

## ابيضاضات الدم الحادة

تشتق جميع الخلايا الدموية من الخلية الجذعية عديدة القدرات psc ، التي تعطي الخلية الجذعية للمفاوية CLSC والخلاية الجذعية النقية CMSC .

تقسم الخلية الجذعية النقية إلى الوحدة المكونة للنسائل الحمراء \النواءات وإلى CFU/EMk والوحدة المكونة للنسائل الوحيدات \المحبيبات CFU/GM

تعطي CFU/EMK الوحدة النسيلية المكونة للحممر CFU/E والوحدة النسيلية المكونة للنواءات CFU/MK

تعطي الوحدة النسيلية المكونة للحممر طلائع الجملة الحمراء ابتداء من سليفة الأرومة السوية Proerythroblast ثم الأرومة السوية الباكرا early erythroblast ثم الأرومة السوية المتوسطة Late erythroblast ثم الشبكية reticulocyte ثم الكرية الحمراء الناضجة

في حين تعطي الوحدة النسيلية المكونة للنواءات : أرومة النواءات megakaryoblast ثم سليفة النواءة promegakaryocyte ثم النواءة الناضجة megakaryocyte التي تتجزأ سيتوبلاسمها لتعطي الصفائح .

تعطي الوحدة النسيلية المكونة للمحبيبات –الوحيدات كلا من الوحدة النسيلية المكونة للمحبيبات CFU/G والوحدة النسيلية المكونة للوحيدات CFU/M

يشترك من CFU/G الأرومة النقية myloblast التي تتطور لسليفة النقية promyocyte ثم النقية myocyte ثم خليفة النقية metamyocyte ثم الباند band ثم الخلايا المحببة والتي تكون إما معتدلة أو حمضة أو أسسة . تكون الحبيبات في مرحلة سليفة النقية لا نوعية في الأنواع الثلاث من المحبيبات لتصبح الحبيبات نوعية في المراحل الأكثر نضجا

CFU/M تعطي الأرومة الوحيدة Monoblast ثم سليفة الوحيدة Promonocyte ثم الوحيدة Monocyte، تحافظ هذه الخلية على اسمها طالما هي في الدم المحيطي وعندما تنتقل للنسج تسمى بالعة نسيجية وتسمى حسب النسج الذي انتقلت له فهي بالعة سنخية في الرئة وخلية لنغرهانس في الجلد وخلية كوبفر في الكبد .

يدل زيادة وجود الشبكيات والباند على نشاط الجمل الدموية التي تكونهما حيث ترتفع الشبكيات في النزف والإنحلال ، كما أنها ترتفع بعد معالجة فقر الدم العرطل ( عوز الفيتامين ب12 وحمض الفوليك ) وبعد معالجة عوز الحديد لتصل ذروتها في اليوم السابع من المعالجة .

يتطور من الخلية الجذعية للمفاوية CLSC ثلاث أنواع من الخلايا

القاتلة الطبيعية – للمفاوية البائية – للمفاوية التائية التي تتميز في التيموس

تبدأ الخلية للمفاوية البائية والتائية تطورها من الأرومة للمفاوية الخاصة بها LymphoblasT أو B لتمران بمرحلة Prolymphoblast ثم prelymphoblast ثم لمفاوية غير ناضجة ثم لمفاوية ناضجة

ابيضاض الدم

لاحظنا أن الخلايا الدموية تنشأ من نوعين من الخلايا هما CMSC و CLSC إذا هناك نوعين للإبيضاض أحدهما نقوي والآخر لمفاوي وحسب السير السريري لكل منهما نجد أنواعا حادة وأنواعا مزمنة ، يكون فشل نقي العظم سريعا في النوع الحاد في حين يكون بطيئا في النوع المزمن والذي يمكن أن يكشف صدفة في بعض الأحيان

الأسباب :

Chemical (benzene)

Ionizing radiation

Alkeling agent

Immunodeficiency

Viruses (HTLV1)

Down, klinefelter

Chromosomal breakeg disorder (Ataxia telagiectasia, bloom ,fanconi )

الإبيضاض من الأمراض متعددة الأسباب الإراضية حيث يمكن أن لأحد هذه الأسباب أن تؤدي لتبدل على مستوى الصبغيات والذي يحدث بدوره تبدل على المستوى الجزيئي بحيث يعطي بروتينات تحفز التكاثر الخلوي ، أو تثبط كابحات التكاثر الخلوي

من الجينات الكابحة للتكاثر الخلوي هي الجينة p53 فإذا حدث انمحاء في هذه الجينة فإن هذا الانمحاء سيؤدي لزيادة التكاثر الخلوي

كذلك إذا حدث ما يفعل الجينات المسؤولة عن التكاثر الخلوي كما يحدث في الجينة ab1 المسؤولة عن التكاثر الخلوي والتي توجد على الصبغي التاسع والتي تكون هادئة ولكن تزداد فعاليتها في التحريض على التكاثر الخلوي عندما تتوضع بجانب جينة نشيط مثل bcr الموجودة على الصبغي 22 كما يحدث في حالة صبغي فيلادلفيا

أول الشذوذات الصبغية التي كشفت العلاقة بينها وبين هذه الإبيضاض كان اكتشاف صبغي فيلادلفيا ليتوالى بعدها اكتشاف العديد من الشذوذات التي تؤكد هذه العلاقة .

## التبدلات الصبغية :

\*تبدل عدد الصبغيات بين زيادة العدد ونقص العدد ، فيكون زيادة العدد من علامات حسن الإنذار في حين يكون نقص العدد من علامات سوء الإنذار

\*الإزفاء : ومثاله المعروف هو صبغي فيلادلفيا المعروف بعلاقته مع ابيضاض الدم النقوي المزمن والذي يشاهد أيضا في ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد ، ان وجود هذا الإزفاء هو علامة حسن انذار في ابيضاض الدم النقوي المزمن ولكنه علامة انذارية سيئة في ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد

يحدث في هذا الشذوذ تبادل جزء من الصبغي 9 مكان جزء من الصبغي 22 ، يحمل الجزء المنقول من الصبغي التاسع مع الجين *abl* ليضعها بجانب الجينة *bcr* في الصبغي 22 ونتيجة لذلك يحدث تبدل على المستوى الجزيئي فيتشكل البروتين *abl-bcr* الذي يمتلك فعالية تيروزين كيناز والتي تضيف مجموعة فوسفات ، حيث تفسر البروتينات المسؤولة على التكاثر الخلوي وتزيد فعاليتها ، مما يؤدي في النتيجة لزيادة التكاثر الخلوي .

**مثبطات مكان ارتباط ATP على التيروسين كيناز طور علاجاً لبيضاض الدم النقوي المزمن .**

حيث يقوم الدواء المكتشف حديثاً لمعالجة ابيضاض الدم النقوي المزمن والمسماى إيماتينيب بمعاكسة هذه الآلية بشكل نوعي .

ومن حالات الازفاء المهمة (15, 17) T الذي يحدث في ابيضاض الدم بسليفة النقية ويساعد بالمعالجة الهدفية لهذا النوع من الابيضاضات بدواء ATRA مما جعله الافضل انذارا بالرغم أن هذا الابيضاض يترافق مع التخثر المنتشر داخل الاوعية

الإنقلاب :حيث ينقلب جزء من الصبغي ، فيمكن لهذا الإنقلاب أن يأتي بجينة مسؤولة عن التكاثر الخلوي ولكنها خاملة بجانب جينة نشيطة تفعل الجينة الخاملة فتؤدي لزيادة التكاثر الخلوي ومن حالات الانقلاب هو الحاصل في الصبغي 16 في ابيضاض الدم النقوي الحاد

الخبث :يحدث به انحاء جزء من الصبغي

كذلك يتدخل في التكاثر الخلوي التأثير في الجينات المسؤولة عن الموت الخلوي المبرمج كجينة PCL

وكذلك تتدخل الانزيمات المصحة للدنا في التأثير في الجينات كما في داء بلوم وفانكوني

ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد :

تكاثر في الأرومات- بدون نضج - فشل نقي العظم

وهو أشهر أنواع ابيضاض الدم عند الأطفال ويشكل 75% من الإبيضاض الدم الحاد عند الأطفال ، يحدث عند مرضى تناذر داون فوق خمس سنوات في حين يكون من النمط النقوي الحاد تحت عمر خمس سنوات عند هؤلاء المرضى.

وهو يصنف حسب FAB إلى ثلاث أنواع حسب أحجام الخلايا :

L1 صغير الخلايا ، متجانسة الحجم وهو جيد الإنذار

L2 مختلط الخلايا الكبيرة والصغيرة

L3 كبير الخلايا مع وجود حويصلات في السيتوبلازما والنواة (بوركايت لوكيميا )

ولكن التصنيف الأفضل هو WHO وهو لا يعتمد على حجم الخلايا وإنما على البروتينات الموجودة على سطح الخلايا والتي يتم تحديدها بواسطة جهاز الفلوسايتوميتر بحيث نميز للمفاويات البائية عن للمفاويات التائية و تحديد درجة نضجها بالإضافة للوراثة الخلوية ، وهو مفيد في الإنذار والمعالجة

ابيضاض دم لمفاوي حاد بالخلايا البائية	ابيضاض دم حاد بالخلايا التائية
Pre B Lyphoblast أهم الخلايا	Pre T Lyphoblast
يشكل 85% من الإبيضاضات للمفاوية الحادة	يشكل 15% من الإبيضاضات للمفاوية الحادة
أكثر ما يصيب أعمار 2-5 سنوات	يصيب الإعمار فوق عشر سنوات
إنذار أفضل	إنذار سيء ومقاومة للمعالجة

المظاهر السريرية :متشابهة في ابيضاض الدم للمفاوي والنقوي

#### 1- مظاهر فشل النقي :

- A- الإنتان والترفع الحروري : نتيجة غياب الكريات المؤهلة مناعيا
- B- فقر الدم : شحوب وزلة وسرعة تعب لنقص تكوين الكريات الحمراء
- C- الميل للنزف والفرطريات والنمشات والكدمات نتيجة نقص الصفائح

## 2- مظاهر ارتشاح الأرومات في الأنسجة

- A- ضخامة الكبد والطحال والعقد اللمفاوية
- B- ألم عظمي
- C- إصابة الجهاز العصبي ( صداع ،نوب بؤرية ، تشوش رؤيا . ، إصابة الأعصاب القحفية ، ....) وإصابة هذا الجهاز يمكن أن تكون مسؤولة عن النكس لوجود حاجز يمنع وصول المعالجة الكيماوية ، وبنفس الآلية يحدث النكس في الخصية
- D- القلب : اعتلال عضلة قلبية
- E- قصور كلوي
- 3- **اعراض ارتفاع تعداد البيض** : زلة تنفسية وتشوش رؤيا وأعراض عصبية ويعالج بفص الكريات البيض
- 4- **التأثيرات الإستقلابية** : وهي تزداد بالمعالجة / لذلك يجب الوقاية منها حيث يزداد حمض البول ويزداد الفوسفور مما يؤدي لنقص الكالسيوم والمغنيزيوم
- 5- في حين يكون النكس في الجهاز العصبي من ميزات الإبيضاض اللمفاوي الحاد فإن ضخامة اللثة تشاهد في النقوي الذي يحوي الخلايا الوحيدة ، كما أن النقوي M3 يتميز بترافقه مع التخثر المنتشر داخل الأوعية

### الإستقصاءات :

- 1- **تعداد الدم الكامل** :حيث تعداد الصفيحات والكريات الحمر ناقص في حين تزداد الكريات البيض ولكن زيادها ليست القاعدة حيث يمكن أن تكون طبيعية أو أقل من الحد الطبيعي ، يشكل تعداد البيض العالي أكثر من 50000 علامة انذارية سيئة
- 2- **لطاخة الدم المحيطي** والتي تميز وجود الأرومات في الدم المحيطي
- 3- **بزل نقي العظم** حيث تكون الأرومات أكثر من 20% من مجمل خلايا النقي
- \*في الحالة الطبيعية لا يوجد أرومات في الدم المحيطي ، أما في النقي فتكون الأرومات أقل من 5% من مجمل الخلايا

- 4- **الدراسة الخلوية الكيماوية المناعية Immunohistochemical** : وهي تميز بين الأرومة اللمفاوية والأرومة النقوية

الأرومة اللمفاوية	الأرومة النقوية
اجابية tdt	اجابية MPO
اجابية PAS	

- 5- **التمهيط المناعي للكريات البيض Immunophenotyping** : ويتم به تحديد نوعية الخلايا ودرجة نضجها ويتم بجهاز الفلوسايتومتري

تتميز الأرومة اللمفاوية التائية بوجود البروتينات الغشائية CD1 و CD2 و CD4 و CD5 و CD7 و CD8 في حين تحوي اللمفاوية البائية CD22 و CD20 و CD19 و CD10 و DR كما تحدد درجة النضج حيث تتبدل البروتينات السطحية حسب كل مرحلة

#### 6-دراسة الوراثة الخلوية والدراسة الجزيئية

#### 7- دراسة السائل الدماغي الشوكي

#### 8- صورة الصدر

#### 9- مزارع جرثومية

#### 10- التحاليل المصلية ( كالسيوم ، حمض البول ، كرياتينين .....

أدواء النقي التكاثرية :

myeloproliferative disorders

اضطرابات النقي التكاثرية هي مجموعة من الأدوية التي تتميز بفرط فعالية تكاثرية مع نضج طبيعي و الشذوذات الوظيفية في الخلايا الدموية تكون خفيفة عادة وهي اضطرابات نسيليه في الخلية الجذعية ويمكن أن تتميز بفرط الكريات البيض، الصفائح، الكريات الحمر، مع ضخامة الطحال وفرط خلوية النقي. وتقسم هذه الاضطرابات إلى أربعة أمراض مرتكزة على نوع الخلية المرضية التكاثرية وهي:

1-احمرار الدم الحقيقي (كثرةالحمرةالبدئية) (Polycythemia Vera(PV

2-الابيضاض النقوي المزمن (CML) Chronic myeloid leukemia

3-فرط الصفائح الأساسية (ET) essential Thrombocytosis

4- تليف النقي البدئي Idiopathic myelofibrosis

كل هذه الأمراض قد تتطور إلى ابيضاض حاد والذي يعتبر شائعاًفي الـ ( CML ) عكس بقية الأمراض.

## كثرة الحمر Polycythemia

تعرف كثرة الحمر بأنها الازدياد المستمر لحجم الكريوي الكلي (V.G.T)

Volume Globulaire Total عن الحدود العليا السوية (الرجل 5- +30 ml/k.g) ،

(المرأة 5±27 ml/k.g)

كما ويمكن تعريفه بحسب ارتفاع قيمة الخضاب أكثر من 18 غ/دل عند الرجال و16 غ/دل عند النساء

احمرار الدم الحقيقي :

الوقوع Incidence: يشاهد المرض في الأعمار المتقدمة أكثر من 60 سنة ويصيب الرجال أكثر من النساء. معدل الوقوع السنوي 2 حالة لكل 100,000 شخص.

هو داء نسيلي مزمن يتصف بفرط تكاثر في الخلية الجذعية متعددة القدرات ، يؤدي لزيادة في عدد الكريات الحمراء وبترافق أحيانا بزيادة في عدد البيض والصفائح . والمظهر السريري هو الارتفاع الواضح في خضاب الدم والهيماتوكريت .

الطبيعة النسيلية توضحت بوجود الطفرة JAK2 والموجود في 95 % من الحالات ، وأصبحت هذه الطفرة فحص تشخيصي مهم في هذا المرض .

التظاهرات السريرية: Manifestations Clinical

- قد يكتشف المرض مصادفة أمام فحص روتيني للدم لسبب ما، أو أمام حالة تكرر حوادث خثرية وعائية (بالرغم من أن لديهم أيضا احتمال قوي للنزف )، أو قد يكتشف بسبب أعراض فرط اللزوجة كالصداع والطنين ولون الوجه والملتحة الاحمراري ، الحكمة وخاصة بعد حمام حار تكون عرض وصفي

العلامات السريرية :

- احمرار الوجه والملتحة والراحتين. - ضخامة طحالية كبدية.
- ارتفاع توتر شرياني. - توسع احتقاني في أوردة قعر العين.
- التشخيص المخبري:
- زيادة كل من الكتلة الكريوية والخضاب والهيماتوكريت وعدد الكريات الحمر.
- زيادة الكريات البيض والصفائح في 50% من الحالات مع وجود اضطراب وظيفي للصفائح

- انخفاض سرعة التثفل .
- ارتفاع الفوسفاتاز القلوية ضمن العدلات PAL.
- عيار الارثيروبيوتين يتراوح بين الصفر و الطبيعي.
- بزل النقي : مفرط الخلوية وقد يكون ممدداً بالدم وغير مجد.
- خزعة النقي : فرط تنسج السلاسل الثلاث مع وجود تليف ثانوي.

التشخيص:

- المعايير التشخيصية المعتمدة لدى منظمة الصحة العالمية WHO
- المعايير الكبرى:
- A1- خضاب الدم < 18.5 غ/د للذكور وأكثر من 16.5 غ/د للإناث ، أو أي دليل على ازدياد كتلة الكريات الحمر
- A2- وجود JAK2 V, 17F أو طفرة وظيفية مشابهة أخرى.
- المعايير الصغرى:
- B1- المظهر الشكلي للنقي : نقي مفرط الخلوية مع فرط تصنع في السلاسل الثلاثة.
- B2- مستوى الأريثروبيوتين المصلي أقل من القيم المرجعية الطبيعية
- B3- نمو مستعمرة الحمر الذلكتي في الزجاج (EEC).

التشخيص:

A1 + A2 + أي واحد من B

الأول من المعايير الكبرى + معيارين صغيرين أو أكثر.

المضاعفات Complications

\*الخثار Thrombois:

\* النزوف:

\* نوب النقرس وتشكل الحصيات الكلوية.

\* المضاعفات المتأخرة وأهمها تليف النقي ويشاهد في 30% من الحالات وكذلك الاستحالة إلى ابيضاض دم حاد.

العلاج Treatment

الفصادة Phlebotomy. [?]

Myelosuppressive agent [?]

يجب أن ن فكر باستخدامها عند المرضى :

1- المتقدمين بالسن.

2- من تعرض لسوابق خثار في الطرفين السفليين.

3- اختلاطات خثرية أو نزفية.

4- أعراض لم يسيطر عليها بالفصادة أو جرعة منخفضة من الاسبرين وغيره.

-Hydroxyurea

- الفوسفور المشع ( P32 ).

- Interferon

\* جرعات صغيرة من الاسبرين يمكن أن توقي من السكتة .

كثرة الحمر الثانوية

Secondary Polycythemia

1 – كثرة الحمر الثانوية التالية لنقص الأوكسجة

إن نقص أكسجه الأنسجة تؤدي إلى تحريض إفراز الاريثروبويتين وبالتالي تحريض تكون السلسلة الحمر. وهذا مايشاهد لدى وجود هيموغلوبين شاذ بألفة عالية للـO2 أو بسبب نقصDP G 2,3- والاصابات القلبية الرئوية

طرق الدراسة:

- قياس غازات الدم.

- قياس الكاربوكسيهيمو غلوبينHb – Corboxy

- عيار DP G 2-3

- قياس الميتهيمو غلوبين.

- عيار الارتيروبيوتين حيث يزداد عياره إلى معدلات عالية.

سريرياً:

تشاهد كافة الأعراض الناجمة عن فرط اللزوجة، ويميز عن فرط الكريات الحمر الاساسي بغياب التعرق، نقص الوزن وضخامة الطحال.

مخبرياً:

غياب زيادة الكريات البيض و الصفائح.

II- كثرة الحمر المرافقة لفرط إفراز الأريثروبويتين:

هذا مايشاهد في الأورم والحالات التالية:

- آفات الكلية، أورام الكبد ، أورام الرحم، أورام المخيخ وأمراض غدية.

كثرة الحمر النسبية

### Relative Polycythemia

تعرف كثرة الحمر النسبية بزيادة الخضاب والهيماتوكريت ولكن دون زيادة

في حجم الكتلة الكريوية الدموية VGT، وتشاهد في تركيز الدم Hemaconcentration وتشاهد في الحالات التالية: الحروق الواسعة، نقص الاماهة، التجفاف

### الابيضاض النقوي المزمن

### Chronic Myeloid Leukemia

هو واحد من الأمراض التنشؤية النقوية يتميز بفرط تنسج السلسلة المحببة مع فرط تصنع في النواءات ينجم عن طفرة جسمية في الخلية الجذعية متعددة الكمون، يتميز عن باقي الأمراض التنشؤية النقوية بالتطور المميز له بما في ذلك التحول الحتمي إلى الابيضاض الحاد.

### الإمراضية Pathogenesis

الاضطرابات الصبغية : Genetic abnormalis اضطراب صبغي على مستوى الخلية الجذعية وهو صبغي فيلادلفيا الناتج عن تبادل تموضع بين الصبغي 9 والصبغي 22 والذي ذكر سابقا

### الموجودات السريرية : Clinical Features

نادر جدا في الأطفال وتزداد نسبه حدوثه مع تقدم العمر . أكثر الأعراض شيوعا التعب ونقص الوزن والتعرق ونقص الشهية . والعلامات الأشيع هو الشحوب والضحامة الطحالية العرطلة أحيانا . كثيرا ما يصادف في الببيضاض الدم النقوي المزمن أن يراجع بأعراض فرط اللزوجة الناجمة عن الارتفاع العالي لتعداد الكريات البيض . الطنين والنعوظ المؤلم وتغيم الوعي يشيع حدوثه في بداية المرض

## الموجودات المخبرية Laboratory Features

\* فقر دم سوي الحجم والصباغ

\* الكريات البيض تزيد عن 25,000 وقد تصل لأكثر من 100,000 مع وجود انحراف الصيغة نحو اليسار، مع أرومات أقل من 5% وزيادة في نسبة محبات الحامض والاسسات.

\* في 90% من المرضى نجد انخفاضاً و حتى انعدام فعالية الفوسفات القلوية ( LAP ) ضمن العدلات و هذا مايميزها عن باقي المتلازمات التنتشؤية النقوية.

تعداد الصفيحات الدموية في الطور المزمن حيث يكون سويماً أو مرتفعاً وقد يصل إلى أكثر من مليون، وبحالات قليلة قد يكون عددالصفيحات منخفضاً.

بزل النقي وخزعه يبدي ان فرط خلوية على حساب السلسلة المحببة مع زيادة النواءات، نسبة الأرومات في النقي طبيعية إلى مرتفعة قليلاً، بينما يلاحظ تثبيط شديد في السلسلة الحمراء.

- الدراسة الصبغية تبدي إيجابية صبغي فيلادلفيا في % 90-95 من المرضى.

الطور المتسارع Accelerated phase:

سريرياً: يترافق بحمى، نقص وزن، ألم عظمي، زيادة الضخامة الطحالية.

مخبرياً: تفاقم فقر الدم حيث إن للنزوف والعلاج الكيماوي دوراً مشاركاً في ذلك، يتميز بما يلي:

\* زيادة الاسسات في الدم المحيطي  $\leq 20\%$

\* الصفيحات الدموية أقل من 100,000

\* الأرومات في الدم المحيطي أو النقي 10-19%

الطور الحاد Blast Crisis

سريرياً: يتظاهر بالحمى ونقص الوزن، التعرق، ازدياد الضخامة الطحالية المؤلمة وعدم الاستجابة للعلاج ، اشتداد أعراض فقر الدم وكذلك الأعراض النزفية.

مخبرياً: ارتفاع نسبة الأرومات في الدم المحيطي و/أو النقي  $< 20\%$ .

المعالجة Therapy

1-الهيدرياء (Hydroxyurea))

II – الأنترفرون (Intron- A) Alpha Interferon vial

III – Imatinibmesylate Glivec

في حين أن الإيماتينيب ينجح في السيطرة على العديد من حالات CML إلا أنه لا يصل للشفاء .  
زرع النقي الغيري هو الطريقة الوحيدة المعروفة كمعالجة شافية من هذا المرض وهي أكثر  
نجاحا عندما تجرى في المرحلة المزمنة .

فرط الصفائح الأساسية

Essential Thrombocythemia

اضطراب وحيد النسيلة غير معروف السبب لطلائع الخلايا المكونة للدم ويتظاهر سريريا  
بزيادة واضحة في تعداد الصفائح وتعداد البيض وتركيز الخضاب لا يتأثر .

العديد من المرضى يشخصون صدفة خلال فحص روتيني للدم . من الصعب تميز هذه الحالات  
عن ارتفاع الصفائح الارتكاسية ولا يوجد فحوص نوعية تشخيصية لفرط الصفائح  
الاساسي . حوالي 50% من مرضى ET لديهم الطفرة جاك والتي تشاهد في تليف النقي بنفس  
النسبة وفي واحمرار الدم الحقيقي بنسبة 95% .

أسباب فرط الصفائح

فقر دم بعوز الحديد

بعد استئصال الطحال أو ضمور الطحال ( داءمنجلي).

الخبثات وأمراض الأمعاء الالتهابية والإنتان وأمراض النسيج الضام وبعد الجراحة

احمرار الدم الحقيقي

تليف النقي البدئي

فرط الصفائح الأساسية

الابيضاض النقوي المزمن

عسر تصنع النقي (متلازمة الصبغي q5-)

المظاهر السريرية :

يتم تشخيص فرط الصفيحات الأساسي سريريا مصادفة عند الحصول على تعداد الصفيحات خلال إجراء تحاليل روتينية، لا توجد علامات أو أعراض خاصة لفرط الصفيحات الأساسي وميل للنزف أو الخثار نشبات عابرة ،الفحص السريري عادة يبدو طبيعياً ماعدا وجود ضخامة طحال خفيفة.

ارتفاع الكريات البيض على حساب العدلات وتظهر لطاخة الدم المحيطي ارتفاع الصفيحات التي يكون بعضها كبيرا جداً ومشعر الفوسفاتاز القلوية ضمن الكريات البيض طبيعياً ومرتفع.

تليف النقي البدئي

## Idiopathic Myelofibrosis

هو مرض نسيلى في الخلية الجذعية المولدة للدم يحدث بشكل وصفى بعد عمر 50 سنة ، يتصف بضخامة طحالية (والتي يمكن أن تكون عرطلة) وخلايا غير ناضجة في الدم المحيطي (كريات حمراء منوأة وميلوسايت ) و كريات حمراء مشوهة ( ما يطلق عليه اسم الخلية الدمعية ) هذه الموجودات تكون تالية لتليف في نقي العظم والذي يشاهد بخزعة العظم . تليف النقي يكون ارتكاسي وليس نسيلى وهو ثانوي لشذوذ في الخلايا المولدة للدم وبشكل خاص خط النواءات . على المستوى الجزيئي حوالي 50% من المرضى المصابين بتليف النقي البدئي لديهم الطفرة JAK2 التي حددت في احمرار الدم الحقيقي

المرض يمكن أن يتحول لابيضااض دم حاد . بالرغم من أن المكان الأساسي للتكاثر الخلوي خارج النقي يكون في الطحال وفي الكبد ، هناك مناطق أخرة كالعقد اللمفاوية والكظر يمكن أن تصاب

المظاهر السريرية : غالبا فوق الخمسين سنة ولكن يمكن أن يصادف في الاطفال .

لا توجد علامات أو أعراض سريرية خاصة بتليف النقي البدئي. وإن معظم المرضى غير عرضيين عند التشخيص ويتم اكتشاف المرض غالباً خلال ضخامة الطحال أو تعداد دم غير طبيعي خلال فحص روتيني، المرضى يمكن أن يراجعوا بأعراض بنيوية كنفص الوزن والتعرق الليلي والحمى وأعراض أخرى يمكن ان يراجع بها المريض تتضمن الالم الطحالي أو الاعراض الناجمة عن فقر الدم كالتعب وضيق النفس والخفقان. العلامات تتضمن الضخامة الكبدية الطحالية ( تقريبا كل الحالات ) والشحوب

مخبريا :

- فقر الدم عادة خفيفاً في البدء وهو شيء أساسي في التشخيص
- ارتفاع LDH
- الفوسفاتاز القلوية للكريات البيض ALP يمكن أن تكون منخفضة، طبيعية أو مرتفعة.

- قد يكون من الصعب الحصول على بزل النقي بسبب التليف مما يستدعي اجراء خزعة العظم
- تظهر لطاخة الدم المحيطي مظهراً مميزاً لتكون الدم خارج النقي مثل: الكريات الدمعية، الأرومات الحمر المنواة، الخلايا النقية، سليفات النقية، قد تشاهد كذلك الأرومات النقية

#### التشخيص:

تشخيص تليف النقي يتم بنفي وجود أمراض أخرى. وهناك معايير لمنظمة الصحة العالمية للتشخيص

#### أسباب تليف النقي الثانوي:

كارسينوما انتقالية للنقي

لمفوما. لاهودجكن وداء هودجكن

الابيضاض بالخلايا المشعرة

الورم النقي العديد

الابيضاض النقي المزمن

احمرار الدم الحقيقي

تليف النقي البدئي

داء الخلايا البدنية الجهازية Mastocytosis

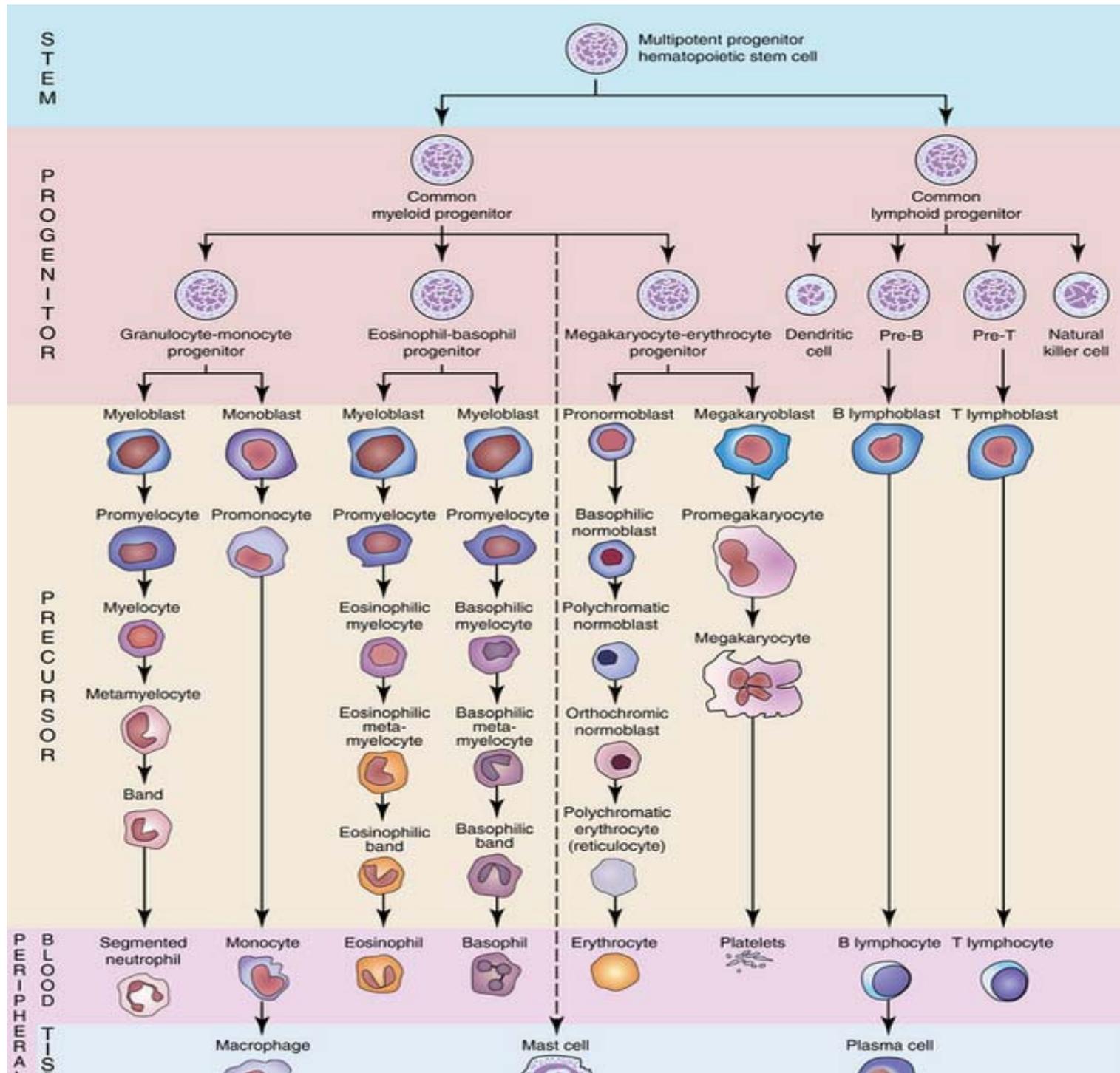
الدئبة الحمامية الجهازية

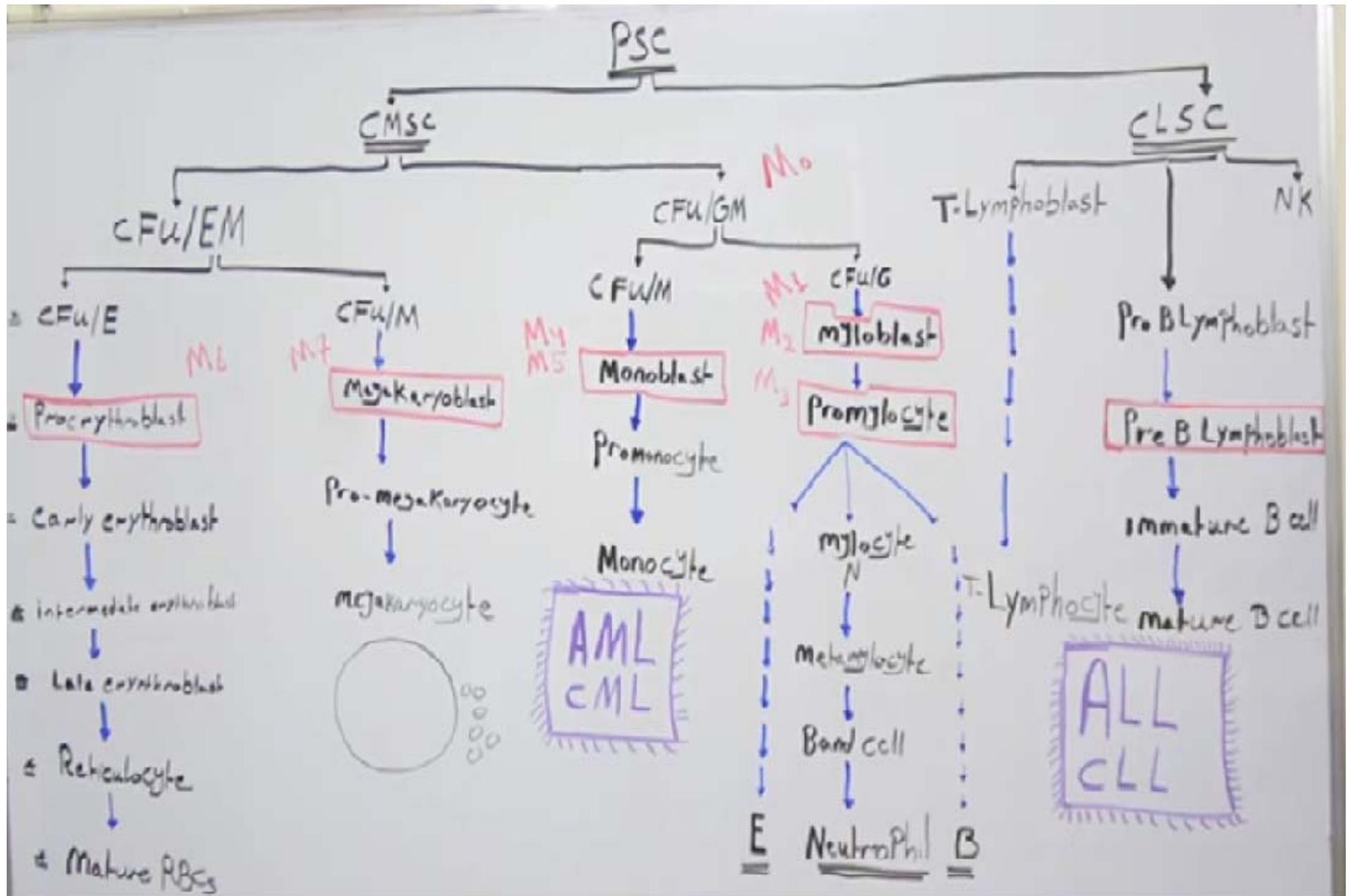
الحثل العظمي الكلوي

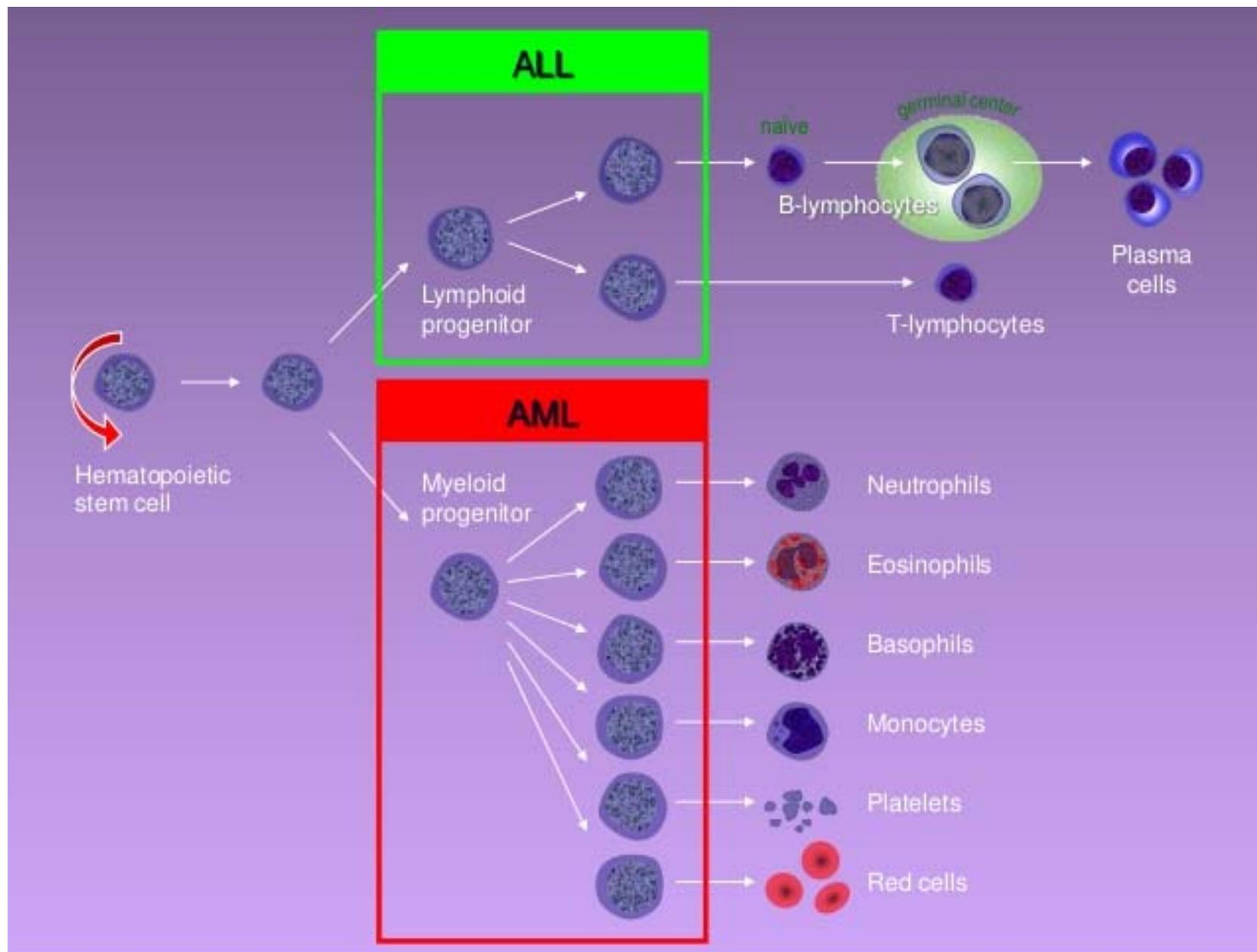
الانتان بالايديز

فرط نشاط جارات الدرق

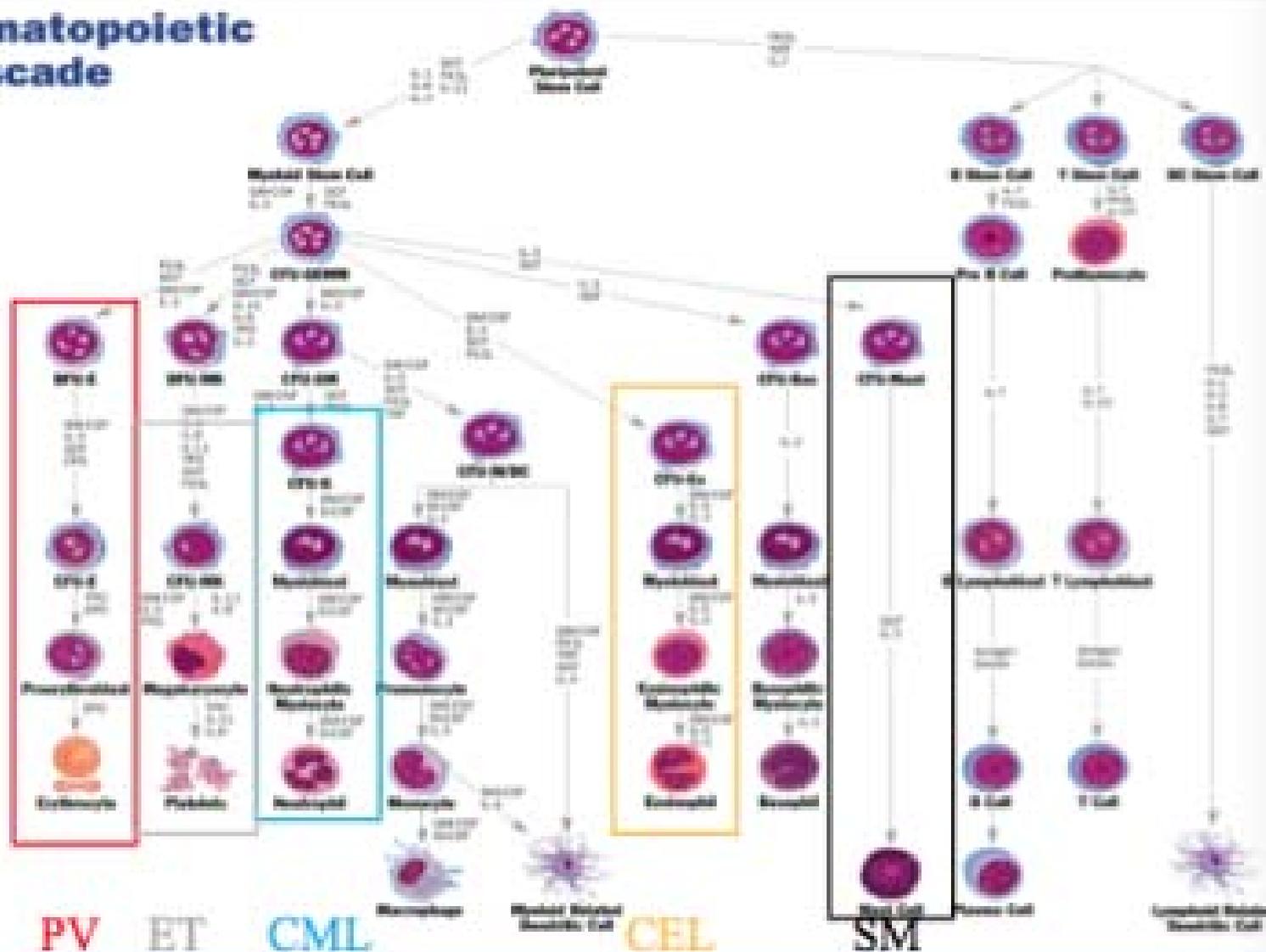
ايضااض الدم







# Hematopoietic Cascade



# FAB (1976) Classification

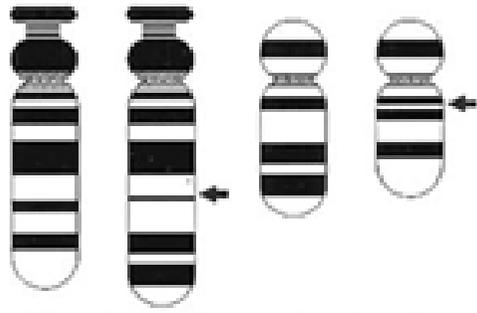
- M0 -- Undifferentiated AML •
- M1 -- AML without maturation •
- M2 -- AML with maturation •
- M3 -- Acute Promyelocytic Leukemia •
- M4 -- Acute Myelomonocytic Leukemia •
- M5 -- Acute Monocytic Leukemia •
- M6 -- Erythroleukemia (DiGuglielmo's) •
- M7 -- Megakaryoblastic Leukemia •

# FAB Classification of ALL

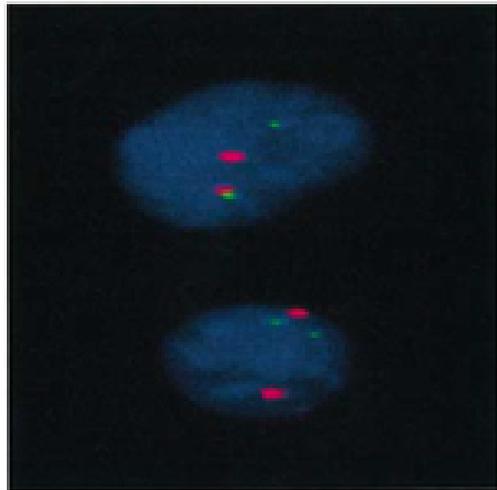
- L1: Small homogeneous blasts; mostly in children
- L2: Large heterogeneous blasts; mostly in adults
- L3: “Burkitt” large basophilic B-cell blasts with vacuoles

Aetiology	cytogenetic	Molecular studie
Chimical (benzene) Ionizing radiation Alkeling agent Immunodeficiency Viruses (HTLV1) Down, klinefelter Chromosomal breakeg disorder (Ataxia telagiectasia, bloom ,fanconi )	*hyperploidy *hypoploidy  *Inversion *Translocation *Deletion	Tumor suppressor gene(p  Proto oncogene T(9:22)  Apoptosis (pcl2)  DNA repaire enzyme

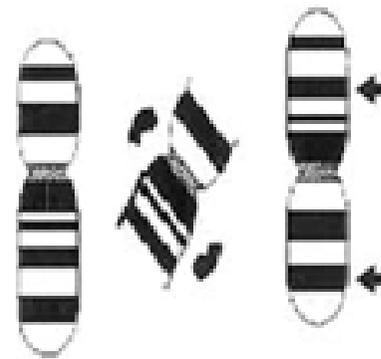
t(15;17)(q22;q12)



15 der(15) 17 der(17)



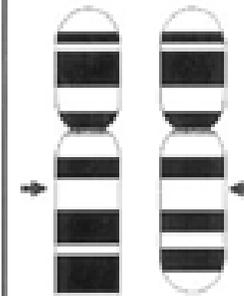
inv(16)(p13q22)



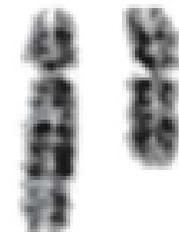
16 inv(16)

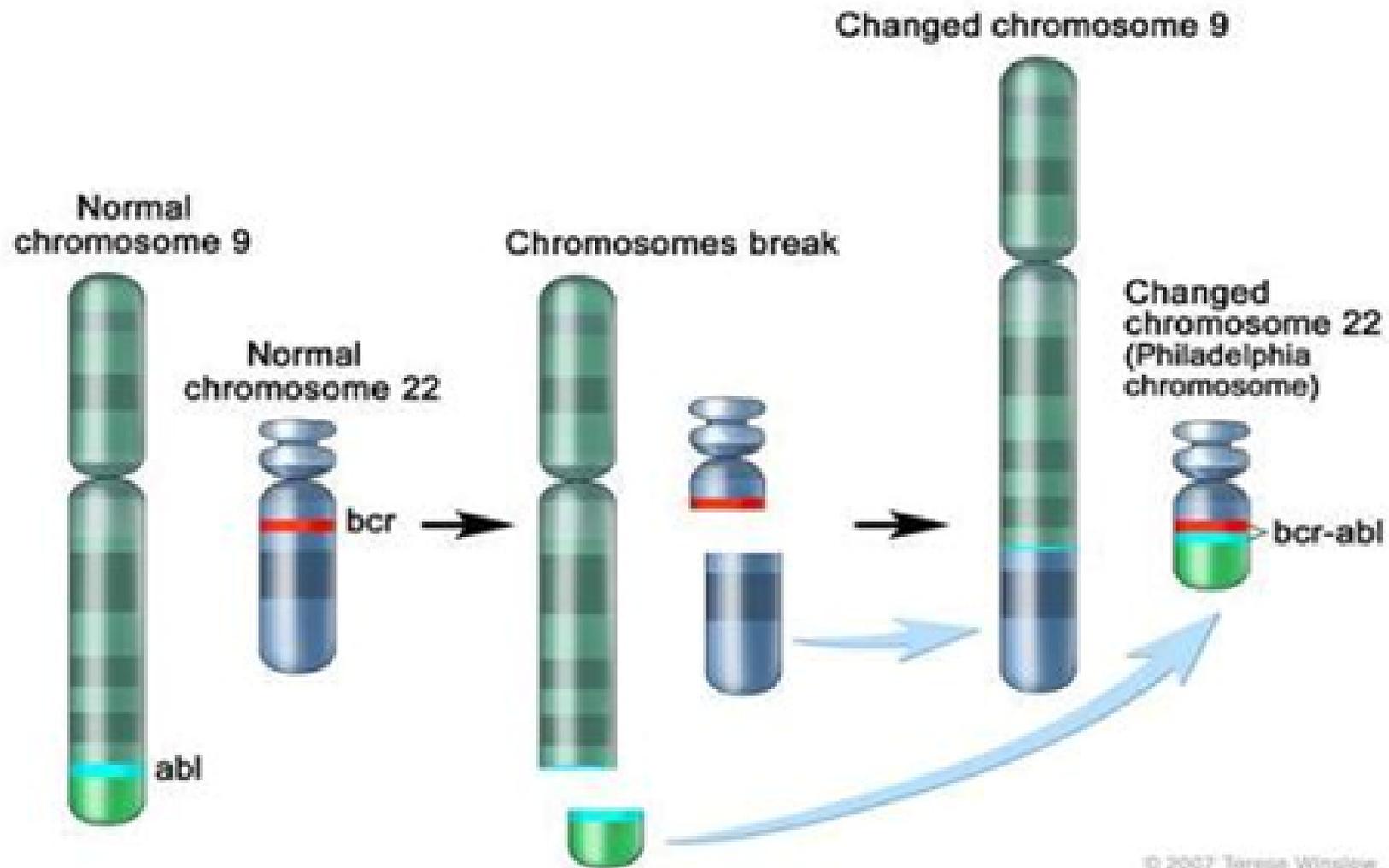


del(5)(q13 q31)



5 del(5)





