وليس نتيجة للمرض بحد ذاته.</p>

E	<p>3. عولجت مريضة داء رثياني³² بالميثوتركسات 20 ملغ / أسبوع والهيدروكسي كلوروكين 5 ملغ / كغ والسلفاسالارين 2 غ / يوم وبريدنيزولون خُفِّف تدريجياً حتّى الإيقاف التام خلال شهرين ومع الاستمرار على الأدوية الأخرى دون تحسّن واضح خلال 3 اشهر. المقاربة الأفضل:</p> <p>A. زيادة جرعة الميثوتركسات. B. زيادة جرعة السلفاسالارين. C. زيادة جرعة الهيدروكسي كلوروكين. D. إعادة البريدنيزولون. E. إضافة أضداد TNF.</p>
	<p>لدى المريضة عوامل سوء إنذار (RF و CCP إيجابيين)، لذلك لا ننتظر أكثر من 3 أشهر للبدء بالمعالجة الحيوية بعد تطبيق عدّة خيارات من العلاجات التقليدية؛ لذلك E هو الجواب الأفضل.</p> <p>ذكرت الدكتورة أنّه بإمكاننا زيادة جرعة الميثوتريكسات (كونها ممكن أن تصل لـ 25 ملغ / أسبوع)، أمّا جرعة الهيدروكسي كلوروكين لا يمكننا أن نرفعها أكثر.</p> <p>نعلم أنّ البريدنيزولون ليس علاج نوعي للمرض؛ فلا مبرر لإعادته.</p> <p>إنّ الميثوتريكسات هو العلاج الأساسي؛ لكن في حال عدم كفايته بإمكاننا إضافة خيارات علاجية أخرى (الهيدروكسي كلوروكين، السلفاسالارين، اللوفلوناميد..).</p>
B	<p>4. أي من الإصابات الشبابية التالية تتطلّب فحص دوري للعين كل 3 أشهر خلال السنة الأولى للإصابة:</p> <p>A. طفل 8 سنوات مصاب بداء ستيل الشكل الجهازى. B. طفلة 5 سنوات مصابة بالتهاب في الركبتين. C. طفلة 8 سنوات مصابة بالتهاب مفاصل عديد إيجابي المصل. D. طفل 12 سنة مصاب بالتهاب في الكاحلين وألم ظهر. E. طفلة 11 سنة مصابة بالتهاب مفاصل عديد سلبي المصل.</p>
	<p>النمط عديد إيجابي المصل يشبه الكهلي، وبالتالي لا تحدث فيه إصابة العنبة إلا فيما ندر.</p> <p>نقوم بإجراء الفحص للأعمار الصغيرة مع إصابة مفصليّة قليلة (ركبتين فقط)، لأنّ إصابة العين هنا غالباً تكون مزمنة ومن دون شكوى تدفع لزيارة الطبيب، وتكون الحالة هنا إيجابية ANA، أمّا في باقي الحالات فتكون عرضية ويأتي المريض عند حدوث التهاب عين باحمرار وألم فيها..</p>

³² نفسها المريضة التي حكينا عنها المحاضرة الماضية والتي كان عندا التهاب مفاصل عديد RF و CCP إيجابيين.

E	<p>5. بالنسبة لأضداد TNF كل ما يلي صحيح ما عدا: A. تزيد خطر حدوث الإنتانات. B. تزيد خطر حدوث التدرن. C. يجب إجراء تفاعل السلين وصورة صدر قبل العلاج. D. يجب إجراء إضداد التهاب الكبد C,B قبل البدء بالعلاج. E. تزيد خطر اللمفوما بشكل كبير.</p>
<p>✗ الأجابة الأربعة الأولى صحيحة. ✗ أضداد TNF تزيد من خطر اللمفوما ولكن ليس بشكل كبير؛ حتى أنّ الدراسات حول الموضوع متناقضة كثيراً؛ فبعضها تنفي الأمر، وبعضها يقول أنّ الزيادة قليلة جداً.</p>	
B	<p>6. مريضة 40 سنة تعالج لداء روماتويدي منذ 5 سنوات بأضداد TNF والميثوتركسات وبحالة هجوع... راجعت بألم وتورم وحرارة في الركبة منذ يومين، أبدى الفحص مضاً شديداً وانصباباً في مفصل الركبة، بقية المفاصل سوية، سرعة التثفل 60 ملم/سا، عيار CRP 100، وقد كانت سوية منذ شهر عند مراجعتها الأخيرة، المقاربة الأفضل: هـ A. إضافة البريدنيزولون. B. بزل السائل المفصلي ودراسته. C. إضافة مضاد التهاب لاسيتروئيدي. D. إضافة الباراسيتامول. E. إجراء مغناطيسي اسعافي للركبة.</p>
<p>✗ دائماً عندما يكون لدينا التهاب مفصل وحيد في سياق مرض هاجع نفكّر بالإصابة الإنتانية (وخاصةً إذا كان المريض يتناول أضداد TNF)؛ وبالتالي نقوم ببزل السائل المفصلي ودراسته، كما نقوم أيضاً بإرساله لمخبر لكشف التدرن³³. ✗ لا نعطي البريدنيزولون لحالة هجوع منذ شهر، كما أنّ البريدنيزولون لا يُعطى للتهاب المفصل الوحيد وإنّما للالتهاب العديد. ✗ ال NSAIDs لن تغيّر شيئاً من الحالة. ✗ الباراسيتامول لا دور له. ✗ لا دور لل MRI في تشخيص المرض المفصلي؛ وإنّما يشخّص تمزّق غضروفي، انقطاع رباط أو وتر...</p>	

³³ ملاحظة: إنّ بالرغم من كل حالات التدرن الموجودة في بلدنا؛ إلا أنّه لم تتمّ مصادفة مريض يُعالج بأضداد TNF أصيب بالتدرن، ويمكن أن يعزى ذلك إلى عدم تناول الجرعات الكاملة وبالأوقات اللازمة (تبعاً للإمكانيات المتوفرة: 3).

B	7. مريضة داء روماتويدي تعالج بالميثوتريكسات، أُصِبت بألم وتورم مفاجئ في الركبة مع حرارة موضعية، باقي المفاصل سوية، التدبير الأهم: A. صورة الركبة. B. بزل السائل. C. إعطاء الستيروئيدات. D. زيادة الميثوتريكسات. E. MRI.
نفس السؤال السابق بس بغير صياغة: 3 (قلناكم هام: V)	
انظر المناقشة	8. في مريضة مصابة 20 سنة بالداء الروماتويدي منذ سنوات دون إصابة خارج مفصليّة، تُحضر لعملية استئصال كولون؛ أي من الفحوص التالية يجب إجراؤها قبل العملية: A. صورة للعمود الرقبى. B. صورة للعمود القطني العجزي. C. إيكو دوبلر للطرفين السفليين. D. وظائف رئة. E. إيكو قلب.
<p>✍ نجري صورة للعمود الرقبى، ولا داعي لصورة للعمود القطني العجزي.</p> <p>✍ الإيكو دوبلر نجريه عند الأعمار الكبيرة، لكن نادراً ما يتم إجراؤه في عمر الشباب (إذ من النادر مكوثهم فترة طويلة بدون حركة بعد العملية).</p> <p>✍ نقوم بإجراء وظائف رئة، ولا نقوم بإجراء إيكو قلب إلا في حالة ضيق النفس مع وظائف رئة طبيعية وصورة صدر طبيعية بحثاً عن ارتفاع توتر رئوي (وقياسه بالطريق غير المباشر)؛ إذ قد يكون ارتفاع التوتر الرئوي خفيفاً ولا نستطيع تشخيصه سريرياً (لا رفعة خلف القص، ولا احتداد الصوت الثاني..)، كما نقوم بإجراء إيكو قلب في حال وجود آفات دسامية.</p>	

* * Overview 34

- ✍ **من علامات سوء الإنذار للروماتويد:** البدء (المخاتل) قبل سن 30، عدد المفاصل المصابة أكثر من 10، الجنس الأنثوي، المظاهر خارج المفصليّة، شدة فقر الدم وزيادة الصفائح، ارتفاع عيار العامل الرثياني وأضداد CCP، ارتفاع عيار الـ CRP، إيجابية HLA-DRB1*04/04، ظهور التآكلات على الأشعة، بينما **ليست** هناك علاقة لشدة ارتفاع سرعة التثفل بسوء الإنذار.
- ✍ **النموذج المورثي** المناسب للداء الروماتويدي هو **HLA DR4** (هناك غيره بالطبع أيضاً).
- ✍ **من أهداف المعالجة في الداء الروماتويدي:** الهجوع أو آفة قليلة الفعالية، الضبط الحازم للالتهاب، بدء المعالجة باكراً.
- ✍ **المعيار الأفضل لتقييم** الفعالية في الداء الروماتويدي هو **DAS28**.

³⁴ تحوي معلومات من المحاضرتين السابقتين.

- تقوم **مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs** بتحسين الأعراض الالتهابية، وتسكين الألم، وتخفيض الحرارة، إلا أنها لا تغيّر من سير المرض، وتختلف الاستجابة لها من مريض لآخر، وهي تحتاج إلى 3-5 أضعاف عمر النصف حتى تصل إلى مستويات علاجية في الدم، وتضمّ: الديكلوفيناك، البروفين، النابروكسين، Peroxicam...
- تتضمّن **التأثيرات الجانبية للـNSAIDs**: ألم معدي، التهاب المعدة نزفي، تفعيل قرحات هاجعة أو نزفها أو إحداث قرحات جديدة، تحريض نوبة ربو، نزوف نتيجة منع التصاق الصفائح (بسبب سوء وظيفة الصفائح وليس نقص عددها، كما لا يوجد تطاول لزمن البروترومبين)، التهاب كبد دوائي، حبس الماء والملح (ارتفاع ضغط شرياني، وذمات)، إصابة كلوية.
- الاستطباب الأكثر أهمية **للستيروئيدات** هو **الإطابة خارج المفصليّة**.
- تتضمّن **التأثيرات الجانبية للستيروئيدات**: الشعرانية والعد، تشققات أرجوانية، الوجه البدري، عدم تحمل السكر (ارتفاع السكر)، الهشاشة الوعائية، حبس الماء والملح (ارتفاع الضغط)، لكنها لا تسبّب تفعيل الربو ولا ارتفاع حمض البول.
- كما قد تسبّب الستيروئيدات تأثيرات **يصعب تراجعها**: وهن العظام، الضعف العضلي، النخرة العقيمة بالعظام (رأس الفخذ خصوصاً).
- مريضة 55 سنة قيد المعالجة للداء الروماتويدي بأدوية تشمل الستيروئيدات، انقطع لديها الطمث بعمر 43 سنة، ووجدت لديها كسر بعد رض بسيط، بعمر 45 سنة، فالمعالجة الدائمة الأفضل: كالسيوم + فيتامين D + بيسفوسفونات.
- تتضمّن **الأدوية المهجعة للمرض**: الميتوتريكسات (من مثبّطات المناعة)، مضادات الملاريا (كالهيدروكسي كلوروكين)، السلازوبيرين (السلفاسالازين)، اللوفلوناميد، مثبّطات المناعة الأخرى (أزاثيوبيرين، سيكلوفوسفاميد، سيكلوسبورين)، المعالجات الحيوية (أضداد السيتوكينات).
- لا نلجأ للمعالجات الحيوية منذ البداية، وإنما بعد 3 أشهر من عدم الاستجابة للعلاجات التقليدية عند وجود عوامل سوء إنذار، وبعد 6 أشهر عند عدم وجود عوامل سوء إنذار.
- إنّ **المعالجات الحيوية** توقف التخرّب الشعاعي، وقد تحسّن التخرّب الموجود وتترجع الائتكلات (أي وظيفته ترميمية).

👉 **وتتضمّن العلاجات الحيوية:** أضداد TNF، أضداد IL1، أضداد IL6، أدوية ضد الإشارة الثانية لتفعيل الخلية التائية (abatacept)، أدوية ضد الخلايا البائية (كأضداد المستقبل CD20 "Rituximab"، وأضداد المستقبل BlyS)، لكن لا تتضمن أضداد IL2.

👉 ورد في الدورات: من العلاجات الحيوية في الأمراض الروماتيزمية: البيلوموماب، الريتوكسيماب، الإتايرسيبت، أباتاسيبت.

👉 **إنّ الميتوتريكسات يُعدّ خط العلاج الأول** في الالتهاب المفصلي عديد المفاصل المزمن.

👉 تتضمن **التأثيرات الجانبية لأدوية المهجعة** (والتي معظمها مثبّطات مناعة): تثبيط نقي، الإنتانات العادية والانتهازية، خباثات مستقبلية، تليف الكبد (الميتوتريكسات، اللفلوناميد)، تأثيرات جلدية وشبكية (الكوروكين)، التشوّهات الجنينية، (ورد في الدورات أيضاً من تأثيرات مثبّطات المناعة: العقم).

👉 الأزاثيوبيرين والسيلكوسبورين **أمان** أثناء الحمل.

👉 **من التأثيرات الجانبية للعلاج الحيوي:** إنتانات (خصوصاً السل)، خباثات ثانوية.

👉 في كل مراجعة لمصاب بالداء الروماتويدي قيد المعالجة بالميتوتريكسات؛ كل الفحوصات التالية ضرورية: تعداد عام وصيغة وظيفيات، سرعة تثفل، عيار C.R.P، خمائر الكبد، كرياتينين، بينما **ليست** هناك حاجة لعيار العامل الروماتويدي.

👉 يُجرى البزل لكل التهاب مفصل **وحيد** تشخيصياً وعلاجياً. هالم

👉 سؤال دورة: مريضة تُعالج لداء روماتويدي مضبوط وارتفاع ضغط وسكري منذ سنوات، وراجعت ببيلة بروتينية، أي ممّا يلي أقل احتمالاً كسبب للإصابة:

دء نشواني _ التهاب كلية خلالي بالمسكنات _ **التهاب كب وكلية مترقي بسرعة** _ إصابة كلوية في سياق ارتفاع الضغط _ إصابة كلوية في سياق السكري.

👉 **استطبات الجراحة في الروماتويد:** إصلاح الأوتار المتمرّقة، تحرير الأعصاب المضغوطة

(نفق الرسغ) بسبب ضخامة زليلية ضاغطة على العصب الناصف ومعنّدة، تثبيت المفصل في حالة الألم المعنّد على العلاج، استئصال الغشاء الزليل في الانصبابات المفصالية المعنّدة، إصلاح بعض التشوّهات العظمية، استبدال المفصل المتنكّس بشدّة، أما السيطرة على الالتهاب **فليست** من الاستطبات.

من الإجراءات الضرورية عند مريض روماتويد يستعدّ للجراحة: صورة للعمود الرقبي، وظائف الرئة، دوبلر للأطراف السفلية، تعداد دم وسرعة تثفل و عيار C.R.P، أمّا CCP و RF و **فغير** ضروريان.

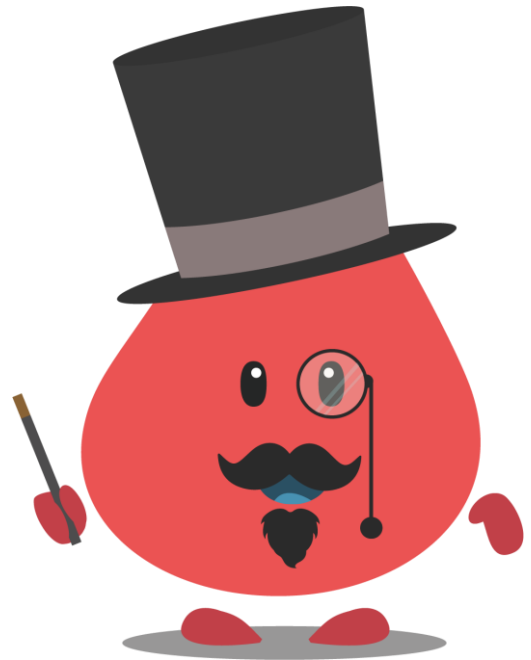
مريضة مصابة بداء روماتويدي منذ سنوات راجعت بضعف في الأطراف العلوية خاصّة مع خدر ونمل منذ أيام وصعوبة خفيفة في السيطرة على المصرة البولية، أبدى الفحص السريري اشتداد في المنعكسات الوترية، المقاربة الأفضل: هي استشارة جراحية عصبية، والفحص التالي للتشخيص يجب أن يكون: **رنين مغناطيسي للعمود الرقبي** وذلك للشكّ بتحت خلع للمفصل الفهقي الفائقي أدنى لضغط النخاع الشوكي.

ترتفع سرعة التثفل في: الأمراض غير المفصلية التي يزداد فيها الفيبرينوجين (السكري، القصور الكلوي المتقدم، والحمل)، الأمراض التي يزداد فيها الفيبرونوجين والبيتا غلوبولين والغاما غلوبولين (كالورم النقوي العديد)، فقر الدم نتيجة قلة الكريات الحمر، الإنتانات، الالتهاب المزمن.

تنخفض سرعة التثفل في: فقر الدم المنجلي، احمرار الدم نتيجة ازدياد الكريات.

نقص الصفيحات لا يؤثر في سرعة التثفل.

إلى هنا نصل إلى ختام محاضرتنا *
لا تنسوننا من صالح دعاءكم ^ _ ^



الذئبة الحمامية

الجهازية SLE

د. مهند أبو كرشة 04



السلام عليكم ^_^

نتابع معكم في المحاضرة الرابعة، والتي سنتحدث فيها عن أحد الأمراض المناعة الذاتية، وهي الذئبة الحمامية الجهازية، حيث سندرس أهمّ العلامات السريرية فيه وأسباب حدوثه، كما سنشرح تأثيرات المرض على الحمل، ونختم بطرق علاجه. نأمل أن نوفق في إيصال المعلومات بالشكل الأمثل، ونرحّب بأي ملاحظة أو استفسار.. فلنبدأ، إليكم الفهرس:

الفهرس

رقم الصفحة	عنوان الفقرة
2	التعريف ومعايير التشخيص
5	المظاهر السريرية
16	العوامل المؤهبة للذئبة الحمامية
18	الآلية المرضية
23	الذأب الدوائي
24	الذئبة الجهازية والحمل
25	المعالجة
28	أسئلة و Overview



الذئبة الحمامية الجهازية SLE Systemic lupus Erythematosus

التعريف بالمرض

- ❖ مرض جهازى مناعى ذاتى مجهول السبب، يوجد له عوامل مؤهبة ونظريات تفسر الآلية المرضية الخاصة به.
- ❖ تشكل **النساء 90%** من المصابين وغالباً تكون الإصابة في **سن الشباب** 20-40 سنة (وقد يشاهد لدى الأطفال أو الكبار).
- ❖ تبلغ نسبة البقيا بعد 15 سنة من الإصابة 80٪، مع الوقت أصبح هناك تحسّن في تدبير اختلاطات المرض وليس علاج المرض بحد ذاته.
- ❖ حيث توافر لدينا ضبط أفضل للضغط الدموي والسكري، كما ساهم بذلك وجود الستيروئيدات.¹
- ❖ يحدث في سياق المرض تفعيل بائى شديد ينتج أضداد ذاتية عديدة (أضداد النوى، أضداد SSA/SSB²، أضداد الكريات البيض، أضداد الكريات الحمر، أضداد للصفائح).
- ❖ يتم تحريض تفعيل الخلية البائية عن طريق الخلية التائية المفعلة، وبالتالي يحصل في الذئبة ارتكاس مناعى **يشمل البائيات والتائيات** معاً.
- ❖ ننتقل لمعايير تشخيص الذئبة ..

معايير التشخيص

- ❖ يُعتبر التصنيف الذي سنتحدث عنه؛ أحدث تصنيف لمعايير تشخيص الذئبة الحمامية الجهازية، حيث تم الاتفاق عليه من قبل الجمعية الأمريكية لأمراض المفاصل، والجمعية الأوروبية لأمراض المفاصل.
- ❖ فتمّ تغيير المعايير القديمة لتشخيص الذئبة في العام الماضي وأصبح استخدامها أسهل.
- ❖ حيث تمّ اعتماد معايير مُصنّفة ضمن **مجالات مناعية** وعدة **مجالات سريرية**، وكل مجال من هذه المجالات فيه عدد من **الأعراض**.
- ❖ وأعطى لكل من هذه الأعراض علامة معينة، حيث **تُجمع** هذه العلامات بحسب الأعراض الموجودة لدى المريض، وعلى أساسها يتمّ التشخيص.

¹ منذ حوالي عشرين سنة لم تتم الموافقة على دواء علاجي جديد، إلى أن وصلنا للسنة العاشرة تقريباً حيث تمت الموافقة على دواء جديد.

² للاطلاع: أضداد للمادة النووية DNA مرتبطة بالعديد من أمراض المناعة الذاتية.

- ❖ تشخص الإصابة إذا جَمَعَ الشخص 10 علامات، بالإضافة لايجابية أضداد النوى ANA لديه بقيمة 80/1³ على الأقل، حيث أصبحت إيجابيتها ضرورية للتشخيص⁴.
- ❖ يشترط لتشخيص الذئبة وجود مجال سريري أو علامات سريرية (قبل الكشف عن الأضداد)، فلا تُشخَّص الإصابة بدون أعراض سريرية.
- ❖ مثال: وجود أضداد للنوى مع بيعة بروتينية خفيفة غير كافي للتشخيص لوحده ويجب البحث عن علامات سريرية أخرى.
- ❖ من المجالات السريرية التي سنتستعرضها: الأعراض العامة، الأعراض الجلدية، المفصليّة، العصبية، الكلوية، التهاب المصلّيات، والتبدلات الدموية، وتعتبر الإصابات الكلوية والعصبية منها هي الأهم لتسببها بمعظم الوفيات.
- ❖ ننتقل الآن للتفصيل في هذه المجالات السريرية، بالإضافة للمجالات المناعية ..

معايير التشخيص⁵:

العلامة	العرض	المجالات السريرية
2	ارتفاع الحرارة (الحمى)	مجال الأعراض والبنية العامة
2	تساقط شعر بلا ندب (خاصة غير مندبة)	المجال الجلدي
2	قرحات فموية	
4	ذئبة جلدية تحت حادة أو قرصية	
6	ذئبة جلدية حادة.	
6	التهاب زليلي في مفصلين على الأقل أو إيلام في مفصلين على الأقل، وبيوسة صباحية لـ 30 د على الأقل	المجال المفصلي

³ سنتحدث عنها ضمن فقرة المظاهر السريرية.

⁴ سابقاً كانت غير ضرورية، ولكن حتى الآن يُسمح لذوي الخبرة بتشخيص الذئبة بغياب إيجابية أضداد النوى، إلا أن هذا استثناءً وعلينا كطلاب أن نحفظ الكلام المنهجي الدقيق الذي ينص على وجود أضداد نوى إيجابية إلى جانب العلامات السريرية.

⁵ غير مطلوب حفظ علامة كل عرض، لكن علينا معرفة أهمية العرض والعرض الذي يملك علامة عالية.

2	هذيان	المجال العصبي
3	ذهان	
5	نوبة	
5	انصباب جنبي أو تاموري	المجال المصلي
6	التهاب تامور حاد	
3	نقص الكريات البيض	المجال الدموي
4	نقص صفيحات الدم	
4	انحلال دموي مناعي ذاتي	
4	بيلة بروتينية < 0.5 g/24h	المجال الكلوي
8	درجة 2 أو 5 التهاب كلوي ذئبي	
10	درجة 3 أو 4 التهاب كلوي ذئبي	

العلامة	العرض	المجالات المناعية
2	GPL 40 < IgG anticardiolipin anti-β2GP1 IgG > 40 units أو lupus anticoagulant أو	مجال أضداد الفوسفوليبيد
3	نقص C3، أو نقص C4	مجال بروتينات المتممة
4	نقص C3، ونقص C4	
6	أضداد Anti-dsDNA	مجال الأضداد عالية النوعية
6	أضداد anti-Smith	

وبعد هذه المقدمة اللطيفة عن مرضنا، واستعراض معايير تشخيصه، ننتقل للحديث عن المظاهر السريرية له ..

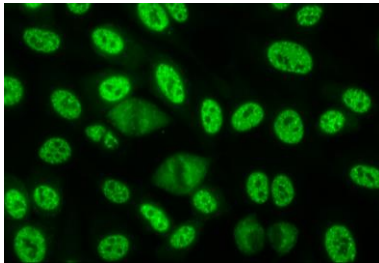
المظاهر السريرية

📌 ذكرنا في الفقرة السابقة الأعراض (المظاهر) ضمن كل مجال من المجالات السريرية والمجالات المناعية، وسنتحدث الآن عن كل عرض من هذه الأعراض ضمن مجاله بالتفصيل.

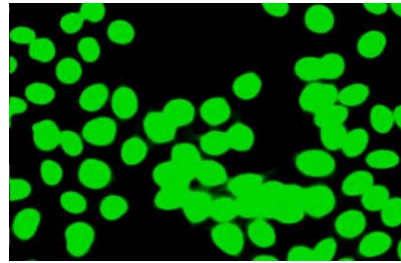
✦ حيث سنتحدث عن إيجابية أضداد النوى في البداية، ثم نتقل لأعراض المجالات السريرية المختلفة (الجلدية، المفصليّة، العصبية ..)، ثمّ الأعراض المناعية.

إيجابية أضداد النوى Antinuclear Antibodies

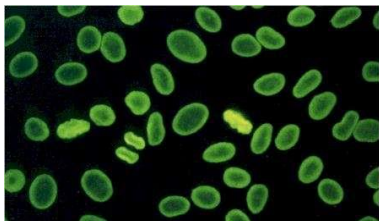
- ✦ نشاهدها على المجهر المستقطب بعد تلوينها بمادة الفلوروسين، فتظهر بأشكال مختلفة.
- ✦ حساسيتها عالية جداً؛ حيث توجد في كل المصابين بالذئبة الحمائية الجهازية، وحديثاً أصبحت إيجابية هذه الأضداد بقيمة 80/1 ضرورية لتشخيص المرض كما ذكرنا في المعايير.
- ✦ غير نوعية، وخصوصاً إذا كان العيار خفيفاً (>320/1) أو الإيجابية عابرة.
- ✦ توجد عند 30% من الأسوياء خاصة عند النساء وكبار السن، وأيضاً تتواجد في أمراض مناعية ذاتية أخرى غير الذئبة، وبالتالي لا تُشخص الذئبة لوحدها لكنها هامة عند مريض قصته المرضية تتماشى مع الذئبة.
- ✦ تكون أضداد النوى إيجابية بصلافة الجلد بنسبة 90%، وبداء جوغرن كذلك 90% لذلك ذكرنا أنها حساسة لكن ليست نوعية.
- ✦ أضداد النوى لها عدة أشكال، قد تساعد في تشخيص بعض الأمراض المناعية في حال تم إجراؤها بدقة، ومن هذه الأشكال: المنتشر، المرقط، النووي، المحيطي⁶.



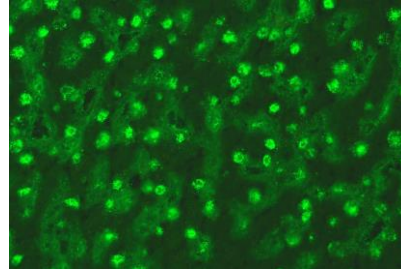
النمط
النووي



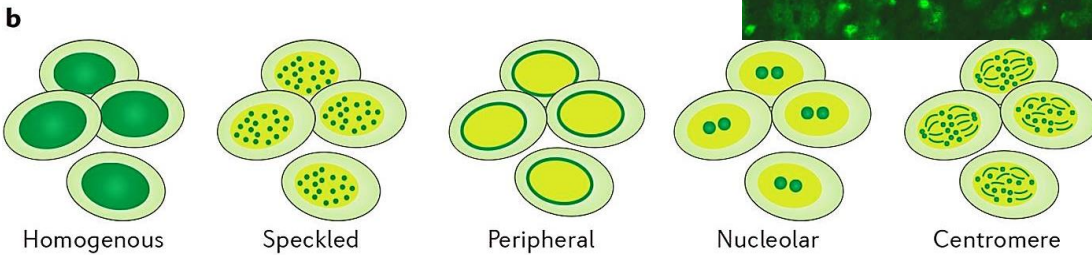
النمط
المنتشر



النمط
المحيطي

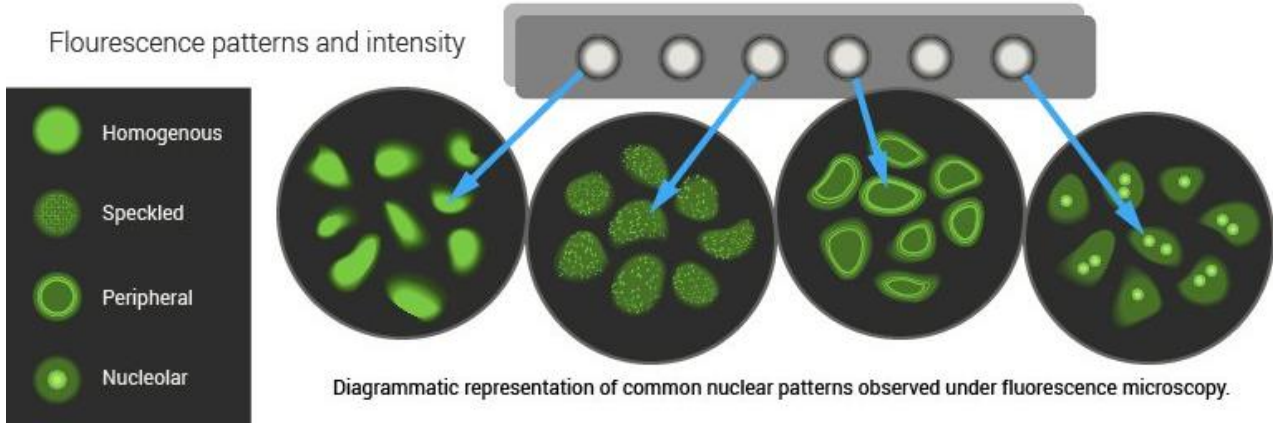


النمط
المرقط



صور ترسيمية توضح الأشكال المختلفة لأضداد النوى.

⁶ النمط المحيطي عبارة عن تلوّن DNA، حيث يشير الـ DNA لوجود إصابة جهازية هامة عصبية أو كلوية مثلاً.



تذكرة من محاضرة الداء الروماتويدي:

- أضداد النوى نطلبها فقط في الشكل الشبابي باكراً البدء قليل المفاصل لأنه عند وجود إيجابية أضداد النوى يرفع احتمال إصابة العين بنسبة أكبر من غيرهم من المرضى، أما بالذئبة فهي فحص أساسي.

الإصابة الجلديّة

أولاً: طفح الفراشة (Malar Rash (Butterfly Rash):

- لوحة محمّرة (طفح) على الوجه بارزة قليلاً عن سطح الجلد.
- تمتد على جذر الأنف والخدين وقد تصل إلى الأذنين، وتعف عن الطية الأنفية الشفوية.
- غير مؤلمة**، اللون وردي أحمر، يظهر بعض التوسف الخفيف.
- لا تحوي أية بثرات** وهذا ما يميزها عن النخالية الوردية.
- تعتبر علامة رئيسية مهمة جداً في الذأب الحمّامي الجهازى، وتشير إلى وجود فعالية التهابية شديدة، تتواجد في **الذئبة الجهازية الحادة**.
- تحصل على 6 علامات بالتشخيص، بسبب عدم وجود أمراض أخرى مسببة لهذا الشكل من الطفح، باستثناء بعض الارتكاسات الدوائية والحساسية الضيائية.
- يزول الطفح بشكل نهائي عند العلاج دون ترك أي أثر وهذا مهم من الناحية الجمالية، حيث يجب طمأنة المريضة أنه يتراجع بشكل تام.

ملاحظة: بالإضافة لمظهر طفح الفراشة، قد نجد اندفاعات أخرى أخطر بكثير تدل على فعالية التهابية مرضية شديدة، كالاندفاعات الجلدية الموجودة على اليدين مع بعض التقشر عليها.



صور توضح مظهر طفح الفراشة



صورة توضح مظهر الاندفاعات الجلدية باليدين، تدل على وجود التهاب أوعية

ثانياً: الشكل تحت للذئبة الحمامية الحطاطية:

- ✘ يشاهد فيه إصابات مفصليّة وجلدية بشكل رئيسي، ويعدّ شكل الإصابة الجلدية مميز جداً.
- ✘ يكون مظهر الطفح الجلدي دائري (حلقي)، يتنقل من مكان لآخر، وغالباً يوجد على الظهر.
- ✘ تكون أضداد النوى سلبية، إنذاره جيد.



صور توضح الشكل الجلدي للذئبة تحت الحادة.

ثالثاً: الذئب القريصي Discoid lupus Erythematosus:

- ✘ يعد الشكل المزمن من الذئبة، حيث يسبب انسداد في الأنابيب العرقية، وتقرن وضمور في البشرة، ويترك ندبات على الجلد مكان وجودها⁷.

⁷ آفة مندفعة من الجلد بلون أحمر أو بنفسجي، عليها قشور وتوسفات شديدة.

✘ نادراً ما يكون مرافقاً لإصابة جهازية، حيث يكون في أكثر من 90٪ من الحالات إصابة جلدية فقط دون الجهازية.

✘ تشخص بشكل مؤكد بالخزعة وتشبه الساركويد نسيجياً.

✘ في حال الخلط بين الساركويد والذأب القريصي يتم إجراء اختبار الشريط band test.

اختبار الشريط Band Test:

✘ تلوين مناعي لخزعة من مكان الإصابة، حيث يظهر بالتلوين ترسب المعقدات المناعية بشكل شريط على الوصل البشري الأدمي، وهو واسم نوعي للذئبة.



صور توضح مظهر الذأب القريصي.

المعقدات المناعية في الذأب القريصي.

رابعاً: قرحات فم غير مؤلمة Painless Oral Ulcers:

✘ تكون القرحات غير مؤلمة، وقليلة العدد (وهي فكرة هامة لتمييزها عن قرحات داء بهجت).

خامساً: سقوط الأشعار Hair Loss:

✘ من العلامات المهمة التي تظهر على مرضى الذئبة رغم أنها تأخذ علامتين فقط (ضمن معايير التشخيص)، وتكون الإصابة بشكل حاصات غير تندية.

✘ توجد في النمط الجهازى للذئبة، وتعود الأشعار للظهور في حال هجوع المرض.



الصورة في اليمين:
قرحات فم.
الصورة في اليسار:
حاصة غير مندبة
في سياق الذأب
الحمامي.

سادساً: الحساسية للضياء Photosensitivity:

- تظهر الحساسية على الجلد عند التعرض للشمس ثم تختفي بعد وقف التعرض.
- لا تأخذ أي درجة من العلامات ضمن المعايير لكنها موجودة عند أغلب المرضى.
- أرشيف: هو طفح جلدي بسبب تفاعل غير سليم مع الضوء، فيحدث احمرار بالجلد مع حرقه، ولا يقتصر الضياء على أشعة الشمس، إذ قد يؤدي التعرض لضوء النيون إلى تأثيرات مشابهة.

الإصابة المفصليّة والمصليّة

أولاً: التهاب المفاصل Arthritis:

- يأخذ التهاب المفاصل 6 علامات ضمن المعايير، ويجب وجود التهاب زليل في مفاصلين على الأقل أو مضمض (ألم) في المفصل، مع يبوسة صباحية على الأقل لنصف ساعة.
- يتميز التهاب المفاصل في الذئبة عن الروماتويد بأنه غير مخرب للمفصل (لا نشاهد تآكلات Erosions).
- كما يمكن أن نشاهد لدى بعض المرضى تشوهات مثل عنق الإوزة وعروة الزر، ولكن تتميز هذه التشوهات في سياق الذئبة بأنها تكون ردودة Reducible (أي نستطيع تحريك المفصل لوضعه الطبيعي).

ثانياً: التهاب المصليات Serositis:

- تسبب انصباب جنب أو انصباب تامور أو انصباب بريتان أو ألم بريتان، تأخذ من 5-6 علامات.
- التهاب المصليات في الذئبة أشيع من الروماتويد.

