

أساسيات علم الأمراض
PATHOLOGY
Basic of Diseases

مقدمة المؤلف:

يسرني أن أضع هذا الكتاب بين يدي طلابنا الأعزاء، الذين هم بناء المستقبل وحاملوا الراية في وطننا الحبيب.

يتناول هذا الكتاب علم الباثولوجيا (علم الأمراض)، وهو العلم المختص بدراسة الأمراض بأسلوب علمي معتمداً من أجل ذلك طرقاً عديدة ومتنوعة، وهو لا يقوم بذلك وحده وإنما بمساعدة علوم الطب الأخرى كالكيمياء الحيوية والنسج وعلم الوراثة وعلم المناعة وعلم الأحياء الدقيقة وغيرها ...

يقسم علم الباثولوجيا إلى قسمين رئيسيين: أولهما الباثولوجيا العامة (وهي موضوع كتابنا هذا)، وندرس من خلالها الحداثيات المرضية الكبرى التي تصيب العضوية كالالتهابات والأورام واضطرابات الاستقلاب وذلك دون النظر إلى علاقتها المباشرة بالأعضاء التي حدثت فيها، أما القسم الآخر فهو: باثولوجيا الأعضاء ونتناول من خلاله دراسة الحداثيات المرضية في نسيج أو عضو معين، كأن ندرس آفات القلب والدوران، أو آفات العظام أو الجهاز التنفسي أو الجلد .. الخ.

يسهم علم الباثولوجيا في الوصول إلى تشخيص أكيد للمرض من خلال فحص الآفة والتعرف عليها وبالتالي فهو يساعد على اختيار العلاج المناسب وتوجهه وتعيين إنذار المرض والوقاية منه، ويظهر ذلك جلياً في التشخيص المبكر للسرطان حيث يمكن التعرف على الورم السرطاني قبل استفحاله بعد إجراء فحص خلوي مثلاً.

يعد علم الباثولوجيا أحد الركائز الهامة للبحث العلمي الطبي من خلال الدراسات الباثولوجية- السريية (البحث العلمي التطبيقي) والدراسات التجريبية على الحيوان (البحث العلمي التجريبي).

يؤدي علم الباثولوجيا دوراً رئيسياً في بناء العلوم الطبية ويسمح للأطباء الاختصاصيين والسرييين بفهم أفضل للحادثة المرضية وتحديد سبب الداء وآليته المرضية وعلاقة كل ذلك بالنتظواهرات السريية له وبتحدي سير المرض وإنذاره.

والله ولي التوفيق

د. حبيب جربوع

مدرس في كلية الطب البشري جامعة دمشق

فهرس المحتويات

- 4 الفصل الأول: أساسيات علم الأمراض
- 7 الفصل الثاني: الأذية الخلوية والتكيف
- 18 الفصل الثالث: الالتهاب
- 28 الفصل الرابع: إصلاح النسيج
- 31 الفصل الخامس: علم أمراض الدوران
- 43 الفصل السادس: الأمراض الجينية
- 56 الفصل السابع: المرضيات المناعية
- 65 الفصل الثامن: الداء النشواني
- 67 الفصل التاسع: مبادئ التنشؤ

أساسيات علم الأمراض

FUNDAMENTALS OF PATHOLOGY

المواضيع المطروقة:

- تحديد السبب، الآلية المرضية، المورفولوجية الشكلية والأهمية السريرية للمرض
- قائمة بتقنيات التلوين في عينات التشريح المرضي

نظرة عامة عن علم الأمراض :Overview of Pathology

تعريف :Definitions

- دراسة الطبيعة الأساسية للمرض، بما فيها الأعراض والعلامات، الآلية المرضية، المضاعفات، والعواقب الشكلية مثل تغيرات البنية والوظيفة في الخلايا والأنسجة والأعضاء.
- دراسة كل مظاهر عملية المرض مع التركيز على الآلية المرضية المؤدية إلى التغيرات البنوية الكلاسيكية (عيانياً ونسجياً) والتغيرات الجزيئية.

إن سبب (etiology) المرض يمكن أن يكون جيني أو بيئي.

الآلية المرضية (pathogenesis) للمرض تحدد العواقب المؤقتة للمرض ونماذج الأذية الخلوية التي تقود إلى المرض.

التغيرات الشكلية (morphologic) لعملية المرض تتضمن كل من التغيرات العيانية والتغيرات المجهرية.

الأهمية السريرية (clinical significance) للمرض تتعلق بأعراضه وعلاماته، سير المرض بما فيها المضاعفات، والإنذار.

الطرائق المستعملة :Method Used

الفحص العياني Gross examination للأعضاء له مكونين أساسيين: تحديد العضو وتحديد المرض. المظاهر العيانية المفيدة تتضمن اعتبار الحجم والشكل والقوام واللون.

الفحص المجهرى للنسيج Microscopic examination of tissue

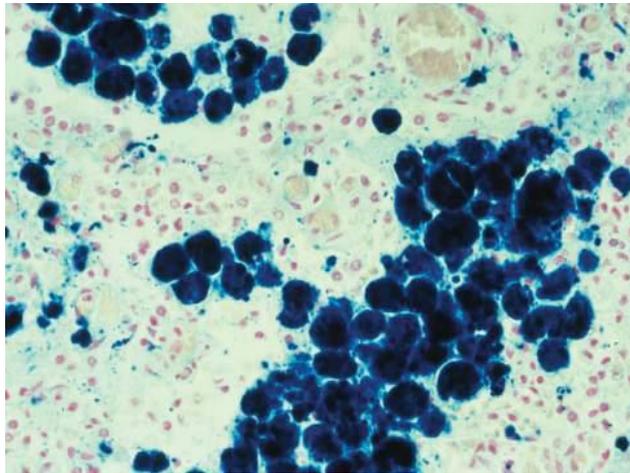
- الفحص بالمجهر الضوئي للنسيج، حيث يعتبر تلوين الهيماتوكسيلين إيوزين H & E (hematoxylin and eosin) هو المعيار الذهبي للتلوين ويجرى بشكل روتيني للفحص المجهرى البدئي لعينات التشريح المرضي.

يرتبط الهيماتوكسيلين بالحموض النووية وبأملاح الكالسيوم، بينما يلون الإيوزين معظم البروتينات (كلاً من البروتينات خارج الخلوية وداخل الخلوية).

جدول 1-1. البنى الملونة بالهيماتوكسيلين والإيوزين

الإيوزين	الهيماتوكسيلين
يلون بلون زهري إلى أحمر	يلون بلون أزرق إلى بنفسجي
• الهبولى	• النواة
• الكولاجين	• النوية
• الفيبرين	• الجراثيم
• الكريات الحمر	• الكالسيوم
• الغراء الدرقي	

- **الملونات النسيجية الكيميائية الأخرى Other histochemical stains** (الارتكاسات الكيميائية):
 أزرق بروسيا (يلون الحديد) Prussian blue
 أحمر الكونغو (يلون الأميلويد) Congo red
 الصباغ المقاوم للحمض Acid fast (تسيل-نيلسون Ziehl-Neelsen) (يلون العصيات المقاومة للحمض)
 تلوين حمض شيف الدوري (PAS) Periodic acid-Schiff، يلون الجزيئات الغنية بالهيدروكربونات)
 تلوين غرام Gram stain (يلون الجراثيم)
 تري كروم Trichrome (يلون الخلايا والأنسجة الضامة)
 والريتيكولين Reticulin (يلون جزيئات الكولاجين نمط III).



شكل 1-1. تلوين أزرق بروسيا يبين الهيموزيدرين، والذي ينتج من تحطم الكريات الحمر ضمن البالعات

- **التلوينات النسيجية الكيميائية المناعية (الأضداد) Immunohistochemical stains (antibody)** وتشمل:
 السيتوكيراتين (يلون الخلايا الظهارية)
 الفيمانتين (يلون الخلايا ميزانثيمية المنشأ ما عدا أنماط العضلات الثلاث، كما يلون العديد من الساركومات)
 الديزمين (يلون العضلات الملساء والقلبية والهيكلية)
 المستضد النوعي للبروستات، وملونات أخرى عديدة.

التقنيات الإضافية المساعدة Ancillary techniques وتتضمن:

الفحص بالمجهر الومضاني المناعي (IFM) Immunofluorescence microscopy، يستعمل بشكل نموذجي للكلىة والأمراض المناعية الذاتية
والفحص بالمجهر الإلكتروني (EM) Transmission electron microscopy، يستعمل لأمراض الكلىة،
التنشؤات، الأحماج، والأمراض الجينية.

التقنيات الجزيئية Molecular techniques وتتضمن:

رحلان البروتينات المناعي
اختبار اللطخة الجنوبية والغربية Southern and Western blots
ال- Polymerase chain reaction (PCR)
والتحليل الجيني الخلوي (الصيغة الصبغية، دراسات التهجين في المكان ISH)

CELLULAR INJURY AND ADAPTATION

المواضيع المطروقة:

- شرح أسباب الأذية الخلوية
- توضيح وفهم تغيرات الخلية أثناء الأذية وموت الخلية
- الإجابة عن الأسئلة حول استجابات تكيف الخلية تجاه الأذية
- وصف التغيرات الخلوية أثناء الأذية

أسباب الأذية الخلوية Causes of Cellular Injury:

نقص الأكسجة Hypoxia هو أشيع أسباب الأذية، إنه يحدث عندما يمنع نقص الأوكسجين الخلية من تصنيع ATP كافي عبر الأكسدة الهوائية. الآليات الأساسية المؤدية لنقص الأكسجة هي نقص التروية، القصور القلبي الرئوي، ونقص السعة الحاملة للأوكسجين من قبل الدم (مثل فقر الدم). **نقص التروية Ischemia**، بسبب نقص تزويد الدم، هو أشيع أسباب نقص الأكسجة وهو متعلق نموذجياً بنقص الجريان الشرياني أو نقص التصريف الوريدي (مثل التصلب العصيدي، الخثرات، الصمات الخثرية).

العوامل الممرضة Pathogen (الفيروسات، الجراثيم، الطفيليات، الفطور، والبريونات) يمكن أن تؤذي الجسم بالخمج المباشر للخلايا، إنتاج الذيفانات، أو الاستجابات الالتهابية للمضيف.

سوء الوظيفة المناعية Immunologic dysfunction تتضمن ارتكاسات فرط الحساسية والأمراض المناعية الذاتية.

الأمراض الخلقية Congenital disorders وهي طفرات جينية مورثة (مثل الأخطاء الولادية في الاستقلاب).

الأذية الكيميائية Chemical injury يمكن أن تحدث مع الأدوية، السموم (السيانيد، الأرسينيك، الزئبق، الخ)، الملوثات البيئية، التعرض المهني (رابع كلور الفحم، الأسيستوز، أحادي أكسيد الكربون، الخ)، والاختيارات الشخصية الاجتماعية/طبيعية الحياة (الكحول، التدخين، الإدمان على الأدوية الوريدية، الخ).

الأشكال الفيزيائية للأذية Physical forms of injury تتضمن الرضوض (الكليلة/النافذة/الرضوض الصدم، جروح العيارات النارية، الخ)، الحروق، لسعة الجليد، التشعيع، وتغيرات الضغط.

عدم التوازن الغذائي أو الفيتاميني Nutritional or vitamin imbalance

- عدم كفاية تناول الحريرات/البروتين يمكن أن يسبب دنف marasmus (نقص في التناول الإجمالي للحريرات)، وداء الكواشيركور kwashiorkor (نقص في التناول الإجمالي للبروتين)
- زيادة تناول الحريرات يمكن أن يسبب سمنة (السبب الثاني والممكن تلافيه والمؤدي للموت المبكر) والتصلب العصيدي.

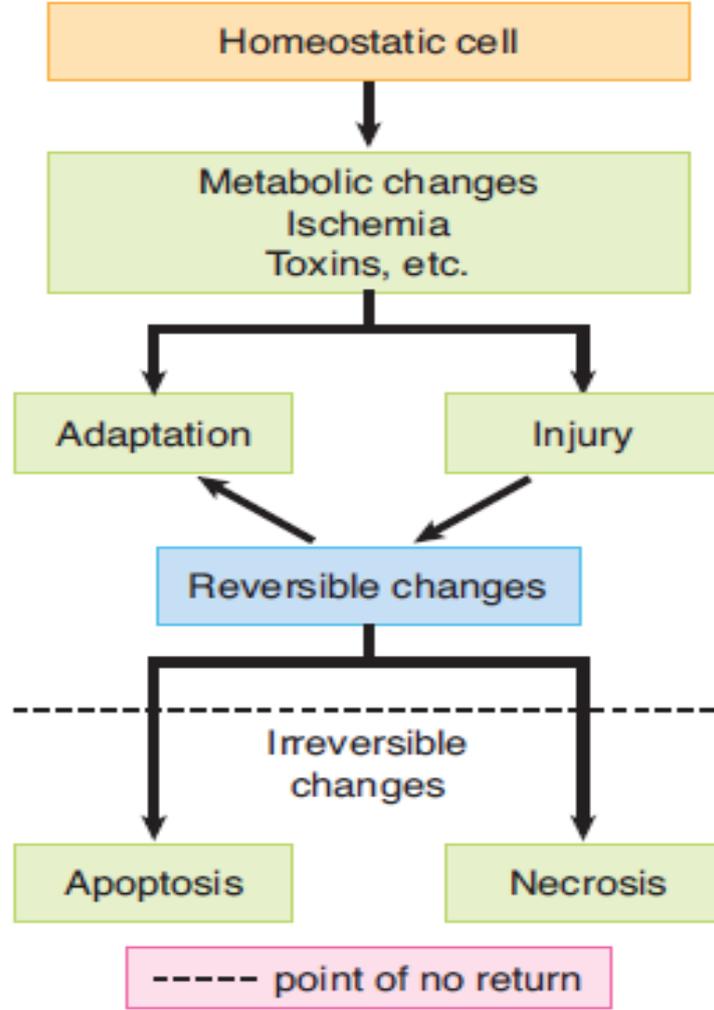
- **عوز الفيتامينات** يمكن أن يشاهد عوز الفيتامين A (عمى ليلي، حؤول شائك، عوز مناعي)، عوز الفيتامين C (البثع Scurvy)، عوز الفيتامين D (كساح وتلين عظام)، عوز الفيتامين K (تأهب للنزف)، عوز الفيتامين B12 (فقر دم كبير الكريات، اعتلال أعصاب، وتتكس الحبل الشوكي)، عوز حمض الفوليك (فقر دم كبير الكريات وعيوب أنبوب عصبي)، وعوز النياسين (الحصاف Pellagra [اسهال، التهاب جلد، ونسيان]).
- **فرط الفيتامينات** وهو من غير الشائع أن يكون مشكلة لكنه يمكن أن يسبب تشوهات لأنسجة معينة.



شكل 2-1. صورة شعاعية لطفل لديه كساح بيدي تقوس في الساقين

التغيرات الخلوية أثناء الأذية :Cellular Changes During Injury

استجابات الخلية تجاه الأذية **Cellular response to injury** تتضمن التكيف (التضخم أو الضمور، فرط التصنع أو الحؤول)، أذية قابلة للتراجع، أذية غير قابلة للتراجع وموت الخلية (نخر، موت خلوي مبرمج، أو نخر مبرمج Necroptosis).



شكل 2-2. استجابات الخلية تجاه الشدة والمحرضات المؤذية

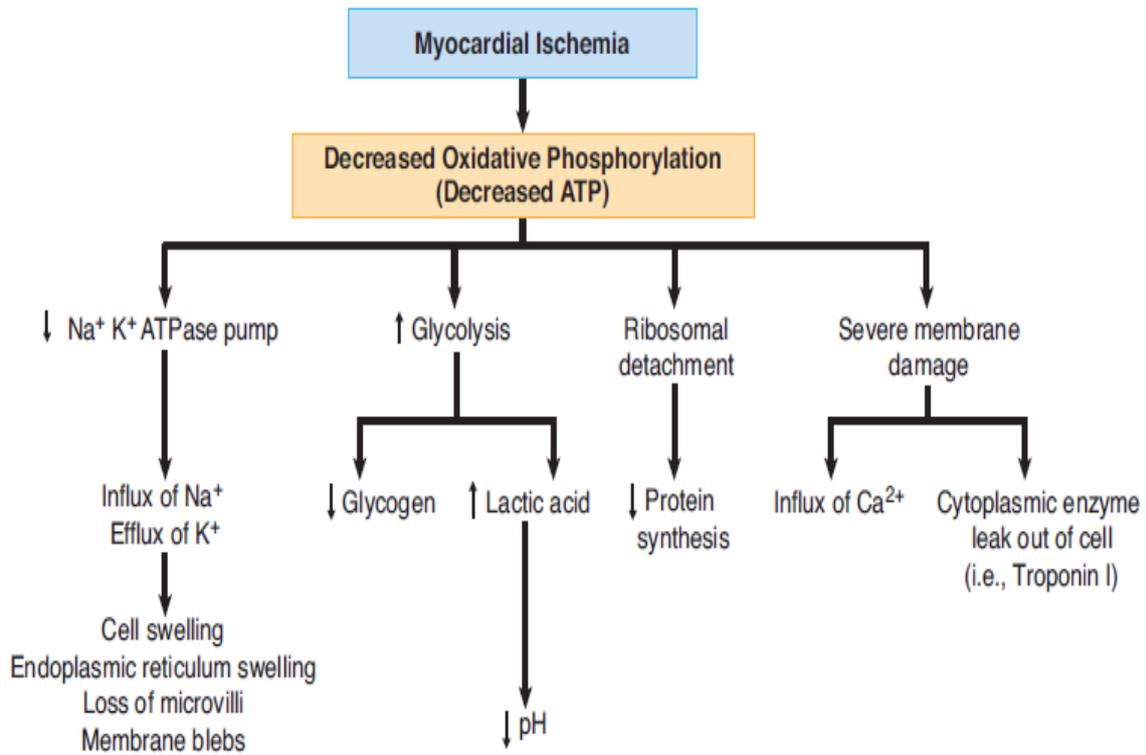
استجابة الخلية تجاه الأذية تعتمد على عدة عوامل هامة، تتضمن نمط الأذية، مدة الأذية (بما فيها نموذجها)، شدة وقوة الأذية، نوع الخلية المتأذية، الحالة الاستقلابية للخلية، وقدرة الخلية على التكيف.

المكونات والآليات داخل الخلية والتي تكون حساسة للأذية وهدفاً لها هي الـ DNA، إنتاج الـ ATP عبر التنفس الهوائي، الأغشية الخلوية، وتصنيع البروتينات.

الآليات الهامة لأذية الخلية هي كالتالي:

- أذية الـ DNA، البروتينات، الأغشية الليبيدية، والليبيدات الدورانية (LDL) يمكن أن تكون بسبب الجذور الحرة المشتقة من الأوكسجين، والمتضمنة شاردة فوق الأوكسيد السالبة ($O_2^{\bullet -}$)، جذر الهيدروكسيل (OH^{\bullet})، وفوق أوكسيد الهيدروجين (H_2O_2).
- نضوب الـ ATP: إن العديد من الطرق الكيميائية الحيوية الرئيسية معتمدة على الـ ATP. اضطراب مضخة Na^+/K^+ أو مضخة Ca^{++} تسبب عدم توازن في تركيز الأملاح. بالإضافة لذلك، فإن نضوب الـ ATP يزيد الانحلال السكري اللاهوائي والذي يؤدي إلى نقص في PH الخلية. النضوب المزمّن للـ ATP يسبب تغيرات شكلية ووظيفية في الشبكة الهيولية البطانية والأجسام الريبية.

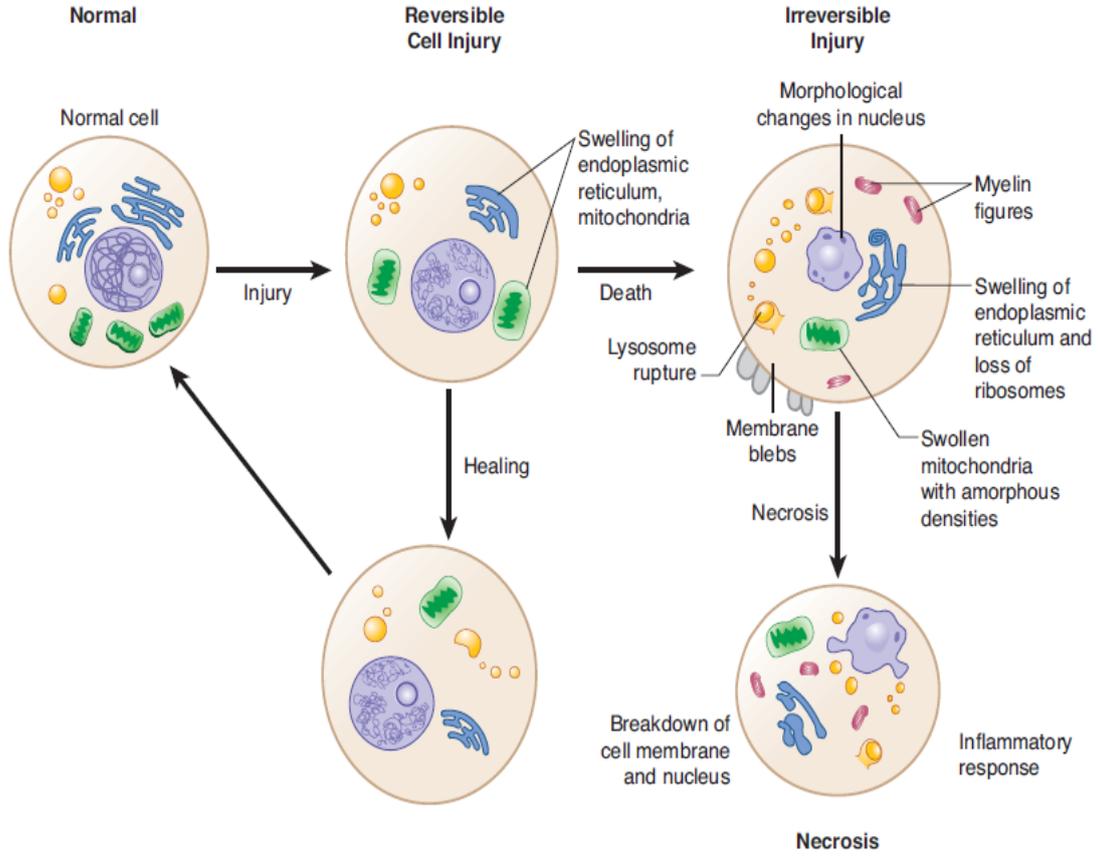
- زيادة نفاذية غشاء الخلية: العديد من العيوب يمكن أن تؤدي إلى حركة السوائل إلى داخل الخلية، وهي تتضمن تشكيل معقد الهجوم الغشائي من قبل المتممة، تحطم مدرج Na^+/K^+ (أي أنها تسبب دخول الصوديوم إلى الخلية ومغادرة البوتاسيوم من الخلية)، الخ.
- تدفق الكالسيوم يمكن أن يسبب مشاكل بسبب أن الكالسيوم هو الرسول الثاني، والذي يمكن أن يفعل طيف واسع من الأنزيمات. هذه الأنزيمات تتضمن البروتياز (المحطم للبروتين)، الـ $ATPases$ (المساهم في نضوب الـ ATP)، الفوسفوليبياز (المؤذي لغشاء الخلية)، والـ $endonucleases$ (المؤذي للـ DNA).
- سوء وظيفة المتقدرات تسبب نقص الفسفرة التأكسدية وإنتاج الـ ATP ، تشكيل أفضية نقل نفوذة عبر المتقدرات، وتحرير السيتوكروم C (المطلق لشرارة بدء الموت الخلوي المبرمج).



شكل 2-3. مثال كلاسيكي للأذية الخلوية المتسببة بنقص الأكسجة

ملاحظة: العوامل الواقية ضد الجذور الأوكسجينية الحرة تتضمن:

- مضادات الأكسدة، الفيتامينات A و E و C
- فوق أكسيد الـ $dismutase$ ، يحول فوق الأكسيد إلى هيدروجين بيروكسيد
- الـ $Glutathion peroxidase$ ، يحول شوارد الهيدروكسيل أو بيروكسيد الهيدروجين إلى ماء
- الكاتالاز، يحول الهيدروجين بيروكسيد إلى أوكسجين وماء



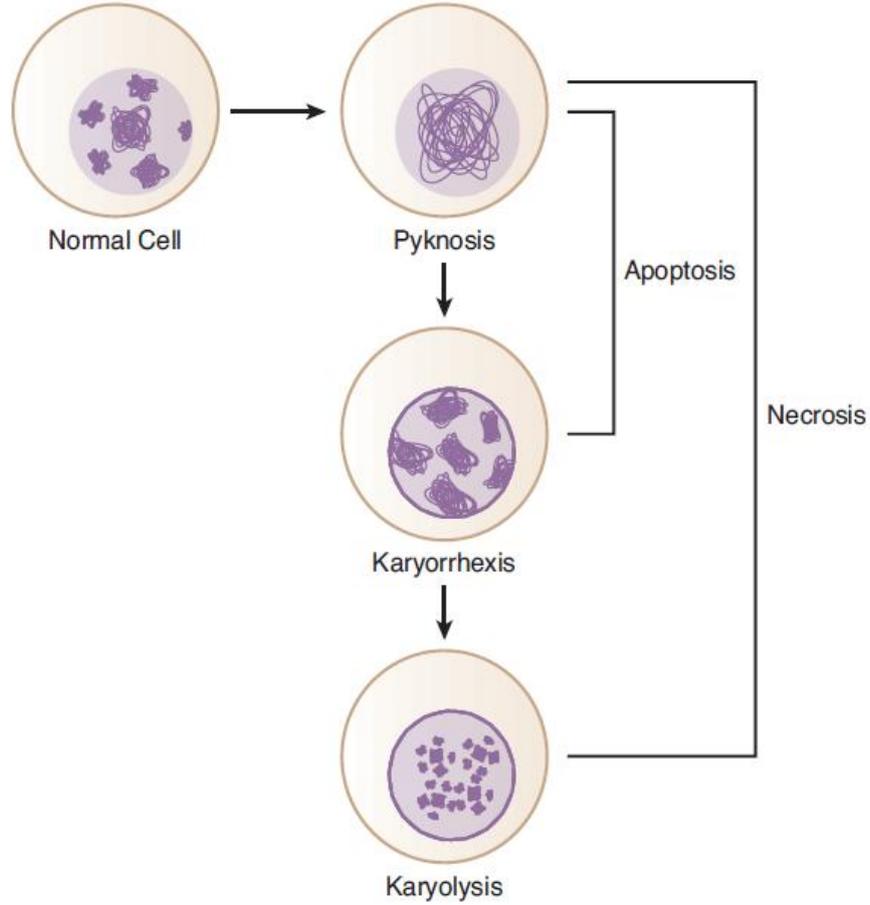
شكل 2-4. أذية الخلية

الأذية الخلوية القابلة للتراجع Reversible cell injury:

- **نقص تصنيع الـ ATP** بواسطة الفسفرة التأكسدية.
- **نقص وظيفة مضخات الـ $Na^+K^+ ATPase$ الغشائية**، والذي بدوره يسبب تدفق الصوديوم والماء لداخل الخلية، تسرب البوتاسيوم لخارج الخلية، توذم الخلية (التنكس الاستسقائي)، وتوذم الشبكة الهيولية البطانية.
- **التحول إلى الانحلال السكري اللاهوائي** ينتج عنه نضوب الغليكوجين الهيولي، زيادة إنتاج حمض اللبن، ونقص الـ PH داخل الخلوي.
- **نقص تصنيع البروتين** فتتفصل الأجسام الريبية عن الشبكة الهيولية البطانية الخشنة.
- يمكن أن تشاهد فقاعات في الغشاء الهيولي وأشكال نخاعينية (myelin figures).