# FAB vs WHO Classifications of Hematologic Neoplasm

FAB criteria

Morphology —

Cytochemistry —

• WHO criteria

Morphology —

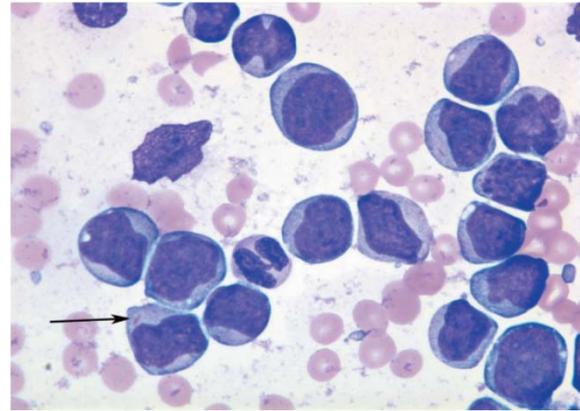
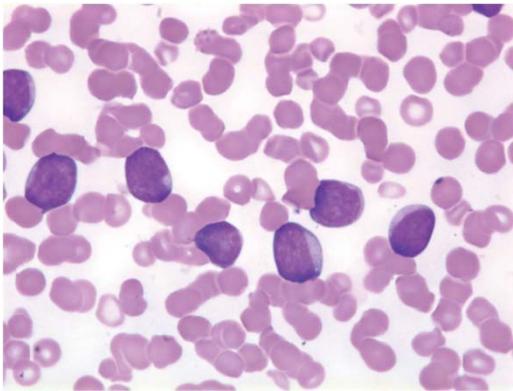
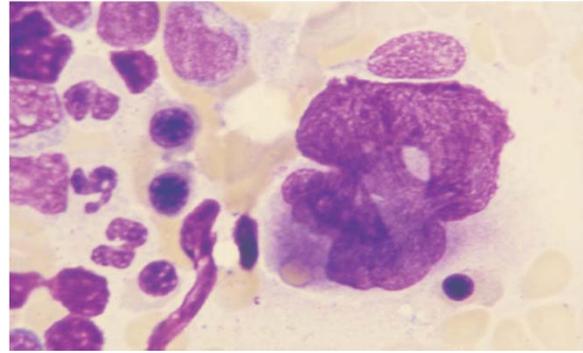
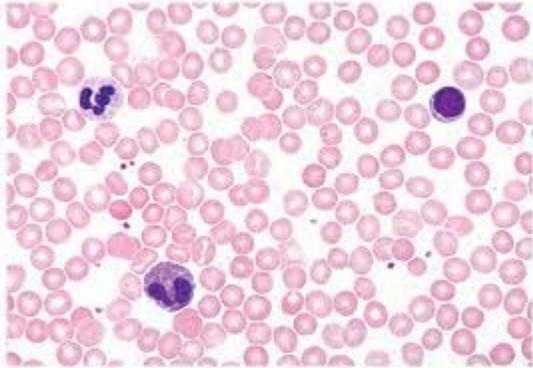
Immunophenotyping —

Genetic features —

Karyotyping •

Molecular testing •

Clinical features —



# المظاهر السريرية: متشابهة في ابيضاض الدم اللمفاوي والنقوي

- مظاهر فشل النقي :
- الإنتان والترفع الحروري : نتيجة غياب الكريات المؤهلة  
مناعيا
- فقر الدم : شحوب وزلة وسرعة تعب لنقص تكوين الكريات  
الحمراء
- الميل للنزف والفرفريات والنمشات والكدمات نتيجة نقص  
الصفائح

# المظاهر السريرية مظاهر ارتشاح الأرومات في الأنسجة

- ضخامة الكبد والطحال والعقد اللمفاوية
- ألم عظمي
- إصابة الجهاز العصبي ( صداع ،نوب بؤرية ، تشوش رؤيا . ، إصابة الأعصاب القحفية ، ....) وإصابة هذا الجهاز يمكن أن تكون مسؤولة عن النكس لوجود حاجز يمنع وصول المعالجة الكيماوية ، وبنفس الآلية يحدث النكس في الخصية
- القلب : اعتلال عضلة قلبية
- قصور كلوي

# المظاهر السريرية

- اعراض ارتفاع تعداد البيض : زلة تنفسية وتشوش رؤيا واعراض عصبية ويعالج بفصل الكريات البيض
- التأثيرات الإستقلابية : وهي تزداد بالمعالجة / لذلك يجب الوقاية منها حيث يزداد حمض البول ويزداد الفوسفور مما يؤدي لنقص الكالسيوم والمغنيزيوم
- حالات خاصة

## الإستقصاءات :

- ١- **تعداد الدم الكامل** : حيث تعداد الصفيحات والكريات الحمر ناقص في حين تزداد الكريات البيض ولكن زيادها ليست القاعدة حيث يمكن أن تكون طبيعية أو أقل من الحد الطبيعي ، يشكل تعداد البيض العالي أكثر من ٥٠٠٠٠ علامة انذارية سيئة
  - ٢- **لطاخة الدم المحيطي** والتي تميز وجود الأرومات في الدم المحيطي
  - ٣- **بزل نقي العظم** حيث تكون الأرومات أكثر من ٢٠% من مجمل خلايا النقي
- \*في الحالة الطبيعية لا يوجد أرومات في الدم المحيطي ، أما في النقي فتكون الأرومات أقل من ٥% من مجمل الخلايا

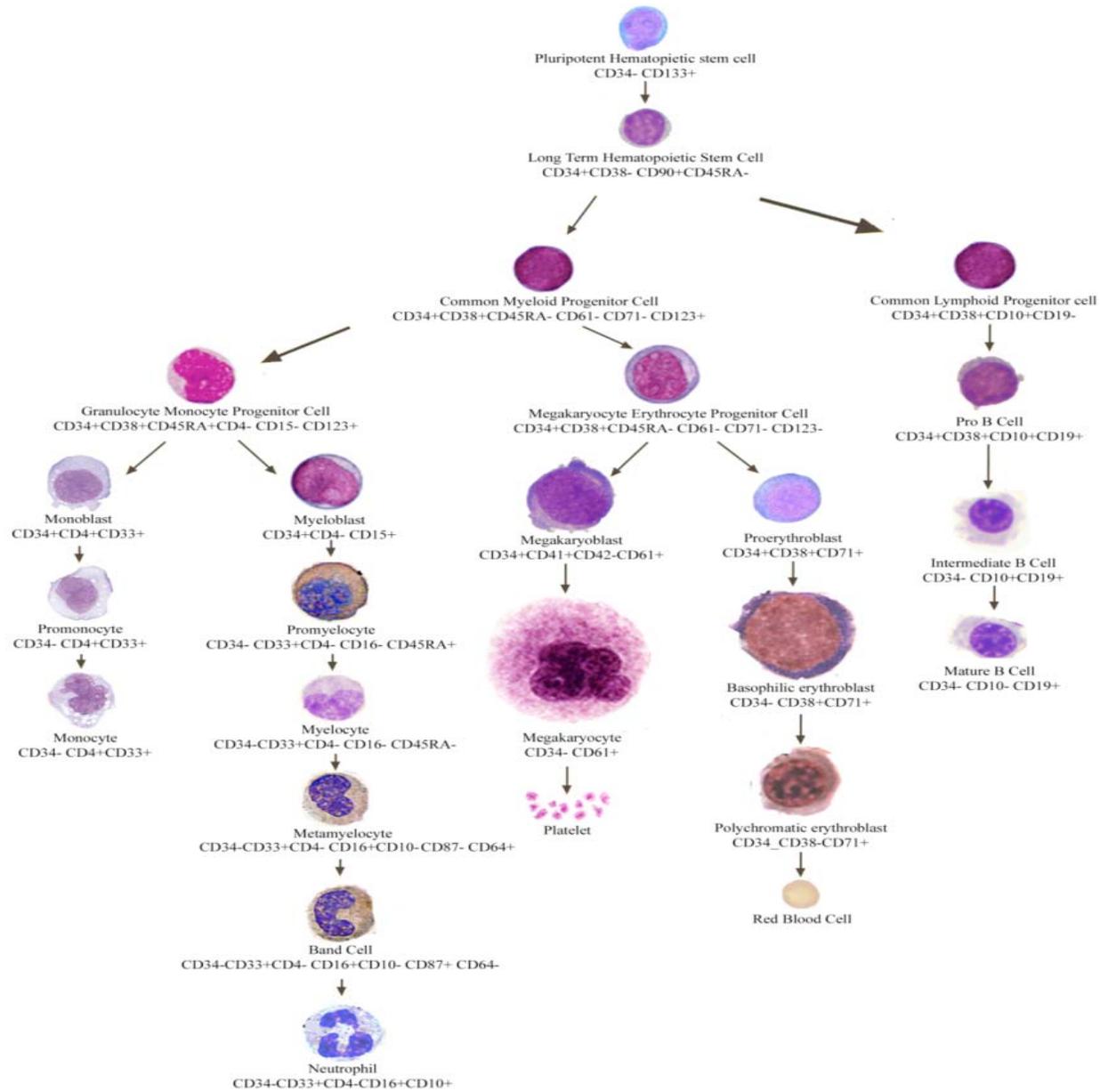
# ٤ - الدراسة الخلوية الكيماوية المناعية

## Immunohistochemical

الأرومة اللمفاوية	الأرومة النقوية
اجابية tdt	اجابية MPO
اجابية PAS	

## ٥- التتميط المناعي للكريات البيض : Immunophenotyping

- ويتم به تحديد نوعية الخلايا ودرجة نضجها ويتم بجهاز الفلوسايتوميترى
- تتميز الأرومة اللمفاوية التائية بوجود البروتينات الغشائية CD1 و CD2 و CD4 و CD5 و CD7 و CD8 في حين تحوي اللمفاوية البائية CD22 و CD20 و CD19 و CD10 و DR كما تحدد درجة النضج حيث تتبدل البروتينات السطحية حسب كل مرحلة



- ٦-دراسة الوراثة الخلوية والدراسة الجزيئية
- ٧- دراسة السائل الدماغي الشوكي
- ٨- صورة الصدر
- ٩- مزارع جرثومية
- ١٠- التحاليل المصلية ( كالسيوم ، حمض البول ، كرياتينين ..... )

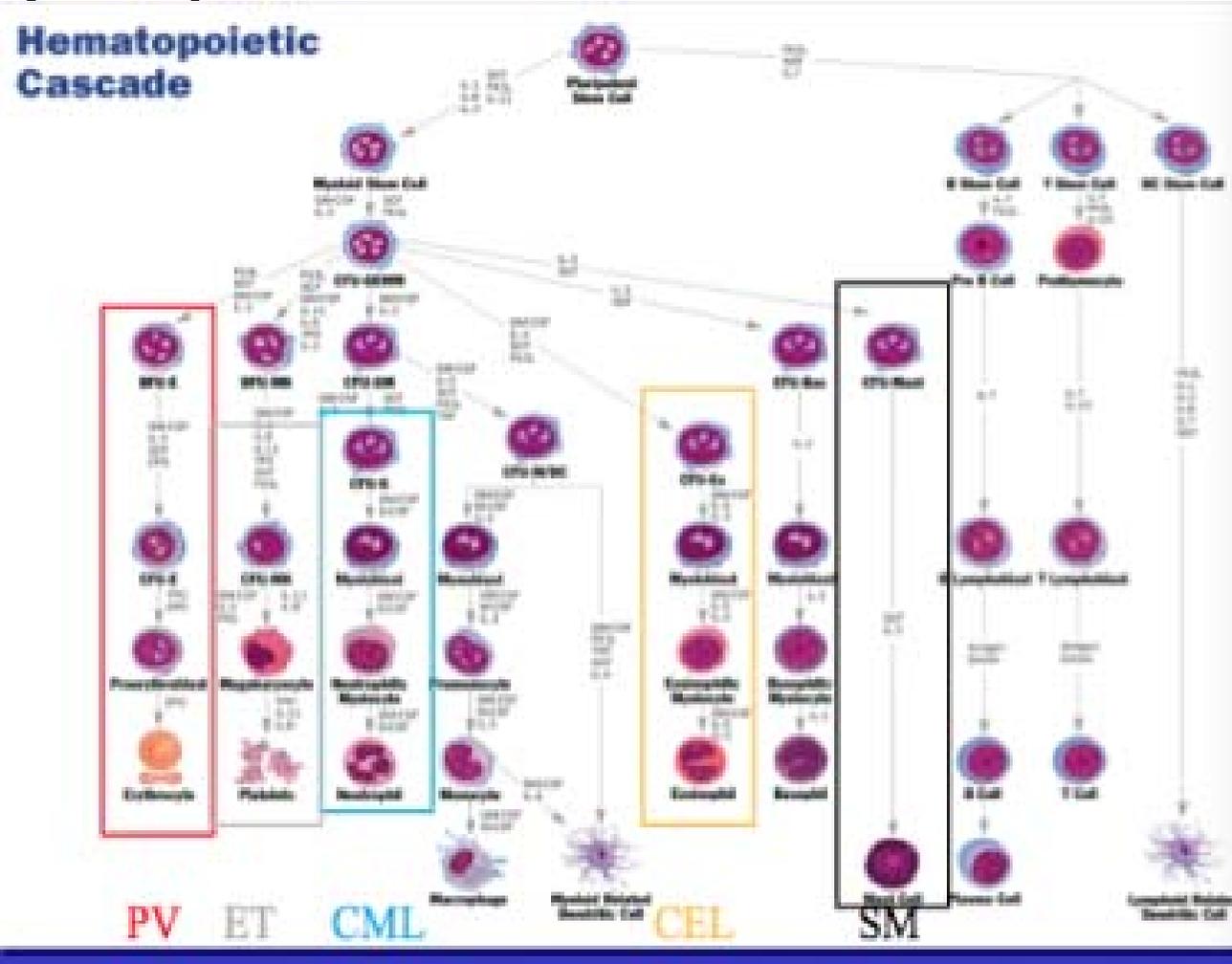
# مطلوب بديهيية

## Prognosis

Indicators	Favorable	Poor
WBC	< 50,000/ $\mu$ L	$\geq$ 50,000/ $\mu$ L
Age	1 - 10	< 1 or $\geq$ 10
Gender	Female	Male
Blast	B-cell	T-cell and mixed
Karyotype	Hyperploidy Trisomy 4, 10, 17 t(12;21) (TEL/AML1)	Hypoploidy Trisomy 5 t(1;19) (E2A/PBX1) Mixed lineage leukemia T(9;22) (Ph)
BM blast count during induction	Mkd reduction at day 7	Mild reduction at day 7

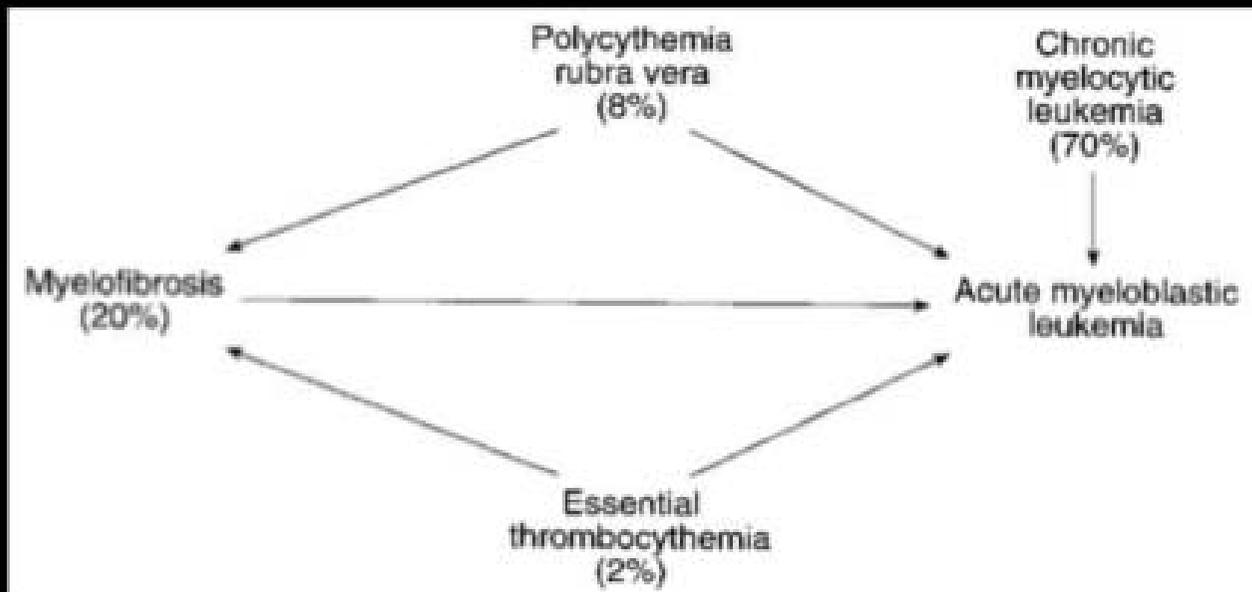
# أدواء النقي التكاثرية :

## myeloproliferative disorders



# MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

- CML, polycythemia, and essential thrombocythemia may evolve into chronic myelofibrosis.
- All myeloproliferative disorders carry an increased risk of transformation to acute myeloid leukemia (AML).



# كثرة الحمر Polycythemia

تعرف كثرة الحمر بأنها الازدياد المستمر لحجم الكريوي الكلي (V.G.T) عن الحدود العليا السوية (الرجل ٣٠ مل/كغ + - ٥ مل) ،  
و المرأة ٢٧ مل/كغ + - ٥ مل )  
كما ويمكن تعريفه بحسب ارتفاع قيمة الخضاب أكثر من ١٨ غ/دل عند الرجال و ١٦ غ/دل عند النساء

# احمرار الدم الحقيقي

التظاهرات السريرية:

- - قد يكتشف المرض مصادفة
- - حالة تكرر حوادث خثرية وعائية
- - قد يكتشف بسبب أعراض فرط اللزوجة كالصداع والطنين
- - الحكة غير المفسرة
- العلامات السريرية : ١- -احمرار الوجه والملتحة والراحتين
- ٢- -ضخامة الطحال
- ٣- -توسع احتقاني في أوردة قعر العين
- ٤- -ارتفاع توتر شرياني

## التشخيص المخبري:

- زيادة كل من الخضاب والهيماتوكريت وعدد الكريات الحمر
  - ايجابية الطفرة JAK2
  - زيادة الكريات البيض والصفائح في ٥٠% من الحالات
  - انخفاض سرعة التثفل .
  - ارتفاع الفوسفاتاز القلوية ضمن العدلات
  - عيار الارتيروبيوتين يتراوح بين الصفر والطبيعي.
  - بزل النقي : مفرط الخلوية وقد يكون ممدداً بالدم وغير مجد.
  - خزعة النقي : فرط تنسج السلاسل الثلاث مع وجود تليف
- ثانوي

---

**Major criteria:**

**A1.** Hemoglobin >18.5 g/dL male/16.5 g/dL female; or other evidence of increased red cell mass.

**A2.** Presence of *JAK2V617F* or other functionally similar mutation

**Minor Criteria:**

**B1.** Marrow morphology

**B2.** Low serum erythropoietin

**B3.** Bone marrow endogenous erythroid colony formation

**Marrow morphology:** Hyper cellular marrow with trilineage hyperplasia; clustering of pleomorphic megakarocytes; absent stainable iron: no major inflammatory features.

**Requirements for diagnosis:**

A1 + A2 + any one from B

A1 + any two from B

From [43]

---

# المضاعفات

- الخثار
- النزوف
- نوب النقرس وتشكل الحصيات الكلوية.
- المضاعفات المتأخرة وأهمها تليف النقي، الاستحالة إلى ابيضاض دم حاد.

# العلاج Treatment

الفصادة Phlebotomy.

Myelosuppressive agent

Hydroxyurea- ، الفوسفور المشع ، - Interferon

- يجب أن ن فكر باستخدامها عند المرضى :
- ١- المتقدمين بالسن.
- ٢- أعراض لم يسيطر عليها بالفصادة أو جرعة منخفضة من الاسبرين وغيره.
- ٣- من تعرض لسوابق خثار في الطرفين السفليين. او اختلاطات خثرية أو نزفية

# كثرة الحمر الثانوية

## Secondary Polycythemia

- كثرة الحمر الثانوية التالية لنقص الأوكسجة
- طرق الدراسة:
  - قياس غازات الدم.
  - قياس الكاربوكسي هيموغلوبين Corboxy – Hb
  - عيار ٢,٣ - DP G
  - قياس الميتهموغلوبين.
  - عيار الارتيروبيوتين حيث يزداد عياره إلى معدلات عالية.
  - كثرة الحمر المرافقة لفرط إفراز الاريتروبيوتين:
  - آفات الكلية، أورام الكبد، أورام الرحم، أورام المخيخ و أمراض غدية

سريياً:

تشاهد كافة الأعراض الناجمة عن فرط اللزوجة، ويميز عن فرط الكريات الحمر الاساسي بغياب التعرق، نقص الوزن وضخامة الطحال.

مخبرياً:

غياب زيادة الكريات البيض والصفائح وسلبية JAK2

الابيضاض النقوي المزمن  
Chronic Myeloid Leukemia

# الموجودات السريرية

١- أعراض عامة الوهن، نقص الشهية، نقص الوزن، التعرق الغزير

٢- أعراض ضخامة الطحال

٣- أعراض مرتبطة بزيادة الكريات البيض: زلة تنفسية وتسرع قلب، أعراض عصبية ، ونعوظ القضيب.

# الموجودات المخبرية

- \*فقر دم سوي الحجم والصبغ
- \* الكريات البيض تزيد عن ٢٥,٠٠٠ وقد تصل لأكثر من ١٠٠,٠٠٠ مع وجود انحراف الصيغة نحو اليسار، مع أرومات أقل من ٥% وزيادة في نسبة محبات الحامض والاسسات.
- \* في ٩٠% من المرضى نجد انخفاضاً وحتى انعدام فعالية الفوسفات القلوية ضمن العدلات وهذا ما يميزها عن باقي المتلازمات التنشؤية النقوية.
- تعداد الصفيحات الدموية في الطور المزمن حيث يكون سويّاً أو مرتفعاً وقد يصل إلى أكثر من مليون، وبحالات قليلة قد يكون عدد الصفيحات منخفضاً.
- بزل النقي وخزعتة يبديان فرط خلوية على حساب السلسلة المحببة مع زيادة النواءات، نسبة الأرومات في النقي طبيعية إلى مرتفعة قليلاً، بينما يلاحظ نقص نسبي شديد في السلسلة الحمراء.
- - الدراسة الصبغية تبدي إيجابية صبغي فيلادلفيا في ٩٠-٩٥% من المرضى.

## الطور المتسارع: Accelerated phase:

- سريراً: يترافق بحمى، نقص وزن، ألم عظمي، زيادة الضخامة الطحالية.
- مخبرياً:
- \*تفاقم فقر الدم
- \* زيادة الاسسات في الدم المحيطي  $\leq 20\%$
- \* الصفائح الدموية أقل من 100,000
- \* الأرومات في الدم المحيطي أو النقي 19-10%

## الطور الحاد Blast Crisis

- سريراً: يتظاهر بالحمى ونقص الوزن، التعرق، ازدياد الضخامة الطحالية المؤلمة وعدم الاستجابة للعلاج، اشتداد أعراض فقر الدم وكذلك الأعراض النزفية.
- مخبرياً: ارتفاع نسبة الأرومات في الدم المحيطي و/أو النقي  $< 20\%$ .

# المعالجة Therapy

• • -الهيدريا Hydroxyurea(( Hydrea))

• -الأنترفرون Alpha

• -Imatinib

# أسباب زيادة الصفائح

- فقر دم بعوز الحديد
- بعد استئصال الطحال أو ضمور الطحال ( داء منجلي).
- الخباثات وأمراض الأمعاء الالتهابية والإنتان وأمراض النسيج الضام وبعد الجراحة
- احمرار الدم الحقيقي
- تليف النقي البدئي
- فرط الصفائح الأساسي
- الأبيضاخ النقوي المزمن
- عسر تصنع النقي (متلازمة الصبغي -5q)

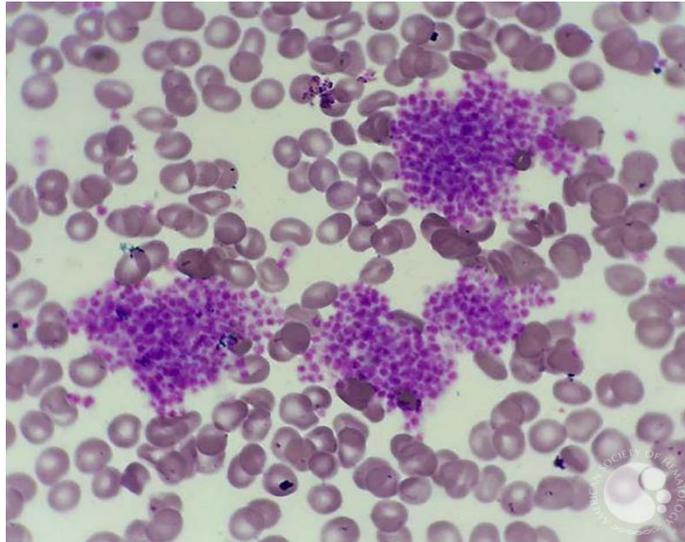
# فرط الصفائح الأساسية

## Essential Thrombocythemia

- المظاهر السريرية :
- يمكن أن يتم تشخيص فرط الصفائح الأساسية مصادفة
- لا توجد علامات أو أعراض خاصة لفرط الصفائح الأساسية و الفحص السريري عادة يبدو طبيعياً ماعدا وجود ضخامة طحال خفيفة.
- وميل للنزف أو الخثار نشبات عابرة

# مخبريا

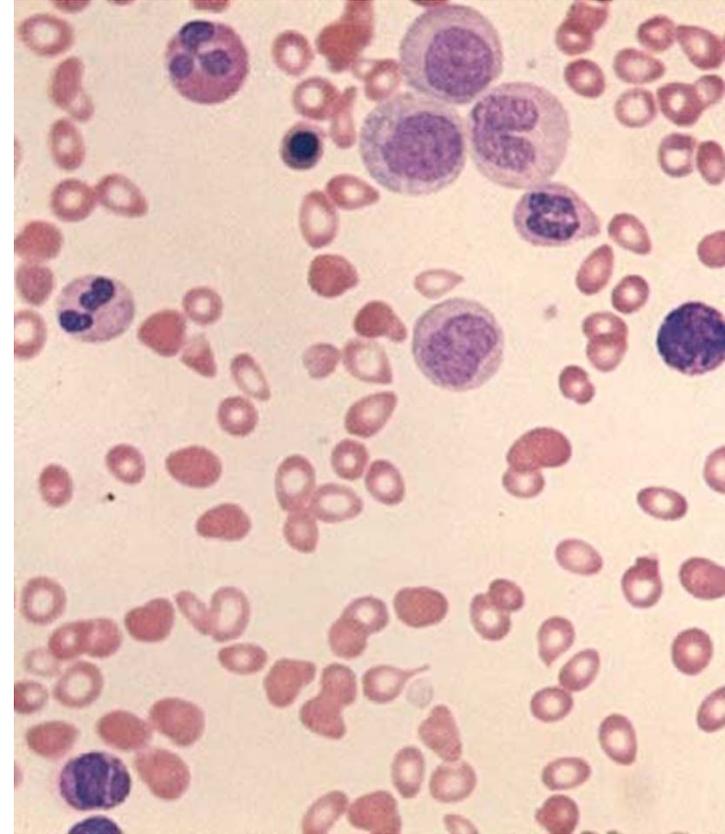
- ارتفاع الكريات البيض على حساب العدلات
- تظهر لطاخة الدم المحيطي ارتفاع الصفيحات التي يكون بعضها كبيراً جداً .
- مشعر الفوسفاتاز القلوية ضمن الكريات البيض طبيعي أو مرتفع.



# تليف النقي البدئي

## Idiopathic Myelofibrosis

- هو اضطراب وحيد النسيلة لطلائع الخلايا المكونة للدم غير معروف السبب ويتميز بحدوث مايلي:
- تليف نقي العظم: حؤول نقواني مع تكون الدم خارج نقي العظم، وضخامة الطحال.



# المظاهر السريرية

- لا توجد علامات أو أعراض سريرية خاصة بتليف النقي البدئي. وإن معظم المرضى غير عرضيين عند التشخيص ويتم اكتشاف المرض غالباً خلال ضخامة الطحال أو تعداد دم غير طبيعي خلال فحص روتيني.
- يمكن أن يراجعوا بأعراض بنيوية كنقص الوزن والتعرق الليلي والحمى وأعراض أخرى يمكن ان يراجع بها المريض تتضمن الألم الطحالي أو الاعراض الناجمة عن فقر الدم كالتعب وضيق النفس والخفقان. العلامات تتضمن الضخامة الكبدية الطحالية ( تقريباً كل الحالات ) والشحوب

# مخبريا

- فقر الدم عادة خفيفاً في البدء وهو شيء أساسي في التشخيص ارتفاع LDH
- ارتفاع تعداد البيض
- الفوسفاتاز القلوية للكريات البيض ALP يمكن أن تكون منخفضة، طبيعية أو مرتفعة.
- قد يكون من الصعب الحصول على بزل النقي بسبب التليف
- تظهر لطاخة الدم المحيطي مظهراً مميزاً لتكون الدم خارج النقي مثل: الكريات الدمعية، الأرومات الحمر المنواة، الخلايا النقوية، سليفات النقوية، قد تشاهد كذلك الأرومات النقوية
- ايجابية الطفرة JAK2

# أسباب تليف النقي

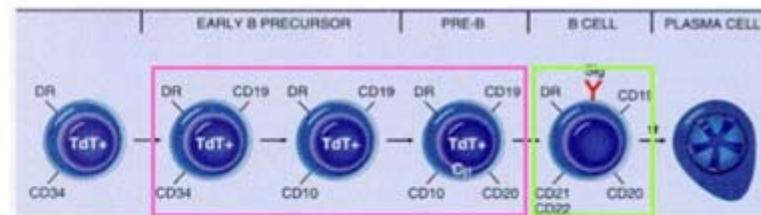
- كارسينوما انتقالية للنقي
- لمفوما. لا هودجكن وداء هودجكن
- الابيضاض بالخلايا المشعرة
- الورم النقوي العديد
- الابيضاض النقوي المزمن
- احمرار الدم الحقيقي
- تليف النقي البدئي
- فرط الصفائح الأساسية
- الذئبة الحمامية الجهازية
- الحثل العظمي الكلوي
- فرط نشاط جارات الدرق

# Characterization of individual MPNs

Disease	Hct	Leuko cytes	Throm ocytes	Spleno megaly	LAP Index	Marrow Fibrosis	Ph Chrom	V617F JAK-2
CML	n/↓	↑↑↑	↑/n/↓	+++	↓	n/+	+++	-
PV	↑↑↑	↑	↑	+	↑↑	+	-	+++
ET	n	n/↑	↑↑↑	+	n/↑	±	-	+
CIMF	↓	↑/n/↓	↑/n/↓	+++	↑	↑↑↑	-	+

## B-Lineage Lymphopoiesis

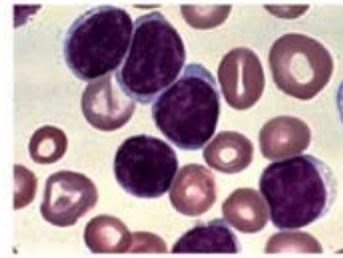
Morphology / Immunophenotyping / Molecular Studies



"Blasts"



"Mature" Lymphocytes



الابيضاض اللمفاوي المزمن Chronic lymphocytic leukemia

CLL

اضطراب تنسوي لمفاوي ، ينشأ في ٩٥% على

حساب الخلايا البائية

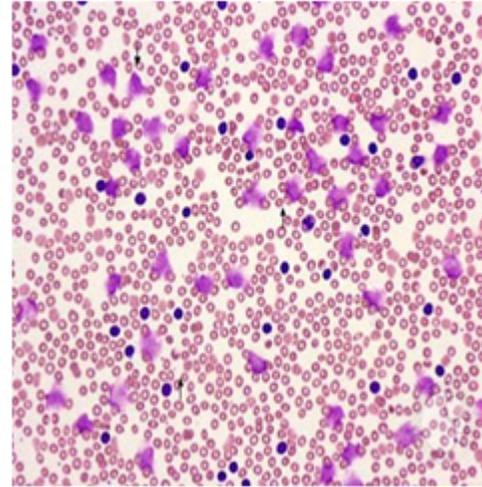
متوسط العمر ٦٠ سنة

## الأعراض والعلامات السريرية

- يكتشف صدفة في ٢٥% من الحالات
- أغلب المرضى يراجعون بضخامة عقدية تتميز أنها ثنائية الجانب وغير مؤلمة
- الضخامة الطحالية والكبدية
- وهن عام وفقد شهية ونقص وزن
- اضطراب مناعي ( فقر دم انحلاي مناعي أو نقص صفيحات مناعي )

## الموجودات المخبرية

- زيادة العدد المطلق للمفاويات أكثر من 5,000/م<sup>3</sup>
- نقص العدلات، فقر الدم، والصفائح الدموية في الحالات المتقدمة
- نقص الغلوبولينات المناعية
- لطاخة الدم المحيطي



- - بزل نقي العظام يظهر زيادة نسبة اللمفاويات أكثر من ٣٠%.
- - خزعة النقي: يأخذ الارتشاح اللمفي أحد الأشكال التالية:
- - خلالي ٣٣% من الحالات.
- - عقيدي ١٠%.
- - مختلط عقيدي – خلالي ٢٥%.
- - منتشر ٢٥%.

## التنميط المناعي: Immunologic Studies

- ايجابية واضحة لـ CD5, 19, 20, 23, 27 و CD52.
- بينما نجد ايجابية متغيرة لـ CD 38 وخفيفة لـ CD22،
- في حين يكون سلبياً CD10, 107, CD 79b

## التغيرات الصبغية Chromosomal changes

- 
- قد نجد تثلث في الصبغي ١٣، ١٢، ٦، أو تبديلاً الصبغياً (١٤:١١) و(١٤:١٨)، وبالإضافة إلى طفرة على مستوى المورثة P53

## التصنيف السريري : Clinical Staging

- تصنيف Rai
- 1- المرحلة ٠ . زيادة لمفاويات فقط.
- ٢- المرحلة . ازيادة للمفاويات + ضخامات عقديية.
- ٣- المرحلة ازيادة للمفاويات + ضخامة طحالية و/أو كبدية مع أو بدون ضخامات عقديية.
- ٤- المرحلة III ازيادة لمفاويات مع فقر دم أقل من ١١ Hb = g/l
- 1- المرحلة IV ازيادة لمفاويات مع نقص صفيحات مع أو بدون فقر دم وضخامات عقديية.

## استطابات المعالجة.

- ١- ترقفي قصور النقي.
- ٢- الضخامة العقديّة أكثر من 10cm.
- 3- الضخامة الطحالية أكثر من 6cm تحت الحافة الضلعية.
- ٤- زيادة مترقية بالمفاويات أكثر من ٥٠% خلال شهرين أو تضاعف العدد خلال ٦ أشهر.
- ٥- وجود أعراض جهازية عامة (فقد وزن أكثر من ١٠% خلال ٦ أشهر حرارة أكثر من ٣٨م لمدة أسبوعين ، الوهن الشديد).
- ٦- نقص عناصر الدم المناعي المنشأ.
- وفي حال غياب ماسبق يمكن أن نكتفي بالمراقبة الدورية.

## المعالجة: Treatment

- - المعالجة وحيدة العقار.
- أ- الستيروئيدات Glucocorticoids
- ب - Chlorambucil (Leukeran)
- - Cyclophosphamide
- -ال- Fludarabine (Fludara)
- II -المعالجة المركبة: Combination Chemotherapy
- - Chlorambucil + prednisolon
- - Fludarabine + cyclophosphamide
- CVP-
- CHOP-
- III - المعالجة باستخدام الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal antibodies مثل
- • Rituximab ( anti CD20)
- • ويفضل استخدامه مع الجرعات الكيماوية كـ CVP
- • Campath ( anti CD52 )

- -استئصال الطحال: الاستطباب الوحيد له وجود فرط نشاط طحال غير مسيطر عليه
- - التشعيع قد نلجأ له بشكل موضعي لتخفيف الأعراض الانضغاطية الناجمة عن الضخامة
- - زرع النقي SCT أو BMT الخيفي أو الذلكتي

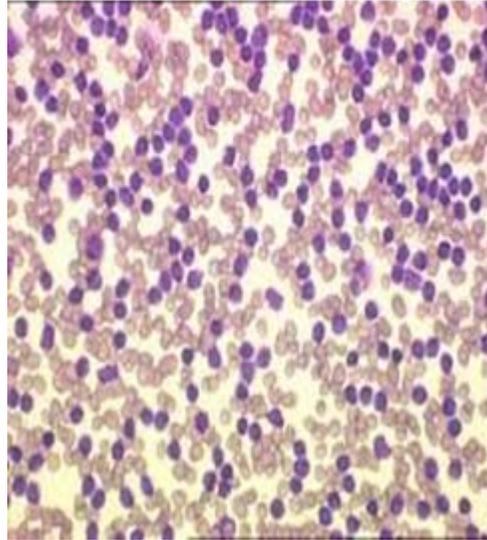
## اختلاطات الابيضاض اللمفاوي المزمن :

- - الانتانات
- - اختلاطات مناعية - فقر دم مناعي ذاتي
- - نقص صفيحات مناعي ذاتي
- - تطور ورم جديد مثل ميلانوما، ساركوما، ورم نقوي عديد وأورام الرئة. (تناذر رختر)

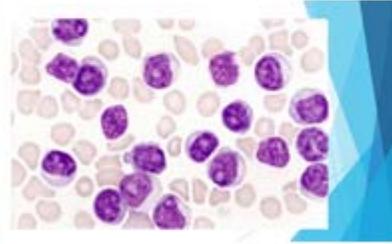
## الابيضاض بسليفات اللمفاويات البائية B - Prolymphocytic leukemia

- هو شكل سريري شكلي من الابيضاض اللمفاوي المزمن، غالباً ما يصيب الأعمار فوق ٧٠ سنة. وهو يعتبر كابيضاض تحت حاد ولكن يشكل أقل من ١٠% من CLL.
- 55% من الخلايا اللمفاوية الجائلة في الدم هي سليفات لمفية Prolymphocyt وهي خلايا أكبر من الخلايا المشاهدة في الـ CLL وتحتوي بقايا نوية. ٦٠% من المرضى لديهم اضطراب صبغي ١٤ q وطفرة في P53.

لمفاوي مزمن



الايبيضاض بسليقات اللمفاويات الياتية



## الموجودات السريرية Clinical presentation

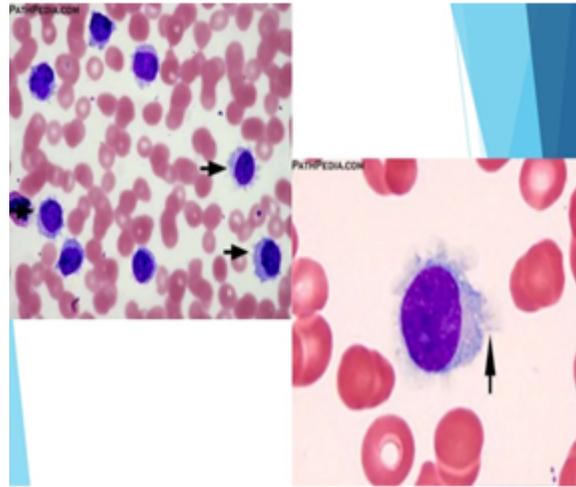
- • وهن، ضعف، فقد وزن.
- • الميل للنزوف.
- • في ثلثي الحالات لديهم ضخامة طحالية عرطلة.
- • الضخامات العقدية من المظاهر غير الاعتيادية .
- • قد نجد ارتشاحات سحائية ، رئوية وغيرها في حالات قليلة.

## الابيضاض بالخلايا المشعرة Hairy Cell Leukemia

خبثاءة دموية على حساب الخلايا اللمفاوية البائية تتطور في النقي والطحال ومرتاففة مع وجود تليف نقي ثانوي وغالباً نقص شامل بعناصر الدم.

- إيجابية لكافة مولدات الضد البائية مع إيجابية نوعية لكل من CD11c , CD25 , CD103 تشكل الـ 2 % HCL من كافة الابيضاضات، متوسط عمر الإصابة هو ٥٢ سنة ( ٨٠ % منهم ذكور ).

## الخلايا المشعرة



- تتميز هذه الخلايا بوجود استطالات هيولية،

## الموجودات السريرية

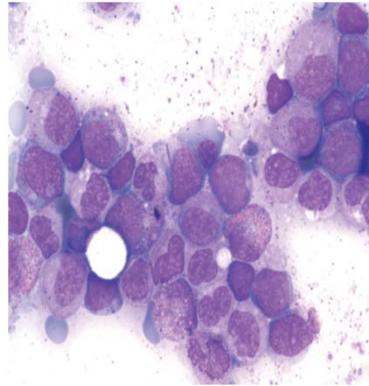
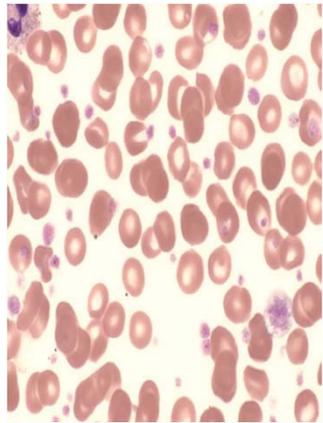
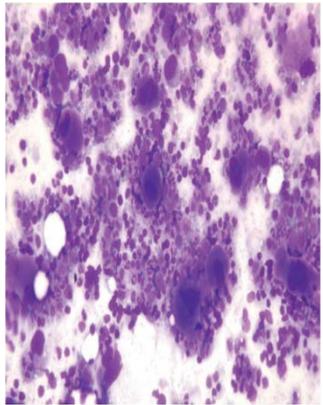
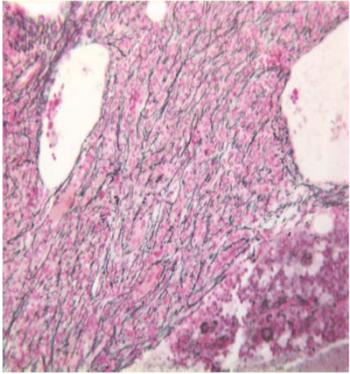
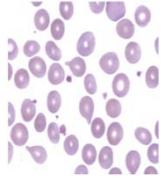
- حس ثقل وانزعاج في المراق الأيسر ناجم عن الضخامة الطحالية العرطلة في ٥٠% من الحالات .
- أعراض عامة
- - وهن - تعب - فقد وزن ( ٢٥% ) .
- - نزوف وانتانات ( ٢٥% ) .
- - انحلالات عظمية مؤلمة ( ٣% ) .
- - تشاهد الضخامة الطحالية العرطلة في ٩٠% من الحالات أما الضخامة الكبدية فهي أقل مشاهدة والضحامات العقدية نادرة

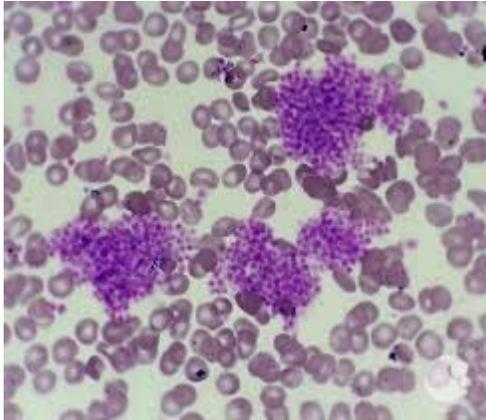
## الموجودات المخبرية

- • نقص شامل في عناصر الدم
- • زيادة في الغلوبولينات المناعية والتي قد تكون وحيدة النسيلة أحياناً.
- • يكون بزل النقي جافاً غالباً.
- • خزعة النقي تبدي ارتشاحاً جريبياً أو منتشراً للخلايا اللمفاوية المهدبة والتي تظهر ايجابية – Tartarate Resistant acid phosphatase الفوسفاتاز الحامضة المقاومة للطرترات ( TRAP )

## المعالجة: Treatment

- -قديمياً اعتبر استئصال الطحال هو العلاج الأساسي للمرض . وحالياً يعتبر علاجاً غير شافٍ ويستطب فقط في حالة ترقى قصور النقي وكثرة ترافقه مع الانتانات والنزوف بما يحيق تطبيق العلاج الكيماوي و الضخامة الطحالية المؤلمة.
- الأدوية:
- - Chlorodeoxyadenosine ( 2-CDA) (Letac) -2 = Cladribine
- - معدل الاستجابة الكاملة ( ٧٥% ) ولفترة طويلة . وهو المعالجة المنتخبة
- - Deoxycoformycin ( Pentostatin)
- - متنبط للاديتوزين دي اميناز ، يعطى للمعدين على العلاج السابق، ومعدل الاستجابة ٥٠% .
- - Alpha Interferon ( Intron – A )
- - Fludarabn -معدل الاستجابة الكاملة منخفض.





## الابيضاض اللمفاوي المزمن Chronic lymphocytic leukemia (CLL)

الابيضاض اللمفاوي المزمن واحد من الاضطرابات التنشؤية اللمفية، ينشأ في 95% من الحالات على حساب الخلايا اللمفاوية البائية يتصف بتراكم اللمفاويات الناضجة صغيرة الحجم في الدم ونقي العظم والأنسجة اللمفاوية، يصيب الأعمار المتقدمة، متوسط عمر الإصابة 60 سنة ويصيب الرجال أكثر من النساء

### الأعراض والعلامات السريرية Clinical presentation

يتميز السير بالبطئ والحدوث التدريجي بدون أن يترافق بألم أو أعراض أخرى تدفع المريض لمراجعة الطبيب ففي حين يمكن أن يكتشف صدفة في 25% من الحالات أثناء المراجعة لشكايات أخرى فإنه يمكن أن يكتشف أول مرة في مراحل متقدمة من المرض

### الاعراض والعلامات السريرية

25% من الحالات تكشف صدفة

- أغلب المرضى يراجعون بضخامات عقدية ثنائية الجانب غير مؤلمة
- ضخامة طحالية كبدية
- اضطراب مناعي : انحلال دم مناعي ، نقص صفيحات مناعي ويمكن ، أن يحدث نقص حمر معزول مناعي المنشأ ونقص محببات مناعي
- لأعراض قصور النقي
- نقص مناعي بنقص الغلوبولينات المناعية وانتانات الجيوب والطرق التنفسية خاصة بالعضويات ذات المحفظة
- التعرق الليلي والحمى ونقص الوزن غير شائعة ولكن يمكن أن تحدث

### الموجودات المخبرية Laboratory Features

- زيادة العدد المطلق لللمفاويات أكثر من 5,000/م<sup>3</sup>
- لطاخة الدم المحيطية تبدي زيادة اللمفاويات وهي وحيدة النسيلة ناضجة تشبه اللمفاويات الطبيعية من الناحية الشكلية مع وجود خلايا اشباح Smudge cell .
- نقص العدلات، فقر الدم، الصفيحات الدموية في الحالات المتقدمة من المرض بآلية الإرتشاح أو آلية مناعية

- نقص الغلوبولينات المناعية في 75% من الحالات، وهذا ما يؤهب لحدوث الانتانات ( السل ، المبيضات ، ذوات الرئة ) إلى جانب نقص العدلات.
- ايجابية تفاعل كومبس المباشر
- بزل نقي العظام يظهر زيادة نسبة اللمفاويات أكثر من 30%.

### التنميط المناعي: Immunologic Studies

الخلايا التي تشكل هذا الداء تحمل علامات الخلايا البائية CD19,CD20 وهي أيضا تحمل CD23 وتكون سلبية CD10 ، ولكن تحمل علامات الخلايا التائية CD5 وتحمل بشكل ضعيف IgM السطحي

- التغيرات الصبغية Chromosomal changes

قد نجد تثلث في الصبغي 13، 12، 6، أو تبادلاً الصبغياً (11:14) و (14:18)، وبالإضافة إلى طفرة على مستوى المورثة P53 التالي لخبث في الصبغي 17

### التصنيف السريري: Clinical Staging

#### تصنيف Rai

- 1- المرحلة 0 زيادة لمفاويات فقط.
- 2- المرحلة I زيادة اللمفاويات + ضخامات عقدية.
- 3- المرحلة II زيادة اللمفاويات + ضخامة طحالية و/أو كبدية مع أو بدون ضخامات عقدية.
- 4- المرحلة III زيادة لمفاويات مع فقر دم أقل من Hb= 11g/l.
- 1- المرحلة IV زيادة لمفاويات مع نقص صفيحات مع أو بدون فقر دم وضخامات عقدية.

#### استطبابات المعالجة.

- 1- ترقي قصور النقي.
- 2- الضخامة العقدية أكثر من 10cm.
- 3- الضخامة الطحالية أكثر من 6 cm تحت الحافة الضلعية.
- 4- زيادة مترقية باللمفاويات أكثر من 50% خلال شهرين أو تضاعف العدد خلال 6 أشهر.

5- وجود أعراض جهازية عامة ( فقد وزن أكثر من 10% خلال 6 أشهر حرارة أكثر من 38م لمدة أسبوعين ، الوهن الشديد ).

6- نقص عناصر الدم المناعي المنشأ.  
وفي حال غياب ماسبق يمكن أن نكتفي بالمراقبة الدورية.

### المعالجة: Treatment

I – المعالجة وحيدة العقار .

أ- الستيروئيدات Glucocorticoids

ب - Chlorambucil ( Leukeran)

– Cyclophosphamide

– الـ Fludarabine ( Fludara)

II -المعالجة المركبة: Combination Chemotherapy

- Chlorambucil + prednisolon

- Fludarabine + cyclophosphamide

- CVP-

- CHOP-

III – المعالجة باستخدام الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal antibodies مثل

• Rituximab ( anti CD20 )

ويفضل استخدامه مع الجرعات الكيماوية كـ CVP

• Campath ( anti CD52 )

IV- استئصال الطحال: الاستطباب الوحيد له وجود فرط نشاط طحال غير مسيطر عليه

V- التشعيع قد نلجأ له بشكل موضعي لتخفيف الأعراض الانضغاطية الناجمة عن

الضخامة.

VI زرع النقي SCT أو BMT الخيفي أو الذلكتي.

اختلاطات الابيضاض اللمفاوي المزمن :

– الانتانات

– اختلاطات مناعية – فقر دم مناعي ذاتي

– نقص صفيحات مناعي ذاتي

– تطور ورم جديد مثل ميلانوما، ساركوما، ورم نقوي عديد وأورام الرئة. ( تتأخر رختر)

الابيضاض بسليفات اللمفاويات البائية

**B - Prolymphocytic leukemia**

هو شكل سريري شكلي من الالبيضاى اللمفاوى المزمن، غالباً ما يصيب الأعمار فوق 70 سنة. وهو يعتبر كالببضاى تحت حاد ولكن يشكّل أقل من 10% من CLL .  
- 55% من الخلايا اللمفاوية الجائلة فى الدم هى سللفات لمفية Polymphocyt وهى خلايا أكبر من الخلايا المشاهدة فى الـ CLL وتحوى بقايا نوية. غير معروف الآلية. 60% من المرضى لدهم اضطراب صبغى 14q وطفرة فى P53.

### الموجودات السريرية Clinical presentation

- وهن، ضعف، فقد وزن.
- فى ثلثى الحالات لدهم ضخامة طحالية عرطلة.
- الضخامات العقدية من المظاهر غير الاعتيادية .

### الموجودات المخبرية Laboratory Features

- فقر دم سوى الحجم والصباغ .  $Hb < 11g / dl$
- نقص صففحات دموية  $> 100,000/ml$  .
- اللمفاويات  $< 100,000 /ml$  فى 75% من الحالات .
- نقص الغلوبولففات المناعية، وفى ثلث الحالات قد نجد اعتلالاً غامياً وحفد النسيلة.
- الالببضاى بالسلففات اللمفاوية PLL إجابى لمولدات الضد الخاصة باللمفاوية البائية مع مستوى عال من الـ CD22 و CD79b، ومستوى متغاير للـ CD5 ( 50% ايجابية CD5 ) ، CD 23 يكون غائب عموماً

### المعالجة Treatment

- لفس لعلاج PLL خصوصية عن مرضى الالببضاى اللمفى المزمن CLL.
- معدل الاستجابة منخفض وإن حصلت الاستجابة فهى لفترة قصيرة .
- وسطى الحياة فى الـ B- pLL ثلاث سنوات فقط، بفنما فى النمط التائى أقل وهو بحدود سبعة أشهر .