ملاحظة لكافة العلامات السريرية المذكورة:

- تأخذ المظاهر علامة واحدة في كل مجال، وتعطى هذه العلامة للإصابة الأكثر وضوحاً.
- مثال: في حال وجود ألم مفصلي والتهاب غشاء زليلي لا يأخذ علامة لكل منها فقط علامة للإصابة الأكبر.

الإصابة الكلوية Renal Disorder

- ❖ الإصابة الكلوية مهمة جداً وخطيرة وتعد السبب الرئيسي للوفاة عند مرضى الذئبة.
- ❖ مريض الإصابة الكلوية يأتي بأحد الموجودات التالية:
 1. بيلة بروتينية أكثر من 500 ملغ/اليوم (4 علامات) .
 2. أسطوانات دموية أو حبيبية.
 3. متلازمة نفروزية.
 4. قصور كلوي.
- ❖ الإصابة الكلوية مهمة في التشخيص والإنذار والمعالجة.
- ❖ تكون الإصابة الكلوية فعّالة إذا وُجِدَ **كريات حمر وأسطوانات حبيبية**.
- ❖ قد لا تتراجع الإصابة الكلوية بعد هجوع المرض تماماً، حيث قد تبقى بيلة بروتينية 1-2 غ/يوم **دون** وجود أسطوانات دموية⁸ أو حبيبية فنقول أن الإصابة **ثابتة غير فعّالة**، بينما في حال وجود كميات قليلة من البيلة البروتينية **مع** أسطوانات دموية أو حبيبية فالإصابة **فعّالة**⁹.
- ❖ من الضروري إجراء **خزعة كلية** لكل المرضى مع بعض الاستثناءات، ونقوم بالتلوين المناعي دائماً للخزعة الكلوية لتحديد توضع المعقدات المناعية في الكلية.
- ❖ وفي حال تواجد كل الأضداد **IgG IgM C3g C4g** نسمي الحالة Full House، وهي من الأشكال الواسمة للذئبة الحمامية الجهازية.

تصنف الإصابة الكلوية بالخزعة إلى:

- ✧ **أولاً: إصابة فعّالة عكوسة:** إذا وُجِدَ (تكاثر خلوي / نخر كبي / أهلة / خثرات هيالينية / ارتشاح التهابي / التهاب أوعية نخري)، ويستفيد المريض من المعالجة في هذه المرحلة.
- ✧ **ثانياً: إصابة غير فعّالة غير عكوسة:** إذا وُجِدَ (تصلب كبي / تليف خلالي / ضمور)، ولا تفيد المعالجة.

أنماط (أشكال) الإصابة الكلوية بالخزعة تتضمن مايلي:

- ✧ **النمط الأول:** خزعة سوية، حيث لا نلاحظ تبدلات على المجهر الضوئي، تظهر التبدلات فقط على المجهر الإلكتروني (أرشيف: يطلق عليها الخزعة السليمة ضوئياً).
- ✧ **النمط الثاني:** الشكل الميزانشيمي (8 علامات).

⁸ كريات حمراء.⁹ بحال إصابة الأنثى بها النمط لا نسمح لها بالحمل.

✧ **النمط الثالث:** التهاب كبد وكلية موضع (10 علامات).

✧ **النمط الرابع:** التهاب كبد وكلية منتشر (10 علامات).

✧ **النمط الخامس:** التهاب كبد وكلية غشائي (8 علامات).

في حالة مريضة لديها أضداد ANA إيجابية وإصابة كلوية من النمط الثالث أو الرابع هذا يعد تشخيص مؤكد للذئبة الحمامية الجهازية.

الإصابة العصبية Neurologic Disorder

❖ أهم هذه الإصابات:

1. التبدلات الاستعرافية الخفيفة.
 2. الاختلاجات Seizures (5 علامات).
 3. النفاس Psychosis (3 علامات).
 4. الهذيان (2 علامة).
 5. احتشاء، انسداد الأوعية الدماغية (أوردة أو شرايين): بشكل جلطات أو حوادث وعائية دماغية CVA، تتظاهر بوذمة حليلة عصب بصري.
 6. إصابة عصيدية Atherosclerosis قلبية أو دماغية.
- ❖ **لا يكون** سبب الإصابة العصبية دوماً هو التهاب الأوعية الدماغية¹⁰.
- ❖ فقد تكون الإصابة العصبية مرافقة لحادثة انسدادية احتشائية في الأوعية بسبب وجود **أضداد للفوسفوليبيد** عند المرضى، فتسبب خثرات وريدية وشريانية لديهم، بالإضافة إلى إجهاضات متكررة عند الحوامل.
- ❖ أما الأذية العصبية بسبب التهاب الأوعية الدماغية الدقيقة صورة للدماغ في سياق الذئبة الناجمة عن الذئبة فهي نادرة.



صورة للدماغ في سياق الذئبة

يجب تفريق الإصابة العصبية بسبب مرض الذئبة بحد ذاته مقابل تلك الناجمة عن:

✧ اختلالات المعالجة، مثل **نفاس الستيروئيدات** أو **الأخماج العصبية**.

✧ المظاهر العصبية **المرافقة للقصور الكلوي**.

✧ المظاهر العصبية **المرافقة لارتفاع التوتر الشرياني**.

¹⁰ الحدث التشريحي المرضي الأساسي في الذئبة هو التهاب الأوعية في كثير من الأعضاء، إلا أنه نادر في الدماغ.

مثال:

- ✘ عند المريض الذي يعاني من اضطرابات نفسية ناتجة عن المعالجة بالستيروئيدات، يجب خفض جرعتها لديه.
- ✘ أما عند المريض الذي يعاني من الاضطرابات النفسية بسبب الذئبة، يجب زيادة جرعة الستيروئيدات لديه.
- ✘ وهذا يوضح لنا أهمية تحديد سبب المشكلة لعلاجها بالشكل الصحيح.

التبدلات الدموية Hematologic Disorder

- تكون التغيرات الدموية عند مرضى الذئبة شائعة جداً وتشمل كل مكونات الدم فيحدث:
- ❖ فقر الدم الانحلالي Anemia (4 علامات).
 - ❖ نقص الصفيحات الدموية Thrombocytopenia (4 علامات).
 - ❖ نقص الكريات البيض Leukopenia (3 علامات).
 - ❖ نقص اللمفيات (شائع).

ملاحظة:

- ✍ ميز هذه التغيرات الدموية عن تغيرات الروماتويد الذي نجد فيه ارتفاع بالبيض والصفائح مع فقر دم.
- ✍ ففي حال وجود مظاهر مفصلية عند مريضة تشابه الروماتويد مع وجود انخفاض في الكريات البيض والصفائح، يميل التشخيص للذئبة الحمامية أكثر.

المظاهر المناعية Immunologic Disorders

- ❖ لا تستخدم لتشخيص الذئبة إنما لتحديد المظاهر الجهازية الشديدة مثل الاختلالات القلبية والعصبية والكلى.
- ❖ تكمن أهميتها في حالة مريضة لديها ذئبة حمامية جهازية وجاءت بإصابة كلوية فنقوم بمعايرة أضداد النوى dsDNA / ANA، فإذا كانت سلبية عندها نبحت عن سبب آخر للإصابة الكلوية غير مرتبط بالذئبة.

❖ المظاهر عديدة جداً وأهمها أضداد النوى ANA (التي تحدثنا عنها)، إضافة إلى الأنواع التالية:

أضداد ds DNA double stranded DNA: (6 علامات)

✧ توجد في 70% من الحالات.

أضداد SM: (6 علامات)

✧ تسمى بأضداد Smith (نسبةً لأول مريض اكتشفت لديه هذه الأضداد).

✧ توجد **في أقل من 30%** من مرضى الذئبة ← حساسيتها منخفضة جداً.

✧ ولكن **نوعيتها عالية** بشكل كبير، فمن تاريخ الكشف عن أضداد SM في مرض الذئبة لم

تُكشف في أي مرض آخر للآن، وبالتالي مجرد وجود أضداد SM عند مريض مشكوك بتشخيصه

يثبت إصابته ب SLE.

✧ لكن **لا نطلبها** لتشخيص الذئبة لأن نسبة **وجودها** عند المرضى **قليلة** 25-30%.

أضداد الفوسفوليبيد Antiphospholipid Antibodies: (2 علامة)

✧ كما ذكرنا هذه الأضداد تسبب خثرات بالأوعية الدموية.

✧ نطلب التحري عن هذه الأضداد، وأنواعها هي:

▪ **أضداد التخثر الذئبية (Lupus Anticoagulant (LA):** يتم الكشف عنها بإجراء فحص

زمن التخثر aPTT فنجدته متطاول، ولا يُصح تطاول زمن التخثر بإضافة بلازما طبيعية (فيها

عوامل تخثر) إلى بلازما المريض فنستنتج أنه لا يوجد نقص في عوامل التخثر أدى إلى

تطاول زمن التخثر، وإنما يوجد أضداد مناعية، يتم بعد ذلك الكشف عن هذه الأضداد في

بلازما المريض (أضداد التخثر الذئبية هي الأكثر ترافقاً مع الخثرات الوريدية).

▪ **أضداد الكارديوليبين IgM - IgG**¹¹.

▪ **أضداد Anti β2 Glycoprotein 1 (B2GP1).**

✧ كلما ارتفع عدد أضداد الفوسفوليبيد الموجودة وكانت

أكثر من نوع، كلما ازداد احتمال حدوث الخثار أكثر، وأهم

هذه الأضداد هي أضداد التخثر الذئبية.



¹¹ للاطلاع: Anticardiolipin Antibodies (aCL).

للإطلاع والفهم** شرح من المرجع عن أضرار التخثر الذائبة:

أضرار التخثر الذائبة هي **أكثر نوعية** لكن أقل حساسية في توقع حدوث التخثر من أضرار الكارديوليبين، وتعد مرتبطة بالمظاهر السريرية لأضرار الفوسفوليبيد، وهي أقوى اختبار في أضرار الفوسفوليبيد للكشف عن خطر حدوث اختلالات عند الحامل.

على الرغم من أن **أضرار التخثر الذائبة** تؤدي إلى **نوبات خثار** وميول لتشكل جلطات دموية داخل الأوعية الدموية في الجسم الحي عند مريض الذائبة وحدث انسداد الشرايين ثم احتشاء في النسيج، إلا أنه بشكل غير متوقع وبتناقض ذلك نجد في تحاليل المختبر تطاول في زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط aPT (زمن التخثر الداخلي) ويعتقد بأن ذلك يحدث بسبب التفاعل مع جزء الفوسفوليبيد في معقد تنشيط طليعة الثرومبين في سلسلة التخثر.

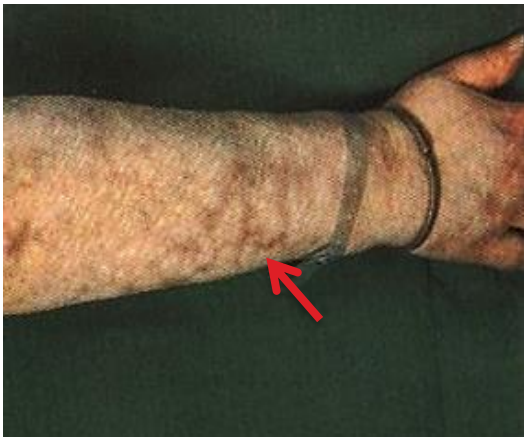
إضافة فائض من الفوسفوليبيدات إلى بلازما المريض يصحح تطاول زمن التخثر عندما يكون سبب تطاول زمن التخثر وجود أضرار التخثر الذائبة (أحد أضرار الفوسفوليبيد). انتهت الفقرة الإضافية

متلازمة أضرار الفوسفوليبيد (Antiphospholipid Syndrome (APS): هام

مرض مناعي ذاتي يجعل الجسم بحالة **أهبة للخثار Hypercoagulable State** أكثر من الطبيعي، ويعود ذلك إلى وجود عدد من الأضرار في جسم المريض (أضرار الفوسفوليبيد).
يوجد في متلازمة الـ APS نسبة **متوسطة أو عالية** من الأضرار¹² ولا يكفي وجود نسبة خفيفة من الأضرار لحدوث متلازمة أضرار الفوسفوليبيد، ويؤدي وجود هذه الأضرار إلى انسدادات بالأوعية الدموية الشرايين والأوردة.

تترافق هذه المتلازمة ببعض المظاهر الوعائية، مثل:

- خثرات وعائية (شريانية ووريدية) في الدماغ وأنسجة أخرى.
- ظاهرة **رينو**¹³ وتقبض وعائي بسبب التخثر الدموي ويدعى هذا المظهر تزرق شبكي (تخثر شبكي).
- **إجهادات متكررة.**
- **نقص صفيحات، تطاول PTT.**



توضح الصورة التزرق الشبكي.

¹² خارجي للتوضيح: أضرار الفوسفوليبيد وهي (أضرار التخثر الذائبة، وأضرار الكارديوليبين، وB2GP1).

¹³ غالباً لا تكون في النهاية البعيدة للأطراف.

▪ نقص الكريات البيض دون نقص اللمفاويات.

▪ اختبار كومبس إيجابي: وهو يدل على وجود فقر انحلال دم مناعي ذاتي AIHA.

⇨ يحدث في متلازمة أضداد الفوسفوليبيد إجهادات متكررة، لذلك يجب معايرة أضداد الفوسفوليبيد عند كل امرأة تعاني من إجهادات متكررة، فهي تسبب سوء تروية للمشيمة فتؤدي لإسقاطات في الثلث الثاني أو الثالث¹⁴.

⇨ حالات هذه المتلازمة بتزايد وخاصة بتحري الإسقاطات المتكررة.

⇨ قد تكون متلازمة أضداد الفوسفوليبيد بدئية بدون مرض مناعي ذاتي، أو ثانوية للعديد من الأمراض المناعية الذاتية أشيعها الذئبة وقد نجدها مع الروماتويد وغيرها.

الأعراض القلبية Cardiac Involvement

❖ تصاب كل طبقات القلب في سياق الذئبة، بشكل مشابه للإصابة في الروماتويد.

❖ إذ يمكن أن نجد:

1. التهاب تامور.

2. تصلب عصيدي.

3. التهاب بالعضلة القلبية.

4. التهاب بالأوعية الإكليلية.

5. التهاب شغاف لاجرثومي Libman Sacks Endocarditis.

التهاب الشغاف اللاجرثومي:

✧ تتميز متلازمة أضداد الفوسفوليبيد بتوضع الخثرات على صمامات القلب فتبدو بالإيكو

كالتنبتات في التهاب الشغاف لكنه ليس التهاب شغاف جرثومي (لذلك سميناه لاجرثومي ٧:).

✧ ونفكر بوجود هذه الحالة عند مريضة ذئبة، مع مظهر تنبتات على الإيكو، مع حرارة غير

مستجيبة على الصادات، وزرع الدم سلبي، فغالباً تكون الحالة هنا التهاب شغاف لاجرثومي.

الأعراض التنفسية Pulmonary Involvement

نشاهد تقريباً نفس المظاهر المشاهدة في الروماتويد، حيث يمكن أن نجد:

❖ التهاب جنب.

❖ تليف رئوي.

❖ ارتفاع توتر رئوي.

¹⁴ الإسقاطات نادرة بالثلث الأول وتكون بتواتر أكثر من إجهاضين في الثلث الثاني أو 3 إجهاضات في الثلث الأول.

❖ نزف سنخي شديد Alveolar Hemorrhage: وهو الاختلاط الأخطر بالذئبة، يحدث بسبب التهاب الأوعية الشعرية الرئوية، حيث يعاني المرضى من سعال ونفث دم غزير، وعسرة تنفس شديدة، تدبيره صعب ويحتاج للقبول بالعناية المشددة وتفشل المحاولات في كثير من الحالات ونسبة الوفيات تكون عالية¹⁵.

بعد أن انتهينا من الحديث عن المظاهر السريرية، ننتقل للحديث عن العوامل المؤهبة ..

العوامل المؤهبة لحدوث الذئبة الحمامية الجهازية

وهي تقسم إلى عوامل وراثية، وعوامل بيئية محيطية ..

العوامل الوراثية

- ❖ العامل الوراثي الموجود في الذئبة الحمامية الجهازية هو Null Allele C4، أي غياب المورثة المرمرزة للمتممة C4، وبالتالي حدوث عوز خلقي لجزء من المتممة.
- ❖ يكمن وجود الاستعداد الجيني للذئبة في منطقة ال-¹⁶HRA وفي الجين (المورثة) المسؤول عن المتممة؛ حيث نجد عند المرضى نقص في المتممة C4 Null Allele بسبب غياب المورثة كما ذكرنا.
- ❖ يلعب الجزء C4 من المتممة (المفقود في حالة الذئبة) دور مسيطر في إزالة البقايا الخلوية.
- ❖ ففي الحالة الطبيعية يتحمل الجسم وجود البقايا الخلوية لفترة قصيرة، ثم يتم التخلص منها وتنظيفها.
- ❖ أما في حالة الذئبة حيث لدينا هذا النقص في C4 تتراكم بقايا الخلايا لفترة طويلة وتكون على تماس مع الجهاز المناعي، وهذا يثير حدثية مناعية، فيشكل الجسم أضداداً لهذه البقايا الخلوية.
- ❖ نسبة الإصابة بالذئبة مرتفعة عند التوائم حيث تصل إلى 25٪ في التوائم الحقيقية (أحادية البيض)، و2٪ في التوائم الكاذبة (ثنائية البيض).

¹⁵ من الاختلاطات النادرة لكنه خطير جداً.

¹⁶ توضيح خارجي: يقع الجين HRAS على الذراع القصيرة (p) للكروموسوم 11، يعمل لإنتاج بروتين يسمى H-Ras يشارك بشكل أساسي في تنظيم انقسام الخلايا عن طريق GTPAS.

العوامل البيئية والمحيطية

(1) الهرمونات الأنثوية:

- ✘ قد تكون الهرمونات الأنثوية عامل خطورة لأن نسبة الإصابة تكون أعلى عند الإناث من الرجال بنسبة (9:1).
- ✘ يُحرّض الحمل أحياناً يحرّض بالمرض؛ وقد تتحسن بعض المريضات أثناء الحمل ثمّ يزداد ويتفعل المرض بعد الولادة.¹⁷

(2) الأشعة فوق البنفسجية Ultraviolet (UV)-B light:

- ✘ حيث يتفعل المرض بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية (أشعة الشمس)، وتحريضها للموت الخلوي المبرمج، فالمشكلة الرئيسية بالذئبة الحمامية الجهازية هو زيادة الموت الخلوي المبرمج.
- ✘ لذلك تحدث هجمات لدى المريضات بعد الذهاب للبحر والتعرض للشمس بشدة.

(3) الأدوية: تؤدي للإصابة بالذئب الدوائي، ومن أمثلتها:

- ✘ أدوية الضغط: هيدرالازين Hydralazine، بروكاناميد Procainamide، وهذه كانت تعتبر الأدوية الأساسية للضغط الأساسية قديماً، أما حالياً فيوجد أنواع مختلفة لمعالجة ارتفاع الضغط.
- ✘ كوينيديين Quinidine وهو يستعمل لعلاج اضطرابات النظم القلبية.

(4) الحمات الراشحة (الفيروسات):

- ✘ مثل EBV، عادة ما تكون متهمة بالأمراض مجهولة السبب، حيث تزيد الإنترفيرون وتفعل الموت الخلوي المبرمج.

(5) التدخين.

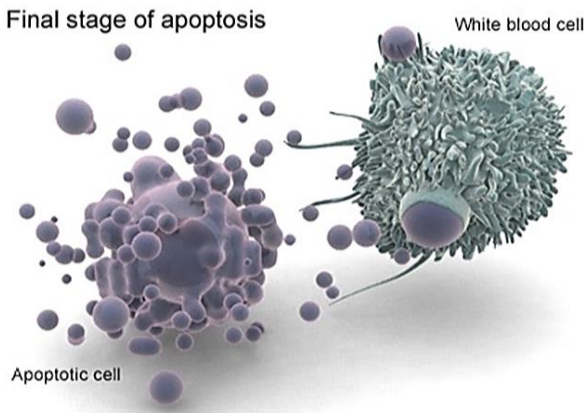
(6) الأغذية والمواد الكيماوية.

¹⁷ الحمل والذئبة موضوع مهم سندرس تأثير كل منهما على الآخر لاحقاً خلال محاضرتنا.

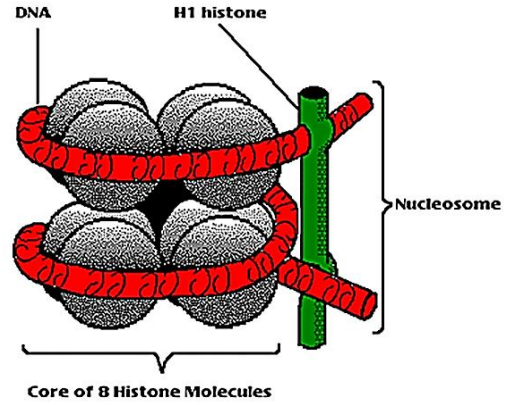
الآلية الإمرضية للذئبة الحمامية

زيادة الموت الخلوي المبرمج Apoptosis

- ❖ تؤدي زيادة الاستماتة الخلوية بفعل عوامل بيئية كالأشعة فوق البنفسجية والإنتانات الفيروسية أو العناصر الشبيهة بالفيروسات إلى تحرر مستضدات ذاتية تكون داخل الخلية في الحالة الطبيعية، فتبرز على سطوح الفقاعات المتشكّلة من الخلايا الميتة.
- ❖ من أهم هذه المستضدات المعرضة: النكليوزومات (عبارة عن شريط DNA ملفف حول 8 جزيئات من الهيستون¹⁸)، الفوسفوليبيدات السالبة، Ro La.



توضح الصورة شكل الخلايا المتموتة (لاحظ الفقاعات على سطحها).



النوكليوزومات

دور الخلايا المتغصنة في الآلية المناعية للذئبة

تذكرة خارجيّة هامّة:

الخلايا التغصنيّة نوعان:

- ✧ الأولى خلايا متغصنة شبيهة بالبلازما: وهي مصنع الانترفيرون بالجسم، حيث تقوم بإنتاجه عندما تتنبه.
- ✧ والثانية خلايا متغصنة اعتياديّة: وهي خلايا مقدّمة للمستضد.

¹⁸ لذلك يتشكل أعداد لا DNA عند مرضى الذئبة.

نبدأ الآن:

✘ عند دخول مستضد فيروسي للخلية أو تعرّضها لأشعة الشمس، تتخرب هذه الخلايا وتخرج محتوياتها نتيجة الموت الخلوي المبرمج.

✘ في الحالة الطبيعية يقوم الجسم بالتخلص من هذه المواد وإبعادها عن الخلايا المناعية، أما هنا (وبسبب الاستعداد الوراثي الذي تحدثنا عنه) فبقاء هذه النواتج والتماس الطويل بينها وبين الجهاز المناعي، يؤدي لعدم التحمل المناعي لها، وتشكيل الأضداد ضدها.

✘ تتعرف الخلية التغصنية (النوع الأول) على هذه المواد (تتنبه)، وتبدأ بإفراز كميات كبيرة من **الانترفيرون¹⁹** (فهي المصنع الحقيقي للإنترفيرون في الجسم كما ذكرنا).

✘ للانترفيرون تأثير ذاتي على الخلية المفرزة حيث يحثها على زيادة الإفراز، بالإضافة لتأثيره على كل خلايا الجسم المناعية تقريباً (التائية، البائية، البالعات الكبيرة، الوحيدات وغيرها..). حيث يفعلها جميعها ويثبط الخلايا المنظمة، فهو ذو توجه التهابي.

✘ تلتقط الخلايا التغصنية (النوع الثاني) المستضدات بواسطة **المستقبلات الشبيهة بالتول** Toll-Like receptors، وتقوم بإفراز الانترفيرون أيضاً، وتفعّل جميع الخلايا الالتهابية ومنها **الخلايا التائية T** التي تقوم بدورها **بتفعيل الخلايا البائية B** (بفضل وجود مستقبلات الموجودة على سطح الخلايا البائية)²⁰.

✘ تفرز الخلايا البائية الأضداد نتيجة تفعيلها، وتقوم هذه الأضداد بتشكيل معقدات مناعية مع مستضداتها.

✘ يستمر الحدث المناعي؛ بسبب تثبيط الانترفيرون للخلايا المنظمة Regulatory cells.

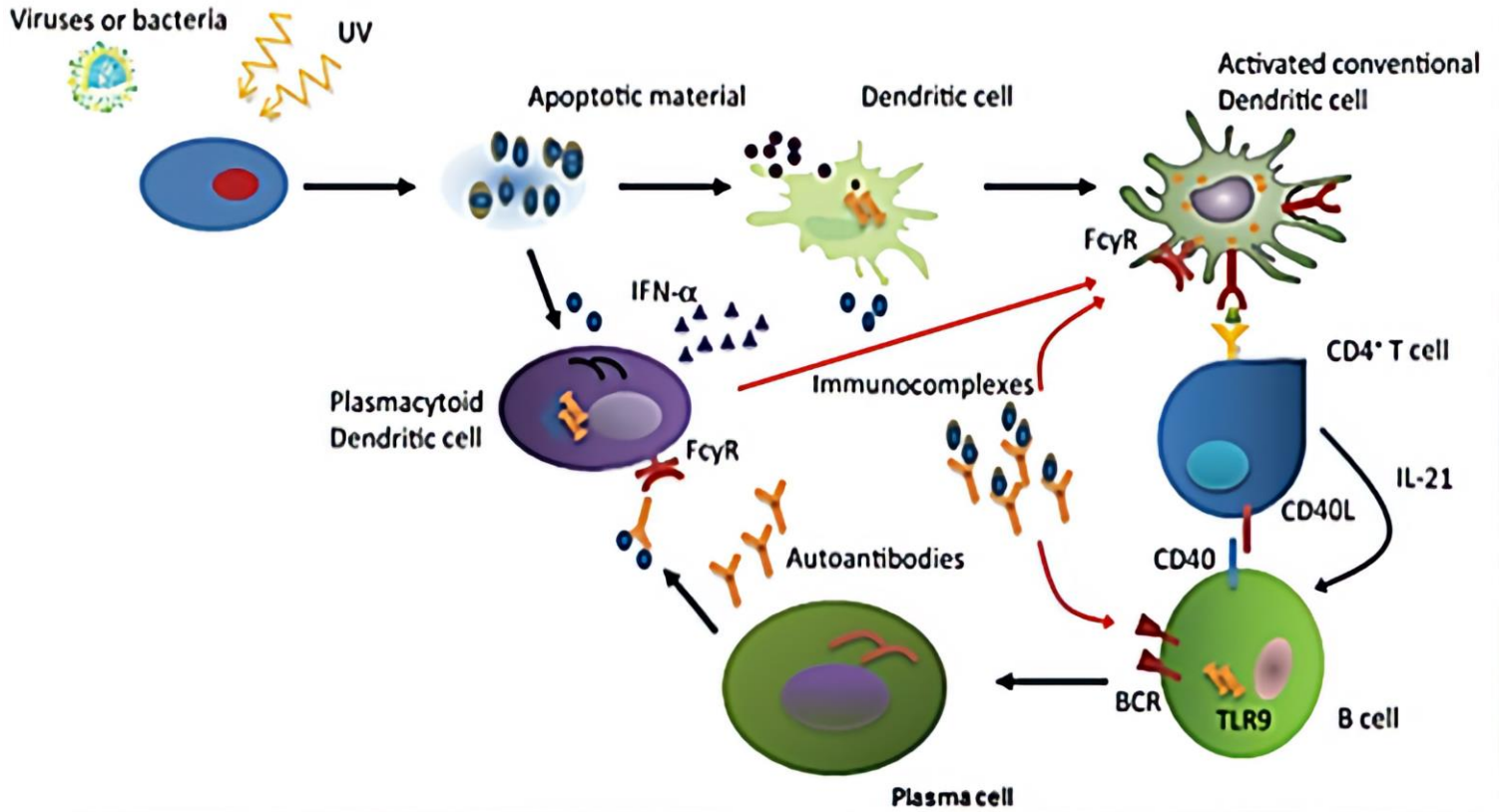
✘ تتحد مستقبلات الخلية البائية TACI و BCMA و BAFF-R²¹ مع ربيطة الخلية البائية الجواله في الدم Blys، وتشكل معقدات مناعية تترسب في الأنسجة وخاصة **العصبية والكلوية**²².

¹⁹ إضافة: الإنترفيرون ألفا بالتحديد.

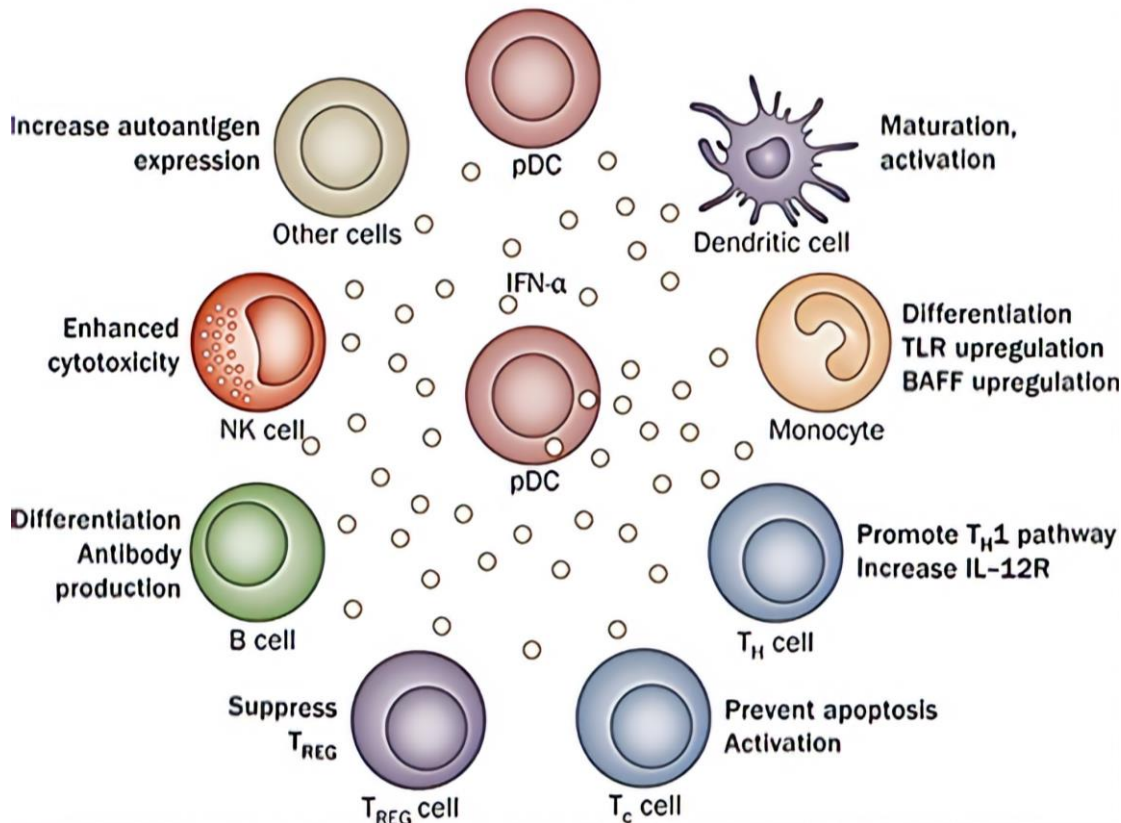
²⁰ تذكر أن الخلية البائية تملك على سطحها مستقبلات أهمها CD20 و CD22، بالإضافة إلى جزيئات مساعدة منها CD40، لتمييزها عن غيرها من الخلايا، ولذلك تعتمد المعالجة الحيوية على تصنيع أضداد لهذه المستقبلات.

²¹ خارجي للفهم: BAFF-R: B cell-activating factor belonging to the TNF family, BCMA: B cell maturation antigen, TACI: transmembrane activator-1 and calcium modulator and cyclophilin ligand-interactor.

²² أرشيف ولكن هام: وتتفعل المتعمة (ولذلك تنقص عناصر المتعمة).



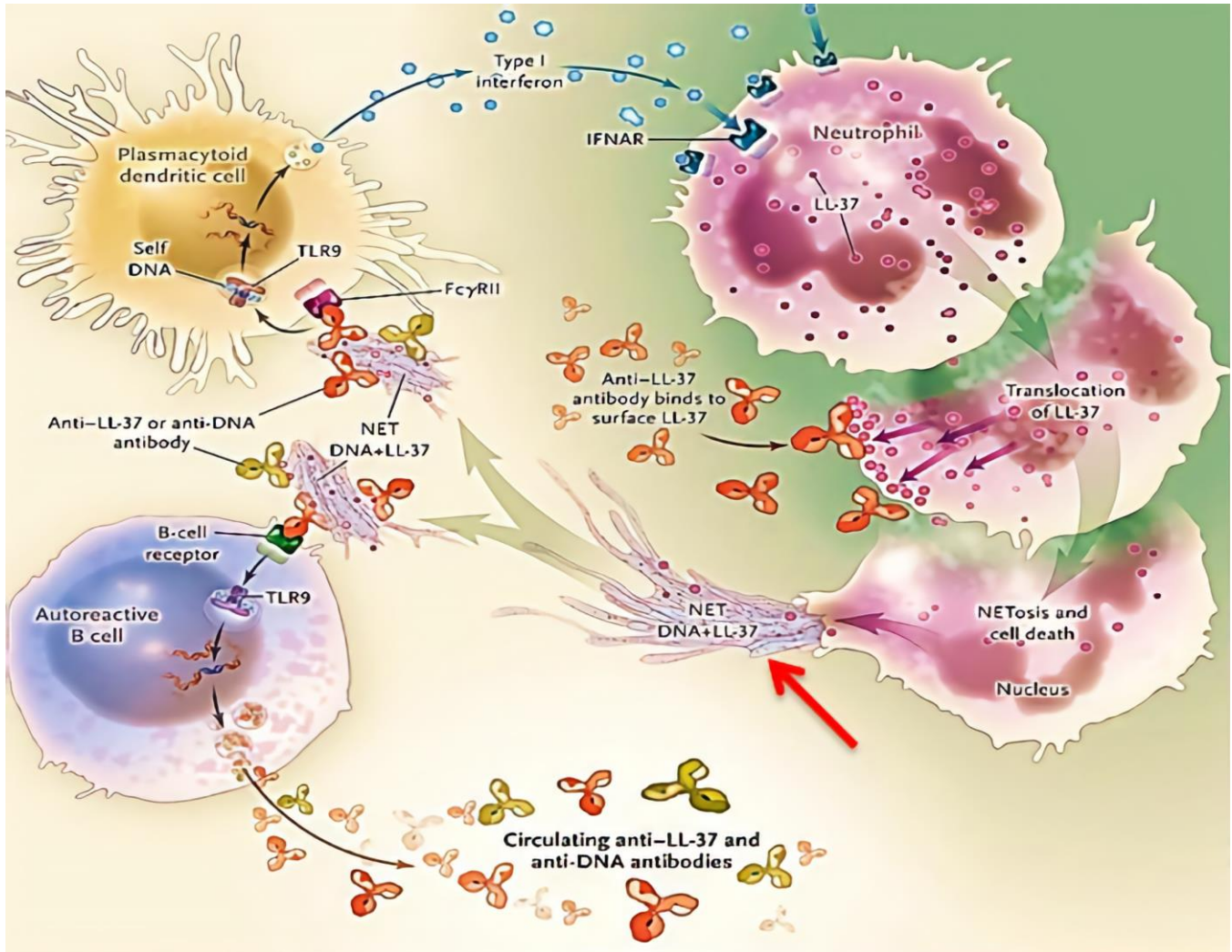
توضح الصورة دور الخلايا التغصنية بالتعرف على المستضد الذاتي وإفراز الانترفيرون لتفعيل الخلايا الالتهابية المختلفة.