الأذية الخلوية غير القابلة للتراجع Irreversible cell injury:

- **أذية شديدة في الأغشية** تلعب دوراً حاسماً في الأذية غير القابلة للتراجع، تسمح بتدفق ضخم للكالسيوم إلى داخل الخلية، وتسمح بتسرب الأنزيمات والبروتينات داخل الخلوية إلى الدوران.
- **سوء وظيفة متقدرات ملحوظ** ينتج عنه توذم المتقدرات، كثافات كبيرة مشاهدة ضمن لحمة المتقدرات، أذية لا يمكن إصلاحها في طريق الفسفرة التأكسدية، وعدم القدرة على إنتاج الـ ATP.
- **تمزق الجسيمات الحالة** يسبب تحرير الأنزيمات الهاضمة للجسيمات الحالة ضمن العصارة الخلوية وتفعيل حمض الهيدرولاز الذي يتلوه انحلال ذاتي.
- **تغيرات نووية** يمكن أن تتضمن التنتقط (تنكس وتكتف الكروماتين النووي)، تمزق النواة Karyorrhexis (تجزؤ النواة)، وانحلال الصبغيات Karyolysis (تلاشي النواة).



شكل 2-5. التغيرات النووية في الأذية الخلوية غير القابلة للتراجع

ملاحظة: التغيرات القابلة للتراجع والغير قابلة للتراجع توجد كطيف متصل من الأحداث. وليبقى في ذهنك أن أي من التغيرات القابلة للتراجع يمكن أن تصبح غير متراجعة.

مقاربة سريرية: فقدان سلامة الغشاء (موت الخلية) يسمح للأنزيمات داخل الخلية أن تتسرب للخارج، والتي بدورها يمكن أن تقاس في الدم. إن تحري هذه البروتينات في الدوران يخدم كعلامة سريرية لموت الخلية وأذية العضو. أمثلة سريرية هامة:

- أذية العضلة القلبية: التروبونين (الأكثر نوعية)، CPK-MB، اللاكتات ديهيدروجيناز (LDH).
- التهاب الكبد: الترانس أميناز.
- التهاب البنكرياس: الأميلاز والليباز.
- انسداد الطرق الصفراوية: الألكالين فوسفاتاز.

موت الخلية Cell Death:

الأنماط الشكلية للنخر (موت الخلية في الأنسجة الحية، غالباً مع ارتكاس التهابي) هي كالتالي:

- **النخر الخثري Coagulative necrosis**، أشيع أشكال النخر، وهو غالباً بسبب أذية نقص التروية (الاحتشاء). إنه يتسبب بمسح وتغيير طبيعة البروتينات ضمن الهيولى. يبدي الفحص المجهرى فقدان النواة لكن الشكل الخلوي محافظ عليه. النخر الخثري شائع في معظم الأعضاء، بما فيها القلب، الكبد، والكلية، ولكن ليس الدماغ.

- **النخر التمييعي Liquefaction necrosis** ينتج من تقويض الخلية بواسطة أنزيمات الحلمهة hydrolytic، مما يقود إلى انحلال ذاتي (تحرير الأنزيمات الحالة للبروتين من الخلايا المتأذية) وانحلال متغاير (تحرير الأنزيمات الحالة للبروتين من الخلايا الالتهابية). يحدث النخر التمييعي في الخراجات، احتشاءات الدماغ، ويمكن أحياناً أن تشاهد في النخر البنكرياسي.
- **النخر الجبني Caseous necrosis** هو امتزاج لنخر خثري ونخر تمييعي. يكون المظهر العياني طري، هش، و"يشبه الجبن". النخر الجبني مميز للأمراض الحبيبية، بما فيها التدرن.
- **النخر الشحمي Fat necrosis** سببه عمل أنزيم الليباز على الخلايا الشحمية وهو وصفي لالتهاب البنكرياس الحاد. يبدي النخر الشحمي بالفحص العياني مظهر أبيض طباشوري.
- **النخر الفيبريني Fibrinoid necrosis** هو شكل لنسيج ضام متنخر والذي يشبه نسيجاً الفيبرين. يبدي النخر الفيبريني بالفحص المجهرى مظهر متجانس إيوزيني (زهري). إنه غالباً بسبب أذية مناعية حادة (مثلاً ارتكاسات فرط الحساسية نمط II و III) والأذية الوعائية بسبب ارتفاع الضغط.
- **النخر المواتي Gangrenous necrosis** هو مصطلح عياني يستخدم لوصف الأنسجة الميتة. الأماكن الشائعة للإصابة تتضمن الأطراف السفلية، المرارة، السبيل المعدي المعوي، والخصيتين. الموات الجاف له نموذج مجهرى مماثل للنخر الخثري، بينما الموات الرطب له نموذج النخر التمييعي.



شكل 2-6. نخر مواتي للإصبعين الأول والثالث لقدم سكرية

ملاحظة: التميع بسبب أنزيمات الكريات البيض يسمى التقيح، والسائل الناتج يدعى قيح.

جسر إلى الكيمياء الحيوية: أذية الخلية الشحمية تحرر الغليسيريدات الثلاثية. تتحطم الغليسيريدات الثلاثية بواسطة عمل الليباز إلى حموض دسمة. الحموض الدسمة يمكن أن تترافق مع الكالسيوم وتشكل صابونات الكالسيوم (التصبن Saponification).

ملاحظة: النسيج المتنخر ضمن الجسم يحرض ارتكاس التهابي والذي يزيل النسيج المتموت ويتبع بشفاء وإصلاح النسيج. البقايا المتموتة يمكن أيضاً أن تخضع لتكلس حثلي.

الموت الخلوي المبرمج Apoptosis هو شكل مميز لموت الخلية المبرمج بدون ارتكاس التهابي. إنه آلية فاعلة منظمة من قبل بروتينات ويصيب غالباً خلايا مفردة أو مجموعات صغيرة من الخلايا.

- **بالمظهر الشكلي**، تتكمش الخلية بالحجم وتصبح ذات هيولى كثيفة إيوزينية. ومن ثم، يشاهد تكثف الكروماتين النووي (تنقط) والذي يتلوه تجزؤ النواة (تمزق). تتشكل لاحقاً فقاعات الأغشية الهيولية، التي تفقد أخيراً إلى تحطم الخلية إلى أجزاء (أجسام الموت الخلوي المبرمج Apoptotic bodies). بلعمة أجسام الموت الخلوي المبرمج يتم من قبل الخلايا المجاورة أو البالعات.
- **محرضات الموت الخلوي المبرمج** تتضمن أذية الخلية وأذية الـ DNA، عوز الهرمونات أو السيوتوكينات أو عوامل النمو، الإشارات الرابطة للمستقبلات مثل ارتباط الـ Fas برابط الـ Fas وارتباط عامل النخر الورمي (TNF) بمستقبل عامل النخر الورمي 1 (TNFR1).
- **ينظم الموت الخلوي المبرمج بواسطة البروتينات**. بروتين الـ bcl-2 (الذي يثبط الموت الخلوي المبرمج) يمنع تحرير السيوتوكروم c من المتقدرات ويربط عامل تفعيل بروتياز طليعة الموت الخلوي المبرمج (Apaf-1). بروتين الـ p53 (الذي يحرض الموت الخلوي المبرمج) يرتفع عند أذية الـ DNA ويوقف دورة الخلية. إذا كان إصلاح الـ DNA غير ممكن، يقوم الـ p53 حينها بتحريض الموت الخلوي المبرمج.
- **إنجاز الموت الخلوي المبرمج** يتم بواسطة شلال الكاسباز (بروتياز حمض أسبارتيك السيسيتين). يهضم الكاسباز النوى والبروتينات الهيكلية ويفعل أيضاً الـ endonucleases.
- **أمثلة فيزيولوجية للموت الخلوي المبرمج** تتضمن التكون الجنيني (تكون الأعضاء وتطورها)، الموت الخلوي المبرمج المعتمد على الهرمونات (الدورة الطمثية)، الغدة الصغرية thymus (موت انتقائي للمفاويات).
- **أمثلة مرضية للموت الخلوي المبرمج** تتضمن الأمراض الفيروسية (التهاب الكبد الفيروسي [أجسام كونسلمان Councilman bodies])، مرض رفض الطعم للمضيف، والداء الكيسي الليفي (انسداد الأقفية وضمور البنكرياس).

مقاربة سريرية:

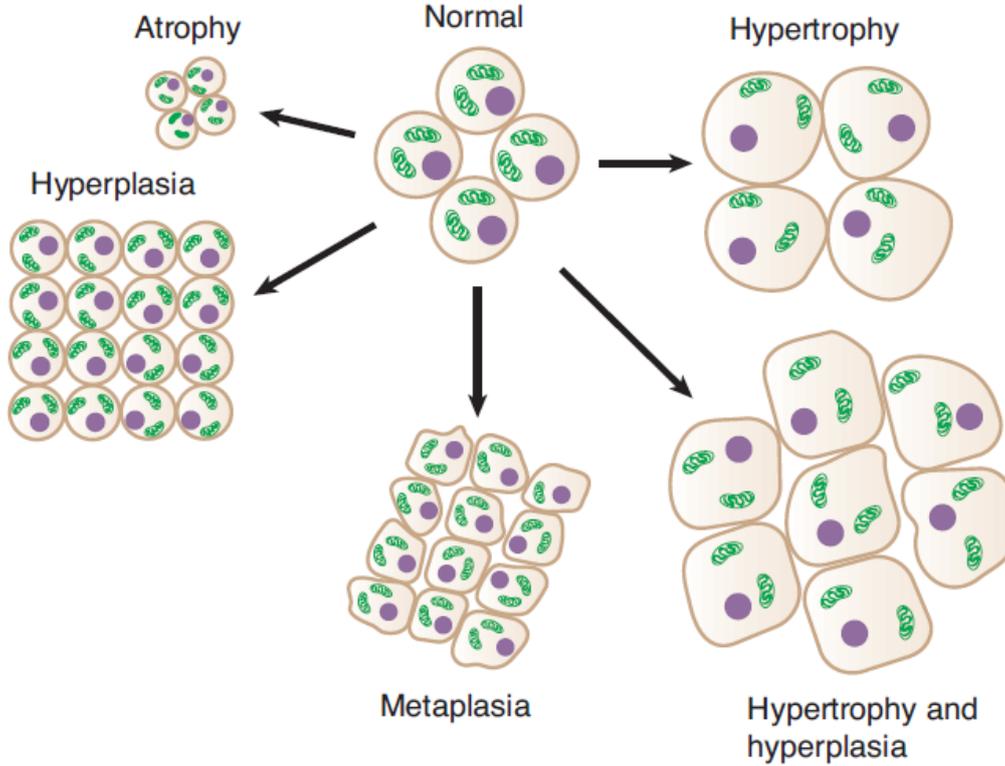
- إذا فشلت الخلايا في المسافات بين الأصابع بالخضوع للموت الخلوي المبرمج، سوف يولد الجنين بأيدي مجنحة و/أو أقدام مجنحة، هذه الحالة تدعى التحام الأصابع Syndactyly.
- مثال آخر هو الموت الخلوي المبرمج المرتبط بالهرمونات قبل الطمث، الموت المبرمج للخلايا يلعب دوراً في التغيرات الشكلية لغدد باطن الرحم.

مقاربة سريرية: مرض رفض الطعم للمضيف (GVHD) هو مثال للموت الخلوي المبرمج الذي يحدث عند

- الزرع المتماثل للخلايا الجذعية المكونة للدم عند المتلقي. يملك النقي المزروع خلايا تائية سامة والتي تلاحظ البروتينات الجديدة للمضيف (عادة الـ HLA) وتعتبرها غريبة. الأعضاء المصابة عادة تشمل الجلد، المخاطيات، الكبد، والسبيل المعدي المعوي. العلامة النسيجية المميزة للـ GVHD هو الموت الخلوي المبرمج.
- الواسمات الأنزيمية المصلية التي تدل على الأذية الخلوية تتضمن الأسبارتات أمينو ترانسفيراز (AST) (أذية الكبد)، ألانين أمينو ترانسفيراز (ALT) (أذية الكبد)، الكرياتين كيناز (CK-MB) (أذية القلب)، والأميلاز والليباز (أذية البنكرياس، يرتفع الأميلاز أيضاً مع أذية الغدد اللعابية).

Cellular Adaptive Responses to Injury

بشكل عام، التكيف الخلوي هو تغير عكوس كامن استجابة للبيئة المحيطة.



شكل 2-7. استجابات التكيف الخلوية تجاه أذية الخلية

الضمور Atrophy هو نقص في الحجم والقدرة الوظيفية للخلية/العضو. أسباب الضمور تتضمن نقص الحمل/سوء الاستعمال (عدم الحركة)، نقص التروية (التصلب العصيدي)، نقص التحريض الهرموني أو العصبي، سوء التغذية، وتقدم العمر.

بيدي الفحص بالمجهر الضوئي خلايا صغيرة منكمشة مع حبيبات ليبوفوشسين. بيدي الفحص بالمجهر الإلكتروني نقص المكونات داخل الخلية وجسيمات بالعة ذاتية autophagosomes.

التضخم Hypertrophy هو زيادة في الحجم والقدرة الوظيفية للخلية بسبب زيادة تصنيع المكونات داخل الخلية.

أسباب التضخم تتضمن:

- زيادة المتطلب الميكانيكي يمكن أن يكون فيزيولوجي (العضلات المخططة عند رافعي الأثقال) أو مرضي (العضلة القلبية في فرط التوتر الشرياني).
- زيادة التحريض الغذائي الصماوي يلعب دوراً في البلوغ (هرمون النمو، الأندروجينات/الأستروجينات، الخ)، الرحم الحلمي (الأستروجين)، والثدي المرضع (البرولاكتين والأستروجين).

يعتمد فرط التضخم على عوامل النمو، السيتوكينات، ومحرضات النمو الأخرى والتي تقود إلى زيادة تعبير الجينات وزيادة تصنيع البروتينات.

التضخم وفرط التصنع غالباً يحدثان معاً.

فرط التصنع Hyperplasia هو زيادة في عدد الخلايا في نسيج أو عضو. بعض أنماط الخلايا غير قادرة أن تبدي فرط تصنع (مثل خلايا الأعصاب والقلب والعضلات الهيكلية).

- الأسباب الفيزيولوجية لفرط التصنع تتضمن الآليات المعوضة (مثلاً بعد استئصال الكبد الجزئي)، التحريض الهرموني (مثلاً تطور الثدي عند البلوغ)، والتحريض المستضدي (مثلاً فرط التصنع للمفاوي).
- الأسباب المرضية لفرط التصنع تتضمن فرط تصنع بطانة الرحم و فرط تصنع البروستات مع تقدم العمر.

يعتمد فرط التصنع على عوامل النمو، السيتوكينات، ومحرضات النمو الأخرى، زيادة تعبير الجينات المعززة للنمو (بادئات المحرضات الورمية)، وزيادة تصنيع الـ DNA وانقسام الخلية.

الحؤول Metaplasia هو تغير عكوس لأحد أنماط الخلايا المتميزة بشكل كامل إلى نمط آخر، عادة استجابة للتخريش. إنه من المقترح أن الخلية المستبدلة قادرة على تحمل الشدة المحيطة بشكل أفضل. مثلاً، ظهارة القصبات تخضع لحؤول شائك استجابة للتخريش المزمن لتدخين التبغ.

الآلية المحتملة هي أن الخلايا الاحتياطية (أو الخلايا الجذعية) للنسيج المتخرش تتمايز إلى نمط خلية واقية أكثر وذلك بفعل تأثير عوامل النمو، السيتوكينات، ومكونات المطرق (اللحمة matrix).

مقاربة سريرية: العيش في الأماكن المرتفعة، حيث محتوى الأوكسجين في الهواء يكون منخفض نسبياً، يقود إلى فرط تصنع معاوض لطلائع كريات الدم الحمراء في نقي العظم وزيادة عدد كريات الدم الحمراء الدورانية (احمرار دم ثانوي Secondary Polycythemia).

مقاربة سريرية: مري باريت هو مثال كلاسيكي للحؤول. ظهارة المري تكون شائكة بالحالة الطبيعية، لكنها تخضع لتغير إلى ظهارة معوية (اسطوانية) عندما تكون تحت تأثير تماس مستمر مع حمض المعدة.

التغيرات الخلوية الأخرى أثناء الأذية Other Cellular Alterations during Injury

التراكمات المرضية Pathologic Accumulations

- **الليبيدات Lipids** والتي يمكن أن تتراكم داخل الخلية تتضمن الغليسيريدات الثلاثية (مثلاً التبدل الشحمي في خلايا الكبد)، الكولسترول (مثلاً التصلب العصيدي، الصفرومات)، والليبيدات المعقدة (مثلاً تراكم السفينغوليبيد).
- **البروتينات Proteins** يمكن أن تتراكم في الأنابيب القريبة للكلية في البيلة البروتينية ويمكن أن تشكل أجسام روسل Russell bodies (تراكم داخل هيولي للغلوبولينات المناعية) في الخلايا المصورية.
- **أدواء خزن الغليكوجين Glycogen storage diseases** (نوقشت في فصل الأمراض الجينية).
- **الأصبغة خارجية المنشأ Exogenous pigments** تتضمن صباغ الفحم في الرئة (ثانوي لاستنشاق غبار الكربون)، الوشم، والرصاص المتناول فمويًا (يسبب حدوث ما يسمى خط الرصاص في اللثة، وتوضع الرصاص في الأنابيب الكلوية).

الأصبغة داخلية المنشأ Endogenous pigments

- **الليبوفوشسين Lipofuscin** هو صباغ الاهترأ والذي يشاهد كصباغ أصفر بني حول النواة. إنه بسبب المواد غير المهضومة في الجسيمات الحالة وهو شائع في الكبد والقلب.

- **الميلانين Melanin** هو صبغ أسود-بنّي مشتق من التيروزين يوجد في الخلايا الميلانية وفي المادة السوداء في الدماغ.
- **الهيموزيدرين Hemosiderin** هو صبغ حبيبي ذهبي أصفر-بنّي يوجد في مناطق النزف أو الكدمات. فرط حمل الحديد الجهازى يمكن أن يؤدي إلى الـ hemosiderosis (زيادة في تخزين حديد الجسم الكلي بدون أذية النسيج) أو hemochromatosis (زيادة في تخزين حديد الجسم الكلي مع أذية النسيج). تلوين أزرق بروسيا يمكن أن يبين الحديد في الهيموزيدرين.
- **البيليروبيّن Bilirubin** يتراكم عند الولادة في النوى القاعدية للدماغ، مسبباً أذية دائمة (اليرقان النووي Kernicterus).

التبدل الهيايلىنى Hyaline change هو مصطلح غير نوعى يستعمل لوصف أى تبدل داخل خلوى أو خارج خلوى والذي يبدى مظهر متجانس زهرى (بروتينات) بتلوين الهيماتوكسيلين-إيوزين.

- أمثلة للهيايلىنى داخل الخلوى تتضمن قطيرات إعادة امتصاص البروتينات في الأنابيب القريبة للكلية، أجسام Russell، والهيايلىنى الكحولى.
- أمثلة للهيايلىنى خارج الخلوى تتضمن هيايلىنى التصلب العصيدى، النشوانى، ومرض الأعشبية الهيايلىنية عند الولادة.

الأشكال المرضية للتكلس Pathologic forms of Calcification

- **التكلس الحثلى Dystrophic calcification** هو تراكم فوسفات الكالسيوم في الأنسجة الميتة أو المتخثرة. الأمثلة تتضمن النخر الشحمى (التصبين)، أجسام بساموما (تكلسات صفيحية تحدث في الأورام السحائية والكارسينومات الحليمية للمبيض والدرق)، تصلب Monckeberg الكلسى للطبقة المتوسطة لجدران الشرايين، ولويحات التصلب العصيدى.
- **التكلس الانتقالي Metastatic calcification** هو تراكم فوسفات الكالسيوم في الأنسجة الطبيعية بسبب فرط كالسيوم الدم (أملاح زائدة الإشباع). الأسباب العديدة تتضمن فرط نشاط جارات الدرقة، الأورام الغدية السليمة لجارات الدرقة، القصور الكلوى، المتلازمات نظيرة الورمية، الانسمام بالفيتامين د، متلازمة القلاء-الحليب، الساركويد، داء باجيت، النقيوم المتعدد، النقائل السرطانية إلى العظام. تتوضع التكلسات في الأنسجة الخلالية للمعدة، الكليتين، الرئتين، والأوعية الدموية.

INFLAMMATION

المواضيع المطروقة:

- حل المشاكل المتعلقة بالالتهاب الحاد والمزمن
- وصف استجابات الأنسجة تجاه العوامل الخاملة

الالتهاب الحاد Acute Inflammation:

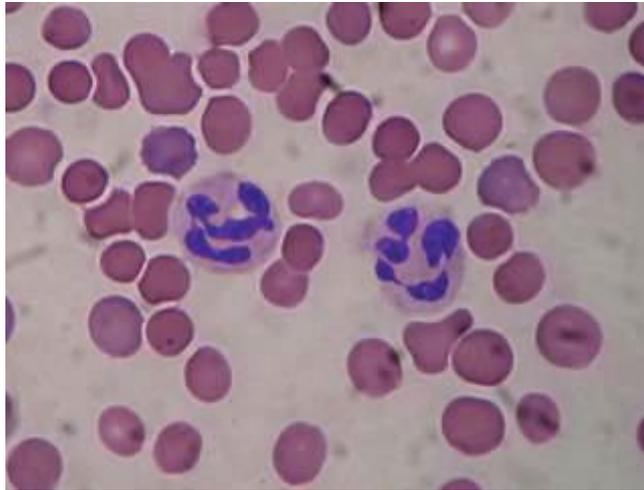
الالتهاب الحاد هو استجابة أنية للأذية أو الخمج، والذي هو جزء من المناعة الطبيعية.

- قصير المدة في المضيف الطبيعي
- الأعراض الرئيسية للالتهاب تتضمن الاحمرار (Rubor)، الحرارة (Calor)، الوذمة (Tumor)، الألم (Dolor)، فقدان الوظيفة (Functio laesa).

المكونات الهامة للالتهاب الحاد هي التبدلات الهيموديناميكية، العدلات neutrophils، والوسائط الكيميائية.

التبدلات الهيموديناميكية Hemodynamic Changes:

- تقبض وعائي بدئي عابر.
- توسع وعائي شديد يعتمد على الهيستامين، البراديكينين، والبروستاغلاندينات.
- زيادة النفوذية الوعائية
 - الوسائط الكيميائية لزيادة النفوذية تتضمن الأمينات الفعالة وعائياً (الهيستامين والسيروتونين)، البراديكينين (ناتج نهائي لشلال الكينين)، اللوكوترينات (مثلاً LTC4، LTD4، LTE4).
 - آلية زيادة النفوذية الوعائية تشمل انكماش الخلية البطانية وما حول الخلية، الأذية المباشرة للخلية البطانية، وأذية الكريات البيضاء للبطانة.
- يبطأ جريان الدم (ركودة) بسبب زيادة اللزوجة، مما يسمح للعدلات أن تهجر خارج الوعاء.



العدلات Neutrophils نوى مفصصة، حبيبات صغيرة

العدلات Neutrophils:

- فترة حياتها في الأنسجة 1-2 يوم.
- المصطلحات الشائعة لتسميتها: العدلات المجزأة، الكريات البيض متعددة أشكال النوى (PMN).
- تحتوي على حبيبات بدئية (أساسية اللون) تحوي ميلوبيروكسيداز، فوسفوليبياز A2، ليزوزيم (يؤدي جدار الخلية الجرثومية عبر تحفيز التحلل المائي لروابط بيتا 1 و 4)، وحمض الهيدرولاز. أيضاً تحوي الإيلاستاز، الديقينسينات (بيبتيدات قاتلة للميكروبات فعالة ضد العديد من الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام، الفطور، والفيروسات المغلفة)، وبروتين زيادة النفوذية القاتل للجراثيم (BPI).
- كما تحتوي على حبيبات ثانوية (نوعية) تحوي فوسفوليبياز A2، ليزوزيم، ألكالين فوسفاتاز الكريات البيض (LAP)، الكولاجيناز، اللاكتوفيرين (يخلب الحديد)، والبروتينات الرابطة للفيامين B12.
- البالعات Macrophages (فترة حياتها في المكون النسيجي 60-120 يوم) تملك حمض الهيدرولاز، الإيلاستاز، والكولاجيناز.