### الالببضاى بالخلايا المشعرة Hairy Cell Leukemia (HCL)

خبائة دموية على حساب الخلايا اللمفاوية البائية تتطور فى النقى والطحال ومرتافقة مع وجود تلف نقى ثانوى وغالباً نقص شامل بعناصر الدم. متوسط عمر الإصابة هو 52 سنة ( 80 % منهم ذكور ).

تتميز هذه الخلايا بوجود استطلاات هيولية، إيجابية لكافة مولدات الضد البائية مع إيجابية نوعية لكل من CD103 , CD25 , CD11c، تشكل الـ HCL % 2 من كافة الابيضاضات،

### الموجودات السريرية : Clinical Presentation

حس ثقل وانزعاج في المراق الأيسر ناجم عن الضخامة الطحالية التي يمكن أن تكون عرطلة أما الضخامة الكبدية فهي أقل مشاهدة الضخامات العقدية نادرة

### الموجودات المخبرية Laboratory Features

- نقص شامل في عناصر الدم
- زيادة في الغلوبولينات المناعية والتي قد تكون وحيدة النسيلة أحياناً.
- يكون بزل النقي جافاً غالباً.
- خزعة النقي تبدي ارتشاحاً جريبياً أو منتشراً للخلايا للمفاوية المهدبة والتي تظهر ايجابية Tartarate – Resistant acid phosphatase الفوسفاتاز الحامضة المقاومة للطرطرات ( TRAP ).

### المعالجة: Treatment

- قديماً اعتبر استئصال الطحال هو العلاج الأساسي للمرض . وحالياً يعتبر علاجاً غير شاف ويستطب فقط في حالة ترقي قصور النقي وكثرة ترافقه مع الانتانات والنزوف بما يعيق تطبيق العلاج الكيماوي و الضخامة الطحالية المؤلمة.

### الأدوية:

1- Cladribine = 2- Chlorodeoxyadenosine ( 2-CDA) (Letac)

معدل الاستجابة الكاملة ( 75% ) ولفترة طويلة. وهو المعالجة المنتخبة

2- Deoxycoformycin ( Pentostatin )

متنبط للادينوزين دي اميناز ، يعطى للمعدين على العلاج السابق، ومعدل الاستجابة %50.

3- Alpha Interferon ( Intron – A )

3-Fludarabin: معدل الاستجابة الكاملة منخفض.

داء والدنستروم

Waldenstrom macroglobulinaemia

هو نوع من اللمفومات التي تنشأ على حساب الخلايا للمفاوية-البلاسمية

Lymphoplasmacytoid، وعلى الأغلب يكون المرضى ذكوراً ومن المتقدمين في السن،

ويراجعون بضخامات عقدية محيطية وعلامات مرضية ناجمة عن ارتشاح النقي، ويرتفع في هذا المرض نظير البروتين IgM عادة، وهو المسؤول عن أعراض فرط اللزوجة.

#### المظاهر السريرية Clinical features:

- أعراض ناجمة عن فرط اللزوجة كالصداع واضطراب الرؤية.
- وهن عام ونقص وزن.
- ضخامة عقد لمفية.
- ضخامة طحالية
- أعراض فقر الدم.
- ميل للنزف.

#### الاستقصاءات Investigations:

- تعداد الدم: الخضاب طبيعي أو منخفض وتعداد الكريات البيض طبيعي أو منخفض والصفائح طبيعية أو منخفضة.
- سرعة التثقل: عادة مرتفعة.
- اللطاخة المحيطية: تظهر حادثة الرصيص.
- بزل النقي: ارتشاح النقي بالخلايا اللمفية الشبيهة بالبلاسمية.
- رحلان البروتينات: وجود نظير البروتين IgM بتركيز أكثر من 20 غ/ل.

#### المعالجة Treatment:

إن العوامل المؤكدة هي الخيار العلاجي الأول، وتتضمن أساليب العلاج المكثف لدى المرضى الأصغر سناً الدوكسوروبيسين، ولكن على الرغم من حدوث استجابة مهمة في البدء إلا أنّ النكس حتمي، وقد تفيد فصادة البلازما لدى وجود فرط لزوجة الدم، وتتجم الوفاة عن ارتشاح النقي والخمج.

#### الورم النقوي العديد Multiple Myeloma

التعريف: هو تكاثر خبيث وحيد النسيلة للخلايا البلاسمية  
الأسباب:

الأسباب الأكيدة لهذا المرض غير معروفة، لكن الأشعة الذرية، لدى الفلاحين وعمال الخشب والجلود الذين يتعرضون لمشتقات البترول.

نسبة الحدوث:

تبلغ نسبة الحدوث حوالي 4 لكل 100000 سنوياً، بشكل متساوٍ تقريباً في كل أنحاء العالم. يصاب السود أكثر بمرتين من البيض، والرجال أكثر قليلاً من النساء.

## الأعراض:

- الألم العظمي: أكثر الأعراض شيوعاً ويشاهد لدى 70% من المرضى، ويتوضع غالباً في الظهر والأضلاع ويزداد بالحركة. وقد يشير الألم الموضع الثابت إلى كسر مرضي. تنتج الآفات العظمية عن تكاثر الخلايا الورمية بالإضافة إلى تفعيل الخلايا الكاسرة للعظم Osteoclast بواسطة العديد من السيتوكينات، وهذا يؤدي إلى آفات عظمية دون تفعيل بانيات العظم Osteoblast.

يتحرك الكلس من العظام نتيجة لتلك الآفات ويؤدي إلى ارتفاع كلس الدم و ينجم عنه اختلالات حادة ومزمنة.

- العرض الثاني في الورم النقوي العديد هو نقص المناعة وكثرة حدوث الإنتانات خاصة ذوات الرئة والتهاب الحويضة والكلية. وأكثر العوامل الممرضة مصادفة هي العقديات الرئوية، والعنقوديات والكلابسيلا والكولونيات. يعزى نقص المناعة إلى نقص عيار الغاما غلوبولين الطبيعي، وإلى اضطراب وظيفة المحببات والمتممة.

- القصور الكلوي: يصادف لدى 25% من المرضى، وهناك العديد من الآليات التي تساهم في أذية الكلية مثل فرط الكلس، الداء النشواني، فرط حمض البول، الإنتان، غزو الكليتين مباشرة بالخلايا الورمية وتخرب الأنابيب الكلوية بالسلاسل الخفيفة.

- الاضطرابات الدموية: أهمها فقر الدم بسبب استعمار النقي بالخلايا الورمية في حال كون البروتينات الشاذة غلوبولينات قرية Cryoglobulin يمكن مشاهدة ظاهرة رينو. أما فرط لزوجة الدم فيمكن أن تؤدي إلى الصداع والتعب وتشوش الرؤية واعتلال الشبكية. الأعراض العصبية: يؤدي فرط الكلس إلى ضعف عضلي وكآبة وتخليط ذهني. يمكن أن تحدث متلازمة نفق الرسغ بسبب ترسب المادة النشوانية بالأعصاب المحيطية. وقد تؤدي أذية عظام العمود الفقري إلى انضغاط النخاع الشوكي وما ينجم عنه من أعراض عصبية. المعايير التشخيصية لاعتلال البروتينات وحيد النسيلة غير المحدد MGUS:

(Monoclonal gammopathy of undetermined significance)

- 1- وجود البارابروتين أقل من 30 غ/دس
- 2- خلايا بلازمية في نقي العظم أقل من 10% آخر
- 3- عدم وجود اضطراب لمفاوي تكاثري على حساب B
- 4- عدم وجود قصور عضوي بسبب المرض نفسه

المعايير التشخيصية للورم النقوي المتعدد MM:

(Multiple myeloma)

- 1- بروتين وحيد النسيلة في المصل أو البول / لحدود دنيا/

2- خلايا بلازمية وحيدة النسيلة ( لا يوجد مستوى أدنى)

3- قصور عضو أو أكثر بسبب الورم النقوي المتعدد

الورم النقوي المتعدد الحدي SMM:

(Smoldering multiple myeloma)

1- وجود بارابروتين <30غ/دل. و/أو خلايا بلازمية في نقي العظم أكثر من 10%

2- لا يوجد اضطراب لمفي تكاثري

3- لا قصور لأي عضو بسبب الورم نفسه: آفات حالة عظمية - فقر دم - قصور كلية -

ارتفاع كلس الدم.

الاستقصاءات Investigations:

● تعداد الدم الكامل: يكون تعداد الكريات البيض وتعداد الصفيحات وقيم الخضاب ضمن الحدود الطبيعية أو منخفضة.

● سرعة التثقل: مرتفعة دوماً لدى أغلب المرضى.

● اللطاخة المحيطية: قد تظهر وجود حادثة الرصيص الناجمة عن وجود نظائر البروتين.

● كالسيوم الدم: طبيعي أو مرتفع.

● الفوسفوتاز القلوية المصلية: طبيعية عادة.

● البروتين الكلي: طبيعي أو مرتفع.

● ألبومين المصل: طبيعي أو منخفض.

\* عيار بيتا ميكروغلوبولين ويكون عادة مرتفعاً ويتعلق الإنذار بمدى ارتفاع بيتا ميكروغلوبولين ومستوى الألبومين في الدم.

● رحلان البروتينات الكهربائي: بيدي شريطاً وحيد النسيلة مميز الشكل.

● حمض البول: طبيعي أو مرتفع، ارتفاع الكرياتين وحمض البول شائع.

● الدراسة الهيكلية الشعاعية: قد تظهر بضعاً انحلالية مميزة أسهل ما ترى في صورة الجمجمة.

● جمع بول 24 ساعة: يساعد في تقييم إطرار السلاسل الخفيفة.

● بزل نقي العظم: يظهر ارتشاحاً مميزاً بالبلازميات.

\* عيار الغلوبولينات المناعية: IgG , IgA , IgD , E

الإنذار Prognosis:

يشير جود فقر الدم والقصور الكلوي عند التشخيص إلى إنذار سيئ جداً، وتحدث الوفاة لدى

50% من أولئك المصابين خلال تسعة أشهر، وقد خفف تيسر التحال الدموي من تأثيرات

القصور الكلوي، وأضحى متوسط البقيا على قيد الحياة لدى أولئك المرضى قرابة سنتين بعد

التشخيص.

## المعالجة Treatment:

### تدابير عامة

يجب تصحيح فقر الدم ومعالجة الأحماج، ويمكن تخفيف الألم العظمي بالمعالجة الشعاعية بسرعة، وتجري الوقاية من الكسور المرضية عبر إجراءات الجراحة العظمية التي تهدف إلى تخفيف الآفات العظمية الانحلالية المشاهدة بالدراسة الهيكلية، وتتطلب الأذية الكلوية الناجمة عن فرط كلس الدم عناية سريعة، وقد يتطلب الأمر خضوع المرضى مدة طويلة للتحال الدموي أو الصفاقي (البريتواني).

يعالج فرط كلس الدم المشاهد في سياق النقيوم تقليدياً بالإماهة والكالسيتونين بالفوسفونات الثنائية مديد التأثير مثل باميدرونات الصوديوم أو زوليدرونك أسيد (جرعة شهرية) ، وقد تعطى الفوسفونات الثنائية مدة طويلة بهدف ضبط الإصابة العظمية، ويعالج المرضى المصابين بانضغاط نخاع شوكي ناجم عن النقيوم بالديكساميثازون ثم بالمعالجة الشعاعية للأفة المحددة بوساطة المرنان.

### التدابير النوعية:

تعطى العوامل المؤلثة مثل المليفلان أو السيكلوفوسفاميد بالمشاركة مع البردنيوزولون، وهي تحسن معدل الحياة الوسطي من ستة أشهر إلى سنتين ونصف، وتطبق معالجات حديثة تحتوي الدوكسوروبيسين (VAD)، وقد استخدمت جرعات عالية من المليفلان، ثم أتبعته بزراع نقي ذاتي لدى بعض المرضى المختارين، وجرّبت إضافة الأنترفيرون بعد المعالجة الكيماوية مع موجود مؤشرات على إطالة أمد الهدأة، إلا أن المعالجات الحديثة بالتاليدوميد وال فيلكيد Velcade قد تعطي أملاً جديداً.

### داء والدنستروم

#### Waldenstrom macroglobulinaemia

هو نوع من اللمفومات التي تنشأ على حساب الخلايا اللمفاوية-البلاسمية Lymphoplasmacytoid، وعلى الأغلب يكون المرضى ذكوراً ومن المتقدمين في السن، ويرجعون بضخامات عقدية محيطية وعلامات مرضية ناجمة عن ارتشاح النقي، ويرتفع في هذا المرض نظير البروتين Igm عادة، وهو المسؤول عن أعراض فرط اللزوجة.

#### المظاهر السريرية Clinical features:

- أعراض ناجمة عن فرط اللزوجة كالصداع واضطراب الرؤية.
- وهن عام ونقص وزن.
- ضخامة عقد لمفية.

- أعراض فقر الدم.

- ميل للنزف.

الاستقصاءات Investigations:

- تعداد الدم: الخضاب طبيعي أو منخفض وتعداد الكريات البيض طبيعي أو منخفض والصفائح طبيعية أو منخفضة.

- سرعة التثقل: عادة مرتفعة.

- اللطاخة المحيطية: تظهر حادثة الرصيص.

- بزل النقي: ارتشاح النقي بالخلايا اللمفية الشبيهة بالبلاسمية.

- رحلان البروتينات: وجود نظير البروتين IgM بتركيز أكثر من 20 غ/ل.

المعالجة Treatment:

إن العوامل المؤكدة هي الخيار العلاجي الأول، وتتضمن أساليب العلاج المكثف لدى المرضى الأصغر سناً الدوكسوروبيسين، ولكن على الرغم من حدوث استجابة مهمة في البدء إلا أن النكس حتمي، وقد تفيد فصادة البلازما لدى وجود فرط لزوجة الدم، وتتجم الوفاة عن ارتشاح النقي والضمج.

اعتلال غاما غلوبولين وحيد النسيلة غير محدد الأهمية

Monoclonal gammopathy unknwon determined (MGUS) significance

تتسم هذه بتواتر مصادفتها لدى كبار السن، وتوجد نظائر البروتين في المصل، ولكن مستواها يقلّ عن 2 غ/ل، وقد يكون المرضى لا عرضيين، وتكتشف النظائر البروتينية صدفة عند إجراء الفحوص المخبرية لأسباب أخرى.

يكون تعداد الدم طبيعياً عادة، ولا يوجد تخرب عظمي أو أذية كلوية، ولا يتطلب الأمر معالجة نوعية، ولكن لا بدّ من المراقبة لنفي التحول إلى لمفوما أو نقيوم.

لمحة عن التأثيرات السمية للأدوية المضادة للأورام

الجدول 26 العوامل المضادة للأورام

العوامل المؤكدة الكلورامبوسيل، السيكلوفوسفاميد، ميلفلان، ايفوسفاميد، بوسلفان

مضادات المستقبلات ميتوتركسات، مركبتوبورين، سيتارابين، فلودارابين، تيوغوانين

العوامل المشتقة من النباتات فينبلاستين، فينكريستين، ايتبوزايد

الصادات الحيوية الاكيتتومييسين، دونوروبيسين، دوكسوروبيسين، بليومايسين،

ميتوكانترون

هرمونات ومضادات هرمونية استروجين، بروجستيون، تاموكسيفين، ستروئيد

أدوية متفرقة مهمة سيسبلاطين، بروكاربازين، هيدروكسي يوريا، اسباراجيناز

الجدول (30) تصنيف العوامل المضادة للأورام

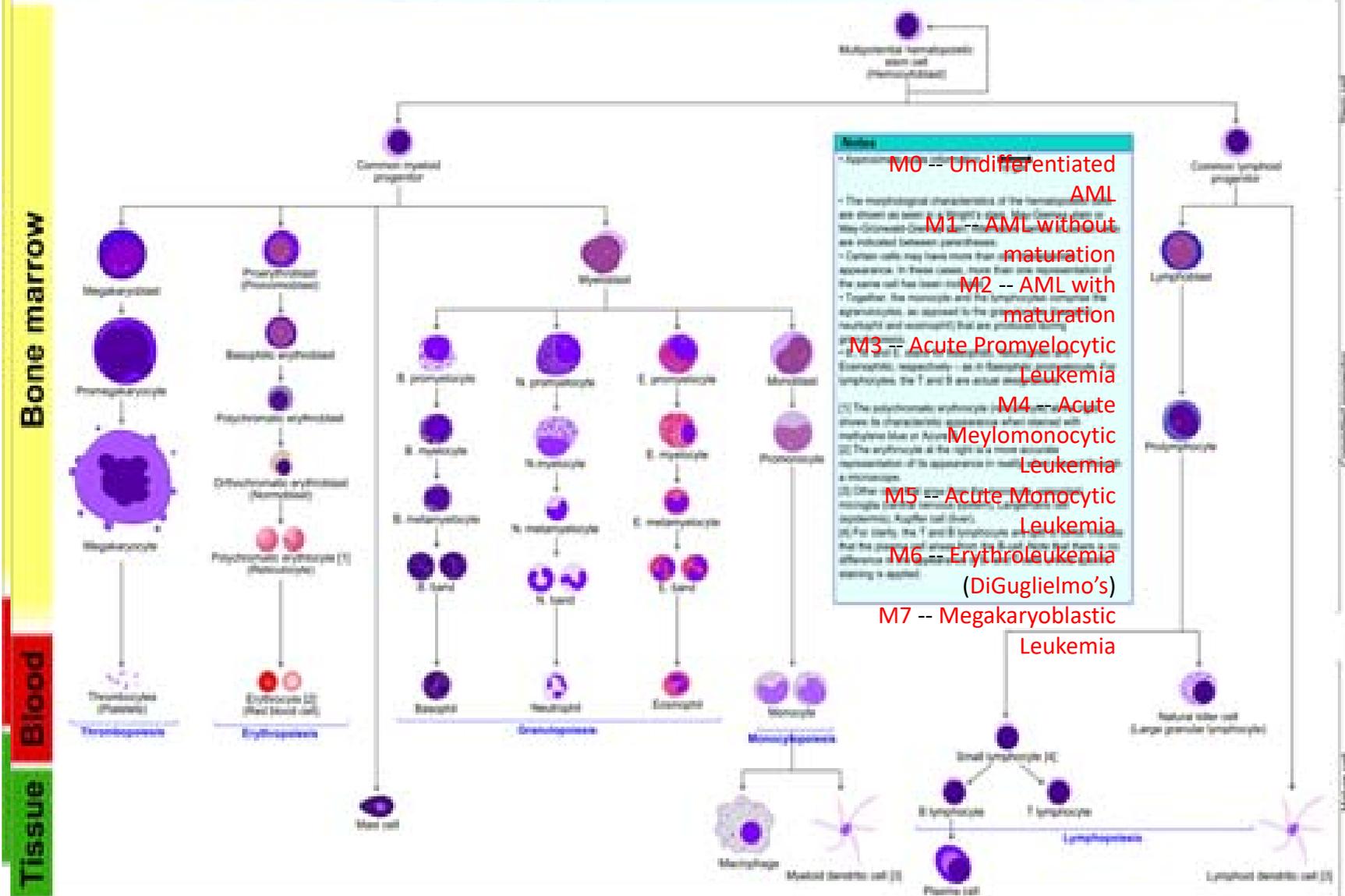
التأثيرات الجانبية لأدوية المعالجة الكيميائية :

إن التأثيرات الجانبية للأدوية المضادة للسرطان أشبه بالقصص المرعبة، وقد ولدت ذعراً في الأوساط الطبية لدى عامة الناس، بيد أن الأمر بدأ بالتحسن مع تطور المقاربات الطبية؛ فمضادات القيء الحديثة مثل مضادات 5 هيدروكسي تريبتامين (HT5) يمكنها منع أو تخفيف القيء إلى حدّ الأدنى لدى غالبية المرضى، كذلك يحدّ تطبيق عوامل النمو مثل (G-CSF) من اختلاطات تثبيط النقي بعد المعالجة بالجرعات الكيماوية، وعلى الرغم من ذلك تبقى للمعالجة الكيماوية الكثير من التأثيرات الجانبية، وأهمها:

- الغثيان والقيء: يمكن التخلص منهما بانتقاء الأدوية السرطانية واستخدام مضادات القيء الحديثة، والغثيان والإقياء مشكلتان شائعتان لدى استخدام نظائر البلاتينيوم والدوكسوروبيسين، وقد استخدمت في البداية مضادات القيء مثل الميتوكلوبراميد والدومبيريدون، ولكن مضادات السيروتونين (اندومسترون وجران ستيرون) حسنت التدبير حالياً.
- تساقط الأشعار: تحدث بعض الأدوية السامة للخلايا وليس كلّها تساقط أشعار، ويمكن لتبريد الفروة أن ينقص ضياع الأشعار المترافق مع الدوكسوروبيسين في بعض الأحيان، ويسهم انتقاء الأدوية عندما يكون ذلك ممكناً في منع حدوث تساقط الأشعار، وعلى أي حال يعود الشعر إلى النمو دائماً بعد انتهاء المعالجة الكيماوية.
- تثبيط النقي: قد تُحدث عدة أدوية سامة للخلايا تثبيطاً في السلاسل الثلاث، و يرتبط التثبيط بالجرعة المعطاة. يدبر فقر الدم ونقص الصفيحات بنقل الدم والصفائح، ولكن مع تعذر نقل الكريات البيض بنجاح يعتمد تدبير مرضى نقص الكريات البيض على تطبيق الصادات الحيوية واسعة الطيف وريدياً بسرعة لمنع حدوث الأخماج ومعالجتها، وتكون المعالجة البدئية بمركب من الجيل الثالث للسيفالورينات مثل السيفتازيديم، ويشرك في بعض الأحيان مع أمينوغليكوزيد أو بنسلين واسع الطيف، ويجب إعادة النظر في المعالجة بعد صدور نتائج الزرع الجرثومية والفحوص المخبرية، وتقلّ عوامل النمو المكوّنة للدم من مدّة نقص العدلات.
- السمية القلبية: وهو عبارة عن اختلاط نادر للمعالجة الكيماوية، ويترافق عادة مع استخدام الدوكسي روبيسين، ويرتبط بالجرعة، ويمكن الوقاية من هذا الاختلاط إلى حدّ بعيد بإبقاء الجرعة الكلية ضمن المجال الآمن.
- السمية العصبية: يكثر حدوثها مع القلويدات النباتية مضادات البلاتينيوم، وهي مرتبطة بالجرعة وعكوسة جزئياً بعد إيقاف العلاج.

- السمية الكلوية: قد تسبب مضادات البلاتينوم أذية كلوية، ويمكن الوقاية من هذه الأذية بالحفاظ على إدرار كاف أثناء المعالجة.
- \* السمية الكبدية طرف من الركودية بعد استخدام السيتوزار والثيوغوانين
- العقم: إن بعض الأدوية المضادة للسرطان ولا سيما القلويدات النباتية قد تسبب عقماً يكون في بعض الأحيان غير عكوس.
- الخباثات الثانوية: يمكن للأدوية المضادة للسرطانات أن تحدث طفرات تسبب خباثات ثانوية ولا سيما الابيضاض الحاد الذي يكون معنداً على العلاج، ويكثر حدوثه بعد إعطاء العوامل المؤلفة تحديداً.

# Hematopoiesis in humans



# FAB (1976) Classification

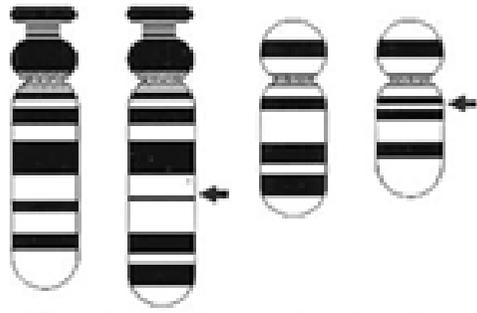
- M0 -- Undifferentiated AML •
- M1 -- AML without maturation •
- M2 -- AML with maturation •
- M3 -- Acute Promyelocytic Leukemia •
- M4 -- Acute Myelomonocytic Leukemia •
- M5 -- Acute Monocytic Leukemia •
- M6 -- Erythroleukemia (DiGuglielmo's) •
- M7 -- Megakaryoblastic Leukemia •

# FAB Classification of ALL

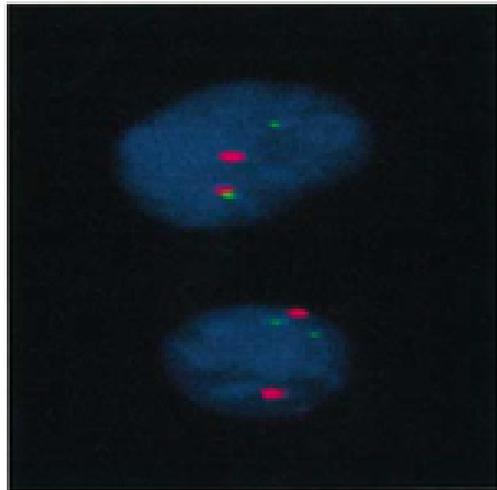
- L1: Small homogeneous blasts; mostly in children
- L2: Large heterogeneous blasts; mostly in adults
- L3: “Burkitt” large basophilic B-cell blasts with vacuoles

Aetiology	cytogenetic	Molecular studie
Chimical (benzene) Ionizing radiation Alkeling agent Immunodeficiency Viruses (HTLV1) Down, klinefelter Chromosomal breakeg disorder (Ataxia telagiectasia, bloom ,fanconi )	*hyperploidy *hypoploidy  *Inversion *Translocation *Deletion	Tumor suppressor gene(p  Proto oncogene T(9:22)  Apoptosis (pcl2)  DNA repaire enzyme

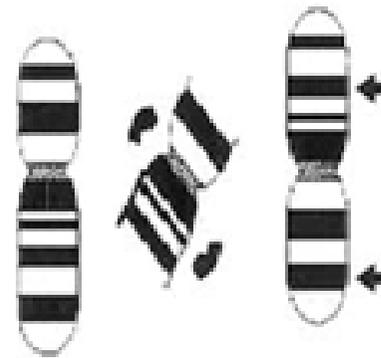
t(15;17)(q22;q12)



15 der(15) 17 der(17)



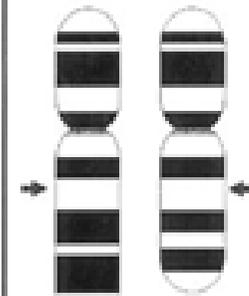
inv(16)(p13q22)



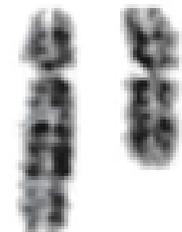
16 inv(16)

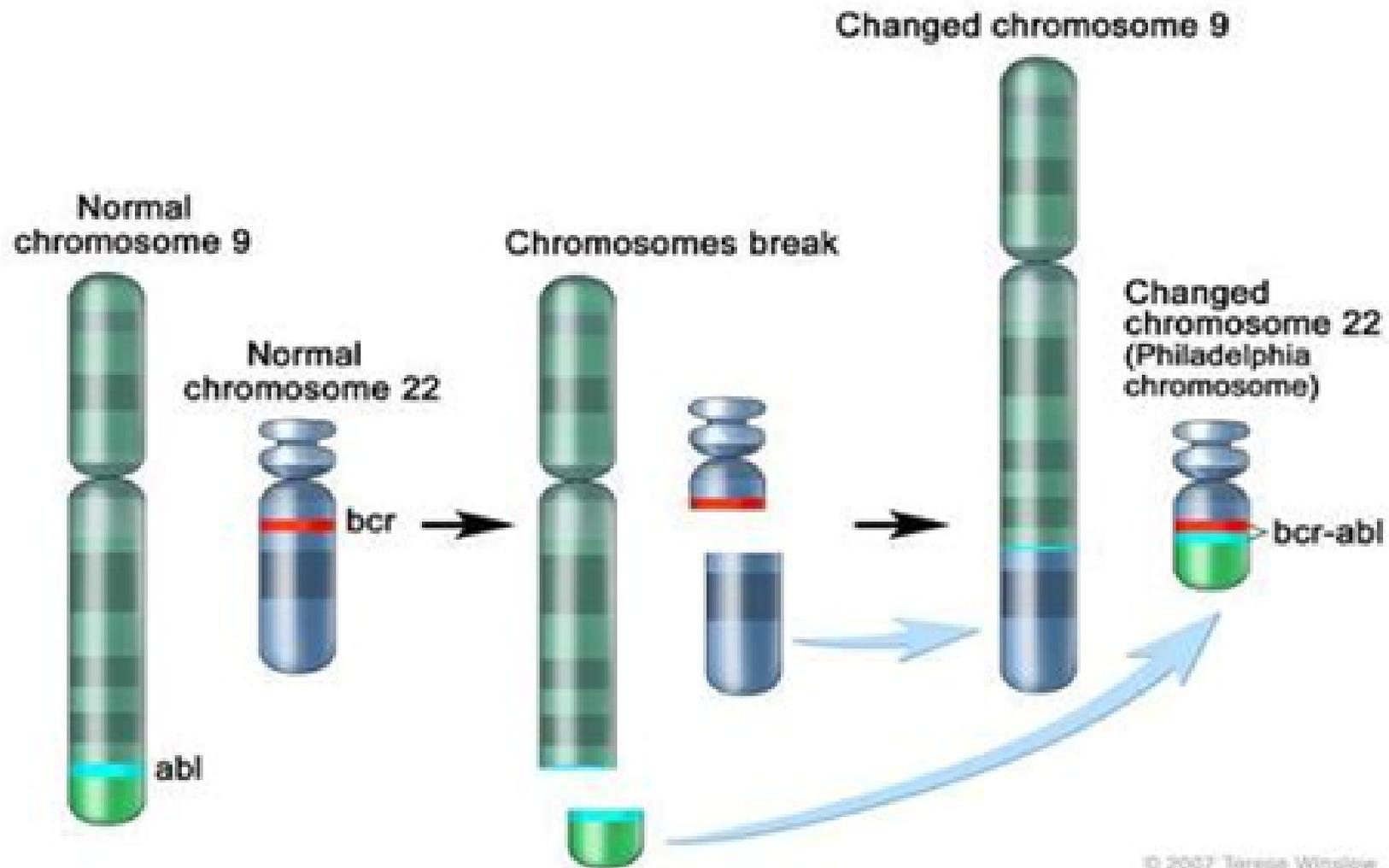


del(5)(q13 q31)



5 del(5)





# FAB vs WHO Classifications of Hematologic Neoplasm

FAB criteria

Morphology —

Cytochemistry —

• WHO criteria

Morphology —

Immunophenotyping —

Genetic features —

Karyotyping •

Molecular testing •

Clinical features —

# المظاهر السريرية: متشابهة في ابيضاض الدم اللمفاوي والنقوي

- مظاهر فشل النقي :
- الإنتان والترفع الحروري : نتيجة غياب الكريات المؤهلة  
مناعيا
- فقر الدم : شحوب وزلة وسرعة تعب لنقص تكوين الكريات  
الحمراء
- الميل للنزف والفرفريات والنمشات والكدمات نتيجة نقص  
الصفائح

# المظاهر السريرية مظاهر ارتشاح الأرومات في الأنسجة

- ضخامة الكبد والطحال والعقد اللمفاوية
- ألم عظمي
- إصابة الجهاز العصبي ( صداع ،نوب بؤرية ، تشوش رؤيا . ، إصابة الأعصاب القحفية ، ....) وإصابة هذا الجهاز يمكن أن تكون مسؤولة عن النكس لوجود حاجز يمنع وصول المعالجة الكيماوية ، وبنفس الآلية يحدث النكس في الخصية
- القلب : اعتلال عضلة قلبية
- قصور كلوي

# المظاهر السريرية

- اعراض ارتفاع تعداد البيض : زلة تنفسية وتشوش رؤيا و أعراض عصبية ويعالج بفصل الكريات البيض
- التأثيرات الإستقلابية : وهي تزداد بالمعالجة / لذلك يجب الوقاية منها حيث يزداد حمض البول ويزداد الفوسفور مما يؤدي لنقص الكالسيوم والمغنيزيوم

## الإستقصاءات :

- ١- تعداد الدم الكامل :حيث تعداد الصفيحات والكريات الحمر ناقص في حين تزداد الكريات البيض ولكن زيادها ليست القاعدة حيث يمكن أن تكون طبيعية أو أقل من الحد الطبيعي ، يشكل تعداد البيض العالي أكثر من ٥٠٠٠٠ علامة انذارية سيئة
  - ٢- لطاخة الدم المحيطي والتي تميز وجود الأرومات في الدم المحيطي
  - ٣- بزل نقي العظم حيث تكون الأرومات أكثر من ٢٠% من مجمل خلايا النقي
- \*في الحالة الطبيعية لا يوجد أرومات في الدم المحيطي ، أما في النقي فتكون الأرومات أقل من ٥% من مجمل الخلايا

# ٤ - الدراسة الخلوية الكيماوية المناعية

## Immunohistochemical

الأرومة اللمفاوية	الأرومة النقوية
اجابية tdt	اجابية MPO
اجابية PAS	

## ٥- التتميط المناعي للكريات البيض : Immunophenotyping

ويتم به تحديد نوعية الخلايا ودرجة نضجها ويتم بجهاز  
الفلوسايتوميترى

- تتميز الأرومة اللمفاوية التائية بوجود البروتينات الغشائية  
CD1 و CD2 و CD4 و CD5 و CD7 و CD8 في حين  
تحتوي اللمفاوية البائية CD22 و CD20 و CD19 و CD10  
و DR كما تحدد درجة النضج حيث تتبدل البروتينات  
السطحية حسب كل مرحلة

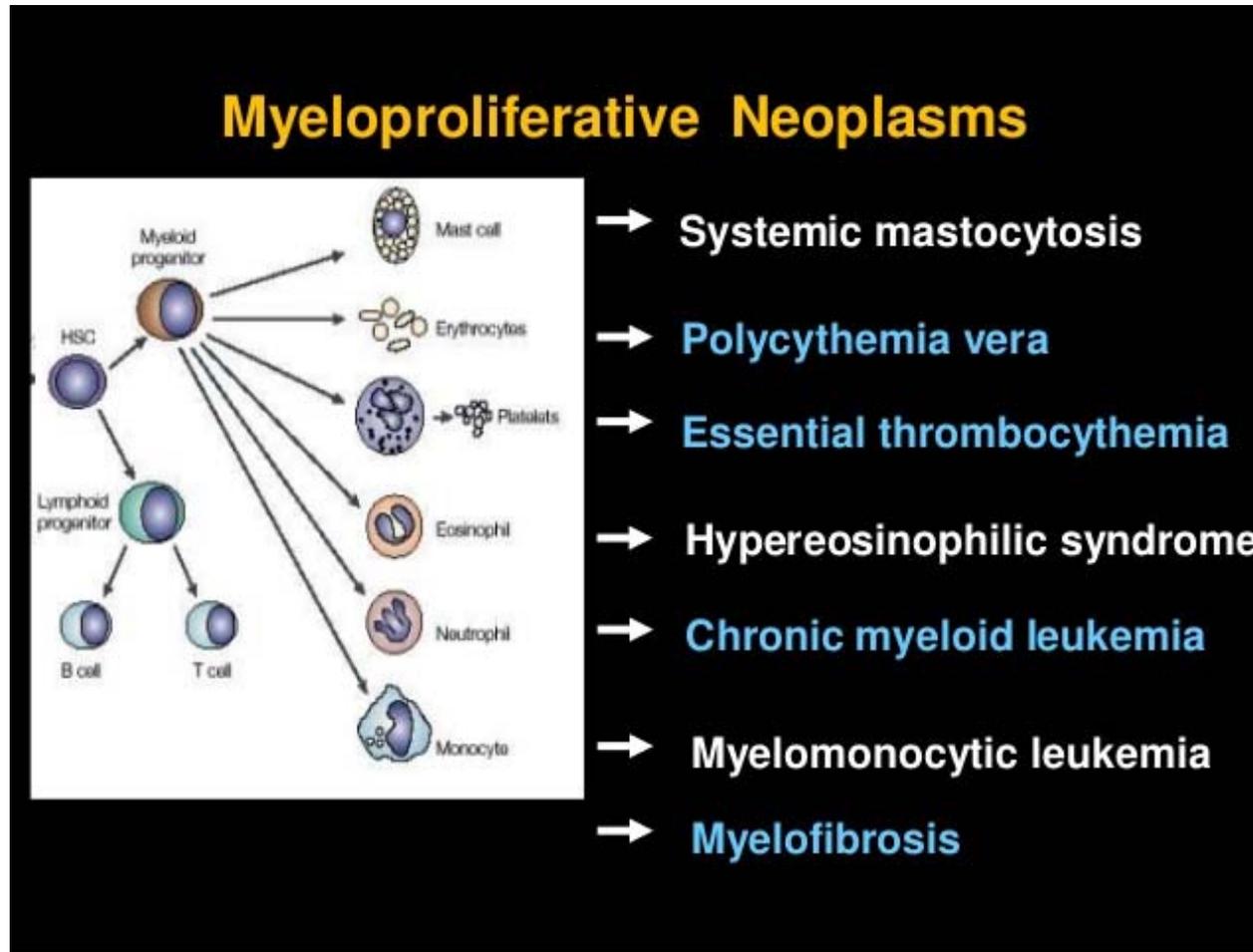
- ٦-دراسة الوراثة الخلوية والدراسة الجزيئية
- ٧- دراسة السائل الدماغي الشوكي
- ٨- صورة الصدر
- ٩- مزارع جرثومية
- ١٠- التحاليل المصلية ( كالسيوم ، حمض البول ، كرياتينين ..... )

## Prognosis

Indicators	Favorable	Poor
WBC	< 50,000/ $\mu$ L	$\geq$ 50,000/ $\mu$ L
Age	1 - 10	< 1 or $\geq$ 10
Gender	Female	Male
Blast	B-cell	T-cell and mixed
Karyotype	Hyperploidy Trisomy 4, 10, 17 t(12;21) (TEL/AML1)	Hypoploidy Trisomy 5 t(1;19) (E2A/PBX1) Mixed lineage leukemia T(9;22) (Ph)
BM blast count during induction	Mkd reduction at day 7	Mild reduction at day 7

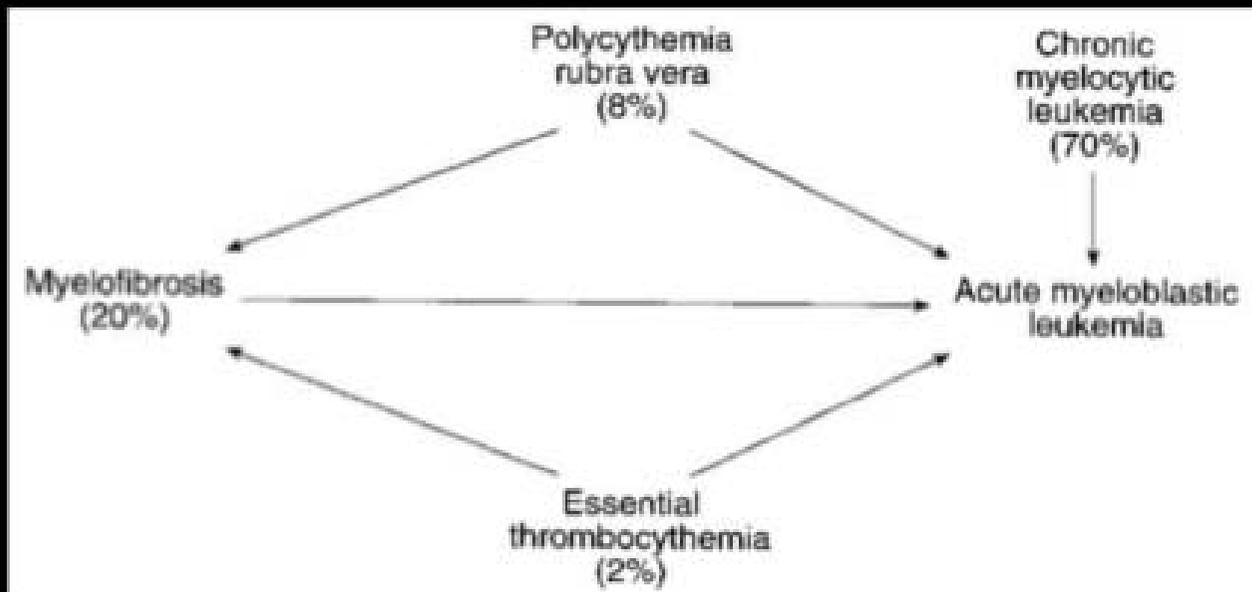
أدواء النقي التكاثرية :

myeloproliferative disorders



# MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

- CML, polycythemia, and essential thrombocythemia may evolve into chronic myelofibrosis.
- All myeloproliferative disorders carry an increased risk of transformation to acute myeloid leukemia (AML).



# احمرار الدم الحقيقي

التظاهرات السريرية:

- - قد يكتشف المرض مصادفة
  - - حالة تكرار حوادث خثرية وعائية
  - - قد يكتشف بسبب أعراض فرط اللزوجة كالصداع والطنين ولون الوجه والملتحة الاحمراري
  - - الوهن، الحكة غير المفسرة، أعراض عصبية، الزلة التنفسية
  - - الألم الشرسوفي
- العلامات السريرية: ١- - احمرار الوجه والملتحة والراحتين
- ٢- ضخامة الطحال
- ٣- توسع احتقاني في أوردة قعر العين
- ٤- ارتفاع توتر شرياني

## التشخيص المخبري:

- زيادة كل من الخضاب والهيماتوكريت وعدد الكريات الحمر.
- زيادة الكريات البيض والصفائح في ٥٠% من الحالات
- انخفاض سرعة التثفل .
- ارتفاع الفوسفاتاز القلوية ضمن العدلات . PAL
- عيار الارتيروبيوتين يتراوح بين الصفر والطبيعي.
- بزل النقي : مفرط الخلوية وقد يكون ممدداً بالدم وغير مجد.
- خزعة النقي : فرط تنسج السلاسل الثلاث مع وجود تليف

ثانوي

# المعايير القديمة لتشخيص احمرار الدم الحقيقي

المجموعة A:

- A1 ارتفاع الكتلة الكريوية الدموية VGT
- A2 نسبة إشباع الأوكسجين الشرياني أكثر من ٩٢%
- A3 ضخامة طحالية .

مجموعة B :

- B1- زيادة الكريات البيض .
  - B2 – زيادة الصفائح الدموية .
  - B3 – ارتفاع PAL ضمن العدلات .
  - B4- زيادة B12 Vit
- يشخص فرط الكريات الحقيقي PV بوجود ٣ A أو 2B + A

# Revised WHO criteria for PV

## Major criteria

1. Hemoglobin  $\geq 18.5$  g/dL in men, 16.5 g/dL in women
2. Presence of *JAK2* V 617F

## Minor criteria

1. Hypercellular BM with panmyelosis and prominent erythroid
2. ↓ Serum erythropoietin level
3. Endogenous erythroid colony formation in vitro

**Diagnosis** = 2 major + 1 minor or  
first major + 2 minor

# المضاعفات

- الخثار
- النزوف
- نوب النقرس وتشكل الحصيات الكلوية.
- المضاعفات المتأخرة وأهمها تليف النقي، الاستحالة إلى ابيضاض دم حاد.

# العلاج Treatment

\* الفصادة Phlebotomy.

\* Myelosuppressive agent

• يجب أن ن فكر باستخدامها عند المرضى :

• ١- المتقدمين بالسن.

• ٢- من تعرض لسوابق خثار في الطرفين السفليين.

• ٣- اختلاطات خثرية أو نزفية.

• ٤- أعراض لم يسيطر عليها بالفصادة أو جرعة منخفضة من الاسبرين وغيره.

• Hydroxyurea-

• -الفوسفور المشع ( ) . ( P32

• Interferon -

# كثرة الحمر الثانوية

## Secondary Polycythemia

- كثرة الحمر الثانوية التالية لنقص الأوكسجة
- طرق الدراسة:
  - قياس غازات الدم.
  - قياس الكاربوكسي هيموغلوبين Corboxy – Hb
  - عيار ٢,٣ - DP G
  - قياس الميتهموغلوبين.
  - عيار الارتيروبيوتين حيث يزداد عياره إلى معدلات عالية.
  - كثرة الحمر المرافقة لفرط إفراز الاريتروبيوتين:
  - آفات الكلية، أورام الكبد، أورام الرحم، أورام المخيخ و أمراض غدية

سريياً:

تشاهد كافة الأعراض الناجمة عن فرط اللزوجة، ويميز عن فرط الكريات الحمر الاساسي بغياب التعرق، نقص الوزن وضخامة الطحال.

مخبرياً:

غياب زيادة الكريات البيض والصفائح.

زيادة الأريثروبيوتين

الابيضاض النقوي المزمن  
Chronic Myeloid Leukemia

# الموجودات السريرية

- ١- أعراض عامة الوهن، القهم، نقص الوزن، التعرق الغزير
- ٢- أعراض ضخامة الطحال :الانزعاج البطني، حس امتلاء المعدة، حس إنزعاج في المراق الأيسر ويمتد حتى الكتف الأيسر
- ٣- أعراض مرتبطة بزيادة الكريات البيض: زلة تنفسية وتسرع قلب، أعراض عصبية ، ونعوظ القضيب.

# الموجودات المخبرية

- \*فقر دم سوي الحجم والصبغ
- \* الكريات البيض تزيد عن ٢٥,٠٠٠ وقد تصل لأكثر من ١٠٠,٠٠٠ مع وجود انحراف الصيغة نحو اليسار، مع أرومات أقل من ٥% وزيادة في نسبة محبات الحامض والاسسات.
- \* في ٩٠% من المرضى نجد انخفاضاً وحتى انعدام فعالية الفوسفات القلوية ( LAP ) ضمن العدلات وهذا ما يميزها عن باقي المتلازمات التنشؤية النقية.
- تعداد الصفيحات الدموية في الطور المزمن حيث يكون سويّاً أو مرتفعاً وقد يصل إلى أكثر من مليون، وبحالات قليلة قد يكون عدد الصفيحات منخفضاً.
- بزل النقي وخزعتة يبديان فرط خلوية على حساب السلسلة المحببة مع زيادة النواءات، نسبة الأرومات في النقي طبيعية إلى مرتفعة قليلاً، بينما يلاحظ نقص نسبي شديد في السلسلة الحمراء.
- - الدراسة الصبغية تبدي إيجابية صبغي فيلادلفيا في ٩٠-٩٥ % من المرضى.

## الطور المتسارع: Accelerated phase:

- سريراً: يترافق بحمى، نقص وزن، ألم عظمي، زيادة الضخامة الطحالية.
- مخبرياً:
- \*تفاقم فقر الدم
- \* زيادة الاسسات في الدم المحيطي  $\leq 20\%$
- \* الصفائح الدموية أقل من 100,000
- \* الأرومات في الدم المحيطي أو النقي 19-10%

## الطور الحاد Blast Crisis

- سريراً: يتظاهر بالحمى ونقص الوزن، التعرق، ازدياد الضخامة الطحالية المؤلمة وعدم الاستجابة للعلاج، اشتداد أعراض فقر الدم وكذلك الأعراض النزفية.
- مخبرياً: ارتفاع نسبة الأرومات في الدم المحيطي و/أو النقي  $< 20\%$ .

# التشخيص التفريقي Differential diagnosis

- • احمرار الدم الحقيقي
- • تليف النقي البدئي:.
- • فرط الصفائح الأساسية.
- • الارتكاس الالتهابي المرافق للأمراض الالتهابية المزمنة والأورام

# المعالجة Therapy

• • -الهيدريا Hydroxyurea(( Hydrea))

• -الأنترفرون Alpha

• -Imatinib

# أسباب زيادة الصفائح

- فقر دم بعوز الحديد
- بعد استئصال الطحال أو ضمور الطحال ( داء منجلي).
- الخباثات وأمراض الأمعاء الالتهابية والإنتان وأمراض النسيج الضام وبعد الجراحة
- احمرار الدم الحقيقي
- تليف النقي البدئي
- فرط الصفائح الأساسي
- الأبيضاخ النقوي المزمن
- عسر تصنع النقي (متلازمة الصبغي -5q)

# فرط الصفيحات الأساسي

## Essential Thrombocythemia

- المظاهر السريرية :
- يمكن أن يتم تشخيص فرط الصفيحات الأساسي مصادفة
- لا توجد علامات أو أعراض خاصة لفرط الصفيحات الأساسي و الفحص السريري عادة يبدو طبيعياً ماعدا وجود ضخامة طحال خفيفة.
- وميل للنزف أو الخثار نشبات عابرة

# مخبريا

- ارتفاع الكريات البيض على حساب العدلات
- تظهر لطاخة الدم المحيطي ارتفاع الصفائح التي يكون بعضها كبيراً جداً .
- مشعر الفوسفاتاز القلوية ضمن الكريات البيض طبيعي أو مرتفع.

# أسباب تليف النقي

• كارسينوما انتقالية للنقي

• لمفوما. لا هودجكن وداء هودجكن

• الأبيضاض بالخلايا المشعرة

• الورم النقوي العديد

• الأبيضاض النقوي المزمن

• احمرار الدم الحقيقي

• تليف النقي البدئي

• فرط الصفائح الأساسية

• الذئبة الحمامية الجهازية

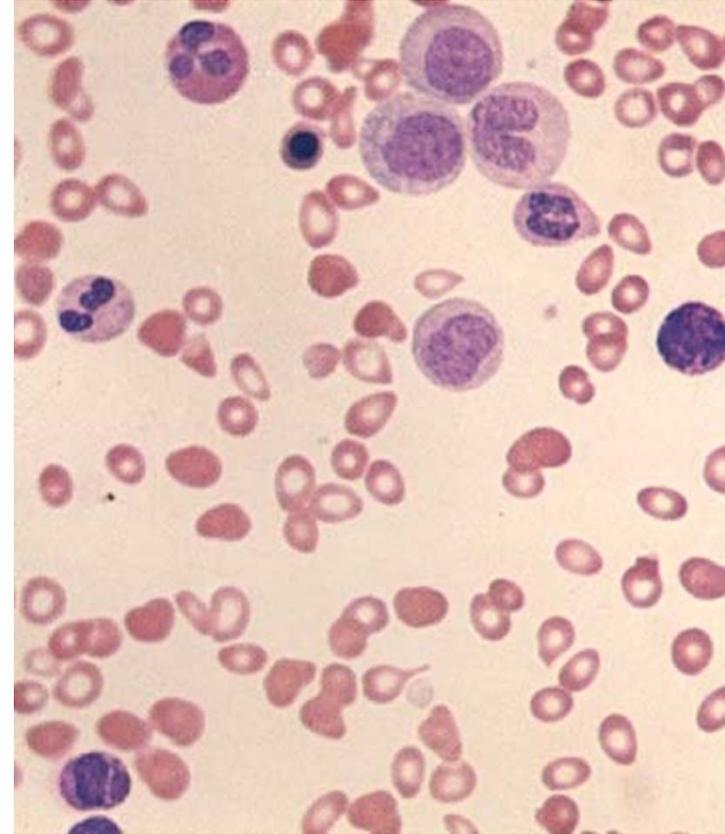
• الحثل العظمي الكلوي

• فرط نشاط جارات الدرق

# تليف النقي البدئي

## Idiopathic Myelofibrosis

- هو اضطراب وحيد النسيلة لطلائع الخلايا المكونة للدم غير معروف السبب ويتميز بحدوث مايلي:
- تليف نقي العظم: حؤول نقواني مع تكون الدم خارج نقي العظم، وضخامة الطحال.