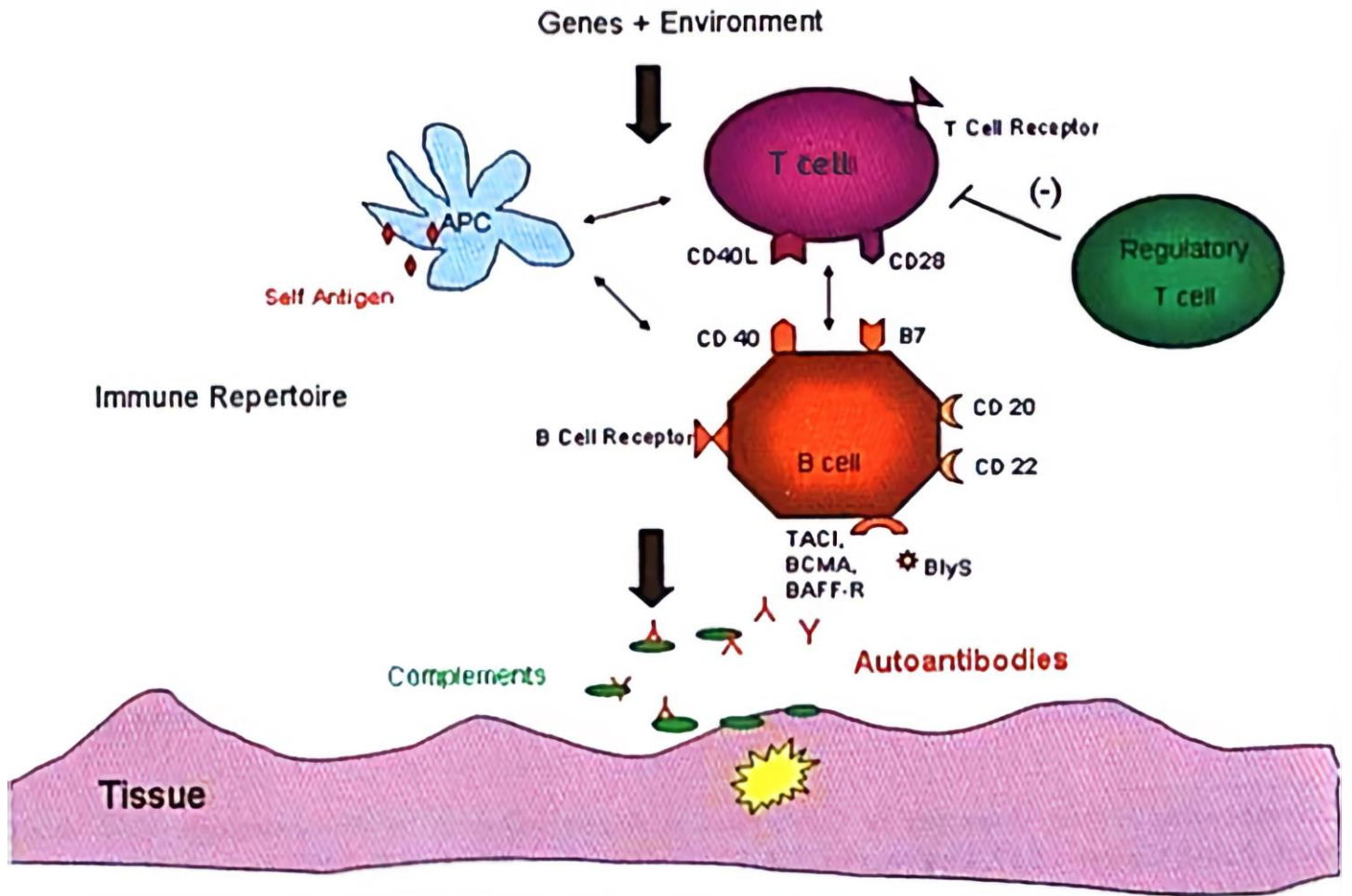
توضح الصورة الخلايا التي ينشطها الانترفيرون ويقوم بالتأثير عليها، وأهما الخلايا التائية والبائية والقاتلة الطبيعية والوحيدات بينما يثبط الخلايا التائية الناظمة.

Netosis

- ❖ كما نعلم تهاجم الكريات البيض أي مادة غريبة تدخل الجسم، فتقوم بإفراز العديد من الخمائر (إيلاستاز، وجذور الأوكسجين السامة، وغيرها).
- ❖ وقد تمّ التعرف حديثاً على أنّ الكريات البيض قادرة على إخراج شبكات Nets تحوي على العديد من المواد القاتلة للجراثيم لتلتقط بها الجرثومة، فمهاجمة العامل الممرض ليست محصورة باللمفاويات.
- ❖ هذه الآلية **مدمرة ذاتياً**، حيث تموت الكرية البيضاء بعد التقاط الجراثيم بواسطة هذه الشبكات.
- ❖ وقد وجدوا شبكات الكريات البيض بالتشريح المرضي للكلية أيضاً.



توضح الصورة حديثة الـ Netosis، ومظهر الشبكات التي تكونها الكريات البيض



صورة عرضتها الدكتورة، تلخص الحديثة المناعية الحاصلة.

نتقل الآن للحديث عن الفحوص المخبرية في سياق الذئبة، ثم عن الذأب الدوائي، ثم عن علاقة الذئبة بالحمل، ونختم بالمعالجة ..

الفحوص المخبرية في سياق الذئبة

أضداد النوى.

سرعة التثفل ESR، والـCRP:

❖ وهي فحوصات غير نوعية، تستخدم لكشف وجود حديثة التهابية لدى جميع المصابين بالأمراض المناعية.

تعداد عام وصيغة CBC:

وهو إجراء روتيني أيضاً يكشف:

✧ وجود فقر الدم.

✧ نقص الكريات البيض والصفائح (بسبب تشكل أضداد لها).

زمن الترومبوبلاستين الجزئي (PTT) Partial Thromboplastin Time:

✧ وفي حال تطاولها تدل على وجود أضداد الفوسفوليبيد، الأمر الذي يعدّ شائعاً في الذئبة، فتوجه حينها لمعايرة أضداد الفوسفوليبيد.

فحص البول ووظائف الكلية:

✧ فحوص أساسية، حيث تظهر البييلة الدموية والبروتينية وبييلة الأسطوانات.

فحص المتممة:

✧ **تنقص المتممة C3, C4** في المصل، ويدل نقصها على فعالية المرض، واستهلاكها في تشكيل المعقدات المناعية.

الذأب الدوائي

✦ بعض الأدوية كالهيدرالازين Hydralazine، بروكاناميد Procainamide، إيزونيازيد isoniazid وغيرها، قد تتسبب بحدوث الذئبة.

✦ للذئبة الدوائية العديد من الصفات وأهمها:

▪ **تزول** خلال عدة أشهر من **إيقاف الدواء**.

▪ تتساوى نسبة إصابة الجنسين.

▪ **ندرة** الإصابة العصبية والكلوية، حيث يغلب حدوث فقر الدم الانحلالي، الآلام المفصليّة،

نقص الكريات البيض لكن لا يحدث إصابات جهازية خطيرة.

▪ لا نلاحظ وجود أضداد ds DNA عادة.

▪ المتممة سوية عادة.

▪ أضداد النوى إيجابية في أغلب الحالات وتكون من نوع **أضداد الهيستون** وهو الفحص

التشخيصي **النوعي للذئبة الدوائية**.

الذأب الحمامي الجهازى والحمل

- ✦ الذئبة مرض **غير وراثى**²³ ولكته ذو استعداد وراثى، وبالطبع هو **غير معدى**.
- ✦ الذئبة الحمامية **لا تنقص الخصوبة**، وتبقى المريضة قادرة على الحمل.
- ✦ يجب أن يحدث الحمل خلال فترة الهوادة²⁴ مع ثبات فى الإصابة الكلوية (كمريضة الكرياتينين عندها 1.6 لمدة سنتين فهذه إصابة كلوية ثابتة ويمكن للمريضة الحمل).
- ✦ مع الانتباه إلى أنه يحدث الإجهاض فى حال كان المرض فعال.
- ✦ يجب **معايرة أؤداد الفوسفوليبيد**، خاصة فى حال وجود إجهاض أو خثار سابق.
- ✦ وفى حال إيجابية هذه الأؤداد، يجب أن يتم تمبيع المريضة **بالأسبرين** فى حال عدم حدوث إسقاطات سابقة، و**بالهيبارين** فى حال الإسقاطات السابقة.
- ✦ يجب تحذير المريضة من إمكانية حدوث هجمة للمرض أثناء الحمل (الوهيج Flare) بنسبة 58-70٪.
- ✦ يجب القيام بفحص **الأؤداد الـ SS/A والـ SS/B** (أؤداد لأجزاء معينة من النوى)، حيث يوجد احتمال ولادة جنين بحالة **حصار قلب تام غير عكوس** عند المريضات الأمهات المصابات بالذئبة والحاملات لهذه الأؤداد.
- ✦ وفى حال تبين وجود هذه الأؤداد لدى الأم، تتخذ الإجراءات التالية الخاصة بهذه الحالة:
 - تجب المراقبة الحثيثة بالإيكو لقلب الجنين.
 - ويجب أن تتم الولادة فى مركز مختص لزراع بطارية قلب للوليد.
 - إذا لوحظ تباطؤ فى القلب نقوم بإعطاء **الديكساميتازون** أثناء الحمل، وهو يمتاز بأنه يعبر المشيمة نحو الجنين.

ملاحظة:

- ✦ الديكساميتازون والبيتاميتازون يعبرون إلى الجنين، عكس البريدنيزولون الذى يتخرب بالخميرة الموجودة فى المشيمة ويعبر بشكل غير فعال.

²³ إضافة للاطلاع: أى أنه ليس مرض وراثى مندى وله صفة متنتية وسائفة.

²⁴ إضافة للاطلاع: أى فترة خمود أو هجوع المرض، ونقصد بالهوادة أن الإصابات الجهازية المهمة ثابتة (عدم ترقبها).

وبالتالي المريضة التي تتعالج باليكساميتازون أو البيتاميتازون قد يحدث لديها قصور بقشر الكظر عند الجنين بعد الولادة، أما البريدنيزولون لا يؤدي لحدوث قصور قشر الكظر (وهذا ما يطمئن أخصائيي التوليد عند إعطاء البريدنيزولون كونه لا يسبب قصور).

الاختلاطات التي تتعرض لها الحامل المصابة بالذئبة:

- ✧ مقدمة الارتعاج (الإرجاج).
- ✧ ارتفاع التوتر الشرياني.
- ✧ الخثرات الشريانية والوريدية: تترافق غالباً بأضداد الفوسفوليبيد.

يمتد خطر هذه الاختلاطات لشهر أو شهرين بعد الولادة، حيث تكون المريضة لا تتحرك كثيراً، ومستويات العامل الثامن وغيره مرتفعة بالجسم، لذلك يجب الاستمرار بالمعالجة لما بعد الولادة.

تأثير الذئبة على الحمل:

- ✧ الإجهاضات المتكررة، والولادة المبكرة.
- ✧ نقص نمو الجنين: فيولد بوزن منخفض، لذلك يجب تقدير وزن الجنين أثناء الحمل، فإن كان أقل من 1500غ يتم توليد الخديج بمركز متخصص يلبي حاجته كإعطاء السورفاكتانت وغير ذلك من متطلبات العناية بالخديج²⁵.

المعالجة

- ✦ تعتمد على جملة من التوصيات، ومجموعة من الأدوية.
- ✦ وتكون حسب شدة الأعراض لدى المريض.

التوصيات

- ✦ الوقاية من الشمس: أمر أساسي ومهم وذلك بتطبيق الواقيات الشمسية.
- ✦ ضبط عوامل الخطورة للتصلب العصيدي (الضغط والسكري).
- ✦ تجنب التدخين.

²⁵ يجب العناية جيداً بوليد مريضة الذئبة لتقليل الخطورة التي تحدث بالحمل ولأنها لا تستطيع الحمل بشكل متكرر وبكثرة فغالباً تتجنب ولد أو اثنين، وبحالات أخرى قد تموت الحامل عند الولادة.

❖ اللقاحات: يجب التأكد من حصول المريض على جرعات اللقاحات المطلوبة قبل البدء بالعلاج بالستيروئيدات ومثبطات المناعة، وإعطاء لقاح الانفلونزا سنوياً والرئويات²⁶.

الأدوية

تعتمد المعالجة الدوائية المختارة (NSAIDs، الكلوروكين، الستيروئيدات، مثبطات المناعة) على التظاهر السريري الموجود والأجهزة المصابة:

(1) مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs:

✧ علاج الأعراض الهيكلية (آلام المفاصل والعضلات والجلد) وإصابة المصلية الخفيفة.

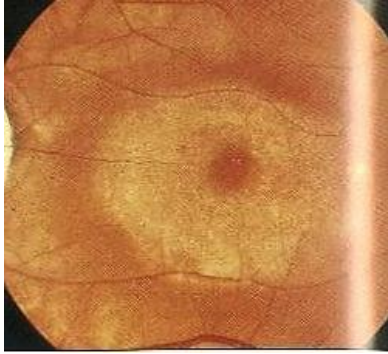
(2) مضادات الملاريا:

✧ تستجيب آلام المفاصل والعضلات وإصابة المصلية الخفيفة والأعراض الجلدية لمضادات الملاريا.

✧ يستخدم هيدروكسي كلوروكين بجرعة 400 ملغ/يوم، ونستخدم الكلوروكين عند مريضات متلازمة أضداد الفوسفوليبيد (أرشيف: لأن له تأثير مضاد للتخثر والتميع).

✧ أهم التأثيرات غير المرغوبة للكلوروكين:

- إصابة الشبكية (اعتلال الشبكية): له شكل مميز (علامة عين الثور)، ويجب متابعتها بفحص قعر العين.
- التصبغات في الجلد.
- سقوط الشعر.
- حكة وتحسس.



علامة عين الثور

(3) الستيروئيدات:

✧ تستخدم للإصابات الجهازية غير المسيطر عليها، وعندما تفشل المعالجات السابقة، كما تستعمل في الإصابات المهددة للحياة (كلوية، عصبية، رئوية، قلبية).

✧ يختلف مقدار الستيروئيدات حسب الحالة.

²⁶ يعطى المكورات الرئوية وذلك لتجنب الإبتان وسابقاً كان يتم أخذه مرة واحدة أما حالياً فينصح بتكراره كل 5 سنوات.

- ✘ فعند وجود **فقر دم مناعي ذاتي بسيط** قد نعطي نصف الكمية حوالي 0.3 ملغ/كغ/يوم، أما في حال **الإصابة الجهازية العصبية أو الكلوية** نعطي 1-2 ملغ/كغ/يوم على الأقل حيث يجب أن تكون المعالجة هجومية في البدء ومنتقل بعدها لجرعات الصيانة لدعم التأثير العلاجي.
- ✘ تعطى بمقدار 0.5-1 ملغ/كغ من البرينيزولون/يوم مقسمة 2-3 جرعات.
- ✘ تعطى جرعة واحدة صباحية أو جرعة كل يومين عند السيطرة على الإصابة.
- ✘ تخفف الجرعة تدريجياً حتى الوصول إلى أقل جرعة كافية للهجوع.
- ✘ يعطى المريض مع الستيروئيدات **الكلس** 1200 ملغ/يوم مع **الفيتامين د** 800 وحدة/يوم، وقد تستعمل **البسفوسفونات** عند وجود عوامل الخطورة لتخلخل العظام.
- ✘ يمكن في الحالات **الشديدة** إعطاء الميثل بريدنيزولون **وريدياً** 1000 ملغ/يوم 3-5 أيام ثم يوضع المريض على جرعة صيانة كل يوم أو يومين عند السيطرة على الأعراض.

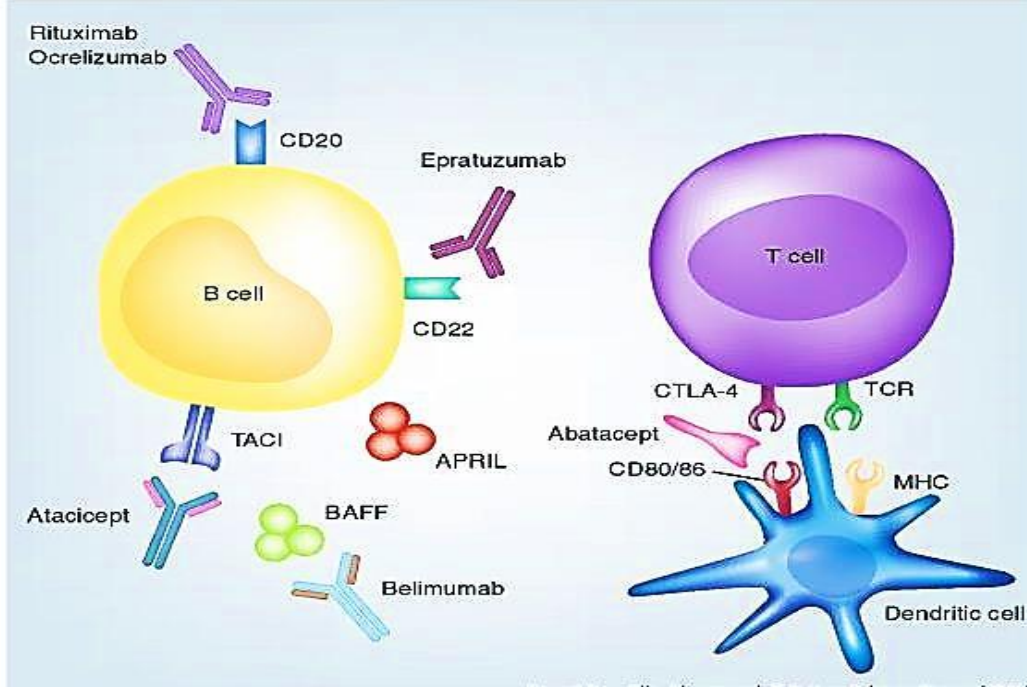
4) مثبطات المناعة:

- ✘ تستعمل مثبطات المناعة في الإصابة الكلوية المنتشرة الفعالة وفي الإصابات العصبية عند الحاجة لجرعات كبيرة من الستيروئيدات (كورتيزول).
- ✘ كان يعدّ السيكلوفوسفاميد أكثرها فعالية ويعطى بجرعة 1.5-2.5 ملغ/كغ/يوم.
- ✘ يمكن استعمال الميكوفينيلات موفوتيل التي ثبت أن لها نفس الفعالية، ولكن تأثيراتها الجانبية **أقل** من السيكلوفوسفاميد، فهي **لا تؤثر** في الخصوبة لذلك يجب استخدامها بدلاً عن السيكلوفوسفاميد عند الشابات للحفاظ على وظيفة المبيضين.
- ✘ يُحوّل المريض إلى **الآزوثيوبرين** فور السيطرة على المرض والهجوع لأنه **أقل سمية**.
- ✘ التأثيرات الجانبية للسيكلوفوسفاميد:
 1. تثبيط النقي.
 2. الاستعداد للأخماج العادية والانتهازية.
 3. التهاب المثانة النزفي، بشكل مميز **وخاص مع السيكلوفوسفاميد**.
 4. اضطراب وظائف الكبد²⁷، نزف مع نقص الصفائح.
- 5. زيادة حدوث الخبثات.
- 6. الشعورية وتضخم اللثة.
- 7. الصلع والحاصات.
- 8. القصور المبيضي والعقم.

²⁷ أكثر دواء يؤثر على وظيفة الكبد ويرفع خماز الكبد هو الميتوتركسات.

5) المعالجة الحيوية:

- ❑ في الحالات المعقدة على المعالجات السابقة، لكنها غير فعالة كثيراً كما في الروماتويد.
- ❑ منها **الريتوكسيماب Rituximab**: من أضداد المستقبل **CD20**، فعال جداً في نقص الصفيحات المرافقة للذئبة وفي فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي، لكنه غير فعال في الإصابات الكلوية والعصبية.



صورة عرضتها
الدكتورة لآلية عمل
الريتوكسيماب.

الأدوية والحمل

- ❖ يمكن الاستمرار باستعمال هيدروكسي كلوروكين، البريدنيزولون، الأزاثيوبرين والسيكلوسبورين أثناء الحمل.
- ❖ بينما يُمنع استعمال السيكلوفوسفاميد والميثوتريكسات والميكوفينولات أثناء الحمل.
- ❖ لذلك عند التخطيط للحمل عند مريضات الذئبة يجب استبدال الأدوية (كالميكوفينولات) بأخرى آمنة (إضافة: كالأزاثيوبرين).



وفي الختام، مراجعة لأهم الأفكار على شكل حالات وأسئلة

حالة سريرية 1:

✘ شابة 25 سنة تعاني من ألم و صعوبة في حركة المفاصل، منذ 4 أشهر، الأعراض أسوأ صباحاً لمدة ساعة، وتتضمن:

- تعب.
- حرارة.
- رينو.
- اندفاعات جلدية على الوجه واليدين.
- قلاع.

✘ الشرح: كما ذكرنا في مظاهر الذئبة وما فيها من ألم بالمفاصل وخاصة بالصباح والاندفاعات الجلدية وقرحات الفم ورينو، ومنه غالباً الحالة تتماشى مع ذئبة حمامية جهازية.

حالة سريرية 2:

✘ شابة 25 سنة، تعاني من ألم و صعوبة في حركة المفاصل، منذ 4 أشهر، الأعراض أسوأ صباحاً ولمدة ساعة.

- ✘ تعاني من الأعراض التالية: تعب، حرارة، اندفاعات جلدية وجه يدين، قلاع، رينو.
- ✘ الفحوص المخبرية: كرياتينين 1.6 ملغ، بروتين في البول +++ مع أسطوانات كريات حمر، بروتين بول 24 ساعة 4 غ، ANA 1/640 ، أضداد الـ DNA إيجابية بشدة، أضداد SM إيجابية، C3، C4 منخفضة.

✘ الشرح: مريضة ذئبة حسب التحاليل إيجابية أضداد الـ ANA²⁸ ولديها أذية كلوية، كما أن أضداد الـ SM تؤكد تشخيص الإصابة بالذئبة الجهازية فهي نوعية جداً لها.

سؤال: اختر الضد المناسب للحالة المرضية:

الأضداد	الأمراض
A: أضداد الهيستون	1. مريضة نشك بالذئبة
B: aPL	2. مريضة مصابة بذببة وحامل
C: ANA	3. مريضة ولدت طفلاً مصاباً بحصار قلب تام
D: DNA	4. ذئبة دوائية
E: SSA/SSB	5. إصابة كلوية في سياق ذئبة

²⁸ إضافة: C3، C4 منخفضة أيضاً من علامات المناعة للذئبة.

الأجوبة:

- 1- C (أضداد النوى ANA)، عند التشخيص نعاير الـ ANA، ولا نطلب أضداد الـ DNA قبل أضداد الـ ANA.
- 2- E (SSA/SSB).
- 3- E (SSA/SSB).
- 4- A (أضداد الهيستون).
- 5- D (DNA)، عند التشخيص لا نعيد معايرة الـ ANA، أما نعاير أضداد الـ DNA لأن قيمته تترافق مع فعالية المرض، فنستخدم لمتابعة فعالية وهجوع المرض أضداد الـ DNA والمتممة C3, C4.

Overview * _ *

- ✍ تؤدي أضداد SS/A, SS/B عند الأم الحمال المصابة بالذئبة الحمامية لبطء قلب الجنين.
- ✍ الإصابة العصبية والكلبية بالذئبة الحمامية نادرة لكنها خطيرة.
- ✍ يُعطى مريض الذئبة الحمامية الجهازية المُعالج بالستيروئيدات ومثبطات المناعة الكلس مع الفيتامين د، وقد تستعمل البسفوسفونات.
- ✍ يمكن لمريضة الذئبة الحمامية الجهازية إذا كانت الإصابة الجهازية لديها مستقرة والمرض بحالة هجوع أن يتم الحمل مع مراقبة حثيثة لها.
- ✍ عند مريضة تشكو من التهاب مفاصل متعدد من عدة أشهر يكون التوجه السريري نحو الذئبة أو الروماتويد، ويساعدنا بالتشخيص التفريقي الكشف عن وجود نقص بالكريات البيض لأنها تكون مرتفعة بالروماتويد ومنخفضة بالذئبة.
- ✍ مظاهر متلازمة أضداد الفوسفوليبيد: خثرات وريدية وشريانية، إجهاضات متكررة، وجود أضداد التخثر الذأبية والكارديوليبيين و B2GP1.
- ✍ من أعراض الذئبة: التهاب مفاصل وحمى وتعب ونقص وزن، سقوط أشعار، اندفاعات جلدية، التهاب كبد وكلية غشائي، اضطرابات نفسية، انصباب الجنب والتأمور، ولا يحدث تآكلات شعاعية.
- ✍ أكثر الأضداد حساسية في الذأبة هي أضداد النوى ANA.
- ✍ من صفات الذئبة الدوائية: إيجابية أضداد النوى ANA، بقاء المتممة سوية، نقص الكريات البيض، فقر دم، أضداد الهيستون وليس أضداد DNA.

- من معايير تشخيص الذئبة: الطفح الجلدي بشكل الفراشة، حساسية الضياء، قرحات الفم، التهاب مفاصل غير مخرب، لا نستخدم للتشخيص الحرارة المديد.
- في علاج الذئبة الحمامية الجهازية تتوجه المعالجة حسب الأعضاء المصابة.
- مريضة ذئبة حمامية جهازية مع إجهاضات متكررة وحدث التهاب وريد خثري بعد الإجهاض الأخير فغالباً يوجد أضداد فوسفوليبيد عند هذه المريضة.

دوّن ملاحظتك:

بهذا نصل معكم إلى ختام محاضرتنا مع كل التوفيق ...✌



RBCs

تصلب الجلد

د. مهند أبو كرشة 05



السلام عليكم ^_^

نتابع معكم محاضرة جديدة ستكون حول مرض صلابة الجلد، حيث سنتحدث عن أنواعه ومظاهره السريريّة وتشخيصه وعلاجه، ونوه أنّ بأن الآلية المرضيّة **للفهم** فقط ولن يردّ منها أسئلة في الامتحان ..
نأمل أن نوفّق في إيصال المعلومات بالشكل الأمثل، ونرحّب بأي ملاحظة أو استفسار..
فلنبدأ، إليكم الفهرس:

الفهرس

رقم الصّفحة	عنوان الفقرة
1	تصلب الجلد أو الصلابة المجموعيّة
3	العوامل المؤهّبة لصلابة الجلد
3	تصنيف صلابة الجلد
13	الصلابة الجهازية والحمل
13	متلازمات شبيهة بمتلازمة صلابة الجلد
14	معايير تشخيص صلابة الجلد
15	الفحوص المتّمة لتشخيص صلابة الجلد
17	علاج صلابة الجلد
19	أسئلة ختاميّة



تصلب الجلد أو الصلابة المجموعية Scleroderma or Systemic Sclerosis

التعريف بصلابة الجلد

- ❖ هناك عدّة أسماء تطلق على هذا المرض منها صلابة الجلد Scleroderma، أو الصلابة المجموعيّة Systemic sclerosis.
- ❖ هو مرض مناعي ذاتي له عدة أنماط.
- ❖ يحدث في سياق المرض إصابة تليفية تكاثريّة غير التهابيّة، وبالتالي يختلف عن الأمراض التي درسناها سابقاً بعدم وجود حدثيّة التهابيّة جهازية.

الفيزيولوجيا المرضيّة لصلابة الجلد

- ❖ يُعتبر الثلاثي التالي حجر الأساس في الفيزيولوجيا المرضيّة لصلابة الجلد:

1. الأذية الوعائية:

- ↩ **أول** ما يحصل في صلابة الجلد هو **إصابة الشرايين الصغيرة والشريينات** بهذا التكاث والتليف نتيجة عامل مطلق ما (ستحدث عن العوامل المؤهبة بعد قليل).
- ↩ حيث تصبح البطانة مؤلّفة من عدّة طبقات بدلاً من واحدة، فتفقد الأوعية وظيفة التقلص والتوسّع، مما يؤدي إلى نقص تروية في الأجهزة التي تروّيها، وينعكس نقص التروية هذا على وظيفة الأجهزة.

2. زيادة إنتاج وتوضع الكولاجين:

- ↩ يزداد إنتاج الكولاجين من مصورات الليف (الفيبروبلاست) تحت تأثير الـ $TGF-\beta$ ، و يترافق ذلك مع نقص فعالية الكولاجيناز.
- ↩ يؤدي تراكم الكولاجين في النسيج إلى **تليف مُنتشر في النسيج الضام** للجلد والأعضاء، ويعيق هذا التليف النسيج الطبيعي عن أداء وظيفته.

3. اضطرابات مناعية:

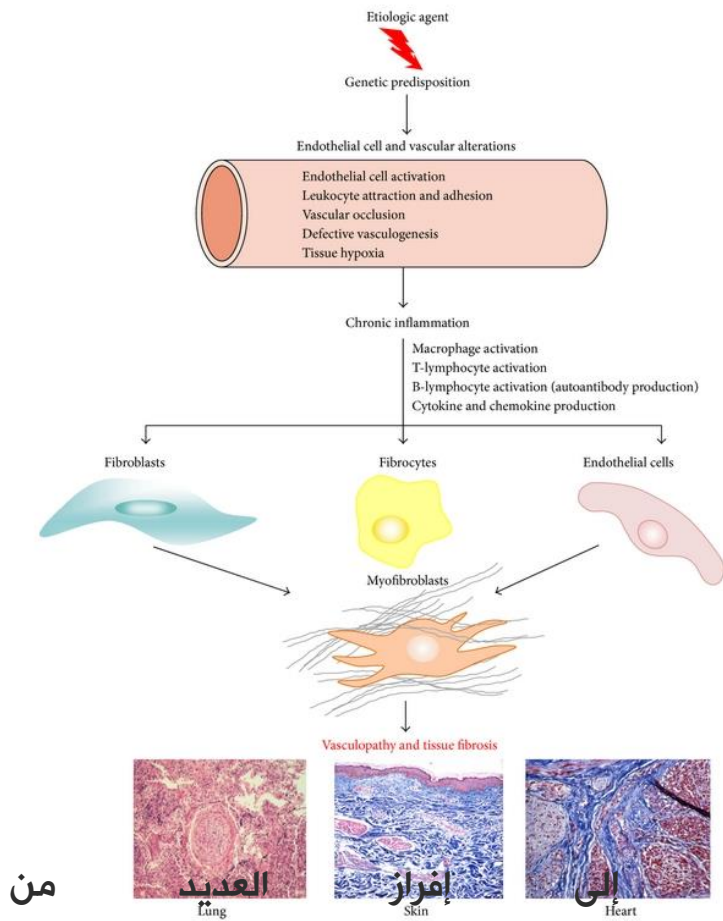
- ↩ ترافق التبدلات السابقة ويُعتقد أن لها دوراً في الآلية الإمرائيّة.

آلية الإصابة¹

- ❖ تحدث تبدلات في الخلايا البطانية للوعاء نتيجة عامل مطلق خارجي (مع استعداد وراثي مسبق).
- ❖ تجذب هذه التبدلات الكريات البيض نحو البطانة وتبدأ الاستجابة المناعية ويتم إفراز سايتوكينات عديدة أهمها $TGF-\beta$ والـ Endothelin-1 (مقبّض وعائي).

¹ غير مطلوبة (فقط للفهم).

- ❖ تبدأ بعد ذلك الحديثة الالتهابية المزمنة في الوعاء بمشاركة الخلايا البالعة واللمفاويات البائية والتائية والسايٲوكينات المُفرزة منها.
- ❖ تتحوّل الخلايا المصوّرة لليف والخلايا الليفية والخلايا البطانية إلى خلايا عضليّة مصوّرة لليف Myofibroblast تحت تأثير السايٲوكينات المفرزة من الكريات البيض والخلايا البطانية.
- ❖ كما تتفعل الصفائح وتتجمّع نتيجة المفززات الحاصلة والالتهاب المزمن.
- ❖ فيؤدي كل من: تكاثر خلايا جدار الوعاء وتراكم النسيج الليفي تحت البطانة، التصاق الصفائح وتجمعها، والتقبّض الوعائي إلى تضيق لمعة الوعاء مما يُنقص تروية المنطقة.
- ❖ يؤدي نقص التروية بدوره السايٲوكينات التي تفعل بقية عناصر الجهاز المناعي وتفاقم الحديثات الحاصلة مما يدخلنا في دائرة معرزة لذاتها لا تتوقّف بعد إزالة العامل المُطلق.



- من
- بعد أن تعرّفنا على المرض وآلية الإصابة به، أصبح بإمكاننا الانتقال للخوض بباقي تفاصيله ..

العوامل المؤهّبة لتصلّب الجلد²

- ❖ وُجِدَ أن التعرض لبعض المواد كالسيليكا، والحالات العضوية (بنزين)، والكلور عديد الفينيل، والإشعاع يؤهّب للإصابة.
- ❖ مثبّطات نقاط التفتيش Checkpoint Inhibitors (كمثبّطات الـ CTLA-4 المُستعملة في علاج السرطان) أبدت تأثيرات جانبية كصلابة الجلد والتهابات الأوعية.
- ❖ اتّهمت الفيروسات في تحريض المرض، لكن لم يثبت ذلك بعد.

تصنيف صلابة الجلد

تصنّف صلابة الجلد إلى 3 أنماط:

- ⌘ الصلابة الموضعية.
- ⌘ الإصابة المحدودة "CREST".
- ⌘ الصلابة الجهازية المنتشرة.

² تصلب الجلد وليس التصلب المتعدد.

الصلابة الموضعية Localized Scleroderma

- ❖ إصابة جلدية موضعية، يغمق فيها لون الجلد ويضمُر ويتصلَّب.
- ❖ ما يميِّز هذه الشكل هو عدم وجود إصابة جهازية (لا يوجد أضرار في الجسم).
- ❖ هذه الآفات ليست خطيرة، وتكمن مشكلتها في الناحية الجمالية خاصةً إذا أصابت الوجه.
- ❖ يمكننا طمأنة الأهل في هذه الحالة، مع الانتباه إلى أنه يجب قياس وتسجيل أماكن انتشار الصلابة بدقة ومراقبتها، ففي حال ظهور بقع جديدة يجب أن تتمَّ المعالجة حتى لا تنتشر الصلابة أكثر.

ولها عدَّة أشكال سريرية، منها: (شرح الأشكال من الأرشيف)

- ❑ قشيعية Morphea: تكون أقرب للشكل الدائري، ولونها أغمق من باقي الجلد (مائل للبنفسجي).
- ❑ صلابة خطية Linear Scleroderma.
- ❑ ضربة السيف En coup de sabre: الصلابة خطية لكنها متوضعة على الوجه أو الفروة.

Linear (typically on arms and legs where it may affect joint mobility, or on head)



خطية



قشيعية



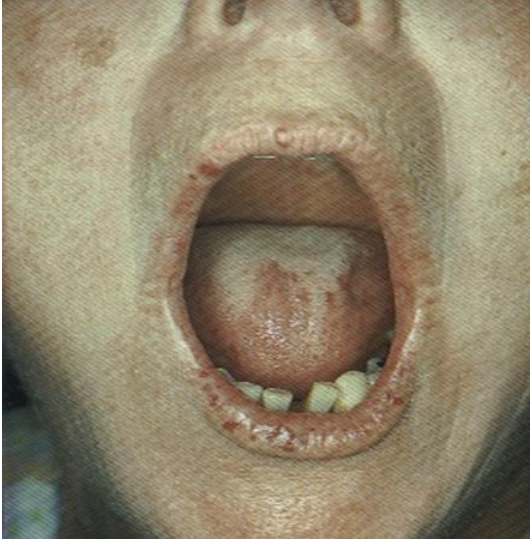
ضربة السيف

الصلابة الجهازية الجلدية المحدودة³

Limited Cutaneous Systemic Sclerosis (lcSSc) "CREST Syndrome"

- ❖ تكون الصلابة هنا محدودة بمناطق معينة من الجلد حيث يكون التسمك الجلدي أبعد من المرفقين والركبتين (محيطي، قاصي)، وقد يصاب الوجه والعنق، لكن لا توجد إصابة في الجذع.
- ❖ إنَّ "الشكل المحدود" لا يعني أنَّ الإصابة تشمل الجلد فقط، حيث تحصل إصابات جهازية لكن بنسبة أقل من حدوثها في الشكل المنتشر.
- ❖ كانت تدعى **بمتلازمة CREST** كدلالة على التظاهرات الأساسية التي قد ترافق الشكل المحدود:
 - Calcinosis: الكلاس تحت الجلد.