مقاربة سريرية:

- العدلة الطبيعية الناضجة لها نواة مجزأة (3-4 أجزاء).
- فرط تجزؤ العدلات (أكثر من 5 أجزاء) يجب أن يفكر بسبب مرضي هو صنف من فقر الدم يدعى فقر الدم عرطل الأرومات Megaloblastic anemias (عوز الفيامين B12 أو الفولات).
- هجرة والتصاق العدلات Neutrophil migration and adhesion. يعتمد الالتصاق على جزيئات متممة موجودة على سطح العدلات والبطانة.

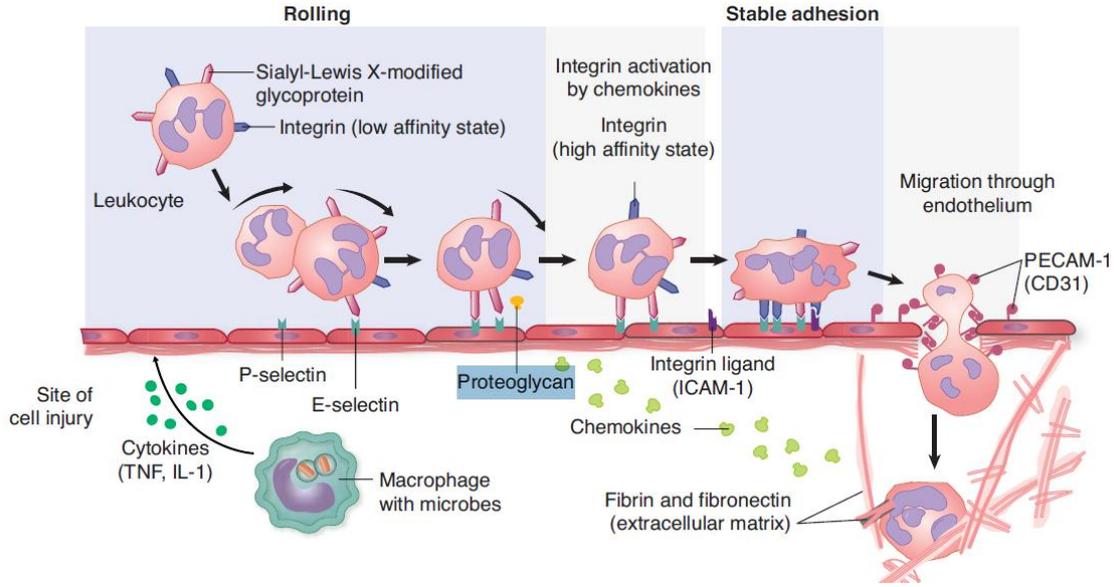
- في المرحلة 1، الخلايا البطانية في موقع الالتهاب تبدي زيادة في تعبير الـ E-selectin والـ P-selectin.
- في المرحلة 2، ترتبط العدلات بشكل ضعيف مع سليكيتين البطانة وتتدرج على طول السطح.
- في المرحلة 3، تتعرض العدلات بالجاذبات الكيماوية لتعبر عن إنتيجرياناتها.
- في المرحلة 4، ارتباط الإنتجريانات بجزيئات الالتصاق الخلوية (ICAM-1 و VCAM-1) يسمح للعدلات بأن تلتصق بثبات بالخلايا البطانية.

ملاحظة:

السليكتينات Selectins: ارتباط ضعيف، بشكل أساسي تدرج.
الإنتجريانات Integrins: ارتباط مستقر والتصاق.

جدول 1-3. توزع السليكتين والإنتجريين في البطانة والكريات البيض

الكريات البيض	البطانة	
Sialyl-Lewis X & PSGL-1	P-Selectin	Selectins
Sialyl-Lewis X & PSGL-1	E-Selectin	
L-Selectin	GlyCam-1/CD34	
LFA-1 & MAC-1	ICAM-1	Integrins
VLA-4	VCAM-1	



شكل 3-1. الالتصاق والهجرة

PECAM-1 هو جزيء الالتصاق الخلوية البطانية والصفائح 1-

تعديل جزيئات الالتصاق Modulation of adhesion molecules في الالتهاب يحدث كالتالي. أسرع خطوة تشمل إعادة توزيع جزيئات الالتصاق على السطح، مثال، الـ P-selectin يوجد بشكل طبيعي في جسيمات Weibel-Palade للخلايا البطانية ويمكن أن يتحرك إلى سطح الخلية بالتعرض لوسائط الالتهاب مثل الهيستامين والثرومبين.

- بالإضافة لذلك، يحدث تصنيع جزيئات الالتصاق. مثال، سيتوكينات طلائع الالتهاب IL-1 و TNF تحرض إنتاج الـ E-selectin، ICAM-1، و VCAM-1 في الخلايا البطانية.
- يمكن أن يكون هناك أيضاً زيادة في ولع الارتباط، كما يحدث عندما تسبب عوامل الجذب تبدل مطابق في إنتيجرين الكريات البيض LFA-1، والذي يتحول إلى حالة ارتباط شديدة الولوج.

يمكن أن نشاهد عيوب في الالتصاق في الداء السكري، استعمال الكورتيكوستيروئيدات، الانسمام الكحولي الحاد، وعوز التصاق الكريات البيض (حالة وراثية جسدية صاغرة مع أخماج جرثومية متكررة).

في النزوح Emigration (الانسلال Diapedesis)، تنزح الكريات البيضاء من السرير الوعائي (الوريدات بعد الأوعية الشعرية) وذلك بامتداد أقدام كاذبة بين الخلايا البطانية. ومن ثم تتحرك بين الخلايا البطانية، وتهاجر عبر الغشاء القاعدي باتجاه المحرض الالتهابي.

الجذب الكيماوي Chemotaxis هو انجذاب الخلايا باتجاه الوسيط الكيماوي الذي يتحرر في منطقة الالتهاب. العوامل الجاذبة الهامة للعدلات تتضمن نواتج الجراثيم مثل N-formyl-methionine والجزيئات المشتقة من المضيف مثل اللوكوترين B4 (LTB4)، نواتج جهاز المتممة C5a، والجاذب الكيماوي ألفا (IL-8).

مقارنة سريرية:

عوز التصاق الكريات البيض نمط 1 (Leukocyte adhesion deficiency type I)

- مرض وراثي جسدي صاغر
- عوز تحت وحدة الإنتيجرين بيتا 2 (CD18)
- أخماج جرثومية متكررة
- تأخر انسلاخ الحبل السري

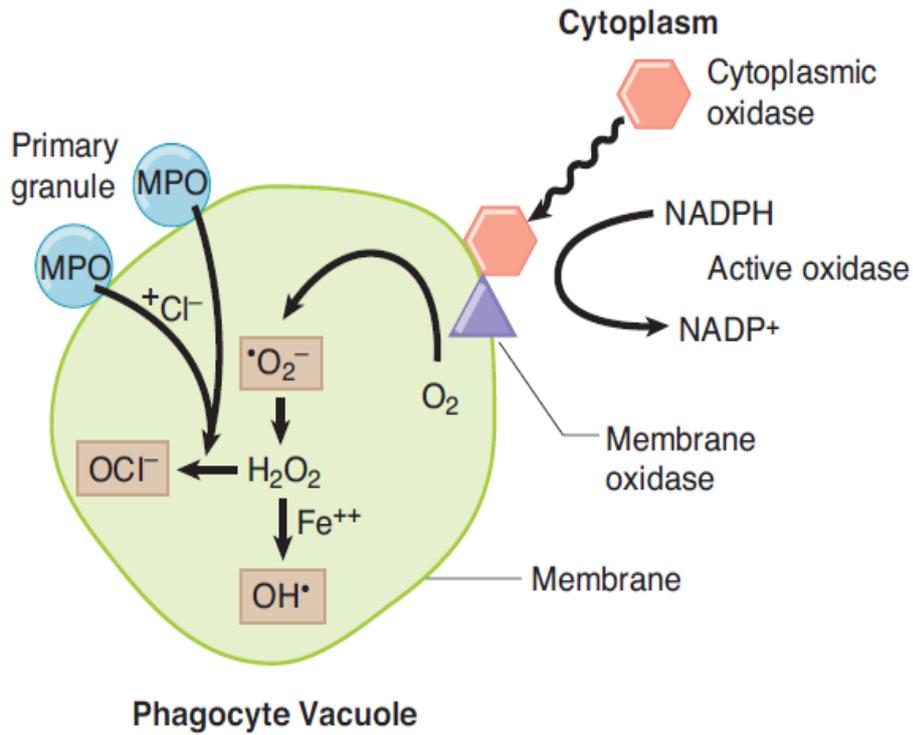
البلعمة وإزالة التحبب Phagocytosis and degranulation. الطاهيات تغطي الميكروبات لتعزز اكتشافها وبلعمتها. الطاهيات الهامة تتضمن الجزء Fc من الـ IgG مماثل النمط، ناتج جهاز المتممة C3b، وبروتينات البلازما مثل الكوليكتينات (التي ترتبط بجدار الخلية الجرثومية).

يحدث التغليف عندما ترسل العدلات استطلاعات هيولية خارجية والتي تحيط بالجرثوم. الجراثيم بعد ذلك يتم معادلتها ضمن الجسميم البالغ. يلتحم الجسميم البالغ مع الجسيمات الحالة (إزالة تحبب).

العيوب في البلعمة والتغليف تتضمن متلازمة Chediak-Higashi، وهي حالة وراثية جسدية صاغرة تتصف بنقص العدلات. حيث تملك العدلات حبيبات عرطلة (جسيمات حالة) ويكون هناك عيب في الجذب الكيماوي وإزالة التحبب.

القتل داخل الخلوي Intracellular killing.

في القتل المعتمد على الأوكسجين، يتطلب الانفجار التنفسي أوكسجين و NADPH أوكسيداز وينتج عنه فوق أوكسيد، جذور الهيدروكسيل، وبيروكسيد الهيدروجين. الميلوبيروكسيداز يتطلب بيروكسيد الهيدروجين والهاليد (Cl⁻) وينتج عنه HOCl (الحمض ناقص الكلور).

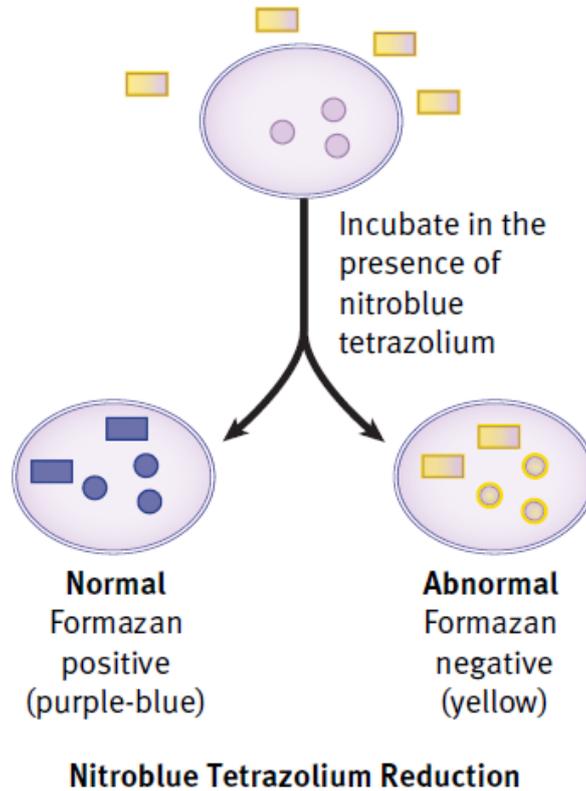


شكل 2-3. القتل المعتمد على الأوكسجين

القتل غير المعتمد على الأوكسجين يشمل الليزوزيم، اللاكتوفيرين، حمض الهيدرولاز، البروتين الرافع للنفوذية القاتل للجراثيم (BPI)، والديفينسينات.

عوز القتل المعتمد على الأوكسجين يشمل:

- الأمراض الحبيبية المزمنة في الطفولة والتي يمكن أن تكون مرتبطة بالصبغي X أو جسدية صاغرة. إنها تنصف بعوز الـ NADPH أو أكسيداز، نقص فوق الأوكسيد وبيروكسيد الهيدروجين، وأخماج جرثومية متكررة بعضيات إيجابية الكاتالاز (العنقوديات المذهبية). يكون اختبار الـ nitroblue tetrazolium سلبياً.
- عوز الميلوبيروكسيداز هو حالة وراثية جسدية صاغرة تنصف بأخماج بالمبيضات. بعكس الأمراض الحبيبية المزمنة يكون اختبار الـ nitroblue tetrazolium إيجابياً.



الوسائط الكيميائية في الالتهاب Chemical mediators of Inflammation:

الأمينات الفعالة وعائياً Vasoactive Amines

- **الهستامين Histamine** ينتج من قبل الأسسات، الصفائح الدموية، والخلايا البدينة. إنه يسبب توسع وعائي ويزيد النفوذية الوعائية. الشرارات المحرصة للتحرير تشمل ارتكاسات الخلية البدينة المعتمدة على الـ IgE، الأذية الفيزيائية، الذيفانات التأقية (C3a و C5a)، والسيبتوكينات (IL-1).
- **السيروتونين Serotonin** ينتج من قبل الصفائح الدموية ويسبب توسع وعائي ويزيد النفوذية الوعائية.

جهاز الكينين Kinin system

- عامل هاجمان المفعل (العامل XII) يحول طليعة الكاليكيرين إلى كاليكيرين
- الكاليكيرين يشطر الكينينوجين عالي الوزن الجزيئي (HMWK) إلى براديكينين
- تأثيرات البراديكينين تشمل زيادة النفوذية الوعائية، الألم، التوسع الوعائي، وتقبض القصبات.

نواتج حمض الأراشيدونيك Arachidonic acid products

• طريق السيكلوأكسجيناز Cyclooxygenase pathway

- الثرومبوكسان A2 ينتج من قبل الصفائح الدموية ويسبب تقبض وعائي وتجمع الصفائح.
- البروستاسيكلين (PGI2) ينتج من قبل بطانة الأوعية ويسبب توسع وعائي وتثبيط تجمع الصفائح.
- البروستاغلاندين E2 يسبب الألم.
- البروستاغلاندينات PGE2، PGD2، و PGF2 تسبب توسع وعائي.

• طريق الليبوكسيناز Lipoxygenase pathway

- اللوكوترين B4 (LTB4) يسبب جذب العدلات، بينما تسبب اللوكوترينينات C4، D4، E4 تقبض وعائي. الليبوكسينات هي نواتج مضادة للالتهاب والتي تثبط جذب العدلات.

نواتج هامة في شلال المتممة Complement cascade تتضمن C5b-C9 (معقد الهجوم الغشائي)، C3a، C5a (ذيفانات تأقية تحرض تحرير الهيستامين)، C5a (عامل جاذب للكريات البيض)، و C3b (طاهية من أجل البلعمة).

السيتوكينات Cytokines

- IL-1 و TNF تسبب حرارة وتحرض ارتكاسات الطور الحاد، تعزز جزيئات الالتصاق، وتحرض وتقلل صانعات الليف والخلايا البطانية والعدلات.
- IL-8 هو جاذب للعدلات ينتج من قبل البالعات.

ملاحظة:

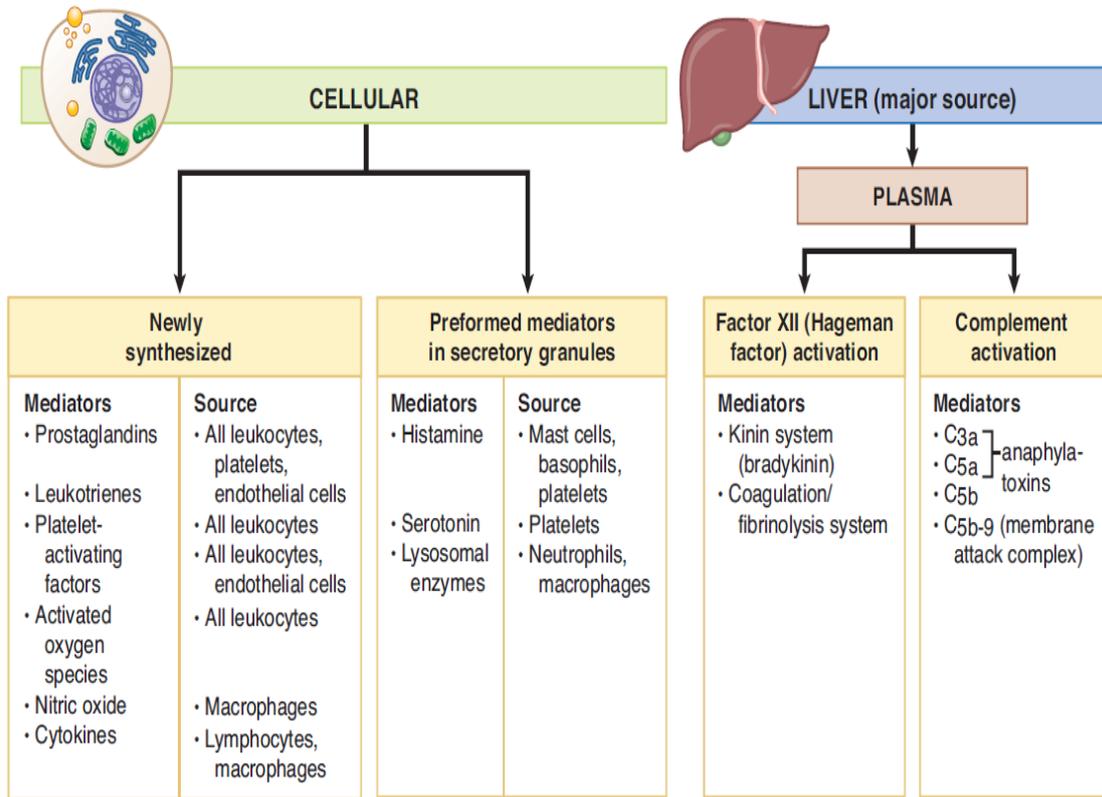
وسائط الألم

- البراديكينين
- البروستاغلاندين (E2)

ملاحظة:

وسائط الحرارة

- الستوكينات IL-1، IL-6، و TNF- α
- البروستاغلاندينات



شكل 3-3. مصادر الوسائط الكيميائية للالتهاب

هناك أربعة نتائج للالتهاب الحاد Four Outcomes of Acute Inflammation

- التلاشي التام مع إعادة التجديد
- التلاشي التام مع تندب
- تشكيل خراج
- التحول إلى التهاب مزمن

الالتهاب المزمن Chronic Inflammation:

أسباب الالتهاب المزمن تتضمن ما يلي:

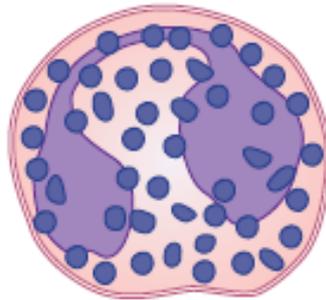
- تالي لنوبة التهاب حاد
- الأخماج المستمرة
- الأخماج بعرضيات معينة، بما فيها الأخماج الفيروسية، المتفطرات، الأخماج الطفيلية، والأخماج الفطرية
- الأمراض المناعية الذاتية
- استجابة لمواد أجنبية
- استجابة لأورام خبيثة

هناك العديد من الخلايا الهامة في الالتهاب المزمن.

- **البالعات Macrophages** وهي مشتقة من وحيدات الدم. البالعات النسيجية (فترة حياتها في الأنسجة الضامة 60-120 يوم) هي الموجودة في النسيج الضام (الناسجات)، الرئة (بالعات الأسناخ الرئوية)، الكبد (خلايا كوبفر)، العظام (كاسرات العظم)، والدماغ (الخلايا الدبقية). أثناء الالتهاب تهاجر وحيدات الدوران من الدم إلى المحيط وتتمايز إلى بالعات.
 - تستجيب لعوامل الجذب: C5a، MCP-1، MIP-1 α ، PDGF، TGF- β
 - تفرز طيف متنوع واسع من نواتج فعالة (وحيدات الكينات)
 - يمكن أن تتحول إلى خلايا نظائر بشرة في الآليات الحبيومية
- **اللمفاويات Lymphocytes** تتضمن الخلايا البائية والخلايا المصورية، بالإضافة إلى الخلايا التائية. اللمفوتاكسين هو جاذب لللمفاويات.
- **الحمضات Eosinophils** تلعب دوراً هاماً في الأحماس الطفيلية وارتكاسات الحساسية المعتمدة على ال-IgE. جاذب الحمضات هو الإيوتاكسين. حبيبات الحمضات تحوي بروتينات أساسية كبيرة، والتي هي سامة للطفيليات.
- **الأسسات Basophils** تحوي وسائط كيميائية مشابهة للخلايا البدينة في حبيباتها. توجد الخلايا البدينة بكمية كبيرة في الرئة والجلد. كلاً من الخلايا البدينة والأسسات تلعب دوراً هاماً في الارتكاسات المعتمدة على ال-IgE (الحساسية والتأق) ويمكن أن تحرر الهيستامين.



حمضة Eosinophil نوى ثنائية الفصوص، حبيبات كبيرة (زهريّة)



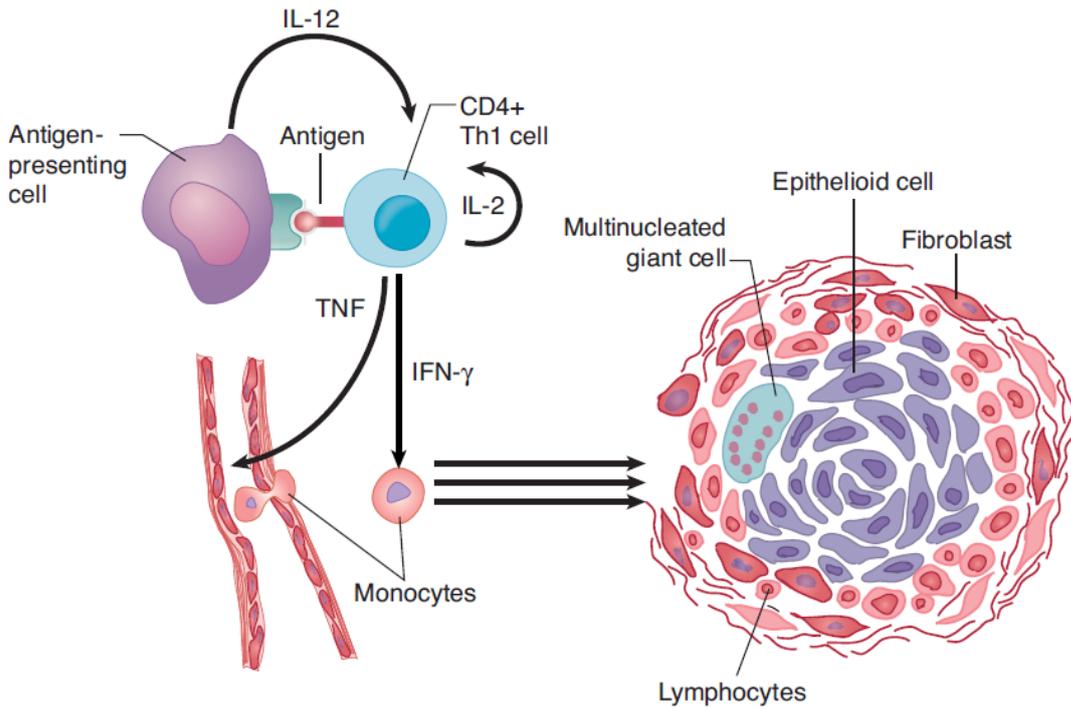
أسسة Basophil نوى ثنائية الفصوص، حبيبات كبيرة (زرقاء)

التهاب الحبيبيومي المزمن Chronic Granulomatous Inflammation هو شكل مميز من الالتهاب المزمن يتصف بتجمعات صغيرة لبالعات معدلة (خلايا نظائر بشرة وخلايا عرطلة متعددة النوى) تتجمع عادة بتأثير اللمفاويات التائية المساعدة CD4+ Th1.