# المظاهر السريرية

- لا توجد علامات أو أعراض سريرية خاصة بتليف النقي البدئي. وإن معظم المرضى غير عرضيين عند التشخيص ويتم اكتشاف المرض غالباً خلال ضخامة الطحال أو تعداد دم غير طبيعي خلال فحص روتيني،

# مخبريا

- فقر الدم عادة خفيفاً في البدء وهو شيء أساسي في التشخيص ارتفاع LDH
- الفوسفاتاز القلوية للكريات البيض ALP يمكن أن تكون منخفضة، طبيعية أو مرتفعة.
- قد يكون من الصعب الحصول على بزل النقي بسبب التليف
- تظهر لطاخة الدم المحيطي مظهراً مميزاً لتكون الدم خارج النقي مثل: الكريات الدمعية، الأرومات الحمر المنواة، ارتفاع تعداد الكريات البيض مع وجود: الخلايا النقوية، سليفات النقوية، قد تشاهد كذلك الأرومات النقوية

# معايير التشخيص وفق منظمة الصحة العالمية

## WHO:

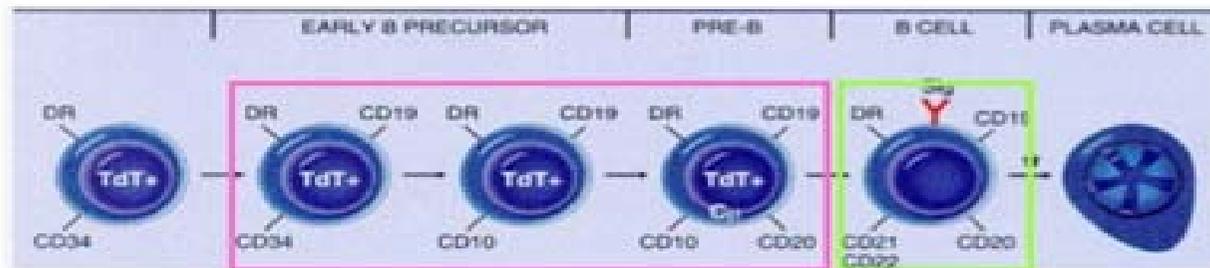
- المعايير الكبرى:
  - ١- تكاثر النواءات اللانموزجي و يترافق مع تليف إما بالريتيكولين أو الكولاجين
  - ٢- غياب معايير WHO للـ MDS ,PV ,CML أو تنشؤات نقوية أخرى
  - ٣- وجود JAK2V617F أو دليل نسيلي آخر. أو عدم وجود دليل تليف ارتكاسي
- المعايير الصغرى:
  - ١- زيادة الأرومات البيض والحمر. Laukorythroblastosis.
  - ٢- ارتفاع LDH
  - ٣- فقر الدم
  - ٤- ضخامة طحالية مجسوسة
- يتطلب تشخيص المرض وجود المعايير الثلاثة الكبرى مجتمعة مع معيارين صغيرين على الأقل.

# Characterization of individual MPNs

Disease	Hct	Leuko cytes	Throm ocytes	Spleno megaly	LAP Index	Marrow Fibrosis	Ph Chrom	V617F JAK-2
CML	n/↓	↑↑↑↑	↑/n/↓	+++	↓	n/+	+++	-
PV	↑↑↑↑	↑	↑	+	↑↑	+	-	+++
ET	n	n/↑	↑↑↑↑	+	n/↑	±	-	+
CIMF	↓	↑/n/↓	↑/n/↓	+++	↑	↑↑↑↑	-	+

## B-Lineage Lymphopoiesis

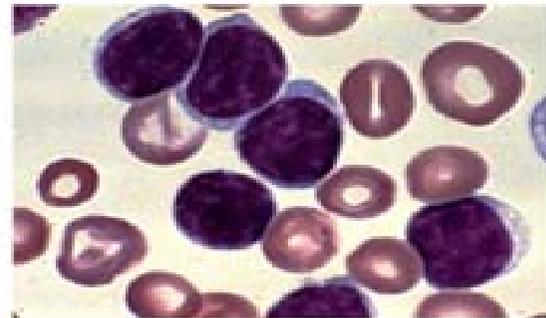
Morphology / Immunophenotyping / Molecular Studies



“Blasts”



“Mature” Lymphocytes



## الابيضاض اللمفاوي المزمن Chronic lymphocytic leukemia CLL

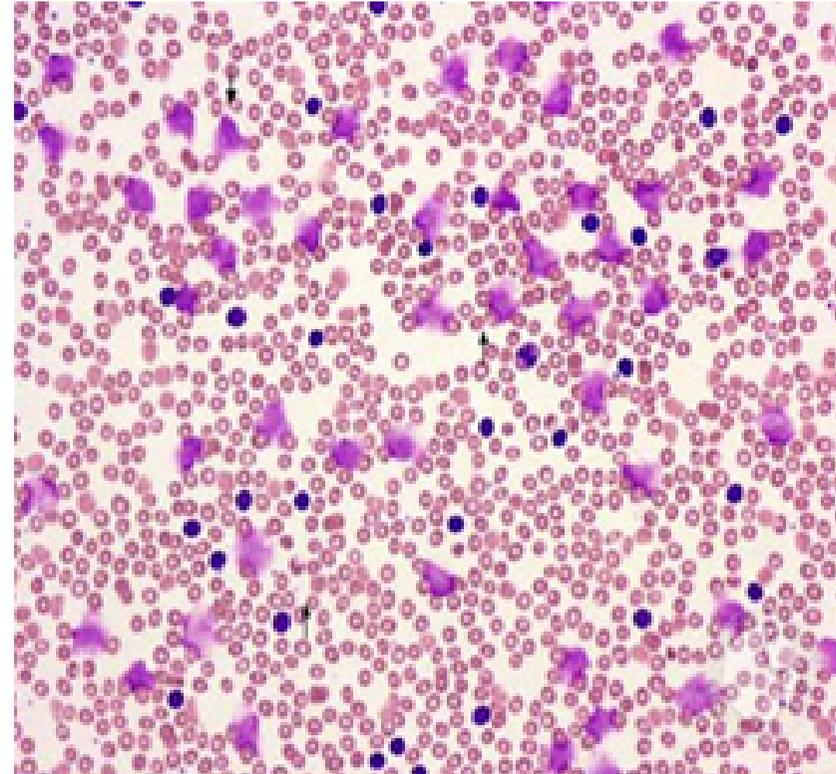
اضطراب تنسوي لمفاوي ، ينشأ في ٩٥ % على  
حساب الخلايا البائية  
متوسط العمر ٦٠ سنة

## الأعراض والعلامات السريرية

- يكتشف صدفة في ٢٥ % من الحالات
- أغلب المرضى يراجعون بضخامة عقدية تتميز أنها ثنائية الجانب وغير مؤلمة
- الضخامة الطحالية والكبدية
- وهن عام وفقد شهية ونقص وزن
- اضطراب مناعي ( فقر دم انحلاي مناعي أو نقص صفيحات مناعي )

## الموجودات المخبرية

- - زيادة العدد المطلق للمفاويات أكثر من 5,000/مم<sup>3</sup>
- - نقص العدلات، فقر الدم، والصفائح الدموية في الحالات المتقدمة
- - نقص الغلوبولينات المناعية
- - لطاخة الدم المحيطي



- - بزل نقي العظام يظهر زيادة نسبة اللمفاويات أكثر من ٣٠%.
- - خزعة النقي: يأخذ الارتشاح اللمفي أحد الأشكال التالية:
  - - خلاي ٣٣% من الحالات.
  - - عقيدي ١٠%.
  - - مختلط عقيدي – خلاي ٢٥%.
  - - منتشر ٢٥%.

## التتميط المناعي: Immunologic Studies

- ايجابية واضحة لـ CD5, 19 , 20 , 23, 27 و CD52.
- بينما نجد ايجابية متغيرة لـ CD 38 و خفيفة لـ CD22 ،
- في حين يكون سلبياً CD10 , 107 , CD 79b

## التغيرات الصبغية Chromosomal changes

- 
- قد نجد تثلث في الصبغي ١٣ ، ١٢ ، ٦ ، أوتبادلاً الصبغياً (١٤:١١) و (١٤:١٨) ، وبالإضافة إلى طفرة على مستوى المورثة P53

## التصنيف السريري : Clinical Staging

- تصنيف Rai
- 1- المرحلة ، . زيادة لمفاويات فقط.
- ٢- المرحلة . ازيادة للمفاويات + ضخامات عقدية.
- ٣- المرحلة ازيادة للمفاويات + ضخامة طحالية و/أو كبدية مع أو بدون ضخامات عقدية.
- ٤- المرحلة اازيادة لمفاويات مع فقر دم أقل من ١١ Hb = g/l
- 1- المرحلة IV ازيادة لمفاويات مع نقص صفيحات مع أو بدون فقر دم وضخامات عقدية.

## استطبابات المعالجة.

- ١ - ترقى قصور النقى.
- ٢ - الضخامة العقدية أكثر من 10cm.
- 3- الضخامة الطحالية أكثر من 6 cm تحت الحافة الضلعية.
- ٤ - زيادة مترقية باللمفاويات أكثر من ٥٠% خلال شهرين أو تضاعف العدد خلال ٦ أشهر.
- ٥ - وجود أعراض جهازية عامة ( فقد وزن أكثر من ١٠% خلال ٦ أشهر حرارة أكثر من ٣٨م لمدة أسبوعين ، الوهن الشديد ).
- ٦ - نقص عناصر الدم المناعي المنشأ.
- وفي حال غياب ماسبق يمكن أن نكتفى بالمراقبة الدورية.

# المعالجة: Treatment

- - المعالجة وحيدة العقار..
- أ- الستيروئيدات Glucocorticoids
- ب - Chlorambucil ( Leukeran)
- - Cyclophosphamide
- -الـ Fludarabine ( Fludara)
- II - المعالجة المركبة: Combination Chemotherapy
- - Chlorambucil + prednisolon
- - Fludarabine + cyclophosphamide
- - CVP-
- - CHOP-
- - III المعالجة باستخدام الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal antibodies مثل
- • Rituximab ( anti CD20)
- • ويفضل استخدامه مع الجرعات الكيماوية كالـ CVP
- • Campath ( anti CD52)

- -استئصال الطحال: الاستطباب الوحيد له وجود فرط نشاط طحال غير مسيطر عليه
- - التشعيع قد نلجأ له بشكل موضعي لتخفيف الأعراض الانضغاطية الناجمة عن الضخامة
- - زرع النقي SCT أو BMT الخيفي أو الذلكتي

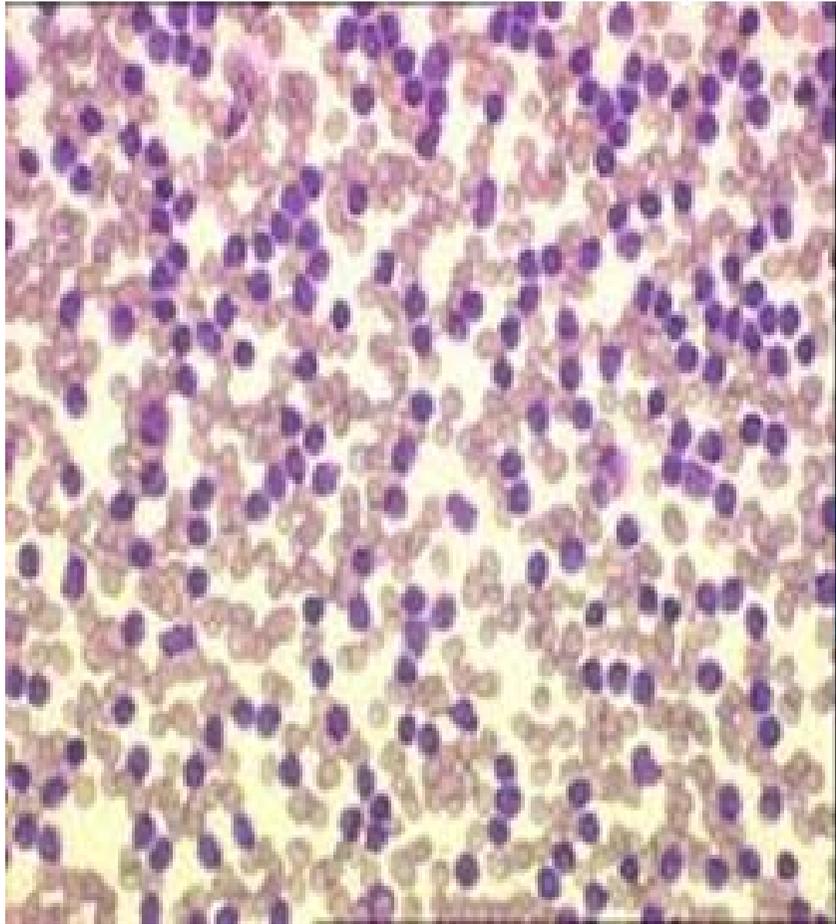
## اختلاطات الابيضاض اللمفاوي المزمن :

- - الانتانات
- - اختلاطات مناعية - فقر دم مناعي ذاتي
- - نقص صفيحات مناعي ذاتي
- - تطور ورم جديد مثل ميلانوما، ساركوما، ورم نقوي عديد وأورام الرئة. (تتأخر رختر)

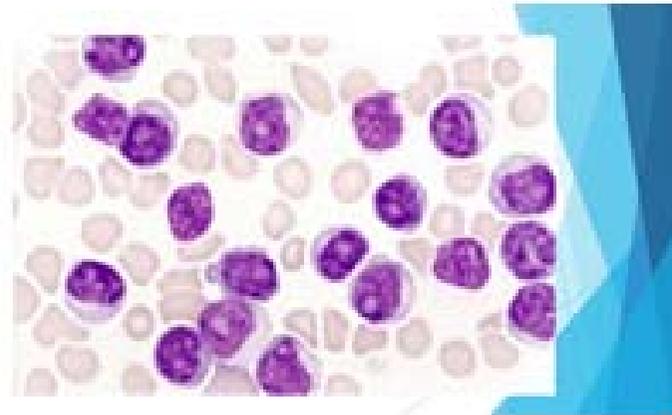
## الابيضاض بسليقات اللمفاويات البائية B - Prolymphocytic leukemia

- هو شكل سريري شكلي من الابيضاض اللمفاوي المزمن، غالباً ما يصيب الأعمار فوق ٧٠ سنة. وهو يعتبر كابيضاض تحت حاد ولكن يشكل أقل من ١٠% من CLL.
- 55% من الخلايا اللمفاوية الجائلة في الدم هي سليقات لمفية Prolymphocyt وهي خلايا أكبر من الخلايا المشاهدة في ال CLL وتحتوي بقايا نوية. ٦٠% من المرضى لديهم اضطراب صبغي ١٤ q وطفرة في P53.

## لمفاوي مزمن



## الايضااض بسليقات اللمفاويات البائية



## الموجودات السريرية Clinical presentation

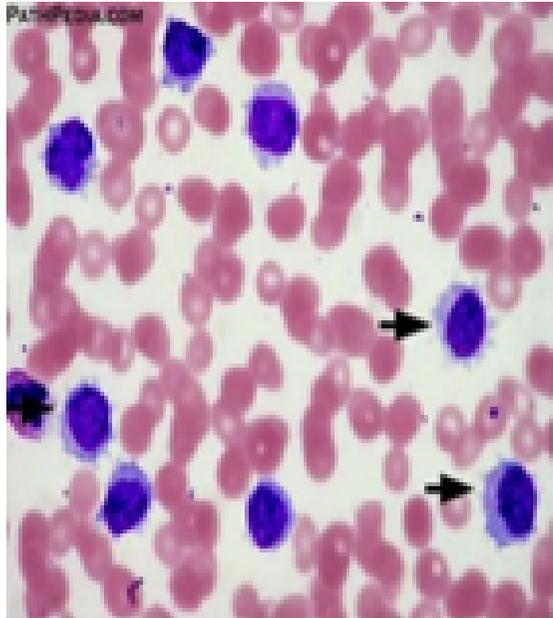
- • وهن، ضعف، فقد وزن.
- • الميل للنزوف.
- • في ثلثي الحالات لديهم ضخامة طحالية عرطلة.
- • الضخامات العقدية من المظاهر غير الاعتيادية .
- • قد نجد ارتشاحات سحائية ، رئوية وغيرها في حالات قليلة.

## الابيضاض بالخلايا المشعرة Hairy Cell Leukemia

خبثاءة دموية على حساب الخلايا اللمفاوية البائية تتطور في النقي والطحال ومرتافقة مع وجود تليف نقي ثانوي وغالباً نقص شامل بعناصر الدم.

- إيجابية لكافة مولدات الضد البائية مع إيجابية نوعية لكل من CD103, CD25, CD11c تشكل الـ 2 % HCL من كافة الابيضاضات، متوسط عمر الإصابة هو ٥٢ سنة ( ٨٠ % منهم ذكور ).

# الخلايا المشعرة



- تتميز هذه الخلايا بوجود استطالات هيولية،

## الموجودات السريرية

- حس ثقل وانزعاج في المراق الأيسر ناجم عن الضخامة الطحالية العرطلة في ٥٠% من الحالات .
- أعراض عامة
- - وهن - تعب - فقد وزن ( ٢٥% ) .
- - نزوف وانتانات ( ٢٥% ) .
- - انحلالات عظمية مؤلمة ( ٣٠% ) .
- - تشاهد الضخامة الطحالية العرطلة في ٩٠% من الحالات أما الضخامة الكبدية فهي أقل مشاهدة والضخامات العقدية نادرة

## الموجودات المخبرية

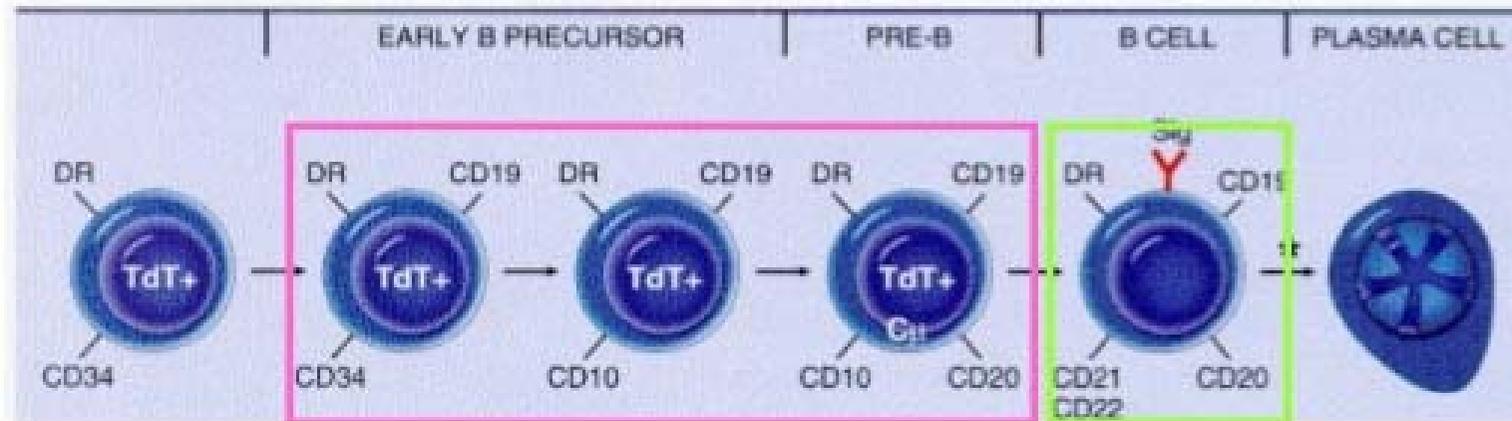
- • نقص شامل في عناصر الدم
- • زيادة في الغلوبولينات المناعية والتي قد تكون وحيدة النسيلة أحياناً.
- • يكون بزل النقي جافاً غالباً.
- • خزعة النقي تبدي ارتشاحاً جريبياً أو منتشراً للخلايا اللمفاوية المهدبة والتي تظهر ايجابية – Tartarate Resistant acid phosphatase الفوسفاتاز الحامضة المقاومة للطرطرات ( TRAP )

## المعالجة: Treatment

- - قديماً اعتبر استئصال الطحال هو العلاج الأساسي للمرض . و حالياً يعتبر علاجاً غير شافٍ ويستطب فقط في حالة ترقي قصور النقي وكثرة ترافقه مع الانتانات والنزوف بما يحق تطبيق العلاج الكيماوي و الضخامة الطحالية المؤلمة.
- الأدوية:
- - Chlorodeoxyadenosine ( 2-CDA) (Letac) -2 = Cladribine
- - معدل الاستجابة الكاملة ( ٧٥% ) ولفترة طويلة . وهو المعالجة المنتخبة
- - Deoxycytoformycin ( Pentostatin)
- - مثبط للادينوزين دي اميناز ، يعطى للمعدين على العلاج السابق، ومعدل الاستجابة ٥٠% .
- - Alpha Interferon ( Intron – A )
- - Fludarabn -معدل الاستجابة الكاملة منخفض.

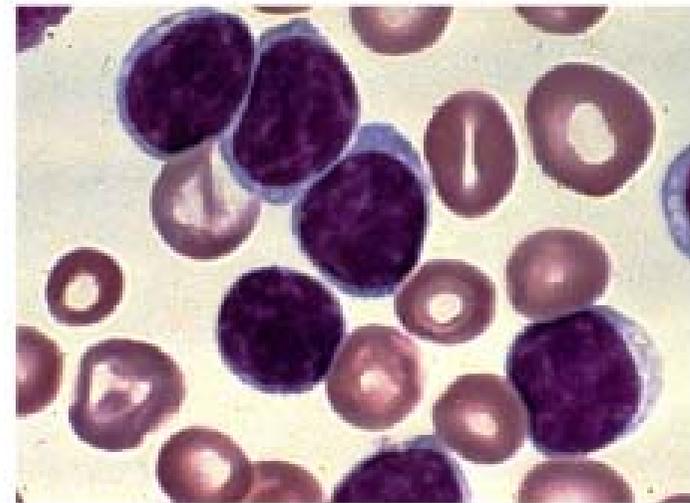
# B-Lineage Lymphopoiesis

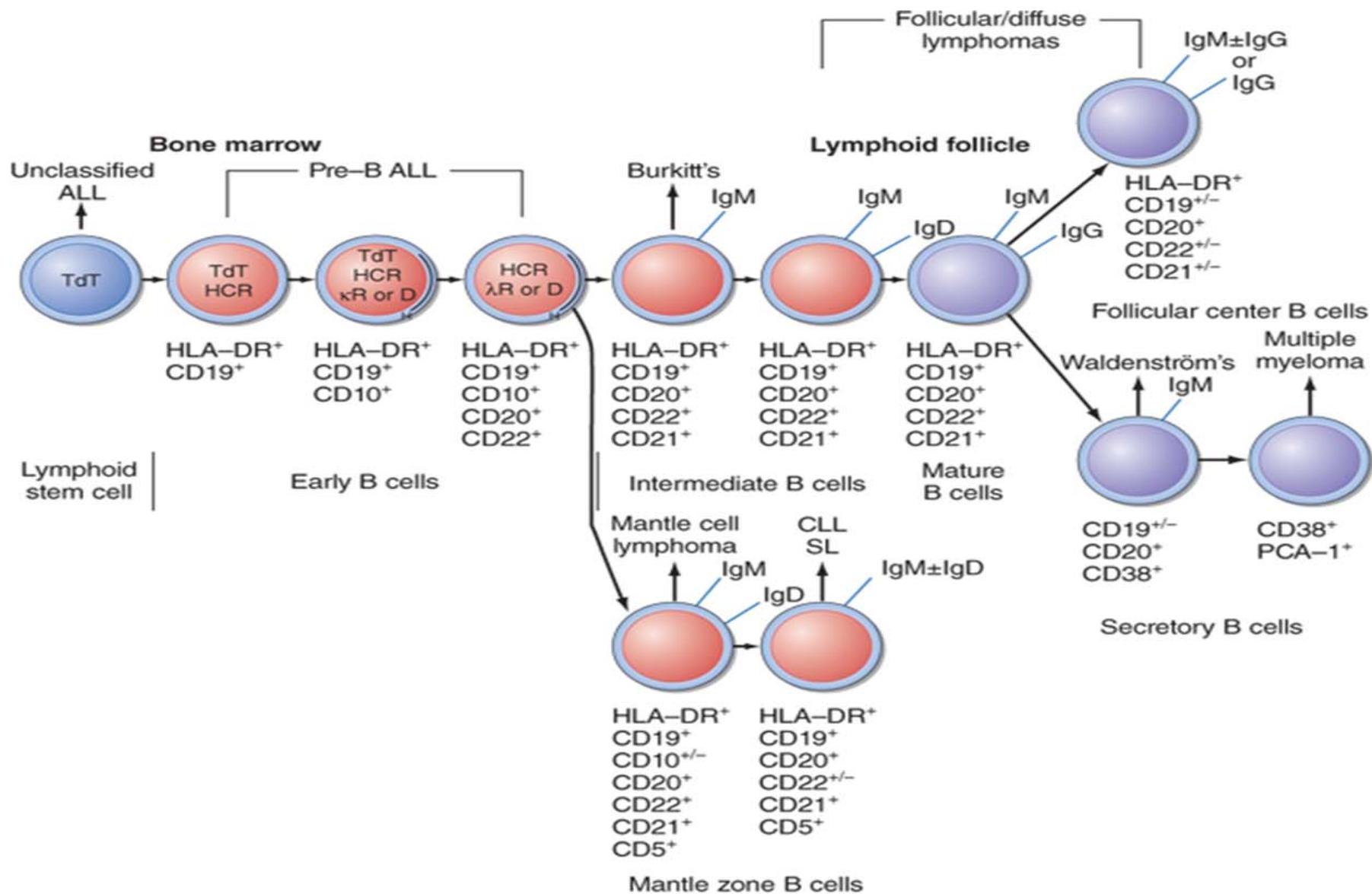
Morphology / Immunophenotyping / Molecular Studies



“Blasts”

“Mature” Lymphocytes





Antigen-independent differentiation

Antigen-driven differentiation

# الابيضاض اللمفاوي المزمن Chronic lymphocytic leukemia CLL

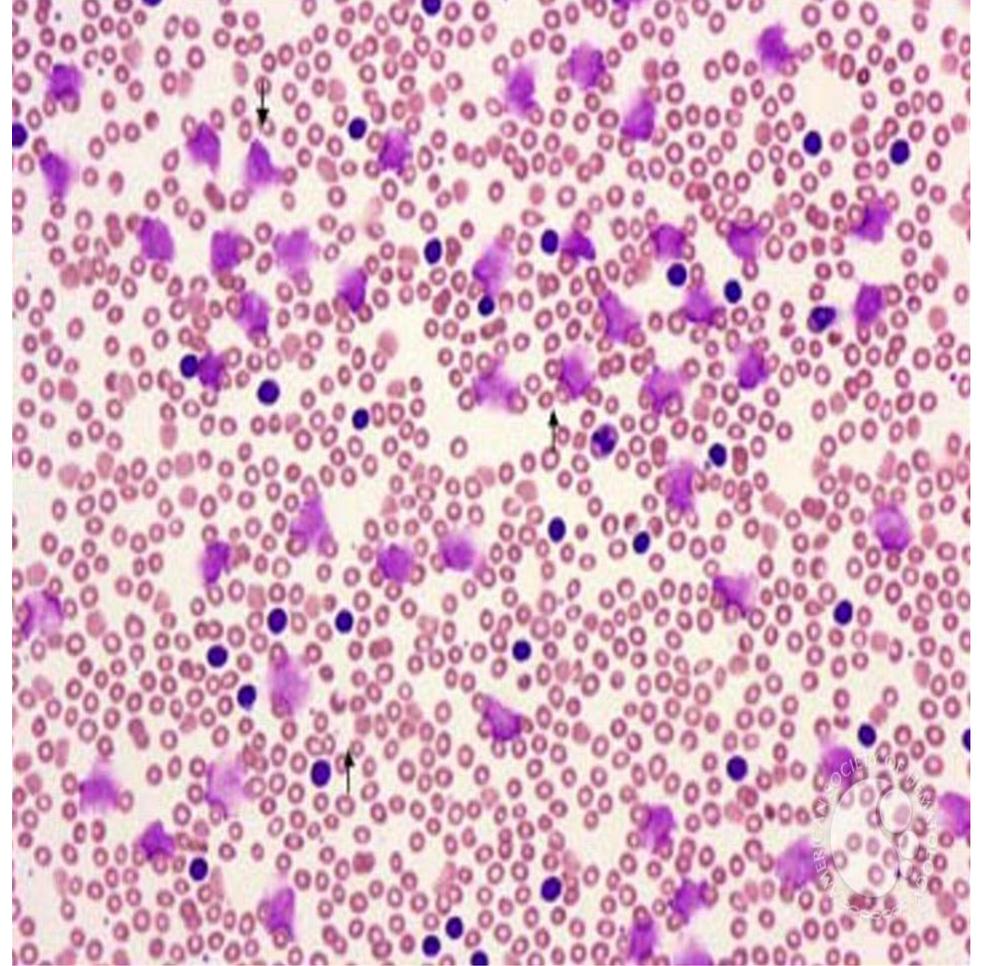
اضطراب تنشوي لمفاوي ، ينشأ في ٩٥% على  
حساب الخلايا البائية  
متوسط العمر ٦٠ سنة

# الأعراض والعلامات السريرية

- ٢٥% من الحالات تكشف صدفة
- أغلب المرضى يراجعون بضخامات عقدية ثنائية الجانب غير مؤلمة
- ضخامة طحالية كبدية
- اضطراب مناعي : انحلال دم مناعي ، نقص صفيحات مناعي
- أعراض قصور النقي
- نقص مناعي
- التعرق الليلي والحمى ونقص الوزن غير شائعة ولكن يمكن أن تحدث

# الموجودات المخبرية

- - زيادة العدد المطلق للمفاويات أكثر من 5,000/مم<sup>3</sup>
- - نقص العدلات، فقر الدم، ونقص الصفيحات الدموية في الحالات المتقدمة
- -نقص الغلوبولينات المناعية
- - لطاخة الدم المحيطي
- - ايجابية تفاعل كومبس المباشر



- - بزل نقي العظام يظهر زيادة نسبة اللمفاويات أكثر من ٣٠%.

# التميط المناعي: Immunologic Studies

الخلايا التي تشكل هذا الداء تحمل علامات الخلايا البائية  
CD19,CD20 وهي أيضا تحمل CD23

تكون سلبية , CD10

لكن تحمل علامات الخلايا التائية CD5

تحمل بشكل ضعيف IgM السطحي

# التغيرات الصبغية Chromosomal changes

- 
- قد نجد تثالث في الصبغي ١٣ ، ١٢ ، ٦
- تبادلاً الصبغياً ( ١٤ : ١١ ) و ( ١٨ : ١٤ )
- وبالإضافة إلى طفرة على مستوى المورثة P53 التالية لخبن الصبغي ١٧

# التصنيف السريري : Clinical Staging

- تصنيف Rai
- ١- المرحلة صفر : زيادة لمفاويات فقط.
- ٢- المرحلة I : زيادة اللمفاويات + ضخامات عقدية.
- ٣- المرحلة II : زيادة اللمفاويات + ضخامة طحالية و/أو كبدية مع أو بدون ضخامات عقدية.
- ٤- المرحلة III : زيادة لمفاويات مع فقر دم أقل من ١١ غال
- ٥- المرحلة IV : زيادة لمفاويات مع نقص صفيحات مع أو بدون فقر دم وضخامات عقدية.

# استطبابات المعالجة.

- ١- ترقى قصور النقى.
- ٢- الضخامة العقديّة أكثر من 10cm.
- ٣- الضخامة الطحالية أكثر من 6cm تحت الحافة الضلعية.
- ٤- زيادة مترقية بالمفاويات أكثر من ٥٠% خلال شهرين أو تضاعف العدد خلال ٦ أشهر.
- ٥- وجود أعراض جهازية عامة ( فقد وزن أكثر من ١٠% خلال ٦ أشهر ، حرارة أكثر من ٣٨م لمدة أسبوعين ، الوهن الشديد ).
- ٦- نقص عناصر الدم المناعي المنشأ.
- وفي حال غياب ماسبق يمكن أن نكتفى بالمراقبة الدورية.

# المعالجة: Treatment

- – المعالجة وحيدة العقار.
- أ- الستيروئيدات Glucocorticoids
- ب - Chlorambucil ( Leukeran)
- – Cyclophosphamide
- –ال- Fludarabine ( Fludara)
- II -المعالجة المركبة: Combination Chemotherapy
- - Chlorambucil + prednisolon
- - Fludarabine + cyclophosphamide
- CVP-
- CHOP-
- III – المعالجة باستخدام الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal antibodies مثل
- • Rituximab ( anti CD20 )
- • ويفضل استخدامه مع الجرعات الكيماوية كالـ CVP
- • Campath ( anti CD52 )

- -استئصال الطحال: الاستطباب الوحيد له وجود فرط نشاط طحال غير مسيطر عليه
- - التشعيع قد نلجأ له بشكل موضعي لتخفيف الأعراض الانضغاطية الناجمة عن الضخامة
- - زرع النقي

## اختلاطات الالبيضاض اللمفاوي المزمن :

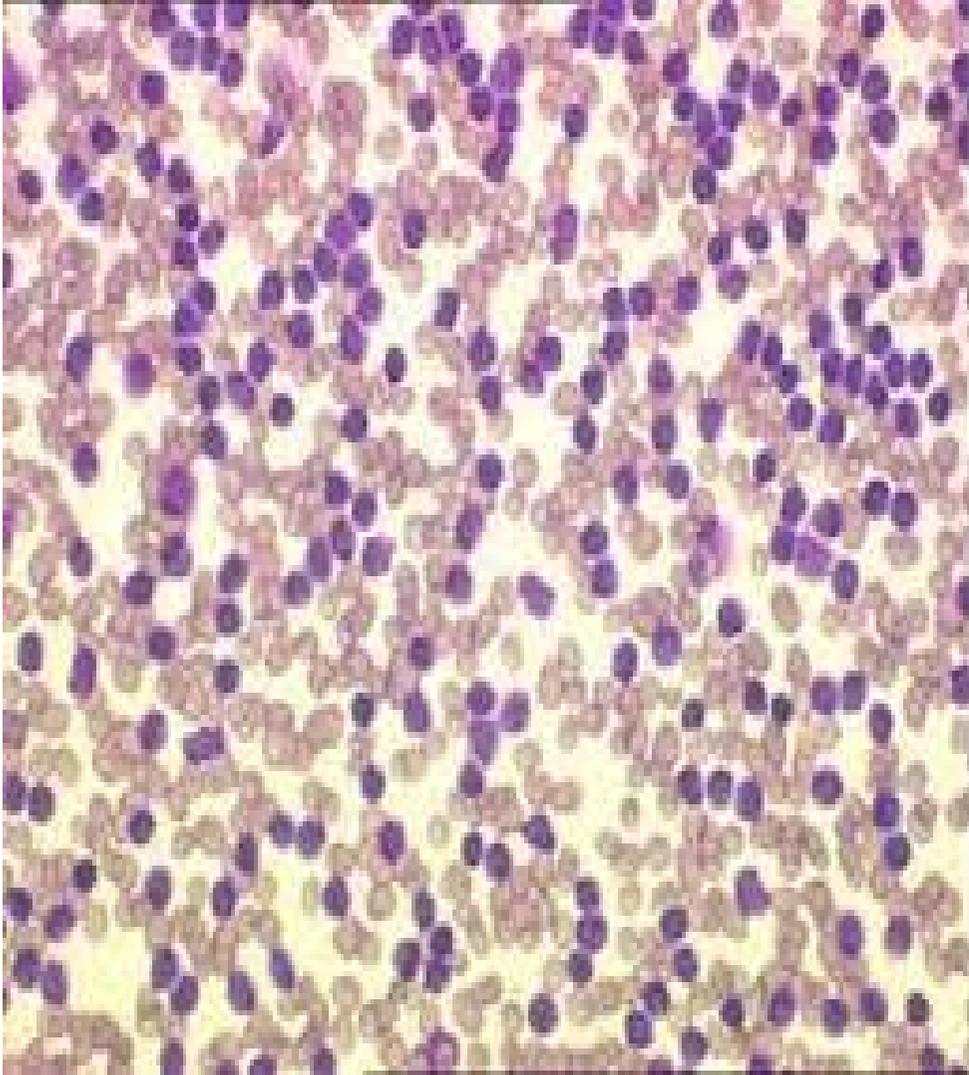
- - الانتانات
- - اختلاطات مناعية - فقر دم مناعي ذاتي
- - نقص صفيحات مناعي ذاتي
- - تطور ورم جديد مثل لمفوما كبيرة الخلايا ، ميلانوما، ساركوما، ورم نقوي عديد وأورام الرئة. (تتأزر رخر)

## اللمفوما صغيرة الخلايا البائية

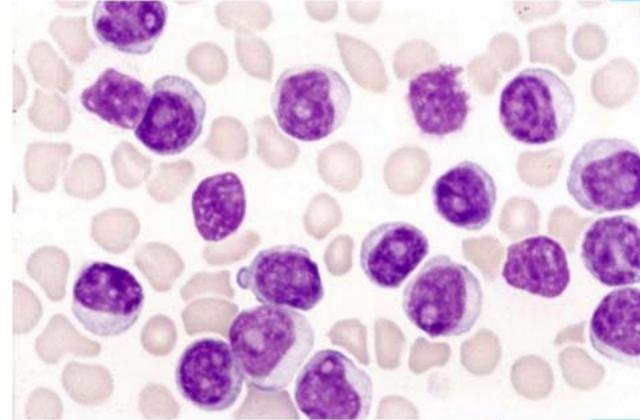
### Small lymphocytic B-cell lymphoma

- هي لمفوما مكافئة لابيضاض الدم اللمفاوي المزمن بدون وجود خلايا شاذة في الدم المحيطي ولهما نفس المظاهر السريرية والبيولوجية . يتصف الداء باصابة العقد اللمفاوية وارتشاح نقي العظم

## لمفاوي مزمن



## الابيضاض بسليفات اللمفاويات البائية



# الابيضاض بسليفات اللمفاويات البائية

## B - Prolymphocytic leukemia

- هو شكل سريري من الابيضاض اللمفاوي المزمن، غالباً ما يصيب الأعمار فوق ٧٠ سنة. وهو يعتبر كابييضاض تحت حاد ولكن يشكل أقل من ١٠% من CLL
- أكثر الخلايا اللمفاوية الجائلة في الدم هي سليفات لمفية Prolymphocyt وهي خلايا أكبر من الخلايا المشاهدة في ال- CLL وتحتوي بقايا نويّة.
- ٦٠% من المرضى لديهم اضطراب صبغي ١٤ وطفرة في P53.

# الموجودات السريرية Clinical presentation

- وهن، ضعف، فقد وزن.
- في ثلثي الحالات لديهم ضخامة طحالية عرطلة.
- الضخامات العقدية من المظاهر غير الاعتيادية.

# الموجودات المخبرية Laboratory Features

- فقر دم سوي الحجم والصباغ .  $Hb < 11g / dl$  [?]
- نقص صفيحات دموية  $100,000 / ml >$  [?]
- اللمفاويات  $> 100,000 / ml$  في ٧٥% من الحالات . [?]
- نقص الغلوبولينات المناعية، وفي ثلث الحالات قد نجد اعتلالاً غامياً وحيد النسيلة.
- الابيضاض بالسليفات اللمفاوية PLL إيجابي لمولدات الضد الخاصة باللمفاوية البائية مع مستوى عال من ال- CD22 و CD79b، وإيجابية CD5 في ٥٠% و CD23 سلبي

# المعالجة Treatment

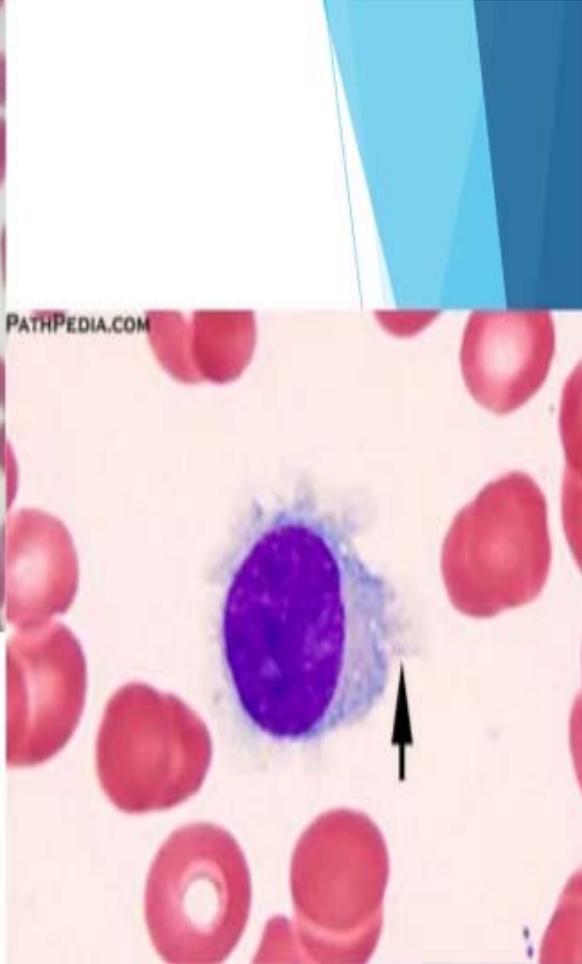
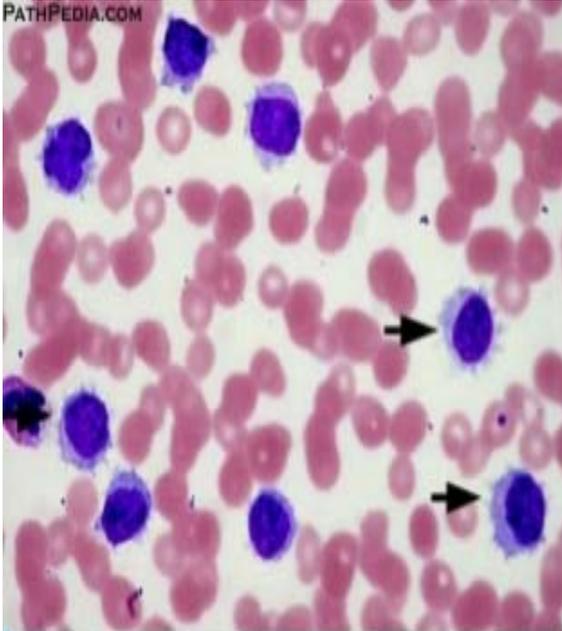
- ليس لعلاج PLL خصوصية عن مرضى الابيضاض اللمفي المزمن CLL.
- معدل الاستجابة منخفض وإن حصلت الاستجابة فهي لفترة قصيرة .
- وسطي الحياة في الـ pLL -B ثلاث سنوات فقط، بينما في النمط التائي أقل وهو بحدود سبعة أشهر.

# الابيضاض بالخلايا المشعرة Hairy Cell Leukemia

خبثاء دموية على حساب الخلايا اللمفاوية البائية تتطور في النقي والطحال ومرتافقة مع وجود تليف نقي ثانوي وغالباً نقص شامل بعناصر الدم.

- إيجابية لكافة مولدات الضد البائية مع إيجابية نوعية لكل من CD103, CD25, CD11c تشكل الـ 2 % HCL من كافة الابيضاضات، متوسط عمر الإصابة هو ٥٢ سنة ( ٨٠ % منهم ذكور ).

# الخلايا المشعرة



- تتميز هذه الخلايا بوجود استطلاات هيولية،
- ايجابية لكافة مولدات الضد البائية
- ايجابية نوعية CD11c , CD25 , CD103

# الموجودات السريرية

- حس ثقل وانزعاج في المراق الأيسر ناجم عن الضخامة الطحالية التي يمكن أن تكون عرطلة
- أما الضخامة الكبدية فهي أقل مشاهدة
- الضخامات العقدية نادرة

# الموجودات المخبرية

- ● نقص شامل في عناصر الدم
- ● زيادة في الغلوبولينات المناعية والتي قد تكون وحيدة النسيلة أحياناً.
- ● يكون بزل النقي جافاً غالباً.
- ● خزعة النقي تبدي ارتشاحاً جريبياً أو منتشراً للخلايا اللمفاوية المهدبة والتي تظهر ايجابية للفوسفاتاز الحامضة المقاومة للطرطرات ( TRAP )

# المعالجة: Treatment

- -قديماً اعتبر استئصال الطحال هو العلاج الأساسي للمرض . وحالياً يعتبر علاجاً غير شاف ويستطب فقط في حالة ترقى قصور النقي وكثرة ترافقه مع الانتانات والنزوف بما يعيق تطبيق العلاج الكيماوي و الضخامة الطحالية المؤلمة.

• الأدوية:

• - 2 = Chlorodeoxyadenosine ( 2-CDA) (Letac)  
Cladribine

- معدل الاستجابة الكاملة ( ٧٥% ) ولفترة طويلة. وهو المعالجة المنتخبة

• - Deoxycoformycin ( Pentostatin )

• - Alpha Interferon ( Intron – A )

## لمفوبلاسمو سايتك لمفوما اداء والدنستروم :

- وهو الشكل النسيجي لداء والدنستروم. يتصف سريريا :  
بضخامة عقد وطحال
- ارتشاح في الخلايا اللمفية الخبيثة بالنقي والدم المحيطي.  
و لدى هؤلاء المرضى غالباً بروتين IgM وحيد النسيلة
- أعراض زيادة اللزوجة الدموية.

## Clinical features: المظاهر السريرية

- أعراض ناجمة عن فرط اللزوجة كالصداع واضطراب الرؤية و ميل للنزف.
- - ضخامة عقد لمفية.
- - ضخامة طحالية
- - أعراض فقر الدم.
- - وهن عام ونقص وزن.

## الاستقصاءات: Investigations:

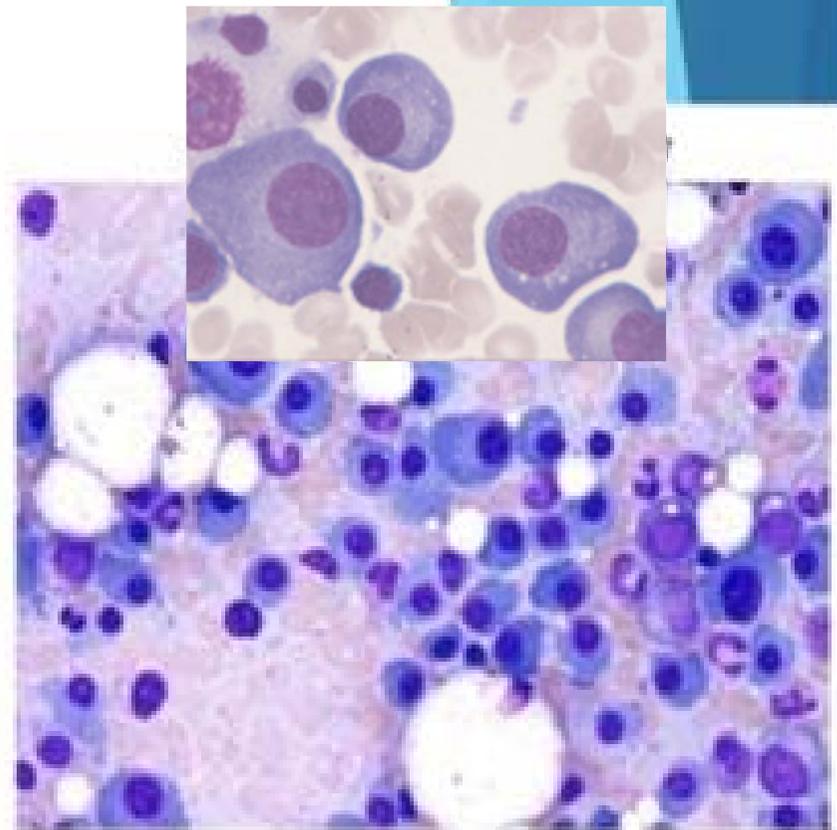
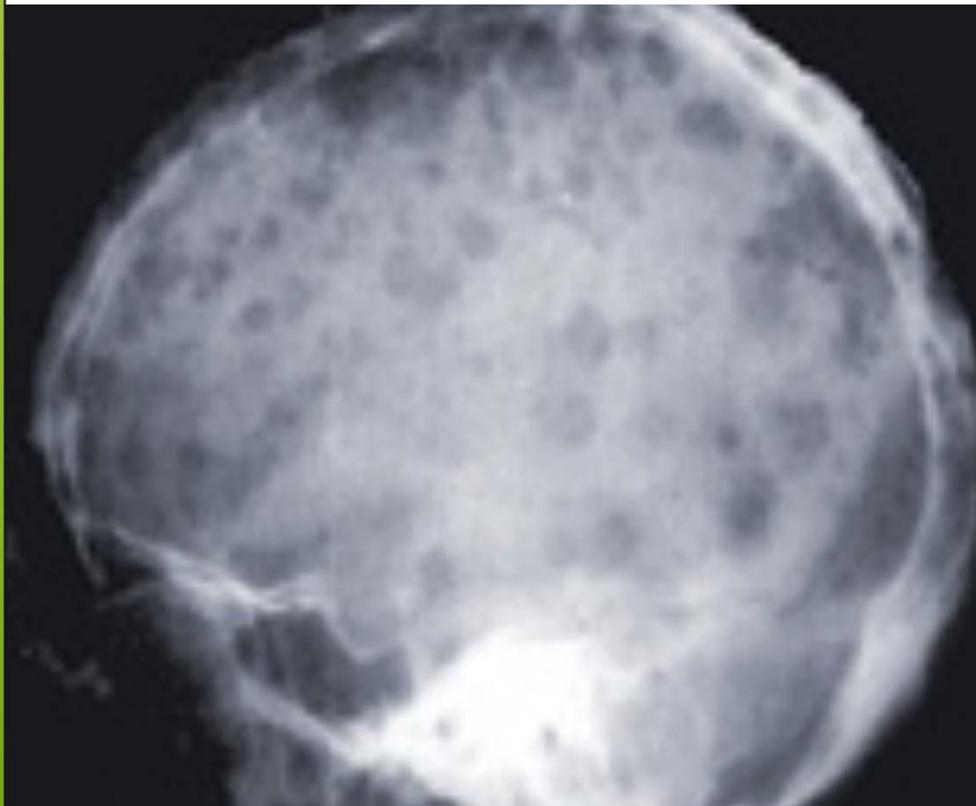
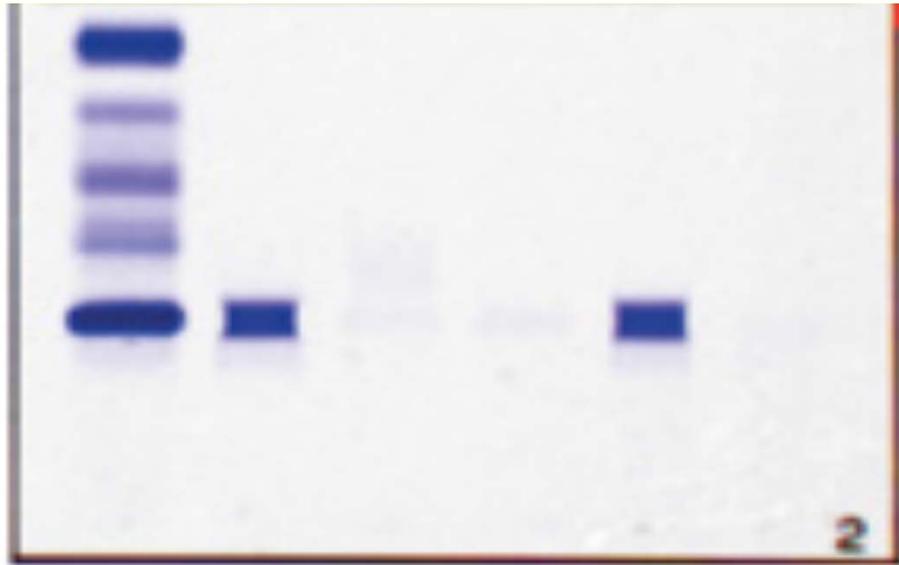
- -تعداد الدم: الخضاب طبيعي أو منخفض وتعداد الكريات البيض طبيعي أو منخفض والصفائح الطبيعية أو منخفضة.
- - سرعة التثقل: عادة مرتفعة.
- - اللطاخة المحيطية: تظهر حادثة الرصيص.
- - بزل النقي: ارتشاح النقي بالخلايا اللمفية الشبيهة بالبلاسمية.
- - رحلان البروتينات: وجود نظير البروتين IgM بتركيز أكثر من ٢٠ غ/ل.