³ ذكر في المرجع أنه: تُصنَّف صلابة الجلد بشكل عام إلى الصلابة الموضعية، والصلابة الجهازية: (التي تشمل بدورها الشكل المحدود "CREST"، والشكل المنتشر).



صلابة الجلد حول الفم التي تسبب تحدد
فتح الفم، ونلاحظ التوسعات الوعائية
الموجودة على الأغشية المخاطية.

- Raynaud's phenomenon: ظاهرة رينو.
- Esophageal dysmotility: اضطراب حركية المري.
- Sclerodactyly: تصلب الأصابع.
- Telangiectasia: توسع الشعريات.



صورة لتوسّع شعريات الوجه الحاصل في متلازمة CREST

الصلابة الجلدية الجهازية المنتشرة (الصلابة الجهازية)

Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis (dcSSc)

- ❖ عبارة عن تسمك جلدي **يتجاوز المرفقين والركبتين** مع إصابة جلد **الجذع**، لذا يجب فحص جلد الجذع (عن طريق قرص الجلد) عند المرضى للتمييز فيما إذا كانت الصلابة جهازية أم لا.
- ❖ غالباً المريض هنا يكون لديه رينو منذ سنوات قبل أن يُصاب بالتصلب.
- ❖ تصاب **النساء** أكثر من الرجال بنسبة 4-9/1.
- ❖ قمة حدوثه في **العقدين الرابع والخامس**.
- ❖ الحدوث في ازدياد وفقاً لبعض الدراسات⁴.

المظاهر السريرية:⁵

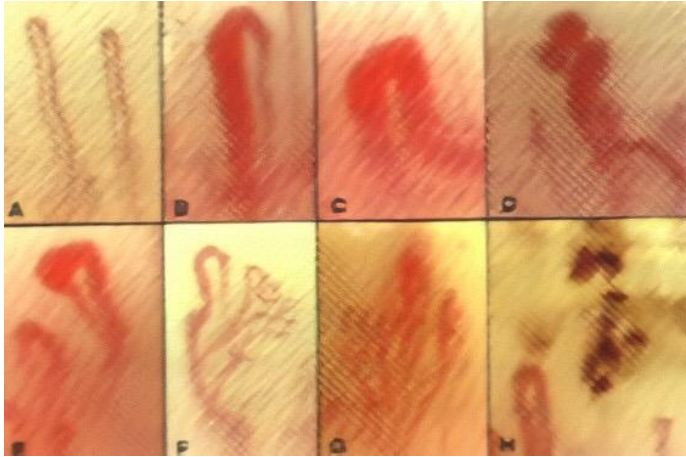
- | | | |
|--------------------------|-------------------------|------------------------|
| ❖ إصابات عضلية ومفصليّة. | ❖ تبدلات جلديّة. | ❖ ظاهرة رينو (الأشيع). |
| ❖ الإصابة الرئوية. | ❖ إصابات الجهاز الهضمي. | ❖ متلازمة جوغرن. |
| ❖ إصابة الجهاز العصبي. | ❖ إصابة الكلية. | ❖ إصابة القلب. |

⁴ أجريت دراسة على المناطق المعزولة كولالية مينيسوتا في أمريكا في السنينات لأعداد المُصابين، وأعيدت الدراسة في الوقت الحالي فوجدوا زيادة كبيرة في عدد الإصابات والسبب للأسف غير معروف فقد يكون التلوث أو اللقاحات هي السبب.

⁵ علينا أن نعلم أنّ التبدلات الجلديّة وظاهرة رينو هي الأهم والموجودة بنسبة تصل إلى 95% من المرضى، أما باقي التظاهرات فقد لا تظهر جميعها على كل المرضى، فليس كل المرضى مثلاً تظهر لديهم إصابة رئوية أو إصابة هضمية ..

ظاهرة رينو:

- ✘ وهو **العَرَضُ الرَّيْسِي** حيث يُرافق الصلابة الجهازية المنتشرة بنسبة 70-95٪، وبالتالي إن غياب ظاهرة رينو يدفعنا إلى إعادة النظر في تشخيص الصلابة الجهازية المنتشرة.
- ✘ تملك المدة الفاصلة بين حدوث ظاهرة رينو وظهور تصلب الجلد دور إنذاري هام، فكلما كانت المدة أقصر كان الإنذار أسوأ (قد تستمر ظاهرة رينو 15 سنة مثلاً قبل حدوث الصلابة ويكون الإنذار جيداً هنا).
- ✘ إن تنظير الشعريات عند مريض لديه ظاهرة رينو ويعاني من صلابة الجلد سيكون شاذاً بشكل مميز (الشعريات غير متناظرة)⁶.



لاحظ الفرق بين الشكل الطبيعي (A) وبعض الأشكال الشاذة المُشاهدة في سياق رينو الثانوية حيث تكون الأوعية ضيقة، متعرجة، مع مناطق من الاختفاء أحياناً.

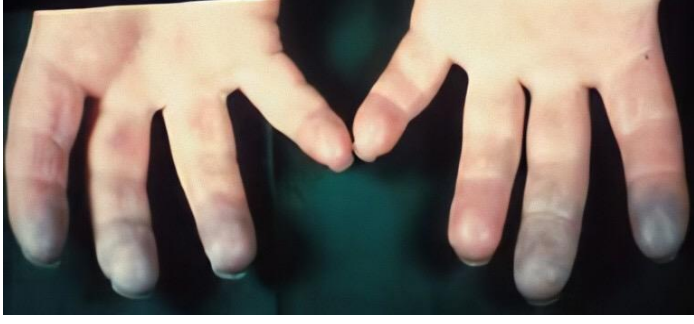
قد تكون التبدلات الوعائية مرئية عياناً كما في الصورة على قاعدة الأظافر، لذلك من الهام جداً فحصها.

- ✘ في حال تكررت ظاهرة رينو وكانت شديدة، فإن التروية قد لا تعود لشكلها الطبيعي في المنطقة المصابة (نقص تروية).
- ✘ نقص التروية الشديد يؤدي بدوره إلى **تنقرات** أو **قروح** في رؤوس الأصابع قد تصل أحياناً لدرجة **التموت**⁷، وهذه الصور توضح منظر التنقرات والتموت الذي يحدث ..



⁶ لأن ظاهرة رينو هنا مَرَضِيَّة تُرافق أمراض النسيج الضام أي أنها ثانوية وليست بدئية.

⁷ إن المرضى الذين لديهم تظهر لديهم تنقرات برؤوس الأصابع يصابون "غالباً" بعد عدة سنوات بأفات تخطيطية عصيدية في الأوعية الكبيرة، حسب دراسة أجرتها إحدى الزميلات، لذلك فظهور هذه العلامة لا يعتبر مؤشر جيد على الإطلاق.



⊘ نلاحظ الازرقاق في الصورة المُجاورة نتيجة نقص التروية الشديد.

⊘ وفي هذه الحالة يجب علينا التدخل بسرعة والمعالجة حتى لا نفقد الأصابع، فالتدبير هنا يجب أن يكون سريعاً ويحتاج إلى أدوية (غالبية هذه الأدوية غير متوافرة لدينا).

⊘ قد لا يقتصر التموّت على بقع صغيرة، بل يُمكن أن يمتد ويشمل أصبع كاملة، ويصل في نهاية الأمر إلى ارتشاف السلاميّات، وتموت الأصابع وسقوط أجزاء منها.



نلاحظ في الصورة ارتشاف سلاميّة كاملة

التظاهرات الجلديّة:

سنحدث عن التظاهرات الجلديّة في كل منطقة على حدة ..

في الوجه والشفاه:



⊘ يصبح الوجه مشدوداً وفاقداً للتعبير.

⊘ تصبح الشفاه رقيقة، وتظهر أخاديد أفقيّة حول الفم (وتزول

الخطوط العمودية الطبيعيّة).

⊘ تحدث صعوبة في فتح الفم نتيجة الصلابة في الجلد، ويسبب

هذا الأمر مشكلة عند زيارة طبيب الأسنان وعند الحاجة للتخدير

للعمليات الجراحيّة وقد يتم اللجوء إلى خزع الرغامى لتثبيت هؤلاء المرضى.

في الأصابع واليدين:

⊘ في بداية المرض تحدث وذمة غير موجعة في الأصابع Puffy fingers⁸.

⁸ حتى نعرف إذا كانت رينو الموجودة عند المريض هي رينو مُرافقة لصلابة الجلد أم لا، نبحث عن الوذمة وهي علامة هامّة، فغالباً المريض الذي يُعاني من رينو مع وذمة يكون لديه مرض نسيج ضام وبالغالب هذا المرض هو تصلّب الجلد حسب كلام الدكتورة.



- ↪ ثم تظهر الصلابة حيث يصبح الجلد ثخيناً، لامعاً، وملتصقاً (لا نستطيع قرصه).
- ↪ كما يصبح الجلد جافاً، وبدون أشعار، فضلاً عن الاضطرابات بتصبغ الجلد.
- ↪ وقد تحدث تقرحات على السطوح المُعرّضة لضغط مقابل سطح عظمي، كالجلد فوق المفاصل السنجيّة السلاميّة ويكون التئامه صعباً نتيجة حركته المستمرة⁹.

التكلسات تحت الجلد:

- ↪ قد تتجمّع التكلسات على مسير الأوتار وتسبب إعاقة في عمل الوتر، حتى أن الأوتار قبل ظهور التكلسات تصبح خشنة وتصدر أصواتاً يُمكن إصفاؤها (فرقعة).
- ↪ قد تفتح هذه التكلسات على سطح الجلد ويخرج منها مادة تشبه الطباشير "نز كلسي"، وهذا الأمر يُعرّض المريض للإنتان.
- ↪ وجود هذه التكلسات هو علامة إنذارية سيئة ولا يوجد علاج فعال لها، كما أن الإصلاح الجراحي لا ينجح عند هؤلاء المرضى لصعوبة التئام الجروح لديهم.



صور توضّح التكلسات الحاصلة في سياق صلابة الجلد، وهي من اليسار إلى اليمين: التكلسات الحاصلة على مسار الأوتار - انبثاق هذه التكلسات على سطح الجلد - التكلسات كما تظهر في الصور الشعاعية.

الإصابات العظمية والمفصليّة:

1. التهاب العضلات: الشرح من الأرشيف

- ↪ يكون خفيفاً عادةً، وقد يسبب درجة من الضعف العضلي بالفحص السريري.
- ↪ قابل للعلاج بشكل أفضل من التهاب العضلات البدئي.

2. آلام عضليّة ومفصليّة وتحدد حركة:

⁹ لذلك ننصح المرضى هنا بارتداء القفازات أثناء العمل، وتجنّب القيام بالزحزحات والإجراءات الغازية لديهم.

- ↔ يحدث لدى المرضى بعض الآلام العضلية والمفصليّة الغير شديدة.
- ↔ من النادر أن نجد التهاب مفاصل صريح.
- ↔ تكون الشكوى الأبرز هي تحدّد الحركة الشديد الناجم عن الصلابة وعن توضع التكتّسات حول المفصل.

إصابات الجهاز الهضمي:

- ✧ إن الجهاز الهضمي من أكثر المناطق إصابةً في صلابة الجلد والأكثر تسبباً في الأعراض، حيث تضمّر العضلات الملساء ويصيبها التليّف على طول السبيل الهضمي.
- ✧ وستحدث عن إصابات الجهاز الهضمي بحسب المكان المُصاب ..

إصابة المري:

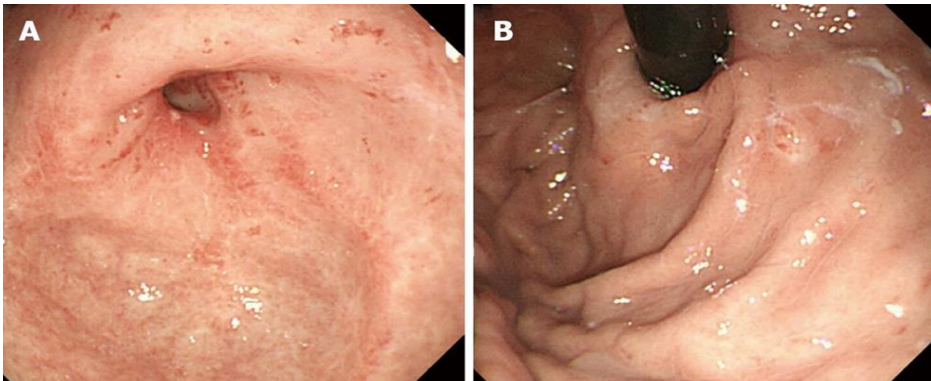


نلاحظ توسّع المري وارتداء المصرة المريئية السفلية (عكس الأكالازيا التي تكون فيها المصرة مغلقة)

- ↔ يحدث خلل في حركية المري بسبب ضمور العضلات الملساء وتليّفها مما يسبب عسرة بلع عند المريض.
- ↔ مع تقدم التليّف وعسر الحركة ترتخي المصرة المريئية المعدية فيحدث قلّس (ارتجاع)، ويتوسع المري.
- ↔ ونتيجة لهذا القلّس يحدث التهاب مري هضمي وقرحات ونزوف أسفل المري وبحة في الصوت لدى المرضى، وقد يؤدي هذا الأمر إلى نزوف بشكل مزمن وفقر دم، ويؤهب لحدوث سرطانات.
- ↔ الاستنشاق الرئوي نتيجة توسع المري وتراكم الغذاء.
- ↔ الكشف المبكر يكون بدراسة ضغوط المري التي تبدي بعض التبدلات قبل أن تصبح الصورة الشعاعية واضحة.

3. إصابة المعدة:

- ↔ يحدث خزل وبطء حركية في المعدة.
- ↔ كما تظهر توسعات وعائية في مدخل المعدة (GAVE) Gastric Antral Vascular Ectasia.
- ↔ تدعى هذه الحالة بـ "معدة البطيخ Watermelon stomach" لأن هذه التوسعات قد تعطي تخطيطات شبيهة بمنظر البطيخ، وقد تؤدي إلى نزوف مزمنة وتسبب فقر دم بعوز الحديد لدى هؤلاء المرضى.



4. إصابة الأمعاء الدقيقة:

- ↔ إن التليّف يؤدي إلى نقص حركة الأمعاء، فيصبح الوسط فيها ملائماً لنمو الجراثيم، الأمر الذي يسبب نفخات، إمساك أو إسهال، ضعف امتصاص.
- ↔ يحدث نتيجة لذلك سوء تغذية لدى المرضى، وهو أحد أسباب الوفاة لديهم.
- ↔ انسداد كاذب: تظهر أعراض انسدادية نتيجة خلل الحركة دون وجود عائق ميكانيكي سادّ، وتزول لوحدها.
- ↔ يمكن أن تغزو الجراثيم جدار الأمعاء وتسبب استرواح الأمعاء Pneumatosis Cystoids Intestinalis حيث يندخل الغاز ضمن جدار الأمعاء وهو اختلاط خطير يجب تدبيره فوراً.

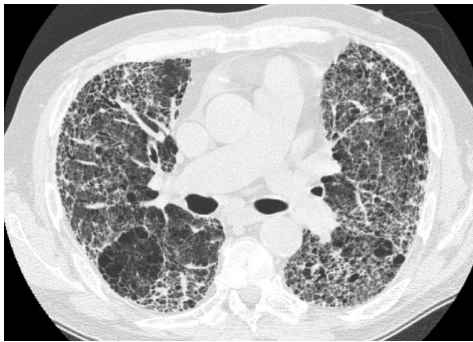
5. إصابة الكولون:

- ↔ تتشكل رتوج كولونيّة عريضة في سياق صلابة الجلد.
- ↔ تمتاز الرتوج في هذه الحالة أنها تكون من جهة المساريقا بشكل خاص.
- ↔ تكون هذه الرتوج واسعة الفمّ لذلك من النادر حدوث انحشار للمواد البرازية فيها.



صور شعاعية تُظهر:
استرواح الأمعاء في اليسار
الرتوج الكولونيّة في اليمين

الإصابة الرئوية:

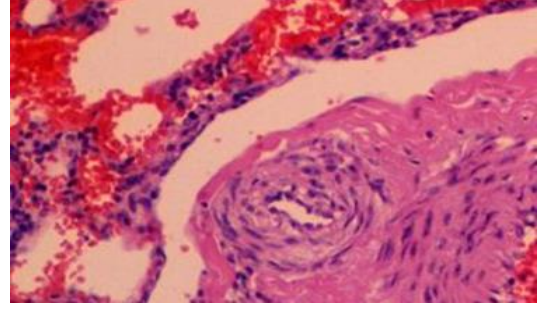


تُظهر الصورة تليّف رئوي صريح (مظهر عش النحل) عند مريض صلابة جلد.

- ✧ تُعتبر الإصابة الرئوية السبب الرئيسي للوفاة بصلابة الجلد.
- ✧ قد تكون الإصابة الرئوية إما تليّف رئوي، أو ارتفاع توتر رئوي.
- ✧ يتظاهر التليّف الرئوي بسعال جاف، وضيق نفس، بالإضافة إلى تعب ووهن.
- ✧ قد يكون ارتفاع التوتر الرئوي أولياً، أو ثانوياً تالياً لتليّف رئوي.
- ✧ يكون النسيج الرئوي في الشكل الأولي من ارتفاع التوتر الرئوي سليم (غير مُتليّف)، ومع ذلك يبقى هو الشكل الأسوأ إنذاراً بين الإصابات الرئوية كلها.

- ✘ الأمر الجيد في الإصابة الرئوية أنها تظهر في الـ 4-5 سنوات الأولى من الإصابة بتصلب الجلد إن كانت ستظهر لدى المريض، فمثلاً المريض المُصاب بتصلب الجلد من 20 سنة لا يمكن أن تتليّف الرئة لديه بسبب الصلابة بعد مرور كل هذا الوقت.
- ✘ استمرار ارتفاع التوتر الرئوي يقود في النهاية إلى قصور قلب أيمن.
- ✘ الشكل الأشيع للإصابة الرئوية في الشكل الجهازى هو التليف الرئوي، والشكل الأشيع للإصابة الرئوية في الشكل المحدود هو ارتفاع التوتر الرئوي.

صورة نسيجية لوعاء رئوي عند مريض صلابة جلد، نلاحظ سماكة جداره الناجمة عن التكاثر الخلوي والتليف، الأمر الذي سيؤدّي إلى رفع الضغط الرئوي بسبب تضيق اللّمعة.



إصابة القلب:

- ✘ ثصاب العضلة القلبية أيضاً بالتليف.
- ✘ يؤدّي تليّف الألياف العضليّة إلى اعتلال عضلة قلبية، ثمّ استرخاء (قصور) قلب احتقاني.
- ✘ إذا أصيبت الحزم الناقلة بالتليف، تحدث اضطرابات نظم.
- ✘ ثصاب الأوعية الإكليلية وقد يحدث احتشاء بسبب تليّف الأوعية.
- ✘ إنّ المصابين بتصلب الجلد أكثر عرضة للإصابة بالتصلب العصيدي ، وهذا يجب أن ينعكس بدوره على علاج مرضى الصلابة، حيث يجب أن نحارب عوامل الخطورة التقليديّة للتصلب العصيدي لديهم كالتدخين وغيره.
- ✘ يكون الاحتشاء لدى هؤلاء المرضى ناجماً عن التليف بشكل أساسي أكثر من كونه ناجماً عن التصلب العصيدي.

إصابة الكلية:

لإصابة الكلية نمودجان، وستحدث عن كلّ منهما ..

1. الأزمة الكلوية Scleroderma Renal Crisis:

- ⇐ تحدث عند 10٪ من المرضى خلال أول 4 سنوات من بدء المرض ، وإذا لم تحدث خلال هذه المدّة فإنها "غالباً" لن تحدث.
- ⇐ تكون بشكل نوبات من ارتفاع التوتر الخبيث واختلاطاته.

- ↔ إن حدوث تصلب متسارع في الجلد بالإضافة إلى إيجابية أضداد الـ RNA polymerase III يدفعنا لتوقع حدوث الأزمة الكلوية لدى المريض، ويجب عندها مراقبة المريض بشكل حثيث (قياس الضغط في المنزل بشكل يومي) ومراجعة الطبيب عند ملاحظة أي ارتفاع في الضغط.
- ↔ بالخزعة: لا يعاني هؤلاء المرضى من التهاب كبد وكلية (لا توجد خلايا التهابية)، وإنما تصلب كبّي (تضيق وتصلب وتليف في أوعية الكبد بشكل مشابه لما يحدث في السكري).
- ↔ استخدام الستيروئيدات يحرّض حدوث الأزمة الكلوية، لذلك يمنع إعطاء الستيروئيدات لمريض تصلب الجلد إلا إذا كان استطباً ضرورياً جداً ولا يمكن تفاديه.
- ↔ انخفاض حدوث هذه الشكاية نتيجة المراقبة الجيدة للمرضى واستخدام الـ ARBs/ACEI منذ البداية عند ملاحظة ارتفاع للضغط.

2. ارتفاع توتر شرياني غير خبيث (إصابة مزمنة):

- ↔ قد تصاب الكلية بشكل مزمن على شكل تليّف أوعية ويحدث ارتفاع التوتر الشرياني في سياق إصابة الكلية، ويترافق بارتفاع الـ رينين (يدل على تضيق وعائي أحادي الجانب).
- ↔ يمكن أن يحدث قصور كلوي بشكل نادر.

الإصابة العصبية:

- ✘ الإصابة العصبية **المركزية نادرة** الحدوث عموماً، يمكن أن تحصل حوادث وعائية دماغية وتكون ثانوية نتيجة ارتفاع الضغط.
 - ✘ الإصابة العصبية **المحيطة هي الأشيع**، وتكون إصابة مثلث التوائم (ألم مثلث التوائم) أشيع شكاية عصبية محيطية لدى هؤلاء المرضى.
 - ✘ يحدث **إكتئاب** لدى غالبية المرضى، ولا يُلاموا على ذلك بسبب طبيعة مرضهم الصعبة.
 - ✘ **متلازمة نفق الرسغ** نتيجة انضغاط العصب (بسبب ترسب الكولاجين).
- وبهذا نكون قد انتهينا من الحديث عن الشكل الجهازي من صلابة الجلد، وسنتقل للحديث عن تفاصيل أخرة تخص هذا المرض ..

ترافق صلابة الجلد مع الأمراض المناعية الذاتية الأخرى

- ✘ قد يترافق تصلب الجلد مع التشمع الصفراوي البدئي Primary Biliary Cirrhosis.
- ✘ بالتالي يتوجب عند هؤلاء المرضى إجراء معايرة دورية للفاسفاتاز القلوية ALP (كل 6 أشهر) ← في حال ارتفاعها نتحرى وجود AMA لتأكيد تشخيص التشمع الصفراوي البدئي.

الصلابة الجهازية والحمل

- كما إن صلابة الجلد تشيع في العقدين الرابع والخامس حيث تكون المرأة عادةً في نهاية نشاطها التناسلي لهذا لم يكن هناك ضرورة للتفكير بهذا الأمر في السابق، لكن مع التطور الحاصل وتقنيات الـ IVF أصبح هناك العديد من النساء ينجبن في أعمار أكبر فظهرت الحاجة للاهتمام بالموضوع.
- كما الحمل يعدّ خطراً ويجب تجنبه، خاصةً بوجود إصابة جلدية منتشرة أو بدء المرض منذ أقل من 4 سنوات.
- كما الحمل مضاد استقلابي نسبي بوجود ارتفاع توتر رئوي عند المريضة، حيث يمكن السماح للمريضة بالحمل في حالات خاصة جداً (كعدم وجود أطفال لديها قبل الإصابة).
- كما كما يترافق الحمل عند مريضات صلابة الجلد بنسب عالية من الإسقاطات والاختلالات عند الأم كارتفاع التوتر الشرياني والانسمام الحملي.

متلازمات شبيهة بتصلب الجلد Scleroderma-like Disorders

- كما هناك عدد من المتلازمات التي يحدث في سياقها تصلب في الجلد لكنها تختلف عن صلابة الجلد الجهازية، لذا يجب نفي هذه المتلازمات قبل تشخيص الصلابة الجهازية.
- كما حتى نشخص صلابة جلد يجب أن نعلم أن كل إصابة تصليبية لا تصيب اليدين والقدمين ولا تسبب ظاهرة رينو هي ليست صلابة جلد.
- كما من الأمراض التي تشابه صلابة الجلد ولكنها لا تحقق شروط تشخيصها:
- **الداء السكري:** بما يحدثه من تبدلات في الجلد، يتميز بأن الإصابة تكون في الأوتار القابضة في راحة اليد بشكل رئيسي.
- **التليف الجهازى الكلوي:** ناجم عن استخدام الـ Gadolinium للتصوير بالـ MRI عند مريض لديه قصور كلوي (نميزه من خلال علاقة حدوث الصلابة باستخدام الغادولينيوم).
- **زيت الـ Rapeseed الإسباني:** وهو زيت يستخدم في الطائرات وقد تم استخدامه لتحضير الأطعمة في أحد المطاعم بإسبانيا وترافق ذلك مع حدوث حالات من تصلب الجلد.
- بعض الأدوية (البليومايسين - البنتازوسين): يمكن أن تسبب صلابة في الجلد.
- **التصلب الموضعي المنتشر:** يقع تصلب موضعي في الجلد (الشكل الموضعي) لكنها تكون غزيرة ومنتشرة في منطقة معينة (دون إصابة جهازية)، فيُظن أنها تصلب منتشر جهازى، ولكنها في الحقيقة إصابة موضعة ولكن متعددة.
- **التهاب الصفاق بالحمضات Eosinophilic Fasciitis:** يجب تمييزه عن صلابة الجلد لأنه يتراجع بالستيروئيدات (عكس صلابة الجلد التي تسوء باستخدام الستيروئيدات)، ويتم إجراء خزعة للتمييز بينهما عند الشك بحدوثه.

- **متلازمة الألم العضلي مع ارتفاع الحمضات:** نجمت هذه المتلازمة عن استخدام التريبتوفان للحد من أعراض الضهي ودوار السفر، ف لوحظ لدى بعض المستخدمين حدوث صلابة جلد، وبعد دراسة الأمر تبين أن المشكلة كانت في السواغ الدوائي وتم سحبه من الأسواق.
- **الوذمة المخاطية التصليية (قصور الدرق الشديد):** توضع الكولاجين و البروتيوغليكان في الأدمة قد يشبه صلابة الجلد.
- **حثول الخلايا المصورية.**

معايير تشخيص صلابة الجلد

الجدول التالي يوضح معايير تشخيص صلابة الجلد حسب American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism لعام 2013:¹⁰

Items	Sub-items	Weight / Score
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints		9
Skin thickening of the fingers (only count the highest score)	Puffy fingers	2
	Whole Finger, distal to MCP	4
Finger tip lesions (only count the highest score)	Digital Tip Ulcers	2
	Pitting Scars	3
Telangiectasia		2
Abnormal nailfold capillaries		2
Pulmonary arterial hypertension and/or Interstitial lung Disease		2
Raynaud's phenomenon		3
Scleroderma related antibodies (any of anti-centromere, anti-topoisomerase I [anti-Scl 70], anti-RNA polymerase III)		3

- كا المرضى الذين لديهم مجموع نقاط أكبر أو يساوي 9 لديهم صلابة جلد بشكل مؤكد.
- كا صلابة جلد الأصابع في اليدين لها أكبر قدر من النقاط، فعندما يكون لدى الشخص صلابة في جميع الأصابع تكفي للتشخيص لأنها تعطيه 9 نقاط.
- كا لا تنطبق هذه المعايير على الأمراض الشبيهة بصلابة الجلد، ولا على المرضى الذين لديهم صلابة جلد لا تشمل الأصابع.

¹⁰ غير مطالبين بتفاصيل ونقاط الجدول، يكفي التركيز على الملاحظات أسفل الجدول.

- كما رغم أهمية رينو في التشخيص إلا أنها تملك 3 نقاط فقط، وذلك لأنها موجودة في أمراض أخرى غير صلابة الجلد.
- كما نلاحظ أنه بالإضافة للعلامات السريرية يوجد علامات مناعية، حيث تُعطي عند وجود أضداد في التشخيص 3 علامات (ستحدث عن هذه الأضداد في فقرة لاحقة).

الفحوص المتممة لتشخيص التصلب الجهازى

تحري الشذوذات الوعائية في ظاهرة رينو:

- ✘ من خلال تنظير الشعريات، وتكون مصابة بنسبة تصل لـ95%.

تحري الإصابة الكلوية:

- ✘ إجراء معايرة دورية للكرياتينين كل عدة أشهر.
- ✘ الارتفاع المتسارع للكرياتينين، وكذلك نقص الصفائح، وانحلال الدم ضمن الأوعية، ووجود الخلايا المجزأة في اللطاخة قد تشير لحدوث أزمة كلوية.

تحري الإصابة الرئوية:

- ✘ نتحرى الإصابة الرئوية في الـ 4-5 سنوات الأولى من الإصابة فقط، لأن الإصابة تظهر ضمن هذه السنوات كما ذكرنا سابقاً.
- ✘ نتحرى الإصابة الرئوية عن طريق: صورة الصدر البسيطة، CT، وظائف الرئة، DLCO، تنظير القصبات.
- ✘ CXCL4: وهو كيموكين يلعب دوراً مثبّطاً للتكاثر الوعائى Angiostatic، ارتفاعه في المصل عند مريض التصلب الجهازى يتناسب مع شدة التليّف وارتفاع التوتر الرئوي لديه، وهو حالياً غير متوفر لدينا بسبب ارتفاع ثمنه بشكل كبير.

تحري الإصابة القلبية:

- ✘ تخطيط القلب ECG، والتصوير بالصدى، والقثطرة.
- ✘ NT-proBNP الببتيد الدماغى المُدرّ للصوديوم: يرتفع في قصور القلب.
- ✘ تحري الإصابة الهضمية:
- ✘ التنظير والتصوير الهضمي وقياس ضغوط المري، إن وُجدَ أعراض هضمية لدى المريض.

فحوصات أخرى:

- ✘ **سرعة التثفل** ESR: ترتفع ارتفاعاً خفيفاً لأن الحثية ليست التهابية عموماً.
- ✘ فحص الدم قد يُظهر فقر دم معتدل عَرَضِي.

✘ وقد يحدث عند بعض المرضى نزوف وفقر دم بنقص الحديد بسبب الارتجاع المعدي والمريء السحجي، ولذلك عندما نلاحظ انخفاض في الحديد عند مريض صلابة جلد نُجري له تنظير هضمي مباشرةً لتحري الإصابة الهضمية.

أضداد النوى:

✘ إيجابية في 90 – 95%¹¹.

✘ هناك عدة أنواع لأضداد النوى ويتم التمييز بينها بالـ ELISA، وهذه الأنواع هي:

1. أضداد النوى المضادة للقسيم المركزي (Anticentromere Antibodies (ACAs):

↔ وجودها يوحي بشكل أساسي بإصابة من النمط المحدود Limited SSc.

2. أضداد النوى المضادة للنويات (Antinucleolar Antibodies (ANoAs):

↔ أضداد النوى المضادة للنويات وصفية للشكل الجهازي المنتشر Diffuse SSc.

3. أضداد التوبوايزوميراز Anti-topoisomerase I Antibodies:

↔ كانت تدعى سابقاً بأضداد تصلب الجلد Anti-Scl-70.

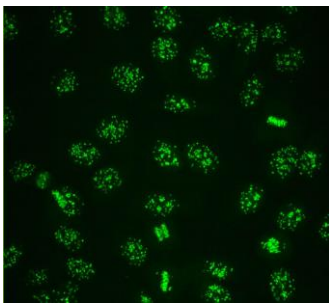
↔ وجودها يشير للتصلب الجهازي المنتشر والذي سيقترافق مع التليف الرئوي، فوجودها يعني سوء الإنذار.

↔ وهي توجد في 20-30% من هؤلاء المرضى.

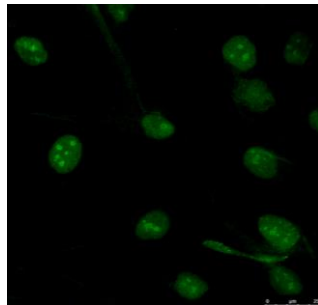
4. أضداد الرنا بوليميراز Anti-RNA polymerase Antibodies:

↔ تشير إلى إصابة جلدية مترقية.

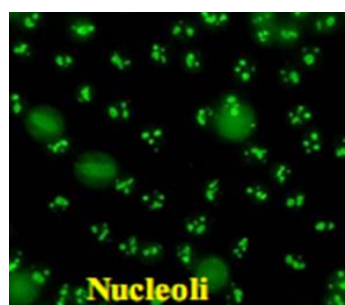
↔ كما تشير إلى ازدياد احتمال حدوث الأزمة الكلوية بشكل كبير.



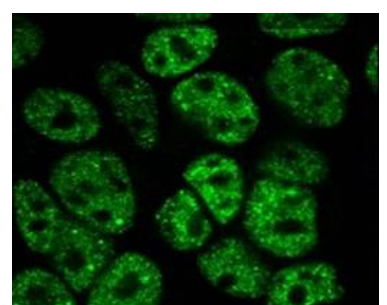
أضداد النوى المضادة
للقسيم المركزي



أضداد التوبوايزوميراز



أضداد النوى المضادة
لنويات



أضداد الرنا بوليميراز

نلاحظ مما سبق أن الأضداد في تصلب الجلد لا تكمن أهميتها في التشخيص فقط، وإنما في تحديد نمط الصلابة وإنذارها.

¹¹ يجب فحص المريض جيداً لتمييز الذئبة عن صلابة الجلد إذ تكون أضداد النوى إيجابية بنسبة كبيرة في المرضين.

علاج صلابة الجلد

لا توجد معالجة شافية موجهة ضد التليف الحاصل، والمعالجة عرضية تنطوي على توصيات لتحسين نوعية الحياة بالإضافة للعلاجات الدوائية حسب الموجودات السريرية.

التوصيات الواجب اتباعها لتحسين نوعية الحياة

- ❑ تجنب التدخين (كونه من العوامل المُقبضة للأوعية): يخفف تظاهرات رينو، ويحسن الأعراض التنفسية.
- ❑ الحد من الرضوض المتكررة لأطراف الأصابع والمؤهبة لحدوث النزوف.
- ❑ إيقاف الأدوية المتهمة بإحداث ظاهرة رينو.
- ❑ تجنب التبدلات الحرارية المفاجئة، وتجنب البرد، واستخدام مياه دافئة غير حارة أو ارتداء الكفوف المناسبة عند الحاجة لتدفئة اليدين.
- ❑ الدعم النفسي ومساعدة المريض على تقبل التغييرات الشكلية والجلدية لجسمه ووجهه.

المعالجة العرضية الدوائية للتظاهرات الجهازية:

1. مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs:

↔ لعلاج الآلام المفصليّة والعضلية في سياق التهاب المفاصل والأوتار.

2. الستيرويدات:

- ↔ لعلاج التهاب العضلات والضعف العضلي الذي لا يستجيب على الـ NSAIDs.
- ↔ تعطى لفترة قصيرة مع المراقبة المستمرة للضغط الشرياني خشية تحريض أزمة كلوية (ارتفاع التوتر الشرياني من التأثيرات الجانبية للستيرويدات كما نعلم).

3. مثبطات مضخة البروتون (PPI):

↔ لعلاج التهاب المري الجزري أو الرجوعي (القلسي).

4. حاصرات الخميرة القالبة للأنجيوتنسين ACEI:

- ↔ لعلاج ارتفاع التوتر الشرياني مع مراقبته الحثيثة واليومية.
- ↔ ينخفض الضغط عادةً لدى مرضى الصلابة لذا يجب الشروع باستخدام ACEI إذا تجاوز 120 ملم زئبقي وعدم السماح بارتفاعه لأكثر من ذلك.

معالجة ظاهرة رينو¹²:

¹² تعتمد كما سنلاحظ بشكل أساسي على الموسعات الوعائية التي تفيده في المراحل المبكرة.