تركيب الحبييوم هو كالتالي:

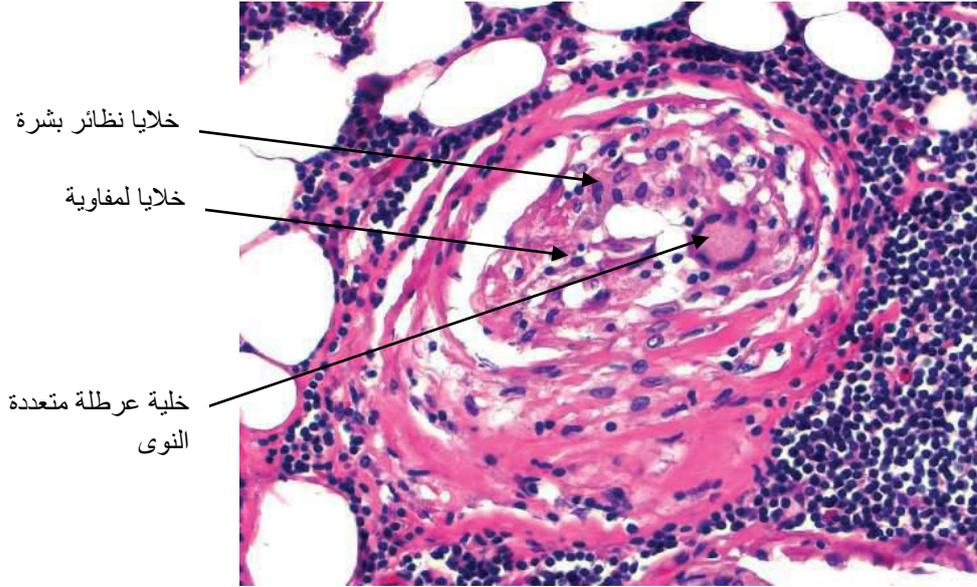
- خلايا نظائر بشرة، متوضعة بشكل متمركز، تتشكل عندما يقوم الإنترفيرون غاما بتحويل البالعات إلى خلايا نظائر بشرة. إنها خلايا متضخمة ذات هيولى زهرية وفيرة.
- خلايا عرطلة متعددة النوى، متوضعة بشكل متمركز، تتشكل من التحام خلايا نظائر بشرة. أنماطها تتضمن الخلية العرطلة نموذج لانغهانس (ترتيب محيطي للنوى) وخلية عرطلة نموذج جسم أجنبي (ترتيب عشوائي للنوى).
- خلايا لمفاوية وخلايا مصورية توجد في المحيط
- نخر مركزي يحدث في الحبييوم بسبب التحطم الأنزيمي الشديد ويشاهد بشكل شائع في الخمج بالمفطرة السلية بالإضافة للأخماج الفطرية وأخماج جرثومية قليلة. بسبب خطر التدرن على الصحة العامة للمجتمع، فإن الحبييومات المتخثرة يجب اعتبارها تدرن حتى يثبت عكس ذلك.

مقاربة سريرية: المرضى الموضوعين على مثبطات عامل النخر الورمي (TNF) مثل الـ infliximab يجب أن يخضعوا لاختبار التدرن PPD قبل البدء بالعلاج. يتحرى اختبار التدرن PPD وجود خمج التدرن الكامن، والذي يمكن أن يعاد تفعيله بمثبطات ألفا TNF.



شكل 3-4. تشكل الحبييوم

الأمراض الحبييومية Granulomatous Diseases تتضمن التدرن (حبييومات متجنبة)، حمى خرمشة القطعة، الإفرنجي، الجذام، الأخماج الفطرية (مثل الفطار الكرواني)، الأخماج الطفيلية (مثل داء المنشقات)، الأجسام الأجنبية، معدن البيريليوم، والساركويد.



شكل 3-5. حبيبوم يشاهد كعقيدة كبيرة غير محددة بشكل جيد

استجابات النسيج تجاه العوامل الخاملة Tissue Responses to Infectious Agents

الأمراض الخمجية هي منتشرة بشدة حول العالم وهي سبب رئيسي للإمراضية والوفيات. العوامل الخمجية تميل لأن يكون لها انحياز لنسيج أو عضو معين.

هناك ستة نماذج نسيجية أساسية:

- **التهاب النتحي Exudative inflammation** هو استجابة التهابية حادة بالعدلات. الأمثلة تتضمن التهاب السحايا الجرثومي، ذات الرئة القصبية، والخراج.
- **التهاب النخري Necrotizing inflammation** يحدث عندما تنتج العضيات السمية أذية نسيجية شديدة وموت خلوي واسع. الأمثلة تتضمن التهاب اللقافة النخري والتهاب البلعوم النخري.
- **التهاب الحبيبومي Granulomatous inflammation**. تسيطر الاستجابة الحبيبومية في العضيات بطيئة النمو مثل المتفطرات، الفطور، والطفيليات.
- **التهاب الخلالي Interstitial inflammation** هو ارتشاح خلالي منتشر بوحيدات النوى وهو استجابة شائعة للعوامل الخمجية الفيروسية. الأمثلة تتضمن التهاب العضلة القلبية (فيروس كوكساعي) والتهاب الكبد الفيروسي.
- **التهاب المعن للخلية/المكاث للخلية Cytopathic/Cytoproliferative** يشير إلى الالتهاب الذي تتغير فيه الخلية المخموجة/المتأذية. التغير يمكن أن يتضمن اندخالات داخل نووية/داخل هيولية (مرض الاندخال الخلوي العرطل، الكلب [أجسام Negri])، التشكل الخلوي Syncytia (الفيروس المخلوي التنفسي وفيروس الحلا)، والموت الخلوي المبرمج (أجسام كونسلمان في التهاب الكبد الفيروسي).
- **لا يوجد التهاب.** لا يمكن أن تحدث الاستجابة الالتهابية تجاه العضيات في حالة النقص الشديد للوسيط الالتهابي إنترلوكين - 1، وفي الأشخاص المثبتين مناعياً بسبب عوز المناعة البدئي أو المكتسب (مثل الإيدز).

إصلاح النسيج TISSUE REPAIR

المواضيع المطروقة:

- إيضاح وفهم التجديد والشفاء
- الإجابة عن الأسئلة المبهمة المتعلقة بشفاء الجروح

التجديد والشفاء: Regeneration and Healing

تجديد وشفاء الخلايا والأنسجة المتأذية غالباً ما يبدأ حالماً تبدأ الآلية الالتهابية. إصلاح النسيج يشمل 5 آليات متداخلة مع بعضها:

- الإرقاء الدموي (التخثر، الصفائح الدموية)
- الالتهاب (العدلات، البالعات، اللفافيات، الخلايا البدينة)
- التجديد (الخلايا الجذعية والخلايا المتمايزة)
- التليف (البالعات، النسيج الحبيبي [صانعات ليف، نمو وعائي]، كولاجين نمط III)
- إعادة الهيكلة (البالعات، صانعات الليف، تحول الكولاجين من نمط III إلى نمط I)

المطرق خارج الخلوي (ECM) هو نسيج سقالي مهم له شكلين، المطرق الخلوي والغشاء القاعدي (كولاجين نمط IV ولامينين). هناك 3 مكونات للمطرق خارج الخلوي:

- الكولاجين والإيلاستين
- الهلام (سكريات بروتينية وهيالورونان)
- بروتينات سكرية وجزيئات التصاق الخلايا

الأنسجة المختلفة لها قدرة مختلفة لإعادة التجديد.

- **الخلايا غير المستقرة Labile cells** (بشكل رئيسي خلايا جذعية) تتجدد خلال الحياة. الأمثلة تتضمن الخلايا الظهارية السطحية (خلايا الجلد والبطانة المخاطية)، الخلايا المكونة للدم، الخلايا الجذعية، الخ.
- **الخلايا المستقرة Stable cells** (خلايا جذعية وخلايا متمايزة) تتكاثر بمستوى منخفض خلال الحياة ولها قدرة على الانقسام إذا تعرضت بواسطة بعض العوامل المحرصة. الأمثلة تتضمن الخلايا الكبدية، خلايا الأنبوب القريب، بطانة الأوعية الدموية، الخ.
- **الخلايا الدائمة Permanent cells** (القليل من الخلايا الجذعية و/أو خلايا متمايزة ذات قدرة على التكاثر) لها مستوى ضعيف جداً من القدرة التكاثرية. الأمثلة تتضمن العصبونات والعضلة القلبية.

تشكل الندبة Scar formation يحدث في سلسلة من الخطوات وذلك عندما لا يمكن إنجاز الإصلاح بواسطة التجديد.

- أولاً، يتحرض النمو الوعائي بواسطة عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) وعامل نمو صناعات الليف (FGF).
- يتلو ذلك، عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية (PDGF)، عامل نمو صناعات الليف 2 (FGF-2)، وعامل النمو المحول بيتا ($TGF-\beta$) والتي تفعل صناعات الليف لتشكيل النسيج الحبيبي.
- ومن ثم، $TGF-\beta$ ، PDGF، و FGF تحرض توضع المطرق خارج الخوي. السيتوكينات IL-1 والـ IL-13 تحرض إنتاج الكولاجين لتشكيل الندبة.

أنماط شفاء الجروح Types of Wound Healing

الالتحام الأولي Primary union (الشفاء بالمقصد الأول Healing by first intention) يحدث عندما تغلق الجروح طبيياً بالخياط، أو الخرزات المعدنية، أو الالتصاق الأدمي، الخ.

الالتحام الثانوي Secondary union (الشفاء بالمقصد الثاني Healing by secondary intention) يحدث عندما يسمح للجروح أن تشفى بانكماش الجرح ويتم ذلك بواسطة الصناعات الليفية العضلية عند حواف الجرح.

الإصلاح في أعضاء معينة يحدث كالتالي:

- **الكبد:** تتصلح الأذية الخفيفة بتجديد الخلايا الكبدية، أحياناً مع استرداد البنية الطبيعية. الأذية الشديدة أو المستمرة تسبب تشكيل عقيدات تجددية والتي يمكن أن تحاط بتليف، مؤدية إلى تشمع الكبد.
- **في الدماغ،** العصبونات لا تتجدد، لكن الخلايا الدبقية الصغيرة تزيل البقايا وتتكاثر الخلايا النجمية، مما يسبب التدبق gliosis.
- **أذية العضلة القلبية** لا يمكن تجديدها، لذلك فإن القلب يشفى بالتليف.
- **في الرئة،** الخلايا الرئوية نمط I تستبدل بالخلايا الرئوية نمط II بعد الأذية.
- **في الأعصاب المحيطة،** يتنكس الجزء البعيد من المحور بينما الجزء القريب يعيد النمو ببطء، وينمو على مسار المحور العصبي ليتبع خلايا شوان إلى العضلات.

ملاحظة: يأخذ السريريون القرار حول تقنية شفاء الجرح اعتماداً على المعلومات السريرية وحجم النسيج المتخرب.

الخلل في شفاء الجرح Aberration in Wound Healing:

- **تأخر شفاء الجرح Delayed wound healing** يمكن أن يشاهد في الجروح المختلطة بأجسام أجنبية، الأخماج، نقص التروية، الداء السكري، سوء التغذية، عوز الفيتامين C، الخ.
- **الندبة مفرطة التضخم Hypertrophic scar** تنتج كندبة واضحة موضوعة على الجرح، بسبب زيادة إنتاج النسيج الحبيبي والكولاجين. إنها شائعة في مرضى الحروق.
- **تشكل الجدرة Keloid formation** هناك استعداد جيني لذلك وهي شائعة عند ذوي البشرة السمراء. إنها تميل لأن تصيب صيوان الأذن، الوجه، العنق، القص، والذراعين، ويمكن أن تنتج ندبة كبيرة تشبه الورم تمتد إلى ما بعد حدود أماكن الأذية. هناك زيادة في إنتاج الكولاجين ويكون بشكل رئيسي نمط III.



شكل 4-1. جدرة على السطح الخلفي للأذن (الصيوان)

علم أمراض الدوران CIRCULATORY PATHOLOGY

المواضيع المطروقة:

- معرفة معاني الوذمة، الإرقاء، وأمراض النزف لحل المشاكل المتعلقة بها
- الإجابة عن الأسئلة المتعلقة بالتخثر، الانصمام، والاحتشاء
- حل المشاكل المتعلقة بالصدمة

الوذمة Edema:

الوذمة هي وجود زيادة في السائل في المسافة بين الخلايا. إن لها العديد من الأسباب.

- **زيادة الضغط المائي السكوني Increased hydrostatic pressure** يسبب وذمة في قصور القلب الاحتقاني (وذمة معممة)، فرط التوتر الباطني، الاحتباس الكلوي للسوائل والأملاح، والختار الوريدي (وذمة موضعية).
- **نقص ألبومين الدم ونقص الضغط التناضحي الغرواني Hypoalbuminemia and decreased colloid osmotic pressure** يسبب وذمة في أمراض الكبد، المتلازمة النفروزية، وعوز البروتين (مثل الكواشيركور).
- **الانسداد اللمفاوي Lymphatic obstruction** (الوذمة اللمفاوية) تسبب وذمة في الأورام، تالية لجراحة إزالة نرح العقد اللمفاوية، وفي الأحماس الطفيلية (داء الخيطيات ← داء الفيل).
- **زيادة نفاذية بطانة الأوعية الدموية Increased endothelial permeability** تسبب وذمة في الالتهاب، ارتكاسات فرط الحساسية نمط 1، ومع بعض الأدوية (مثل البليومايسين، الهيروين، الخ).
- **زيادة الصوديوم الخلالي Increased interstitial sodium** يسبب وذمة عندما يكون هناك زيادة في تناول الصوديوم، فرط ألدوستيرون الدم البدئي، والفشل الكلوي.
- تحدث أيضاً أشكال خاصة من وذمة الأنسجة بسبب **زيادة الغليكوزأمينوغليكان خارج الخلوي**، تلاحظ في الوذمة المخاطية حول الظنوب وجحوظ العين (داء غريف).

ملاحظة: الوذمة يمكن أن تكون موضعية أو معممة، اعتماداً على الآلية والشدة.

الـ **Anasarca** هي وذمة معممة شديدة. **الانصباب Effusion** هو سائل ضمن أجواف الجسم.

أنماط سائل الوذمة Types of Edema Fluid

- **رشحي أو نتحي Transudate** هو سائل وذمة ذو محتوى بروتيني قليل.
- **نضحي Exudate** هو سائل وذمة ذو محتوى بروتيني وخليوي عالي. أنماط النضحة تتضمن القيح، الفيبرين، السائل الإيوزيني، والنزف.
- **الوذمة اللمفاوية Lymphedema** تتعلق بالانسداد اللمفاوي الذي يقود إلى تجمع سائل غني بالبروتين والذي ينتج وذمة غير انطباعية.
- سائل الوذمة **الغني بالغليكوزأمينوغليكان** يبدي زيادة في حمض الهيالورونيك وسلفات الكوندرويتين، ويسبب وذمة مخاطية.

فرط التبيغ الفاعل Active hyperemia مقابل الاحتقان (فرط التبيغ المنفعل Passive hyperemia): كمية كبيرة من الدم في نسيج أو عضو يمكن أن تتجمع بشكل ثانوي بسبب توسع الأوعية الدموية (فاعل مثل الالتهاب) أو نقص العود الوريدي (منفعل مثل الاحتقان الكبدي).

الإرقاء وأمراض النزف Hemostasis and Bleeding Disorders:

الإرقاء Hemostasis هو سلسلة متتالية من الأحداث تؤدي إلى توقف النزف بتشكيل سدادة إرقاء ثابتة من الفيبرين والصفائح الدموية. إنها تشمل تفاعلات بين جدار الوعاء، الصفائح الدموية، وجهاز التخثر.

ملاحظة: التخثر هو توازن بين قوتين متعاكستين: تلك التي تعزز تشكيل خثرة مستقرة مقابل تلك القوى التي تسبب الانحلال الفيبريني للخثرة.

أذية جدار الوعاء Vascular Wall Injury

التقبض الوعائي العابر يعتمد على الإندوثيلين-1. العوامل المكونة للخثرة تتضمن العديد من الآليات:

- التغيرات في جريان الدم المسببة لهيجان وركودة تؤهب لتشكيل الخثرة.
- تحرير العامل النسيجي من الخلايا المتأذية يفعل العامل السابع VII (السييل الخارجي).
- التعرض للكولاجين تحت البطاني المكون للخثرة يفعل العامل الثاني عشر XII (السييل الداخلي).
- تحرير عامل فون ويلبراند (vWF) يرتبط بالكولاجين المعرض ويسهل التصاق الصفائح.
- نقص تصنيع الخلايا البطانية للمواد المضادة لتكوين الخثرة (البروستاسيكلين، النيتريك أوكسيد [NO₂])، مفعّل البلاسمينوجين النسيجي، ومعدل الخثرة)

الصفائح الدموية Platelets

الصفائح الدموية Platelets هي مشتقة من النواءات الموجودة في نقي العظم. إنها تشكل خثرة عبر سلسلة من الخطوات

- **الخطوة 1: التصاق الصفائح Platelet adhesion** يحدث عندما يلتصق عامل فون ويلبراند بالكولاجين تحت البطاني ومن ثم تلتصق الصفائح بعامل فون ويلبراند بالغليكوبروتين Ib.
- **الخطوة 2: تفعيل الصفائح Platelet activation** يحدث عندما تخضع الصفائح لتغيير شكلي ويحدث إزالة التحبب. الصفائح تصنع الثرومبوكسان A₂. تبدي الصفائح أيضاً تعبير غشائي لمعقد الفوسفوليبيد، والذي هو ركيزة هامة لشلال التخثر.
- **الخطوة 3: تجمع الصفائح Platelet aggregation** يحدث عندما تتجمع صفائح إضافية من الجريان الدموي. الـ ADP والثرومبوكسان A₂ هي وسائط مؤهبة للتجمع. ترتبط الصفائح كل واحدة بالأخرى بروابط الفيبرينوجين مستعملة GPIIb-IIIa.

الفحص المخبري للصفائح يتضمن تعداد الصفائح (الطبيعي 150,000-400,000 مم³) وقياس تجمع الصفائح.

متلازمة Bernard-Soulier واعتلال الخثار لـ Glanzmann تظهر كنزف في الأغشية المخاطية في الطفولة.

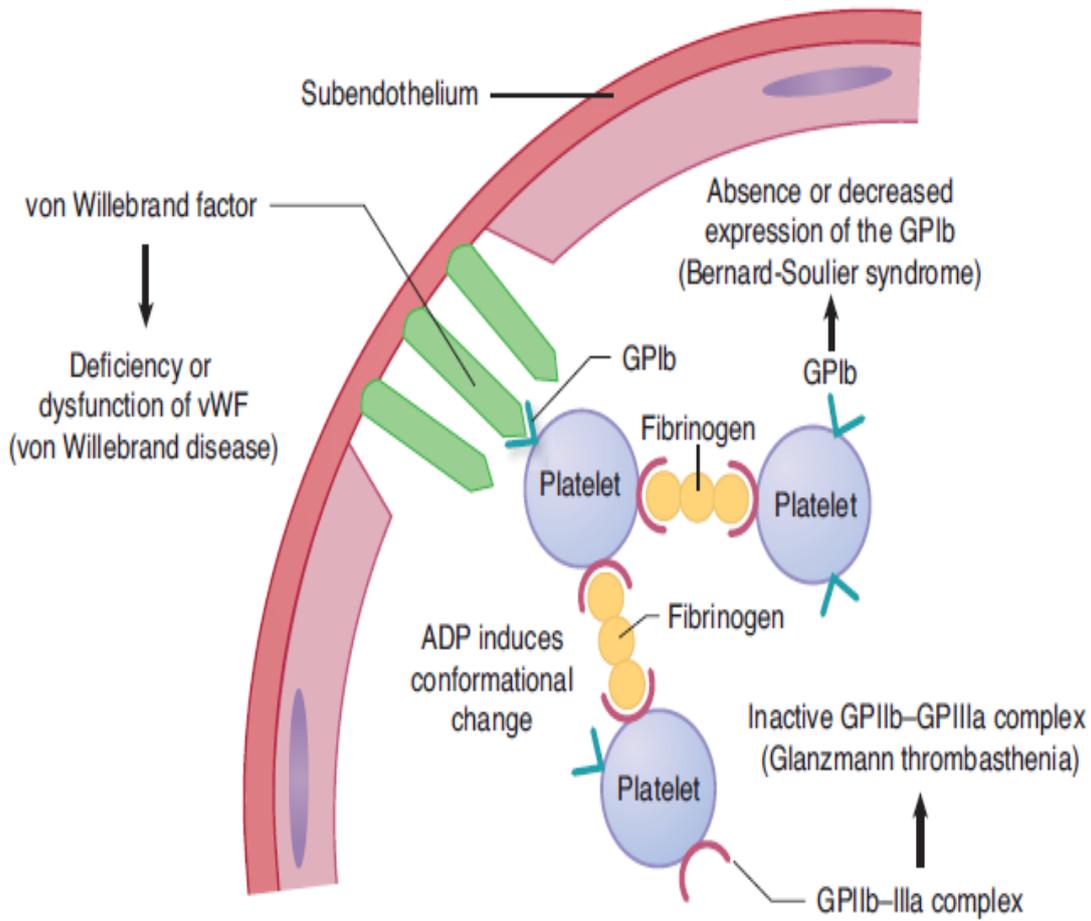
جسر إلى الأدوية: يقوم الأسبرين بأستلة السيكلوأوكسجيناز بشكل غير عكوس، فيمنع إنتاج الصفائح للثرومبوكسان A₂.

ملاحظة: متلازمة Bernard-Soulier

- عادة مرض وراثي جسدي صاغر
- عيب في الـ GPIb IX-V
- عيب في التصاق الصفائح

جدول 5-1. محتويات الحبيبات ألفا والأجسام الكثيفة للصفائح

الحبيبات ألفا	الأجسام الكثيفة
• فيبرينوجين	• ADP (يؤهب تجمع الصفائح)
• فيبرونكتين	• الكالسيوم
• العامل الخامس وعامل فون ويلبراند	• الهيستامين والسيروتونين
• عامل الصفائح 4	• الإيبينفرين
• عامل النمو المشتق من الصفائح (PDGF)	



شكل 5-1. تجمع الصفائح

جدول 2-5. أمراض الصفائح الشائعة

عيوب النوعية Qualitative defects	نقص عدد الصفائح Thrombocytopenia
<ul style="list-style-type: none"> • داء فون ويلبراند • متلازمة برنارد-سوليبير • اعتلال الخثار لغلانزمان • الأدوية (أسبرين) • ارتفاع البولة في الدم 	<p>نقص الإنتاج</p> <ul style="list-style-type: none"> • فقر الدم اللامصن (أدوية، فيروسات، الخ) • أورام <p>زيادة التخریب</p> <ul style="list-style-type: none"> • نقص الصفائح المناعي (ITP) • فرقية نقص الصفائح الخثاري (TTP) • التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC) • فرط الطحالية

ملاحظة: اعتلال الخثار لغلانزمان Glanzmann Thrombasthenia

- مرض وراثي جسدي صاغر
- عيب في مستقبلات الـ GPIIb-IIIa
- عيب في تجمع الصفائح

فرقية نقص الصفائح المناعي (ITP) **Immune thrombocytopenia purpura** هي هجمة ضد الصفائح الدموية معتمدة على المناعة (عادة أضداد IgG مضادة للصفائح) تؤدي إلى نقص عدد الصفائح والذي ينتج عنه نمشات، فرقيات (كدمات)، وتأهب للنزف (مثلاً الأورام الدموية Hematomas).

الآلية هي أضداد مضادة للصفائح موجهة ضد مستضدات الصفائح مثل GPIIb-IIIa و GPIb-IX (ارتكاس فرط حساسية نمط II). تصنع الأضداد في الطحال، والصفائح تتخرب محيطياً في الطحال بواسطة البالعات، التي تملك مستقبلات الجزء Fc الذي يربط الصفائح المغطاة بالضد IgG.

أشكال فرقية نقص الصفائح المناعي (ITP) تشمل:

- الـ ITP الحادة، تشاهد عند الأطفال تالية لمخج فيروسي وهو مرض محدد ذاتياً.
- الـ ITP المزمنة، تشاهد عادة عند الإناث في سنوات الإنجاب ويمكن أن تكون التظاهر الأول للذئبة الحمامية الجهازية (SLE). سريرياً، تتصف بنمشات، كدمات، غزارة طمث، ونزف أنفي.

تبدي الدراسات المخبرية عادة نقص عدد الصفائح وتطول زمن النزف لكن يكون كل من زمن البروثروميين وزمن الثرومبوبلاستين الجزئي طبيعياً.

تبدي لطاخة الدم المحيطية نقص في الصفائح مع وجود صفائح ضخمة غير ناضجة (صفائح دموية عرطلة).

تبدي خزعة نقي العظم زيادة في عدد النوات مع أشكال غير ناضجة.

العلاج يكون بالكورتيكوستيروئيدات، والتي تنقص إنتاج الأضداد، العلاج بالغلوبيولينات المناعية، والتي تغمر مستقبلات الجزء Fc على البالعات الطحالية، و/أو استئصال الطحال، والذي يزيل مكان تخرب الصفائح وإنتاج الأضداد.

فرقية نقص الصفائح الخثاري (TTP) Thrombotic thrombocytopenia purpura هي مرض نادر من أمراض الإرقاء الدموي يحدث فيه تشكيل داخل وعائي واسع لخثرات مكونة من صفائح-فيبرين. إنه يتوافق أحياناً مع عوز وراثي أو مكتسب لأنزيم ADAMTS13، المسؤول عن شطر متعددات القسيمات الكبيرة لعامل فون ويلبراند.

سريرياً، غالباً تصيب الـ TTP الإناث البالغات. تتضمن المعايير التشخيصية فقر الدم الانحلالي بسبب اعتلال الأوعية الدقيقة ونقص عدد الصفائح، مع أو بدون فشل كلوي أو تبدلات عصبية. تتضمن الأمراض تشكلاً واسع لخثرات من الصفائح مع الفيبرين (خثرات هيالينية) تؤدي إلى انحلال داخل وعائي (اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري).

تبدي الدراسات المخبرية بشكل نموذجي نقص عدد الصفائح وتطول زمن النزف لكن يبقى كل من زمن البروثرومبين وزمن الثرومبولاستين الجزئي طبيعياً. تبدي لطاخة الدم المحيطية نقص في الصفائح، كريات منفلقة schistocytes، وكثرة الشبكيات. العلاج يكون بتبديل البلازما.