# Treatment: المعالجة

- إن العوامل المؤلّكة، ولكن على الرغم من حدوث استجابة مهمة في البدء إلا أنّ النكس حتمي
- وقد تفيد فصادة البلازما لدى وجود فرط لزوجة الدم

# الورم النقوي العديد

- يحدث بنسبة ٤٠ في كل مليون من الناس في السنة ، معظم المرضى هم بين سن ٥٠-٨٠ سنة

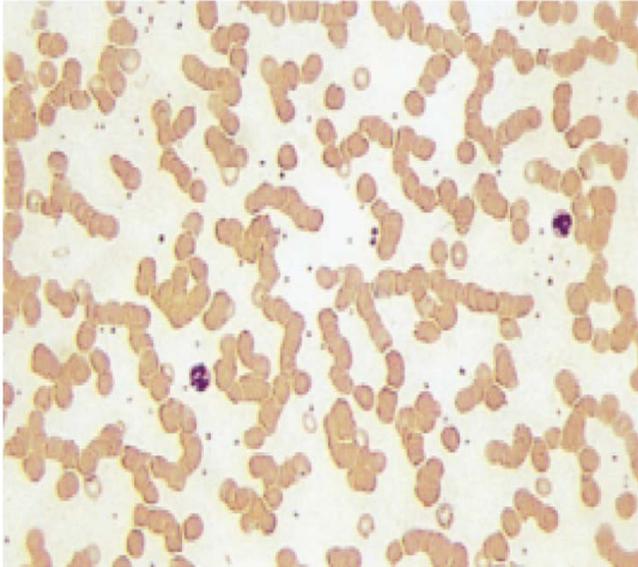


# المظاهر السريرية



- التخراب العظمي
- القصور الكلوي
- فشل نقي العظم
- الانتانات الجرثومية
- فرط الكلس
- الداء النشواني
- تناذر فرط اللزوجة

# الموجودات المخبرية



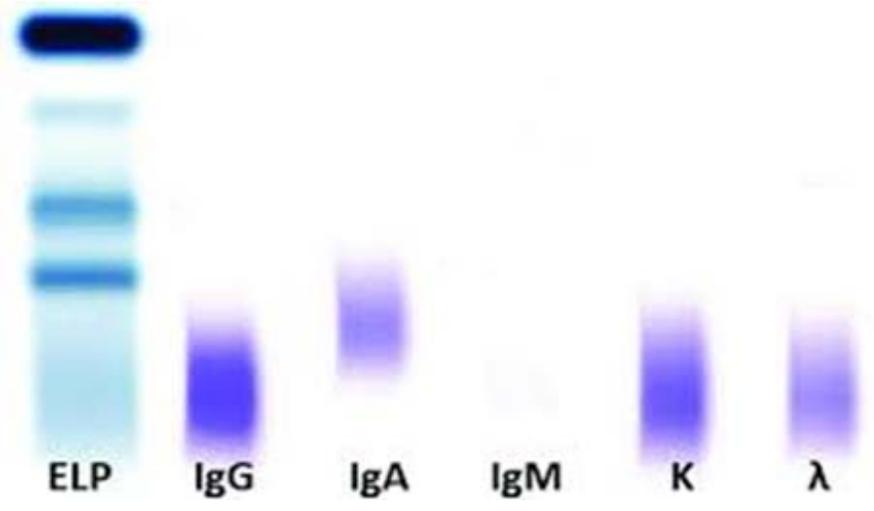
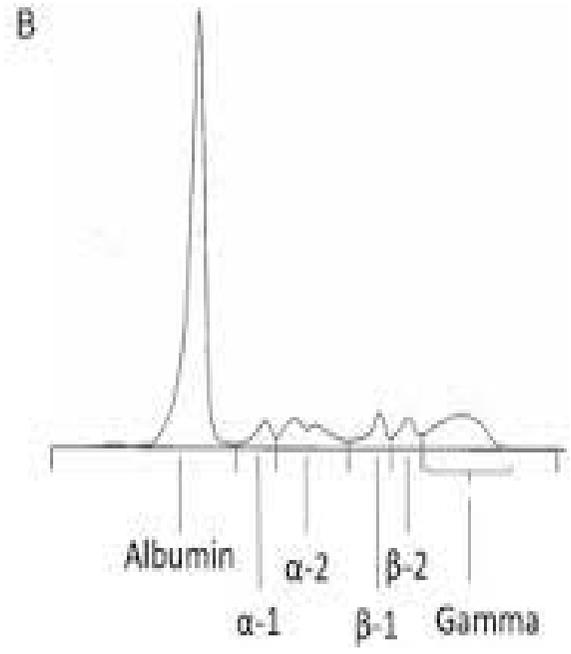
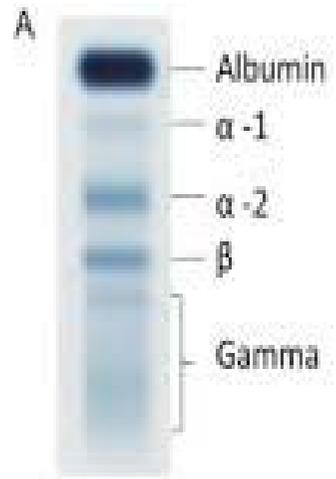
- فقر الدم ونقص الصفائح و المحببات
- سرعة التثفل وحادثه الرولو
- حمض البول
- كلس المصل
- نقي العظم
- رحلان البروتينات
- المستويات المصلية لبيتا ٢ مايكرو غلوبولين

# نقي العظم

• تتراوح نسبة الخلايا البلازمية بين النسبة الطبيعية و ١٠٠%١

• الخلايا البلازمية تجمل المستضدات CD138 ,CD38.

CD56



# الرحلان الكهربائي

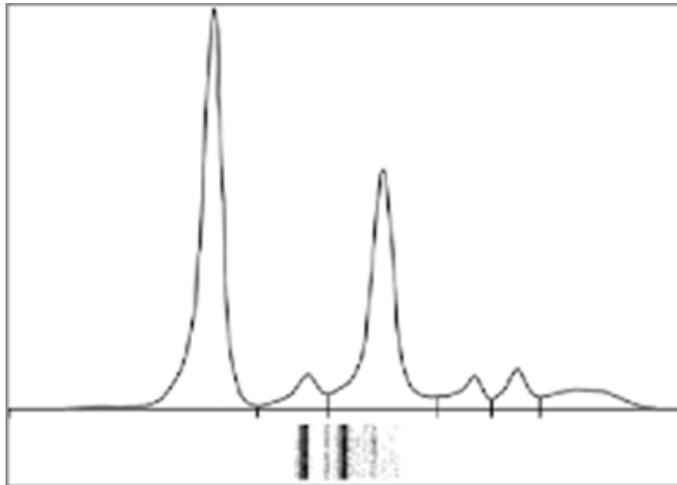
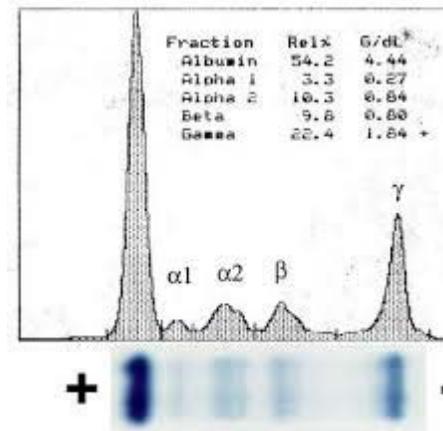
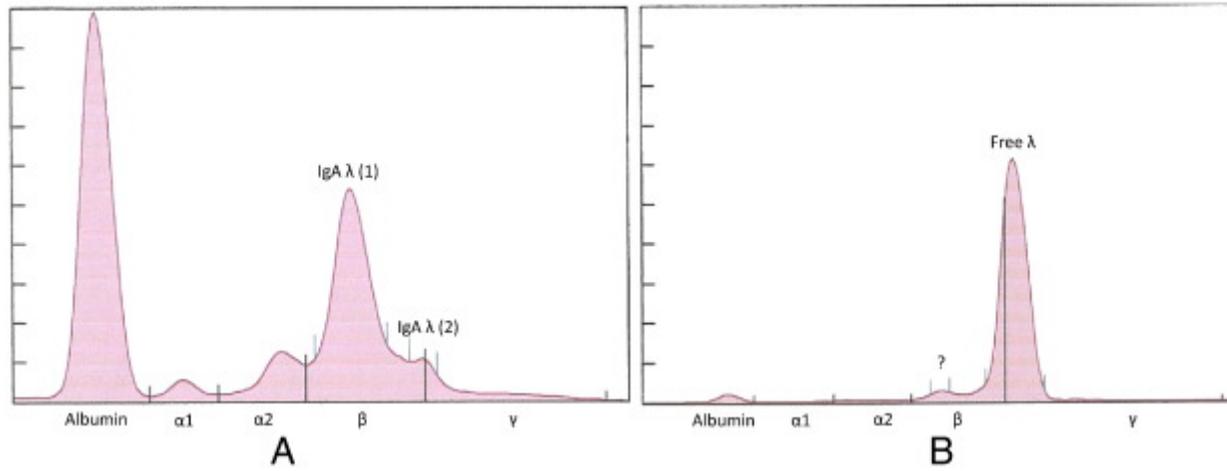


Fig. 2- The finding of electrophoresis after therapy of alkeran plus prednol with four cure.



# الرحلان الكهربائي



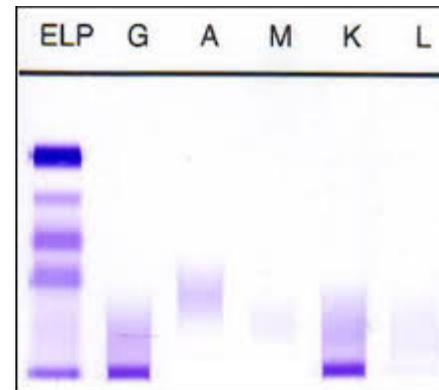
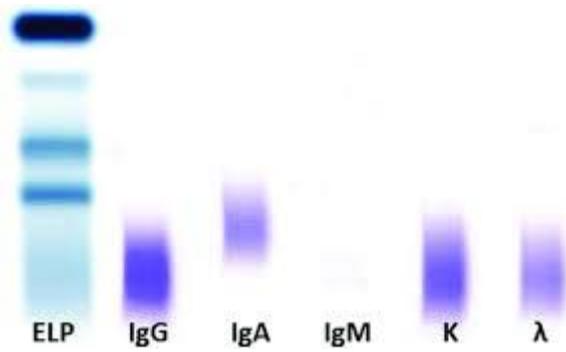
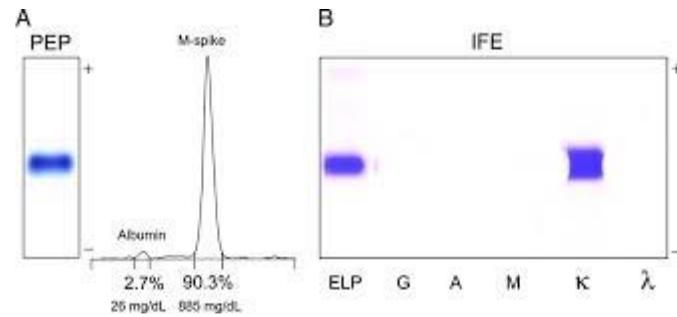


Figure 4: IgG kappa monoclonal protein identified by immunofixation in a patient with myeloma. ELP= Total protein stain, showing albumin at the top through to the gamma region at the bottom of the gel

# التشخيص

- هو في أغلب الاحيان يؤسس على وجود اثنين من المظاهر الثلاث :
- ١- أمينوغلوبولين وحيد النسيلة في المصل أو سلاسل خفيفة وحيدة النسيلة في البول أو كليهما
- ٢- زيادة نسبة الخلايا البلازمية ( في أغلب الاحيان مع مظاهر غير نموذجية ) في رشافة بزل النقي
- ٣- أفات حالة للعظم في الدراسة الشعاعية

# المعالجة

- يجب أن يتلقاها المرضى الذين لديهم دليل على:
  - ١- الافات العظمية وفرط كلس الدم وفشل نقي العظم وسوء وظيفة الكلية .
  - ٢- داء كامن مع بارابروتين ثابت في غياب الافات الحالة أو تحرب الاعضاء الاخرى وهؤلاء لا يتطلبون معالجة .

# المعالجة الداعمة

- معالجة فقر الدم
- الإمالة الالة
- التحال الدموي
- تناذر فرط اللزوجة وائلطلبون فصل البلازما
- معالجة الانتانات الجرثومية
- المعالجة الطويلة الأمد بالبيسفوسفونات

# المعالجة الكيماوية

- بالادوية المؤلكة الملفلان أو السكلوفوسفاميد
- المشاركة بين الملفلان والبريدلون والتاليدوميد (MPT)
- مثبطات البروتوزوم مثل ( bortezomib )
- مماثلات التاليدوميد مثل ليناليدوميد

# الانذار

- المعدل الوسطي للعمر ٤-٥ سنوات
- يسوء الانذار في الحالات التالية :
- ١- القصور الكلوي
- ٢- ارتفاع مستوى البيتا ٢ مايكرو غلوبولين
- ٣- نقص الالبومين
- ٤- انحاء ١٧ p و ازفاء  $t(4,14)$  or  $t(14,16)$

المعايير التشخيصية لاعتلال البروتينات وحيد النسيلة غير المحدد: MGUS  
(Monoclonal gammopathy of undetermined significance)

- ١- وجود البارابروتين أقل من ٣٠ غ/ل
- ٢- خلايا بلازمية في نقي العظم أقل من ١٠ %
- ٣- عدم وجود اضطراب لمفاوي تكاثري على حساب B
- ٤- عدم وجود قصور عضوي بسبب المرض نفسه

# الورم النقوي المتعدد الحدي: SMM (Smoldering multiple myeloma)

- ١- وجود بارابروتين  $< 30$  غ/دل. و/أو خلايا بلازمية في نقي العظم أكثر من ١٠%
- ٢- لا يوجد اضطراب لمفي تكاثري
- ٣- لا قصور لأي عضو بسبب الورم نفسه: (آفات حالة عظمية - فقر دم - قصور كلية - ارتفاع كلس الدم.)

## الورم النقوي العديدي Multiple Myeloma

التعريف: هو تكاثر خبيث وحيد النسيلة للخلايا البلاسمية

الأسباب:

الأسباب الأكيدة لهذا المرض غير معروفة، لكن الأشعة الذرية، لدى الفلاحين وعمال الخشب والجلود الذين يتعرضون لمشتقات البترول.

نسبة الحدوث:

تبلغ نسبة الحدوث حوالي 4 لكل 100000 سنوياً، بشكل متساوٍ تقريباً في كل أنحاء العالم. يصاب السود أكثر بمرتين من البيض، والرجال أكثر قليلاً من النساء.

الأعراض:

- الألم العظمي: أكثر الأعراض شيوعاً ويشاهد لدى 70% من المرضى، ويتوضع غالباً في الظهر والأضلاع ويزداد بالحركة. وقد يشير الألم الموضع الثابت إلى كسر مرضي.

تنتج الآفات العظمية عن تكاثر الخلايا الورمية بالإضافة إلى تفعيل الخلايا الكاسرة للعظم Osteoclast بواسطة العديد من السيتوكينات، وهذا يؤدي إلى آفات عظمية دون تفعيل بانينات العظم Osteoblast.

يتحرك الكلس من العظام نتيجة لتلك الآفات ويؤدي إلى ارتفاع كلس الدم و ينجم عنه اختلاطات حادة ومزمنة.

- العرض الثاني في الورم النقوي العديدي هو نقص المناعة وكثرة حدوث الإنتانات خاصة ذوات الرئة والتهاب الحويضة والكلى. وأكثر العوامل الممرضة مصادفة هي العقديات الرئوية، والعنقديات والكلابسيلا والكولونيات. يعزى نقص المناعة إلى نقص عيار الغاما غلوبولين الطبيعي، وإلى اضطراب وظيفة المحببات والمتممة.

- القصور الكلوي: يصادف لدى 25% من المرضى، وهناك العديد من الآليات التي تساهم في أذية الكلية مثل فرط الكلس، الداء النشواني، فرط حمض البول، الإنتان، غزو الكليتين مباشرة بالخلايا الورمية وتخرب الأنابيب الكلوية بالسلاسل الخفيفة.

- الاضطرابات الدموية: أهمها فقر الدم بسبب استعمار النقي بالخلايا الورمية

في حال كون البروتينات الشاذة غلوبولينات قرية Cryoglobulin يمكن مشاهدة ظاهرة رينو. أما فرط لزوجة الدم فيمكن أن تؤدي إلى الصداع والتعب وتشوش الرؤية واعتلال الشبكية.

الأعراض العصبية: يؤدي فرط الكلس إلى ضعف عضلي وكآبة وتخليط ذهني. يمكن أن تحدث متلازمة نفق الرسغ بسبب ترسب المادة النشوانية بالأعصاب المحيطية. وقد تؤدي أذية عظام العمود الفقري إلى انضغاط النخاع الشوكي وما ينجم عنه من أعراض عصبية.

المعايير التشخيصية لاعتلال البروتينات وحيد النسيلة غير المحدد MGUS:

(Monoclonal gammopathy of undetermined significance)

1- وجود البارابروتين أقل من 30 غ/دس

2- خلايا بلازمية في نقي العظم أقل من 10% آخر

3- عدم وجود اضطراب لمفاوي تكاثري على حساب B

4- عدم وجود قصور عضوي بسبب المرض نفسه

المعايير التشخيصية للورم النقوي المتعدد MM:

### (Multiple myeloma)

- 1- بروتين وحيد النسيلة في المصل أو البول / لحدود دنيا/
- 2- خلايا بلازمية وحيدة النسيلة ( لا يوجد مستوى أدنى)
- 3- قصور عضو أو أكثر بسبب الورم النقوي المتعدد

الورم النقوي المتعدد الحدي SMM:

### (Smoldering multiple myeloma)

- 1- وجود بارابروتين <30غ/دل. و/أو خلايا بلازمية في نقي العظم أكثر من 10%
- 2- لا يوجد اضطراب لمفي تكاثري
- 3- لا قصور لأي عضو بسبب الورم نفسه: آفات حالة عظمية – فقر دم – قصور كلية – ارتفاع كلس الدم.

### الاستقصاءات Investigations:

- تعداد الدم الكامل: يكون تعداد الكريات البيض وتعداد الصفيحات وقيم الخضاب ضمن الحدود الطبيعية أو منخفضة.
  - سرعة التثقل: مرتفعة دوماً لدى أغلب المرضى.
  - اللطاخة المحيطية: قد تظهر وجود حادثة الرصيص الناجمة عن وجود نظائر البروتين.
  - كالسيوم الدم: طبيعي أو مرتفع.
  - الفوسفوراز القلبية المصلية: طبيعية عادة.
  - البروتين الكلي: طبيعي أو مرتفع.
  - ألبومين المصل: طبيعي أو منخفض.
- \* عيار بيتا ميكروغلوبولين ويكون عادة مرتفعاً ويتعلق الإنذار بمدى ارتفاع بيتا ميكروغلوبولين ومستوى الألبومين في الدم.

- رحلان البروتينات الكهربائي: يبدي شريطاً وحيد النسيلة مميز الشكل.
- حمض البول: طبيعي أو مرتفع، ارتفاع الكرياتين وحمض البول شائع.
- الدراسة الهيكلية الشعاعية: قد تظهر بقعاً انحلالية مميزة أسهل ما ترى في صورة الجمجمة.
- جمع بول 24 ساعة: يساعد في تقييم إطراح السلاسل الخفيفة.
- بزل نقي العظم: يظهر ارتشاحاً مميزاً بالبلازميات.

\* عيار الغلوبولينات المناعية: E , IgD , IgA , IgG

الإنذار Prognosis:

يشير جود فقر الدم والقصور الكلوي عند التشخيص إلى إنذار سيئ جداً، وتحدث الوفاة لدى 50% من أولئك المصابين خلال تسعة أشهر، وقد خفف تيسر التحال الدموي من تأثيرات القصور الكلوي، وأضحى متوسط البقاء على قيد الحياة لدى أولئك المرضى قرابة سنتين بعد التشخيص.

## المعالجة Treatment:

### تدابير عامة

يجب تصحيح فقر الدم ومعالجة الأحماج، ويمكن تخفيف الألم العظمي بالمعالجة الشعاعية بسرعة، وتجرى الوقاية من الكسور المرضية عبر إجراءات الجراحة العظمية التي تهدف إلى تخفيف الآفات العظمية الانحلالية المشاهدة بالدراسة الهيكلية، وتتطلب الأذية الكلوية الناجمة عن فرط كلس الدم عناية سريعة، وقد يتطلب الأمر خضوع المرضى مدة طويلة للتحال الدموي أو الصفاقي (البريتواني).

يعالج فرط كلس الدم المشاهد في سياق النقيوم تقليدياً بالإماهة والكالسيتونين بالفوسفونات الثنائية مديد التأثير مثل باميدرونات الصوديوم أو زوليدرونك أسيد (جرعة شعيرية) ، وقد تعطى الفوسفونات الثنائية مدة طويلة بهدف ضبط الإصابة العظمية، ويعالج المرضى المصابين بانضعاط نخاع شوكة ناجم عن النقيوم بالديكساميثازون ثم بالمعالجة الشعاعية للأفة المحددة بوساطة المران.

### التدابير النوعية:

تعطى العوامل المؤكدة مثل المليفلان أو السيكلوفوسفاميد بالمشاركة مع البردنيزولون، وهي تحسن معدل الحياة الوسطي من ستة أشهر إلى سنتين ونصف، وتطبق معالجات حديثة تحتوي الدوكسوروبيسين (VAD)، وقد استخدمت جرعات عالية من المليفلان، ثم أتبعته بزراع نقي ذاتي لدى بعض المرضى المختارين، وجربت إضافة الأنترفيرون بعد المعالجة الكيماوية مع موجود مؤشرات على إطالة أمد الهدأة، إلا أن المعالجات الحديثة بالتاليدوميد وال فيليكيد Velcade قد تعطي أملاً جديداً.

### داء والدنستروم

## Waldenstrom macroglobulinaemia

هو نوع من اللمفومات التي تنشأ على حساب الخلايا اللمفاوية-البلاسمية Lymphoplasmacytoid، وعلى الأغلب يكون المرضى ذكوراً ومن المتقدمين في السن، ويراجعون بضخامات عقدية محيطية وعلامات مرضية ناجمة عن ارتشاح النقي، ويرتفع في هذا المرض نظير البروتين IgM عادة، وهو المسؤول عن أعراض فرط اللزوجة.

### المظاهر السريرية Clinical features:

- أعراض ناجمة عن فرط اللزوجة كالصداع واضطراب الرؤية.
- وهن عام ونقص وزن.
- ضخامة عقد لمفية.
- أعراض فقر الدم.
- ميل للنزف.

### الاستقصاءات Investigations:

- تعداد الدم: الخضاب طبيعي أو منخفض وتعداد الكريات البيض طبيعي أو منخفض والصفائح طبيعية أو منخفضة.
- سرعة التثقل: عادة مرتفعة.

- اللطاخة المحيطية: تظهر حادثة الرصيص.

- بزل النقي: ارتشاح النقي بالخلايا اللمفية الشبيهة بالبلاسمية.

- رحلان البروتينات: وجود نظير البروتين IgM بتركيز أكثر من 20 غ/ل.

المعالجة Treatment:

إن العوامل المؤكدة هي الخيار العلاجي الأول، وتتضمن أساليب العلاج المكثف لدى المرضى الأصغر سناً  
الدوكسوروبيسين، ولكن على الرغم من حدوث استجابة مهمة في البدء إلا أن النكس حتمي، وقد تفيد فصادة البلازما لدى  
وجود فرط لزوجة الدم، وتتجم الوفاة عن ارتشاح النقي والخمج.

اعتلال غاما غلوبولين وحيد النسيلة غير محدد الأهمية

:Monoclonal gammopathy unknwon determined (MGUS) significance

تتسم هذه بتواتر مصادقتها لدى كبار السن، وتوجد نظائر البروتين في المصل، ولكن مستواها يقلّ عن 2 غ/ل، وقد يكون  
المرضى لا عرضيين، وتكتشف النظائر البروتينية صدفة عند إجراء الفحوص المخبرية لأسباب أخرى.

يكون تعداد الدم طبيعياً عادة، ولا يوجد تخرب عظمي أو أذية كلوية، ولا يتطلب الأمر معالجة نوعية، ولكن لا بدّ من  
المراقبة لنفي التحول إلى لمفوما أو نقيوم.

لمحة عن التأثيرات السمية للأدوية المضادة للأورام

الجدول 26 العوامل المضادة للأورام

العوامل المؤكدة الكلورامبوسيل، السيكلوفوسفاميد، ميلفان، إيفوسفاميد، بوسلفان

مضادات المستقبلات ميتوتركسات، مركبتوبورين، سيتارابين، فلودارابين، تيوغوانين

العوامل المشتقة من النباتات فينبلاستين، فينكريستين، ايتبوزايد

الصادات الحيوية الاكينتوميسين، دنوروبيسين، دوكسوروبيسين، بليومايسين، ميتومايسين، ميتوكزانترون

هرمونات ومضادات هرمونية استروجين، بروجستيون، تاموكسيفين، سترونيدي

أدوية متفرقة مهمة سيسبلاتين، بروكاربازين، هيدروكسي يوريا، اسباراجيناز

الجدول (30) تصنيف العوامل المضادة للأورام

التأثيرات الجانبية لأدوية المعالجة الكيميائية :

إن التأثيرات الجانبية للأدوية المضادة للسرطان أشبه بالقصص المرعبة، وقد ولدت ذعراً في الأوساط الطبية لدى عامة  
الناس، بيد أن الأمر بدأ بالتحسن مع تطور المقاربات الطبية؛ فمضادات القيء الحديثة مثل مضادات 5 هيدروكسي  
تريبتامين (HT5) يمكنها منع أو تخفيف القيء إلى حدّ الأدنى لدى غالبية المرضى، كذلك يحدّ تطبيق عوامل النمو مثل  
(G-CSF) من اختلالات تثبيط النقي بعد المعالجة بالجرعات الكيماوية، وعلى الرغم من ذلك تبقى للمعالجة الكيماوية  
الكثير من التأثيرات الجانبية، وأهمها:

● الغثيان والقيء: يمكن التخلص منهما بانتقاء الأدوية السرطانية واستخدام مضادات القيء الحديثة، والغثيان والإقيء  
مشكلتان شائعتان لدى استخدام نظائر البلاتينيوم والدوكسوروبيسين، وقد استخدمت في البداية مضادات القيء مثل  
الميتوكلوبراميد والدومبيريدون، ولكن مضادات السيروتونين (اندومسترون وجران ستيرون) حسنت التدبير حالياً.

● تساقط الأشعار: تحدث بعض الأدوية السامة للخلايا وليس كلاًها تساقط أشعار، ويمكن لتبريد الفروة أن ينقص ضياع الأشعار المترافق مع الدوكسوروبيسين في بعض الأحيان، ويسهم انتقاء الأدوية عندما يكون ذلك ممكناً في منع حدوث تساقط الأشعار، وعلى أي حال يعود الشعر إلى النمو دائماً بعد انتهاء المعالجة الكيماوية.

● تثبيط النقي: قد تُحدث عدة أدوية سامة للخلايا تثبيطاً في السلاسل الثلاث، و يرتبط التثبيط بالجرعة المعطاة. يدبر فقر الدم ونقص الصفائح بنقل الدم والصفائح، ولكن مع تعذر نقل الكريات البيض بنجاح يعتمد تدبير مرضى نقص الكريات البيض على تطبيق الصادات الحيوية واسعة الطيف وريدياً بسرعة لمنع حدوث الأحماج ومعالجتها، وتكون المعالجة البدئية بمركب من الجيل الثالث للسيفالورينات مثل السيفتازيديم، ويشرك في بعض الأحيان مع أمينوغليكوزيد أو بنسلين واسع الطيف، ويجب إعادة النظر في المعالجة بعد صدور نتائج الزرع الجرثومية والفحوص المخبرية، وتقلل عوامل النمو المكوّنة للدم من مدة نقص العدلات.

● السمية القلبية: وهو عبارة عن اختلاط نادر للمعالجة الكيماوية، ويترافق عادة مع استخدام الدوكسي روبيسين، ويرتبط بالجرعة، ويمكن الوقاية من هذا الاختلاط إلى حدّ بعيد بإبقاء الجرعة الكلية ضمن المجال الآمن.

● السمية العصبية: يكثر حدوثها مع القلويدات النباتية مضادات البلاتينوم، وهي مرتبطة بالجرعة وعكوسة جزئياً بعد إيقاف العلاج.

● السمية الكلوية: قد تسبب مضادات البلاتينوم أذية كلوية، ويمكن الوقاية من هذه الأذية بالحفاظ على إدرار كاف أثناء المعالجة.

\* السمية الكبدية طرف من الركودية بعد استخدام السيتوزار والثيوغوانين

● العقم: إن بعض الأدوية المضادة للسرطان ولا سيما القلويدات النباتية قد تسبب عقماً يكون في بعض الأحيان غير عكوس.

● الخبائث الثانوية: يمكن للأدوية المضادة للسرطانات أن تحدث طفرات تسبب خبائث ثانوية ولا سيما الابيضاض الحاد الذي يكون معنداً على العلاج، ويكثر حدوثه بعد إعطاء العوامل المؤلّكة تحديداً.

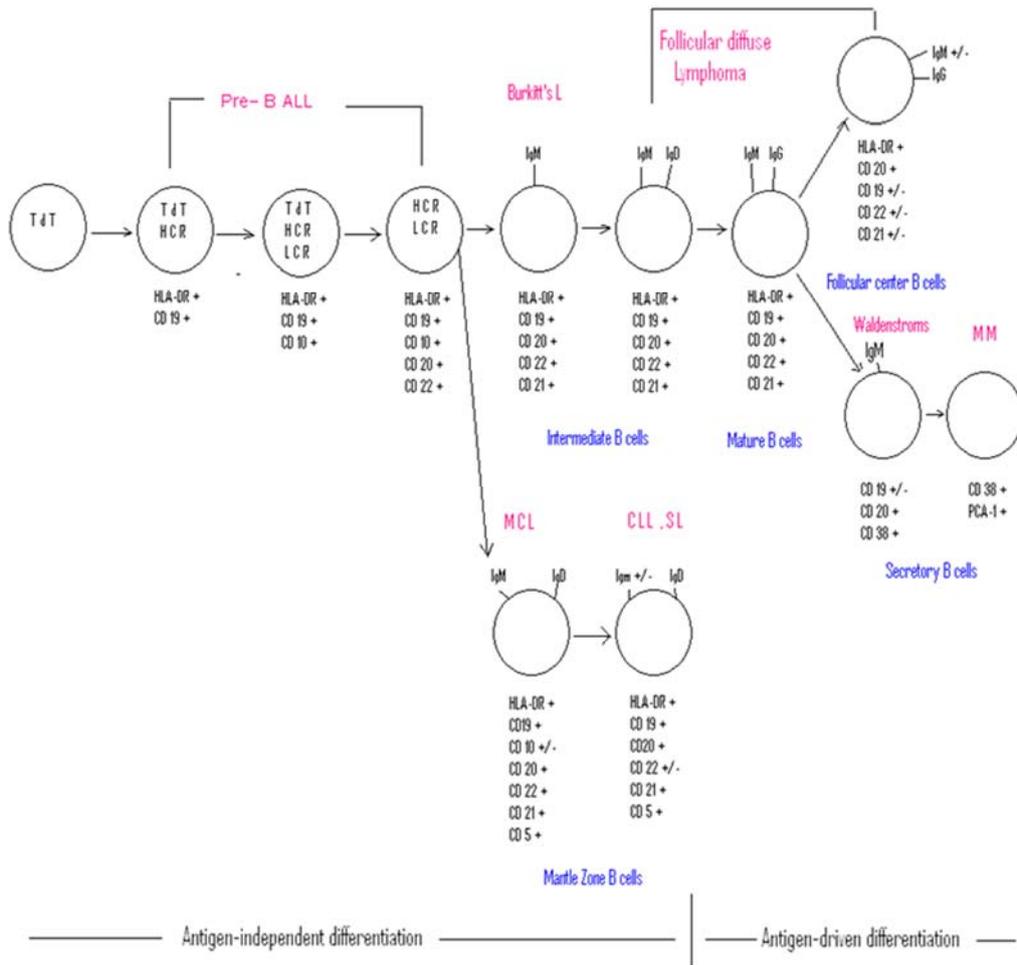
(خباثات الخلايا اللمفية)

## Malignancies of Lymphoid cells

اللمفومات: Lymphomas

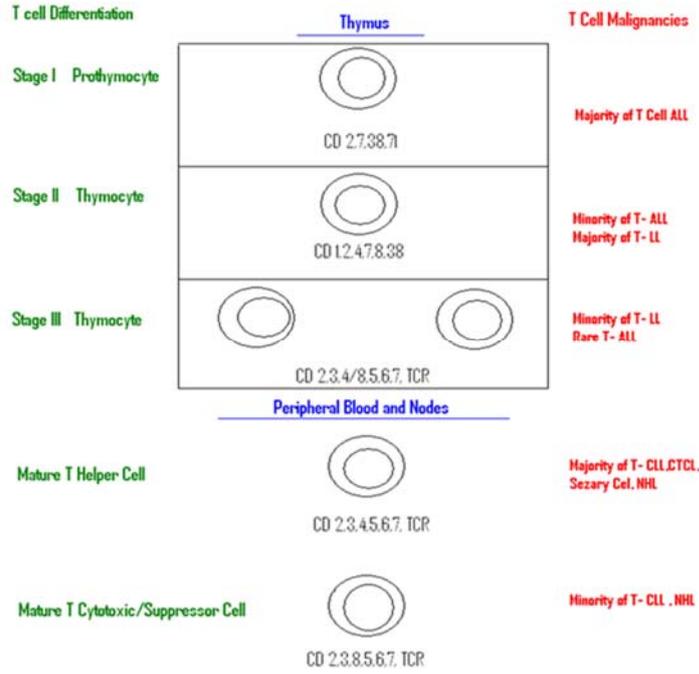
تنشأ الخباثات اللمفية في مرحلة من مراحل تطور وتمايز الخلايا اللمفية،

تقوم الخلية اللمفية بتركيب المورثات الخاصة بالغلوبيولينات المناعية ( immunoglobulin gene rearrangement) كخطوة أولى في طريق التمايز البائي، ثم تتابع طريقها وتخضع لمجموعة من التغيرات الخلوية، وأهم هذه التغيرات تلك التي تحدث في المستضدات السطحية، كما في الشكل ( 41)



الشكل (41) تمايز السلسلة اللمفاوية مع المستضدات السطحية

أما الخلايا التائية فتبدأ تمايزها بعد هجرتها إلى التيموس ومن ثم تركيب المورثات الخاصة بمستقبلات الخلايا التائية ( T-cell receptor gene ). والشكل ( 42 ) يوضح أهم مراحل تطور الخلايا التائية.



الشكل (42) أهم مراحل تطور الخلايا التائية

تحتفظ الخلايا اللمفية الخبيثة غالباً بمسئذات سطحية تساعد في تحديد نمطها المناعي (immunophenotype) و معرفة الخلية المنشأ أو مرحلة التمايز التي حدثت فيها الخباثة بشكل تقريبي وغير مؤكد، ولا بد من إجراء استقصاءات أخرى مثل الدراسة الصبغية لتحديد المنشأ بشكل أدق. فعلى سبيل المثال تحمل خلايا اللمفوما الجرابية نمطاً مناعياً مشابهاً لخلايا مركز الجراب، لكن الشذوذ الصبغي (Follicular L) الموجود فيها من نمط (14,18) t الذي يؤدي إلى تفعيل المورثة bcl-2 المعاكسة لموت الخلية (Antiapoptotic gene) الذي يعد السبب الأساس في حدوث الخباثة يحدث في مرحلة أبكر من تلك المرحلة التي يظهر فيها ذلك النمط المناعي.

وعلى الرغم من ذلك فإن للتنميط المناعي فوائد كبيرة في تشخيص الأورام اللمفية والتفريق بين السليم والخبيث منها. فمثلاً فرط التصنع الجرابي السليم يشابهه بالمجهر الضوئي اللمفوما الجرابية، ولكن إذا أظهرت المناعيات أن هذه الخلايا تحمل نمطاً واحداً من السلاسل الخفيفة كابا أو لمبدا، فهذا يوجه نحو تكاثر وحيد النسيلة وبالتالي الخباثة.

اعتبارات مورثية : genetic consideration

يتكرر حدوث الشذوذات المورثية في عديد من الخباث اللمفية ومع أنه لم يكتشف شذوذات مورثية نوعية لكل الخباثات اللمفية، لكن يعتقد بوجود مثل تلك الشذوذات لكل نوع من هذه الخباثات. والجدول (27) يبين أهم هذه الشذوذات في مختلف الخباثات اللمفية.

المرض	الشذوذ الصبغي	المورثة السرطانية
- الابيضاض اللمفاوي المزمن	t(15;14)	—

BCR / ABL	t ( 22:9 )	- الابيضاض اللمفاوي الحاد
AF4 / ALL1	t ( 11:4 )	- الابيضاض اللمفاوي الحاد
BCL-1 / IYH	t ( 14:11 )	- لمفوما خلايا المعطف
BCL-2 / IYH	t ( 18:14 )	- اللمفوما الجرابية
C-MYC	t ( 14:8 )	لمفوما بوركيت

والجدول ( 27 ) يبين أهم الشذوذات الصبغية في مختلف الخباثات اللمفية .

يترافق بعض هذه الشذوذات بعلامات إنذارية هامة، مثلاً يحمل تثلث الصبغي 22 في مرضى لـ CLL علامات إنذار سيئة. كذلك الحال كما هو معروف لدى مرضى الـ ALL مع وجود صبغي فيلادلفيا.

تصنيف الخباثات اللمفية حسب منظمة الصحة العالمية ( WHO ) :

تشمل الخباثات اللمفية كلاً من الابيضاضات اللمفية الحادة والمزمنة، بالإضافة إلى اللمفومات التي تقسم بدورها إلى لمفوما هودجكن التي تتميز بوجود خلية ريدستيرنبرغ - لمفوما لاهودجكن، وتشمل هذه الأخيرة أنواعاً كثيرةً كان تصنيفها ولا يزال موضع جدل ونقاش، حيث ظهرت عدة تصنيفات كان آخرها تصنيف منظمة الصحة العالمية ( WHO ) عام 1999 الذي اعتمد على أسس تشريحية وسريرية ومناعية ومورثية في تصنيف اللمفومات والخباثات اللمفية الأخرى، وتميز عن التصنيفات السابقة بأهميته من الناحية السريرية كما أن هذا التصنيف تم تعديله في العام 2008.

عند تقييم حالة المريض المصاب باللمفوما يجب إجراء سرعة التثفل، تعداد عام، تقييم وظائف الأعضاء الهامة ( مثل الكبد و الكلية)، CT للصدر والبطن والحوض و خزعة عظم، بالإضافة إلى معايرة مستوى الـ B2 Microglobulin وLDH، ورحلان البروتينات الكهربائي أحياناً. وذلك لمعرفة مرحلة وإنذار المرض، ووضع الخطة العلاجية المناسبة.

الأسباب والوبائيات :

تصيب اللمفومات الرجال أكثر من النساء، والمتقدمين بالسن أكثر من اليافعين وتعد حالات نقص المناعة بشكل بدئي أو ثانوي. من أهم الأسباب المؤهبة لظهور اللمفومات. مثل الأيدز، زراعة الأعضاء بسبب المعالجة المثبطة للمناعة، ونقص المناعة الخلقي. ومن أهم الأسباب المؤهبة أيضاً: أمراض المناعة الذاتية مثل داء جوكرن، والتهاب المفاصل الرثياني. كما يتهم العديد من العوامل الإنتانية في المساهمة بنشوء اللمفومات مثل

8 (Human herpes virus 8) , HHV-8 , HIV , EBV , HTLV-1 , HCV).

والعديد من الدراسات أظهرت العلاقة بين المبيدات الزراعية وزيادة حدوث اللمفومات، وكذلك فإن التعرض للأشعة والمعالجات الكيماوية السابقة من العوامل التي تترافق بزيادة خطر حدوث هذا المرض.

مراحل اللمفوما: من المهم جداً لدى تقييم المريض تحديد مدى انتشار المرض تشريحياً، إذ يختلف الإنذار وتختلف المعالجة تبعاً لمرحلة ودرجة انتشار المرض. ويعتمد نظام Ann Arbor في تحديد مرحلة اللمفوما ( هودجكن و لاهودجكن ) المعايير التالية:

I : إصابة مجموعة عقدية واحدة ، أو عضو لمفي وحيد ( طحال، تيموس، حلقة والداير Waldeyer's ring ).

II : إصابة مجموعتين عقديتين على جانب واحد من الحجاب الحاجز.

III : إصابة العقد أو الأعضاء اللمفية على جانبي الحجاب الحاجز وتقسم هذه المرحلة إلى:

III-1 : الإصابة البطنية فوق مستوى الجذع الزلاقي.

III-2 : الإصابة البطنية تحت مستوى الجذع الزلاقي.

IV : إصابة أكثر من موقع واحد خارج عقدي.

أو إصابة الكبد أو نقي العظام.

هذا ويضاف الحرف A أو B أو E حسب التالي:

A : لا يوجد أعراض عامة.

B : أعراض عامة : - نقص أكثر من 10% من وزن الجسم خلال 6 أشهر ماضية.

- حرارة دائمة أو متكررة أكثر من 38م خلال الشهر الماضي.

- تعرق ليلي غزير خلال الشهر الماضي .

E : إصابة خارج عقدي.

عوامل الخطورة في اللمفومات International prognostic Index for NHL :

تختلف الخطورة في اللمفومات حسب النمط النسيجي، فالخطورة تكون عالية في الأنماط عالية الدرجة، وقليلة في الأنماط خفيفة الدرجة. ويتعلق الإنذار في كل نمط نسيجي على حدة بعوامل عديدة أهمها:

العمر أكثر من 60 سنة.

ارتفاع الـ LDH.

الحالة العامة .

مرحلة III أو IV.

إصابة خارج عقدي.

يسوء الإنذار كلما زاد عدد العوامل لدى المريض.

المظاهر السريرية والإنذار والمعالجة لأهم أنواع الخباثات اللمفية

الخباثات البائية الأرومية الباكورة:

1-الابيضاض الحاد بالأرومات البائية: precursor B cell lymphoblastic L.

تتظاهر الخباثة الناشئة على حساب هذه الخلايا أي pre B cell lymphoblast غالباً بشكل ابيضاض حاد وهو السرطان الأكثر شيوعاً لدى الأطفال.

2- لمفوما الأرومات البائية: و نادراً ما تتظاهر هذه الخباثة بشكل لمفوما و غالباً ما تتطور إلى شكل ابيضاضي . ولا يختلف الإنذار والمعالجة في كلا الشكلين.

الخباثات البائية الناضجة ( المحيطية ):

1- اليبضااض اللمفي المزمن CLL: وتمت دراسته في مكان آخر من هذا الكتاب.

2- لمفوما خلايا المعطف: Mantle cell lymphoma:

يصيب الذكور أكثر. و متوسط العمر 63 سنة وغالباً ما يتظاهر هذا النوع من اللمفومات بضخامة عقد لمفية مترافقة مع أعراض عامة. ويشخص حوالي 70% من المرضى في المرحلة الرابعة. وتكثر نسبياً إصابة الجهاز الهضمي.

تبدي الدراسة الصبغية غالباً ( 11,14 ) t، هذا الشذوذ الذي يضع المورثة bcl-1 على الصبغي -11 بجوار مورثة السلاسل الثقيلة على الصبغي 14 وهذا يؤدي إلى زيادة إنتاج بروتين Bcl-1.

المعالجة:

يفضل المراقبة لدى المرضى المتقدمين بالسن دون أعراض وإعطاء معالجة كيميائية بدواء واحد عند الضرورة. أما معالجة المرضى الأصغر سناً فتكون بعدة أدوية كيميائية بالإضافة إلى تطبيق أضعاد وحيدة النسيلة مثل الأضعاد CD20

3- اللمفوما الجرابية: Follicular lymphoma

يشكل هذا النوع حوالي 22% من اللمفومات فهو أكثر أشكال اللمفوما منخفضة الدرجة شيوعاً. يصيب الذكور بنسبة 40% ومتوسط العمر 59 سنة.

يتظاهر بضخامة عقد لمفية غير مؤلمة دون أعراض عامة غالباً. ويمكن أن يصيب أي عضو في الجسم.

يتكون الورم من خلايا مركز الجراب الصغيرة المتلزمة بالإضافة إلى خلايا أرومات مركز الجراب الكبيرة بنسب مختلفة وكلما كانت الأرومات أكثر يكون الإنذار أسوأ ودرجة الخباثة أكبر.

أما صبغياً فهناك الشذوذ ( 14,18 ) t، وتبدي الدراسة المناعية نمطاً بائياً بالإضافة إلى وجود البروتين B CL-2 الناتج عن الشذوذ الصبغي المذكور.

المعالجة:

هذا النمط من اللمفومات من أكثر الخباثات حساسية للمعالجة الكيميائية والشعاعية، ومن الجدير بالذكر أن 25% من الحالات تتراجع تلقائياً لكن بشكل مؤقت لذلك لا حاجة للمعالجة ويكتفى بالمراقبة لدى المرضى غير العرضيين وتطبق المعالجة الشعاعية لمرضى المراحل الأولى على ندرتهم.

أما مرضى المراحل المتقدمة و العرضيين فيعالجون كيميائياً بدواء واحد مثل السيكلوفوسفاميد أو الكلورامبوسيل. أو عدة أدوية مثل نظام CVP ( سيكلوفوسفاميد، فنكروستين، بردنزولون) أو نظام الـ CHOP ( سيكلوفوسفاميد، دوكسوروبيسين، فنكروستين، بردنزولون ) يستجيب بين 50-75% من المرضى استجابة كاملة، و تدوم هذه الاستجابة لأكثر من 10 سنوات لدى 20% منهم.

وعند النكس تجرب المعالجة ببعض الأدوية الكيميائية الجديدة مثل الفلودارابين، انترفيرون ألفا أو الأضعاد وحيدة النسيلة مثل الـ Rituximab .

لمفوما الخلايا الكبيرة المنتشرة: Diffuse large B cell lymphoma

أكثر أشكال اللمفومات شيوعاً حيث يشكل 1/3 الحالات، أما متوسط العمر فهو 64 سنة ونسبة إصابة الذكور 55% وهومن الأنماط الخطرة ( متوسط إلى عالي الخطورة ).

يتظاهر المرض بإصابة العقد اللمفية عند وضع التشخيص وأكثرها شيوعاً الجهاز الهضمي ونقي العظام، ولكن يمكن إصابة أي عضو في الجسم.

يتكون الورم من خلايا كبيرة هي الأرومات المناعية أو أرومات مركز الجراب وتأخذ شكلاً منتشرأ ضمن العقد اللمفية.

المعالجة :

يعالج المرضى في المرحلة I أو II بدون كتل كبيرة ( أقل من 5سم ) كيميائياً بعدة أدوية مثل نظام الـ CHOP.

( سيكلوفوسفاميد، دوكسوروبيسين، فنكروستين، برندنزولون ) مع أو بدون rituximab.

حيث تطبق ثلاثة إلى أربعة أشواط تتلوها معالجة شعاعية داعمة. وتعالج المرحلة II مع كتل كبيرة والمرحلة الثالثة والرابعة بستة إلى ثمانية أشواط من نظام الـ CHOP وتفيد إضافة rituximab لدى المتقدمين بالسن.

لمفوما بوركيت، ابيضاض بوركيت Burkitts L :.

ورم سريع النمو وشديد الخطورة جدا.

يندر حدوثه لدى البالغين، إذ يشكل أقل من 1% من لمفوما لاهودجكن ، لكن تصل هذه النسبة إلى 30% لدى الأطفال.

يبلغ متوسط العمر في الشكل الكهلي 31 سنة، وإصابة الذكور أكثر من النساء بنسبة 1/9 . له ثلاثة أشكال سريرية:

1- الشكل الوبائي ( endemic ) : ويشاهد في إفريقيا ولـ EBV دور في تطوره.

2- الشكل الفرادي ( sporadic ) : ويشاهد في البلاد الغربية.

3- الشكل المرافق لضعف المناعة ويشاهد لدى مرضى الإيدز.

يتظاهر الشكل الإفريقي بإصابة الفكين.

بينما يتظاهر الشكل الغربي بضخامة عقد لمفية، أو كتلة بطنية، وينتشر المرض بسرعة إلى النقي والجهاز العصبي المركزي إلى جميع أنحاء الجسم الأخرى.

ينشأ هذا الورم على حساب الخلايا البائية الناضجة العذراء، أي قبل تعرضها لأي مستضد.

ويشاهد فيها الشذوذ الصبغي (t(8 14) ، الذي يجمع المورثة المسرطنة c-myc (oncogene) إلى مورثة السلسلة الثقيلة.

كما يمكن مشاهدة الشذوذ (22 ; 8) t أو (8 ; 2) t حيث تأتي المورثة c-my إلى جوار مورثة السلسلة الخفيفة كابا أو لامبدا. تؤدي الشذوذات الصبغية المذكورة إلى زيادة في إنتاج المورثة السرطانية c-myc وفي النهاية نشوء الورم.

المعالجة:

يجب البدء بالمعالجة بالسرعة القصوى وبالإنظمة العلاجية المستعملة للابيضاضات

خبائثات لمفية بائية أخرى :

أ- الابيضاض بسليقات اللمفيات polymphocytic leukemia

تتكاثر في هذا المرض سليقات الخلايا اللمفية التي تتصف بكون حجمها وبنوياتها الواضحة ويزداد عددها بشدة في الدم المحيطي والنقي، ويتضخم الطحال بشكل كبير مع ضخامات عقدية صغيرة، والاستجابة تكون سيئة على المعالجة.

ب- الابيضاض بالخلايا المشعرة Hairy cell leukemia

ج- لمفوما الخلايا اللمفوبلاسمية Lymphoplasmacytic lymphoma

وهو الشكل النسيجي لداء فالد نشتروم. يتصف سريرياً بضخامة عقد وطحال وارتشاح في الخلايا اللمفية الخبيثة بالنقي والدم المحيطي. و لدى هؤلاء المرضى غالباً بروتين IgM وحيد النسيلة، مما يؤدي ارتفاعه الشديد إلى أعراض زيادة اللزوجة الدموية.

الخبائثات الثانية الباكرة Precursors T cell malignancies

## 1- اللمفوما أو الالبيضاض بالأرومات التائية T cell lymphoblastic

ذكرت الإبيضاضات بالأرومات التائية سابقاً أما اللمفوما فهي أيضاً فتصيب غالباً الذكور اليافعين وتنتشر بوضوح منصفية كبيرة و بحبن وغالباً ما يصاب الجهاز العصبي المركزي سريعاً بكلا الشكلين.

خبثات الخلايا التائية الناضجة :

## 1- الفطار الفطرائي Mycosis Fungoides

الالبيضاض أو اللمفومات التائية لدى البالغين : Adult T- cell

إن سبب هذه الخبثة هو الإبتان بالفيروس المنقهر retrovirus

## 3- اللمفوما التائية كبيرة الخلايا غير المصنعة : Anaplastic large t-cell L

لمفوما هودجكن

## Hodgkin's lymphoma

تنتشر لمفوما هودجكن في معظم الحالات بوضوح عقد لمفية غير مؤلمة غالباً في الرقبة أو فوق الترقوة أو تحت الإبط، وأكثر من نصف المرضى لديهم ضخامة عقد منصفية عند التشخيص. وقد تكون الضخامة المنصفية العرض الأول للمرض.