- ✘ **حاصرات أوعية الكالسيوم** (CCBs) (النيفيديبين المديد أو الديلتيازيم): الخط الأول في المعالجة، وهي موسعات وعائية.
- ✘ **حاصرات مستقبلات الخميرة القالبة للأنجيوتنسين**: ويمكن مشاركتها مع حاصرات الكلس.
- ✘ **الأسبيرين** (بجرعات صغيرة) كعامل مضاد لتجمُّع الصفائح: يمكن أن يؤخر انسداد الأوعية.
- ✘ **البروستاغلاندين E1**.
- ✘ **مضاهيات البروستاسيكلين (iloprost)**:
 - تعطى وريدياً في الحالات الشديدة والإسعافية وضمن المشفى بسبب تأثيراتها السريعة والآنية، ولا تستخدم في العلاج المديد.
 - يستعمل فقط بالحالات الإسعافية، والمرضى الذين يعانون من ارتفاع توتر رئوي.
- ✘ **نيترات موضعية**: بشكل لصاقات توضع بعيدة قليلاً عن مكان الإصابة بأطراف الأصابع، ذات عمر نصفي قصير لذا تعطى في الحالات الإسعافية فقط. شرحها من الأرشيف
- ✘ **مثبطات 5-فوسفو دي استراز ("Sildenafil "Viagra")**: يُعطى بالتضيقات الوعائية ومظاهر التصلب الشديدة، وهو الوحيد المُستخدم في سوريا من بين هذه الأدوية.
- ✘ **خزع الودي الاصعبي**: في حالات الألم الشديد بعد فشل الخطوط العلاجية الأخرى.
- ✘ **يعد حقن حالات الخثرة** (Tissue plasminogen activator and urokinase) أو **الهيبارين عبر قثطرة** ضمن الشريان المصاب من العلاجات الحديثة المطبقة في المراكز المتخصصة.

معالجة قرحات الأصابع:

- من خلال معاكسات مستقبلات الإندوثيلين 1 و 2 غير الانتقائية¹³:
- ✘ ومن أمثلتها Bosentan، إذ يمنع تكوّن قرحات جديدة¹⁴.
- ✘ يعطى عبر الفم ويمكن مشاركته مع اليلوبروست iloprost.

معالجة المظاهر المناعية (التليف):

- ✘ باستخدام **مثبطات المناعة**: السيكلوفوسفاميد، الميكوفينولات موفيتيل MMF.
- اعتمد السيكلوفوسفاميد حديثاً في علاج التليف الرئوي المترقي مع المتابعة الدقيقة بإجراء وظائف الرئة كل 6 أشهر أو سنة.
- الميكوفينولات موفيتيل MMF (CellCept): كدواء بديل للسيكلوفوسفاميد.
- ✘ يتم اللجوء إلى زرع الرئة في المراحل النهائية وغير المستجيبة على العلاج من التليف الرئوي.

¹³ تم تصنيع معاكسات انتقائية لمستقبلات الإندوثيلين لكنها محدودة التوافر وغالية الثمن.

¹⁴ إضافة: كما يستخدم في حالات ارتفاع التوتر الرئوي.

وفي الختام، حالات سريرية وأسئلة للمراجعة

حالة سريرية 1:

- ✘ مريضة 35 سنة، رينو منذ 4 أشهر مع ارتجاع معدي وحكة.
 - ✘ بالفحص السريري: ضغط 90/160، تحدد فتح الفم، نخزات سنوية متعددة، تصلب جلد اليدين والذراعين والفخذين والبطن مع تنقرات عديدة.
 - ✘ سرعة التثفل = 15، CRP = 2.
 - ✘ فما هي الموجودات المقلقة لدى هذه المريضة؟
- للإجابة نورد إليكم الجدول التالي لتحليل موجودات المريضة، وما وضع **تحت خط** هو المقلق:

الموجودات	دلالاتها
ظاهرة رينو	ليست نوعية لمرض معين وقد تكون ثانوية أو بدئية كما سبق وذكرنا. الأمر المقلق هنا هو <u>الفترة القصيرة الفاصلة بين حدوث ظاهرة رينو وبدء الإصابة التصليية (4 أشهر فقط) وسرعة تطور الإصابة الجلدية</u> ← علامة إنذارية سيئة.
ارتجاع معدي	وجود الإصابة الهضمية.
الحكة	بسبب وجود الآفة التصليية، وليس بالضرورة نتيجة التشمع الصفراوي البدئي. (ظهور الحكة فجأة ولأول مرة بعد سنوات من الإصابة التصليية قد يوجه للتشمع)
<u>ارتفاع الضغط الشرياني</u>	<u>قد يشير إلى بدء أزمة كلوية</u> ، فالضغط الشرياني الطبيعي عند شخص سليم يمكن أن يصل إلى 90/140 ولكن عند مريض صلابة الجلد يجب أن يكون دوماً أقل من 90/120
تحدد فتح الفم	أحد مظاهر الصلابة الجلدية.
نخزات سنوية	توجه لوجود جفاف وجوغرن ثانوي.
<u>تصلب جلد البطن</u>	<u>صلابة جهازية (منتشرة وليست محدودة)</u> .
التنقرات	نقص تروية مزمن وشديد في الأوعية الصغيرة (وقد ترافق في حالات كثيرة مع إصابة الأوعية الكبيرة).
سرعة التثفل وال CRP	طبيعية وها ينفي وجود آفة التهابية.

- ✘ يجب تدبير المريضة السابقة ومتابعتها كما يلي:
 - بدء العلاج بمثبطات ACE مع المراقبة الحثيثة للضغط.
 - المراقبة السنوية لوظائف الرئة وقياس التوتر الرئوي (بشكل غير مباشر باستخدام الإيكو وتحري قصور الدسام مثلث الشرف).

حالة سريرية 2:

- ✧ مريضة 50 سنة، رينو منذ 15 سنة، ضيق نفس، قرحات أصابع متعددة، كتل قاسية حول المرفقين.
- ✧ بالفحص: تصلب جلد الأصابع مع تنقرات، تكلسات حول المرفق، توسعات وعائية على الوجه، احتداد P2.

مناقشة الحالة:

- ⇐ الموجودات السريرية (تكلسات، رينو، تصلب الأصابع، توسع الشعريات على الوجه) متوافقة مع الصلابة المحدودة (متلازمة CREST).
- ⇐ طول الفترة الفاصلة بين ظاهرة رينو وبدء الإصابة (15 سنة) هو علامة إنذارية جيدة.

ما التشخيص التفريقية المحتملة لحدوث ضيق التنفس؟

1. فقر الدم: تشخيص محتمل بسبب عوز الحديد الناجم عن النزوف المتكررة من تقرحات أطراف الأصابع، لكن لم يُذكر ملاحظة شحوب لدى المريضة.
2. قصور القلب: لكن لا توجد علامات موجّهة في حالتنا هذه.
3. آفة رئوية خلالية: لم تُذكر علامات موجّهة للتليف الرئوي (وجود سعال جاف، موجودات إيجابية بإصغاء الصدر..)
4. فرط توتر رئوي: احتداد P2 علامة موجّهة.

إذاً:

- ⇐ المريضة مُصابة بصلابة محدودة ومعرضة لارتفاع التوتر الرئوي، لذلك يجب أن يجرى لها إيكو قلب ووظائف رئة وصورة صدر لنفي وجود آفة خلالية

السؤال الأخير:

✧ أي من الأضداد التالية ستساعد على توقُّع حدوث الأزمة الكلوية:

أضداد السنتروميير / أضداد Jo-1، أضداد MI-2 / أضداد SCL70 / أضداد RNA-Polymerase III

الإجابة:

أضداد RNA-Polymerase III هي الخيار الصحيح، أمّا أضداد السنتروميير فهي إيجابية في الصلابة المحدودة CREST، وأضداد SCL70 تكون إيجابية في الصلابة الجهازية مع التليف الرئوي.

داء جوغرن

د. مهند أبو كرشة 06



السلام عليكم ^_^

نتابع معكم بمحاضرة جديدة في قسم الدكتور مهند، وستكون حول داء جوغرن، حيث سنتحدث باختصار عن أشكاله ومظاهره السريريّة وتشخيصه وعلاجه نأمل أن نُوفّق في إيصال المعلومات بالشكل الأمثل، ونرحّب بأي ملاحظة أو استفسار.. فلنبدأ، إليكم الفهرس:

الفهرس

رقم الصّفحة	عنوان الفقرة
1	داء جوغرن
1	المظاهر السريريّة لجوغرن
4	أشكال داء جوغرن
4	العوامل المؤهبة لداء جوغرن
5	معايير التّشخيص
6	المعالجة
7	الداء المرتبط بالG4 واداء جوغرن



داء جوغرن Sjögren syndrome

التعريف بالمرض

- ❖ مرض مناعي جهازي يتميز بسوء وظيفة مترق في الغدد خارجيّة الإفراز، خاصةً الغدد اللعابية والدمعية¹ (ويمكن أن تصاب بقية الغدد خارجيّة الإفراز كالمهبل).
- ❖ الشكاية الرئيسية لهذا المرض هي جفاف الفم واللسان والدمع.

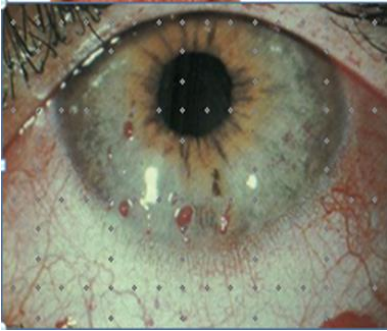
الحدوث والانتشار

- ❖ يحدث في 1-6% من السكان، وهو أشيع عند الإناث بنسبة (1/9)².
- ❖ تحدث في العقدين الرابع والخامس، لكن في الدراسات الحديثة لوحظ ظهوره عند الأصغر سناً.

المظاهر السريريّة لجوغرن

نقص إفراز الدمع:

- ❖ يعاني المريض من حس حرقة في العين ودُماع، مع الإحساس بوجود جسم أجنبي (إحساس برمل في العين)، بالإضافة إلى احمرار العينين عند تعرّضهما للهواء.
- ❖ إنَّ للدمع دوراً آخر غير دوره في ترطيب العين، فهو مُقاوم للجراثيم ويعمل على حماية العين، وبالتالي فغيابه أو نقصه ممكن أن يتسبب ب: التهاب الملتحمة، تقرّحات والتهابات بالقرنية.
- ❖ يمكن أن تصاب الصلبة.



نقص افراز الغدد اللعابية:

- ❖ لللعاب دور واقّي من نخور الأسنان، كما أنّه له دور في ترطيب الفم.
- ❖ عند جفاف الغدد اللعابية يعاني المريض من نخور الأسنان وجفاف الفم Xerostomia، ويعاني من صعوبة بالبلع خاصة على الجوامد (يحتاج سوائل للمساعدة على البلع).

¹ هو المرض الوحيد الي يستهدف الغدد اللعابية والدمعية فترتشح بالخلايا الالتهابية.

² إضافة: جوغرن والذئبة هما أكثر الأمراض الرئوية نوعية للإناث.



نلاحظ في الصورة جانباً أن اللسان
جاف والحليمات واضحة

إصابة الغدد خارجية الإفراز الأخرى:

- ✘ قد يُصيب الجفاف الطرق الأخرى (التنفسية، المهبل، البنكرياس ..).
- ✘ ولكن الأعراض الأكثر شيوعاً هي الدمعية والفموية بشكل رئيسي.

ضخامة الغدة النكفية:

- ✘ من الأعراض الشائعة، وتكون عادةً غير مؤلمة ومترددة (أي تظهر لأيام ثم تزول ثم تعاود الظهور وقد تظهر كل مرة في جانب).
- ✘ قد تكون أحادية أو ثنائية الجانب.
- ✘ يمكن أن تختلط عندما تكون أحادية الجانب بورم نكفة كونها لا تترافق بأعراض جهازية.
- ✘ لكن تردد التضامة في جوغرن يميزها عن ورم الغدة النكفية الذي غالباً ما تكون التضامة فيه ثابتة بنفس الجهة وقد تكون مترقية، ولذلك من المهم أن نسأل المريض الذي يعاني من ضخامة في جانب واحد هل ظهر لديه ضخامة مماثلة في الطرف الآخر سابقاً أم لا.
- ✘ يمكننا أيضاً الاستعانة بالمرنان للتفريق بين ضخامة جوغرن وورم الغدة النكفية (لاحظ الصورة).



الأعراض الالتهابية الجهازية:

- ✘ تعب ووهن.
- ✘ حرارة خفيفة مترددة.
- ✘ آلام عضلية ومفصليّة.
- ✘ ظاهرة رينو.
- ✘ التهاب مفصلي مزمن دون تآكلات أي لا يوجد تبدلات مرضي على الصورة الشعاعية.

وجود التعب والوهن والحرارة هي علامات لفعالية المرض.

التهاب الأوعية:

- ✘ إن مرض جوغرن غير محدود في الغدد، فمن الممكن أن يحدث التهاب أوعية صغيرة ومتوسطة في 5% من الحالات ويتظاهر بـ:
1. فرغريات أو تقرحات.
 2. التهاب كبد وكلية
 3. التهاب عصب وحيد متعدد، أو التهاب أعصاب محيطي حسي حركي.

اللمفوما والإصابات الجهازية المزمنة:

- ✘ يحدث في هذا المرض فرط نشاط بائي شديد، ومنه تزداد نسبة حدوث اللمفومات البائية.
- ✘ كما تزداد نسبة الإصابات الجهازية المزمنة بشكل أكبر بكثير من الأشخاص السليمين.

أشكال داء جوغرن

- كما في حال عانى المريض من أعراض الجفاف لوحدها قد تسمى Sicca Syndrome أي متلازمة الجفاف، وفي حال ترافقت مع تظاهرات جهازية (وهو الأقل شيوعاً) تسمى داء جوغرن.
- كما ممكن أن يكون داء جوغرن بشكل عام:
- **بدئي:** لوحده أي بدون ترافقه مع أمراض أخرى وحدوثه في سياقها.
 - **ثانوي:** مرافق لآفات أخرى في النسيج الضام وخاصة الروماتويد والذئبة والصلابة المجموعية.
- كما بشكل عام يوجد إلفة لداء جوغرن لأمراض معينة ليس لها علاقة بأمراض النسيج الضام المعروفة، ومن هذه الحالات:
- التشمع الصفراوي البدئي PBC: يجب إجراء فحص ALP و AMA في حال الشك السريري بوجود التشمع الصفراوي (حكة، تعب، يرقان... الخ).
 - التهاب الكبد المناعي الذاتي AIH: أيضاً يجب إجراء الفحوص المناسبة (خمائر كبد وغيرها).
 - الحمض الأنبوبي الكلوي البعيد: عادة ما يأتي المرضى بشكوى لتلين العظام، وضعف عضلي مركزي بسبب عدم امتصاص فيتامين D بشكل جيد، وعند معايرة فيتامين D لدى هذا المريض نجده منخفضاً، كما نجد لديه الـ PH مرتفع في فحص البول.
 - التهاب الدرق.

العوامل المؤهبة لحدوث جوغرن

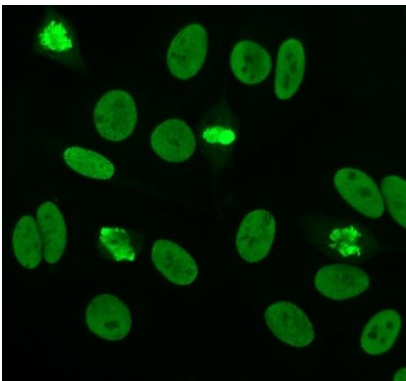
- تحتاج الإصابة بداء جوغرن (كما هي الآلية العامة لأمراض المناعة الذاتية) ما يلي:
- كما استعداد وراثي HLA-DR52.

- ❖ فيروسات تلعب دور مستضد (وذلك حسب نظرية التشابه الجزيئي)، ومنها:
 - إيبشتاين بار EBV: تصل الأضداد التي يكوّنها الجسم تجاهه إلى أنسجة معينة في الغدد تحمل جزيئات مشابهة للمستضد الفيروسي، فتهاجم من قِبَل الجهاز المناعي (وهي محض نظرية لم يثبت ارتباطها المباشر بداء جوغرن).
 - وبنفس المبدأ يُتهم كل من HCV و HIV.
- ❖ الهرمونات الأنثوية: تتهم بسبب شيوع المرض عند النساء لكن لم يثبت هذا الاتهام بعد.

معايير التشخيص

- ❖ الخطوة الأولى تكون استبعاد الحالات الأخرى المسببة للجفاف، وهي: ^{هام}
 - الساركويد Sarcoïdosis.
 - اللمفوما Lymphoma.
 - التهاب الكبد (خاصة C و D) Hepatitis.
 - الإيدز AIDS.
 - الأدوية، وأهمها: مضادات الهيستامين وهي الأشيع، مضادات الاكتئاب، المنومات، حبوب منع الحمل، المدرات، الريتينول، المورفينات³.
- ❖ ثمَّ من أجل تأكيد التشخيص لدى هؤلاء المرضى الذين يعانون من أعراض فموية وأعراض عينية نلجأ لبعض الاستقصاءات وأولها قياس وظيفة الغدة اللعابية (التي تثبت سوء وظيفة الغدد اللعابية أو تنفيها)، ثمَّ نتابع بالاستقصاءات والتي قد تكون فحوص مخبرية أو غيرها وسنفضّل في كلِّ منها ..

الفحوص المخبرية



أضداد النوى

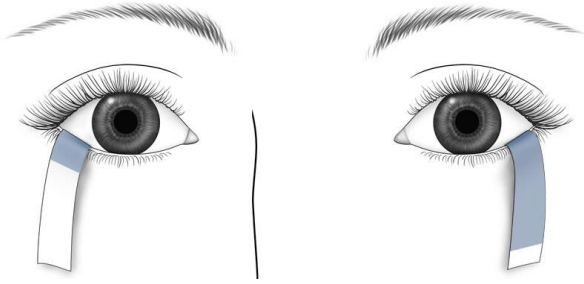
- ❖ ارتفاع ESR و CRP.
- ❖ ارتفاع الغاماغلوبين.
- ❖ وجود عدد كبير من الأضداد نتيجة التفعيل الكبير للخلايا البائية، إذ نجد عندهم إيجابية أضداد النوى ANA، أضداد العامل الروماتويدي RF، أضداد الـ SS-A و SS-B (50-70%).
- ❖ إذاً فإنَّ وجود كم وافر من الأضداد عند مرضى جوغرن هو أمر طبيعي نظراً لوجود تفعيل بائي شديد، ولكن ارتفاع هذه الأضداد فوق حد معيّن يدلنا على أن بداية المرض ستكون حادة وباكراً، وسوف تصاب

³ بالطبع يجب تجنب هذه الأدوية عند مريض جوغرن أيضاً كونها تقاوم الأعراض.

الغدة النكفية بشكل شبه مؤكد، والأهم هو أن المريض سوف يبدي تظاهرات خارج غدية في يوم من الأيام، وبالتالي مريض داء جوغرن سلبي الأضداد يعتبر مطمئن نوعاً ما.

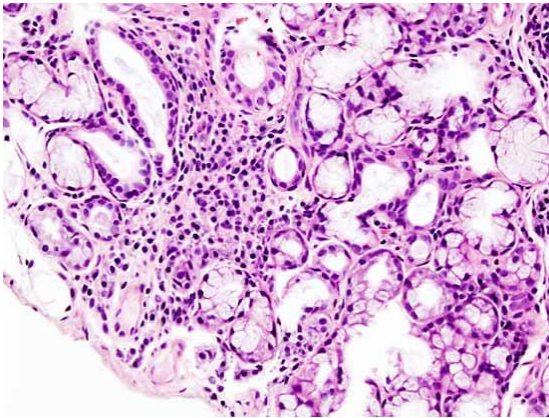
الفحوص النوعية

اختبار شيرمر Schirmer's test:



- ✘ تجرى باستخدام شرائط ورق نشاف.
- ✘ 5-15 مل هي قيمة مقبولة خلال 3-5 دقائق، وأقل من ذلك يكون هنالك نقص بإفراز الدمع.
- ✘ الاختبار غير مريح ولكن في داء جوغرن يجب أن يجرى مرة سنوياً على الأقل.

الخرقة والتشريح المرضي Pathology:



- ✘ يمكن أن تؤخذ من الشفة، ولا داعي لأخذها من الغدة الكبيرة، وخاصة النكفة، إذ أنها قد تسبب نواسير وهو أمر غير محبذ.
- ✘ يجب أن تكون الخزعة أكثر من 1 scor.
- ✘ يوجد شكل وصفي لخزعة الغدة اللعابية في داء جوغرن، وهو عبارة عن تجمعات لخلايا لمفاوية بشكل بقعي Lymphocytic Foci إضافة لتفاصيل أخرى غير هامة.

✘ يتم تشخيص جوغرن بناءً على عدد وتوزع البؤر اللمفاوية في الساحة المجهرية وفق نظام خاص.

ملاحظة:

✘ حتى يتم تشخيص المرض يجب أن تكون الخزعة إيجابية أو الأضداد (التي تحدثنا عنها) إيجابية أو كلاهما.

✘ لكن هل يمكن أن تكون الإصابة موجودة والأضداد سلبية؟

نعم، عندما تكون الإصابة غير شديدة وفي بدايتها والنكفة غير مُصابة، وهنا يجب أن تكون خزعة الشفة إيجابية ليتم التشخيص.

المُعالجة

لا يوجد حتى الآن معالجة شافية، ويقتصر التدبير على المعالجة العرضية وبعض الأدوية.

المعالجة العَرَضِيَّة:

- ✘ يستعمل الدمع الاصطناعي لمعالجة جفاف العين مع تجنب تعريضها للهواء الجاف (مثلاً لبس نظارات) وتجنب التدخين ومضادات الكولين.
- ✘ قد تفيد الأدوية الموسكارينية III في الحالات الشديدة (كالبيلوكاربيين والسيفيميلين)⁴.
- ✘ أحد المعالجات العينية في حال فشل الخطوات السابقة هو سد القناة الدمعية للحفاظ على الدمع عند المريض.
- ✘ استخدام بدائل اللعاب.
- ✘ تحريض اللعاب: بمص أقراص خالية من السكر أو شرب الماء بانتظام أو استعمال اللبان الخالي من السكر لتجنب نخر الأسنان.
- ✘ يجب مراقبة نخور الأسنان عند مرضى جوغرن.

الأدوية:

1. الهيدروكسي كلوروكين:

- ↔ يعمل على تحسن الأعراض في الحالات التي يوجد فيها: التهاب مفاصل، أضداد عالية، فقر دم.
- ↔ حيث يوجد بعض الدلائل على أن الهيدروكسي كلوروكين ينقص سرعة التثفل، و أضداد SS/B و IgG، ويحسن الحُضاب.

2. الستيروئيدات ومثبطات المناعة (ميتوتريكسات، سيكلوفوسفاميد):

- ↔ تستعمل فقط في الإصابات خارج الغديّة: التهاب الرئة الخلالي، التهاب الكبد والكلية، التهاب الأوعية، اعتلال الأعصاب المحيطي ...

3. Rituximab

- ↔ يعاكس الـ CD20، وقد أصبح يستعمل لكن نتائجه متفاوتة.
- ↔ يُستخدم عندما تفشل الستيروئيدات، وفي الدول الغنيّة قد يكون بديل عنها.

الداء المرتبط بالـ IgG4 وداء جوغرن

نبدأ بلمحة بسيطة حول الداء المرتبط بالـ IgG4: للاطلاع والفهم

↪ هو مرض مناعي ذاتي تم اكتشافه حديثاً منذ زمن ليس ببعيد.

⁴ البيلوكاربيين موجود لدينا، أما السيفيميلين فغير متوافر وكلاهما غالي الثمن.

- ✦ يسبب المرض ضخامات بأماكن مختلفة في الجسم (عقدية، بنكرياسية ..)، وعندما يسبب ضخامة بالنكفة يُصبح المريض يُشبه المُصاب بداء جوغرن.
- ✦ أحد مظاهره المميزة هو وجود ضخامة في الغدد اللعابية تحت الفك والنكفية، والغدد الدمعية، والذي كان يسمى متلازمة ميكوليكز Mikulics Syndrome.
- ✦ سابقاً كان هنالك خلط ما بين متلازمة ميكوليكز وداء جوغرن بسبب تشابه صفاتهما السريرية، ولكن تبين لاحقاً أن كل منهما هو متلازمة مستقلة بذاتها نسبياً. وتم اعتبار ميكوليكز جزءاً من متلازمة الداء المرتبط بـ IgG4.
- ✦ ما يهمنا في سياق دراستنا هنا هو التمييز بين IgG4 disease وداء جوغرن، والجدول التالي يميز بينهما وهو هام.

الداء المرتبط بالـ IgG4	داء جوغرن	
عادة ما يبدأ بضخامة الغدد - التهاب البنكرياس - أو حتى بإصابات أخرى قبل حدوث الجفاف سريرياً بفترة طويلة	يبدأ بالجفاف قبل باقي الأعراض	يبدأ المرض بـ
يزول بإعطاء الستيروئيدات (وهي أهم نقطة بالتمييز بينهما على الإطلاق)	ليس له علاج	الجفاف على المعالجة
الرجال نسبياً أشيع	النساء	أشيع عند
يتضمن كلاهما	لا تتضمن الغدد الدمعية عادةً ممكن أن تتضمن اللعابية	الغدد الدمعية
إن وجدت فهي غير مترددة	ضخامة مترددة	النكفة
سلبية	إيجابية +++	أضداد SS-A و SS-B
الستيروئيدات	معالجة عرضية بشكل عام لا يوجد علاج شافٍ للمرض	المعالجة
يضاف إلى ما سبق، وجود اختلاف بشكل التشريح المرضي المميز لكل من الحالتين. ونعيد التأكيد أن أهم فارق بينهما هو استجابة داء IgG4 على الستيروئيدات.		

- ✦ نظراً لأن ضخامة الغدد اللعابية تحت الفك نادرة في سياق جوغرن، وتقريباً لا نجد أبداً ضخامة بالغدد الدمعية في سياقه، فعند وجود أحدهما يجب أن ننفي وجود داء IgG4، وهو أمر ليس صعباً ولكنه في غاية الأهمية فالتدبير مختلف تماماً بين الحالتين.

التهاب العضلات

مجهول السبب

د. مهند أبو كرشة 07

2021



السلام عليكم ^_^

نتابع معكم في محاضرة جديدة من قسم الدكتور مهند نتحدث فيها عن الإصابات الالتهابية التي تُصيب العضلات، وأنواع هذه الإصابات وأعراضها السريريّة وتشخيصها بمختلف الاختبارات نأمل أن نُوفّق في إيصال المعلومات بالشكل الأمثل، ونرحّب بأي ملاحظة أو استفسار..
فلنبداً، إليكم الفهرس:

الفهرس

رقم الصّفحة	عنوان الفقرة
2	التهاب العضلات مجهول السبب
5	الاستقصاءات
7	أشكال الإصابات العضليّة الالتهابية
12	علاج التهاب العضلات



التهاب العضلات مجهول السبب (البدئي)

Idiopathic Inflammatory Myopathy (IIM)

التعريف

- ❖ مجموعة من الآفات تحدث فيها حديثة التهابية في العضلات (وأحياناً في الأعضاء والأنسجة الأخرى)، سببها غير محدد بشكل دقيق، ولكن يُعتقد أنها ناجمة عن اضطرابات مناعية مسببة للحديثة الالتهابية.
- ❖ في الواقع؛ لا يأتي مريض التهاب العضلات بشكوى محددة، وغالباً ماتكون الشكوى الرئيسية لديه هي **الضعف العضلي**، فيشكو المريض من عدم القدرة على صعود الدرج أو رفع اليدين مثلاً وهو لا يعلم أن المسبب لذلك هو ضعف العضلات لديه.
- ❖ يمكن أن يترافق الضعف العضلي مع بعض المضض، أما عن الألم ففي معظم الأحيان لا توجد لدى المريض مشكلة ألمية.
- ❖ تصيب هذه الآفات بشكل رئيسي العضلات القريبة من الجسم (كالعضلة مربعة الرؤوس الفخذية، أو عضلات العضد) لذلك نركز في استجواب المريض على الأعمال المرتبطة بهذه العضلات.
- ❖ يعدّ التهاب العضلات المتعدد **مرض معقم** يصيب عدّة عضلات وليس عضلة واحدة فقط (قد توجد في بعض الحالات النادرة لكننا غير مطالبين فيها حالياً).

معايير التشخيص

- ❖ سريرياً؛ عندما يترافق الالتهاب العضلي والضعف العضلي بأعراض جلدية يُسمى **التهاب جلد وعضلات**، بالرغم من أنهما مرضان مختلفان تماماً بالاستعداد الوراثي والآلية المناعية، أما الضعف العضلي بدون أعراض جلدية يسمى **التهاب عضلات عديد**.
- ❖ معايير التشخيص:
 1. ضعف تحت حاد متناظر في العضلات الدانية.
 2. تبدلات في خزعة العضلات.
 3. ارتفاع عيار الخمائر العضلية.
 4. تبدلات تخطيطية في تخطيط العضلات.
 5. تبدلات جلدية.
- ❖ **يؤكد** تشخيص التهاب العضلات العديد بوجود **المعايير الأربعة الأولى**، من ضمن المعايير السابقة.
- ❖ أما التهاب الجلد والعضلات **فيؤكد** تشخيصه بوجود التبدلات الجلدية بالإضافة إلى **ثلاثة معايير** من المعايير الأربعة الأولى.

- ❖ يوجد عدّة أنماط من التهابات العضلات البدئية.
- ❖ وقبل تشخيص أي نمط من التهابات العضلات البدئية، يجب نفي الاضطرابات الأخرى التي تسبب ضعفاً عضلياً (الأسباب الدوائية، الاستقلابية، الحثول العضلية)، وسنفضّل في كل منها ..

الإصابات العضلية الدوائية Drug-induced Myopathies

- ✍ يجب التأكّد من كل مريض يعاني من ضعف عضلي بأنه لا يأخذ أي دواء من الأدوية المسببة للضعف العضلي.
- ✍ يختفي الضعف العضلي المُحدّث بالأدوية بعد إيقاف الدواء بأسابيع أو أشهر عادةً، وبالتالي علاج الضعف العضلي من هذا النوع هو إيقاف الدواء المُسبب له.
- ✍ يوجد العديد من الأدوية قد تسبب الضعف العضلي، نذكر منها:

الستيروئيدات:

- ✍ يكون الضعف العضلي المُحدّث بسبب الستيروئيدات غير مترافق مع ارتفاع بالخمائر.^{هام}
- ✍ تعدّ الستيروئيدات أشيع هذه الأدوية، ولا يجب نفي استخدام المريض للستيروئيدات دون التحري الكافي والدقيق، فقد يستخدم بعض المرضى الستيروئيدات لفترات طويلة بدون وجود وصفة طبيّة بذلك، أو لعلاج آلام غير نوعيّة، حتى أن استخدام الستيروئيدات الإنشاقية لفترة طويلة قد يسبب ضعف عضلي.
- ✍ قد لا يتراجع الضعف العضلي بعد إيقاف الستيروئيدات، خاصّةً إذا كان ممتد لفترة طويلة.

خافضات الشحوم (الستاتينات، الكلوفيبيرات):

- ✍ بسبب كثرة استخدامها في السنوات الأخيرة أصبحت من الأدوية الشائعة التي تسبب الضعف العضلي، ويكون الضعف العضلي هنا مترافق مع ألم عضلي.

بعض الأدوية الأقل شيوعاً:

- ✍ الكلوروكين، الكولشيسين، السيكلوسبورين، السيميتيدين (تم إيقاف استعماله)، الليبروليد (يُستخدم لتحريض الإباضة في طفل الأنبوب).

الإصابات العضلية الاستقلابية Metabolic Myopathies

- ❖ بعد نفي وجود قصة لاستخدام أدوية تسبب الضعف العضلي، نبحث في الأسباب الاستقلابية التي تؤدي إلى الضعف العضلي بدون وجود التهاب في العضلات، وأهمّها:

1. اضطرابات الشوارد:

↪ تعد أهم هذه الأسباب، خاصةً نقص البوتاسيوم عند مريض يأخذ مدرات أو ارتفاع البوتاسيوم عند مريض يأخذ حاصرات الخميرة القالبة للأنجيوتنسين ACEI.

2. اضطرابات الدرق أو الكظر:

↪ فرط نشاط أو قصور الدرق، فرط نشاط الكظر.

3. بعض الأمراض الاستقلابية العائلية:

↪ يوجد بعض الأمراض الاستقلابية العائلية التي تسبب ضعف عضلي (سندرسها في مقرر الأطفال).

الحثول العضلية Muscular Dystrophies

↪ تُعدّ الحثول العضلية من أكثر الأمراض تشابهاً مع اعتلالات العضلات الالتهابية (التهاب العضلات العديد)، خاصةً إذا بدأ الضعف العضلي في وقت متأخر نسبياً (سن المراهقة وما بعده).
↪ وللتمييز بينها؛ فإنّ الحثول العضلية لا تصيب جميع عضلات الجسم بالتناظر والتساوي وبنفس الدرجة، ففي معظم الأحيان تكون الإصابة بعضلات أكثر من أخرى.

بعض النقاط التي توجّه إلى وجود الحثول العضلية:

- ❑ **القصة العائلية:** يوجّه إلى حثول عضلية، يجب التأكد بدقّة لأن الأهل غالباً يخفون وجودها.
- ❑ **البدء الباكر:** مثل وجود قصة مشي متأخر عند الطفل.
- ❑ **إصابة انتقائية للعضلات** (غير شاملة): تصيب الحثول مجموعة من العضلات دون غيرها.
- ❑ **تخطيط وخزعة العضلات،** خمائر العضلات، فحوص الأضداد النوعية: قد تساعد في التمييز بين الحثول العضلية والتهابات العضلات البدئية (مثلاً وجود آفة التهابية بالخزعة قد يوجّه نحو التهاب العضلات).
- ❑ **العلاج التجريبي بالستيروئيدات:** نلجأ للعلاج التجريبي في حال لم نستطع الوصول للتشخيص المناسب¹، ويستمر العلاج التجريبي 6-8 أسابيع إذا لم يتحسن المريض نوقف العلاج، أما إذا كان هناك تحسّن فنتابع بالعلاج².

معايير الاستبعاد

يوجد لدينا بعض العوامل التي تجعلنا نستبعد وجود آفات عضلية التهابية عند مريض يعاني من ضعف عضلي منها:

❖ الترقّي البطيء؛ فالتهاب العضلات العديد سريع الترقّي.

¹ يوجد بعض الحالات من الصعب التفريق فيها (مثل الشك بين حثل عضلي وولادي تجلّي في عمر متقدّم أو إصابة التهابية عضلية).

² فالحثول العضلية لا تتحسن على الستيروئيدات بعكس التهاب العضلات الذي يتحسن غالباً على العلاج.

- ❖ وجود قصة عائلية (أو قرابة بين الوالدين): أيضاً نستبعد التهاب العضلات.
- ❖ وجود علامات عصبية: وجود علامات عصبية يجعلنا نستبعد التهاب العضلات في الغالب.

الاستقصاءات

❖ بعد نفي جميع الأسباب المعروفة للضعف العضلي نقوم ببعض الاستقصاءات المُتممة لتحديد الإصابة العضلية الالتهابية من خلالها، وسنقوم بذكر هذه الاستقصاءات تباعاً ..

الخمائر العضليّة

- ❖ تجرى لتأكيد تشخيص التهاب العضلات، والخمائر العضلية تنخفض بمرور الزمن (مثال: إذا كان المريض يعاني من ضعف عضلي لـ 7-8 أشهر قد لا نجد ارتفاع بالخمائر العضليّة أو يكون الارتفاع خفيفاً).
- ❖ تكون الاستجابة أفضل للعلاج عند المصابين الذين لديهم ارتفاع شديد بالخمائر العضليّة مقارنة مع المصابين من دون ارتفاع كبير بالخمائر.
- ❖ أهمّ الخمائر: CPK، AST، ALT، الألدولاز، وتتم متابعة الحالة بأحد هذه الخمائر وليس بتكرار معاييرها جميعها لأنها عالية التكلفة (الأكثر حساسية هو CPK).