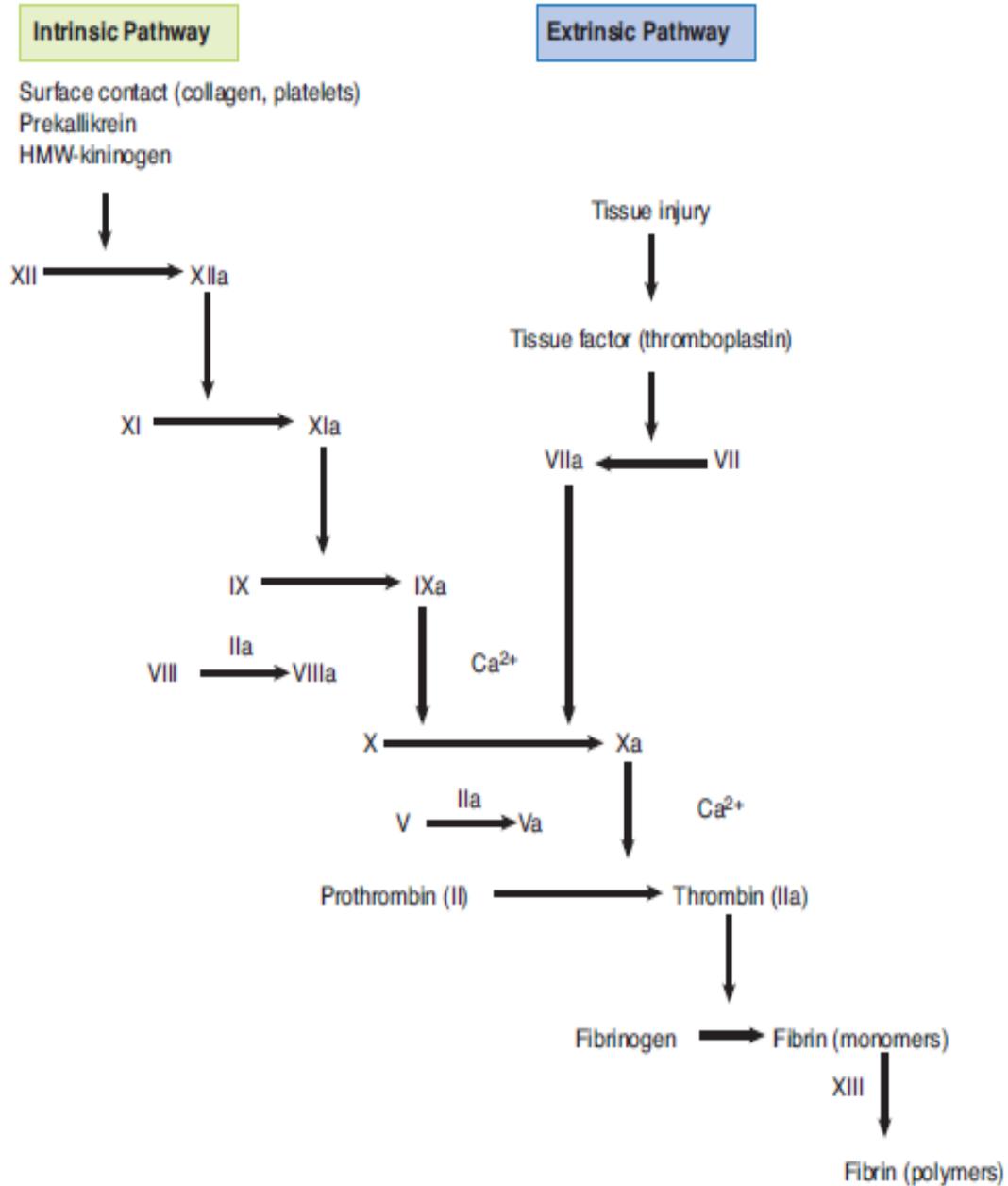
المتلازمة الانحلالية اليوريمائية (HUS) Hemolytic uremic syndrome هي شكل من اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري بسبب أذية الخلايا البطانية. إنها تحدث غالباً عند الأطفال، وبشكل نموذجي بعد التهاب معدة وأمعاء (نموذجياً بسبب الإشريشيا كولي 0157:H7 المنتجة لذيفان Shiga).

نموذجياً تتظاهر الـ HUS بألم بطني، إسهال (النمط اللانموذجي لا يبدي إسهال)، فقر دم انحلالي بسبب اعتلال الأوعية الدقيقة، نقص الصفائح، وفشل كلوي. تشاهد إصابة الكلية بشكل أشيع من الـ TTP. تبدي الكلية خثرات فيبرين في الكبد الكلوية. الخلايا البطانية للكبد الكلوية تستهدف من قبل ذيفان الجراثيم. يمكن أن ينتج عنها تندب الكبد الكلوية.

يكون العلاج داعماً (تدبير السوائل، التحال الدموي [غسيل الكلى]، نقل الكريات الحمر)، تبديل البلازما يستخدم فقط في الحالات اللانموذجية.

عوامل التخثر Coagulation factors. معظم عوامل التخثر تنتج من قبل الكبد. العوامل هي طلائع أنزيمات يجب أن تتحول إلى أشكال فعالة. بعض التحولات تحدث على السطح الفوسفوليبيدي، وبعض التحولات تتطلب كالسيوم.

- **سبيل التخثر الداخلي The intrinsic coagulation pathway** يتفعل بعوامل التماس، والتي تتضمن التماس مع الكولاجين تحت البطاني، الكينيوجين عالي الوزن الجزيئي (HMWK)، والكاليكرين.
- **سبيل التخثر الخارجي The extrinsic coagulation pathway** يتفعل بتحرير عامل النسيج.



شكل 5-2. شلال التخثر

ملاحظة:

- المرضى الموضوعين على العلاج بالوارفارين يجب أن يراقبوا باستعمال زمن البروثرومبين (WEPT= warfarin, extrinsic PT).
- المرضى الموضوعين على العلاج بالهيبارين يجب أن يراقبوا باستعمال زمن الثرموبلاستين الجزئي (HIPTT= heparin, intrinsic PTT).

الفحوص المخبرية للتخثر تتضمن التالي:

- زمن البروثرومبين (PT)، والذي يفحص السبيل الخارجي والمشارك للتخثر (يفحص بشكل أكثر نوعية العوامل VII، X، V، البروثرومبين، والفيبرينوجين). النسبة العالمية الطبيعية (INR) هي قياسية بحيث أن نتائج اختبار الـ PT يمكن مقارنتها عبر العالم أجمع. الزمن الأطول يعني أن الدم يأخذ وقت أطول ليتخثر.
- زمن الثرومبوبلاستين الجزئي (PTT)، والذي يفحص السبيل الداخلي والمشارك للتخثر (يفحص بشكل أكثر نوعية العوامل XII، XI، IX، VIII، X، V، البروثرومبين، والفيبرينوجين).
- زمن الثرومبين (TT)، والذي يفحص مدى كفاية مستويات الفيبرينوجين.
- نواتج تدرج الفيبرين (FDP)، والتي تفحص جهاز انحلال الفيبرين (تزيد في التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC).

الناعور أ Hemophilia A (الناعور الكلاسيكي) هو حالة وراثية صاغرة مرتبطة بالصبغي X تنتج عن عوز العامل الثامن. سريرياً، يصيب الناعور أ بشكل رئيسي الذكور. تتنوع الأعراض اعتماداً على درجة العوز.

- يمكن أن يبدي الولدان نزف وقت الختان.
- المشاكل الأخرى تتضمن النزف العفوي ضمن المفاصل (hemarthrosis)، سهولة التكدم وتشكيل الأورام الدموية بعد الرضوض الصغيرة، والنزف الشديد المتطاول بعد الجراحة أو التمزقات.

تبدي الدراسات المخبرية نموذجياً تعداد صفيحات طبيعي وزمن نزف طبيعي، زمن بروثرمبين طبيعي، تطاول زمن الثرومبوبلاستين الجزئي. العلاج هو العامل الثامن المركز.

الناعور ب Hemophilia B (داء عيد الميلاد Christmas disease) هو حالة وراثية صاغرة مرتبطة بالصبغي X تنتج عن عوز العامل التاسع ويكون سريرياً مماثلاً للناعور أ. العلاج هو العامل التاسع المؤشب.

اعتلالات الخثار المكتسبة Acquired coagulopathies تتضمن عوز الفيتامين K (نقص تصنيع العوامل II، VII، IX، X، والبروتين C & S) وأمراض الكبد (عملياً نقص تصنيع كل عوامل التخثر).

داء فون ويلبراند Von Willebrand disease هو مرض نزفي وراثي جسدي سائد يتصف بعوز أو عيب نوعي في عامل فون ويلبراند. بشكل طبيعي ينتج عامل فون ويلبراند من قبل الخلايا البطانية والنواءات. تتضمن المظاهر السريرية النزف العفوي من الأغشية المخاطية، تطاول النزف من الجروح، وغزارة دم الطمث عند الإناث اليافعات. النزف المفصلي غير شائع.

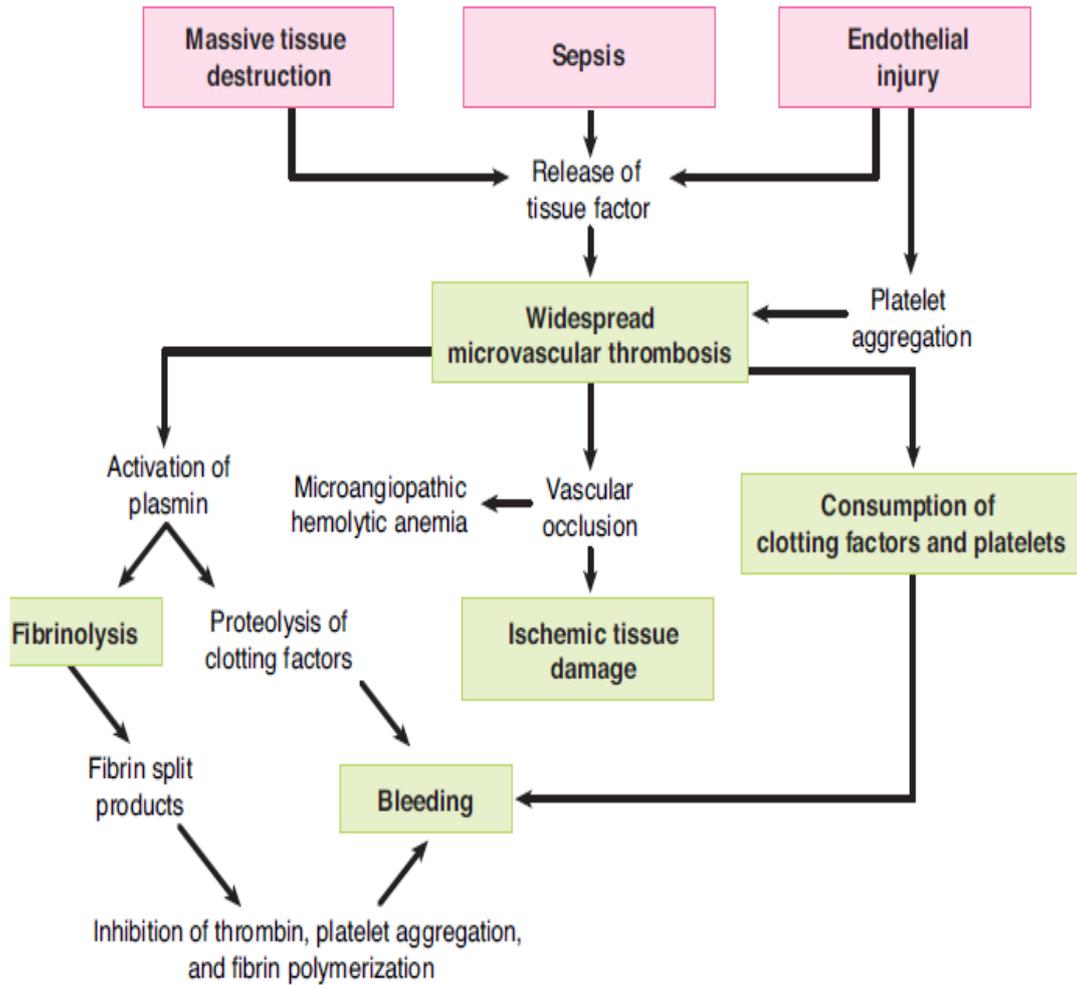
تبدي الدراسات المخبرية عدد صفيحات طبيعي، تطاول زمن النزف، زمن PT طبيعي، وغالباً تطاول الـ PTT. استجابة الصفيحات الغير طبيعية للـ ristocetin (عيب في الالتصاق) هي اختبار تشخيصي مهم. علاج الحالات الكلاسيكية الخفيفة (نمط I) يكون بالـ desmopressin (مشابه للهرمون المضاد للإدرار)، والذي يحرر عامل فون ويلبراند من جسيمات Weibel-Palade للخلايا البطانية.

ملاحظة: داء فون ويلبراند هو أشيع الأمراض النزفية الوراثية.

التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC) هو دائماً ثانوي لمرض آخر. الأسباب تكون متنوعة.

- اختلاطات الولادة يمكن أن تسبب DIC لأن عامل النسيج المشيمي يفعل التخثر.
- الإنتانات سلبية الغرام يمكن أن تسبب DIC لأن عامل النخر الورمي يفعل التخثر.
- العضيات المجهرية (خصوصاً المكورات السحائية والريكتسيا).
- الالبيضاض النقوي الحاد M3 (الحبيبات الهيولية في طلائع النقويات الورمية تفعل التخثر).
- الكارسينومات الغدية (المخاط يفعل التخثر).

يسبب الـ DIC خثرات دقيقة واسعة الانتشار مع استهلاك الصفائح وعوامل التخثر، مسبباً نزف. تبدي الدراسات المخبرية نقص عدد الصفائح، تطاول PT/PTT، نقص الفيبرينوجين، وارتفاع نواتج انشقاق الفيبرين (D dimers). يكون التدبير بعلاج المرض المسبب.



شكل 3-5. التخثر المنتشر داخل الأوعية

الخنثار Thrombosis:

الخنثار هو التشكل المرضي لخرثرة صفيحات-فيبرين داخل وعائية خلال الحياة. العوامل المتورطة في تشكيل الخنثار (ثلاثي فيرشو Virchow's triad) تتضمن:

- أذية البطانة بسبب التصلب العصيدي، التهاب الأوعية، أو أسباب عديدة أخرى.
- التغيرات في جريان الدم الصفيحي المؤهبة للـ DIC تحدث مع ركودة الدم (مثل عدم الحركة)، الهيجان (مثل أم الدم)، وفرط لزوجة الدم (مثل احمرار الدم الحقيقي).
- زيادة قابلية الدم للتخثر يمكن أن تشاهد في أمراض التخثر (عامل لايدن الخامس، عوز مضاد الثرومبين III والبروتين C والبروتين S)، أذية النسيج (بعد الجراحة والرضوض)، التشنجات، المتلازمة النفروزية، تقدم العمر، الحمل، وموانع الحمل الفموية (الأستروجين يزيد الفعالية التصنيعية للكبد، بما فيها تصنيع عوامل التخثر).

جدول 3-5. مقارنة بين الخنثار Thrombus وتخثر الدم Blood clot

الموقع	الخنثار	تخثر الدم
الموقع	داخل الأوعية	خارج الأوعية أو داخل الأوعية (بعد الوفاة)
التركيب	صفيحات فيبرين كريات حمراء وكريات بيضاء	لا يوجد صفيحات فيبرين كريات حمراء وكريات بيضاء
خطوط Zahn	موجودة	غائبة
الشكل	لها شكل	ليس لها شكل

التوضعات الشائعة لتشكل الخنثار تتضمن الشرايين الإكليلية والدماغية، حجرات القلب في الرجفان الأذيني أو بعد احتشاء العضلة القلبية (الخنثرات الجدارية)، أمهات الدم الأبهريّة، صمامات القلب (تنبّات)، وأوردة الساق العميقة (DVTs).

نتائج الخنثار تتضمن الانسداد الوعائي والاحتشاءات، الصمات، انحلال الخثرة، والتعضي وإعادة التقني.

الانصمام Embolism:

الصمة هي أي كتلة داخل وعائية والتي تحمل مع جريان الدم من مكان نشوئها، مؤدية إلى انسداد وعاء. هناك عدة أنماط للصمات:

- الصمة الخثرية: الأكثر شيوعاً (98%)
- الصمة العصيدية (التصلب العصيدي الشديد)
- الصمة الشحمية (كسور العظام ورضوض الأنسجة الضامة)
- صمة نقي العظم (كسور العظام والإنعاش القلبي الرئوي)
- الصمة الغازية تسبب تفقع الدم (داء الغواص) عندما يؤدي الصعود السريع لتشكل فقاعات غاز النيتروجين في الأوعية الدموية

- صمة السائل الأمنيوسي هي اختلاط للمخاض ويمكن أن تؤدي لحدوث الـ DIC، تشاهد خلايا شائكة جنينية في الأوعية الرئوية للأم
- الصمة الورمية (النقائل)
- صمة التالك (الإدمان على الأدوية الوريدية)
- الصمة الخمجية/الجرثومية (التهاب الشغاف الخمجي)

جسر إلى التشريح الوصفي: التغذية الدموية الثنائية للرئة هي من الشريان الرئوي والشرايين القصبية.

الصمة الرئوية (PE) Pulmonary emboli هي غالباً ما تكون صامته سريرياً وهي أكثر التشخيص الفاتنة شيوعاً في مرضى المشافي. توجد في 50% تقريباً من كل حالات تشريح الجثث في المشافي. تنشأ معظم الصمات الرئوية (95%) من خثار أوردة الساق العميقة (DVT) في الساق، المصادر الأخرى تتضمن الجانب الأيمن للقلب والصفائر الوريدية الحوضية للبروستات والرحم.

تشخيص الصمة الرئوية يمكن أن يثبت عندما يبدي مخطط التهوية/التروية للرئة عدم تطابق. الإيكو دوبلر لأوردة الساق يمكن أن يستعمل لكشف الـ DVT. بالإضافة لذلك، اختبار الإليزا للـ D-dimer في البلازما يكون مرتفعاً.

معظم الحالات تكون صامته سريرياً وتنتلشى.

مقاربة سريرية: العرض الكلاسيكي للصمة الرئوية، والذي يحدث في أقل من 20% من المرضى، يتضمن نفث الدم، زلة تنفسية، وألم صدري.

الاحتشاء يكون أكثر شيوعاً في المرضى الذين لديهم شكوى قلبية تنفسية. تتضمن الأعراض زلة تنفسية، نفث دم، ألم صدري جنبي، وانصباب جنب. بالفحص العياني نشاهد نموذجياً احتشاء نزفي إسفيني الشكل. يشفى الاحتشاء بإعادة التجديد أو بتشكيل ندبة.

- يمكن أن يحدث الموت المفاجئ عندما تتوضع صمة كبيرة في منطقة التفرع (الصمة السرجية) أو الفروع الكبيرة للشريان الرئوي.
- ارتفاع التوتر الرئوي الثانوي المزمن سببه تكرار الصمات الرئوية، والتي تزيد المقاومة الرئوية وتؤدي إلى ارتفاع توتر رئوي ثانوي.

الاحتشاء Infarction:

الاحتشاء هو منطقة موضوعة من النخر ثانوية لنقص التروية. الأماكن الشائعة للاحتشاء تتضمن القلب، الدماغ، الرئتين، الأمعاء، الكلى. الاحتشاء له عدة أسباب.

- معظم الاحتشاءات (99%) تنتج من الانسدادات الخثارية أو الصمية لشريان أو وريد.
- الأسباب الأقل شيوعاً تتضمن التشنج الوعائي وانفتال الشرايين والأوردة (مثل الانفتال المعوي، وانفتال المبيض والخصية).

بالفحص العياني يكون للاحتشاءات نموذجياً شكل إسفيني، ذروة الإسفين تميل لأن تشير إلى الانسداد.

- **الاحتشاءات فقيرة الدم Anemic infarcts** (لونه شاحب أو أبيض) يحدث في الأعضاء الصلدة ذات التروية الدموية المفردة مثل الطحال، الكلية، والقلب.
- **الاحتشاءات النزفية Hemorrhagic infarcts** (لونها أحمر) تحدث في الأعضاء ذات التروية الدموية المضاعفة أو التي لها دوران جانبي معاوض، مثل الرئة والأمعاء، ويمكن أيضاً أن تحدث في الانسداد الوريدي (مثل انفتال الخصية).

الفحص المجهرى للاحتشاء يمكن أن يبدي إما نخر خثري (معظم الأعضاء) أو نخر تميعي (الدماغ). بشكل عام تحدث تغيرات في النسيج بعد الاحتشاء بحسب هذه السلسلة المتتالية:

نقص تروية ← نخر خثري ← التهاب ← نسيج حبيبي ← ندبة ليفية



شكل 4-5. احتشاء رئة إسفيني الشكل

الصدمة Shock:

تتميز الصدمة بانخفاض وعائي ونقص تروية واسع الانتشار للخلايا والأنسجة بسبب نقص حجم الدم، نقص النتاج القلبي، أو نقص التوتر الوعائي. تكون الأذية الخلوية مبدئياً قابلة للتراجع، إذا استمر نقص الأكسجة، تصبح الأذية الخلوية غير قابلة للتراجع، مؤدية إلى موت الخلايا وموت المريض.

الأسباب الرئيسية للصدمة Major Causes of Shock

- **الصدمة قلبية المنشأ Cardiogenic shock** (فشل المضخة) يمكن أن تكون بسبب احتشاء العضلة القلبية، اللانظميات القلبية، الصمة الرئوية، وحصار القلب.
- **صدمة نقص الحجم Hypovolemic shock** (نقص حجم الدم) يمكن أن تكون بسبب النزف، فقدان السوائل بشكل ثانوي للحروق الشديدة، والتجفاف الشديد.
- **الصدمة الخمجية Septic shock** (خمج فيروسي أو جرثومي) بسبب أن السيتوكينات تحرض التوسع الوعائي وهبوط الضغط، متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS)، الـ DIC، ومتلازمة قصور الأعضاء المتعددة. نسبة الوفيات تكون 20%.
- **الصدمة عصبية المنشأ Neurogenic shock** (توسع وعائي معمم) يمكن أن تشاهد بسبب التخدير وفي أذيات الدماغ أو النخاع الشوكي.
- **الصدمة التأقية Anaphylactic shock** (توسع وعائي معمم) هي ارتكاس فرط حساسية نمط 1.

مراحل الصدمة Shock Stages

مراحل الصدمة حددت اعتبارياً كالتالي.

- **المرحلة الأولى I Stage: المعاوضة Compensation**
تروية الأعضاء الحيوية يحافظ عليه بآلية انعكاسية. تتصف المعاوضة بزيادة التوتر الودي، تحرير الكاتيكولامينات، وتفعيل جهاز الرنين-أنجيوتنسين.
- **المرحلة الثانية II Stage: فقدان المعاوضة Decompensation**
يوجد هناك نقص متروقي في تروية الأعضاء، مؤدية إلى أذية نسيج تميل لأن تكون قابلة للتراجع مع تطور حمض استقلابي، اضطراب توازن الشوارد، وقصور كلوي.
- **المرحلة الثالثة III Stage: أذية النسيج غير القابلة للتراجع وفشل الأعضاء**
وهذه تؤدي بالنهاية إلى الموت.

تبدي الأعضاء أعراض متنوعة تجاه الصدمة:

- تبدي الكلى خثرات فيبرين في الكبد الكلوية وفي النهاية تسبب فشل أنبوبي حاد، والذي يؤدي إلى قلة كمية البول واضطراب توازن الشوارد.
- تخضع الرئتين إلى أذية سنخية منتشرة (صدمة الرئة).
- تبدي الأمعاء نخر نقص تروية مخاطية سطحية ونزف، ومع تطاول الأذية يمكن أن نشاهد تجرثم الدم.

الأمراض الجينية GENETIC DISORDERS

المواضيع المطروقة:

- الإجابة عن الأسئلة المتعلقة بالأمراض التي تشمل صبغي جسدي إضافي أو حذف صبغي
- توضيح وفهم أمراض مندل، الحالات الجسدية السائدة/الصاغرة، والمرتبطة بالصبغي x السائدة/الصاغرة
- حل المشاكل المتعلقة بطفرات تكرار ثلاثيات النيوكليوتيد
- شرح المعلومات المتعلقة بأمراض DNA المتقدرات والوراثة متعددة العوامل

الأمراض الحاوية صبغي جسدي إضافي Disorders Involving an Extra Autosome:

متلازمة داون Down syndrome (تثلث الصبغي 21).

أشيع الأنماط الصبغية هي 47, XX, +21. متلازمة داون هي أشيع الأمراض الصبغية. يزيد الخطر مع تقدم عمر الأم لتصل نسبة الحدوث إلى 1 لكل 25 مولود حي عند الإناث بعمر أكثر من 45 عاماً. الآلية الإمراضية تتضمن عدم الانفصال أثناء الانقسام المنصف (95%)، تبادل مواضع روبرتسونيان (4%)، أو الموزايبكية بسبب عدم الانفصال أثناء الانقسام خلال التكون الجنيني (1%).