تعد إصابة العقد تحت الحجاب الحاجز غير شائعة وأكثر ما تشاهد لدى المتقدمين بالسن. هذا ويعاني ثلث المرضى تقريباً من أعراض عامة B-Symptoms (حرارة، نقص وزن، تعرق ليلي). ويمكن أن يتظاهر المرض في حالات نادرة بحرارة مجهولة السبب

وقد يتظاهر المرض بأعراض أخرى مثل الحكمة، أو الحمى العقدية، أو تنكس مخيخي، أو اعتلال أعصاب، أو نفروز، أو انحلال دم مناعي ذاتي أو نقص صفيحات مناعي ذاتي أو فرط كلس الدم أو ألم عند شرب الكحول في منطقة الورم.

يشخص المرض بدراسة خزعة مناسبة لعقدة لمفية مصابة. وهناك نمطان رئيسان حسب التصنيف WHO، هي:

• النمط العقدي مع سيطرة اللمفاويات Nodular Lymphocyte- Predominant HL

• النمط التقليدي Classic HL

- المصلب العقدي nodular sclerosis

- مختلط الخلوية mixed cellularity

- سيطرة اللمفيات lymphocyte predominant

- نضوب اللمفيات lymphocyte depletion

بعد وضع التشخيص النسيجي و التلوينات الناعية ( ايجابية المستضدات المناعية CD15 , CD30 )، يجب تحديد مرحلة المرض بواسطة الفحص السريري والمخبري والشعاعي ( صور شعاعية بسيطة، إيكو، طبقي محوري ) وإجراء خزعة

عظم. وتحدد مرحلة المرض حسب تصنيف Ann Arbor المذكور سابقاً. ليتسنى بعد ذلك وضع الخطة العلاجية المناسبة.

المعالجة:

تستجيب لمفوما هودجكن بشكل جيد للمعالجة الشعاعية أو الكيماوية.

ويمكن معالجة المراحل الباكرة بالأشعة فقط، لكن هناك ميلاً حالياً لمعالجة جميع مراحل المرض بالمواد الكيماوية أولاً،

Adriablastin و bleomycin و vinblastin و dacarbazin، نظام ال (A B V D) .

داء والدنستروم

### Waldenstrom macroglobulinaemia

هو نوع من اللغمومات التي تنشأ على حساب الخلايا اللمفاوية-البلاسمية Lymphoplasmacytoid، وعلى الأغلب يكون المرضى ذكوراً ومن المتقدمين في السن، ويراجعون بضخامات عقديّة محيطية وعلامات مرضية ناجمة عن ارتشاح النقي، ويرتفع في هذا المرض نظير البروتين IgM عادة، وهو المسؤول عن أعراض فرط اللزوجة.

المظاهر السريرية Clinical features:

- أعراض ناجمة عن فرط اللزوجة كالصداع واضطراب الرؤية.

- وهن عام ونقص وزن.

- ضخامة عقد لمفية.

- أعراض فقر الدم.

- ميل للنزف.

الاستقصاءات Investigations:

- تعداد الدم: الخضاب طبيعي أو منخفض وتعداد الكريات البيض طبيعي أو منخفض والصفائح طبيعية أو منخفضة.

- سرعة التثقل: عادة مرتفعة.

- اللطاخة المحيطية: تظهر حادثة الرصيص.

- بزل النقي: ارتشاح النقي بالخلايا اللمفية الشبيهة بالبلاسمية.

- رحلان البروتينات: وجود نظير البروتين IgM بتركيز أكثر من 20غ/ل.

المعالجة Treatment:

إن العوامل المؤكدة هي الخيار العلاجي الأول، وتتضمن أساليب العلاج المكثف لدى المرضى الأصغر سناً الدوكسوروبيسين، ولكن على الرغم من حدوث استجابة مهمة في البدء إلا أنّ النكس حتمي، وقد تفيد فصادة البلازما لدى وجود فرط لزوجة الدم، وتنجم الوفاة عن ارتشاح النقي والخمج.

الإرقاء : هو إيقاف النزف والمحافظة على سلامة الوعاء الدموي

عندما تحدث أذية للوعاء الدموي يقوم الجسم الصحيح بآليات متداخلة لإعادة الوعاء الدموي للحالة الطبيعية ويمكن تقسيم هذه الآليات إلى ثلاث أطوار

### 1- الطور الوعائي 2- الطور الصفحي 3- طور عوامل التخثر

في كل طور من هذه الأطوار عوامل تساعد على حدوث الخثرة بالإضافة لعوامل أخرى معدلة لها حتى يكون هناك توازن بين النزف والخثار وحتى لا يكون هناك مبالغة في التخثر والذي يمكن أن يؤدي لحالات فرط خثار .

تؤدي الأذية في الوعاء الدموي لاطلاق عوامل عصبية وخطية تساعد على تقبض الوعاء الدموي والذي يؤدي لبطئ الجريان الدموي في الوعاء وهذا ما يساعد الصفائح وعوامل التخثر للقيام بعملها بشكل أفضل وأهم هذه العوامل هو الترومبوكسان A2 الذي يزيد مستوى الكلس داخل الخلية الذي يساعد في الإتحاد ما بين خيوط الميوزين والأكيتين ، ( أما العامل المعدل له فهو البروستاسيكلين والذي تفرزه الخلايا الالتهابية السليمة في حواف الخثرة والذي يمنع امتدادها، حيث يمنع التصاق الصفائح وتجمعها ، كما أنه يوسع الأوعية الدموية )

يساهم ما يسمى بجريان الدم الصفحي في عملية الإرقاء في الطور الوعائي حيث يضعف الجريان الدموي كلما اقترب من جدار الوعاء وهو ما يساعد الصفائح وعوامل التخثر بالقيام بعملها ، تؤدي فرط اللزوجة لفقدان هذه الخاصية وهو ما يفسر الميل للنزف في هذه الحالة .

تشكل الصفائح وهي خلايا صغيرة غير منواة سداة الإرقاء البديئة تلو حدوث الأذية الوعائية مباشرة، وتتكون الصفائح من النوات الكبيرة، والتي تتحرض بالسيتوكين المسمى الترومبوبيوتين والذي يتحرض بنقص الصفائح . ويوجد على سطح الصفائح مستقبلات نوعية تسهل التصاق الصفائح ببطانة الأوعية المتأذية ومن ثم تفعيل وإفراز المحتويات الموجودة داخل حبيبات الصفائح وتكسد الصفائح في موضع الأذية، وهي بروتينات سكرية أهمها GPIIb/IIIa و GPIIb/IIIa.

توجد في هيولى الصفائح أنماط مختلفة من الحبيبات :1- الحبيبات الكثيفة تحوي مواد عديدة منها الأدينوزين ثنائي الفوسفات ADP والأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP وشوارد الكالسيوم والسيروتونين، وهي مواد فعالة في تجمع الصفائح، 2- الحبيبات  $\alpha$  وهي أكثر عدداً وتحتوي عامل فون ويلبراند والعامل الصفحي الرابع والفيبرينوجين والعامل الخامس وعامل النمو المشتق من الصفائح الذي له دور فيزيولوجي في إنتاج الانسجة الداعمة للوعاء الدموي كما ان له دور مهم في الالية الإمراضية في أمراض النقي التكاثرية وحدث تليف النقي فيها .والعامل المعدل للهيبارين ( العامل الصفحي الرابع) الذي يقوم بمعاكسة الهيبارين ، لذلك يجب انقاص جرعة الهيبارين العلاجية في حال نقص الصفائح .

عندما تتعري بطانة الأوعية الدموية يتكشف الكولاجين ومعه بروتين مهم جدا يدعى عامل فون ويلبراند ، هذا العامل بتشكل في بطانة الأوعية الدموية وهو يقوم بمهتين الأولى حمل العامل الثامن ، والثانية هي الربط ما بين الصفيحة والكولاجين وهذه الأخيرة لا تتم إلا بواسطة جزيئات العامل الكبيرة الحجم ( لتعديل هذه المرحلة هناك أنزيم يقوم بتكسير عامل فون ويلبراند يسمى ADAM TS13 ، ووجود أصداد لهذا الأنزيم تزيد بشكل مرضي دور عامل فون ويلبراند وهو ما يشاهد في فرقرية نقص الصفائح الخثرية ( TTP )

يتم ارتباط عامل فون ويلبراند مع الصفيحة بواسطة مستقبل موجود على سطح الصفيحة وهو بروتين سكري يدعى البروتين السكري b ، تسمى عملية ربط عامل فون ويلبراند ما بين الصفيحة والكولاجين بالتصاق الصفائح .

ترسل عملية الالتصاق اشارات لداخل الصفيحة فتبدأ خميرة الفوسفوليباز A2 بتحويل الدسم الفوسفورية الغشائية إلى الحمض الأركيدوني والذي يتحول بواسطة خميرة السيكلوأوكسيجيناز إلى الأندوبيروكسيدات وأهمها الترومبوكسان A2 ، تنتشط خميرة السيكلوأوكسيجيناز بواسطة الأسبرين . وتعديل هذه المرحلة بواسطة مادة تتشكل بنفس الآلية تدعى البروستاسيكلين و التي تعاكس اطلاق الصفائح وتقوم بتوسيع الأوعية ( تعاكس عمل الترومبوكسان A2 ) ويتم ذلك في الخلايا السليمة المحيطة بالخثرة

يرفع الترمبوكتان تركيز الكلس داخل الصفيحة والذي يساعد في المرحلة الثانية في الطور الصفحي وهو التحرير حيث تطلق الحبيبات الكثيفة والحبيبات ألفا محتواها وأهم هذه المواد ADP الموجود في الحبيبات الكثيفة والذي يذهب لمستقبل موجود على سطح الصفيحة يسمى مستقبل ADP أو P2Y12 والذي يحرض التعبير الجيني لتشكيل بروتين سكري يذهب ليتوضع على سطح الصفيحة يسمى GP IIb IIIa وهو المستقبل المسؤول عن الطور الصفحي الثالث والمسمى تجمع الصفحات حيث يتم ارتباط الصفحات مع بعضها عن طريق هذا المستقبل وبوجود الفبرين. ونكون قد حصلنا على الخثرة الصفحية التي تحتاج الفبرين لتجمع الصفحات والتي تحتاج للفبرين أيضاً ليتراكم فوقها .

يرتبط تركيز الكلس في الصفيحة بمستوى cAMP والذي يرتبط مع الكالسيوم وينقص تركيزه لذلك فهو يتناسب عكسا مع تركيز الكالسيوم وهو يشتق من ATP بواسطة خميرة أدنيل سكلاز التي يثبطها الترومبكتان فهو إذا ينقص الأدينوزين وحيد الفوسفات الحلقي وبالتالي يرفع الكالسيوم ويزيد تحرير الصفحات.

يتدرك الأدينوزين وحيد الفوسفات الحلقي بواسطة خميرة فوسفودي استراز ، لذلك فإن تثبيط هذه الخميرة يرفع تركيزه وبالتالي ينقص الكالسيوم ويؤدي لتميع الدم وهي آلية دواء ديبيريديامول.

تقيم هذه المرحلة من الإرقاء بتعداد الصفحات ، زمن النزف ، اختبارات تجمع الصفحات ، فلوسايتومتری للمستقبلات الصفحية

وفي هذه المرحلة تعمل الأدوية المميعة المؤثرة في الصفحات

- 1- الأسبرين ومضادات الإلتهاب غير الستيروئيدية والتي تعمل على تثبيط خميرة سيكلو أوكسيجيناز
- 2- الأدوية التي تعمل على تثبيط مستقبل ADP وهي التكلوبيدين Ticlopidine ، كلوبيدوغريل clopidogrel
- 3- الأدوية التي تعمل على تثبيط مباشر للمستقبل GP IIb IIIa وهي أبسيكسيماب Abciximab و تيروفيبان Tirofiban
- 4- ديبيريديامول الذي يعمل على تثبيط خميرة فوسفودي استراز

وفي هذه المرحلة نميز الأمراض الوراثية :

- 1- داء برنارد سولبير وفيه غياب المستقبل GP I b
- 2- داء غلايزمان ( وهن الصفحات ) وفيه يغيب المستقبل GP IIb IIIa
- 3- داء فون ويلبراند وفيه يحدث نقص أو خلل في عامل فون ويلبراند

-عوز غليكوبروتين GP-Ib (داء برنار سولبير): وهو مرض وراثي مقهور تحدث نزوف خفيفة أو شديدة منذ الطفولة أوتأخر وخاصة في الأغشية المخاطية وبترافق مع نقص صفحات مع صفحات عرطلة، ويكون العلاج بنقل الصفحات

-وهن الصفحات(داء غلانزمان): وهو نقص في مستقبلات GP IIb / IIIa - البروتينية السكرية الغشائية التي تربط بين الصفحات بواسطة الفيرينوجين. وراثته مقهورة وتظهر النزوف الشديدة منذ الطفولة وانذاره سي جداً وعلاجه الأساسي بزرع النقي ويترك نقل الصفحات للحالات النزفية المهددة للحياة بسبب تشكل أضداد الصفحات الناجم عن النقل المتكرر.

داء فون ويلبراند (Von Willbrand's Disease (VWD):

يعتبر هذا الداء أكثر الأمراض النزفية الخلقية شيوعاً 1000/1 من عدد السكان،ينجم عن عوز عامل فون ويلبراند وهو بروتين سكري تركيزه في البلاسما 10مغ/ل وله أوزان جزيئية متعددة تتراوح بين 400000 وأكثر من 2000000، تصنع وحيدات الجزيئات الضخمة البديئة لعامل فون ويلبراند في الخلايا البطانية والنواءات قبل أن تتجزأ إلى جزيئات عديدة القسيمات بواسطة الأنزيم ADAM TS 13، يؤدي هذا العامل دوراً في التصاق الصفحات على المنطقة تحت البطانية المتأذية، وبسبب ارتباطه مع العامل الثامن فهو يسهم في استقرار فعالية العامل VIII:C الخثرية في المصورة.

تكون وظيفة الصفائح في داء فون ويلبراند معيبة بالإضافة إلى نقص مستوى العامل الثامن، وينجم هذان الاضطرابان عن نقص أو شذوذ عامل فون ويلبراند.

ويقسم داء فون ويلبراند إلى ثلاثة أنماط:

- النمط الأول: يتميز بنقص خفيف في مستوى عامل فون ويلبراند، ويورث بصفة جسمية سائدة

- النمط الثاني: عوز كفي وتمييز نموذج

IIA حيث تغيب الجزيئات الكبيرة

. IIB (زيادة ولف VWF بالصفائح)

II M لا يستطيع عامل فون ويلبراند الارتباط بالصفائح

II N ويتوافق بنقص العامل الثامن مقلداً الهيموفيليا الخفيفة (نقص ولف VWF بالعامل الثامن)

- النمط الثالث: يورث بصفة متنحية 1/1000000، ويكون مستوى vWF:Ag وكذلك مستوى العامل VIII:C

أيضاً بالكاد قابلاً للكشف، أما النمط الظاهري للآباء فيكون سوياً

تتباين المظاهر السريرية في داء فون ويلبراند؛ فتكون تظاهرات المرض السريرية معتدلة لدى مرضى النمط

الأول والثاني كالنزف بعد الرض الخفيف أو الجراحة، وقد يوجد رعاف، وقد يحدث نزف طمئي لدى الإناث،

ويكون النزف المفصلي نادراً، أما مرضى النمط الثالث فيشكون من نزف شديد، إلا أنهم لا يتعرّضون لما

يتعرّض له مرضى الناعور A من نزوف مفصلية وعضلية.

\*بالإضافة لعدد من الأمراض الوراثية والمكتسبة التي تتعلق بالصفائح مثل القصور الكلوي وأمراض النقي

التكاثرية والادوية المؤثرة في الصفائح ....

تكون الفبرين : ويتم عبر سلسلة من التفاعلات تقسم بين جملتين داخلية وخارجية تجتمعان في جملة مشتركة

تبدأ الجملة الخارجية بالعامل الثالث الذي يفعل العامل السابع والذي يفعل العامل التاسع في الجملة الداخلية والعامل العاشر في بداية الجملة المشتركة

تبدأ الجملة الداخلية بعوامل جملة التماس التي تفعل العامل XII والذي يفعل العامل XI الذي يفعل العامل IX ، يقوم

هذا الأخير مع العامل الثامن كواُنزيم والكالسيوم والدم الفوسفورية مجتمعة بتفعيل العامل العاشر الذي يشكل بداية الجملة المشتركة

تبدأ الجملة المشتركة بالعامل العاشر المفعول والعامل الخامس المفعول كواُنزيم والكالسيوم والدم الفوسفورية مجتمعة في

تفعيل البروترومين وتحويله لترومين الذي يفعل الفيبرينوجين إلى موحودات الفبرين والتي بواسطة العامل الثالث عشر

يتكوّن مشكلا الفبرين الثابت المكوثر .

يتم تعديل التفاعلات بين عوامل التخثر بواسطة :

1- مضاد الترومين الذي يثبط العوامل الثاني والتاسع والعاشر والحادي عشر والثاني عشر ، وهنا يعمل الهيبارين

النظامي والهيبارين منخفض الوزن الجزيئي الذي ينشط مضاد الترومين وبالتالي يثبط عملية التجلط

2- البروتين C والتروموبومديولين يرتبطان مع كواُنزيم هو البروتين S فيتفعل البروتين C ليثبط العامل الخامس

والثامن المفعولين

3- مثبط الطريق الخارجي

هناك عوامل تخثر لا تعمل إلا بعد أن يضاف لها زمرة كاربوكسيل لحمض الغلوتاميك والذي يتم بواسطة الفيتامين K ،

تعطي هذه الزمرة شحنة سالبة - COO علي عامل التخثر ليأتي دور شاردة الكالسيوم لترتبط بين الزمرتين ويقوي التفاعل

بين عوامل التخثر . يعاكس الوارفارين عمل الفيتامين K على هذه العوامل وهي الثاني والسابع والتاسع والعاشر 1972 ،

كذلك فإن البروتين C و S يعتمدان على الفيتامين K في التفعيلهما .

هناك مضادات تخثر تعمل بشكل مباشر على العامل الثاني Dabigatran ( وليس عن طريق تنشيط مضاد الترومين كما

هو حال الهيبارين ). ومضادات تخثر تعمل بشكل مباشر على تثبيط العامل العاشر مثل Rivaroxaban و Apixaban

بعد حدوث الارقاء هناك آليات في الجسم تعمل على الانحلال الانزيمي للتخثر . انحلال الفبرين إلى نواتج تحطم الفبرين

يحدث بواسطة البلازمين الانزيم الحال للبروتين في البلازما . البلازمين موجود في البلازما في شكل غير فعال هو

البلازمينوجين الذي يتكون في الكبد . البلازمينوجين يرتبط الى الفبرين وينقلب الى البلازمين بواسطة مفعّل البلازمينوجين النسيجي بشكل رئيسي ( t-PA ) الذي يتكون وينطلق من اذنية البطانة الوعائية . كميات قليلة من البلازمين تتكون من البلازمينوجين بواسطة اليوروكيناز الذي يتكون بشكل رئيسي من الخلايا الكلوية ومن خلايا أخرى مثل الخلايا الاندوتليالية . البراديكينين الذي يتكون من الكينينوجين مرتفع الوزن الجزيئي بواسطة فعل الكاليكريين هو المحرض الاقوى لاطلاق t-PA . تحتوي البلازما مثبط t-PA يعرف (PAI-1 plasminogen activator inhibitor-1) . البلازمين ليس نوعيا للفبرين ، ولكن يخرب عناصر بروتينية أخرى في البلازما تتضمن الفبرينوجين وعوامل التخثر الخامس والثامن المفعّلين

مع العلم لأن كلا من الكاليكريين والبراديكينين يشكلان مع العامل XII حلقة تفعيل لهذا العامل الذي يشكل اول جملة التماس

وهكذا الميكانيكيات التالية توجد لحصر فعاليات البلازمين في الفبرين . عندما يتكون الفبرين فإن t-PA و البلازمينوجين يمتصان وبشكل نوعي بواسطة الفبرين ، معقد الفبرين - t-PA لدية افة عالية للبلازمينوجين وليقلبه الى بلازمين والذي يهضم الفبرين ليمتص . في الحالات الطبيعية أي بلازمين ينطلق من الفبرين الى الدوران يعدل ويفقد فعاليته بواسطة ألفا2 أنتي بلازمين و ألفا2 ماكروغلوبولين حتى لا يحدث تخريب للفبرينوجين والبروتينات الاخرى

تتوفر أدوية حالة للخثار تتضمن اليوروكيناز و t-PA ومفعّلات غير فيزيولوجية مثل الستربتوكيناز . t-PA المعاد تصنيعه مثل (alteplase, reteplase and tenecteplase)

والستربتوكيناز هو أكثر الادوية استعمالا ، ويعطى وريديا في الاحتشاء الباكر للعضلة القلبية . الادوية الحالة للخثار يمكن أن تفيد في نماذج اخرى من الخثار

استقصاء الاضطرابات النزفية Investigation of bleeding disorders:

على الرغم من اعتماد التشخيص الدقيق للاضطرابات النزفية على الفحوص المخبرية فإن معلومات كثيرة قيمة تقدّمها القصة المرضية والفحص السريري بهدف تحديد:

- هل يوجد عيب معمّم في الإرقاء؟

والدليل المؤيد لذلك هو وجود نزف من مواقع متعددة و نزوف عفوية ونزوف جلدية.

- هل هذا العيب وراثي أو مكتسب؟

يجب البحث عن قصة عائلية لاضطراب نزفي، والعيوب النزفية الوراثية الشديدة تصبح واضحة عند الرضع، أما العيوب الخفيفة فتصبح واضحة في سن متأخرة كالنزوف الشديدة بعد العمليات الجراحية أو الولادة أو قلع الأسنان و الرض.

- هل يوحى النزف بوجود عيب وعائي أو صفيحي أو عيب في التخثر؟

فالنزف الوعائي والصفيحي يتميزان بسهولة التكدّم والنزف العفوي من الأوعية الصغيرة، ويكون النزف في المقام الأول في الجلد والأغشية المخاطية

يشير مصطلح النمشات والفررية والكدمات إلى نزوف متباينة الحجم في الجلد (نزوف جلدية صغيرة يتباين قطرها بين رأس الدبوس ( النمشات ) و عدة ميليمترات ( الفررية ) وهما لا تزولا بالضغط والكدمات (مناطق أكبر من النزف في الجلد).

يتظاهر اضطراب عوامل التخثر بالمفاصل المدماة والأورام الدموية العضلية والنزف بعد الرض أو الجراحة.

الاستقصاءات المخبرية Laboratory investigations:

- تعداد الدم واللطاخة المحيطية: تظهر عدد وشكل الصفيحات، وجود كريات مجزأة، أرومات وغيرها من مظاهر الأمراض الدموية.

- زمن النزف: يقاس زمن تشكل سداة الصفائح لدى الأحياء ويتراوح في الحالة السوية بين 3 و10 دقائق، ويتطاول زمن النزف عند وجود نقص في عدد الصفائح أو عيب في وظيفتها.

- اختبارات التخثر:

زمن البروترومين PT: ويتراوح زمن البروترومين السوي بين 12 و14 ثانية حسب الشاهد، ويتطاول عند وجود خلل في العوامل I أو II أو VII أو X أو V وفي الأمراض الكبدية وفي سياق المعالجة بالوارفارين.

زمن الترموبلاستين الجزئي مع الكاويلان PTTK: يعرف باسم زمن الترموبلاستين المفعّل APTT، وتبلغ القيم السوية للـ 30-50 PTT ثانية تبعاً لطريقة الإجراء، ويتطاول بنقص أو غياب واحد أو أكثر من العوامل التالية، X, VIII, IX, X, II، والقبرينوجين

اختبارات التصحيح: يمكن أن تستخدم لتفريق تطاول الـ TT أو PTTK أو PT بسبب نقص عوامل التخثر عن تطاولها بسبب وجود مثبتات التخثر؛ فتصحيح تلك الأزمنة المتطاوله بإضافة مصورة سوية إلى مصورة المريض يشير إلى عوز عوامل التخثر، وعدم تصحيحها يعني وجود عامل مثبت للتخثر

اختبارات تجمع الصفائح

الفلوسايتومتري ونميز به المستقبلات على سطح الصفائح

الاضطرابات النزفية: تقسم الاضطرابات النزفية إلى ثلاثة أقسام: وهي الاضطرابات الناجمة عن عيب وعائي و الاضطرابات الناجمة عن نقص أو عيب صفيحي والاضطرابات الناجمة عن نقص في عوامل التخثر.

الاضطرابات الوعائية Vascular disorders: وتظهر بسهولة التكدّم والنزف ضمن الجلد، وقد يحدث النزف من الأغشية المخاطية؛ ولكنه نادراً ما يكون شديداً، وتكون الاستقصاءات المخبرية، ومنها زمن النزف، كلها طبيعية. ومن الاضطرابات الوعائية:

خلقية:

توسع الشعريات النزفي الوراثي

اضطرابات النسيج الضام: متلازمة اهلر-دانلوس ، متلازمة مارفان.

مكتسبة

الإنتانات : التهاب الشغاف الإنتاني ، انتان الدم ، الإنتانات الفيروسية

الأدوية : الكورتيزون

البثع ( الفرورية عند جذور الأشعار في الطرفين السفليين )

التهاب الأوعية : التهاب الشريان العديد ، فرورية هنوك شون لاين

البروتينات الشاذة

الفرورية الشيخية

الفرورية البسيطة

فرورية هينوخ شونلاين Henoch-Schönlein purpura:

هو عبارة عن التهاب أو عية تتواسطه المعقدات المناعية ويحدث لدى الأطفال في الدرجة الأولى، وغالباً ما يُسبق بخمج تنفسي علوي حاد، وتظهر الفريريات في المقام الأول على الساقين و الأليتين، وتظهر الإصابة بألم بطني والتهاب مفصلي وبيلة دموية، وقد يحدث التهاب كيب وكلية، ويكون الشفاء عفويًا عادة، ولكن قد يحدث لدى بعض المرضى قصور كلوي .

التحليل المخبرية تكون سلبية في الإضطرابات الوعائية

وعلى العكس من الفريرية التالية لنقص الصفيحات فإن الفريرية هنا تكون مجسوسة على سطح الجلد

اضطرابات الصفيحات Platelet disorders : يتظاهر النزف الناجم عن نقص الصفيحات أو سوء وظيفتها بالفريريات ونزوف الأغشية المخاطية، ولا يكون النزف مألوفاً عندما يتجاوز تعداد صفيحات 50 000\ملم<sup>3</sup> والنزف العفوي الشديد غير شائع إذا ما تجاوز تعداد صفيحات 20 000 .\ملم<sup>3</sup>

نقص الصفيحات Thrombocytopenia: ينجم إما عن نقص إنتاج الصفيحات في النقي أو عن زيادة التخرب المحيطي للصفيحات، ويساعد بزل النقي في تحديد ما إذا كان عدد النوات إذا كان ناقصاً أو طبيعياً أو زائداً كجزء هام من الاستقصاءات. أهم أسباب نقص الصفيحات:

1.نقص إنتاج النقي: يكون شاملاً أو معزولاً مثل:

-ابيضاضات الم الحادة

- فقر الدم اللامصنع

- تليف النقي

- تشعيع النقي والمعالجة الكيماوية

-الخبثات المرتشحة في النقي: لمفوما،انتقالات

-عسرة تصنع النقي

- عوز فيتامين ب12

- الادوية : مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ، الرانتيدين ، الريفامبيسين

2.زيادة الحجز الطحالي Splenic Sequestration: أي ضخامة طحالية قد تترافق مع فرط طحالية ثانوية Secondary hypersplenism وبالتالي احتجاز وتخريب عدد كبير من الصفيحات.

3.تخرب محيطي:

\*آلية مناعية : نقص الصفيحات الاساسي ( ITP ) ، نقص الصفيحات المحدث بالهيبارين ( HIT )، الذئبة الحمامية الجهازية وأمراض المناعة الذاتية ، HIV .

\*آلية غير مناعية : DIC ، TTP ، HUS ، متلازمة HELLP

4- تمديد الدم : كما في حالات نقل الدم الكتلي

اضطرابات عوامل التخثر

خلقية:

عوز العامل الثامن مرتبط بالصبغي الجنسي

عوز العامل التاسع مرتبط بالصبغي الجنسي

عوز الفيبرينوجين

عوز عوامل أخرى نادرة

مكتسبة :

عوز الفيتامين k

أمراض الكبد

الأدوية ( هيبارين وارفارين )

أضداد عوامل التخثر ( الذئبة الحمامية

# الإرقاء :

هو إيقاف النزف والمحافظة على سلامة الوعاء الدموي

Vascular injury



**Primary hemostasis**

Vasoconstriction

Platelet plug formation



**Secondary hemostasis**

Coagulation (fibrin formation) fibrinolysis

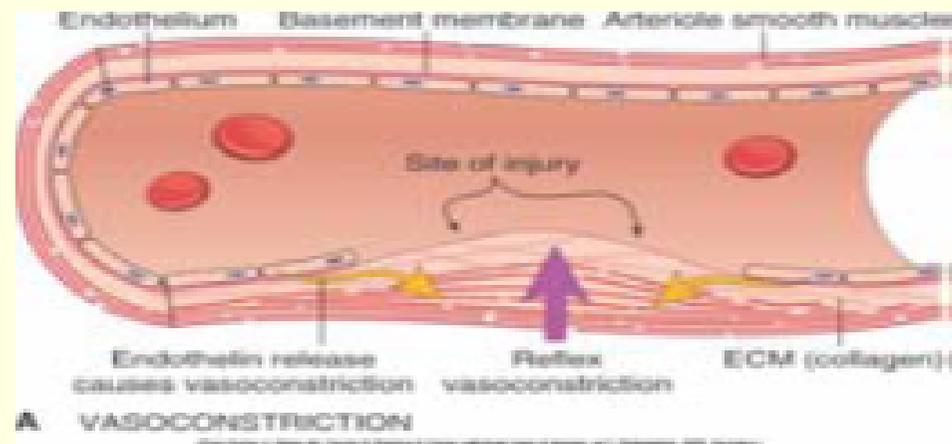
Repair process



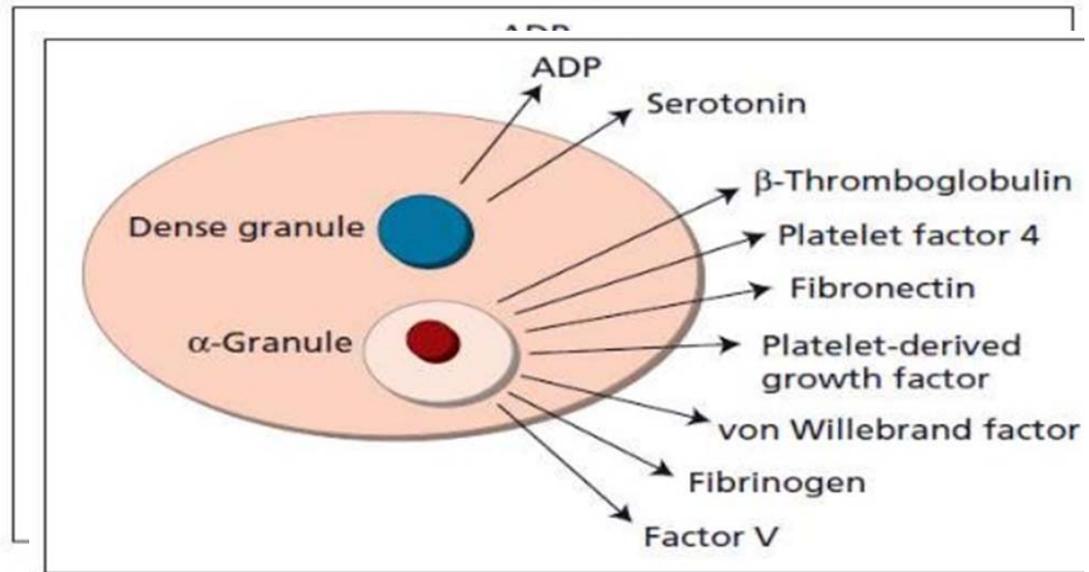
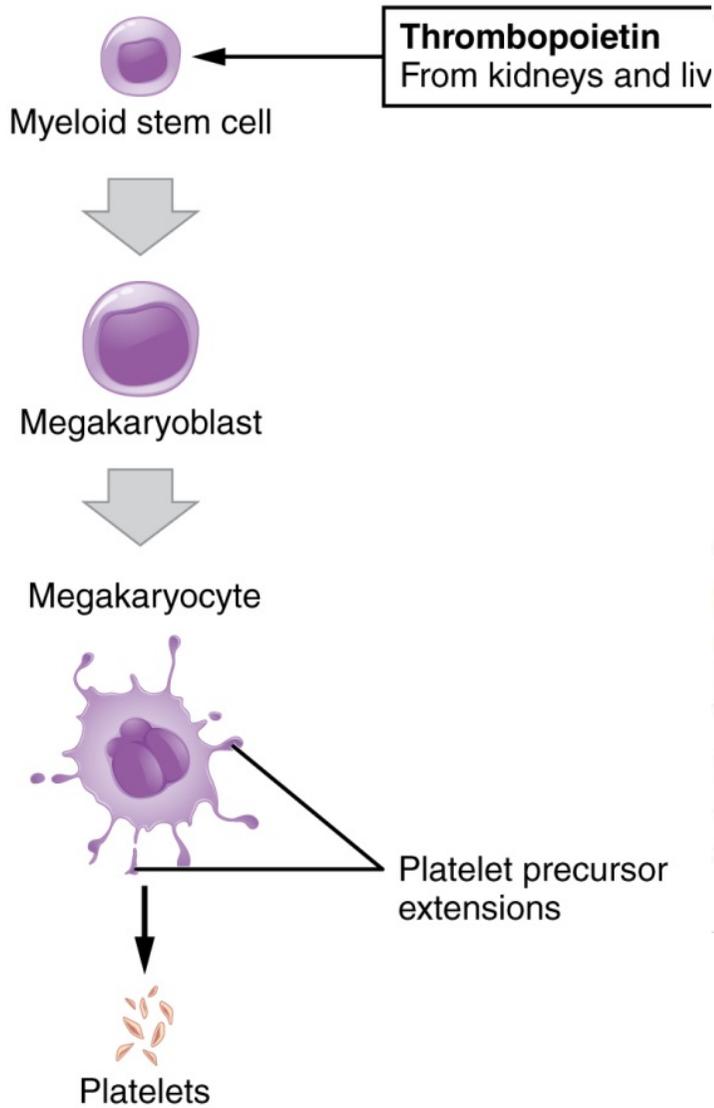
Wound healing

# Primary Hemostasis: Vascular changes

- **Contraction of muscle layers of the blood vessel cause transient vasoconstriction**
  - Neurogenic stimuli
  - Endothelial and platelet products
- **Endothelial activation**
  - Pro-coagulation to limit bleeding
  - Anti-coagulation to limit clotting

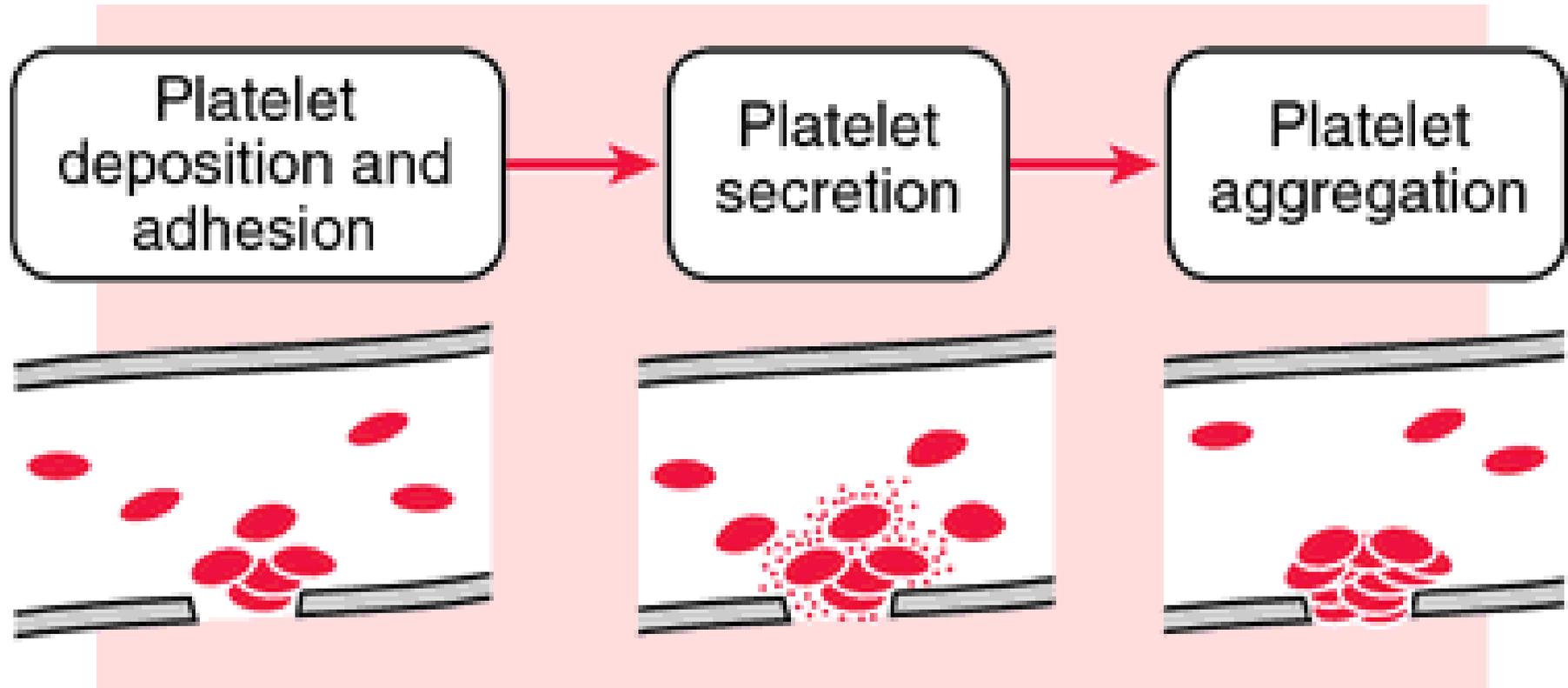


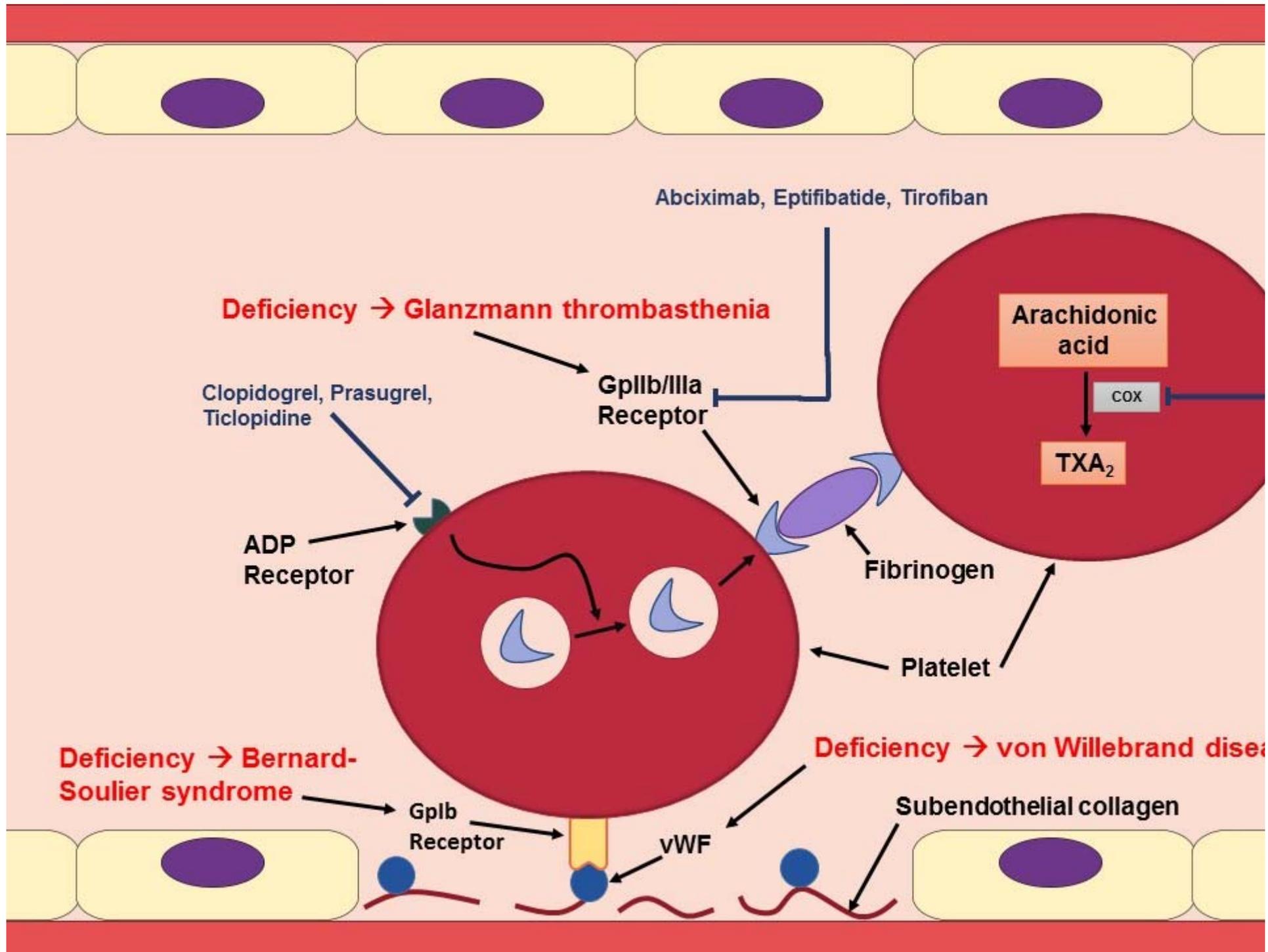
# الصفائح

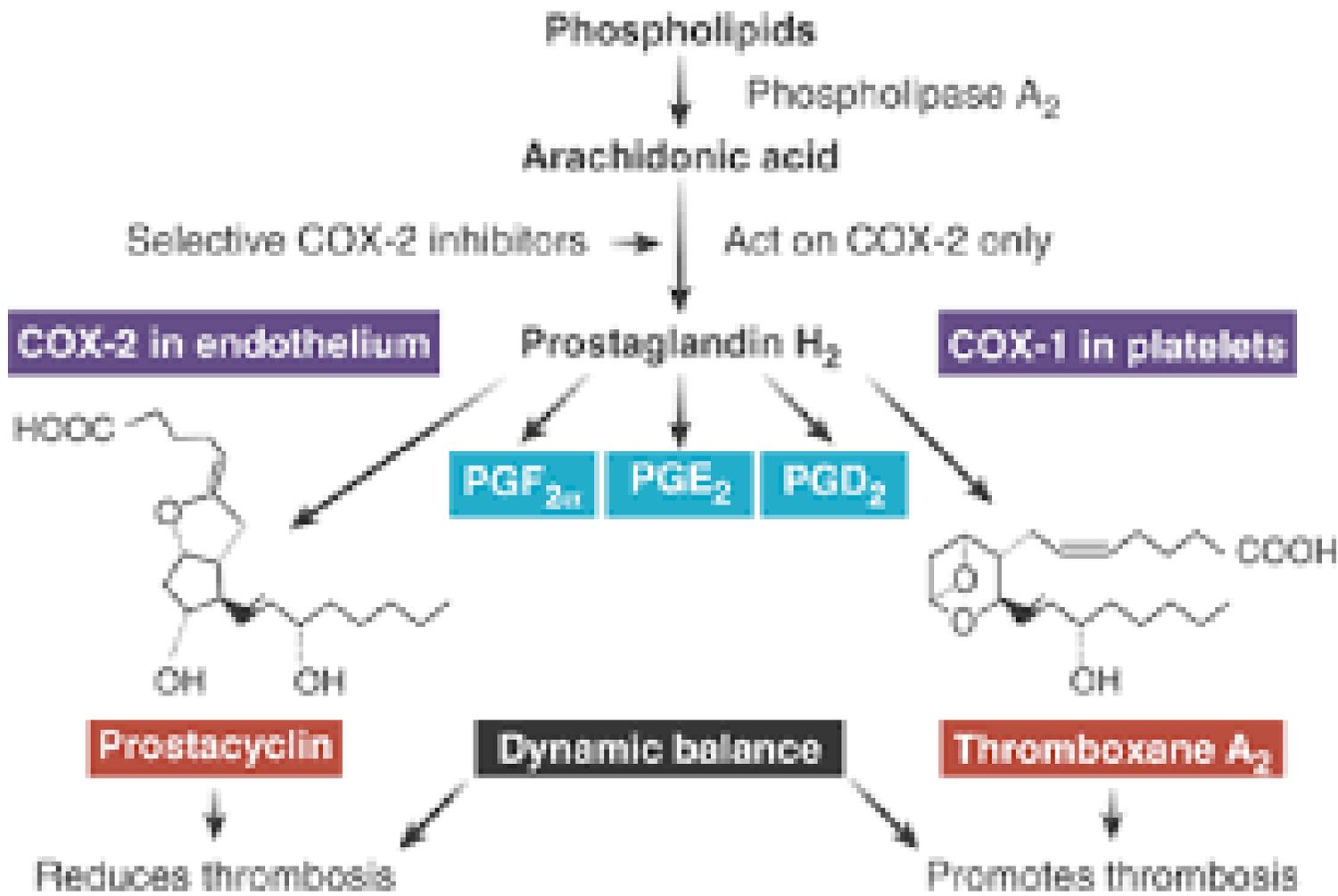


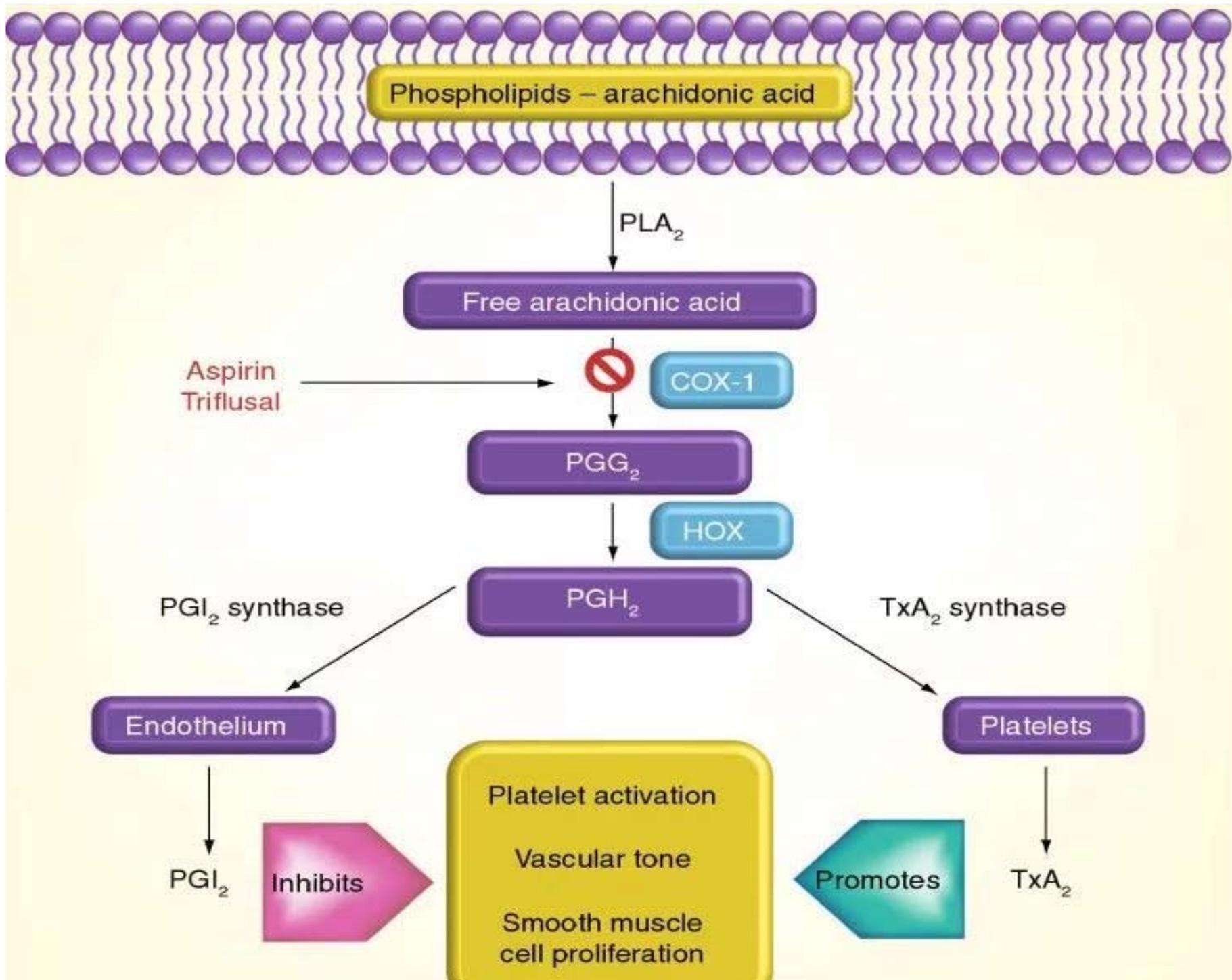
**Figure 48.4** In platelets, granules are the storage site for substances that are important in the haemostatic process. The  $\alpha$ -granules contain proteins involved in adhesion (fibronectin, VWF), cell-cell interaction (P-selectin) and in promoting coagulation (FV, platelet factor 4), whereas the content of dense granules is important in recruiting additional platelets (ADP, serotonin).