تخطيط العضلات الكهربائي وخزعة العضلات

- ❖ في معظم الأحيان يمكننا أن نشخص التهاب العضلات سريريّاً من دون خزعة لكن يُفضّل إجراؤها حتى ولو كانت التظاهرات السريريّة واضحة، وذلك ليكون لدينا قاعدة مؤكّدة نرتكز عليها في المستقبل إذا نكس المريض أو لم يتحسن على العلاج.
- ❖ تجرى لمرة واحدة، وتعاد فقط عند الشك بالتشخيص.

معايير مناعيّة (الأضداد النوعيّة)

- ❖ بعد ظهور فحوص المعايير المناعيّة تم تخفيف إجراء خزعة العضلات.
- ❖ فالمرضى الذين لديهم ضعف عضلي وأضداد نوعيّة وارتفاع خمائر لا حاجة لإجراء خزعة عضلات لهم، وبالتالي بشكل عام يجب إجراء إما أضداد أو خزعة.
- ❖ الأضداد المناعية في التهابات العضلات ليست حساسة ونسبة حدوثها قليل لا يتجاوز 30% من الإصابات لكن عند تأكيد وجودها لا نراها في إصابات أخرى.
- ❖ ومن أهم هذه الأضداد:

أضداد السيثنيتاز Anti-Jo-1: Antisynthetase هامة

- ❑ هي عبارة عن عدّة أضداد، وأهمها Anti-JO-1 وهو الذي نقوم بمعايرته.
- ❑ يوجد في 20-25٪ من مرضى التهاب العضلات.
- ❑ يترافق وجود هذه الأضداد مع شكل معيّن من الإصابة تتظاهر بأعراض وعلامات سريرية محددة والتي تتميز بما يلي:

- بدء حاد وإصابة شديدة تبدأ في الربيع عادةً.
- تعب ووهن، حرارة، فقد وزن
- ظاهرة رينو.
- أيدي الميكانيكي (ستحدث عنها).
- إصابة رئوية خلالية وتليّف رئوي.
- التهاب مفاصل غير مُخرب.

- ❑ في هذه الحالة تكون الاستجابة متوسطة للستيروئيدات ويحدث النكس عند إيقاف المعالجة، لذا غالباً ما يتم استخدام مثبطات المناعة مع الستيروئيدات بعد فترة قليلة من بدء العلاج ويستغرق العلاج مدة زمنيّة طويلة.

في السنوات الأخيرة تم الإعلان عن متلازمة خاصة سميت بـ متلازمة أضداد السيثناز:



أضداد السيثناز.

- ❑ لا يوجد فيها ضعف عضلي ولا التهاب عضلات لكن يوجد تليّف رئوي بالصدر مع أضداد السيثناز.
- ❑ يوجد علامات إصابة نسيج ضام: فقر دم خفيف، سرعة تثقل مرتفعة، CRP عالي، تليّف رئوي بسيط.
- ❑ تحتاج الإصابة الرئوية في هذه المتلازمة إلى مثبطات المناعة منذ بدء الإصابة.

أضداد MI-2 (Anti-MI-2):

- ❑ نجدها في 5-10٪ من مرضى التهاب العضلات، ولا توجد هنا إصابة رئوية.
- ❑ تمثل الشكل الكلاسيكي من التهاب **الجلد والعضلات**، مع الاندفاعات الجلدية على الصدر بشكل V وعلامة الشال (ستحدث عنها)، وفرط نمو الجلد حول الأظافر.
- ❑ الاستجابة للمعالجة بالستيروئيدات جيدة هنا، ويشفى معظم المرضى دون الحاجة لمثبطات المناعة.

أضداد SRP (Anti-Signal Recognition Particle):

- ❑ أحد الأضداد النوعية أيضاً التي يتم معايرتها على الرغم من قلة حساسيتها.
- ❑ تشكّل أقل من 5٪ من التهاب العضلات خاصة لدى السود، وتترافق بنخر عضلي.
- ❑ الاستجابة للمعالجة بالستيروئيدات سيئة، وغالباً يحتاج المرضى هنا إلى مثبطات مناعية.
- ❑ تتميز ببدء حاد وشديد جداً (في الخريف عادةً).

وأخيراً (anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5, CADM140).

فحوصات غير نوعية

❖ وظائف الدرق، الشوارد (قد تكون مُضطربة)، تحري وظيفة الغدة الكظرية (فرط نشاط/قصور).

أشكال التهابات العضلات البدئية

كما بعد التأكد من أن المريض لديه **التهاب عضلات** وذلك بوجود ضعف عضلي، وارتفاع بالخمائر العضلية، وإجراء خزعة عضلات، وتخطيط عضلات يتماشى مع التهاب عضلات، بالإضافة لوجود أضرار نوعية.

كما نبحث عن نوع هذه الإصابة الالتهابية؛ هل هي إصابة عضلية بدئية فقط دون وجود مرض آخر، أم هي إصابة عضلية نتيجة مرض نسيج ضام (وجود أعراض إصابة النسيج الضام كظاهرة رينو، تساقط أشعار، قلاعات فموية، التهاب مفاصل)، أم هي نوع آخر من أنواع الإصابات العضلية البدئية.

كما أنواع الإصابات العضلية البدئية:

- التهاب العضل العديد.
- التهاب العضل والمرافق لإصابات النسيج الضام.
- التهاب الجلد والعضل.
- التهاب الجلد والمرافق للخبثات.
- التهاب العضل المشتعلي.
- التهاب الجلد والعضل الشبابي.

كما وسنفضل في هذه الأنواع وميزاتها للتفريق بينها ..

التهاب العضلات العديد (PM) Polymyositis

❖ مرض جهازى عام يصيب **كافة** الأعمار، ويصيب **الإناث** أكثر من الذكور بنسبة 2:1.

التظاهرات السريرية:

أولاً: أعراض عامة:

⇐ تعب، فقد وزن، حرارة خفيفة، ومن الأعراض المميزة **توذم في الوجه واليدين** مستمر طوال اليوم وخاصةً في الصباح بعد الاستيقاظ.

ثانياً: تظاهرات عضلية ومفصليّة:

- ⇐ ضعف عضلي في العضلات **الدانية**، والعضلات العاطفة للعنق، وعضلات البلعوم³.
- ⇐ في حال عدم المعالجة تصاب العضلات بضمور (تشوه)، تقفّع، تكلس.
- ⇐ الألم العضلي **نادر**، فالمسيطر هو الضعف العضلي.

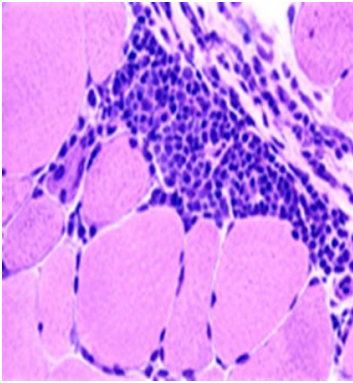
³ يؤدي ضعف عضلات البلعوم إلى: صعوبة بلع، عودة الطعام من الأنف، تغيير لحن الصوت، عسرة التّصويت..

- ↔ **لا تصاب عضلات العين** (وهذا يميز التهاب العضلات العديد عن الوهن العضلي الوخيم).
- ↔ التهاب **غير مخرب** في المفاصل، أي أن وجود التهاب مفاصل حقيقي نادر ولكن قد توجد آلام مفصلية.

ثالثاً: تظاهرات أخرى خارج مفصليّة:

- ↔ ضعف عضلات الصدر، تليّف رئوي، حدوث ذات رئة استنشاقية متكرر وهي السبب الرئيسي للوفاة عند هؤلاء المرضى.
- ↔ التهاب عضلة قلبية، اضطراب نظم، استرخاء قلب احتقاني، قلب رئوي (بسبب استرخاء القلب).
- ↔ عسرة بلع (سوء حركة المريء)، سوء حركة الأمعاء.

التشريح المرضي:



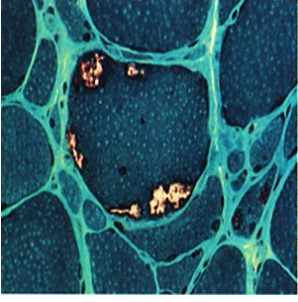
- ✘ ارتشاح خلوي يجتاح غمد الليف العضلي، دون وجود أذية وعائية.
- ✘ الخلايا العضلية تكون طبيعية غير مُتخرّرة، وهذا ما يميّز التهاب العضلات العديد⁴.
- ✘ ونلاحظ على الصورة المُجاورة مظهر التشريح المرضي لالتهاب العضلات العديد والارتشاح الخلوي المرافق.

التهاب العضلات المشتملي (IBM) Inclusion-body Myositis

- ❖ يعتبر نوع من التهاب العضلات ودائماً يؤدي لمشكلة تشخيصية يسمّى التهاب العضلات المشتملي (أو التهاب العضلات ذو الخلايا الاندخالية).
- ❖ حيث يوجد بالتشريح المرضي بهذا المرض فجوات فيها مواد مندخلة بالعضلات وهو لا يقتصر على العضلات القريبة فيصيب أيضاً العضلات البعيدة ويصيب الذكور أكثر من النساء، لا يستجيب جيداً على الستيروئيدات، ويشبه بقية أنواع الالتهابات العضلات وليس له شكل نموذجي، لذلك نلجأ للتشريح المرضي عند الشك به.
- ❖ يتميز بوجود ضعف عضلي مع:
 - البدء المتأخر بعمر 50-60 سنة، في حين أن بقية الأنواع تبدأ بعمر الأربعين.
 - إصابة الذكور أكثر من الإناث.
 - الإصابة غير مُتناظرة.
 - سوء الاستجابة للمعالجة بالستيروئيدات.
 - إصابة العضلات البعيدة.

التشريح المرضي:

⁴ عدم تحزّب الخلايا العضلية يساعد على أن يكون الشفاء تام عند هؤلاء المرضى حيث يعودون بعد العلاج للوضع الطبيعي.



- ❑ تحتوي الألياف العضلية على **فجوات**⁵ ذات حدود مع **أجسام اندخالية**.
- ❑ لا يوجد أذية وعائية.
- ❑ نلاحظ ارتشاح خلوي يحوي خلايا تائية CD8 وبالعات.
- ❑ ونلاحظ في الصورة المجاورة مظهر التهاب العضلات المشتبلي بالمجهر.

التهاب الجلد والعضلات (DM) Dermatomyositis

- ❖ نجد هنا كما ذكرنا سابقاً **أعراض جلدية** بالفحص السريري، كما نلاحظ اختلاف في التشريح المرضي.
- ❖ ويعد إنذار التهاب الجلد والعضلات أسوء من التهاب العضلات العديد.
- ❖ التهاب الجلد والعضلات مرض شائع، ويشاهد عند الإناث بشكل أكبر بقليل من الذكور.

العلامات الجلدية:

1. اندفاعات محمّرة:

- ↔ اندفاعات حطاطية حمراء، متوسطة أحياناً، تظهر على ظهر اليد⁶.
- ↔ توجد أيضاً على المرفق أو الركبة (على السطوح الباسطة بشكل أساسي)، وتدعى بحطاطات غوترن.



اندفاعات
حمراء على
ظهر اليد
والركبة في
التهاب الجلد
والعضلات.

2. هالة حول العين Heliotrope Rash:

- ↔ طفح بشكل هالة حول العين لونها أحمر أو بنفسجي.
- ↔ قد تظهر **قبل** الضعف العضلي بأسابيع أو أشهر.



⁵ تكون أكثر وضوحاً بالمجهر الالكتروني، ويمكن رؤيتها بالمجهر الضوئي العادي مع طبيب لديه خبرة.

⁶ يكون كشفها صعب عند أصحاب البشرة السمراء فنطلب عندها من المريض قبض اليد وإبراز العظم لتوضيح هذه العلامات.

3. علامة الشال أو علامة V (V sign) :

- ↪ اندفاعات مُحمّرة تظهر على الجلد أعلى الصدر والظهر، الكتفين، حول العنق.
- ↪ تظهر على السطوح المعرضة للضوء، وتسمى علامة V عندما تتوضع في الأمام أعلى الصدر، وتسمى علامة الشال عندما تتوضع أعلى الظهر أو خلف العنق أو على الكتفين.



4. تبدلات في الأظافر:

- ↪ تكاثر وفرط تقرن في الجلد حول قاعدة الأظافر.
- ↪ كما نجد توسع شعريات في قاعدة الظفر كما يحدث في صلابة الجلد، وتكون مرئية عيانياً (دون تنظير).



توضح الصور جانباً:
في اليسار: مظهر الأظافر والتقرنات عند قاعدة الظفر.
في اليمين: المظهر ذاته بعد التكبير.

5. أيدي الميكانيكي Mechanic's hands:

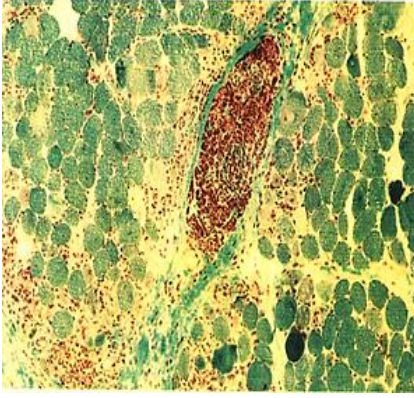
- ↪ قساوة وتقرش في اليدين ورؤوس الأصابع خاصةً على الناحية الراحية، مشابهة ليد العاملين في الحرف اليدوية أو عند السيدات بسبب استعمال أدوات التنظيف.
- ↪ فقط عندما تترافق هذه التقشرات مع ضعف عضلي تُسمى أيدي الميكانيكي.



التشريح المرضي:

- ✘ ضمور في الخلايا العضلية (بأطراف الحزم العضلية).
- ✘ ارتشاح خلايا التهابية حول الأوعية، أي يوجد التهاب وأذية وعائية.⁷

⁷ بينما بالتهاب العضلات العديد لا يوجد التهاب أوعية.



لاحظ في الصورة المُجاورة ارتشاح الألياف العضلية والأوعية بالخلايا الالتهابية ..

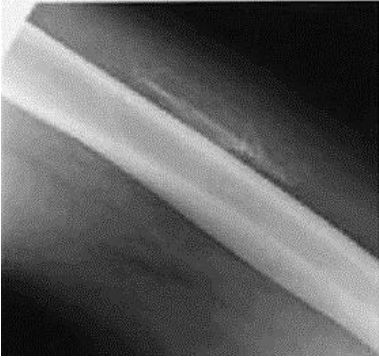
التهاب الجلد والعضلات المُرافق للخباثات DM associated with Malignancy

- ❖ تختلف الدراسات حول نسبة وجود الخباثات عند مرضى التهاب الجلد والعضلات فوق عمر الـ 60 بين 9٪ إلى 42٪ بحسب مجموعة المرضى المدروسة، حيث يترافق التهاب جلد وعضلات فوق هذا العمر كثيراً مع خباثات.
- ❖ قد تسبق الخباثات التهاب الجلد والعضلات، وقد تأتي بالتزامن معها أو من بعدها بعدة أشهر أو سنوات، لذا من الضروري البحث عن الخباثات بشكل دوري سنوياً عند هؤلاء.
- ❖ الأفضل من بين هؤلاء المرضى هو المريض الذي تكتشف لديه الخباثة باكراً حيث تكون نسبة الشفاء لديه عالية.
- ❖ يعتمد العلاج في هذه الحالة على علاج الخباثة وليس علاج التهاب الجلد والعضلات.
- ❖ عند تحسّن المريض على المعالجة ثم النكس والتععيد على العلاج، يجب البحث هنا عن احتمال وجود خباثات في مكان ما (رئة، كبد، كولون).

الأضداد:

- ❖ يوجد لدينا نوعين من الأضداد مرتبطة بهذه الإصابات، وهما:
 - Anti-p155/140 (Anti-p155/140 Transcriptional Intermediary Factor-TIF-1γ).
 - Anti-NXP-2 (Anti-Nuclear Matrix Protein-2): عرف ارتباطه أيضاً مع الشكل الشبابي لالتهاب الجلد والعضلات، وترافقه مع حدوث تكلسات تحت الجلد، وإصابة هضمية (عسرة بلع).
- ❖ 83٪ من المصابين بالتهاب جلد وعضلات مترافق بخباثات يحمل أحد هذين الضدين.
- ❖ لذا عندما نجد هذه الأضداد إيجابية لدى المريض، نجري له دراسة واسعة لتحري مكان الخباثة (رينين مغناطيسي، طبقي محوري، تنظير هضمي).

التهاب الجلد والعضلات الشبابي⁸ (JDM)



التكلسات تحت الجلد

- ❖ غالباً يكون التهاب جلد وعضلات وليس فقط التهاب عضلات عند الأطفال
- ❖ تعتبر الوذمة والانفجاعات الجلدية شائعة عند الأطفال المصابين.
- ❖ يبدأ قبل عمر الـ 16 ، ويتميز بعدة نقاط أساسية وهي:
 - التهاب الأوعية أكثر شدة ووضوحاً، فيكون إنذاره أسوأ، وقد يحدث تظاهرات جهازية كانهقاب الأمعاء أو إصابة شديدة بالمريء.
 - كثرة حدوث التكلسات تحت الجلد، مما يعيق حركته أحياناً.

علاج التهاب العضلات

ك أهم الأدوية المستخدمة لعلاج التهاب العضلات:

- الستيروئيدات.
 - مثبّطات المناعة.
 - الغلوبولينات المناعية الوريدية (IVIG) intravenous immunoglobulin.
 - الريتوكسيماب Rituximab
- ك القاعدة الأساسية في العلاج تعتمد على الستيروئيدات ومثبّطات المناعة، وعند عدم الاستجابة نستخدم الغلوبولينات المناعية الوريدية أو الريتوكسيماب⁹.

التأثيرات الجانبية لعلاج التهاب الجلد والعضلات الشبابي عند الأطفال:

- ❖ تأثير مثبّطات المناعة على القدرة المستقبلية بالنسبة للإخصاب، والتسبب بالخبثات.
- ❖ يوجد دائماً مخاوف عند معالجة الأطفال بالستيروئيدات ومثبّطات المناعة لفترات زمنية طويلة نتيجة التأثيرات المختلفة على تطوّر الطفل، فقد تسبب الستيروئيدات مشاكل بالنمو مثلاً.
- ❖ لذا فإنّ أفضل المثبّطات المناعية عند الأطفال هي الميتوتركسات لأنها الأقل إحداثاً للخبثات على المدى البعيد.



RBCs

إلى هنا نصل إلى ختام محاضرتنا الجميلة

لا تنسونا من صالح دعائكم ☺

⁸ سيرد معنا في مقرر الأطفال، ويكفي التركيز هنا على بعض النقاط التي تميزه عن الأنماط الأخرى.

⁹ رغم أن نتائج استخدام الريتوكسيماب والغلوبولينات المناعية جيدة إلا أن أسعارها مرتفعة ومتوفرة بكميات محدودة فقط.



التهاب الأوعية

Vasculitis

د. مهند أبو كرشة

2021

08

S.P 960

32

السلام عليكم ^_^

نتابع معكم أصدقائي في المحاضرة الأخيرة من قسم الدكتور مهند، والتي نتحدث فيها عن التهابات الأوعية، حيث يجمع هذا البحث جميع الأمراض التي قمنا بدراستها، كما أنه يشكّل عقدة لدى أطباء الداخلية بالرغم من أنه مرض بسيط إذا عرفنا كيف نقاربه بشكل منطقي ... نأمل أن نُوفّق في إيصال المعلومات بالشكل الأمثل، فلنبدأ، إليكم الفهرس:

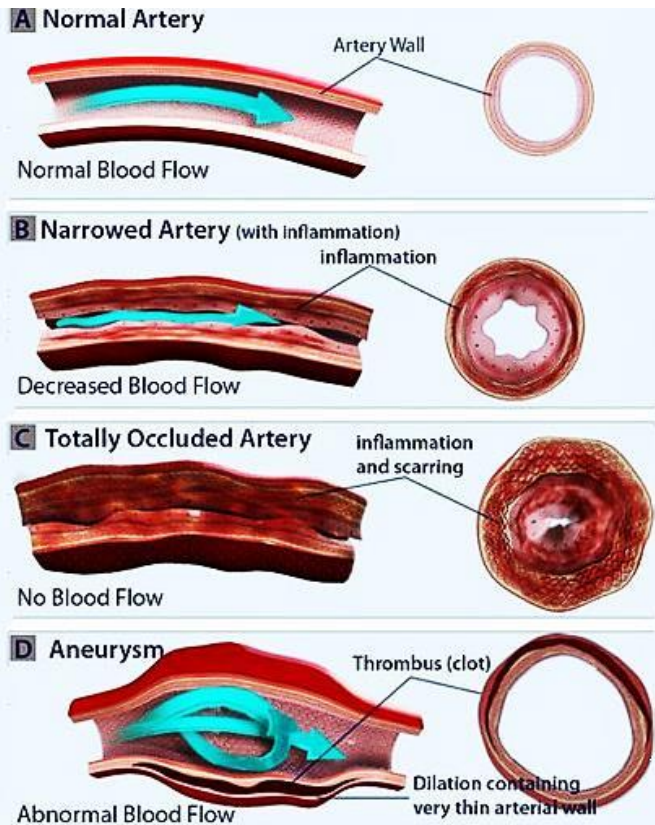
الفهرس

رقم الصفحة	عنوان الفقرة
2	المقدمة والتعريف
5	الأعراض والعلامات السريرية
9	التهابات الأوعية الكبيرة _ التهاب الشرايين ذو الخلايا العملاقة (GCA)
11	داء تاكياسو (TAK)
12	التهابات الأوعية المتوسطة _ التهاب الشريان العديدي العقدي (PAN)
14	داء كوازاكي (KD)
16	التهابات الأوعية الصغيرة والمتوسطة المترافقة بإيجابية ANCA
17	التهاب الأوعية العديدي الحبيومي (حبيوم واغر)
19	التهاب الأوعية العديدي المجهري (MPA)
20	التهاب الأوعية العديدي الحبيومي بالحمضات (متلازمة شيرغ وستراوس)
21	التهاب الأوعية الصغيرة _ فريرية هنوخ شونلاين (HSP)
23	التهاب الأوعية المرافق للغلوبولينات البردية _ متلازمة غودباستشر
25	داء بهجت (BD)
27	التهاب أوعية الجهاز العصبي المركزي المعزول
29	قواعد عامّة في معالجة التهابات الأوعية

التهاب الأوعية Vasculitis

المقدمة والتعريف Introduction And Definition

- ❖ هي مجموعة غير متجانسة من الحالات المرضية، تتميز **بالتهاب وتنخر** في جدر الأوعية.
- ❖ وتحدث التهابات الأوعية إما بشكل **يدئي**، أو بشكل **ثانوي** على أرضية أمراض أخرى.
- ❖ تصيب التهابات الأوعية **كل الأعضاء وكل الأوعية**، لذلك نفكر بها في حال وجود أعراض في أجهزة وأعضاء مختلفة (رأس، كلية، جلد، أعصاب محيطية...)، حيث أن الأوعية موجودة في كل الأجهزة والأعضاء ومن الممكن أن تكون الأعراض السابقة ناتجة عن حدوث **نقص تروية** نتيجة انسداد في هذه الأوعية.
- ❖ وتعتمد المظاهر السريرية بشكل كبير على **الوعاء المصاب وحجمه ومكانه وحجم الإصابة**، لذلك تتراوح الإصابات من حالات خفيفة إلى حالات شديدة جداً تترقى بسرعة.
- ❖ يكون جدار الوعاء منتظماً في الحالة الطبيعية، وجريان الدم فيه انسيابي صفائحي (انظر الصورة A).
- ❖ وعندما يُصاب جدار الوعاء بمنطقة ما، يصبح الجدار ضعيف ورقيق، وتتشكل **أم دم**¹، ويصبح جريان الدم في الوعاء مضطرب؛ فيتجمع الدم ويصطدم بجدار الوعاء ويحرّض جزيئات الالتصاق وينتج عن ذلك نوع من الخثار يؤدي إلى انسداد الوعاء المصاب (الصورة D).



- ❖ وقد ينتج عن إصابة الوعاء حدوث تكاثر في البطانة، وتسّمك في جداره وبالتالي **تضيّقاً في لمعته** (الصورة B)، وقد يصل لمرحلة **الانسداد الكامل** (الصورة C)².

- ❖ وهنا تتفاوت الصورة السريرية من نقص تروية العضو وحتى مرحلة الاحتشاء الكامل:

- فقد يأتي المريض بإصبع سوداء وغير مستجيبة للعلاج؛ فيكون هنا الانسداد في تروية الإصبع كامل.
- ومن الممكن أن يأتي بمراحل أبكر (ازرقاق في

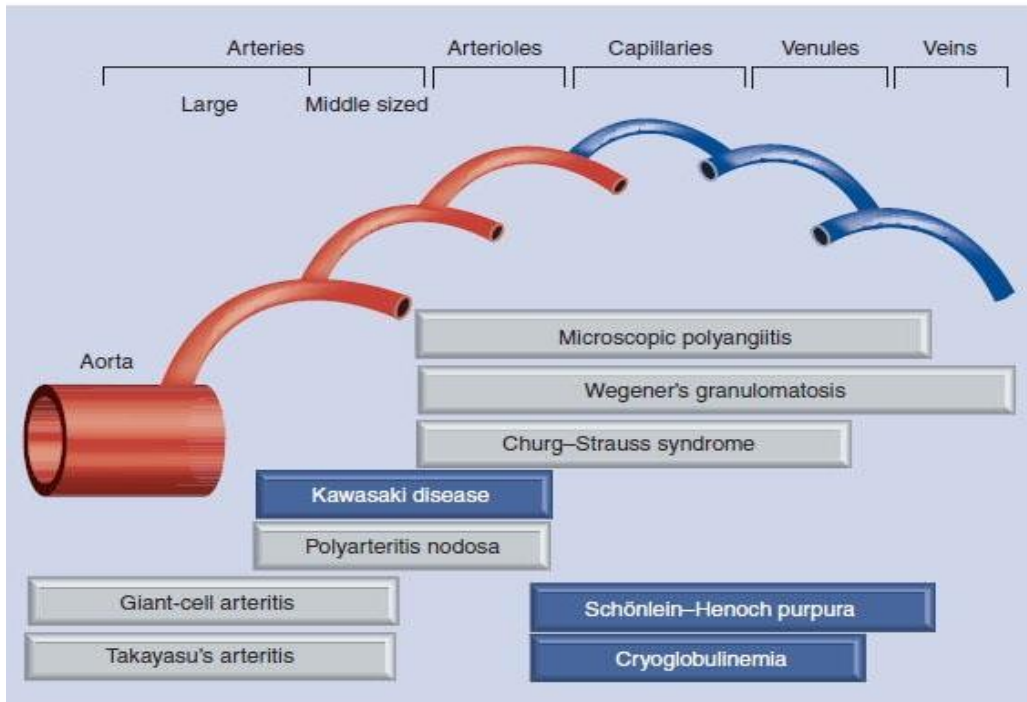
¹ لذلك عند مشاهدة أم دم عند شاب صغير يجب علينا أن نفكر بوجود التهاب أوعية، حيث أننا نستبعد هنا أن يكون السبب عصيدي في حال عدم وجود إصابة عصبية مسبقاً.

² فإنّه عندما يكون الالتهاب موضّع في مكان معيّن من الوعاء، يحدث الضعف في الجدار وتتشكّل أم الدم، أمّا عندما يكون الالتهاب منتشر على طول الوعاء فيحدث تسكّماً في جداره وبالتالي تضيّقاً في لمعته.

الإصبع، ثم يتراجع ويُشْفَى)، حيث يكون الانسداد في التروية هنا جزئي، وتحسّن الإصبع على المعالجة.

❖ تُصنّف التهابات الأوعية وفقاً ل: حجم الوعاء المصاب - التشريح المرضي - الأضداد الموجودة في سياق المرض (سلبية أو إيجابية ANCA).

❖ وسوف نعتمد في دراستنا على تصنيف الالتهاب حسب **حجم الأوعية**؛ وإليك صورة توضح التصنيف بشكل مبسّط (سنفصل فيه).



صورة توضح تدرّج الأوعية في الحجم، إذ تبدأ بالشريان الأبهر... ومن ثمّ تصغر الشرايين تدريجياً لتصل إلى الشعيرات ثم تبدأ الأوردة الصغيرة والتي تكبر تدريجياً لتنتهي بالأوردة الكبيرة. كما توضح الصورة تصنيف التهابات الأوعية بحسب حجمها والتي سنفصل فيها بالفقرة التالية.

تصنيف التهابات الأوعية وفق مؤتمر Chapel Hill (CHCC)

❖ يُعدّ التصنيف الأهم من الناحية السريريّة، فهو يصنّف التهابات الأوعية حسب حجم الوعاء مع أخذ الآليات المناعية بعين الاعتبار.

التهابات الأوعية Vasculitides		
الأعراض ضمن هذه المجموعة:	الآلية المناعية:	حجم الوعاء:
<ul style="list-style-type: none"> التهاب الشريان ذو الخلايا العملاقة (GCA) (التهاب الشريان الصدغي). تاكاياسو Takayasu Arteritis (TAK). 	متواسطة بالتائيات.	أوعية كبيرة: (الأبهر وفروعه الأولى)
<ul style="list-style-type: none"> التهاب الشريان العنقودي (PAN). كوازاكي Kawasaki Disease (KD). 	متواسطة بالمعقّلات المناعية أو بالأضداد.	أوعية متوسّطة:
<ul style="list-style-type: none"> واغنر (Wegener's) Granulomatosis with polyangiitis (GPA). شيرغ ستراوس (Churg-Strauss) Eosinophilic. 	متواسطة بالأضداد (ANCA).	أوعية متوسّطة وصغيرة:

<ul style="list-style-type: none"> التهاب الأوعية العديد المجهري (التهاب العروق المجهري) (EGPA) Granulomatosis with polyangiitis التهاب الأوعية العديدة المجهرية (Microscopic polyangiitis) (MPA) 		
<ul style="list-style-type: none"> التهاب الأوعية بال IgA (فرقية هينوخ شونلاين - Henoch-Schönlein purpura) (IgAV) متلازمة غودباستور anti-glomerular basement membrane disease (anti-GBM) التهاب الأوعية الجلدية (التهاب الأوعية الشروي) (anti-C1q Vasculitis) urticarial vasculitis التهاب الأوعية المرافق للغلوبولينات البردية (Cryoglobulinemic vasculitis) (CV) 	<p>متوسطة بالمعقدات المناعية أو الأضداد. كاسرة للكريات البيضة.</p>	<p>أوعية صغيرة³:</p>
<ul style="list-style-type: none"> داء بهجت Behçet's Syndrome داء كوغان Cogan's Syndrome 	<p>مختلف الأوعية (التهابات الأوعية غير المصنفة) Variable-vessel Vasculitis (VVV)</p>	
<ul style="list-style-type: none"> مثلاً: الجهاز العصبي المركزي CNS. 	<p>التهاب أوعية في عضو وحيد Single Organ Vasculitis (SOV)</p>	

الأعراض السريرية المعتمدة على حجم الوعاء

أوعية صغيرة ⁴	أوعية متوسطة	أوعية كبيرة
فرفريات مجسوسة. آفات بثرية حويصلية.	التهاب سبلة شحمية Panniculitis (النسيج الخلوي تحت الجلد)	عرج متقطع وعائي (علامة رئيسية)
شرى	قروح	عدم تناظر الضغط
التهاب كبد وكلية	ترخم شبكي (انظر الصورة الصفحة 13)	غياب النبض (بطرف أو أكثر، أو حتى عدم تناظره)
نزف سنخي (من أشد الأعراض خطراً، حيث لا يتوقف بالمعالجات)	تموت رؤوس الأصابع والأصابع الصغيرة	حفيف بالإصغاء بالسماعة
نزف قاعدة الظفر	التهاب العصب الوحيد المتعدد	توسع الأبهر (أم دم)
إصابة عينية: التهاب عنبة، التهاب الصلبة وفوق الصلبة	أمهات دم مجهرية بتصوير الأوعية	ارتفاع ضغط كلوي وعائي (بسبب إصابة الوريد الكلوي)
تقرحات مخاطية معوية	ارتفاع ضغط كلوي وعائي	

³ ذكر أنه يصيب الأوردة فقط دون وجود إصابة شريانية أو شعرية، إلا أن هذا غير دقيق تماماً، فهي عموماً تصيب الأوعية الصغيرة (الشريانات والوريدات والشعريات).
⁴ غالباً التظاهرات جلدية.

(حيث أن الكبة الكلوية تحوي
أوعية من جميع القياسات)

لتمييز الفرغريات الناتجة عن التهاب الأوعية

فرغريات نقص الصفائح	فرغريات التهاب الأوعية
غير بارزة وغير مجسوسة	بارزة على سطح الجلد = مجسوسة
تكون على شكل نقاط، ولا تتجمّع ولا تتقرّح	قد تتجمّع مع بعضها على شكل سطوح فرغرية وتتقرّح
تُشاهد في كل الجسم (حتّى على الوجه وخلف الأذن).	تُشاهد فقط بالأطراف السفلية، وتعفّ عن الوجه وخلف الأذن.
كلاهما لا يزولان بالضغط	

لذلك عندما نشاهد آفة حمراء في الفحص السريري نقوم بضغطها؛ فإذا لم يذهب الدم منها تكون فرغرية (نزف تحت الجلد)، ونقوم عندها بفحصها إن كانت (مجسوسة أو متجمّعة أو متقرّحة...) ونحدّد مكانها، وذلك لمعرفة نوع الفرغرية.



توضّح الصورة جانباً نزف قاعدة الظفر، والتي تشير إلى وجود التهاب الأوعية (تحديداً الصغيرة منها)... لذلك يجب علينا فحص الأصابع وقاعدة الأظافر بدقة للانتباه لعلامات بسيطة كهذه لأهميتها في التوجّه للتشخيص..

إذا:



عندما نشاهد مريض عنده التهاب أوعية فيجب علينا تحديد حجم الأوعية المصابة لنعرف ما هو المرض، كما يجب علينا تحديد انتشار الإصابة لمعرفة الدواء الذي يجب أن نعطيه للمريض، فمثلاً عندما تكون الإصابة جلدية فقط فلا نحتاج سوى للمعالجات الموضعية، أما في حال إصابة الكلية أو وجود نزف سنخي فإنّ خطر الموت يكون عالٍ (أكثر بـ 4 أضعاف)؛ لذلك نحتاج هنا لمعالجات مختلفة.

الأعراض والعلامات السريريّة Signs & Symptoms

أعراض المتلازمة الالتهائية الجهازية:

✎ موجودة عند معظم مرضى التهاب الأوعية، لكنها بالطبع غير مشخّصة، وإنما فقط تفيد بالتوجّه السريري.

✎ تدلّ على الحالة الالتهائية المعقّمة والجهازية في الجسم، وأهمّها:

- حرارة.
- فقر دم.
- تعرّق ليلي.
- آلام عضليّة ومفصليّة.
- نقص الوزن.
- ضعف وتعب.

الأعراض النوعيّة:

1. ضعف جدار الوعاء وأمّهات الدم وتمزّقها:

- ⇨ لا يراجع عادةً مريض التهاب الأوعية في المرّة الأولى بتمزّق أم دم، لأنّ الإصابة تأخذ فترة طويلة قبل أن يضعف جدار الوعاء وتتشكّل أم الدم وتتمزّق.
- ⇨ ولكن مع ذلك يجب أن يُبقي التهاب الأوعية ببالنا عند مشاهدة أم دم عند **شباب** ليس عنده عوامل خطيرة (كوليسترول، تصلّب عسيدي..).