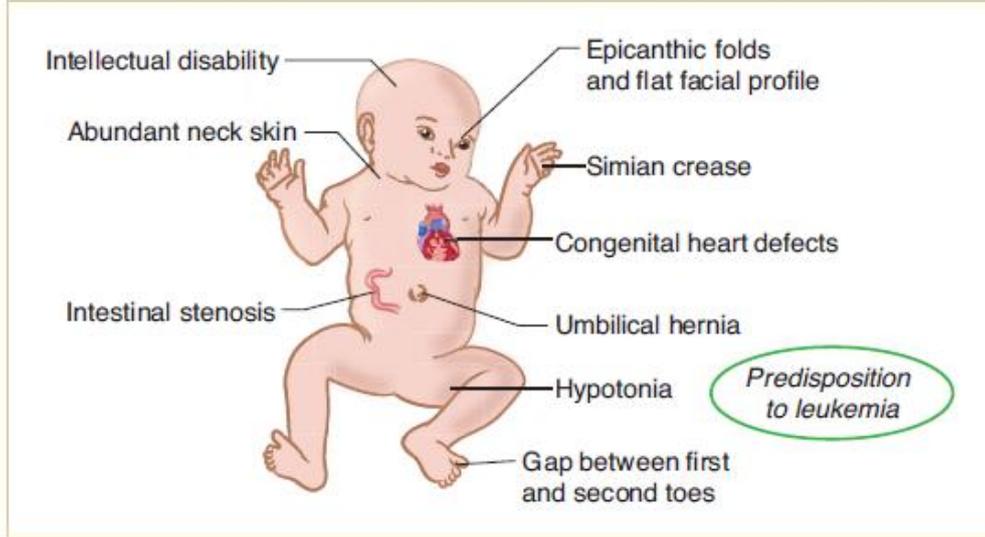
ملاحظة: تبادل المواضع لروبرتسونيان Robertsonian Translocation يعرف بأنه تبادل مواضع يشمل صبغيين طرفيي المركز مع نقطة انكسار تحدث بالقرب من القسيمة المركزية. ينتج عن ذلك صبغي كبير جداً وآخر صغير جداً والذي يفقد غالباً.

ملاحظة: الموزايبكية تعرف بأنها وجود جمهرتين أو أكثر من الخلايا ضمن نفس الشخص.

الموجودات السريرية يمكن أن تتضمن إعاقة ذهنية، مظاهر وجه منغولية (وجه مسطح، أنف منخفض الجسر، وثنيات فوق المآق)، بقع Brushfield (مظهر منقط للقرحية)، نقص التوتر العضلي، عنق قصير وعريض، الثنية الراحية (ثنية simian)، وعيوب قلبية خلقية. عيب الوسادة الشغافية، إذا وجد، يؤدي إلى تشكيل قناة أذينية بطينية (اتصال مشترك بين كل حجرات القلب الأربعة). المشاكل السريرية الأخرى التي يمكن أن تتطور تتضمن الرتق العفجي (علامة الفقاعة المزدوجة)، داء هيرشبرينغ، زيادة خطر الابيضاض اللمفاوي الحاد ALL (15-20 ضعف)، وداء ألزهايمر (فعالياً بعمر 40 سنة الكل يطور داء ألزهايمر).

الفحوص ما قبل الولادة تتضمن الفحوص المصلية للأم، الإيكو، بزل السائل الأمنيوسي، وأخذ عينة من الزغابات المشيمية.

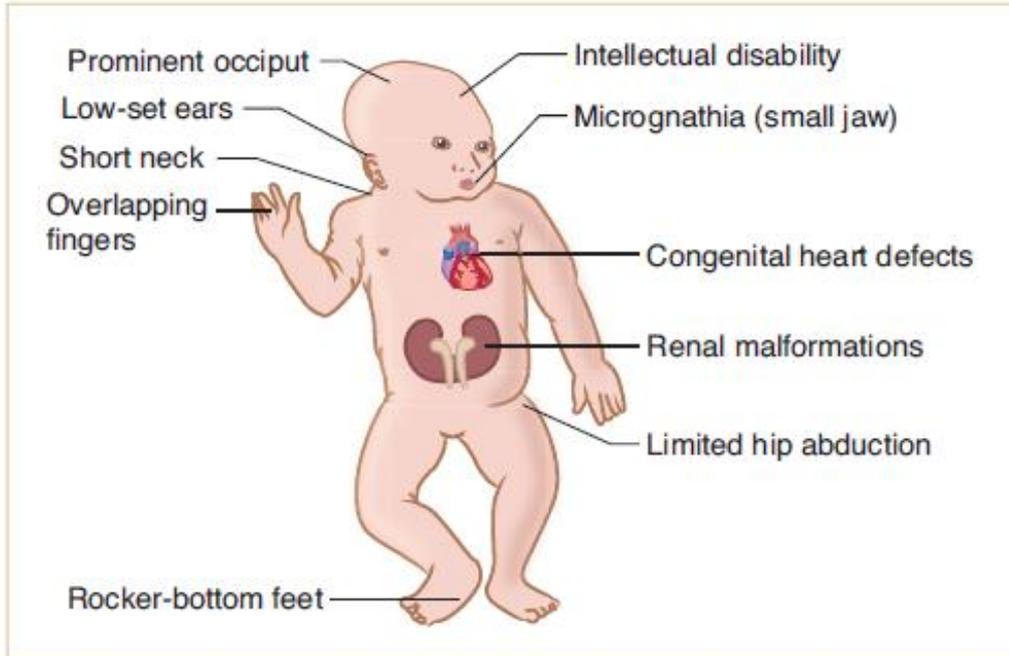
متوسط العمر المتوقع للحياة هو 47 عاماً.



شكل 6-1. متلازمة داون

متلازمة إدوارد (تثلث الصبغي 18) سببها عدم الانفصال. يزيد الخطر مع تقدم عمر الأم.

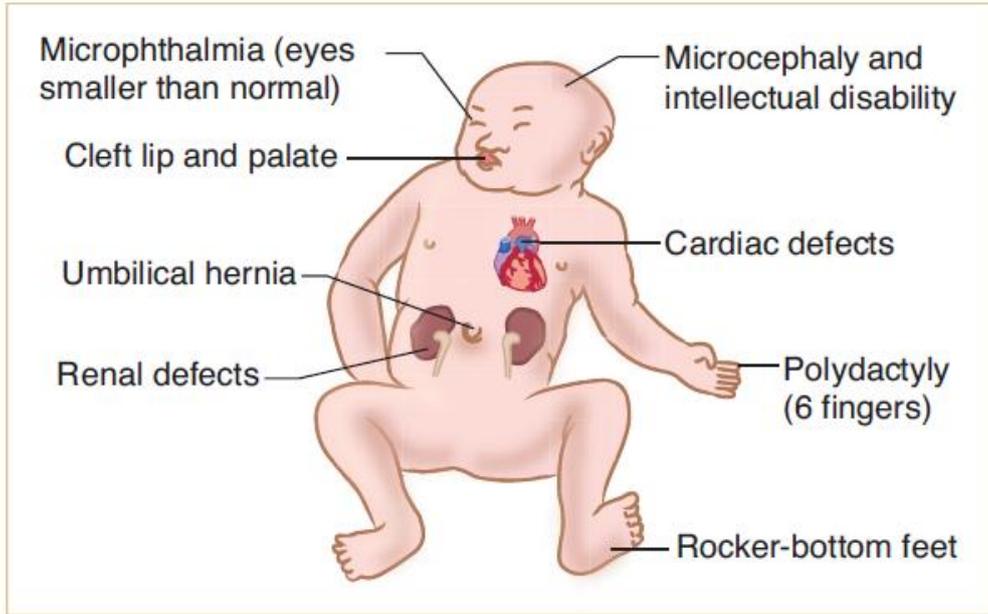
الموجودات السريرية يمكن أن تتضمن إعاقة ذهنية، أذان منخفضة التوضع وفك صغير، عيوب قلبية خلقية، أصابع مثنوية مترابطة، وقدم رוחاء مقوسة. يكون الإنذار سيء جداً بسبب التشوهات الخلقية الشديدة.



شكل 6-2. متلازمة إدوارد

متلازمة باتو (تثلث الصبغي 13) سببها عدم الانفصال. يزيد الخطر مع تقدم عمر الأم.

الموجودات السريرية يمكن أن تتضمن إعاقة ذهنية، شفة و/أو حنك مشقوق، عيوب قلبية، تشوهات كلوية، صغر الرأس، اندماج كامل الدماغ الأمامي، وتعدد أصابع. الإنذار السيء جداً هو بسبب التشوهات الخلقية الشديدة.



شكل 3-6. متلازمة باتو

الأمراض التي تشمل حذف صبغيات Disorders Involving Chromosomal Deletion:

متلازمة مواء القطاة **Cri du chat syndrome** هي بسبب حذف الذراع القصير للصبغي 5. الموجودات السريرية تتضمن بكاء مميز عالي الطبقة يشبه صوت القطاة، إعاقة ذهنية، أمراض قلبية خلقية، وصغر الرأس. **Microdeletions** تتضمن 13q14 (جينة الريتينوبلاستوما) و 11p13 (معدد WAGR [ورم ويلمس، غياب القرنية، تشوهات بولية تناسلية، وإعاقة ذهنية [كانت تدعى سابقاً تخلف عقلي]). هذه الحذوفات الدقيقة هي صغيرة جداً بحيث من الصعب اكتشافها بالتنميط الصبغي وتتطلب تقنيات جزيئية لاكتشافها.

الأمراض التي تشمل الصبغيات الجنسية Disorders Involving Sex Chromosomes:

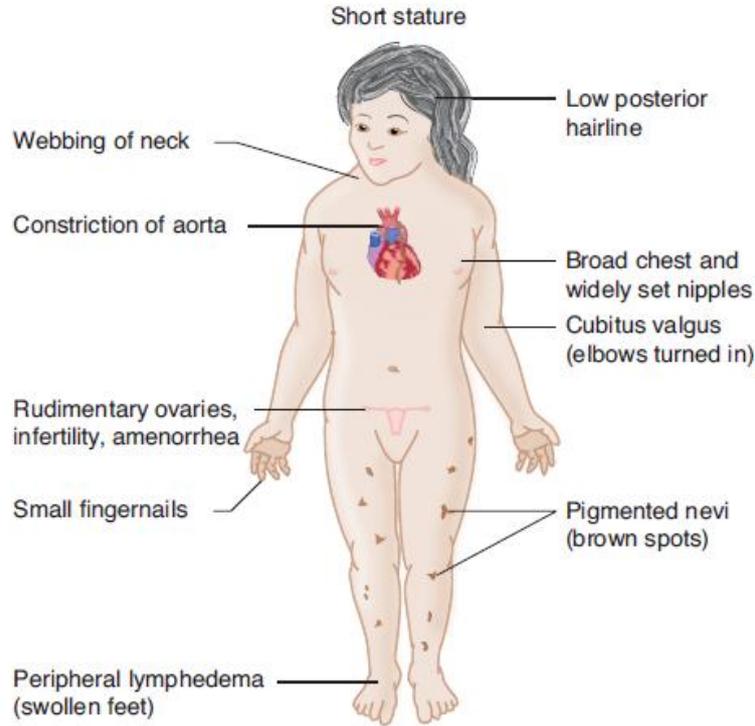
متلازمة كلاينفلتر **Klinefelter syndrome** سببها عدم الانفصال أثناء الانقسام المنصف وهي سبب شائع لنقص الخصوبة عند الذكور. أشيع الأنماط الصبغية هي 47,XXY. تبدي الدراسات المخبرية ارتفاع الـ FSH والـ LH مع انخفاض مستويات التستوستيرون. الموجودات السريرية تتضمن ضمور الخصى، العقم بسبب غياب النطاف، عادات جسدية طواشية، صوت عالي النغمة، توزع شعر أنثوي، وتثدي.

ملاحظة: إن وجود الصبغي Y يحدد النمط الذكري بسبب وجود جينة العامل المحدد للخصى (تدعى أيضاً المنطقة Y المحددة للجنس [SRY]) على الصبغي Y.

متلازمة تورنر **Turner syndrome** هي سبب شائع لنقص الخصوبة عند الإناث. أشيع الأنماط الصبغية هي 45,X. إن الصبغي X الثاني هو ضروري لتكون البيوض والتطور الطبيعي للمبيض. سريرياً، تفشل المريضة في تطوير الصفات الجنسية الثانوية ويكون لها قامة قصيرة مع مسافة متباعدة بين حلمتي الثديين. المظاهر الأخرى تتضمن عسر تكون الأضداد مع مبيض ضامرة شريطية، غياب طمث بدئي، وعقم.

المظاهر السريرية التي تشمل أعضاء الأجهزة الأخرى تتضمن الورم المائي الكيسي Hygroma والعنق المجنح، قصور الدرق، أمراض قلبية خلقية (تضيق برزخ الأبهر قبل القناة الشريانية والصمام الأبهر ثنائي

الشرف)، وموه الجنين. الإناث اللواتي لديهن موزاييكية 45,X/46,XX يكن تحت خطر تطور ورم أرومة الأفتاد وحدوث الحذوفات الدقيقة.



شكل 4-6. متلازمة تورنر

ملاحظة: في فرضية ليون لعدم تفعيل الصبغي X (Lyon's hypothesis of X-inactivation)، يكون فقط صبغي X واحد فعال جينياً. معظم (بالرغم من أنه ليس الجميع) الجينات على الصبغي X الآخر تكون غير فعالة

أمراض التطور الجنسي (DSD) Disorders of Sexual Development

تحديد الجنس يمكن أن يتم بالعديد من الطرائق والتي ليست بالضرورة مقبولة بشكل تام.

- **التميط الصبغي Karyotypic** (الجيني) للجنس يشير إلى أي الصبغيات الجنسية التي يملكها الشخص، إن وجود الصبغي Y ينتج عنه تطور الخصى.
- **الأفتاد Gonadal** الجنسية تشير إلى وجود نسيج المبايض أو الخصى.
- **القناة الجنسية Ductal sex** تشير إلى وجود مشتقات بالغة لقناة موليريان Mullerian (أنثى: أنبوب فالوب، الرحم، عنق الرحم، والجزء العلوي للمهبل) أو قناة وولف Wolffian (ذكر: البربخ، الأسهر، الحويصلات المنوية، والأقنية الدافقة).
- **النمط الشكلي Phenotypic** (التناسلي) الجنسي يشير إلى المظهر الخارجي للأعضاء التناسلية.

الأشخاص ذوي المرض المبيضي الخصوي (Ovotesticular disorder) يكون لديهم كل من نسيج مبيض وخصية، وهي حالة نادرة جداً. أشيع الأنماط الصبغية للمرض المبيضي الخصوي هي 46,XX. الأفتاد الجنسية يمكن أن تكون إما مبيض في جهة وخصية في جهة أخرى، أو مبيض خصوي Ovotests، حيث تكون الأفتاد تملك كل من نسيج مبيض ونسيج خصية. القناة الجنسية تكون غالباً مشتركة، والنمط الجنسي الشكلي يبدى أعضاء تناسلية مبهمة.

الصف 46,XX لأمراض التطور الجنسي (يملكون صفات الخنثة الكاذبة الأنثوية) يشمل الأشخاص ذوي أمراض تطور المبيض، زيادة الأندروجين، رتق المهبل، وانفتاح الكولون والمستقيم للخارج عبر جدار البطن. **صف 46,XY** (يملكون صفات الخنثة الكاذبة الذكرية) يشمل الأشخاص ذوي أمراض تطور الخصى، أمراض تصنيع الأندروجين، إحليل تحتاني شديد وانفتاح الكولون والمستقيم للخارج عبر جدار البطن.

أمراض مندل Mendelian Disorders:

أمراض مندل Mendelian disorders تتصف بطفرات في جينة مفردة. الأنماط الشائعة للطفرات تتضمن الطفرات النقطية والطفرات الهيكلية المحولة.

- **الطفرات النقطية Point mutations** تحدث باستبدال أساس نيوكليوتيد مفرد، مما ينتج عنه العديد من التأثيرات. شكل الطفرة النقطية المسمى الطفرة المتماثلة (الطفرة الصامتة) يحدث عندما استبدال الأساس ينتج عنه رامزة ترمز نفس الحمض الأميني. شكل الطفرة النقطية المسمى الطفرة الفاتئة يحدث عندما استبدال الأساس ينتج عنه رامزة جديدة وتغير الحمض الأميني. شكل الطفرة النقطية المسمى الطفرة غير الحاسية يحدث عندما استبدال الأساس ينتج عنه توقف الرامزة وبالتالي ينتج بروتين ميتور.
- **الطفرات الهيكلية المحولة Frameshift mutations** تحدث عند إدخال أو حذف أسس تؤدي إلى انحراف في قراءة هيكل الجينة.

تتغير التأثيرات المحتملة للطفرة بحسب موضعها. الطفرات الشاملة لمناطق ترميز الـ DNA يمكن أن تؤدي إلى تتالي حموض أمينية غير طبيعي، نقص إنتاج البروتين، بروتين ميتور أو مثني بشكل غير طبيعي، أو تغير أو فقدان وظائف البروتين. طفرات المناطق البادئة أو المعززة يمكن أن تتداخل مع عوامل النسخ، مؤدية إلى نقص في انتساخ الجينة.

إن نماذج وراثية الأمراض الجينية تبدي تنوع كبير، والنموذج الجيني للأمراض يمكن أن يصنف كجسدي سائد، جسدي صاغر، مرتبط بالصبغي X صاغر، مرتبط بالصبغي X سائد، طفرات تكرر الثلاثيات، بصمة المجين، المتقدرات، أو متعددة العوامل.

جدول 6-1. الأمراض الجسدية السائدة والصاغرة

جسدي سائد	جسدي صاغر	البداء
بدء متنوع (يمكن أن يتأخر حتى المراهقة)	بدء مبكر متماثل (الولدان/الطفولة)	
نفاذية غير كاملة مع تعبير متنوع	نفاذية كاملة	النفاذية
عادة بروتين بنيوي أو مستقبل	عادة بروتين أنزيمي	الطفرة
طفرة في مضاد واحد	طفرة في كلا المضادين alleles	المتطلب

الأمراض الجسدية الصاغرة Autosomal Recessive Disorders:

الداء الكيسي الليفي (CF) Cystic fibrosis هو أشيع الأمراض الجينية القاتلة في العرق القوقازي. إنه بسبب طفرة في بروتين قناة الكلوريد، جينة الداء الكيسي الليفي المنظمة للنقل عبر الغشائي (CFTR)، تتوضع هذه الجينة على الصبغي 7 وأشيع أذياتها تكون بحذف الحمض الأميني فينيل ألانين في الموضع 508 (ΔF508). بروتين قناة الكلوريد الناقص يؤدي إلى مخاط ثخين لزج غير طبيعي، والذي يسد أقبية إطراح الأعضاء.

ملاحظة: الداء الكيسي الليفي يبدو أنه يحطم قاعدتين من قواعد الجينات:

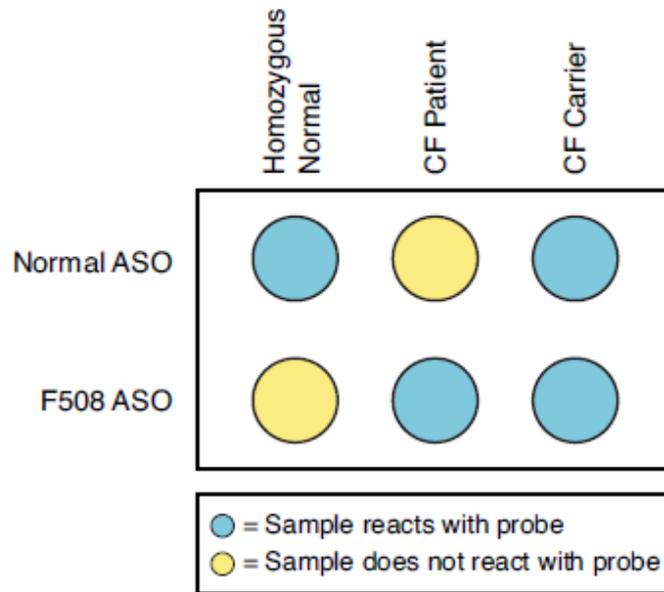
- الوراثة تكون جسدية صاغرة، بالرغم من أن البروتين المصاب هو بروتين ناقل.
- التظاهرات السريرية تتنوع بشكل كبير، وهذا مميز أكثر للأمراض الجسدية السائدة.

إن توزع المرض يعكس توزع الغدد العرقية المفرزة والغدد خارجية الإفراز.

- في الرنتنين، يمكن أن يسبب الداء الكيسي الليفي أخماج رئوية متكررة، التهاب قصبات مزمن، وتوسع قصبات.
- في البنكرياس، يمكن أن يسبب الداء الكيسي الليفي انسداد أفنية البنكرياس مما ينتج عنه ضمور وتليف، وقصور بنكرياس مؤدياً إلى سوء امتصاص الشحم، إسهال كريبه الرائحة، وعوز الفيتامينات المنحلة في الشحم.
- في الجهاز التناسلي الذكري، يمكن أن يترافق الداء الكيسي الليفي مع غياب أو الأسهر والبربخ، والذي يؤدي غالباً إلى عقم ذكري.
- في الكبد، انسداد القنيتات الصفراوية يمكن أن يؤدي إلى التشمع الصفراوي.
- في السبيل المعدي المعوي، المفرزات الكثيفة يمكن أن تسبب انسداد الأمعاء الدقيقة (الانسداد المعوي بالعقي (meconium ileus))

جسر إلى الكيمياء الحيوية: معظم حالات الداء الكيسي الليفي تنتج من حذف الفينيل ألانين في الموضع 508 ($\Delta F508$)، والذي يتداخل مع الانتشاء الجيد للبروتين وآليات ما بعد الانتساخ للجهة قليلة السكريد للسلاسل. إن بروتين قناة الكلوريد الغير طبيعي يتقوض من قبل معقد البروتيازوم في العصارة الخلوية أكثر من انتقاله إلى الغشاء الخلوي.

يمكن أن يثبت التشخيص باختبار العرق (ارتفاع كلور الصوديوم) أو مسبار الـ DNA. بسبب تحسن العلاجات، يعيش بعض المرضى حتى الأربعينات، لكن هذه الزيادة في فترة الحياة ترافقها زيادة في أمراض الكبد. يموت المرضى بسبب المرض الرئوي. أشيع 3 أخماج رئوية هي العقوديات المذهبة، المستدميات النزلية، والزائفة الزنجارية *P. aeruginosa*. الخيار العلاجي هو زرع الرنتنين. المرضى المخموجين بمعقد *Burkholderia cepacia* والذين خضعوا للزرع يكون إنذارهم سيء.



شكل 5-6. استعمال المسبار قليل النيوكليوتيد النوعي للمضاد (الأليل) ASO للداء الكيسي الليفي

بيلة فينيل كيتونية Phenylketonuria (PKU) هي بسبب عوز الفينيل ألانين هيدروكسيلاز، مما ينتج عنه مستويات سامة للفينيل ألانين وعوز التيروسين.

سريرياً، الأطفال المصابين يكونون طبيعيين عند الولادة ولكن، إذا لم يشخصوا ولم يعالجوا، يحدث لديهم أمراض تطور ذهني بعمر 6 أشهر. عوز التيروسين يسبب جلد وشعر فاتح اللون، كون الميلانين هو من مشتقات التيروسين. الأطفال المصابين يمكن أن يكون لديهم رائحة عرق وبول عفنة (بسبب التراكم الثانوي لمستقلبات الفينيل أسيتات).

جسر إلى الكيمياء الحيوية: الفينيل ألانين هيدروكسيلاز يحول الفينيل ألانين إلى تيروسين.

التحري عن بيلة فينيل كيتونية يتم عند الولادة. العلاج يكون بالنقيد بحمية عن الفينيل ألانين، بما فيها تجنب الأسبارتام المحلى الصناعي.

النوع الجيني، **فرط فينيل ألانين الدم السليم Benign hyperphenylalaninemia**، يكون عوز الأنزيم فيه جزئي مع ارتفاع خفيف في مستويات الفينيل ألانين والتي تكون غير كافية لتسبب إعاقة ذهنية.

في حالات قليلة، يسبب التشوه في تميم عامل التيترا هيدروبيوتيرين نوع لا يستجيب على التقيد بالحمية.

في حالات بيلة فينيل كيتونية عند الأم، التراكم عبر المشيمي للفينيل ألانين يمكن أن يسبب مشاكل في تطور الجنين. الوقاية من ذلك تتطلب تقيد الأم بالحمية.

بيلة الكيتونية Alkaptonuria (الصحاح Ochronosis) تحدث عند وجود عوز في حمض الهوموجينيتيسيك أو أكسيداز مما ينتج عنه تراكم للـ homogentisic acid. إن حمض الهوموجينيتيسيك له ولع بالأنسجة الضامة (خصوصاً الغضاريف)، فينتج عنه تلون أسود (كنتيجة لأكسدة حمض الهوموجينيتيسيك).

تتضمن المظاهر السريرية بول لونه مبدئياً شاحب أصفر لكنه يتحول إلى أسود حال نزوله، وغضاريف سوداء التلون، والتي تسبب تغير لون الأنف والأذنين. بيلة الكيتونية تؤهب أيضاً للبدء المبكر لالتهاب المفاصل التنكسي.

البهاق Albinism سببه عوز أنزيم التيروسيناز الضروري لإنتاج الميلانين. يبدي الأشخاص المصابين نقص صباغ الميلانين في الجلد، الأخرجة الشعرية، والعينين (بهاق عيني جلدي)، وينتج عنه زيادة خطر السرطانات شائكة الخلايا وقاعدية الخلايا.

أدواء خزن الغليكوجين Glycogen storage diseases هي مجموعة من أمراض نادرة تشترك بعوز أحد الأنزيمات الضرورية لاستقلاب الغليكوجين، والذي ينتج عنه تراكم الغليكوجين في الكبد، القلب، والعضلات الهيكلية.

- **النمط الأول Type I (داء فون جيرك von Gierke disease)** هو بسبب عوز الغلوكوز-6-فوسفاتاز، ويتصف سريرياً بضخامة كبد ونقص سكر الدم.
- **النمط الثاني Type II (داء بومبي Pompe disease)** هو بسبب عوز ألفا-1،4-غلوكوزيداز في الجسيمات الحالة (حمض المالتاز)، ويتصف سريرياً بضخامة الكبد، نقص توتر العضلات الهيكلية، ضخامة القلب، والموت بسبب قصور القلب بعمر سنتين.
- **النمط الخامس Type V (متلازمة ماك أردل McArdle syndrome)** هي بسبب عوز الغليكوجين فوسفوريلاز في العضلات، وتتصف سريرياً بنقلصات عضلية مؤلمة محرضة بالجهد.