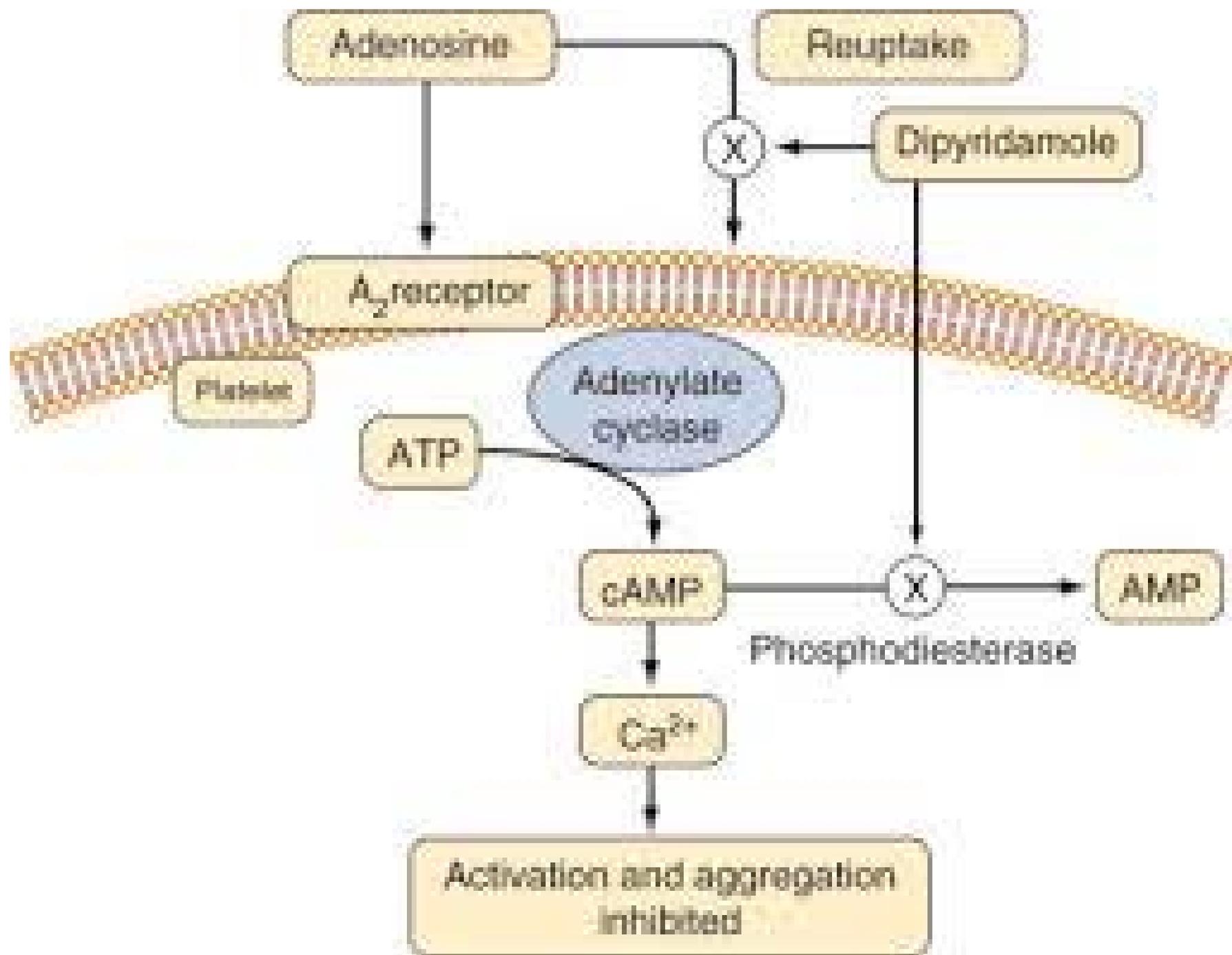
# الإرقاء البدئي

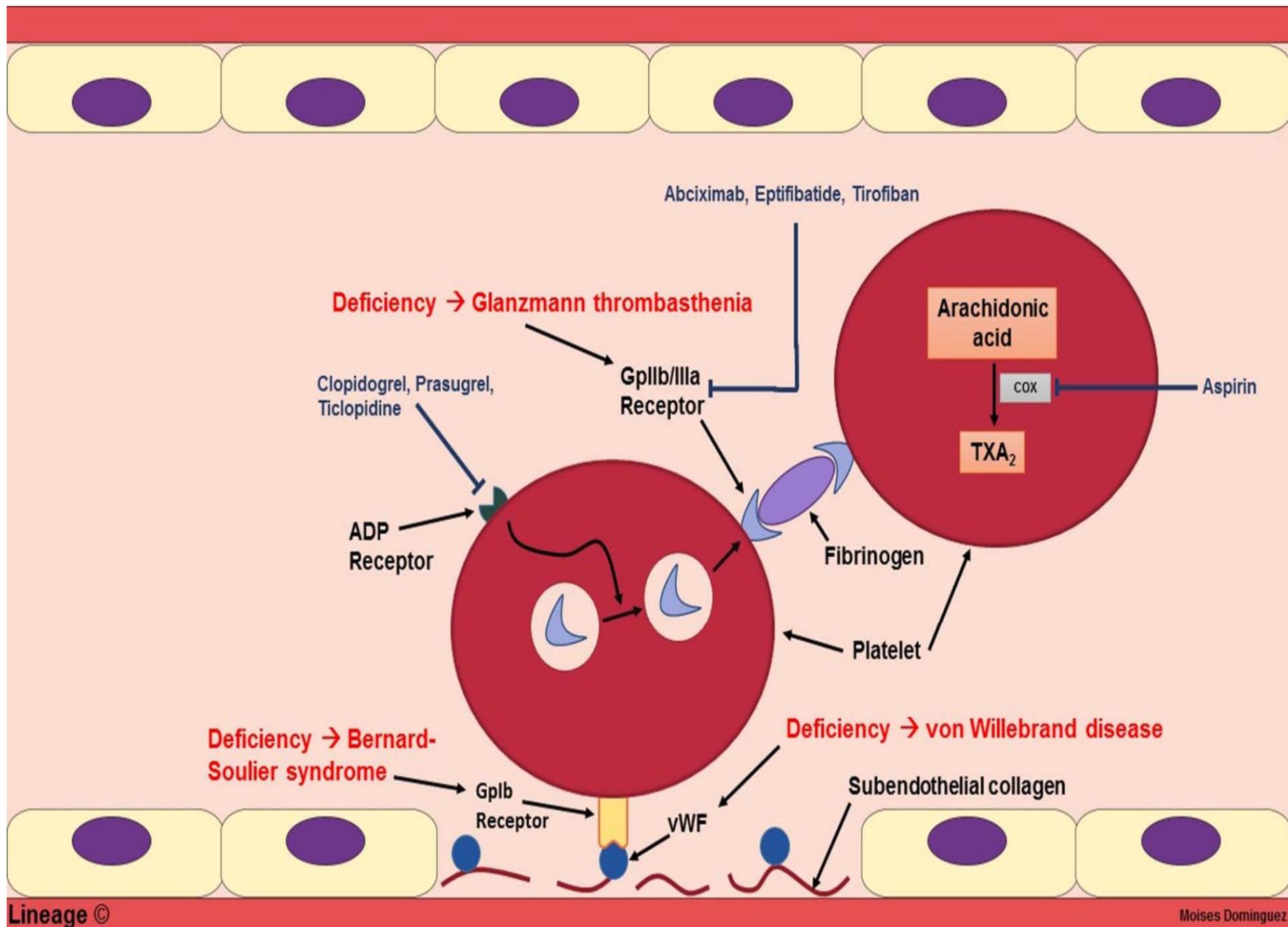


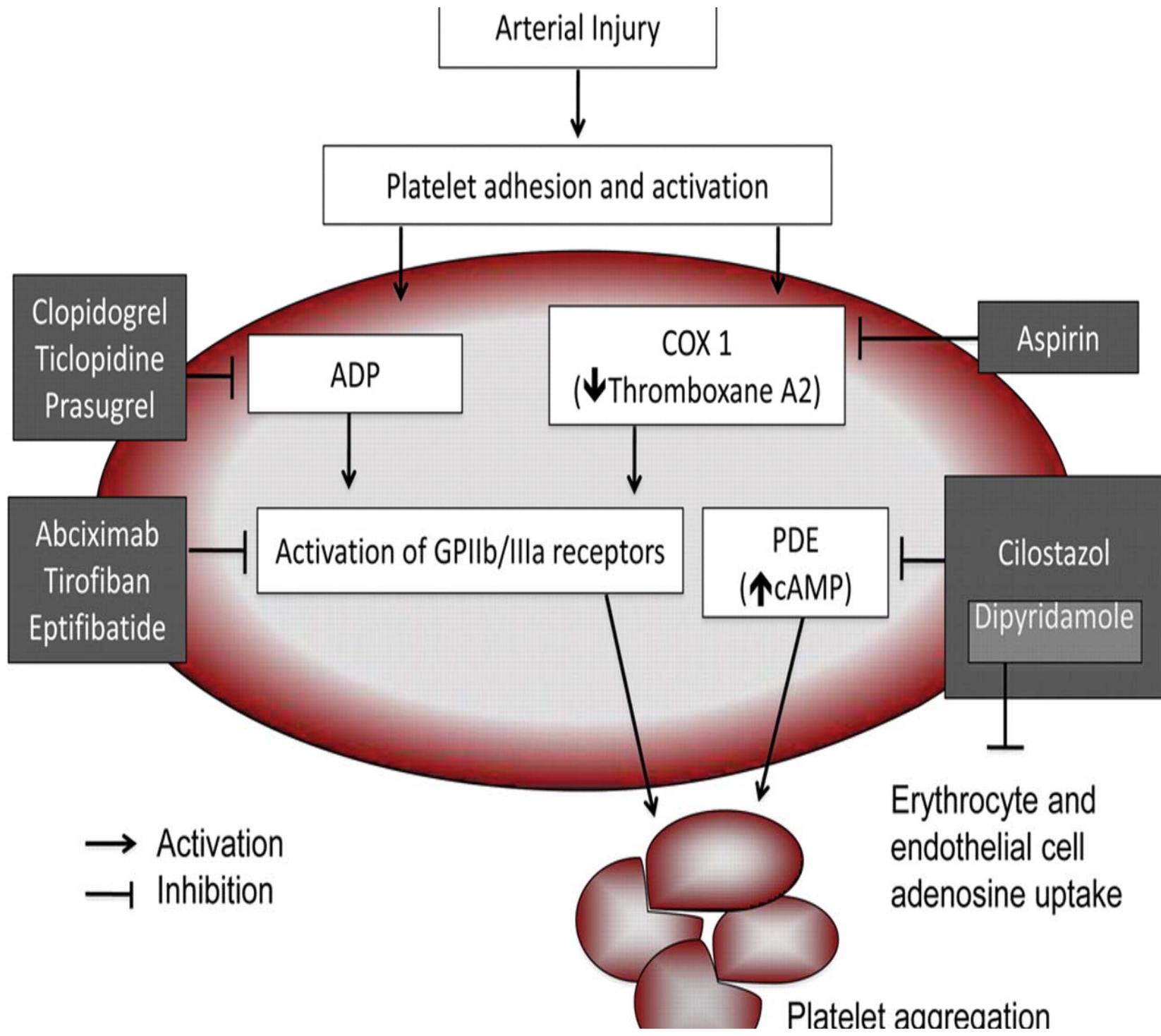












## في هذه المرحلة نميز الأمراض الوراثية :

- ١- داء برنارد سوليير وفيه غياب المستقبل GP I b
- 2- داء غلايزمان ( وهن الصفحات ) وفيه يغيب المستقبل GP IIb IIIa
- 3- داء فون ويلبراند وفيه يحدث نقص أو خلل في عامل فون ويلبراند

## -عوز غليكوبروتين GP-Ib (داء برنار سوليير):

- وهو مرض وراثي مقهور
- تحدث نزوف خفيفة أو شديدة منذ الطفولة أو تتأخر وخاصة في الأغشية المخاطية
- يترافق مع نقص صفيحات ومع صفيحات عرطلة
- العلاج بنقل الصفيحات

## وهن الصفيحات(داء غلانزمان):

- وهو نقص في مستقبلات GP- IIb / IIIa
- وراثته مقهورة
- تظهر النزوف الشديدة منذ الطفولة
- وانذاره سيء جداً
- علاجه الأساسي بزرع النقي ويترك نقل الصفيحات للحالات النزفية المهددة للحياة بسبب تشكل أضداد الصفيحات الناجم عن النقل المتكرر.

# داء فون ويلبراند Von Willbrand's Disease (VWD):

- أكثر الأمراض النزفية الخلقية شيوعاً ١/١٠٠٠
- تكون وظيفة الصفائح في داء فون ويلبراند معيبة بالإضافة إلى نقص مستوى العامل الثامن، وينجم هذان الاضطرابان عن نقص أو شذوذ عامل فون ويلبراند.
- ويقسم داء فون ويلبراند إلى ثلاثة أنماط:
- - النمط الأول: يتميز بنقص خفيف في مستوى عامل فون ويلبراند، ويورث بصفة جسمية سائدة
- - النمط الثاني: عوز كفي وتمييز نموذج
- II A حيث تغيب الجزيئات الكبيرة
- . II B (زيادة ولف VWF بالصفائح)
- M II لا يستطيع عامل فون ويلبراند الارتباط بالصفائح
- II N ويتوافق بنقص العامل الثامن مقلداً الهيموفيليا الخفيفة (نقص ولف VWF بالعامل الثامن)
- - النمط الثالث: يورث بصفة متنحية ١/١٠٠٠٠٠٠، ويكون مستوى vWF:Ag وكذلك مستوى العامل VIII:C أيضاً بالكاد قابلاً للكشف، أما النمط الظاهري للأباء فيكون سويًا.

# المظاهر السريرية في داء فون ويلبر اند

معتدلة لدى مرضى النمط الأول والثاني كالنزف بعد الرض  
الخفيف أو الجراحة، وقد يوجد رعاف، وقد يحدث نزف طمئي  
لدى الإناث

أمّا مرضى النمط الثالث فيشكون من نزف شديد، إلا أنهم لا  
يتعرّضون لما يتعرّض له مرضى الناعور A من نزوف  
مفصالية وعضلية

## اضطراب النزف

اضطراب الأوعية والصفائح: نمشات وفرفريات وكدمات ، رعاف  
نزف من اللثة ، نزف هضمي وبولي وطمئي ودماعي  
اضطراب عوامل التخثر: نزوف في المفاصل ، نزوف عميقة بالعضلات  
وضمن البطن ونادرا نزوف سطحية



Platelet

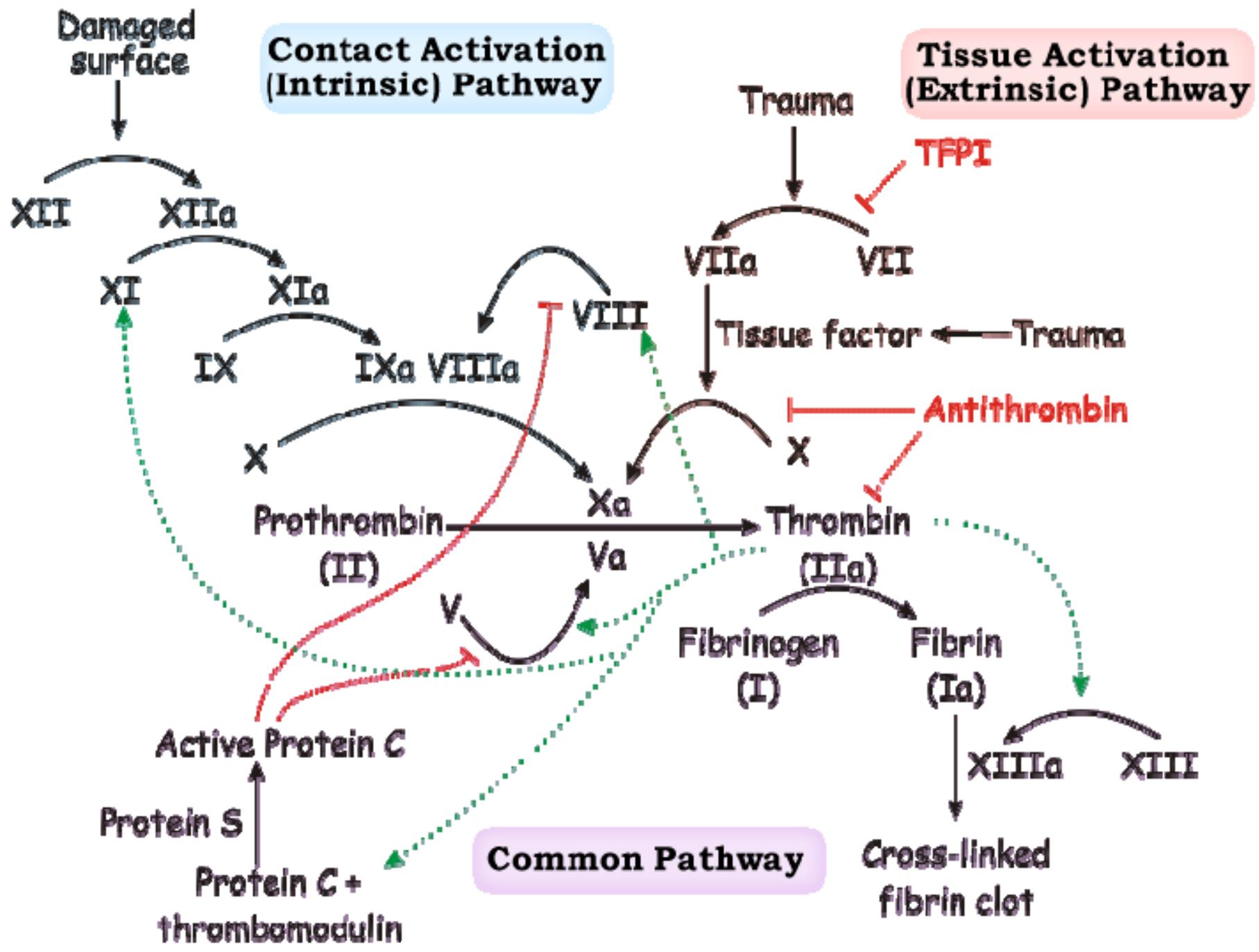


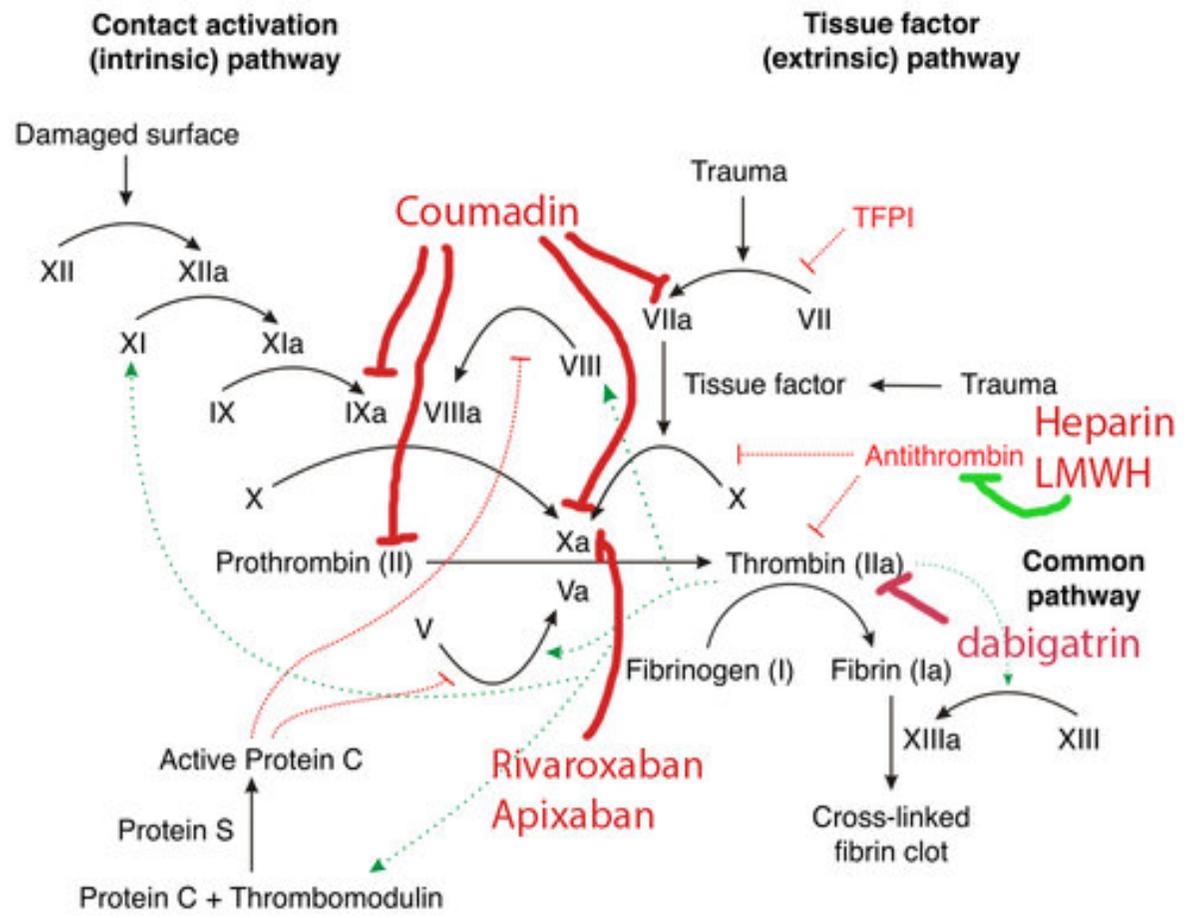
Petechiae, Purpura

Coagulation

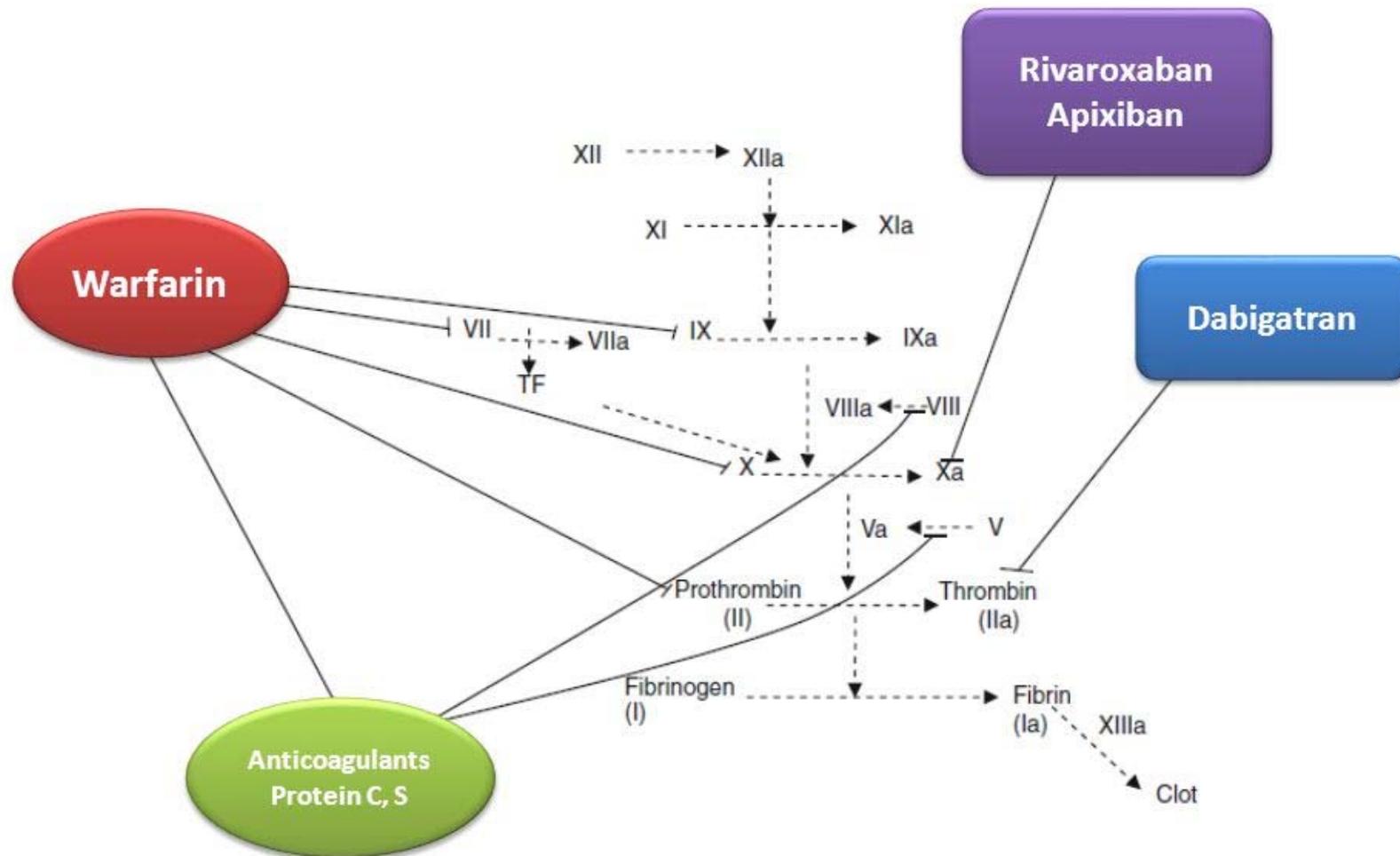


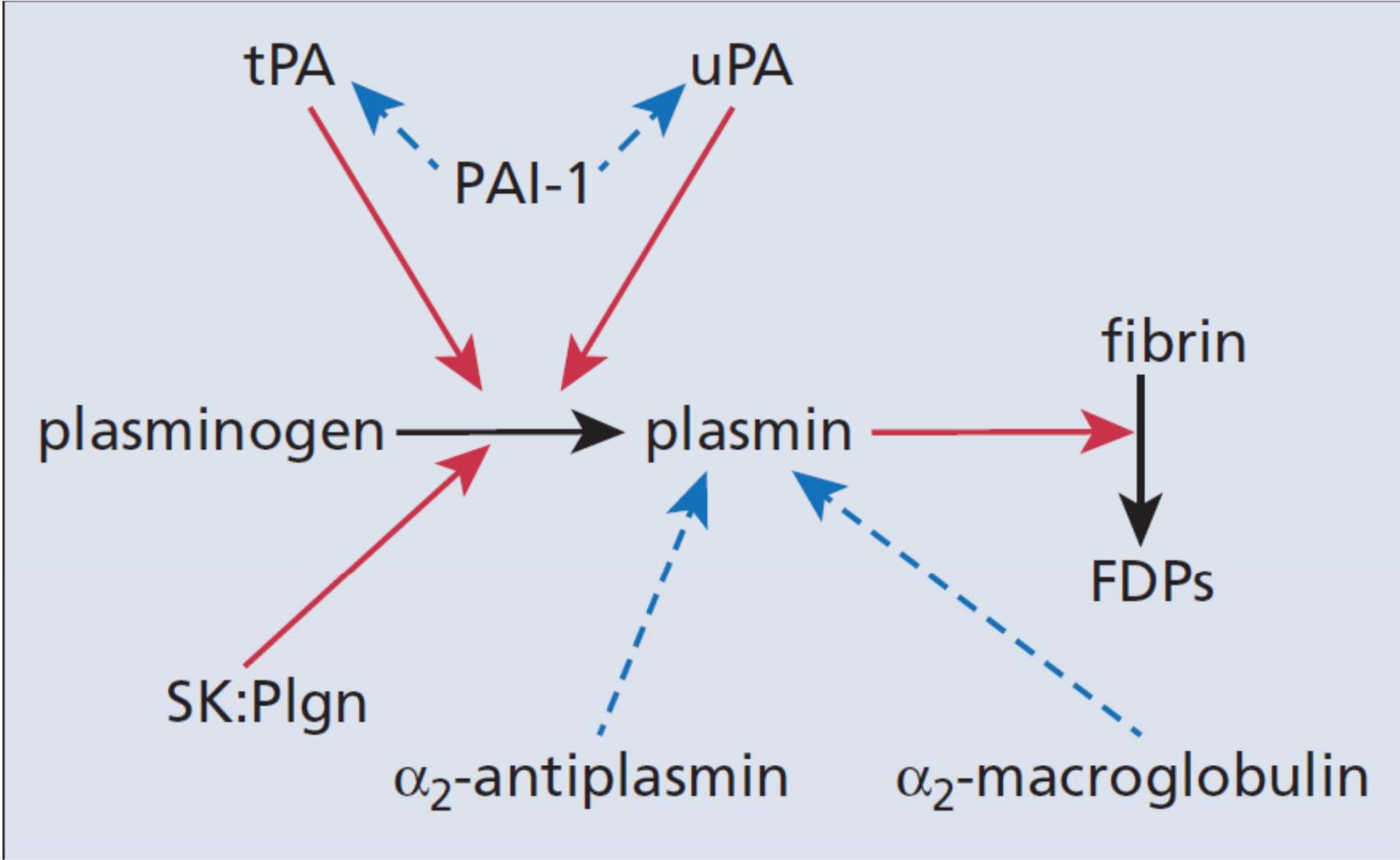
Hematoma, Joint bl.





# Oral Anticoagulants in Coagulation Cascade





# تتوفر أدوية حالة للخثار

• اليوروكيناز

t-PA

مفعالات غير فيزيولوجية مثل الستربتوكيناز .

t-PA المعاد تصنيعه مثل ( alteplase, reteplase )

( tenecteplase )

استقصاء الاضطرابات النزفية

Investigation of bleeding disorders

# القصة المرضية

- هل يوجد عيب معمم في الإرقاء؟
- هل هذا العيب وراثي أو مكتسب؟
- هل يوحى النزف بوجود عيب وعائي أو صفيحي أو عيب في التخثر؟
- يشير مصطلح الفرورية إلى كل من الحبرات (نزوف جلدية صغيرة يتباين قطرها بين رأس الدبوس وعدة ميلترات لا تزول بالضغط) والكدمات (مناطق أكبر من النزف في الجلد والأغشية المخاطية).
- يتظاهر اضطراب عوامل التخثر بالمفاصل المدماة والأورام الدموية العضلية والنزف بعد الرض أو الجراحة.

## اسس السرر

اضطراب الأوعية والصفائح: نمشات وفرفريات وكدمات ، رعاف  
نزف من اللثة ، نزف هضمي وبولي وطمئي ودماغي  
اضطراب عوامل التخثر : نزوف في المفاصل ، نزوف عميقة بالعضلات  
و ضمن البطن و نادر ا نزوف سطحية

Platelet

Coagulation

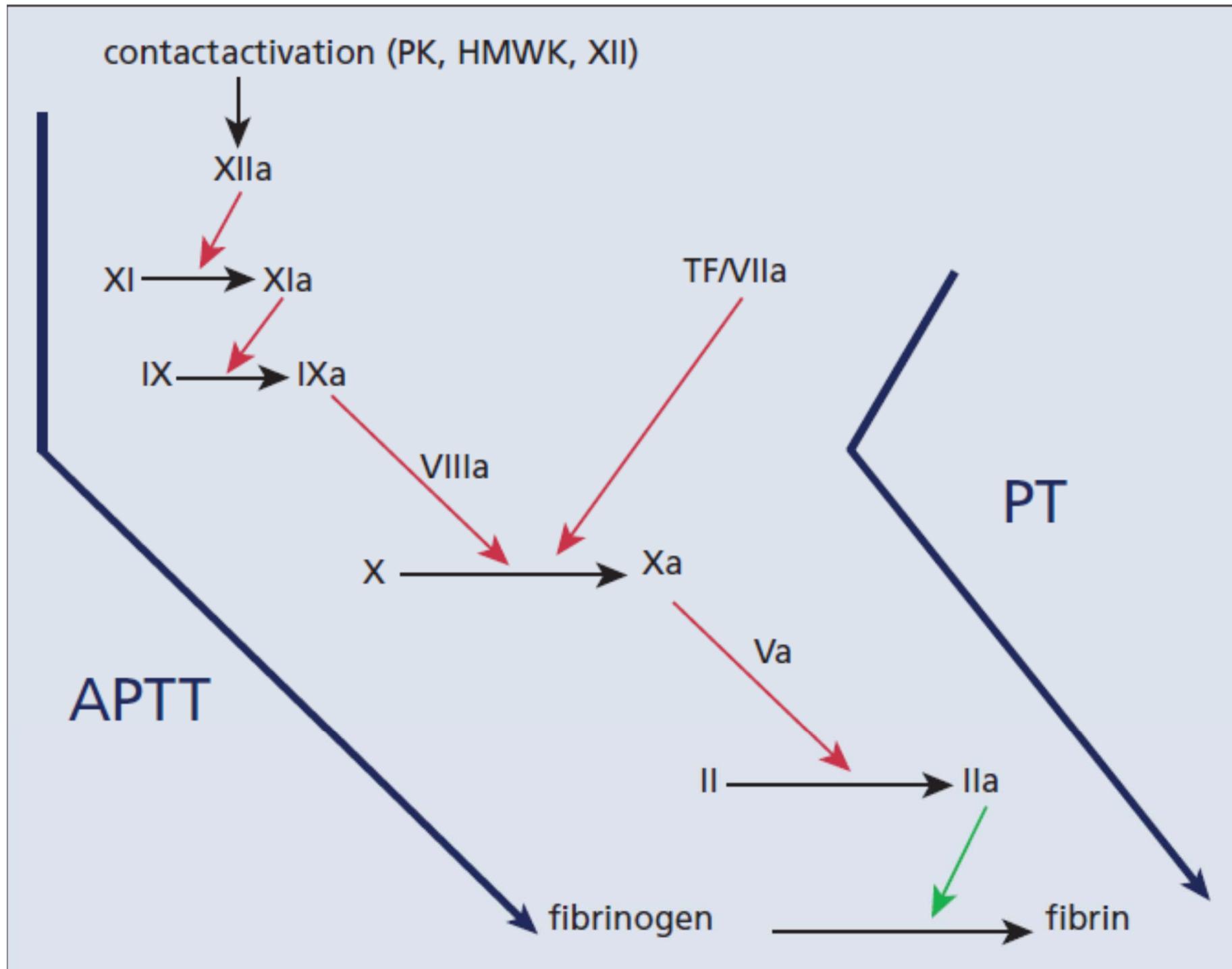


Petechiae, Purpura

Hematoma, Joint bl.

# الاستقصاءات المخبرية Laboratory investigations:

- تعداد الدم واللطاخة المحيطية
- زمن النزف
- زمن البروثرومين PT
- زمن الترمبوبلاستين الجزئي مع الكاوولان PTTK:
- قياس عوامل التخثر
- اختبارات التصحيح
- اختبارات تجمع الصفائح
- الفلوسايتوميترى



# الطور الوعائي

- خلقية:
- توسع الشعريات النزفي الوراثي
- اضطرابات النسيج الضام: متلازمة اهلر-دانلوس ، متلازمة مارفان.
- مكتسبة
- الإنتانات : التهاب الشغاف الإنتاني ، انتان الدم ، الإنتانات الفيروسية
- الأدوية : الكورتيزون
- البثع ( الفرورية عند جذور الأشعار في الطرفين السفليين )
- التهاب الأوعية : التهاب الشريان العديد ، فرورية هنوك شون لاين
- البروتينات الشاذة
- الفرورية الشيخية
- الفرورية البسيطة
- التحاليل المخبرية تكون سلبية في الإضطرابات الوعائية



## فرقية هينوخ شونلاين: Henoch-Schönlein purpura:



- هو عبارة عن التهاب أوعية تتواسطه المعقدات المناعية
- ويحدث لدى الأطفال في الدرجة الأولى
- وغالباً ما يُسبق بـخمج تنفسي علوي حاد،
- وتظهر الفرقيات في المقام الأول على الساقين و الأليتين
- وتتظاهر الإصابة بألم بطني والتهاب مفصلي وبيلة دموية، وقد يحدث التهاب كبد وكلية،
- ويكون الشفاء عفويًا عادة، ولكن قد يحدث لدى بعض المرضى قصور كلوي

# نقص الصفائح – نقص انتاج

- -ابيضاضات الدم الحادة وبعض الحالات المزمنة
- - فقر الدم اللامصنع
- - تليف النقي
- - تشعيع النقي والمعالجة الكيماوية
- -الخبثات المرشحة في النقي: لمفوما،انتقالات
- -عسرة تصنع النقي
- - عوز فيتامين ب ١٢
- - الادوية : مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ، الرانتيدين ،  
الريفامبيسين

# نقص صفيحات- استهلاك محيطي

- \* آلية مناعية : نقص الصفيحات الاساسي ( ) , ( TP ) نقص الصفيحات المحدث بالهيبارين ( HIT ) الذئبة الحمامية الجهازية وأمراض المناعة الذاتية ، HIV .
- \*آلية غير مناعية : HUS , TTP , DIC متلازمة HELLP

# نقص صفيحات

- زيادة الحجز الطحالي Splenic Sequestration: أي ضخامة طحالية قد تترافق مع فرط طحالية ثانوية Secondary hypersplenism وبالتالي احتجاز وتخریب عدد كبير من الصفيحات.
- تمديد الدم : كما في حالات نقل الدم الكتلي

# اضطرابات عوامل التخثر

## المكتسبة

- عوز الفيتامين k
- أمراض الكبد
- الأدوية ( هيبارين وارفارين )
- أضرار عوامل التخثر ( الذئبة الحمامية

## خلقية

- عوز العامل الثامن مرتبط بالصبغي الجنسي
- عوز العامل التاسع مرتبط بالصبغي الجنسي
- عوز الفيبرينوجين
- عوز عوامل أخرى نادرة

## فرط الخثار Thrombophilia

عندما تحدث أذية في الجدار الوعائي تتفعل الآليات المضادة للزحف بالآليات الوعائية والصفحية وبروتينات التخثر، تمتلك هذه الآليات عوامل عديدة تزيد من فعاليتها حيث يقوم البروترومبين الذي نتج عنها بتفعيل العامل الخامس والثامن أيضا ليزيد من تشكيل الخثرة ضمن حلقة تفعيل. اذا ماهي العوامل التي تحد من تكون الجلطة وتحدد مكانها في مكان الأذية وتمنع امتدادها لكامل الأوعية الدموية .

الخلية الأهم هي الخلية الأندوتليالية ، وجود الخلية يمنع تشكل الخثرة وغيابها يؤدي لتكشف الكولاجين الذي يجذب الصفائح لتلتصق وتتفعل وتتجمع كما يشكل الكولاجين جملة التماس لتفعيل الجملة الداخلية ، و يؤدي المتخرب من الخلايا الإبتليالية لتشكيل العامل النسيجي الذي يفعل الجملة الخارجية

تفرز الخلية الأندوتليالية مادة الترومبومديولين الذي يتحد علي سطح الخلية مع الترومبين ليشكل معقد ترومبين – ترومبومديولين الذي يحول بروتين C إلى الشكل الفعال APC والذي يتحد مع بروتين S فيثبط العامل الخامس والثامن المفعلين .

اذا بدل من أن يفعل الترومبين العامل الخامس والثامن فإنه يقوم بعمل معاكس فيثبط الأشكال المفعلة من العامل الخامس والثامن .

أيضا يقوم البروتين C بتنشيط مثبط TPA وهذا يزيد تحول البلازمينوجين الى بلازمين يقوم بحل الفبرين المتشكل

هناك حالات من العوز الوراثي للبروتين C و البروتين S تؤدي لفرط خثار . كما هناك حالة لا يستجيب فيها العامل الخامس لعمل البروتين C يسمى العامل الخامس لايدن والذي يبقى فيه العامل الخامس نشيطا مما يزيد قابلية الخثار

تفرز الخلايا الأندوتليالية أيضا مضاد الترومين الثالث الذي يثبط العوامل الثاني والتاسع والعاشر والحادي عشر والثاني عشر ، يقوم تأثير مضاد الترومبين بواسطة الهيبارين المفرز بشكل طبيعي في الجسم بواسطة الخلية الأسسة والخلايا البدينة أيضا هناك حالات عوز لمضاد الترومبين الثالث .

هناك حالة يزداد فيها البروترومبين هي طفرة البروترومبين 20210 تؤدي أيضا لحالة فرط خثار

تشكل الخلايا الأندوتليالية البروستاسايكلين PGI2 والذي يتشكل بنفس الطريقة التي يتشكل فيها الترومبوكسان A2 ولكن في محيط الخثرة وليس داخلها كذلك يقوم بعمل معاكس فهو يوسع الأوعية ويمنع تجمع الصفائح

كذلك تشكل الخلية الأندوتليالية أوكسيد الأزوت الذي يعمل عمل معاكس الترومبوكسان

كذلك يتشكل ADP دي فوسفاتاز الذي تخرب ADP وتحرم الصفائح منها .

الخلايا الأندوتليالية تمنع تفعيل العامل الثاني عشر ، لذلك في حالة تراكم الكولسترول تحلل الخلايا البطانية وتخربها يؤدي لحدوث الخثار وبنفس الألية يحدث الخثار في حالة بيلة الهيموسستين

اللزوجة المرافقة لبعض الأمراض

بطء سرعة الدم

تخلص الجسم من العوامل المفعلة الجائلة في الجسم بواسطة الكبد

Thrombophilia هو مصطلح يصف الحالة التي يكون فيها الدم لديه ميل متزايد للتجلط. ويتم بواسطة:

(1) وجود واحد أو أكثر من عوامل الخطر الوراثية

(2) وجود حالة مزمنة تزيد خطر الميل للخثار مثل البدانة ، السرطان ، مرض التهاب الأمعاء ، الأجسام المضادة للفوسفوليبيد) .

(3) وجود حالة مؤقتة تؤدي إلى زيادة التجلط ، مثل الجراحة الحديثة ، أو الرضوض الواسعة ، أو عدم الحركة لفترات طويلة ، أو الحمل ، أو استخدام موانع الحمل الفموية

أمراض فرط التخثر الوراثية

1- طفرة العامل الخامس لايدن

2- طفرة مورثة البروترومبين

3- عوز بروتين C

4- عوز بروتين S

- 5- عوز انتي ترومبين III  
6- عسر تصنع الفيبرينوجين

### الاضطرابات الخثرية المكتسبة: Acquired Prothrombotic Disorders

هناك العديد من الأمراض الشائعة التي تترافق مع خطر زيادة الخثار حيث يقال إن هؤلاء المرضى لديهم حالات من فرط الخثار أو حالة تآهب للخثار، ازدياد الخطر هذا يشاهد في:

\*\*\* الحالات التي تؤدي لنشوء العامل النسجي الفعّال في الأنسجة المتأذية أو ناقصة التروية أو في الانتقالات الورمية مع الركودة الوريدية حيث تؤدي إلى تشكل خثرات وريدية ونادرة شريانية.

- القصور القلبي الاحتقاني المزمن
- الخبثات الانتقالية
- الجراحات الكبرى

\*\*\* هناك العديد من الأمراض الدموية التي تؤهب لحدوث خثرات وريدية و شريانية من خلال العديد من الآليات التي تعود لزيادة لزوجة الدم ووجود خلايا دموية غير طبيعية منها:

- البيلة الخضابية الليلية الاشتدادية
- فرط الصفيحات الأساسي
- احمرار الدم الحقيقي

\*\*\* الأمراض التي تؤدي إلى إصابة خلايا البطانة الوعائية مثل:

- داء بهجت
- الذئبة الحمامية الجهازية
- بيلة الهوموسيستين

\*\*\* الأدوية:

- مانعات الحمل الفموية: التي تؤدي إلى نقص مستوى AT III
- L – Asparaginase : يثبط إنتاج العديد من عوامل التخثر ويؤهب للخثار
- GM- CSF: يتم تسريبه وردياً يترافق مع خثرات
- Tamoxifen: مضاد لمستقبلات الاستروجين، يمكن أن يسبب خثراً وردياً لكن الآلية غير واضحة.

من يجب أن يتم اختباره لدراسة الحالات الوراثية لفرط الخثار ؟

- 1- كان لديه تجلط الأوردة العميقة أو صمامة رئوية دون وجود عوامل خطر إضافية .
- 2- كان لديه جلطة في سن مبكرة (أقل من 40 سنة) .
- 3- كانت مصابة بجلطات DVT أو PE أثناء الحمل أو أثناء استخدام وسائل منع الحمل الفموية .
- 4- توضع جلطة دموية في موقع غير عادي (مثل أوردة المخ أو البطن) .
- 5- لديهم تاريخ من فقدان الحمل المتكرر ، ولادة جنين ميت ، أو بعض مضاعفات الحمل .
- 6- تاريخ من أي من هذه الحالات في الأقارب من الدرجة الأولى (الوالدين ، الأشقاء ، الأطفال).حالتين على الأقل

يمكن إجراء اختبار لطفرة البروثرومبين ،عامل V لايدن ، بروتين C ، S ، و عيوب antithrombin) ، عوامل الخطر المكتسبة (الأجسام المضادة للفوسفوليبيد) ، أو عوامل الخطر التي لا يعرف عنها ما إذا كانت هي مورثة أو مكتسبة (هوموستئين مرتفع ، عوامل تخثر VIII أو IX أو XI أو fibrinogen).

عوز الانتي ترومبين: Anti Thrombin III deficiency

وبعد حصول الحادث الخثاري الصمي الأول يجب وضع المريض على مضادات التخثر الفموية مدى الحياة لمنع تكرار الخثرات.

يجب إجراء دراسة للعائلة عند الكشف عن مريض لديه عوز أنتي ترومبين III حيث إن نصف أعضاء العائلة قد يكون مصاباً.

إن الأشخاص غير العرضيين الذين لديهم عوز أنتي ترومبين III يجب أن يتلقوا علاجاً تمهيئياً وقائياً بالهيبارين أو بإعطاء البلازما لرفع مستوى أنتي ترومبين III قبل المداخلة الطبية أو الجراحية التي قد تزيد من خطر الخثار.

والعلاج المستمر بالمميعات الفموية غير منصوح به إذا لم يحصل خثار لدى الشخص الذي لديه عوز AT III.

### عوز البروتين C و S: Protein C, S deficiency:

عوز البروتين C والبروتين S يورث عادة كصفة جسمية سائدة وعوز كلا العاملين يسبب متلازمة مماثلة من خثار وريدي متكرر مع صمة رئوية. وهناك حالات نادرة من المرضى الذين لديهم عوز بروتين C متماثل اللواقح يتطور لديهم خثار داخل الأوعية صاعق عند الولادة وهذا يتطلب تشخيصاً وعلاجاً سريعين.

والربط بين مستوى البروتين C والبروتين S وخطر حدوث خثار ليس دقيقاً كما هو الحال بالنسبة لعوز AT III.

إن المرضى متخالفو اللواقح لعوز البروتين C أو S الذين يحصل لديهم خثار يجب أن يعالجوا أولاً بالهيبارين ومن ثم وضعهم على المميعات الفموية. على أية حال هناك مشكلتان في استخدام الوارفارين في هؤلاء المرضى:

الأولى: الوارفارين هو مضاد للفيتامين K يؤدي لخفض مستويات العوامل الخثرية II, VII, IX, X وكذلك ينقص من تركيز البروتين C وبروتين S بحيث يبطل التأثير المضاد للخثار المرغوب.

الثانية: المرضى الذين لديهم عوز بروتين C متماثل اللواقح يحتاجون إلى نقل بلازما دوري أكثر مما يحتاجون إلى المميعات الفموية من أجل منع التخثر المتكرر داخل الأوعية والجلطات .

### المقاومة للبروتين C المفعّل وطفرة العامل الخامس V: APC resistance/

### :factor V Leiden Leiden

شوهدي لدى بعض المرضى الذين لديهم قصة خثار متكرر أو عائلي أن إضافة البروتين C المفعّل للبلازما لم يؤد إلى تطاول PTT. شوهدي لدى هؤلاء المرضى

طفرة متماثلة يتحول فيها الأرجنين في الموضع 506 للعامل الخامس إلى غلوتامين. استبدال هذا الحمض الأميني يؤدي إلى إلغاء الموقع الذي يشطر فيه البروتين C العامل الخامس المفعّل مما يؤدي إلى زيادة التأثير الخثاري للعامل الخامس المفعّل. حوالي 3% من الناس متخالفي اللواقح لهذه الطفرة. هذه الطفرة غائبة في بعض الجماعات مثل الآسيويين، الأمريكان الأفارقة، الأمريكان الأصليين، وتشاهد هذه الطفرة عند 25% من المرضى الذين لديهم التهاب وريد خثري متكرر أو صمة رئوية.

الطفرة متخالفة اللواقح تزيد من خطر الخثار لدى الشخص خلال حياته بسبعة أضعاف ويزداد الخطر مع تقدم العمر أما الطفرة متماثلة اللواقح فتؤدي إلى زيادة في خطر الخثار بعشرين ضعف.

اجتماع طفرة العامل الخامس متخالفة اللواقح مع تناول حبوب منع الحمل الفموية أو الحمل يزيد من خطر الخثار حتى 15 ضعف. كذلك مما يزيد خطورة الخثار وراثية كل من طفرة العامل V مع عوز بروتين C أو S.

تتم حالياً إعادة تقييم العديد من الدراسات السابقة لعوامل الخطورة المؤهبة للخثار الوريدي من أجل أن تؤخذ هذه الطفرة الشائعة بالحسبان .

### **طفرة مورثة البروثرومبين: Prothrombine gene mutation:**

إن طفرة مورثة البروثرومبين (تحويل G إلى A في الموضع 20210←G20210A) تؤهب لحدوث خثار وريدي وصمات.

الطفرة متخالفة اللواقح تشكل حوالي 18% من الحالات مع قصة عائلية لخثار وريدي، و6% من المرضى الذين لديهم التهاب وريد خثري لأول مرة.

### **المعالجة**

كل المرضى يجب أن تتم معالجتهم في البدء بالهيبارين إما بالجرعة المعروفة أو بجرعات منخفضة يتبعها معالجة بالمميعات الفموية (الوافارين) لمدة 3 أشهر.

هذا النظام يسمح بشفاء كامل وإعادة تبطين الوعاء المتخثر وينقص من عودة الخثار من السرير الوعائي المتأذي. ليس من الواضح لأي مريض يجب أن تعطى

المميعات لفترة طويلة (ربما مدى الحياة). المحاكمة تعتمد على تحديد نسبة الخطر والفائدة.

المرضى الذين لديهم نقص ATIII وحدث لديهم خثار لديهم احتمال عالٍ لعودة الخثار ولذلك يجب معالجتهم بالمييعات مدى الحياة. أما المرضى الذين لديهم عوز بروتين C أو S أو متخالفي اللوائح للعامل الخامس لايدن V Leiden وطفرة البروترمبين G20210A فليهم احتمال أقل لتكرر الخثار.

والمعالجة طويلة الأمد بالمييعات يجب تأجيلها إلى حين تكرر الخثار. المرضى متماثلي اللوائح لطفرة العامل الخامس يجب أن يعالجوا لفترة طويلة بالمييعات بعد الخثار الأول وكل المرضى يجب أن يتلقوا معالجة معيضة أو إعطاء الهيبارين وقائياً خلال الجراحة وبعد الرضوض.

والنساء اللواتي لديهن هذه الطفرة يجب أن يتجنبن استعمال مانعات الحمل الفموية. الأقارب غير العرضيين للمرضى الذين لديهم طفرة العامل الخامس يجب أن يتم استقصاؤهم لتحديد فيما إذا كانوا يحملون هذه الطفرة. فإذا كانوا حاملين الطفرة يجب أن يتلقوا وقاية مناسبة لكن لا تتم معالجتهم بالمييعات حتى يصبحوا عرضيين. عند غياب عامل خلقي مؤهب للخثار قد يشير التهاب الوريد الخثري المتكرر أو المهاجر إلى وجود خباثة.