2. نقص التروية (ناتج عن التضيق الوعائي):

- ⇨ فعلى سبيل المثال؛ قد يراجعنا مريض بشكوى ازرقاق في الأصابع (أو ألم شديد فيها) ثم تراجع لهذه الإصابة، وهنا يأتي دورنا **لكشف نقص التروية ومعالجته** قبل خسارة هذه الأصابع؛ حيث أنّه عند وصول الأصابع لمرحلة اللون الأسود يكون التدخل عندها غير مجدٍ غالباً ولا يمكن إنقاذها.
- ⇨ لذلك عندما يراجع مريض بألم شديد (في اليد مثلاً) من دون موجودات واضحة في الفحص؛ فيجب علينا أن نفكّر بنقص التروية ونقوم بقياس الضغط في الطرفين ومقارنته، ومراقبة حدوث تغيير في اللون لاحقاً لإنقاذ الطرف المصاب في حال وجود نقص تروية (حتى أنّه قد نستطيع إنقاذ أعضاء أهمّ أحياناً).

إذاً: يلزم الفحص السريري الدقيق للبحث عن أي علامات نقص تروية.

التشخيص Diagnosis

نفي المقلّدات

- ⇨ فعندما نشاهد أعراض وعلامات التهاب أوعية؛ يجب علينا _وقبل أن نقوم بتشخيص الحالة على أنّها التهاب أوعية_ أن نقوم بنفي الأمراض التي تقلّد التهاب الأوعية (سنفصّل في المقلّدات في الفقرة التالية).

تمييز الإصابة البدئية عن الثانوية

- ⇨ فبعد استبعاد الحالات المقلّدة لالتهاب الأوعية وتأكيد أنّ الحالة هي التهاب أوعية، يجب تمييز السبب البدئي عن الثانوي (كما في التهاب العضلات).

التوجّه لتشخيص محدد

فَعندما نجد أنّ الحالة هي التهاب أوعية بدئي، يجب علينا أن نحدّد بالضبط لأيّ شكل من أشكال التهابات الأوعية البدئية تتبع هذه الحالة.

إثبات التشخيص

فبعد أن توجّهنا لتشخيص محدد، يجب أن نوّكّد هذا التشخيص؛ وذلك حسب الشكل الذي توجّهنا إليه (بإجراء خزعة أو طلب عيار الأضداد النوعية؛ حسب المرض) وسنفضّل في كلّ منها بمكانه.

تحديد امتداد الإصابة

وهي تقريباً **الخطوة الأهم**، إذ من الضروري بعد تأكيد التشخيص تحديد مدى امتداد الإصابة السريرية والأعضاء المصابة **لمعرفة إنذار المرض**، ومعرفة اختيار التدبير المناسب للمريض. فمثلاً عندما يأتينا مريض **واغتر** بإصابة في الجلد والطرق التنفسية العلوية فقط يكون **الإنذار جيّد جداً**، أمّا عندما يأتينا مريض **واغتر** بإصابة في الكلية يكون **الإنذار سيّء**. لذلك تكمن الصعوبة في الأمراض الرئوية أنّ الإنذار والعلاج لا يعتمدان على المرض، وإتّما على **مكان تركز المرض والأعضاء المصابة** (أنسجة مهدّدة للحياة أم في أعضاء من الممكن علاجها بسهولة).⁵

الأمراض المقلّدة للتهابات الأوعية:

ذكرنا أنّ التهاب الأوعية يسبّب تضيق وانسداد في الوعاء؛ وبالتالي أعراض نقص تروية أو احتشاء، لذلك فإنّ كل الأمراض التي تسبّب **نقص تروية** من الممكن أن تقلّد التهاب الأوعية:

1. الانصمام Embolization:

- ← قد يكون السبب **قلبي**: كالتهاب شغاف مطلق للصمّات، أو ورم أذيني مخاطي مطلق للصمّات.
- ← وقد يكون ناتجاً عن **صمّة كوليسترولية**.
- ← وقد يكون ناتجاً عن **أورام صلبة** في أي مكان بالجسم تطلق صمّات للدم.

2. الخثار Thrombosis:

- ← بسبب وجود **سوء في عوامل التخثر**، وأهمّ ما يُشاهد في سياق:
 - متلازمة أضداد الفوسفوليبيد.
 - فقر الدم المنجلي.
 - الفرورية الخثرية TTP.

3. التشنّج الوعائي:

⁵ يعني ببساطة أكثر: وقت نعرف شو هو المرض ما منقدر نحدد الإنذار والعلاج حتى نعرف شو المناطق اللي طايها المرض.

⇨ كما في المرضى المستعملين لأدوية مقلّدة للأوعية كالأرغوث Ergotamine (مرضى الشقيقة المعنّدة مثلاً) أو أحد مشتقاته مثل الميثيسيرجيد Methysergide، حيث يستعمل المرضى هذه الأدوية بكثرة بحجّة وجود الشقيقة.

4. إصابة وعائية غير التهابية: كما في حالتني:

⇨ داء الحفر (الاسقربوط) الذي انقرض تقريباً.

⇨ الداء النشواني



ملاحظة:

- إنّ مهارة الطبيب تتجلّى في التفريق بين التهاب الأوعية وبين الحالات السابقة.
- فهناك الكثير من حالات نقص التروية وانسداد الأوعية تُعالج على أنّها التهاب أوعية، وتكون هي في الحقيقة من الحالات السابقة المقلّدة للتهاب الأوعية (ورم أذيني مخاطي مطلق للصلّات مثلاً)، وتكمن المشكلة هنا بأنّ العلاج مختلف جداً بين الحالتين، فالتهاب الأوعية يحتاج لعلاج بمثبّطات المناعة والكوروتيزون مدى الحياة، في حين أنّ الورم الأذيني المخاطي يحتاج لعملية جراحية لإزالته.
- لذلك من الضروري جداً نفي جميع الحالات السابقة قبل تشخيص التهاب الأوعية.

التهابات الأوعية الثانوية:

- ✧ كما ذكرنا سابقاً، يكون التهاب الأوعية إما بدئي (وهو ما سنفصّل فيه في بقية المحاضرة)، أو أن يكون ثانوي لحالات مرضية أخرى، وأهمّها:
 - الأورام.
 - الأخماج: التهابات الكبد HBV و⁶HCV، التهاب الشغاف، HIV.
 - بعض الأدوية التي تسبّب التهاب أوعية معقم يصعب تفريقه: مثل Propylthiouracil، Montelukast، Hydralazine، ويضاف إليها الكوكائين والأمفيتامين⁷، وأخيراً الأدوية المثبّطة لنقاط التفتيش⁸ Checkpoint Inhibitors.
 - أمراض النسيج الضام: الذئبة SLE، الرثياني RA.....؛ كلها ممكن أن تترافق بالتهاب أوعية ثانوي، لذلك يجب علينا نفي هذه الأمراض عند وجود التهاب أوعية.

⁶ لذلك دوماً نطلب تحريّ HBV وHCV عند هؤلاء المرضى لتأكيد أو نفي وجودهما.

⁷ لحسن الحظ، أدوية الكوكائين والأمفيتامين قليلة في بلادنا، حتّى أنّ الإدمان المنتشر عندنا ليس على هذه الأدوية لعدم توفرها.

⁸ من العلاجات المناعية الحديثة المستخدمة في علاج سرطانات الثدي، تعمل على مبدأ استهداف نقاط الـ checkpoints للجهاز المناعي وتمنع استمرار تفعيل الخلية التائية.

تلخيص سريع لما سبق:

- مريض يأتي بشكوى تعب ووهن عام، حرارة، آلام هيكلية، بالفحص السريري وجد لديه ازرقاق في أطراف أصابع القدمين ← قد يوجّهنا لالتهاب أوعية ← نتابع بترتيب المقاربة العامة:
1. نفي الأمراض المقلّدة (نشواني، انصمام، خثار، تشنّج أوعية نتيجة أدوية معينة يتناولها المريض..الخ).
 2. بعدها نبحث عن وجود سبب ثانوي (أخماج، أدوية، أورام، أمراض نسيج ضام...الخ).
 3. ثم نتوجّه حسب الصورة السريرية لتشخيص أحد أنماط التهاب الأوعية.
 4. ويُطلَب الاختبار المشخّص له لإثبات التشخيص وتحديد المعالجة (حسب امتداد الإصابة).
- الآن سوف نبدأ بدراسة الأشكال المختلفة للتهابات الأوعية البدئية، والبداية من:

التهابات الأوعية الكبيرة

التهاب الشرايين ذو الخلايا العملاقة (GCA) Giant Cell Arteritis

التعريف Definition

- التهاب شريان حبيبومي، يصيب الأبهري أو فروعه الكبرى، وله ميل كبير لإصابة فروع السباتي خارج القحفية، وبالأخصّ الشريان الصدغي (كان يُسمّى المرض سابقاً التهاب الشريان الصدغي وغيّرت التسمية لاحقاً لأنه وُجد أنه غير محصور بالشريان الصدغي).
- عادةً ما يبدأ بأعمار أكبر من 50 سنة، وأشيع عند الذكور، (يميل للانتشار في أوروبا).

الأعراض والعلامات Signs & Symptoms

صداع Headache:

- ❑ أهمّ صفة له أنه حديث البدء.
- ❑ يعنو للمسكّنات؛ حيث يأخذ المريض أسبرين فيتحسّن، لكن يعود الصداع لاحقاً.
- ❑ وحيد الجانب.

شذوذات في الشريان الصدغي:

- ❑ نجدها بالفحص، حيث يكون الشريان مجسوس ومتصلّب وغير نابض.
- ❑ انظر الصورة جانباً ..



فقد البصر:

- ✘ في حال تأخرنا بالتشخيص يحدث فقد البصر.
- ✘ وتكمن الخطورة هنا أن فقدان البصر في هذه الحالة **دائم** (وليس عابر)، لذلك عند الشك بالتهاب الشريان الصدغي نعالج المريض فوراً **قيل** أخذ الخزعة وتأكيد التشخيص للوقاية من هذا الاختلاط.

الآلام العضلية الرئوية العديدة Polymyalgia Rheumatica:

- ✘ تترافق مع **50٪** من حالات GCA، والسبب غير معروف.
- ✘ وتترافق هذه الحالة مع **سرعة تثفل عالية** (مثل الـ GCA).
- ✘ وإجمالاً له ميل لإصابة **النساء** بشكل أكبر، وبعمر **فوق 60** غالباً، وتعاني فيه المريضة من آلام ويبوسة صباحية مديدة في الزنار الكتفي والزنار الحوضي (الوركين)، ولكن دون وجود ضعف عضلي صريح (لتمييزها عن التهاب العضلات).
- ✘ الفكرة المهمة هنا هي ضرورة التفكير بوجود الـ GCA عند مريضة تشكو من آلام عضلية رئوية عديدة، لذلك نقوم بسؤال المريضة في كل زيارة عن وجود **صداع**، والسبب في ذلك اختلاف المقاربة العلاجية بين الحالتين:
- حيث تكفي جرعة **10-15 mg** من الـ بريدينيزولون لإحداث هجوع في حال وجود آلام عضلية رئوية عديدة.
- ولكنها لن تكون كافية لمعالجة GCA في حال ترافقه معها؛ حيث نحتاج هنا على الأقل **60 mg** من الـ بريدينيزولون لإحداث هجوع ← وبالتالي تكون المريضة معرضة لفقد الرؤية نتيجة GCA إن لم نعطها الجرعات الكافية.

التشخيص Dx

1. سرعة التثفل عالية⁹:

↔ تُعتبر مميزة لهذا المرض، حيث أن صداع الشقيقة وغيره لا يرفع سرعة التثفل.

2. الإيكو:

↔ مع وجود الإيكو أصبح التوجّه من خلاله نحو التهاب الشريان الصدغي جيد جداً؛ إذ قد نشاهد على الإيكو **علامة هالو Halo** والتي تكاد تكون واسمة لتشخيص المرض عند مشاهدتها¹⁰، لكن من الممكن عدم مشاهدتها (إذ أن نسبة حدوثها ليست عالية).



⁹ قد تصل إلى أكثر من 100 mm/hr

¹⁰ ريثما نقوم بالخزعة.

↪ ونشاهد في علامة هالو Halo لمعة الوعاء وحولها فراغ صدوي (هالة محيطية بالوعاء).

3. الخزعة:

↪ هي **ال Golden Standard** لتشخيص GCA، حيث نلاحظ فيها الحبيبوم المترافق مع وجود **الخلايا**

العملاقة (والتي أتى منها اسم المرض؛ التهاب الشرايين ذو الخلايا العملاقة).

↪ مع العلم أن التهاب الشرايين ذو الخلايا العملاقة **قطعي**؛ لذلك يجب علينا أن نأخذ **1 cm** على الأقل من الشريان لفحصه نسيجياً حتى ننفي الإصابة، أما إذا كانت القطعة المأخوذة أقل من 1 cm وكانت سليمة فلا نستطيع أن ننفي الإصابة؛ حيث يمكن أن تكون هذه المنطقة غير مصابة وبعدها منطقة مصابة (كون الإصابة قطعية كما ذكرنا).

↪ لذلك يجب أن يقوم بالخزعة مشرّح مرضي خبير (يتأكد أنها 1 cm على الأقل، ويقصّها قصّ رفيع جداً).

↪ وعموماً إذا كنا مقتنعين بتشخيص المرض سريرياً، وكانت الخزعة المأخوذة سلبية من دون أن نتأكد أنها أخذت بطريقة صحيحة، فيجب علينا ألا نغير الرأي السريري هنا، ونهمل الخزعة ونتابع علاج المرض.



نشاهد في الصورة جانباً مظهر المرض نسيجياً؛ حيث نشاهد خلايا عملاقة (السهم) داخل الحبيبوم (الدائرة) في الالتهاب الحبيبومي الذي يسببه المرض.

المعالجة Tx

↪ بشكل عام تتم المعالجة بجرعات عالية من الكورتيوزون تبلغ 1 mg/Kg يوميا؛ أو 60 mg على الأقل يوميا.

↪ وكما ذكرنا سابقاً؛ نبدأ بالعلاج فور الشك بالمرض وقبل أخذ الخزعة وتأكيد التشخيص.

داء تاكياسو Takayasu Arteritis (TAK)

التعريف Definition

↪ التهاب شريان حبيبومي، يصيب الأوعية الكبيرة المرنة كالأبهر أو فروعه الكبرى، (يتركز في الفروع التي تذهب **للأطراف العلوية** بشكل رئيسي، وليست الذهابة للتحف)، وبشكل أقل الأوعية الرئوية.

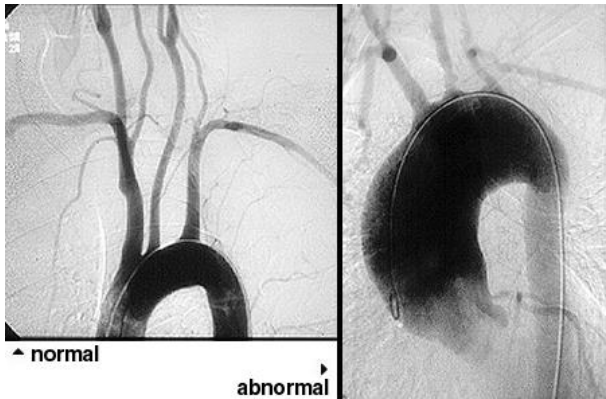
↪ دائماً ما يبدأ بأعمار **أصغر من 40 سنة** (عادةً بأعمار أقل من ذلك بكثير)، وأشيع عند **الإناث**، ويميل للانتشار في آسيا.

الأعراض والعلامات Signs & Symptoms

✍ عرج متقطع بالطرف العلوي:

- حيث يأتي الألم على **الجهد والعمل اليدوي**، ويخفّ بالراحة، لذا يجب التدقيق بالقصة المرضية بشكل جيّد، فنسأل المريض عن الأوقات التي يأتي فيها الألم (إن كان ليالي أم يأتي نهاراً عند استعمال اليد)؛ فإذا كان يأتي في فترة النهار أثناء العمل ويخفّ ليلاً بالراحة ← نفكّر بأسباب وعائية.
- قد يكون الألم في طرف واحد أو في طرفين.
- كما أنّ الألم الوعائي **شديد**¹¹، فكلّما أراد المريض تحريك يده أو استعمالها سيشعر بالألم شديد (ألم نقص التروية¹²).
- ✍ ضعف النبض في الشريان العضدي: وسُمّي تاكياسو سابقاً **داء اللانبيض** لأنّ المرض كان لا يتمّ تشخيصه إلّا بعد غياب النبض المحيطي.
- ✍ فرق في الضغط بين الذراعين < 10 ملم: حيث عند مشاهدة هذه العلامة نفكّر بالمرض ونقوم بتصوير أوعية.
- ✍ خفيف شرياني: عادةً ما يُسمَع فوق الشريان تحت الترقوة أو الأبهر (فوق السباتي أيضاً).

التشخيص Dx



لاحظ الشكل الطبيعي إلى اليسار، وفي اليمين الشكل المرضي.
نلاحظ توسّع قوس الأبهر بعد مكان التضيق، ووجود تضيق في فروعه الرئيسية.

- ✍ يوجد **شذوذات وعائية** بالتصوير الوعائي (واسمة).
- ✍ وفقاً للجمعية الأمريكية لأمراض المفاصل ACR، يُثبّت التشخيص بوجود 3 من أصل 6 معايير، وهي: (عمر أقل من 40 - عرج متقطع بالأطراف - غياب أو ضعف النبض بالشريان العضدي - فرق ضغط بين الذراعين أكبر من 10 mmHg - خفيف فوق الشريان فوق الترقوة أو الأبهر - شذوذات بالتصوير الوعائي).

انتهينا من دراسة التهابات الأوعية الكبيرة، ومنتقل إلى المتوسّطة..

¹¹ وليس خفيف مثل الألم العصبي أو غيره من الالام التي يمكن أن تسكن قليلاً.

¹² نفس مبدأ الألم القلبي الناتج عن نقص التروية، والذي يكون شديد أيضاً.

التهابات الأوعية المتوسطة

التهاب الشريان العنيد العقدي (PAN) Polyarteritis Nodosa

التعريف Definition

هو إصابة **نخرية** في الأوعية المتوسطة دون إصابة الشريينات والأوردة والشعريات. تأتي تسميته من أحد المظاهر السريرية النوعية له، حيث تحدث إصابة بالأوعية الموجودة في الأدمة أو النسيج تحت الجلد مشكّلةً **عقد nodules** على مسير الشرايين، لكن وُجد لاحقاً أنه قلماً نشاهد هذه العلامة في سياق PAN (فقط 15٪ من الحالات)، وبالتالي ليس من الضروري مشاهدتها حتى نقوم بتشخيص المرض.

الأعراض والعلامات السريرية Signs & Symptoms

الأعراض العامة غير النوعية: شديدة (وهن، تعب، حرارة، نقص وزن¹³... الخ).
الإصابة الهضمية: باعتبار الأوعية المتوسطة هي المصابة في هذا المرض، لذلك تكون الإصابة الرئيسية فيه بطنية، إذ تحدث آلام بطنية (كألم الخناق المعوي؛ إذ يأتي بعد الطعام) ومن الممكن أن تنتقب الأمعاء، كما قد يحدث التهاب حاد نخري في المرارة، والتهاب حاد في البنكرياس...

ارتفاع التوتر الشرياني Hypertension.

الإصابة الجلدية:

- **العقد المؤلمة** تحت الجلد (الصورة A) وعلى مسير الشرايين (وهي نادرة الحدوث كما ذكرنا)، وهذه العقد من الممكن أن تتقرح (الصورة B).
- **ترخّصات شبكية** (الصورة C)، وأيضاً تشاهد فرغيات على الجلد.



الصورة A توضّح العقد المشاهدة تحت الجلد وعلى مسير الشرايين، وهي تبدو ظاهرياً وكأنّها حماسى عقدة، ولكن بجسّها نلاحظ العقد، الصورة B تظهر تقرّح العقد، الصورة C تظهر الترخّصات الشبكية

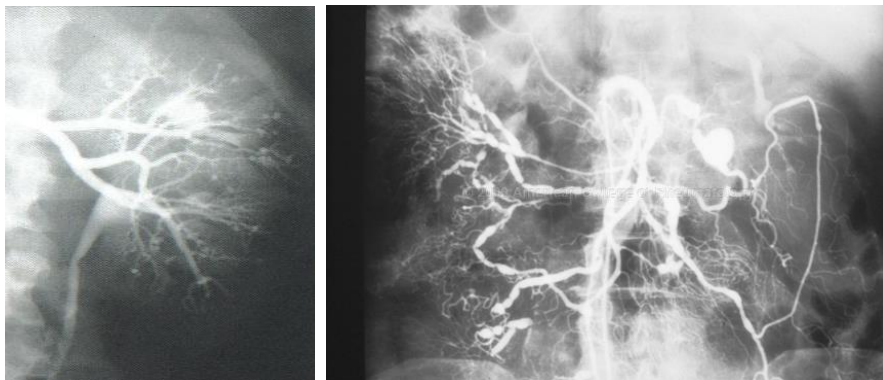
¹³ حيث أنّ المريض لا يأكل لأنّه يصاب بألم بطني بعد الطعام.

- **الإصابة العصبية:** عندما يصيب المرض الأعصاب يحدث **التهاب عصب وحيد متعدد**.
- **الإصابة الاكليلية:** قد يحدث انسداد في الأوعية الاكليلية، ويُعدّ هذا المرض **السبب الأول** لاحتشاء القلب عند الشباب غير المصابين بأفة عصيدية.
- قد يشكو المريض من **ألم بالخصية**، حيث أنّ المرض قد يصيب أوعية الخصية فيحدث احتشاء أو انفصال خصية.
- **لا III** توجد إصابة في الكبد الكلوية عادةً، لأنّ المرض يصيب الشرايين المتوسّطة، ولا يصيب الشريينات الكلية. ^{هـ}
- **لا III** توجد إصابة رئوية.

لذلك عندما نشاهد إصابة في الكبد الكلوية أو إصابة رئوية فنستبعد الـ PAN، ونبحث عن شكل آخر من التهاب الأوعية.

الفحوص المخبرية والتشخيص Labs & Dx

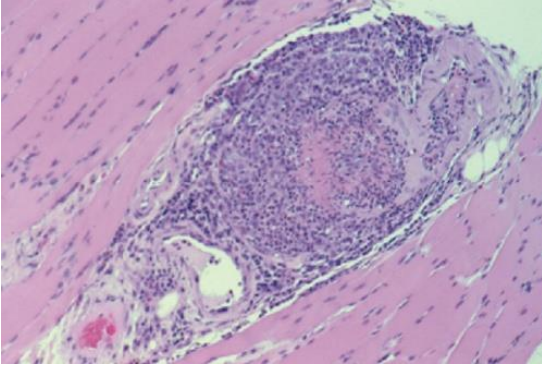
- الفحوص الدموية الروتينية تشير إلى **المظاهر الالتهابية** (ارتفاع سرعة التثفل ESR، وزيادة بالكريات البيض، ارتفاع CRP، ارتفاع الصفائح، انخفاض الخضاب).
- يترافق المرض بـ 30-40% من الحالات بإيجابية **المستضد السطحي لحمّة التهاب الكبد B** (HBsAg):
- وهذا يخلق تحدّاي بالمعالجة، إذ لا نستطيع تطبيق الكورتيزون للمريض في حال إيجابية HBsAg، لذا يجب تحرّي HBsAg عند مرضى الـ PAN، ومعالجة الفيروس في حال إيجابيته.
- وتكون الإصابة الكبدية **خفيفة نسبياً** في سياقه، فلا نلاحظ سوى ارتفاع بسيط بالخمائر الكبدية.
- بتصوير الأوعية تشاهد **أمّهات دم صغيرة** عند تفرّع الأوعية وهي علامة مميّزة ← ولذلك عند التوجّه لوجود PAN يجب **عدم إجراء خزعة عمياء** للأوعية، بسبب إمكانية تمزّق أمّهات الدم، بل نجري خزعة مفتوحة عند الشكّ بوجود PAN.



الصورتين جانباً لتصوير الأوعية عند مريض التهاب الشريان العديد العقدي، لاحظ غزارة أمّهات الدم المتواجدة عند تفرّع الأوعية (النقاط البيضاء).

الخزعة Biopsy:

- مشخّصة وتؤخذ من أوعية الأعضاء المصابة، وعادةً ما نفضّل أخذها من أوعية العضلات.
- تظهر إصابة الشريينات وجود نخر فبريني وخلايا التهابية تعكس الطبيعة الالتهابية للمرض، وتضيّق لمعة الوعاء.



لاحظ المظاهر الالتهابية النخرية PANJ نسيجياً

داء كوازاكي (KD) Kawasaki Disease

التعريف Definition

- يُعدّ بالمتلازمة الجلدية المخاطية والعقد اللمفاوية، حيث أنه يسبّب تبدّلات بالجلد والأغشية المخاطية وضخامة في العقد اللمفاوية.
- وصفه طبيب الأطفال الياباني توميساكو كاوازاكي.
- يشاهد عند الأطفال.
- يتميّز المرض بوجود حرارة: تستمرّ غالباً لمدّة 5 أيام على الأقل (حيث يأتي المريض بهذه الشكوى غالباً).

وهناك 5 مظاهر مميزة للمرض¹⁴

1. احتقان ملتحمه غير قيحي.
2. أحد التبدّلات الفموية البلعومية التالية:
 - احمرار أو تشقّق بالشفاه.
 - احتقان بالبلعوم.
 - لسان توتي، لسان أحمر وكأته مسلوخ.
3. ضخامة عقد رقبية غير قيحية.
4. أحد تبدّلات الأطراف التالية:
 - حمامى راحية أو أخمصية.
 - وذمة في اليدين أو القدمين شائعة جداً.
 - توسّف حول الأظافر.
5. طفح حمامي حطاطي غير بثري (اندفاعات جلدية مميزة للمرض عند مشاهدتها عند طفل).

¹⁴: يتطلّب تشخيص كوازاكي وجود الحرارة + 4 من أصل 5 من المعايير التالية.



- الصورة المجاورة:
 A. اللسان التوتوي.
 B. وذمة في اليد.
 C. الاندفاعت الجلدية.
 D. احتقان الملتحمة.

ما يميّز المرض أيضاً حدوث **زيادة كبيرة بالصفائح** (تصل أعدادها إلى مليون وربما أكثر)، ويزداد مع ذلك خطورة حدوث الحوادث القلبية الوعائية عند المرضى، إذ أنه يمكن للصفائح أن تسدّ الأوعية القلبية الإكليلية، لذلك يمكن مشاهد احتشاء قلب عند الأطفال المرضى بكاوازاكي بعمر سنتين!

لذلك يجب بشكل أساسي تطبيق **العلاج بالأسبيرين ومضادات التصادم الصفحيات** لهؤلاء المرضى.

من المهم حالياً معرفة أعراض كاوازاكي، لأنه يبدو أنّ فيروس كورونا المستجدّ Covid 19 يسبّب مرضاً شبيهاً بكاوازاكي؛ لكن هذه الحالة ليست محصورة عند الأطفال، وإنما عند الكبار أيضاً، أي إذا شاهدنا أعراض كاوازاكي عند الكبار فإننا نتّجه بالتفكير نحو Covid 19.

بعد أن انتهينا من دراسة التهابات الأوعية المتوسّطة، ننتقل الآن لدراسة التهابات الأوعية الصغيرة والمتوسّطة المترافقة بإيجابية ANCA ...

التهابات الأوعية الصغيرة والمتوسطة المترافقة بإيجابية أضداد سيتوبلازما العدلات ANCA

ANCA-Associated Vasculitides (AAV)

يشمل هذا النمط من التهابات الأوعية ثلاثة أمراض مميّزة وهي:

1. التهاب الأوعية العديد الحبيبيومي (Granulomatosis with Poly- Angiitis (GPA) (داء واغندر الحبيبيومي سابقاً).
2. التهاب الأوعية العديد الحبيبيومي بالحمضات (Eosinophilic Granulomatosis with polyangiitis (EGPA) (متلازمة شيرغ وستراوس سابقاً¹⁵).
3. التهاب الأوعية العديد المجهري.

¹⁵ حيث أنّ الصهاينة أصرّوا على رفع أسماء واغندر وشيرغ وستراوس من جميع الكتب لأنهم اعتبروهم نازيين، فلم يعد يُطبع كتاب يحمل أسماءهم.

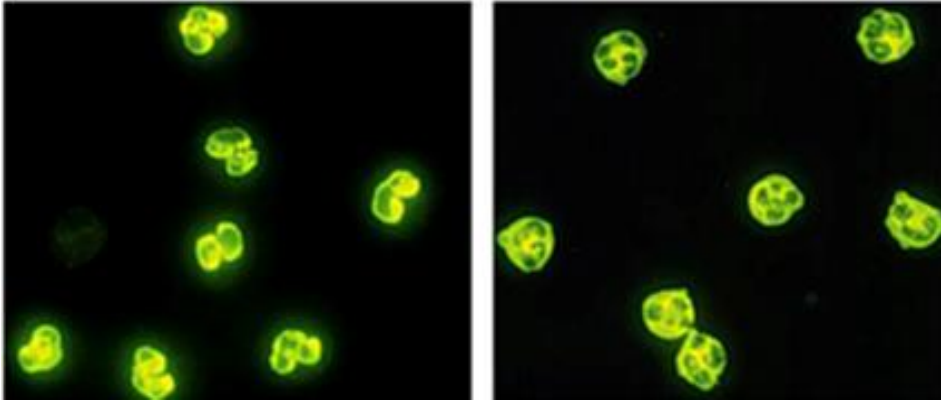
(Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies) ANCA

مجموعة من الأضداد موجّهة لمستضدات موجودة في سيتوبلازما العدلات، ويتمّ تمييز أنماط هذه الأضداد بالتألق المناعي.

أنماط أضداد سيتوبلازما العدلات ANCA:

✧ **C-ANCA (Cytoplasmic ANCA)**: موجّهة ضد البروتياز 3 (PR3)، وهي مميّزة للإصابة بداء واغنر.

✧ **P-ANCA (Perinuclear ANCA)**: موجّهة ضد الميلوبيروكسيداز¹⁶ (MPO)، وتمييز الإصابة بكل من: التهاب الأوعية العديد المجهرى، وشيرغ وستراوس.



توضّح الصورة جانباً نموذج التألق المناعي في كل من P-ANCA (على اليسار) و C-ANCA (على اليمين).

ملاحظة: تفيد الـ C-ANCA والـ P-ANCA في التشخيص وتخفيف الإجراءات الجارحة، فمثلاً المريض الذي عنده أعراض تنفسية علوية وإصابة كلوية وإيجابية C-ANCA؛ لم نعد نحتاج للقيام بخزعة عنده لتأكيد التشخيص (بوجود الأضداد) "ستتضح الفكرة أكثر عند دراسة واغنر".

التهاب الأوعية العديد الحبيومي (حبيوم واغنر)

Granulomatosis with Polyangiitis "GPA" (Wegener's Grnulomatosis)

- ❖ هو بالتعريف التهاب أوعية حبيومي **نخري** (أي نلاحظ تنخر في جدار الأوعية)، يصيب الأوعية المتوسطة والصغيرة؛ وبشكل أساسي الشرايين الصغيرة والأوردة في الطرق التنفسية العلوية والسفلية¹⁷ والكلية.
- ❖ يظهر عند البالغين في حوالي **عمر الـ 40**.

¹⁶ حيث كما نعلم، يوجد داخل الكريات البيض خمائر كالبروتيازات والميلوبيروكسيداز.

¹⁷ كلّما كانت الإصابة في الطرق التنفسية أقرب للأعلى كان الإنذار أفضل، وكلّما كانت أقرب للأسفل كان الإنذار أسوأ.

❖ هناك أشكال محدودة من المرض، فمثلاً قد يصيب الحبال الصوتية والجيوب فقط، أو قد يصيب الكلية فقط، لكن عموماً نفكر بالمرض عند مشاهدة **الثالوث العرضي الرئيسي** له (إصابة الطرق التنفسية العلوية والسفلية والكلية).

تظاهرات الإصابة بداء واغنز

1. أعراض غير نوعية: (تعب ووهن، حرارة، تعرّق ليلي، نقص شهية، نقص وزن).

2. إصابة الأنف والجيوب:

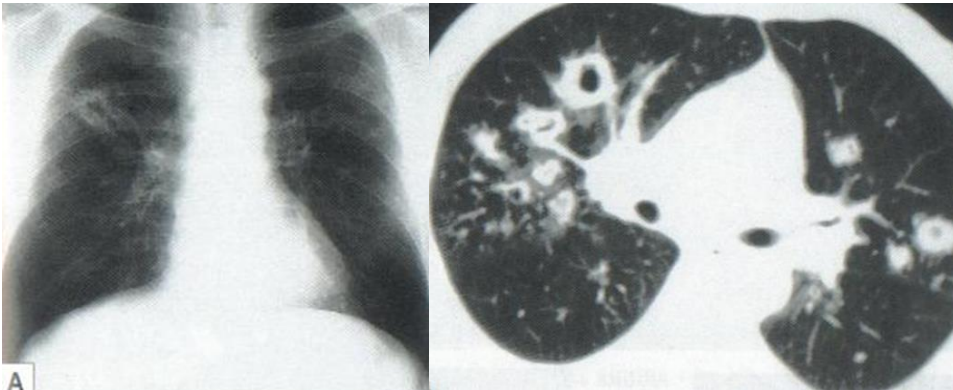
- ✘ التهاب أنف متكرر، أو التهاب جيوب.
- ✘ حيث قد يراجع المرضى طبيب الأذنية لشهور أو سنوات بشكوى التهاب جيوب، لكن ترافق التهاب الجيوب (أو التهاب الأنف المتكرر) مع **القشور** يجب أن يلفت انتباه الطبيب إلى أنّ هذا الالتهاب ليس التهاب جيوب جرثومي عادي.
- ✘ انهدام في جذر الأنف (يُعدى هذا التشوه **بالأنف السرجي**).



في اليمين: كثافات غيمية في صورة الجيوب البسيطة. في اليسار: الأنف السرجي.

3. إصابة الرئة:

- ✘ تكمن المشكلة في الإصابة الرئوية أنّ صورة الصدر البسيطة يمكن أن تكون **طبيعية**.
- ✘ لكننا نشاهد **الكهوف والتنخر** على صورة الطبقي المحوري CT عالي الدقة.



في اليمين: صورة طبقي محوري تُظهر التكهفات المشاهدة في المرض، وهذا ما يفسّر أهمية إجرائها للمريض، وعدم الاكتفاء بالصورة البسيطة. في اليسار: صورة صدر بسيطة لمريض تكاد تكون طبيعية رغم أنّه مصاب بواغنز.

4. إصابة العين:

- ✘ قد تصاب العين **بالجحوظ وحيد الجانب** بسبب توضع الحبيبومات granuloma خلف الحجاج؛ والتي تقوم بدفع العين للخارج، ويمكن أن تلتهب عندها **الملتحمة** لأن الجفن يكون غير قادر على تغطيتها.
- ✘ وقد تصاب **بالتهاب الصلبة**.
- ✘ في بعض الأحيان تترقى الإصابة النخرية وتسبب **تآكل في عظام الحجاج**، ويمكن تجنب هذه الإصابات عندما يأتي المريض في مرحلة باكراً.

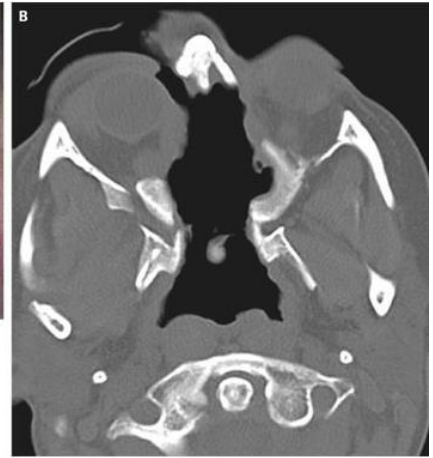
نتيجة: في الجحوظ وحيد الجانب دائماً نفكر بواغرن.



الجحوظ وحيد الجانب
والتهاب الملتحمة



التَّخريب الذي يسببه
المرض في الحجاج



5. الإصابة العصبية:

- ✘ إصابة الجهاز العصبي المحيطي أكثر شيوعاً من إصابة الجهاز العصبي المركزي.
- ✘ ويُعدّ التهاب العصب الوحيد المتعدّد من أكثر التظاهرات حدوثاً.