ملاحظة: أدواء خزن الجسيمات الحالة Lysosomal storage diseases

تعرف كعوز في أنزيم الجسيمات الحالة (حمض الهيدرولاز)، والذي يؤدي إلى تراكم ركائز معقدة ضمن الجسيمات الحالة مسببة ضخامة الخلية والتي تصبح غير وظيفية.

- تاي ساكس Tay-Sachs
- نيمان بيك Niemann-Pick

- غوشر Gaucher
- عديدات السكريد المخاطية Mucopolysaccharidosis
- فابري Fabry
- حثل الكريات البيض متبدل اللون Metachromatic leukodystrophy

داء تاي ساكس Tay-Sachs disease هو بسبب عوز Hexosaminidase A (بسبب طفرة جينة الـ HEXA على الصبغي 15)، والتي تؤدي إلى تراكم الغانغليوزيد GM2 في الجسيمات الحالة للجلمة العصبية المركزية وشبكية العين. داء تاي ساكس شائع لدى يهود أشكنازي (نسبة الحملة 1 من 30).

توزع المرض يشمل الشبكية (بقعة الكرز الأحمر بسبب اشتداد اللطخة) والجلمة العصبية المركزية (عصبونات متوسعة ذات هيولى فجوية). يكون الأطفال المصابين طبيعيين عند الولادة، لكن بعمر الـ 6 أشهر تبدأ الأعراض (تدهور ذهني مترقي وعدم تطابق حركي) والتي تتطور حتى الموت بعمر 2-3 سنوات. **المجهري الإلكتروني** يبدي جسيمات حالة متوسعة ذات أغشية زوبعية، يمكن أن يتم التشخيص أيضاً بتقييم الأنزيمات ومسبار الـ DNA.

جدول 6-2. أدواء خزن الجسيمات الحالة

المادة المتراكمة	الأنزيم الناقص	المرض
GM2 ganglioside	Hexosaminidase A	Tay-Sachs disease
Sphingomyelin	Sphingomyelinase	Niemann-Pick disease types A and B
Glucocerebroside	Glucocerebrosidase	Gaucher disease
Ceramide trihexoside	α -galactosidase A	Fabry disease
Sulfatide	Arylsulfatase A	Metachromatic leukodystrophy
Dermatan sulfate Heparan sulfate	α -L-iduronidase	Hurler syndrome
Dermatan sulfate Heparan sulfate	L-iduronate sulfatase	Hunter syndrome

داء نيمان بيك Niemann-Pick disease هو بسبب عوز Sphingomyelinase، والذي يؤدي إلى تراكم السفينغوميالين ضمن الجسيمات الحالة للجلمة العصبية المركزية والجهاز الشبكي البطاني (وحيدات النوى والبالعات المتوضعة في النسيج الضام الشبكي). داء نيمان بيك هو شائع لدى يهود أشكنازي (لكن ليس مثل داء تاي ساكس).

إن توزع المرض يعتمد على شكل المرض، لكنه يمكن أن يشمل الشبكية (بقعة الكرز الأحمر، ليست مثل تلك التي لداء تاي ساكس)، الجلمة العصبية المركزية (عصبونات متوسعة ذات هيولى رغوية فجوية، لكن ليست مثل تلك التي لداء تاي ساكس)، والجهاز الشبكي البطاني (ضخامة كبد وطحال، اعتلال عقد لمفاوية، وإصابة نقي العظم، لاحظ الفرق عن داء تاي ساكس).

في داء نيمان بيك **نمط A و B**، يوجد هناك طفرة تصيب الأنزيم الذي يستقلب الليبيدات، فتحدث ضخامة أعضاء، ومع النمط A يوجد هناك أذية عصبية شديدة. في **النمط C**-أشيع الأنماط- يوجد عيب في نقل الكولسترول والذي يسبب رنج، رتة (عسر تلفظ)، وصعوبة في التعلم. كل الأشكال قاتلة، عادة قبل سن البلوغ.

ملاحظة: "أجسام زيبيرا Zebra bodies" هي اندخالات متمركزة صفيحية تشاهد في الهيولى بالمجهري الإلكتروني. بالرغم من أنها توجد في داء نيمان بيك، إلا أنها توجد أيضاً في الأدوية الأخرى بما فيها داء فابري ومتلازمة هورلر.

داء غوشر **Gaucher disease** هو أكثر أدواء خزن الجسيمات الحالة شيوعاً. عوز الـ Glucocerebrosidase يؤدي إلى تراكم الغلوكوسيريبروزيد، بشكل رئيسي في الجسيمات الحالة للجهاز الشبكي البطني (وحدات النوى والبالعات المتوضعة في النسيج الضام الشبكي).

يشكل **النمط الأول Type I** 99% من الحالات ويتظاهر عند المراهقين بضخامة كبد وطحال، نقص الصفائح/نقص شامل للكريات بشكل ثانوي لفرط الطحالية، اعتلال عقد لمفاوية، وإصابة نقي العظم والتي يمكن أن تؤدي إلى ألم عظمي، تشوهات، وكسور. تحدث تظاهرات الجملة العصبية المركزية في **النمطين الثاني والثالث types II and III**.

خلايا غوشر Gaucher cells المميزة هي بالعات ضخمة ذات هيولى ليفية (نسيج يشبه الورق). التشخيص يمكن أن يتم بالتقييم الكيميائي الحيوي لفعالية أنزيم غلوكوسيريبروزيداز.

داء عديدات السكريد المخاطية **Mucopolysaccharidosis (MPS)** هي مجموعة من أدواء خزن الجسيمات الحالة تنصف بعوز أنزيمات الجسيمات الحالة المطلوبة لتقويض عديدات السكريد المخاطية (الجليكوز أمينوغليكانات).

المظاهر السريرية تتضمن صعوبة في التعلم، قرنية غيمية، ضخامة كبد وطحال، تشوهات هيكلية ومظاهر وجه خشنة، تشوهات مفصلية، وآفات قلبية. **MPS I** (متلازمة هورلر) هي الشكل الشديد وتكون بسبب عوز α -L-iduronidase. **MPS II** (متلازمة هنتز) هي الشكل الأخف، إنها تبدي وراثية صاغرة مرتبطة بالصبغي X وتكون بسبب عوز L-iduronate sulfatase.

الأمراض الجسدية السائدة Autosomal Dominant Disorders:

فرط كولسترول الدم العائلي Familial hypercholesterolemia هو أكثر الأمراض الوراثية شيوعاً (نسبة الحدوث 1 من كل 500) وهو بسبب طفرة في جينة مستقبل الليبوبروتين منخفض الكثافة (LDLR) على الصبغي 19. الطفرات في مستقبلات الـ LDL تسبب زيادة مستويات كولسترول الدوران، فقدان التثبيط الراجع لمتهم أنزيم HMG A reductase (HMG-CoA)، وزيادة بلعمة الـ LDL من قبل البالعات. هناك خمسة أصناف رئيسية للطفرات.

- **الصنف الأول Class I:** لا يوجد تصنيع لمستقبلات الـ LDL
- **الصنف الثاني Class II:** عيب في النقل إلى خارج الشبكة الهيولية البطنانية
- **الصنف الثالث Class III:** عيب في الارتباط بمستقبلات الـ LDL
- **الصنف الرابع Class IV:** عيب في القدرة على تثبيت الارتباط بالـ LDL
- **الصنف الخامس Class V:** عيب في إعادة تدوير مستقبلات الـ LDL

المظاهر السريرية تتضمن ارتفاع كولسترول المصل (متغاييري الزيجية يكون لديهم ارتفاع من 2-3 مرات المستوى الطبيعي ومتماثلي الزيجية يكون لديهم ارتفاع من 5-6 مرات المستوى الطبيعي)، صفرومات جلدية (تجمع بالعات غنية بالليبيد)، لويحات صفراء حول العينين وتصلب عصيدي باكراً (متماثلي الزيجية غالباً) يطورون احتشاءات قلبية في أواخر العقد الثاني وفي العشرينات من العمر).

جسر إلى الكيمياء الحيوية: HMG-CoA reductase هو أنزيم محدد لنسبة تصنيع الكولسترول. بشكل طبيعي، يكبت الكولسترول تعبير جينة الـ HMG-CoA reductase (تغذية راجعة سلبية).

متلازمة **مارفان Marfan syndrome** هي بسبب طفرة في جينة **الفبيريلين Fibrillin (FBN1)** على الصبغي 15q21. الفبيريلين هو غليكوبروتين يعمل كسقالة ارتباط للألياف المرنة.

المظاهر السريرية تتضمن تغيرات هيكلية (طول القامة، بنية نحيفة مع أطراف طويلة، مفاصل مفرطة الانبساط، صدر مجوف [قص منحصر باتجاه الداخل]، وصدر منح [ثدي الحمام]) وتبدلات في العين (عدسة منتبذة، تتصف بخلع جزئي ثنائي الجانب للعدسة). الجهاز القلبي الوعائي يكون أيضاً حساس بشكل خاص، إنه يمكن أن يبدي تنكس متوسطي كيسي للطبقة المتوسطة للشرايين المرنة مع فقدان الألياف المرنة والخلايا العضلية الملساء مع زيادة خطر تسلخ أم الدم الأبهرية (سبب رئيسي للموت)، توسع حلقة الأبهر تميل لأن تسبب قصور الصمام الأبهر، و/أو انسداد الصمام التاجي.

متلازمة إهلر دانلوس Ehlers-Danlos syndrome (EDS) هي مجموعة من أمراض النسيج الضام الوراثية والتي تشترك بعيب في بنية أو تصنيع الكولاجين. سريريًا، يسبب المرض جلد مفرط البسط والذي يرتض بسهولة ومفاصل مفرطة الانبساط بسبب التأثيرات الثانوية على المفاصل والأربطة المجاورة.

يوجد هناك عدة أنواع ذات طرائق مختلفة من الوراثة.

- **متلازمة إهلر دانلوس الحديبية الجنفية Kyphoscoliotic EDS**: شكل جسدي صاغر
- **متلازمة إهلر دانلوس النموذج الوعائي Vascular variant EDS**: شكل جسدي سائد والذي يسبب تمزق الأوعية وجدر الأمعاء.
- **متلازمة إهلر دانلوس الكلاسيكية Classic EDS**: شكل جسدي سائد والتي تسبب عيب في الكولاجين نمط ٧، يكون للمرضى متوسط عمر طبيعي.

ملاحظة: أمراض التصنيع الحيوي للكولاجين تتضمن البثع (الإسقربوط)، تكون العظم الناقص، متلازمة إهلر دانلوس، متلازمة ألبرت، وداء مينكيز.

الورام الليفي العصبي Neurofibromatosis

الورام الليفي العصبي النمط الأول Type 1 (داء فون ريكلنغهاوزن **von Recklinghausen disease**) (90% من الحالات) نسبة حدوثه 1 لكل 3000. الحالة تكون بسبب طفرة في الجينة المثبطة الورمية NF1 المتوضعة على الصبغي 17 (17q11.2). ناتج الجينة الطبيعية (neurofibromin) يثبط البروتين الورمي ras على الذراع القصير للصبغي 21 (p21).

- يتصف الأشخاص المصابين بأورام ليفية عصبية متعددة وأورام سليمة للأعصاب المحيطة والتي غالباً ما تكون متعددة ويمكن أن تكون مشوهة. النموذج الضفيري للأورام الليفية العصبية يعتبر مشخصاً.
- بشكل نادر (3%)، يمكن أن يحدث تحول خبيث للورم الليفي العصبي.
- المظاهر السريرية الأخرى تتضمن آفات جلدية مصطبغة (6 أو أكثر "بقع القهوة بحليب" والتي تكون لويحات بنية فاتحة تتوضع عادة فوق الأعصاب)، أورام عابية مصطبغة للقزحية (عقيدات Lisch)، وزيادة خطر الأورام السحائية وورم القواتم (Pheochromocytoma)، وهو ورم كظري يحدث أيضاً مع داء فون هيل ليندو ومتلازمة الأورام الغدية الصماوية المتعددة MEN 2.

الورام الليفي العصبي النمط الأول Type 2 (السمعي ثنائي الجانب **bilateral acoustic**) (10% من الحالات) نسبة حدوثه 1 لكل 45000.

- يوجد هناك جينة مثبط ورمي طافرة NF-2 (22q12.2) على الصبغي 22.
- نواتج الجينة الطبيعية (merlin) هي منظم حاسم في التثبيط المعتمد على التماس للتكاثر.
- المظاهر السريرية تتضمن ورم خلايا شوان للعصب الدهليزي (أورام عصبية سمعية)، ويزيد خطر الورم السحائي وورم البطانة العصبية.



شكل 6-6. أورام عصبية متعددة تحت جلدية للورام الليفي العصبي

داء فون هيبيل ليندو **von Hippel-Lindau disease** هو بسبب طفرة الجينة المثبطة الورمية VHL على الذراع القصير للصبغي 3 (3p26-p25). العمل الرئيسي لنتاج الجينة الطبيعية هو ملاحقة البروتينات وربطها بالـ ubiquitin من أجل تقويضها (مثل نقص الأكسجة المحرض للعامل 1a [عامل انتساخ يحرض تعبير عوامل النمو الوعائي]).

المظاهر السريرية يمكن أن تشمل ورم الأرومة الوعائية للشبكية (ورم فون هيبيل ليندو)، أورام الأرومة الوعائية للمخيخ، جذع الدماغ، والحبل الشوكي (ورم ليندو)، أكياس الكبد، البنكرياس، والكلى، وسرطانات الخلية الكلوية ثنائية الجانب المتعددة.

الحالات الصاغرة المرتبطة بالصبغي X: X-Linked Recessive Conditions

في الحالات الصاغرة المرتبطة بالصبغي X، الذكور مع جينة صاغرة طافرة على الصبغي X يكون لديهم الحالة، بينما بنات الذكر المصاب يكن جميعهن حاملات بالضرورة، وفي العديد من الحالات غير عرضيات.

- أولاد الذكر المصاب لا يحملون الطفرة.
- بنات الإناث الحاملات يمكن أن يكن إما طبيعيات أو حاملات.
- أولاد الإناث الحاملات يمكن أن يكونوا مصابين أو طبيعيين (بسبب أن الذكور هم ذو نصف لاقحة بالنسبة للصبغي X).

متلازمة ليش نيهان **Lesch-Nyhan syndrome** تنتج من عوز Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT)، والذي يضعف إنقاذ بورينات الهيبوكسنتين والغوانين. المظاهر السريرية تتضمن صعوبة في التعلم، فرط حمض البول في الدم، وبتر ذاتي (أكل الذات).

التأثت الخصوي **Testicular feminization** هو عدم حساسية للأندروجين والذي يسبب فشل الترجل الطبيعي للأعضاء التناسلية الخارجية عند الذكور مع صيغة صبغية XY.

في غياب الغلوبولينات المناعية لبروتون Bruton agammaglobulinemia، عوز بروتون تيروزين كيناز (Btk) على الشريط Xq21.3 يسبب فشل تام في إنتاج الغلوبولينات المناعية يتصف سريرياً بغياب تام للأضداد في المصل وأخماج جرثومية متكررة.

في داء مينكيز Menkes disease، طفرة جينة الـ ATP7A تضعف توزع النحاس. يبدي الولدان فشل في النمو، ويحدث الموت في العقد الأول.

الحالات السائدة المرتبطة بالصبغي X: X-Linked Dominant Conditions

الحالات السائدة المرتبطة بالصبغي X هي مشابهة للحالات الصاغرة المرتبطة بالصبغي X، لكن كلاً من الذكور والإناث يصابون بالمرض. مثال متلازمة ألبرت، والتي هي التهاب كبد وكلية وراثي مع صمم عصبي. متلازمة ألبرت يمكن أن تورث أيضاً بطرق أخرى.

طفرات تكرار الثلاثيات Triple Repeat Mutations:

متلازمة الصبغي X الهش Fragile X syndrome هي بسبب طفرات تكرار ثلاثيات النيوكليوتيد، وهكذا فإن سلسلة النيوكليوتيد CGG تتكرر مئات إلى آلاف المرات. تحدث الطفرة في جينة FMR-1 (التراجع العقلي-1 للصبغي X الهش) الموجودة على الصبغي X (Xq27.3)، ويتصرف المرض كالأعراض المرتبطة بالصبغي X السائدة والتي تسبب إعاقة ذهنية في كل الذكور المصابين و 50% من الإناث الحاملات. النمط الشكلي المميز يتضمن وجه متطاوّل مع فك كبير، آذان كبيرة منقلبة، وخصى كبيرة. يمكن أن تشخص الحالة بتحليل مسبار الـ DNA.

داء هنتنغتون Huntington disease هو بسبب طفرة تكرار الثلاثية (CAG) لجينة الـ HTT والتي تنتج بروتين غير طبيعي (هنتنغتين)، والذي هو سام للأعصاب ويسبب ضمور النواة المذنبة. داء هنتنغتون يتصف ببدء مبكر (متوسط العمر 20-50 سنة) لنسيان مترقي مع حركات رقصية الشكل.

ملاحظة: أشيع الأسباب الوراثية لأمراض التطور الذهني:

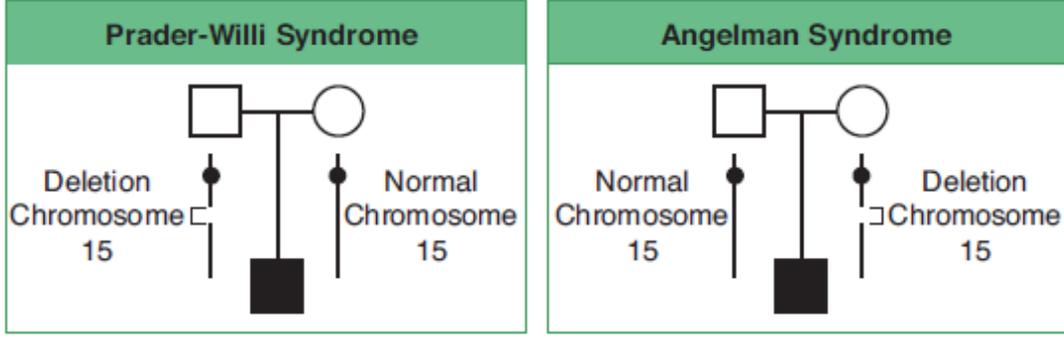
- متلازمة داون
- متلازمة الصبغي X الهش

ملاحظة: توسع تكرار الثلاثيات يمكن أن يحدث في منطقة الترميز (هنتنغتون والضمور العضلي البصلي الشوكي) أو في المناطق غير المترجمة من الجينة (الصبغي X الهش والحثل التأتري).

بصمة المجين Genomic Imprinting:

بصمة المجين Genomic imprinting تشير إلى اختلاف تعبير الجينات اعتماداً على منشأ الصبغيات الموروثة من الأم أو من الأب.

- في متلازمة برادر ويلي Prader-Willi syndrome، حذف دقيق على الصبغي 15 الأبوي {del(15)(q11;q13)} يسبب إعاقة ذهنية، سمنة، نقص تصنع الأقداد، ونقص التوتر العضلي.
- في متلازمة أنجيلمان Angelman syndrome، حذف دقيق على الصبغي 15 الأموي {del(15)(q11;q13)} يسبب إعاقة ذهنية، صرع، رنح، وضحك غير مناسب.



شكل 6-7. بصمة المجين

وراثة الحذف على الصبغي 15 من الذكر تنتج متلازمة برادر ويلي، بينما وراثة نفس الحذف من الأنثى تنتج متلازمة أنجيلمان.

أمراض DNA المتقدرات Mitochondrial DNA Disorders:

DNA المتقدرات يرمز أنزيمات الفسفرة التأكسدية للمتقدرات، الوراثة تكون فقط من الأم إلى الطفل، لأنه فقط البويضة تشكل متقدرات البويضة الملقحة. الأمثلة تتضمن:

- اعتلال العصب البصري الوراثي لليبر **Leber hereditary optic neuropathy** يسبب فقدان خلايا الشبكية، والتي تؤدي إلى فقدان رؤية مركزي.
- الصرع الرمعي العضلي مع الألياف الحمراء الممزقة **Myoclonic epilepsy with ragged red fibers (MERRF)** هو مرض متقدرات يتصف بصرع، رنج، اعتلال عصبي محيطي وضياع مترقي في القدرة المعرفية. يمكن أن يتطور أيضاً فقدان السمع الحسي العصبي وسوء الوظيفة العينية. يكون لدى المرضى قامة قصيرة واعتلال عضلة قلبية. بخزعة العضلات، تشاهد ألياف حمراء ممزقة بتلوين تريكروم غوموري وذلك بسبب تراكم المتقدرات.

الوراثة متعددة العوامل Multifactorial Inheritance:

الوراثة متعددة العوامل **Multifactorial inheritance** تشير إلى مرض سببه اتحاد عدة طفرات جينية صغيرة وعوامل بيئية. الأمثلة تتضمن تشوهات الأنبوب العصبي المفتوح والنمط 2 للداء السكري.

المرضيات المناعية IMMUNOPATHOLOGY

المواضيع المطروقة:

- شرح المعلومات المتعلقة بارتكاسات فرط الحساسية والأمراض المناعية الذاتية
- الإجابة عن الأسئلة المتعلقة بمتلازمات عوز المناعة البدئية والثانوية
- إيضاح وفهم الإيدز
- الإجابة عن الأسئلة المتعلقة بمناعة رفض الأعضاء

ارتكاسات فرط الحساسية Hypersensitivity Reactions:

ارتكاسات فرط الحساسية نمط 1 (الأنية) Type I (immediate) hypersensitivity (النموذج التأقي Anaphylactic type) وهي تتصف بتحرير الوسائط الكيميائية من الخلايا البدئية والأساسات وذلك اعتماداً على الضد IgE. يحدث ارتباط متصلب للـ IgE مع المستضد ومع مستقبلات FC الموجودة على سطح الخلايا البدئية والأساسات فتسبب إزالة التحبب. هذا الارتباط يحرض تحرير الوسائط الكيميائية التي تتضمن الهيستامين والهيبارين، عامل جذب الحمضات، اللوكوتريين B4 وعامل جذب العدلات، والبروستاغلاندين D4، عامل تفعيل الصفائح (PAF)، واللوكوتريينات C4 و D4. إن تسرب الحمضات يضحم ويزيد مدة الارتكاس. التأثيرات يمكن أن تكون جهازية (التأق، كمثال على ذلك قرصة النحلة أو الأدوية) أو موضعية (الأرج الطعامي، التأتب، والربو).

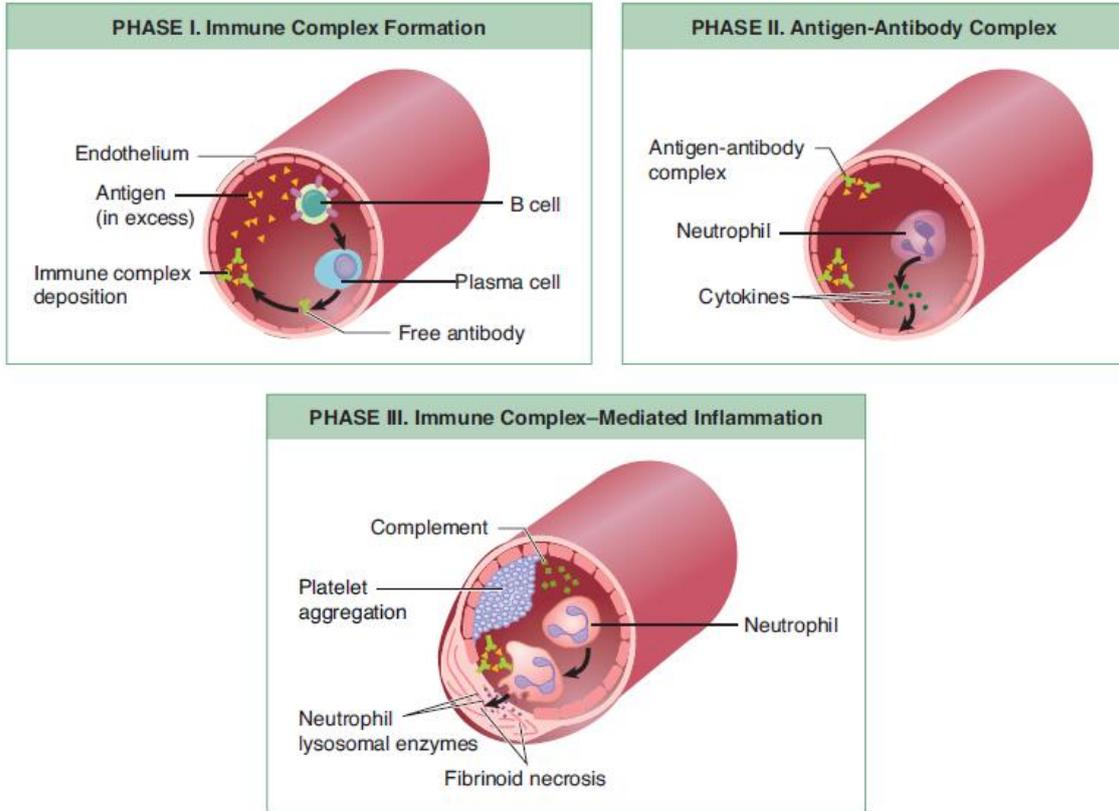
ارتكاسات فرط الحساسية نمط 2 (المعتمدة على الأضداد) Type II hypersensitivity reactions (antibody-mediated) يعتمد على الأضداد IgG أو IgM الموجهة ضد نسيج أو خلايا هدفية معينة. الارتكاسات يمكن أن تأخذ عدة أشكال.