## عسر تصنع الفيبرينوجين وخلل انحلال الفيبرين: Dysfibrinogenemia and Fibrinolytic defects

قد يعود الخثار الوريدي المتكرر والصمات إلى خلل عائلي في الفيبرينوجين أو البلاسمينوجين أو نقص في اصطناع أو تحرير (TPA) العامل المفعّل للبلاسمينوجين النسجي

مستوى الهوموسيستين:

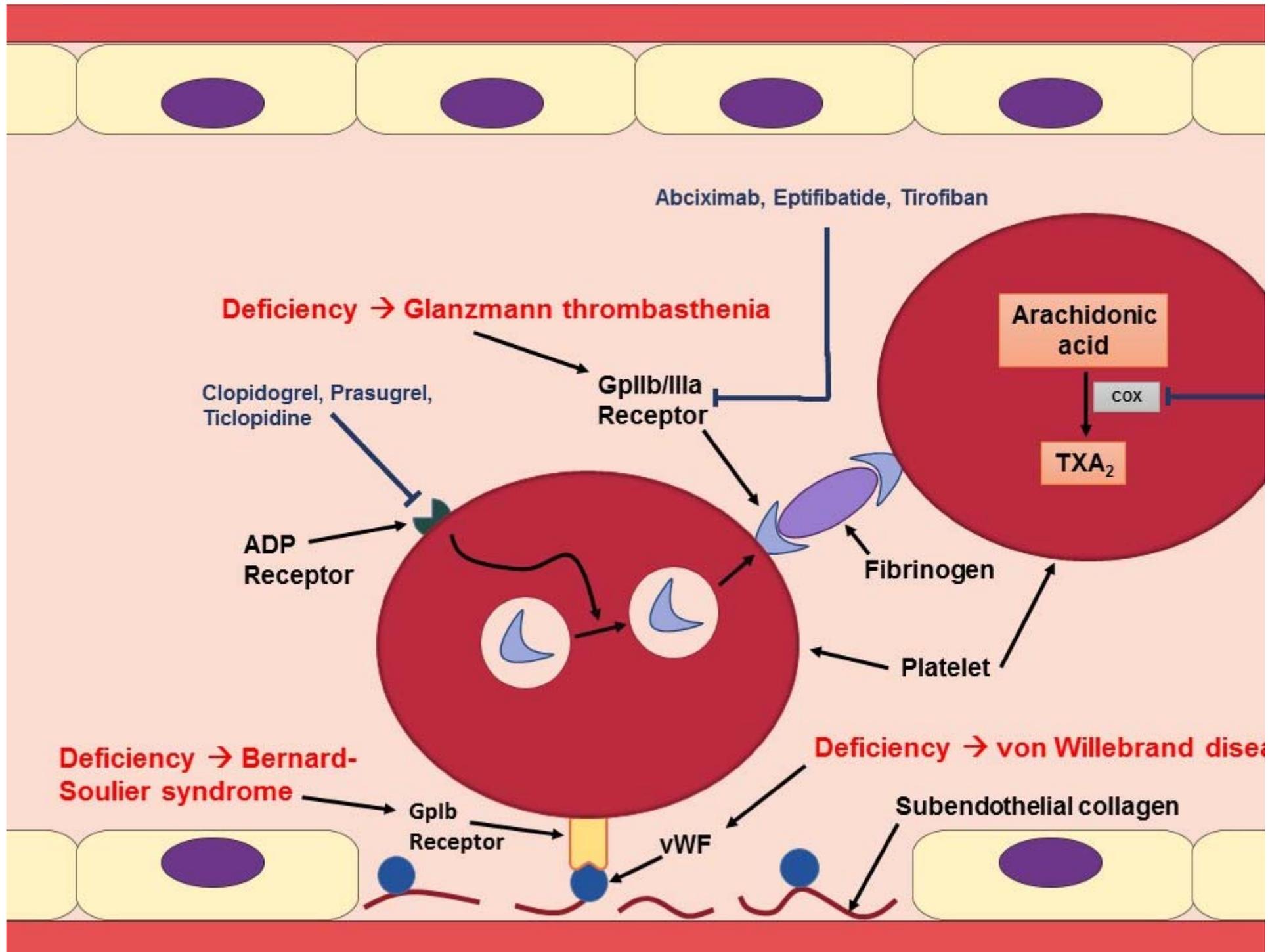
ارتفاع مستواه في البلاسما يمكن أن يزيد خطر الإصابة بالخثار الشرياني أو الوريدي. والأشخاص الذين لديهم متلازمة بيلة الهوموسيستين الوراثية لديهم بالإضافة إلى السحنة المارفانية زيادة في حدوث النشبات الدماغية والآفات الإكليلية، هؤلاء المرضى لديهم خلل أنزيمي تم تحديده بشكل جيد، يطرحون الهوموسيستين في البول ولديهم مستوى عالٍ من الحموض الأمينية في البلاسما. بعض المرضى الذين لديهم حوادث وعائية في عمر مبكر لديهم بيلة هوموسيستين

طففة فمكن أن تظهر باختبار تحمل المفةونفن.. عوز B12 فمكن أن فؤؤءف لزفءة  
مستوى الهوموسفستفن وهو سبب للخثار قابل للعكس.

# فرط الخثار Thrombophilia

الخلية الالبتالية

علاقتها مع الصفائح و عوامل التخثر



Arachidonic acid

Cyclo-oxygenase

Cyclic Endoperoxides

ENDOTHELIAL CELL

Prostacyclin  
synthetase

Prostacyclin  
(PGI<sub>2</sub>)

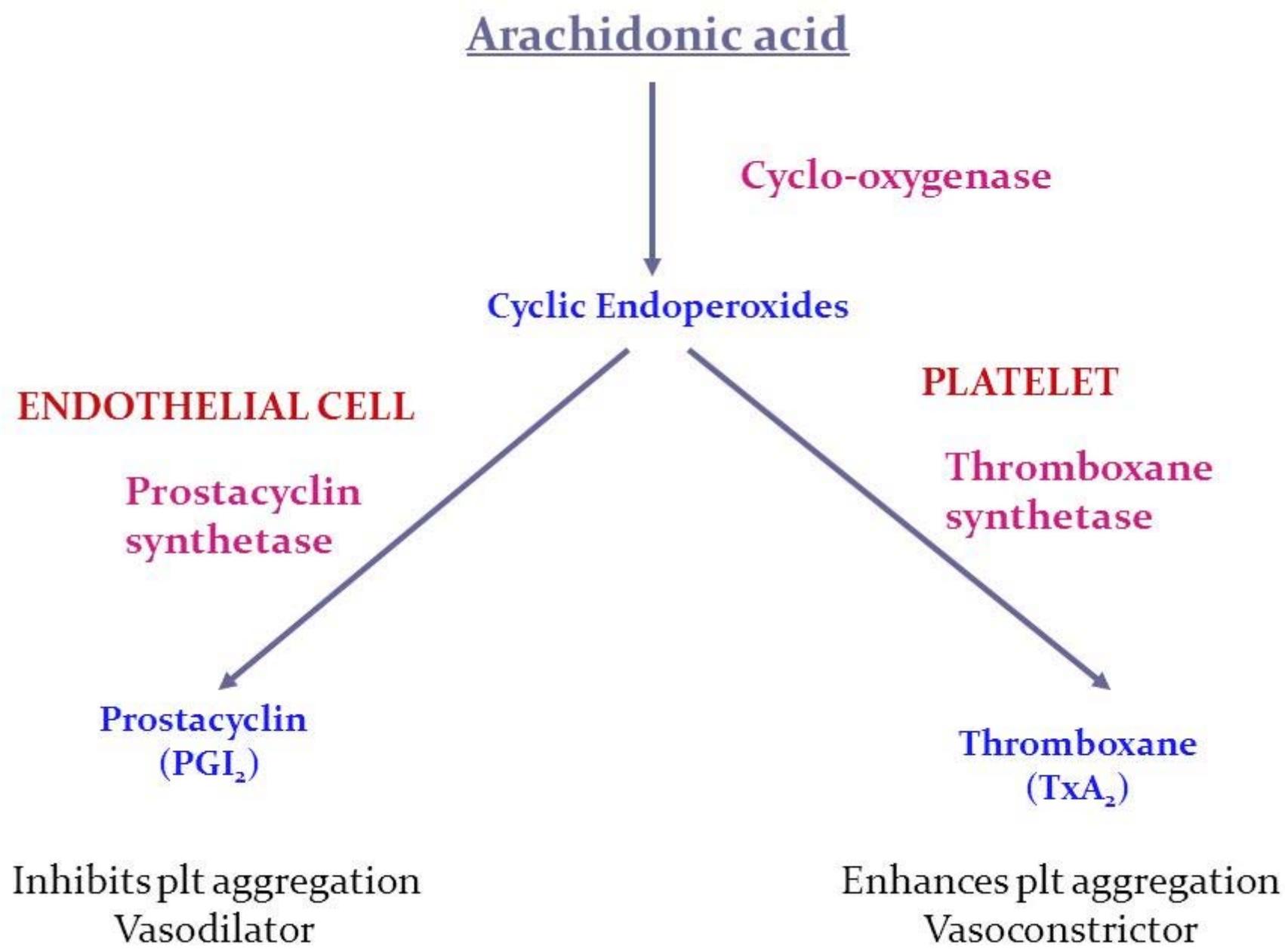
Inhibits plt aggregation  
Vasodilator

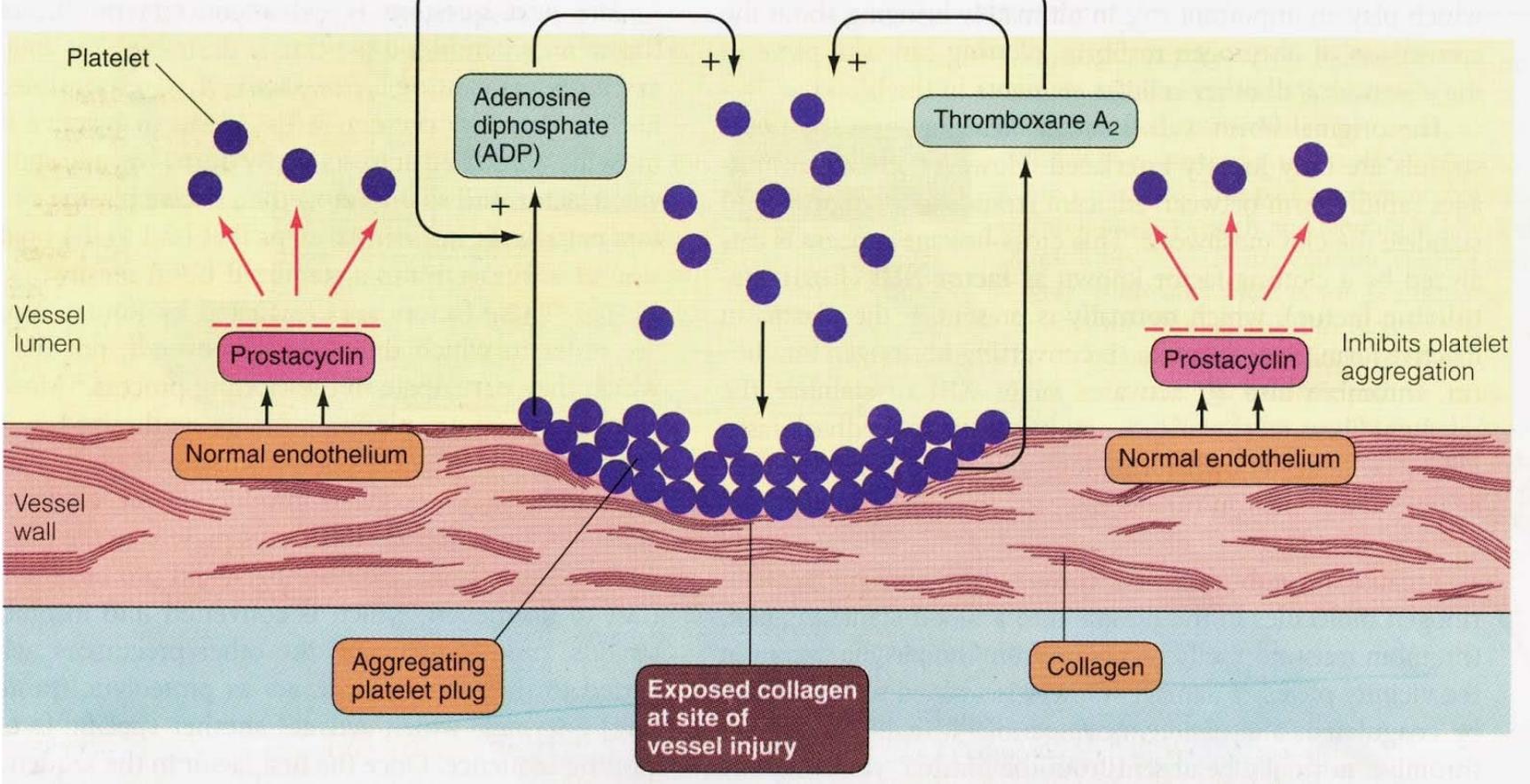
PLATELET

Thromboxane  
synthetase

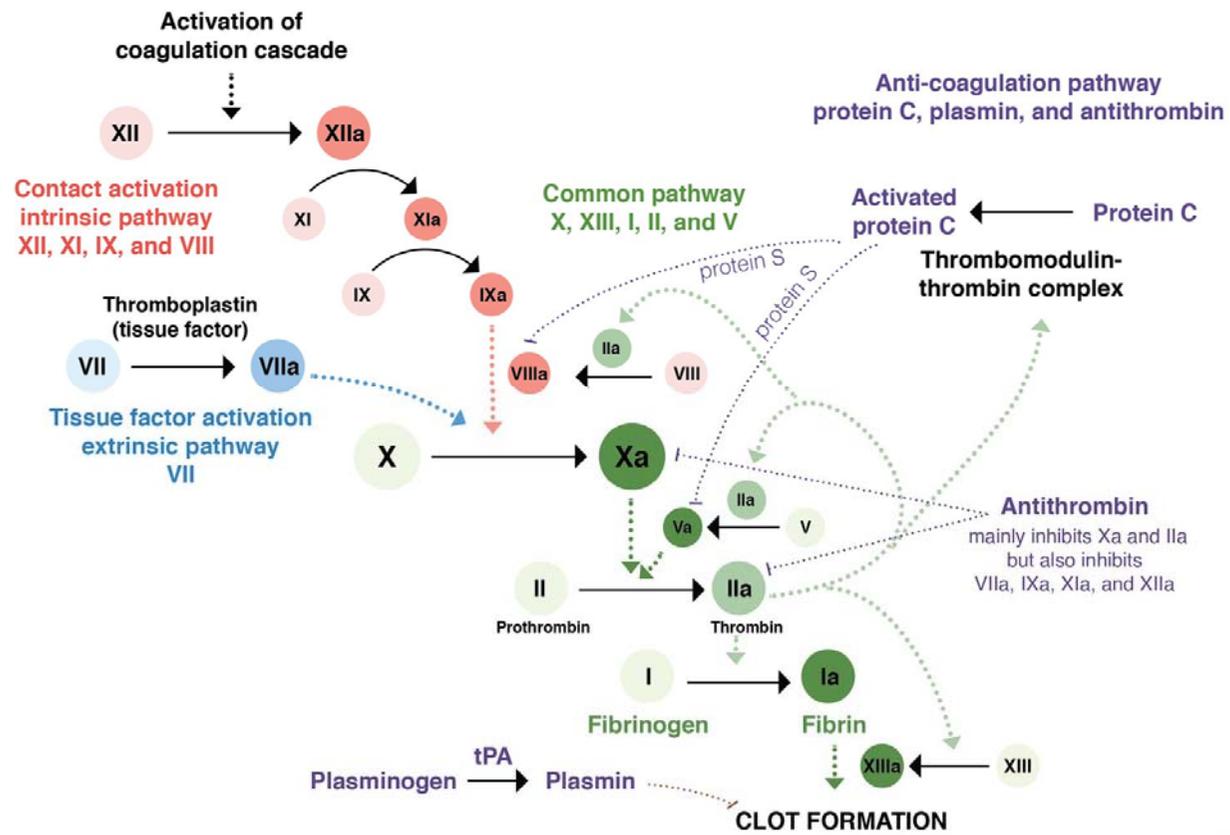
Thromboxane  
(TxA<sub>2</sub>)

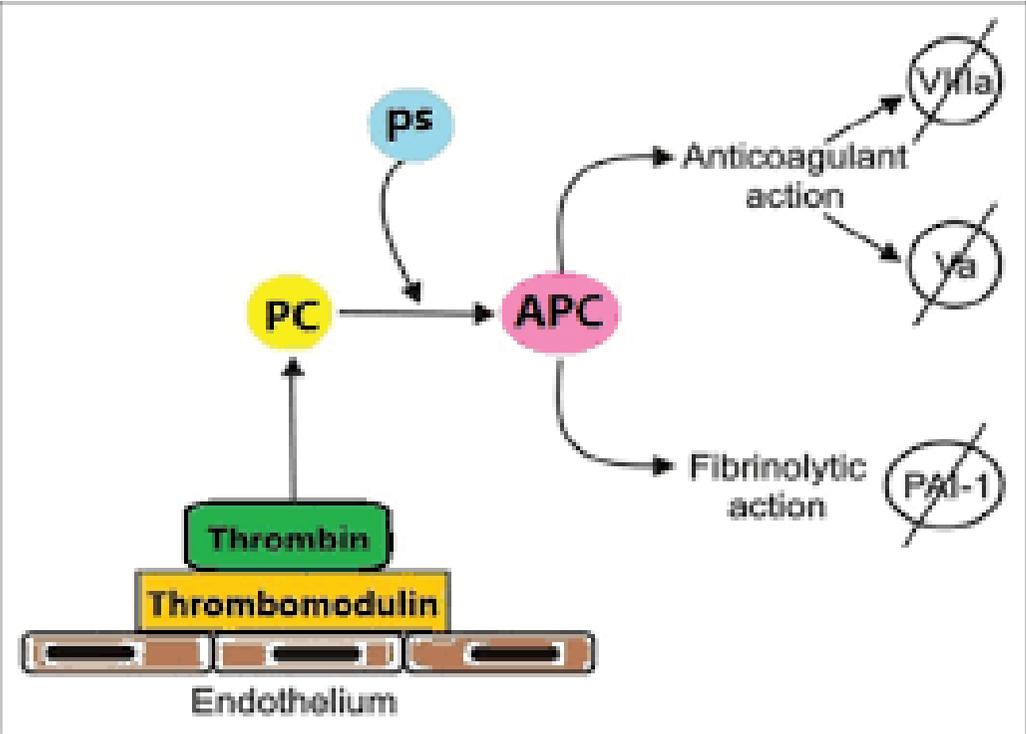
Enhances plt aggregation  
Vasoconstrictor

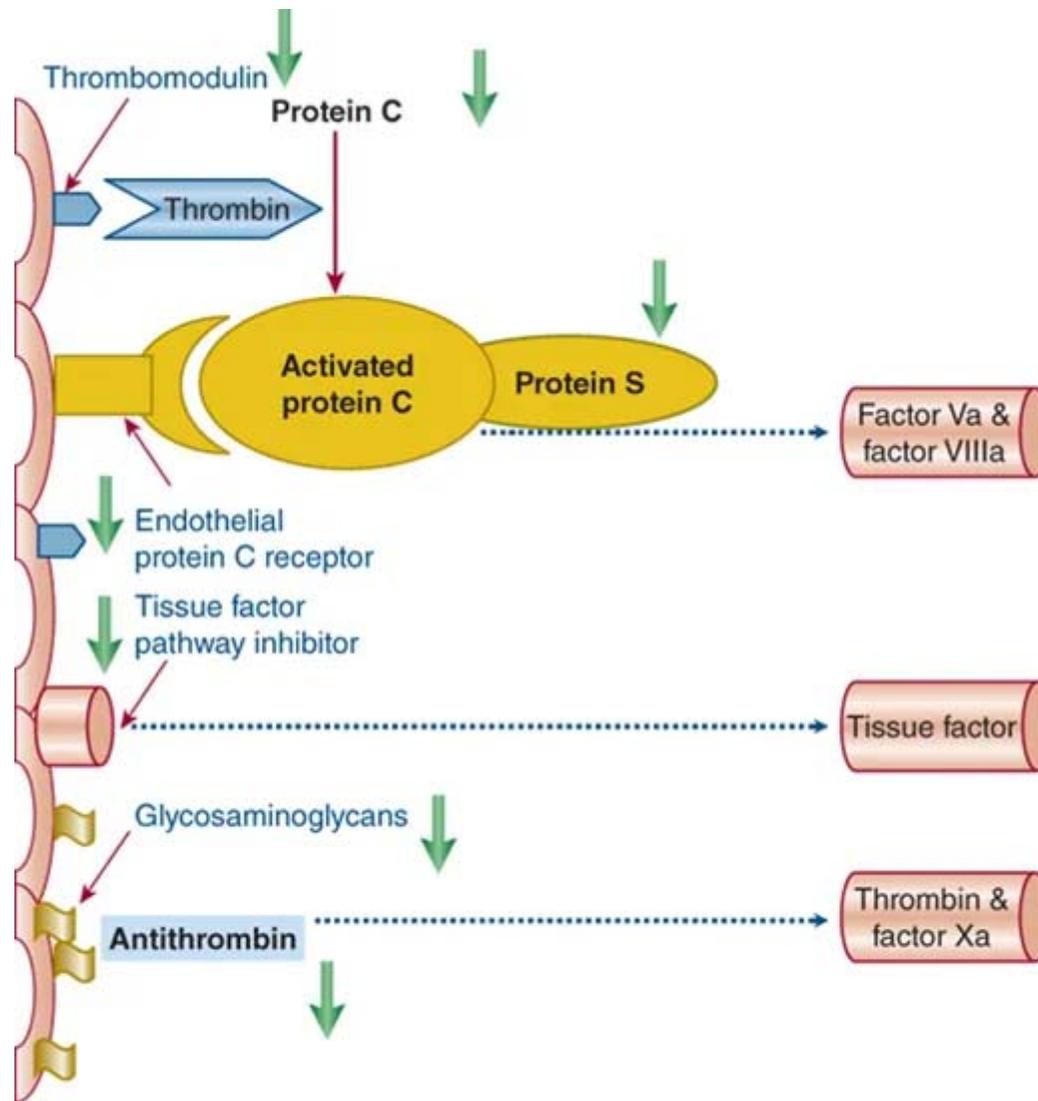




# Coagulation Cascade





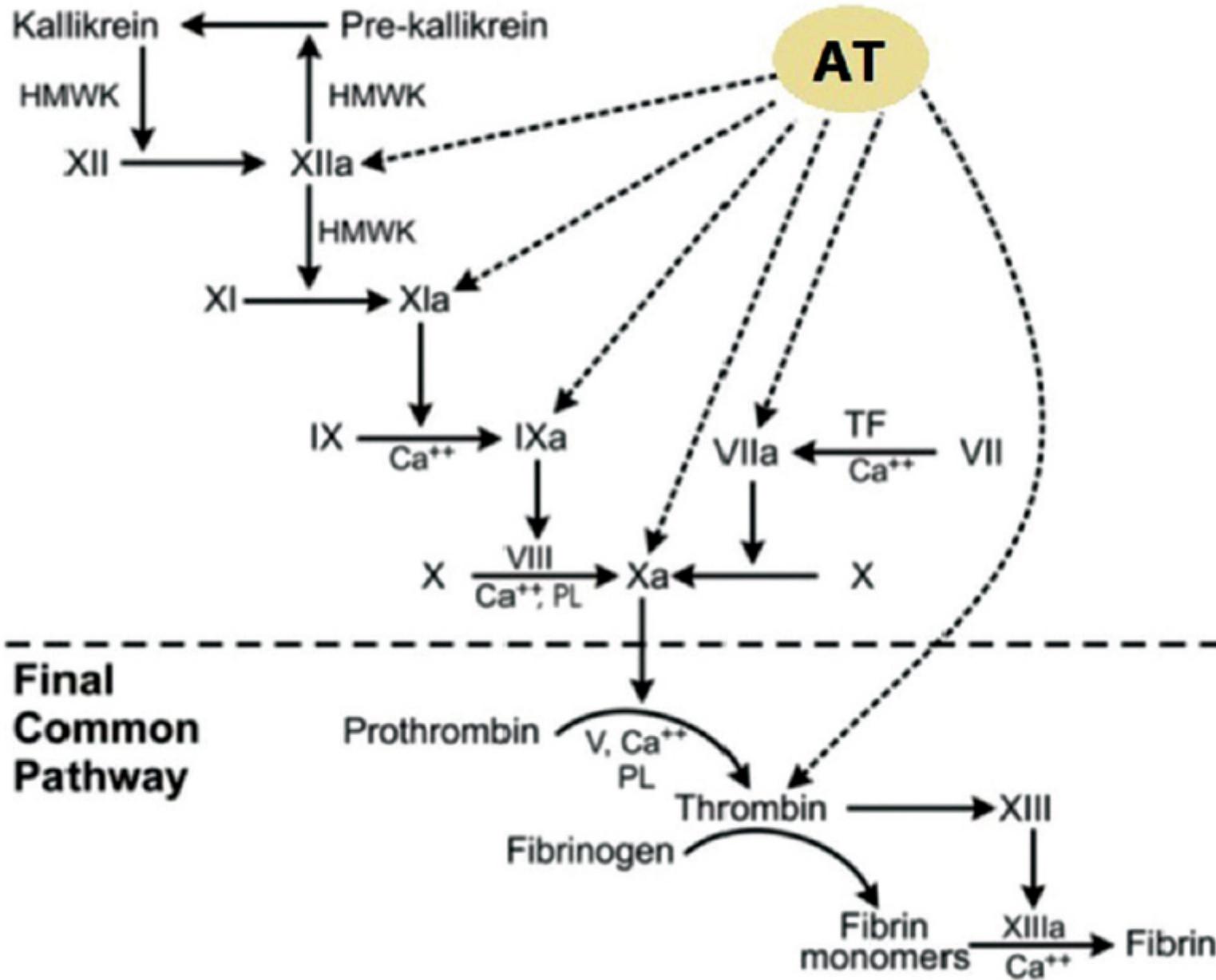


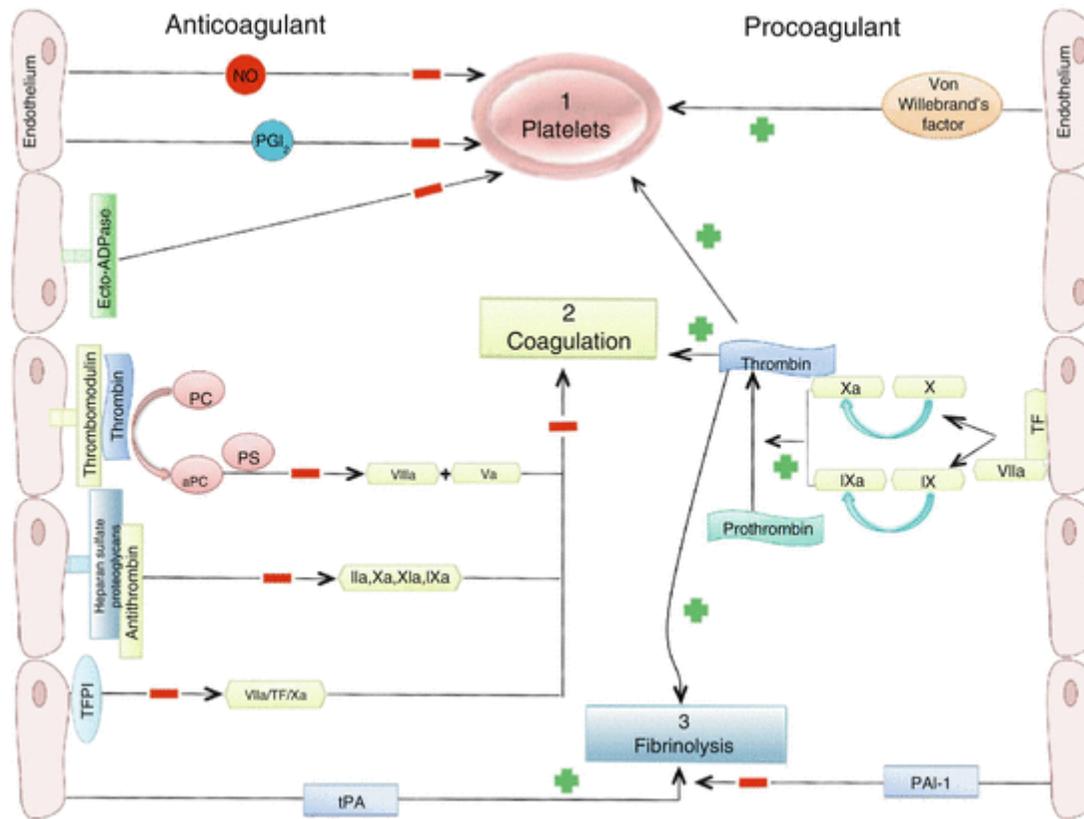
Source: Kenneth Kaushansky, Marcel Levi:  
 Williams Hematology Hemostasis and Thrombosis  
 Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

- تشكل الخلية الأندوتليالية أوكسيد الأزوت الذي يعمل عمل معاكس الترومبكسان
- يتشكل ADP دي فوسفاتاز الذي تخرّب ADP وتحرم الصفائح منها .

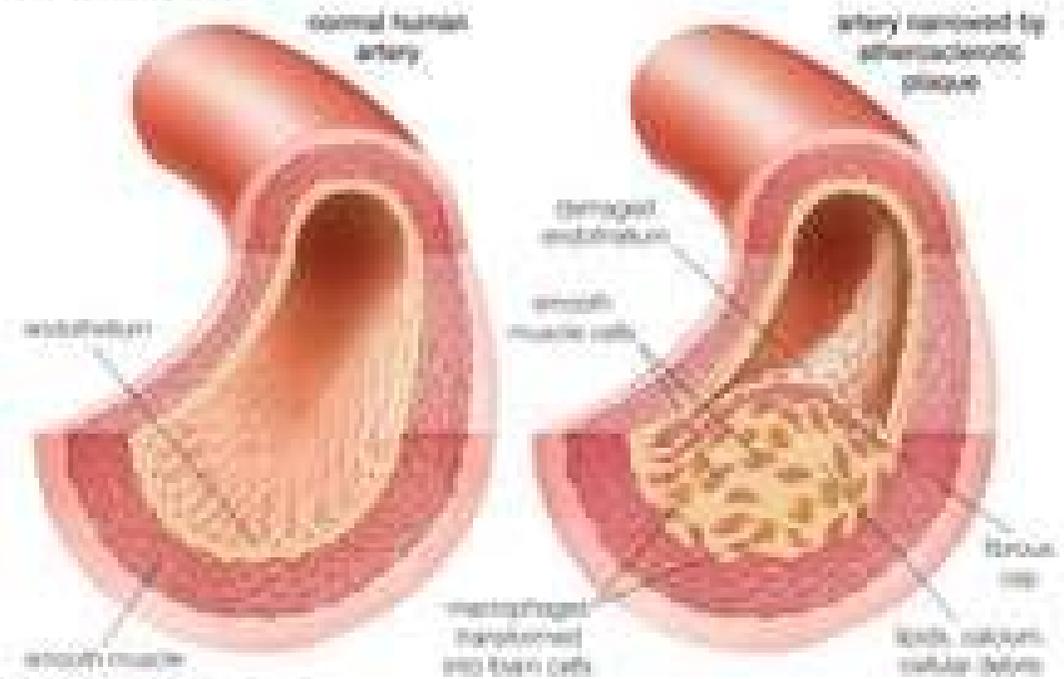
### Intrinsic system

### Extrinsic system

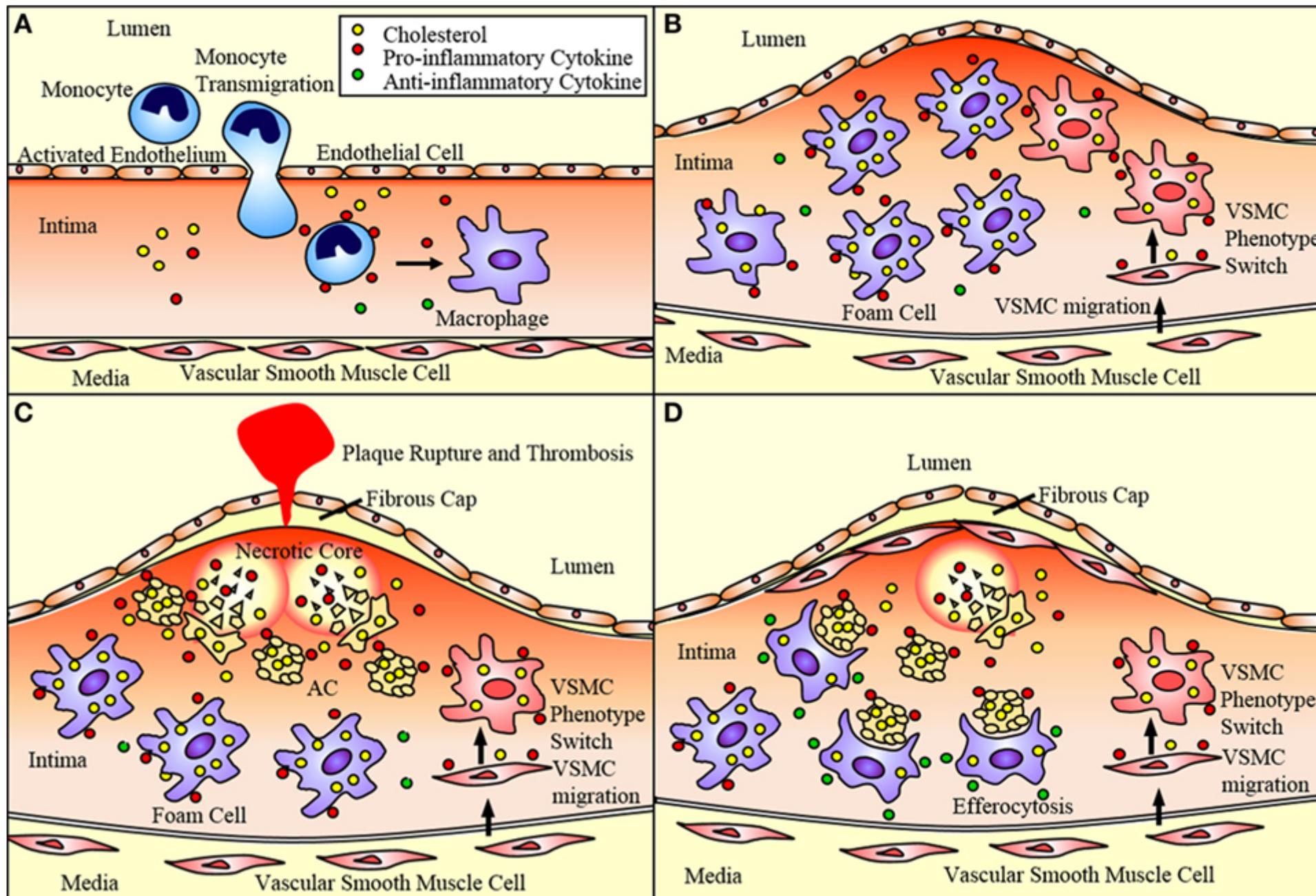


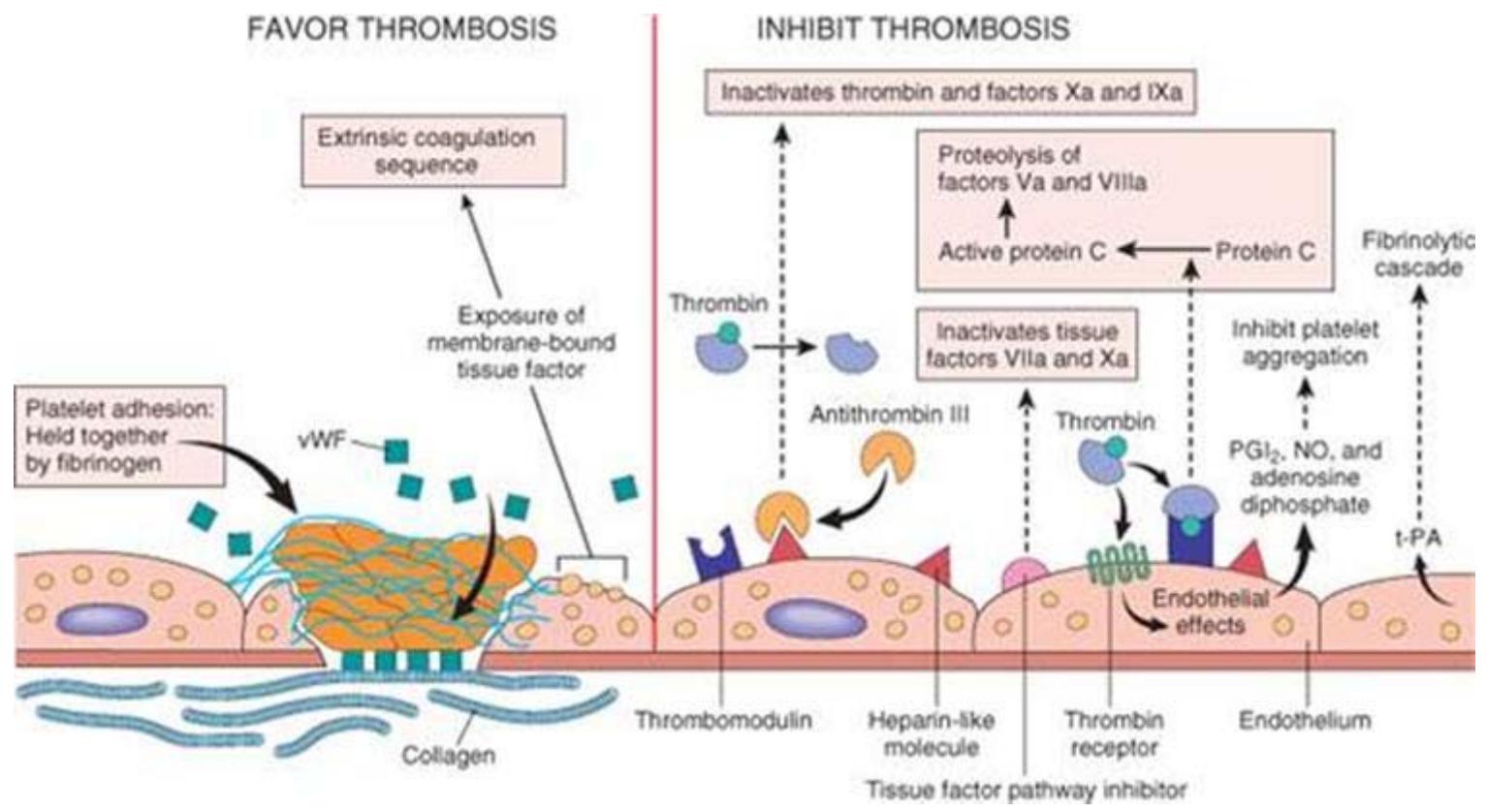


# Atherosclerosis

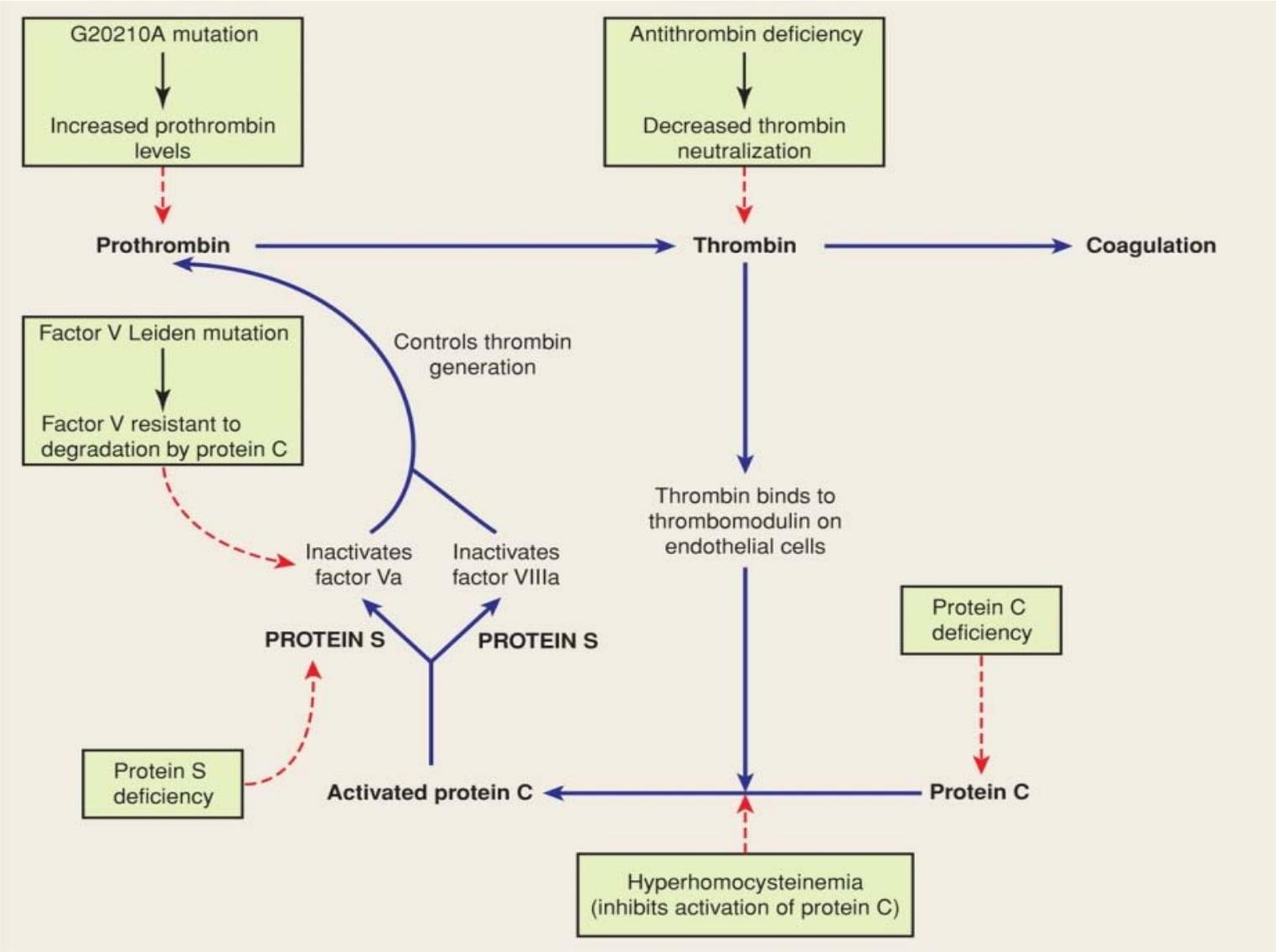


© 2010 Encanto Media Services Inc.

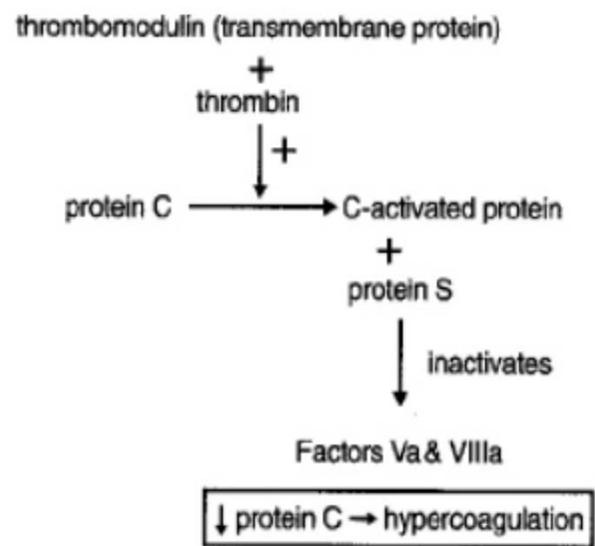




- تخلص الجسم من العوامل المفعلة الجائلة في الجسم بواسطة الكبد



## Protein C Deficiency



# :Thrombophilia

- هو مصطلح يصف الحالة التي يكون فيها الدم لديه ميل متزايد للتجلط. ويتم بواسطة:
  - (١) وجود واحد أو أكثر من عوامل الخطر الوراثية
  - (٢) وجود حالة مزمنة تزيد خطر الميل للختار مثل البدانة ، السرطان ، مرض التهاب الأمعاء ، الأجسام المضادة للفوسفوليبيد) .
  - (٣) وجود حالة مؤقتة تؤدي إلى زيادة التجلط ، مثل الجراحة الحديثة ، أو الرض الواسع ، أو عدم الحركة لفترات طويلة ، أو الحمل ، أو استخدام موانع الحمل الفموية .

# أمراض فرط التخثر الوراثية

- ١- طفرة العامل الخامس لايدن
- ٢- طفرة مورثة البروترومبين
- ٣- عوز بروتين C
- 4- عوز بروتين S
- 5- عوز انتي ترومبين III
- 6- عسر تصنع الفيبرينوجين

# الأضطرابات الخثرية المكتسبة: Acquired Prothrombotic Disorders

- ١- الحالات التي تؤدي لنشوء العامل النسجي الفعّال في الأنسجة المتأذية أو ناقصة التروية أو في الانتقالات الورمية مع الركودة الوريدية حيث تؤدي إلى تشكل خثرات وريدية ونادرة شريانية.
  - القصور القلبي الاحتقاني المزمن
  - الخباثات الانتقالية
  - الجراحات الكبرى
- ٢- هناك العديد من الأمراض الدموية التي تؤهب لحدوث خثرات وريدية و شريانية من خلال العديد من الآليات التي تعود لزيادة لزوجة الدم ووجود خلايا دموية غير طبيعية منها:
  - البيلة الخضابية الليلية الاشتدادية, فرط الصفيحات الأساسي, احمرار الدم الحقيقي
- ٣- الأمراض التي تؤدي إلى إصابة خلايا البطانة الوعائية مثل:
  - داء بهجت, الذئبة الحمامية الجهازية, بيلة الهوموسيستين
- ٤- الأدوية:
  - مانعات الحمل الفموية: التي تؤدي إلى نقص مستوى AT III
  - L-Asparaginase – يثبط إنتاج العديد من عوامل التخثر ويؤهب للخثار
  - GM-CSF: يتم تسريبه وريدياً يترافق مع خثرات
  - Tamoxifen: مضاد لمستقبلات الاستروجين، يمكن أن يسبب خثراً وريدياً لكن الآلية غير واضحة.

## من يجب أن يتم اختباره لدراسة الحالات الوراثية لفرط الخثار ؟

- ١- كان لديه تجلط الأوردة العميقة أو صمامة رئوية دون وجود عوامل خطر إضافية
- ٢- كان لديه جلطة في سن مبكرة (أقل من ٤٠ سنة) .
- ٣- كانت مصابة بجلطات DVT أو PE أثناء الحمل أو أثناء استخدام وسائل منع الحمل الفموية
- ٤- توضع جلطة دموية في موقع غير عادي (مثل أوردة المخ أو البطن)
- ٥- لديهم تاريخ من فقدان الحمل المتكرر ، ولادة جنين ميت ، أو بعض مضاعفات الحمل .
- ٦- تاريخ من أي من هذه الحالات في الأقارب من الدرجة الأولى (الوالدين ، الأشقاء ، الأطفال).حالتين على الأقل

## التحالييل المجراة في الميل للختار

- عامل Vلايدن
- طفرة البروثرومبين
- بروتين C ، S
- عيوب antithrombin
- عوامل الخطر المكتسبة (الأجسام المضادة للفوسفوليبيد)
- عوامل الخطر التي لا يعرف عنها ما إذا كانت هي موروثة أو مكتسبة (هوموسستئين مرتفع ، عوامل تخثر VIII أو IX أو XI أو fibrinogen).

## عوز الأنتي ترومبين: Anti Thrombin III deficiency

- العلاج المستمر بالمميعات الفموية غير منصوح به إذا لم يحصل خثار لدى الشخص الذي لديه عوز AT III . ولكن جب وضع المريض على مضادات التخثر الفموية مدى الحياة لمنع تكرار الخثرات بعد حصول الحادث الخثاري الصمي الأول
- يجب إجراء دراسة للعائلة عند الكشف عن مريض لديه عوز أنتي ترومبين III حيث إن نصف أعضاء العائلة قد يكون مصاباً.
- إن الأشخاص غير العرضيين الذين لديهم عوز أنتي ترومبين III يجب أن يتلقوا علاجاً تمهيئياً وقائياً بالهيبارين أو بإعطاء البلازما لرفع مستوى أنتي ترومبين III قبل المداخلة الطبية أو الجراحية .

# عوز البروتينين C وS: Protein C, S deficiency

- يورثا عادة كصفة جسدية سائدة

- \* يسبب متلازمة مماثلة من خثار وريدي متكرر مع صمة رئوية.

- \* حالات نادرة من المرضى الذين لديهم عوز يروتين C متمائل اللواقح يتطور لديهم خثار داخل الأوعية صاعق عند الولادة وهذا يتطلب تشخيصاً وعلاجاً سريعين.

- \* والربط بين مستوى البروتين C والبروتين S وخطر حدوث خثار ليس دقيقاً كما هو الحال بالنسبة لعوز AT III.

# التميع في عوز البروتين S أو C

- إن المرضى متخالفين اللواقح لعوز البروتين C أو S الذين يحصل لديهم خثار يجب أن يعالجوا أولاً بالهيبارين ومن ثم وضعهم على المميعات الفموية.
- الوارفارين هو مضاد للفيتامين K يؤدي لخفض مستويات العوامل الخثرية X, VII, II وكذلك ينقص من تركيز البروتين C وبروتين S بحيث يبطل التأثير المضاد للخثار المرغوب.
- المرضى الذين لديهم عوز بروتين C متماثل اللواقح يحتاجون إلى نقل بلاسما دوري أكثر مما يحتاجون إلى المميعات الفموية من أجل منع التخثر المتكرر داخل الأوعية والجلطات .

## المقاومة للبروتين Cالمفعّل وطفرة العامل الخامس V لايدن

- يتحول فيها الأرجنين في الموضع ٥٠٦ للعامل الخامس إلى غلوتامين.
- لا يستطيع البروتين C أن يثبطه مما يؤدي لزيادة في تخثر الدم .
- ٣% من الناس متخالفي اللواقح لهذه الطفرة، وتغيب في بعض العروق
- عامل الخامس Leiden هو حالة وراثية جسمية قاهرة تظهر عدم اكتمال النفاذية
- يزداد خطر الخثار سبع اضعاف في متخالف اللواقح و ١٥ ضعف فمتخالف اللواقح وموانع الحمل وعشرين ضعف في متماثل اللواقح
- وتشاهد هذه الطفرة عند ٢٥% من المرضى الذين لديهم التهاب وريد خثري متكرر أو صمة رئوية.

## طفرة مورثة البروثرومبين: Prothrombine gene mutation

- تؤهب لحدوث خثار وريدي وصمات.
- الطفرة متخالفة اللواقح تشكل حوالي ١٨% من الحالات مع قصة عائلية لخثار وريدي، و ٦% من المرضى الذين لديهم التهاب وريد خثري لأول مرة.

## مستوى الهوموسيستين:

- ارتفاع مستواه في البلاسما يمكن أن يزيد خطر الإصابة بالختار الشرياني أو الوريدي.
- في متلازمة بيلة الهوموسيستين السحنة المارفانية وزيادة في حدوث النشبات الدماغية والآفات الإكليلية.
- زيادة الهوموسيستين في البول
- عوز B12 يمكن أن يؤدي لزيادة مستوى الهوموسيستين

## عسر تصنع الفيبرينوجين وخلل انحلال الفيبرين

- قد يعود الخثار الوريدي المتكرر والصمات إلى :  
خلل عائلي في الفيبرينوجين  
أو البلاسمينوجين  
أو نقص في اصطناع أو تحرير (TPA) العامل المفعّل للبلاسمينوجين  
(النسجي)

- عند غياب عامل خلقي مؤهب للختار قد يشير التهاب الوريد الخثري المتكرر أو الهاجر إلى وجود خبائة.

# المعالجة

- البدء بالهيبارين يتبعها معالجة بالمميعات الفموية ( الوافارين) لمدة ٣ أشهر أو فترات طويلة ليس من الواضح لأي مريض يجب أن تعطى المميعات لفترة طويلة (ربما مدى الحياة). المحاكمة تعتمد على تحديد نسبة الخطر والفائدة. والمعالجة طويلة الأمد بالمميعات يجب تأجيلها إلى حين تكرار الخثار.
- المرضى الذين لديهم نقص ATIII وحدث لديهم خثار لديهم احتمال عالٍ لعودة الخثار ولذلك يجب معالجتهم بالمميعات مدى الحياة. أما المرضى الذين لديهم عوز بروتين C أو S أو متخالفي اللواقح للعامل الخامس لايدن V Leiden وطفرة البروترمبين G20210A فلديهم احتمال أقل لتكرار الخثار.
- المرضى متماثلي اللواقح لطفرة العامل الخامس يجب أن يعالجوا لفترة طويلة بالمميعات بعد الخثار الأول
- وكل المرضى يجب أن يتلقوا معالجة معيضة أو إعطاء الهيبارين وقائياً خلال الجراحة وبعد الرضوض.
- والنساء اللواتي لديهن هذه الطفرة يجب أن يتجنبن استعمال مانعات الحمل الفموية. الأقارب غير العرضيين للمرضى الذين لديهم طفرة العامل الخامس يجب أن يتم استقصاؤهم لتحديد فيما إذا كانوا يحملون هذه الطفرة. فإذا كانوا حاملين الطفرة يجب أن يتلقوا وقاية مناسبة لكن لا تتم معالجتهم بالمميعات حتى يصبحوا عرضيين.