ملاحظة: عندما يأتي المريض بأعراض عصبية وجحوظ عين والتهاب صلبة يكون التوجّه لتشخيص المرض سهل عموماً، وإنما تكمن الصعوبة في التشخيص عندما يأتي المريض بالأعراض البدئية البسيطة والمحدودة.

التَّشخيص

صورة الصدر وCT عالي الدقّة:

- ✘ حيث إذا كانت صورة الصدر طبيعية نقوم بإجراء طبقي محوري عالي الدقّة، أما إذا أظهرت صورة الصدر الإصابة فليس هناك داعي لإجراء طبقي محوري عالي الدقّة.

فحص البول ووظائف الكلية:

- ✘ للتأكد من وجود إصابة كلوية؛ فعند وجودها تحدث شذوذات في الثمالة البولية.

الخرزة:

✧ يجب أن نشاهد فيها **التهاب أوعية + حبيوم** لتشخيص المرض (لا يكفي مشاهدة واحد فقط).

إذاً: معايير معايير تشخيص داء واغرن¹⁸:

1. صورة صدر غير سوية.
2. شذوذات في الثمالة البولية.
3. تبدلات نسيجية في الخرزة (التهاب أوعية + حبيوم).

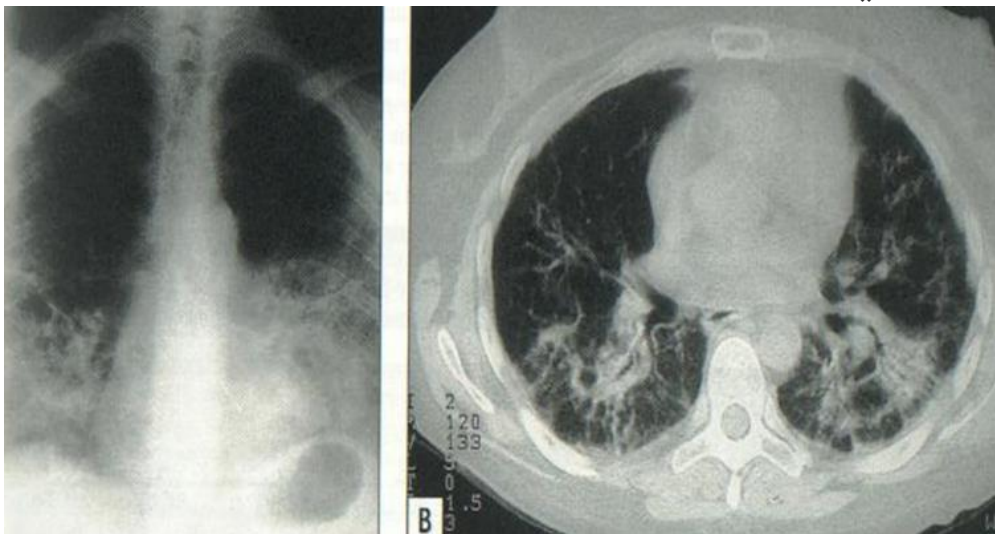
(للتأكيد على الملاحظة التي تم ذكرها بفقرة ANCA): لا نلجأ لأخذ خرزة عند جميع المرضى؛ فوجود معايير أخرى للإصابة تكفي لوضع التشخيص.

التهاب الأوعية العديدي المجهري (Microscopic Polyangiitis (MPA)

- ❖ التهاب أوعية نخري غير حبيومي في الأوعية الصغيرة والمتوسطة يصيب بشكل أساسي الكلية والطرق التنفسية السفلية.
- ❖ غياب الآفات الحبيومية، وعدم وجود إصابة في الطرق التنفسية العلوية تميّزه عن داء واغرن.

أهم التظاهرات السريرية

- ✧ **تصاب الكلية دائماً**، وتكون الإصابة **مترقية**؛ حيث تأتي على شكل التهاب كبد وكلية مترق بسرعة، وهنا تكمن الخطورة وسوء الإنذار.
- ✧ **يرتفع التوتر الشرياني** أحياناً.
- ✧ حين يصيب المرض الأسنخ الرئوية ويحدث **نزف رئوي**؛ فإن هذا النزف غالباً ما يكون **قاتل**، إذ تتجاوز الوفيات عند حدوث نزف رئوي 70% في أفضل مراكز العالم.



تبيّن الصور جانباً نزف رئوي ثنائي الجانب على صورة الصدر البسيطة وصورة الطبقي المحوري، ونلاحظ أنّها تبدو على شكل ارتشاحات، ولكي نميّز إن كانت الصورة تشير إلى نزف رئوي أم ارتشاحات نعيدها في اليوم التالي، فإذا تغيّرت الصورة تكون الحالة نزف رئوي، لأنّ الارتشاح لا يتغيّر من يوم لآخر، أمّا النزف يتغيّر.

¹⁸ من المعايير أيضاً: أعراض إصابة طرق تنفسية علوية، وإيجابية C-ANCA، وقد ذكر أنه يتطلّب تشخيص داء واغرن وجود معيارين على الأقل من المعايير التي تمّ ذكرها.

عند إجراء اختبارات وظائف الرئة، نلاحظ **ارتفاع DLCO**¹⁹ عند وجود نرف رئوي؛ على عكس كل الأمراض الخلالية الرئوية التي تسبب انخفاض DLCO.

ملاحظة: النرف الرئوي هو الآفة الوحيدة التي تسبب ارتفاع DLCO.

التهاب الأوعية العديد الحبيومي بالحمضات (متلازمة شيرغ وستراوس)

Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA)

- ❖ التهاب **نخري حبيومي** في الأوعية الصغيرة والمتوسطة، تصاب فيه الشعريات، والأوردة، والوريدات، ويطرف غالباً مع إيجابية P-ANCA.
- ❖ سيره **أبطأ** بكثير من المرضين السابقين، (وهو يشبه إلى حد كبير داء واغرن).
- ❖ وما يميّز الإصابة بهذا المرض هو وجود **قصة ربو سابقة دائماً**، مع ارتفاع الحمضات في الدم المحيطي وفي الأنسجة (الخزعة).

السير السريري

- عند بدء المتلازمة بالإصابة **بالربو** (قد يسبق التهاب الأوعية بسنوات).
- عند يترافق مع **ارتفاع الحمضات** بشكل كبير في الدم المحيطي مع ارتشاحها في الأنسجة (ومن هنا أتت تسمية المرض).
- عند ثم تظهر فجأة **الأعراض الجهازية**: التهاب عصب وحيد متعدّد، جحوظ بالعين، إصابة كلوية...

إذاً: كل مريض لديه متلازمة جهازية التهابية + ربو ← يجب التفكير بمتلازمة شيرغ وستراوس، وإيجابية P-ANCA تؤكد التشخيص.

تجميع أفكار: التهابات الأوعية المترافقة بإيجابية ANCA:

- داء واغرن الحبيومي GPA: أعراض تنفسية علوية + إصابة تنفسية سفلية + إصابة كلوية.
- التهاب الأوعية العديد المجهري MPA: التهاب كبد وكلية مترقّ بسرعة + إصابة رئوية.
- متلازمة شيرغ وستراوس EGPA: قصة ربو مع ارتفاع الحمضات في الدم المحيطي والأنسجة.
- Positive C-ANCA: GPA.
- Positive P-ANCA: MPA and EGPA.

والآن ننتقل إلى دراسة التهابات الأوعية الصغيرة....

التهاب الأوعية الصغيرة (SVV) Small-Vessel Vasculitis

أهم أشكالها هي **التهابات الأوعية الكاسرة للكريات البيض**، التي تتميز نسيجياً بارتشاح جدر الشريينات والوريدات بالمحبيبات مع وجود بقايا (شظايا) من الكريات البيض حول الوعاء المصاب (تكسر الكريات البيض، ومن هنا أتت تسميتها)، وله عدة أشكال:



1. فرغرية هنوخ شونلاين (الأشيع).
 2. التهاب الأوعية الشروي.
 3. التهاب الأوعية المرافق للغلوبولينات البردية.
 4. متلازمة غودباستشر (متلازمة أضداد الغشاء القاعدي Anti-GBM).
- العلامة الأساسية التي تشاهد في هذه الإصابات هي **الفرغريات الوعائية** التي تكون: مجسوسة، قد تتجمع، قد تتقرح، أكثر ما تشاهد في الأطراف السفلية.

فرغرية هنوخ شونلاين (HSP) Henoch Schönlein Purpura

- ❖ التهاب أوعية صغيرة **كاسر للكريات البيض**، وهو متوسط **بالـ IgA**، يصيب الشريينات والشعريات، والوريدات بعد الشعريات.
- ❖ عادةً يصيب **الأطفال واليافعان** (أصغر من 20 سنة)، لكن قد تحدث الإصابة بعمر أكبر (حتى 50 سنة).
- ❖ يسبق هذه الإصابة غالباً **إنتان تنفسي علوي**.

سريرياً

إصابة جلدية: على شكل **فرغريات** مجسوسة في الطرفين السفليين.

إصابة هضمية: ألم بطني ناجم عن إصابة أوعية البطن "يُدعى **بالخناق المعوي**".

إصابة مفصليّة: (التهاب مفاصل يتظاهر بألم مفصلي).



فرغرية هنوخ شونلاين

تشكّل الأعراض الجلدية، الأعراض البطنية، والأعراض المفصليّة الثالث العرضي الكلاسيكي HSP، وبالتالي عندما نشاهد شخص صغير بالعمر مع هذه الأعراض نتوجّه نحو فرغرية هنوخ شونلاين.

إصابة الكلية: نادرة جداً، وتكون بشكل التهاب كبد وكلية²⁰.

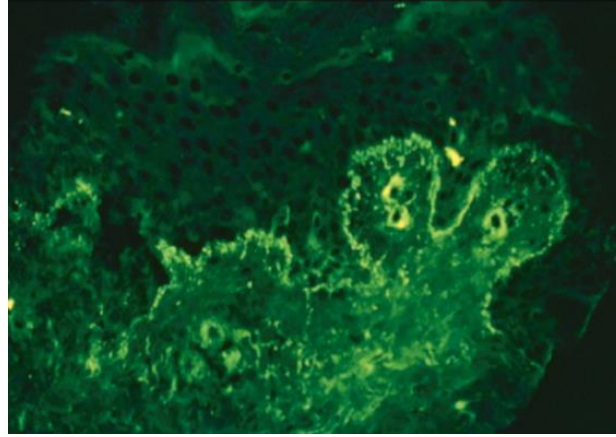
²⁰ إذا رأينا كريات حمر في البول في الأسابيع الستة الأولى من المرض نقوم بإهمالها لأنها ممكن أن تتراجع، لكن إذا استمرّ ظهور الكريات الحمر بعد مرور أكثر من شهرين فنفكرّ عندها باحتمال حدوث اعتلال كلية بالـ IgA الذي يحدث في سياق هذا المرض، فنقوم عندها بإجراء خزعة لفي أو تأكيد التشخيص، وللأسف هذه الحالة لا تستجيب كثيراً على المعالجات المتوفرة حالياً.

الفحوص المتممة

- ✦ **ارتفاع IgA** في المصل (ونلاحظ توّصّعها في جدر الأوعية بالخرعة).
- ✦ أضداد النوى ANA سلبية، وتبقى المتممة طبيعية ← وهي علامات هامة لتمييزها عن الذئبة.

التهاب الأوعية الشروي Urticarial Vasculitis

- ✦ اندفاعات جلدية مزمنة متردّدة على مدى سنوات طويلة، قد تتفاقم ببعض الأدوية أو بالبرد.
- ✦ تشبه **الشرى التحسسي**²¹ من الناحية الشكلية، إلا أنها تختلف عنه بأنها مؤلمة وحارقة أكثر من كونها حاكّة، كما أنها تترك تصبّغاً بعد شفاءها، في حين أنّ الشرى التحسسي لا يترك أثر.
- ✦ **تنخفض المتممة (C3,C4)** غالباً، لذلك عندما يراجعنا المريض بشكوى شرى متكرّر نقوم بتحليل C3,C4 والتفكير باحتمالية وجود التهاب أوعية شروي.
- ✦ **خرعة الجلد مع التلوين المناعي**: مميّزة للمرض، ونقوم بها عند الشكّ بالتشخيص، وهي تبيّن توّصّع **المعقدات المناعيّة** على الوصل البشري الأدمي²². (Anti-C1q بشكل رئيسي).



في اليمين: توّصّع المعقدات المناعيّة على الوصل البشري الأدمي في التهاب الأوعية الشروي. في اليسار: الاندفاعات الجلديّة في التهاب الأوعية الشروي

التهاب الأوعية المرافق للغلوبولينات البردية Cryoglobulinemic Vasculitis

مرض نادر يشاهد بشكل خاص في سياق التهاب الكبد B وC.

متلازمة غودباستشر Goodpasture Syndrome (متلازمة أضداد الغشاء القاعدي Anti-GBM)

- ✦ اضطراب نادر تتشكّل فيه **أضداد موجّهة للغشاء القاعدي Anti-GBM** في الكلية (الكب الكلوية) والأسناخ الرئوية.
- ✦ يظهر عادةً بعمر **30-60 سنة**.

²¹ حيث قد يراجع المرضى الأطباء لسنوات بشكوى شرى تحسسي، وهو في الحقيقة يكون التهاب أوعية شروي.
²² مرّت نفس الفكرة في الذئبة الحمامية الجهازية، حيث يظهر فيها ترسب معقدات مناعية بشكل شريط على الوصل الأدمي البشري (علامة الشريط)؛ أي أنّ الذئبة تشبه التهاب الأوعية الشروي بالتشريح المرضي.

- ❖ يحمل المصابين بهذا المرض HLA-DR15، أي يوجد عندهم استعداد وراثي معروف، بينما لا يوجد استعداد وراثي مؤكد في الأمراض السابقة.

التظاهرات السريرية



نزف سنخي شديد في الرئة على صورة الصدر البسيطة

- ❖ إصابة الرئة: تكون بشكل نزف رئوي قد يكون غزيراً يؤدي بحياة المريض.
- ❖ إصابة الكلية: بشكل التهاب كبد وكلية منخر.

- أي أنه يشبه واغرن (إصابة كلوية ورئوية)، ونفرق بينهما من خلال الأضداد الموجودة؛ في واغرن توجد أضداد C-ANCA، بينما في غود باستشر أضداد الغشاء القاعدي Anti-GBM.
- تقتصر الإصابة عند النساء عادةً على الكلية فقط دون وجود أذية رئوية.

الاستقصاءات المتممة والتشخيص

أولاً: إيجابية أضداد الغشاء القاعدي Anti-GBM في الدم.

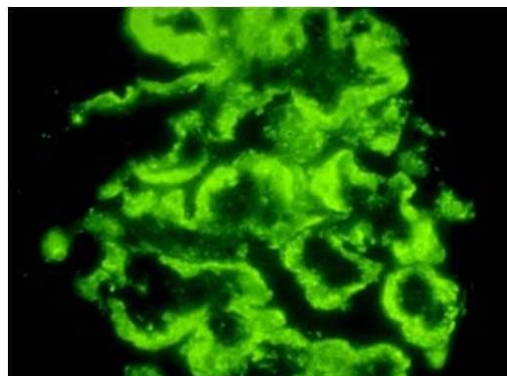
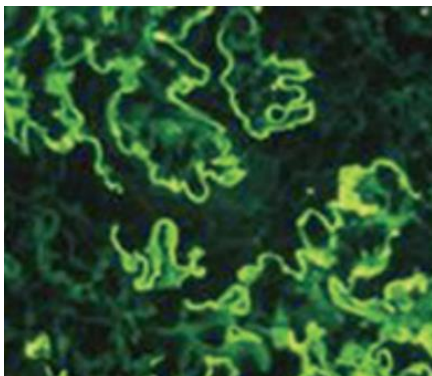
ثانياً: فحوص الرئة:

- ✧ اختبارات وظائف الرئة غير سوية.
- ✧ CXR: تظهر ارتشاحات سنخية في حال وجود نزف رئوي.

ثالثاً: فحوص الكلية:

- ✧ فحص الراسب البولوي: بيلة دموية - بيلة بروتينية.
- ✧ خزعة الكلية: تظهر الغلوبولينات المناعية (Anti-GBM) بالتألق المناعي، والتي تبدو بشكل خطي linear (كأنها مرسومة بخط)، وهذا يساعدنا على تمييزها عن غيرها من الأمراض؛ حيث تبدو المعقدات المناعية في الذئبة الحمامية الجهازية بشكل تكتلات.
- ✧ يكو الكلية: يبقى حجم الكلية سويًا.

Anti-GBM بالتألق المناعي في متلازمة غودباستشر، والتي تظهر بشكل خطي



توضع المعقدات المناعية بالتألق المناعي في الذئبة الحمامية الجهازية، والتي تظهر بشكل تكتلات

العلاج

في الحالات الشديدة جداً؛ كان يُلجأ سابقاً في بعض الأحيان إلى استئصال الكلية لإيقاف النزف السنخي²³.

لكن ولحسن الحظ، فإنه ومع توفرّ علاجات أخرى حالياً (كفصد البلازما plasmapheresis وغيرها) فلم يعد يلجأ أحد إلى استئصال الكلية.

التهابات الأوعية غير المصنّفة Unclassified Vasculitis

هناك عدّة أشكال من التهابات الأوعية لا يمكن تصنيفها تحت أي نمط من التهابات الأوعية السابقة، وسُمّيت Variable Vessel Vasculitis (VVV) لأنها قد تصيب الأوعية الكبيرة أو المتوسطة أو الصغيرة (أو أكثر من نوع معاً)، أي يختلف فيها حجم الوعاء المصاب من حالة لأخرى. أشيعها:

1. داء بهجت (Behçet's Disease (BD) سنفصل فيه.
2. متلازمة كوغان (Cogan's Syndrome (CS).

داء بهجت (Behçet's Disease (BD)

- ❖ أحد أشكال التهابات الأوعية التي تصيب الأوعية الكبيرة أو المتوسطة أو الصغيرة.
- ❖ وهو شائع في بلادنا.

الأعراض السريرية

1. قلاع فموي:

↔ يزول دون أن يترك ندبة.

2. قلاع تناسلي:²⁴

↔ يترك ندبة scar (آثار) عند شفائه، لذلك حتى لو فحصنا المريض بعد شفائه فيمكن تمييز الإصابة.

3. إصابة في القميص العضلي الوعائي للعين (عنبه العين):

↔ يسبب **التهاب عنبه شامل غالباً** (أي أمامي وخلفي، وليس أمامي فقط)، وناكس غالباً (فحتى عند علاج المريض قد يبقى ناكس).

↔ في الحالات الشديدة من إصابة البيت الأمامي للعنبه قد يحدث **تقيح البيت الأمامي** (تشكل سويّة قيجية انظر الصفحة التالية)، وهو ينجم عن ترسب الكريات البيض ونواتج الالتهاب (ولا وجود للجراثيم هنا).

²³ توضيح خارجي: في محاولة لإيقاف تصنيع أضداد الغشاء القاعدي.

²⁴ قد يتظاهر داء بهجت بقلاع فموي تناسلي عند الشباب.

4. مظاهر جلدية:

↪ بشكل آفات بثرية أو حمامى عقدة أو تقيح جلد مواتي.

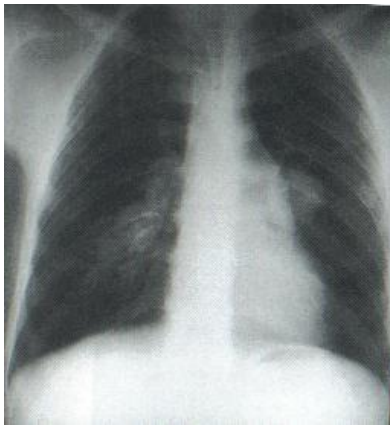
5. مظاهر وعائية عصبية:

↪ يميل داء بهجت إلى تشكيل **أمّهات دم** يمكن أن تتواجد على أي شريان، أخطرها أمّهات الدم التي تتشكّل على حساب **الشرايين الرئوية**²⁵.

↪ وتزيد فيه نسبة حدوث **الذخارات الشريانية والوريدية**، لكن بدون وجود اضطراب خثاري واضح عند هؤلاء المرضى. (وقد تسبّب الإصابة الوعائية حادث وعائي دماغي CVA).



الصورة في اليمين:
قلاع فموي.
الصورة في اليسار:
قلاع تناسلي.



أمّهات الدم التي تأخذ شكل عقد



الحمامى العقدة على الساق



نلاحظ السويّة القيحية في سياق التهاب العنبة الأمامي

الآلية الإمبراضية (بشكل مختصر)

↪ ترتبط الإصابة بداء بهجت بوجود الآليات المرضية التالية:

- **وجود إصابة وعائية** (وهي الأساس).
- **فرط نشاط العدلات**: مع ارتشاحها في النسيج المصابة (تذكّر تشكّل السويّة القيحية في التهاب العنبة الأمامي)، وهي سبب **إختبار البثرة**.
- **اضطرابات مناعية**.

²⁵ أحياناً تأخذ شكل عقد على الصورة الشعاعية، والتداخل عليها قد يسبّب نزف طاعق يؤدي بحياة المريض (")، لذلك عندما نشكّ بوجود داء بهجت عند مريض لديه عقد على صورة الصدر، فيجب علينا أن نتجنّب أن نقوم بأخذ خزعة منها حتى تتأكّد بأنّها ليست أمّهات دم.

اختبار البثرة Pathergy Test:

- من الاختبارات التي تساعد في التشخيص، وهو نوعي جداً لداء بهجت؛ أي أنه مميز جداً له عندما يكون إيجابياً (إلا أن حساسيته غير عالية "إيجابيته لا تتجاوز 60% من الحالات").
- نجري الاختبار بحقن سائل (سيروم ملحي) داخل الأدمة (تحت البشرة) فتتشكل بثرة أو حطاطة مكان الحقن خلال 24-48 ساعة، ويكون عندها اختبار البثرة إيجابياً.
- يدلّ هذا الاختبار على استجابة مناعية مفرطة الفعالية لأي شيء غريب يأتي لهذا المكان، حيث تأتي وتتجمّع الكريات البيض عالية النشاط_ مقارنة بالحالة الطبيعية_ في مكان الحقن.

معالجة داء بهجت

عموماً من السهل تدبير الإصابة الجلدية، وتكمن الصعوبة في الإصابة العينية (كونها ناكسة) والإصابات الوعائية العصبية والخثرات (خصوصاً عند الشباب الصغار).

(1) الستيروئيدات:

تفيد في علاج الهجمات الحادة.

(2) الكولشيسين:

يفيد في التظاهرات الحادة الناكسة في حال عدم الاستجابة على الستيروئيدات.

(3) مثبّطات المناعة:

- منها: السيكلوفوسفاميد، الأزاثيوبرين، الميتوتركسات.
- لا تكفي الستيروئيدات في علاج داء بهجت، إذ ينبغي بعد مرور الهجمة الحادة أن نضيف مثبّطات المناعة للعلاج وإلا سوف ينكس المريض.

(4) أضداد TNF:

- منها: Adalimumab، Infliximab (Remicade).
- أضفت أضداد TNF تطوراً كبيراً على علاج داء بهجت في السنوات الأخيرة؛ إذ أنها تعتبر الآن العلاج السحري للحالات الناكسة المعنّدة على العلاجات التقليدية لداء بهجت (كإصابات العينية المعنّدة على العلاج بمثبّطات المناعة²⁶).

²⁶ حيث أنها تستجيب بشكل ممتاز للعلاج بـ أضداد TNF، فتصبح العين خالية من الكريات البيض بعد أن كانت مليئة بها (تذكر السوية الفيحية).

التهاب الأوعية وحيد العضو (SOV) Single-Organ Vasculitis

كما شكل من أشكال التهابات الأوعية، يصيب الأوعية **ضمن عضو واحد**، من أمثلتها:

التهاب أوعية الجهاز العصبي المركزي المعزول Primary CNS Vasculitis



يجب أن نفكر بوجود التهاب أوعية الجهاز العصبي المركزي المعزول عندما يراجعنا شخص بأعراض عصبية مترددة (مثلاً حبسة تستمر لعدة ساعات ثم تتراجع..)، حيث كان يُعتقد سابقاً أن هذه الحالات هي نوبات إقفارية عابرة (transient ischemic attack (TIA)، لكن تبين لاحقاً أنها التهاب أوعية معزول، ويتم تشخيصها بتصوير الأوعية الدماغية وبزل السائل الدماغي الشوكي.

الفحوص المخبرية في التهاب الأوعية

كما **فحوص غير نوعية**: توجّهنا هذه الفحوص إلى وجود **التهاب** (سرعة تثفل ESR عالية، ارتفاع CRP، فقر دم، زيادة بيض، زيادة صفيحات).

كما **فحوص لنفي الإصابات التي تقلد التهاب الأوعية**.

كما **فحوص لتحري مدى إصابة الأجهزة المختلفة**: لتحديد انتشار المرض واعتماد خطة المعالجة، فمثلاً عندما نريد إعطاء المريض الميتوتريكسات يجب علينا أن نقوم بفحص وظائف الكلية والكبد وتحري وجود Hepatitis B & C، وعندما نريد إعطاءه الميكوفينوليك Mycophenolic يجب القيام بفحوص النقي للتأكد من أنها جيدة.

كما **فحوص لنفي وجود مرض نسيج ضام مرافق**.

كما **فحوص مناعية (نوعية)**:

- تحري ANCA عند الشك بالتهابات الأوعية المرتبطة بإيجابية ANCA.
- تحري أضداد الغشاء القاعدي Anti-GBM عند الشك بمتلازمة غودباستشر.

كما **اللزعة**: (قد تكون ضرورية لتأكيد التشخيص في بعض الحالات).

قواعد عامّة في معالجة التهابات الأوعية

كما تختلف الأدوية وجرعاتها تبعاً للإصابة السريرية التي قد تختلف من حالة إلى أخرى:

عندما تكون الإصابة مقتصرة على الجلد:



- ✧ نقوم **بإيقاف** الأدوية المسببة (في حال كان التهاب الأوعية بسبب دوائي).
- ✧ إعطاء **مضادات الهيستامين** في حال وجود الحكة.
- ✧ في الحالات المقتصرة على الجلد من فرغرية هنوخ شونلاين مع وجود بعض الألم المفصلي (دون وجود التهاب أوعية بطني): قد يُكتفى **بالمراقبة فقط**، ولا نعطي للمريض ستيروئيدات.
- ✧ أما الإصابات الجلدية المعقدة: فتستجيب **للكولشيسين أو الدابسون**.

في الإصابات الجهازية:

1. الستيروئيدات:

- ⇨ هي دائماً **أساس العلاج** في الإصابات الجهازية الناجمة عن التهابات الأوعية، وهي تستعمل:
 - إما بمقدار **2-1 ملغ/كغ/يوم فموياً** (أي بجرعات عالية، وذلك للإصابات المهددة للحياة²⁷)، وعند حدوث أول هجوع نقوم بتخفيض الجرعة، حيث يجب مراقبة المريض وتقييمه شهرياً وكلما وجدنا تحسناً عنده نقوم بتخفيض الجرعة، وعلينا أن نتجنب ترك المريض على جرعات عالية لسنوات لما في ذلك من تأثيرات جانبية.
 - أو بشكل دفعات وريدية هجومية من ميتيل بريدنيزولون **1000 ملغ/اليوم لمدة ثلاثة أيام متتالية**، ثم يوضع المريض بعدها على جرعة فموية تخفّض تدريجياً بعد حدوث الهجوع حتى توقف تماماً إن أمكن، أو يستمر المريض على جرعة صيانة صغيرة، ونجد أن هذا الخيار أصبح شائع أكثر حالياً، ويبدو أنه خفّف من استعمال الستيروئيدات لفترات طويلة.
- ⇨ نستثني داء بيرغر من هذه الحالة، حيث قد تسيء الستيروئيدات للإصابة، وعلاجه يتطلب إيقاف التدخين حصراً.

2. مثبّطات المناعة:

- ⇨ قد لا تكون الستيروئيدات كافية في بعض الحالات، ويجب عندها **مشاركة مثبّطات المناعة مع الستيروئيدات**، كما في الحالات التالية:
 - الإصابات الجهازية (العينية والوعائية) في داء بهجت.
 - الإصابات الكلوية أو العصبية في التهابات الأوعية الأخرى.
 - غود باستشر Good pasture: يجب مشاركة مثبّطات المناعة مع الستيروئيدات فيها **دائماً**.
 - في داء واغنر الحبيبيومي: يجب دائماً مشاركة مثبّطات المناعة مع الستيروئيدات **فور تشخيص المرض**، حيث لا توجد أشكال خفيفة منه؛ فجميعها تصيب الرئة والكلية.

²⁷ الأمراض التي تتطلب جرعة 2 ملغ/كغ/يوم هي الإصابة العصبية بالذئبة، والتهاب العضلات، أما جميع الإصابات الأخرى فيمكن أن تتحسن بجرعة 1 ملغ/كغ/يوم.

↔ إن أقوى المثبّطات المناعية هو السيكلوفوسفاميد، لكن للسيكلوفوسفاميد تأثيرات جانبية كثيرة (كالعقم، إنتانات انتهازية، التهاب مثانة نزفي...).

↔ لذلك أُجريت في السنوات الأخيرة دراسات تقارن أدوية أخرى بالسيكلوفوسفاميد وتثبت أنها ليست بأقلّ فعالية منه²⁸، ووُجد أن الريتوكسيماب Rituximab (من أضداد البائيات) له نفس فعالية السيكلوفوسفاميد في التهابات الأوعية المترافقة بإيجابية ANCA (AAV)، والميكوفينوليك Mycophenolic له نفس فعالية السيكلوفوسفاميد في الأشكال الأخرى من التهابات الأوعية.

↔ وبالتالي حسب حالة المريض نختار الدواء الأنسب، فمثلاً إذا كان المريض كبير في السن ولم يعد يريد إنجاب الأطفال ومدى حياته قصير، فلا مانع من أن نستخدم عنده السيكلوفوسفاميد، أمّا إذا كان المريض شاب صغير في العمر فلا نعطيه السيكلوفوسفاميد، وإنما نلجأ إلى استخدام الريتوكسيماب أو الأدوية الأخرى الأقلّ إحداثاً للتأثيرات الجانبية.

3. تبديل البلازما:

↔ إن تبديل البلازما (فصادة البلازما) ليس علاج ثابت؛ إلا أننا نقوم بإجرائه في جميع الحالات التي لا تستجيب للمعالجات العادية، كما أنه يُعتبر علاج أساسي في متلازمة أضداد الغشاء القاعدي Good pasture²⁹، والنزف السنخي في سياق التهابات الأوعية المترافقة بإيجابية ANCA (AAV).

4. زرع الكلية:

↔ بعد أن كان هناك تردد كبير في اللجوء إليه بأمراض النسيج الضام، فإنه الآن يُجرى، ونسبة النكس عند إجرائه في كل الأمراض التي تحدثنا عنها نادرة جداً، وبالتالي لا مانع من اللجوء إليه³⁰، بل حتى يبدو أن التثبيط المناعي الذي يُجرى عند زرع الكلية يفيد في علاج المرض الأساسي.

في التهابات الأوعية المترافقة للأخماج:

✧ يجب بدء المعالجة بأدوية الحمّات الراشحة أولاً (Interferon، Vidarabine)، ثمّ إضافة الستيروئيدات مع أو بدون مثبّطات المناعة.

إذاً خلاصة:

✍ القاعدة العامة في معالجة التهاب الأوعية هي الستيروئيدات، فهو الدواء الرئيسي فيها، والأساس في الهجمات الحادة.

²⁸ تسمّى هذه الدراسات Non-inferiority studies.

²⁹ حيث أنّ هذا المرض متواسط بالأضداد (وليس بالمعدّات المناعية)، فيبدو أنّ تبديل البلازما يقوم بسحب هذه الأضداد.

³⁰ رداً على أحد الأسئلة: في كل حالات زرع الكلية في متلازمة Good pasture المجراة حتى الآن؛ لم تهاجم أضداد الغشاء القاعدي الغشاء القاعدي للكلية المزروعة، كما أنه في كل حالات زرع الكلية عند مرضى الذئبة لم يسجل في الأدب الطبي سوى نكس 4 حالات، وعلى العموم فإننا عند زرع الكلية نقوم بإعطاء مثبّطات المناعة بشكل مستمر، والتي بدورها تقوم بتثبيط تكوين الأضداد.

لكن وبسبب استعمال الستيروئيدات بجرعات عالية في حالات سوء الإنذار، فإننا نضيف إليها **مثبطات المناعة** في سبيل تخفيف جرعات الستيروئيدات والوقاية من تأثيراتها الجانبية. وتعتمد شدة العلاج والجرعات المعطاة على مدى خطورة الإصابة، فمثلاً مريض لديه قلاع فموي لا يكون بحاجة إلى كورتيزون، بينما الأمر يختلف في حال وجود إصابة عينية أو حمى عقدية ناكسة على سبيل المثال. وعموماً فإنه في الإصابات الجلدية نحتاج غالباً إلى **المعالجات العرضية والموضعية فقط**، وإذا اضطررنا إلى استعمال الستيروئيدات؛ فإننا نستعملها بجرعات صغيرة ولفترات قصيرة، بينما في حال وجود إصابة كلية أو رئة أو أعصاب أو آفات نخرية على الأطراف فعندها نكون بحاجة إلى العلاجات الأقوى (ستيروئيدات، ومثبطات مناعة..).

والآن نختم مع بعض الملاحظات:

إن **التهابات العضلات المشتملي** لا يستجيب جيداً على الستيروئيدات لوحدها، لذلك نضيف إليها مثبطات المناعة فوراً من بداية العلاج، وعلى العموم فإن المرض إنذاره سيء³¹. هناك الكثير من الأدوية البيولوجية التي تجرّب حالياً على التهاب العضلات، لكن لا يوجد لحدّ الآن جواب نهائي حول فعاليتها. ويهمنا أن يبقى في بالنا بالنسبة **للأدوية البيولوجية** أن:

- **أضداد TNF**: تستخدم بشكل رئيسي في الداء الروماتويدي وفي الإصابة العينية في داء بهجت.
- **الريتوكسيماب**: تستخدم في الذئبة والتهابات العضلات والتهابات الأوعية المترافقة بإيجابية ANCA.

حيث أن هذه الأدوية أصبحت علاجات تقليدية، ولم نعد ننتظر حتى تفشل العلاجات الأخرى كي نستخدمها.

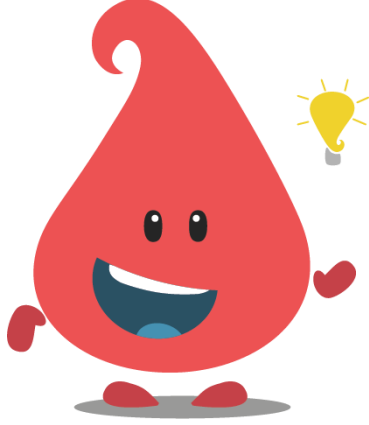
في **تصلب الجلد**، ليس من المعروف أن هناك خلايا تائية مفعلة لها دور فيه، حيث لا توجد أضداد ولا دلائل على التفعيل، وكل ما نراه في تصلب الجلد كولاجين زائد؛ يتلّف مسبباً تليفاً V؛ والكولاجين بدوره يأتي من الخلايا صانعات الليف التي تتفعل تحت تأثير TGF-β.



³¹ معلومة جديدة لم تُذكر في محاضرة التهاب العضلات.

اليوم...

■ معدّل الحياة في التهابات الأوعية بعد السنوات الخمس الأولى من الإصابة يصل إلى 80% بعد أن كان لا يتجاوز 30% قبل 10 سنوات، أي أنّ التهابات الأوعية لم تعدّ أمراض مميتة، إلاّ أنّها تبقى أمراض خطيرة ويجب تدبيرها بشكل جيّد، وضمن مشافى لديها الخبرة في التعامل مع هذه الحالات لتجنّب التأثيرات الجانبية للأدوية المستخدمة.



[التهاب الأوعية من Osmosis](#)

إلى هنا نصل إلى ختام محاضرتنا وختام قسم د. سلوى *_*_
لا تنسونا من صالح دعاءكم *_*_



RBCs