- في الانسمام الخلوي المعتمد على المتممة، تثبيت المتممة يؤدي إلى الانحلال التناضحي أو طهي الخلايا المغطاة بالأضداد، الأمثلة تتضمن فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي، ارتكاسات نقل الدم، وأرام الحمر الجنيني.
- في الانسمام الخلوي المعتمد على الأضداد والمتواسط بالخلايا (ADCC)، يحدث قتل الخلية السمي للخلايا المغطاة بالأضداد، مثال فقر الدم الوبيل. الأضداد المضادة للمستقبلات يمكن أن تفعل أو تتداخل مع المستقبلات، الأمثلة تتضمن داء غريف والوهن العضلي الوخيم.

ارتكاسات فرط الحساسية نمط 3 (داء المعقدات المناعية) Type III hypersensitivity reactions (immune complex disease) يتصف بتشكيل معقدات مناعية ضد-مستضد موضعية أو في الدوران، والتي تتوضع في الأنسجة مؤدية إلى الالتهاب وأذية النسيج. الأمثلة تتضمن داء المصل، الذئبة الحمامية الجهازية (SLE)، والتهاب الكبد والكلية.

ارتكاسات فرط الحساسية نمط 4 (النمط المعتمد على الخلايا) Type IV hypersensitivity reactions (cell-mediated type) تعتمد على اللمفاويات التائية المتحسسة. في النموذج المتأخر لارتكاسات فرط الحساسية، تتشكل حبيومات اعتماداً على اللمفاويات التائية CD4+ TH1، الأمثلة تتضمن اختبار ارتكاس السلين الجلدي PPD والتدرن.

في فرط الحساسية السام للخلايا المعتمد على الخلايا التائية، تخرب للمفاويات التائية CD8+ الخلايا الحاوية على المستضد، الأمثلة تتضمن الداء السكري نمط 1، الخلايا المخموجة بالفيروسات، الارتكاس المناعي للمستضدات المرافقة للورم، ورفض الطعم.



شكل 7-1. ارتكاس فرط الحساسية نمط III

الأمراض المناعية الذاتية Autoimmune Diseases:

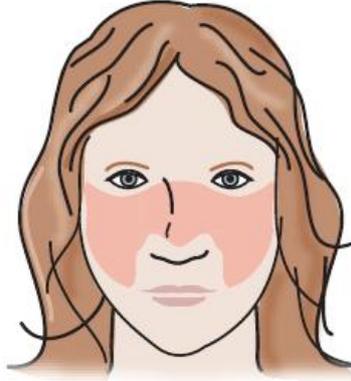
الذئبة الحمامية الجهازية Systemic lupus erythematosus (SLE) هي مرض مناعي ذاتي جهازي مزمن يتصف بفقدان تحمل الذات وإنتاج أضداد مناعية ذاتية. تصاب الإناث أكثر من الذكور (نسبة الإناث إلى الذكور = 1/9)، ذروة الحدوث تكون بعمر 20-45 سنة، والأمريكان الأفارقة الأصل يصابون بشكل أكثر تواتراً من القوقازيين. آلية الأذية في الذئبة هي مزيج من ارتكاسات فرط الحساسية نمط II ونمط III.

ملاحظة: يمكن أن تنتج أضداد مناعية ذاتية متعددة وتوجه بشكل شائع ضد مستضدات النوى (DNA، هيستونات، بروتينات RNA نووية غير هيستونية) وخلايا الدم.

- الأضداد المناعية الذاتية Autoantibodies الهامة والتي يمكن أن تكشف في مصل مريض الذئبة تتضمن الأضداد المضادة للنوى (ANA) (أكثر من 95%)، anti-dsDNA (40-60%)، anti-Sm (20-30%)، أضداد مضادة للهيستون، بروتينات RNA نووية غير هيستونية، وخلايا الدم.

مقاربة سريرية: الأضداد المضادة للهيستون Antihistone antibodies: هيدرازين، إيزونيازيد، وبروكايناميد يمكن أن تسبب متلازمة تشبه الذئبة مع أضداد مضادة للهيستون

- الذئبة الحمامية الجهازية يمكن أن تصيب العديد من أعضاء الأجهزة.
 - التظاهرات الدموية (ارتكاس فرط حساسية نمط II) يمكن أن تشمل فقر الدم الانحلالي، نقص الصفائح، نقص العدلات، ونقص اللبغويات.
 - التظاهرات الهيكلية تشمل التهاب مفاصل يتميز باعتلال مفصلي متعدد والتهاب غشاء زليل بدون تشوه المفصل (ارتكاس فرط حساسية نمط III).
 - التظاهرات الجلدية (ارتكاس فرط حساسية نمط III) يمكن أن تشمل طفح وجني (طفح الفراشة)، طفح حطاطي بقعي، وتقرحات وتشكل فقاعات.
 - السطوح المصلية يمكن أيضاً أن تتأثر، وينتج عنها التهاب تامور، التهاب جنب، أو انصباب جنب (ارتكاس فرط حساسية نمط III).
 - تظاهرات الجهاز العصبي المركزي تتضمن أعراض عصبية موضعية، صرع، وذهان (ارتكاس فرط حساسية نمط III).
 - التظاهرات القلبية تشمل التهاب الشغاف لـ Libman-Sacks (التهاب شغاف ثلوي غير جرثومي) (ارتكاس فرط حساسية نمط III).



طفح الفراشة Butterfly Rash

- التظاهرات الكلوية تعتبر ذات أهمية خاصة (ارتكاس فرط حساسية نمط III) وتصنف من قبل جمعية علم الأمراض البولية/الكلوية كالتالي:
 - **الصف الأول Class I:** التهاب كلية ذئبي ميزانشيمي خفيف
 - **الصف الثاني Class II:** التهاب كلية ذئبي ميزانشيمي تكاثري
 - **الصف الثالث Class III:** التهاب كلية ذئبي بؤري (أقل من 50%)
 - **الصف الرابع Class IV:** التهاب كلية ذئبي منتشر (أكثر من 50%)
 - **الصف الخامس Class V:** التهاب كلية ذئبي غشائي
 - **الصف السادس Class VI:** التهاب كلية ذئبي مصلب متقدم
- تعالج الذئبة بالستيروئيدات والعوامل المثبطة للمناعة. إنها تميل لأن تأخذ سير مزمن غير متوقع مع نوبات هجوع ونكس. نسبة البقاء لعشر سنوات 85%، ويكون الموت غالباً بسبب الفشل أو الإنتانات الكلوية.

متلازمة جوغرن Sjögren syndrome (متلازمة الجفاف) هي مرض مناعي ذاتي يتصف بتخرب الغدد اللعابية والدمعية، ينتج عنه عدم القدرة على إنتاج اللعاب والدمع. تصاب الإناث بشكل أكثر من الذكور، عمر الإصابة النموذجي 30-50 سنة.

التظاهرات السريرية تتضمن التهاب القرنية والملتحمة الجاف (العيون الجافة) وقرحات القرنية، جفاف الفم (Xerostomia)، ومتلازمة ميكوليكز (تضخم الغدد اللعابية والدمعية). متلازمة جوغر غالباً تترافق مع التهاب المفاصل الرثياني وأمراض مناعية ذاتية أخرى. الأضداد المناعية الذاتية المميزة هي الأضداد المضادة للريبونوكليوبروتين SS-A (Ro) و SS-B (La). يوجد هناك زيادة في خطر تطور لمفوما لا هودجكن.

مقاربة سريرية: الأضداد anti-Ro (SS-A) عند الأم لها دور كبير في إمرضية الحصار القلبي التام الخلقي.

تصلب الجلد Scleroderma (التصلب الجهازى المترقي) هو مرض مناعي ذاتي يتصف بتحريض صناعات الليف وتوضع الكولاجين في الجلد والأعضاء الداخلية. إنها تصيب الإناث أكثر من الذكور، العمر النموذجي للإصابة من 20-55 سنة. الإمرضية تشمل تفعيل صناعات الليف من قبل السيبتوكينات إنترلوكين 1 (IL-1)، عامل النمو المشتق من الصفائح (PDGF)، و/أو عامل نمو صناعات الليف (FGF) وينتج عن ذلك تفعيل صناعات الليف مسببة التليف.

- **تصلب الجلد المنتشر Diffuse scleroderma** يتصف بوجود أضداد مضادة للـ DNA توبوايزوميراز 1 (Sci-70) (70%)، إصابة جلدية واسعة الانتشار، وإصابة باكرة للأعضاء الحشوية. الأعضاء التي يمكن أن تصاب تشمل المري (عسرة بلع)، السبيل المعدي المعوي (سوء امتصاص)، الرئتين (تليف رئة والتي تسبب زلة تنفسية عند الجهد)، القلب (تليف قلب والذي يمكن أن يتظاهر باللانظميات)، والكلية (تليف والذي يمكن أن يتظاهر بقصور كلوي).
- **تصلب الجلد الموضع Local scleroderma** (متلازمة كريست CREST) يتصف بوجود أضداد مضادة للقسمة المركزية، إصابة جلد الوجه واليدين، إصابة متأخرة للأعضاء الحشوية، وسير سريري سليم نسبياً.

ملاحظة: متلازمة كريست CREST Syndrome

- تكلسات Calcinosis
- ظاهرة رينو Raynaud phenomenon
- سوء حركية المري Esophageal dysmotility
- تصلب أصابع Sclerodactyly
- توسع أوعية شعرية Telangiectasia

التهاب الجلد والعضل والتهاب العضل العديد Dermatomyositis and Polymyositis

مرض النسيج الضام المختلط Mixed connective tissue disease هو حالة مترابطة مع مظاهر للذئبة الحمامية الجهازية، التصلب الجهازى، والتهاب العضل العديد. أضداد Antiribonucleoprotein تكون بالعادة دائماً إيجابية.

متلازمات عوز المناعة البدني Primary Immune Deficiency Syndromes:

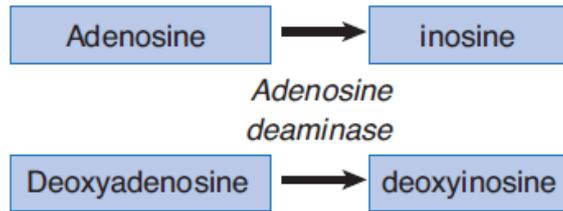
غياب الغلوبولينات المناعية في الدم المرتبط بالصبغي X لبروتون X-linked agammaglobulinemia of Bruton هو عوز مناعي يتصف بفشل تطوري في إنتاج الخلايا B الناضجة والخلايا المصورة، مما ينتج عنه غياب الغلوبولينات المناعية في الدم. تحدث الحالة بسبب فقدان وظيفة التيروزين كيناز بروتون الطافر للخلايا البائية (BTK). سريرياً، يصيب المرض الأطفال الذكور حيث يبديون إنتانات متكررة تبدأ بعمر الستة أشهر من الحياة بسبب فقدان المناعة المنفصلة القادمة من الأم. الإنتانات الشائعة تتضمن التهاب بلعوم، التهاب أذن وسطى، التهاب قصبات، وذات رئة، العضيات الخامجة الشائعة تتضمن المستدميات النزلية، المكورات الرئوية، والعنقوديات المذهبة.

عوز المناعة المتنوع الشائع Common variable immunodeficiency هو مجموعة من الأمراض تتصف بعيب في نضج الخلايا B والذي يمكن أن يؤدي إلى عيب في إنتاج الـ IgA أو الـ IgG. سريرياً، يصاب كلا الجنسين مع بدء في الطفولة بإنتانات جرثومية متكررة وزيادة التأهب للجيارديا لامبليا. المضاعفات تتضمن زيادة تواتر تطور مرض مناعي ذاتي، لمفوما لا هودجكن، وسرطان المعدة.

متلازمة دي جورج DiGeorge syndrome هي فشل جنيني في تطور الجيوب البلعومية الثالثة والرابعة، مما ينتج عنه غياب الغدد جارات الدرق والتيموس. الموجودات السريرية يمكن أن تتضمن نقص كلس دم ولادي وكزاز، عوز الخلايا T، وإنتانات متكررة بالعضيات الفيروسية والفطرية.

عوز المناعة المشترك الشديد Severe combined immunodeficiency (SCID) هو عوز مشترك للمناعة الخلطية والمناعة المعتمدة على الخلايا والذي غالباً ما يكون سببه عيب في طلائع الخلايا. إن طرق الوراثة متنوعة ويمكن أن تكون مرتبطة بالصبغي X (طفرة في السلسلة المشتركة [غامما] لمستقبلات الإنترلوكين IL-2، IL-4، IL-7، IL-9، IL-15، و IL-21) وجسدية متنحية (عوز الأدينوزين دي أميناز). المظاهر السريرية تتضمن أحماج متكررة بالجراثيم، الفطور، الفيروسات، والتأهب لأحماج المبيضات، فيروس العملاقة الخلوية (CMV) والتهكيس الرئوي الكاريني، وارتكاسات معاكسة للقاحات الفيروسات الحية. يعالج عوز المناعة المشترك الشديد بزرع الخلايا الجذعية المولدة لعناصر الدم حيث أن الإنذار بدون علاج هو موت معظم الأطفال خلال سنة.

ملاحظة: الأدينوزين دي أميناز هو أنزيم هام في استقلاب البورين، عوزه يؤدي إلى تراكم الديوكسي أدينوزين ضمن الطلائع المولدة للخلايا للمفاوية.



متلازمة ويسكوت ألدريتش Wiskott-Aldrich syndrome هي مرض متتحي مرتبط بالصبغي X مع طفرة في جينة بروتين متلازمة ويسكوت ألدريتش (WASP). للمرض ثلاثية سريرية من أحماج متكررة، نقص صفيحات شديد، وإكزيما (التهاب جلد اسفنجي مزمن). العلاج هو زرع الخلايا الجذعية المولدة لعناصر الدم. المضاعفات تتضمن زيادة خطر لمفوما لا هودجكن والموت بسبب الخمج أو النزف.

أمراض جهاز المتممة Complement system disorders يمكن أن تشمل العديد من العوامل، حيث أن عوز العوامل المختلفة ينتج نماذج سريرية متنوعة.

في كل من السبيل الكلاسيكي والبدلي، عوز العامل C3 يسبب كلاً من أحماج جرثومية متكررة ومرض معقدات مناعية، بينما عوز C5، C6، C7، و C8 يسبب أحماج متكررة بالمكورات السحائية والمكورات البنية.

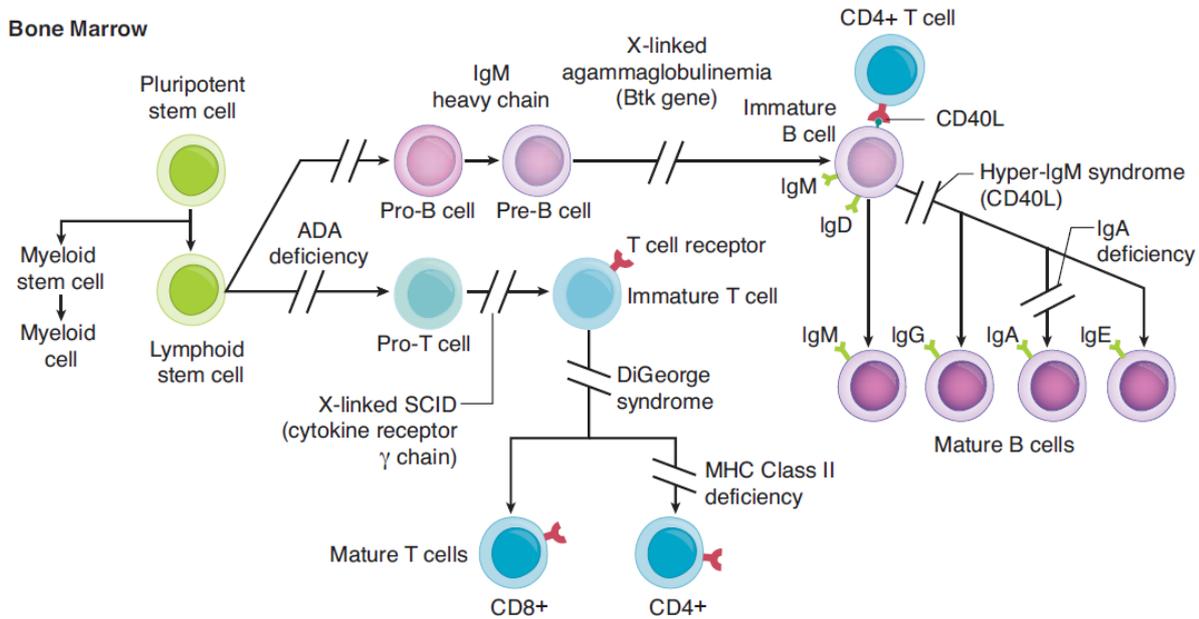
- في السبيل الكلاسيكي فقط، عوز C1q، C1r، C1s، C2، و C4 يسبب زيادة ملحوظة في أمراض المعقدات المناعية، بما فيها الأحماج بالجراثيم المقيحة.
- في السبيل البدلي، عوز العامل B والبروبردين يسبب زيادة أحماج النيسيريا. العوز في البروتينات المنظمة للمتممة يمكن أن يسبب عوز C1-INH (الوذمة الوعائية الوراثية)، والذي يتصف سريرياً بوذمة السطوح المخاطية مع نقص مستويات C2 و C4.

عوز معقد التوافق النسيجي الأعظمي صنف **MHC class II deficiency 2** يمكن أن يكون بسبب عيب في الانتقاء الإيجابي للخلايا التيموسية. تتطور القليل من الخلايا للمفاوية CD4+ وكننتيجة لذلك، يعاني المرضى من عوز مناعي شديد. الطفرات في الجينات المرزمة للبروتينات التي تنظم تعبير جينة الـ MHC II (مثل CIITA) هي السبب. الخلايا التائية CD8+ لا تتأثر.

متلازمة فرط الـ **IgM (Hyper IgM syndrome)** وهي تتصف بعدد لمفاويات بائية وثائية طبيعي ومستويات IgM طبيعية إلى مرتفعة ولكن هناك انخفاض ملحوظ في مستويات IgG، IgA، و IgE. الطفرات في جينة رابط الـ CD40 ينتج عنها أشيع أشكال متلازمة فرط الـ IgM المرتبطة بالصبغي X.

عوز الـ **IgA الانتقائي Selective IgA deficiency** أسبابها الجينية غير معروفة. العديد من الأشخاص المصابين يبدون أصحاء بينما يبدي آخرون مرض واضح. يمكن أن تحدث أخماج رئوية وأخماج جيوب، إسهال وارتكاسات شديدة لنقل الدم. تكون مستويات الـ IgA غير مقاسة بينما تكون مستويات الأنماط الأخرى طبيعية. يوجد هناك ترافق مع أمراض مناعية ذاتية.

عوز البالعات Phagocyte deficiencies



شكل 7-2. متلازمات عوز المناعة البدئي

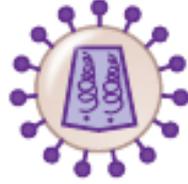
متلازمات عوز المناعة الثانوي Secondary Immune Deficiency Syndromes:

الأمراض الجهازية **Systemic diseases** والتي يمكن أن تسبب عوز مناعة ثانوي تتضمن الداء السكري، أمراض الكولاجين الوعائية (مثل الذئبة الحمامية الجهازية)، والكحولية المزمنة. عوز المناعة الثانوي هو الأكثر شيوعاً.

متلازمة عوز المناعة المكتسب (AIDS) Acquired Immunodeficiency Syndrome:

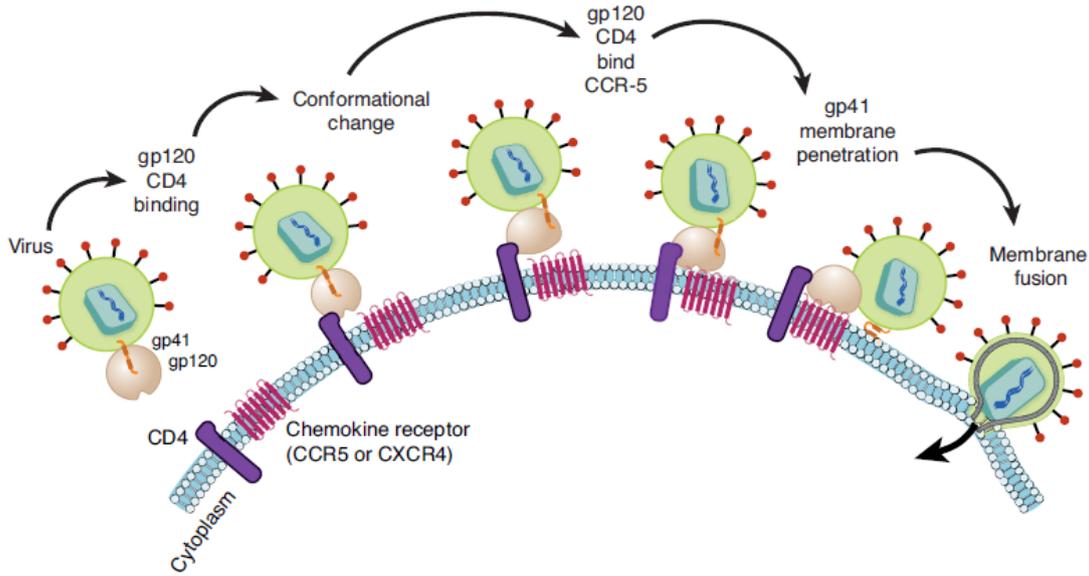
يمكن أن نشخص الإيدز عندما يكون الشخص إيجابي لفيروس الـ HIV ولديه عدد للمفاويات CD4 أقل من 200 خلية/مل، أو عندما يكون الشخص إيجابي للـ HIV ولديه مرض معرف للإيدز. يصاب الذكور بشكل أكثر تواتراً من الإناث.

فيروس عوز المناعة البشري **Human immunodeficiency virus (HIV)** هو من زمرة فيروسات الـ RNA المغلفة الراجعة (envelop RNA retrovirus) والتي تحوي عامل استنساخ عكسي. يخمج الـ HIV الخلايا إيجابية الـ CD4، بما فيها للمفاويات التائية CD4+، كل البالعات، الخلايا المتغصنة لأجربة العقد للمفاوية، وخلايا لانغرهانس. آلية الخمج تكون بارتباط الـ CD4 بالـ gp120 الفيروسي، يتبع ذلك بالدخول ضمن الخلية بواسطة الالتحام، والذي يتطلب gp41 و تتمم مستقبل CCR5 (المستقبل 5 لعامل الجذب الكيماوي بيتا) و CXCR4 (مستقبل الجاذب الكيماوي ألفا).



Retrovirus

انتقال الـ HIV (Transmission of HIV) يمكن أن يحدث بالعديد من الآليات، منها الاتصال الجنسي (أكثر الطرق شيوعاً، ويتضمن كلاً من الانتقال بالاتصال الجنسي المماثل وزيادة نسبة الانتقال بالاتصال الجنسي المغاير، مع عوامل متممة هامة تتضمن الخمج بالحلأ والإفرنجي)، الانتقال أثناء الولادة، استعمال الأدوية الوريدية، نقل الدم (بما فيه ذلك الذي يتم لمرضى الناعور)، الوخز العرضي بالإبر لدى عمال المشافي، والانتقال العمودي.



شكل 3-7. آليات الخمج بالـ HIV

التشخيص Diagnosis. التوصيات هي إجراء الفحص البدني لمركب ضد/مستضد بالتقنيات المناعية، يتبع ذلك بالفحص المؤكد لتمايز أصداد HIV-1/HIV-2 بالطرق المناعية. إذا كان الفحص المؤكد سلبياً، يجرى اختبار فحص الحمض النووي للـ HIV-1. يتنوع العلاج، ويمكن أن يتضمن تشارك العلاج المضاد للفيروسات الراجعة، مثبطات الانتساخ العكسي، مثبطات البروتياز، والوقاية من الأخماج الانتهازية اعتماداً على عدد الـ CD4.

ملاحظة: البالعات والخلايا المتغصنة الجرابية هي مخازن للفيروس.

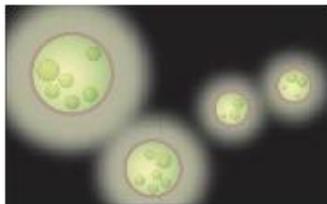
تتنوع المظاهر السريرية للخمج بالـ HIV مع مرور الزمن.

- **المرحلة الحادة Acute phase** تتصف بوجود فيروسات في الدم مع انخفاض في عدد الـ CD4، أعراض تشبه الخمج بفيروس وحييدات النوى واعتلال عقد للمفاوية، وانقلاب مصلي.
- **المرحلة الكامنة Latent phase** تتصف بأنها لا عرضية أو بقاء اعتلال العقد للمفاوية المعمم مع استمرار تضاعف الفيروس في العقد للمفاوية والطحال، انخفاض مستويات الفيروس في الدم، وأخماج انتهائية بسيطة تتضمن طفح فموي (مبيضات) والحلأ النطاقي. المدة الوسطية للمرحلة الكامنة هي 10 سنوات.
- **التطور إلى الإيدز Progression to AIDS** (المرحلة الثالثة) تحدث مع انخفاض عدد الـ CD4 إلى أقل من 200 خلية/مل، والذي يترافق مع إعادة إصابة الدم بالفيروسات وتطور الأمراض المعروفة للإيدز، من الممكن أن ينتهي بالموت.

ملاحظة: يستعمل عدد خلايا CD4 لتحديد صحة الجهاز المناعي ومن أجل التوصيات بالبدء بالوقاية من الأخماج الانتهازية. تتابع جرعة الفيروس لتقييم فعالية العلاج.

جدول 1-7. الأخماج الانتهازية والأماكن الشائعة للخمج عند مرضى الإيدز

الأماكن الشائعة للخمج	الخمج الانتهازي
الرئة (ذات رئة)، نقي العظم	المتكيس الرئوي Pneumocystis jiroveci
الرئة، منتشر	المتفطرة السلية Mycobacterium tuberculosis
الرئة، السبيل المعدي المعوي، منتشر	المتفطرة البيضية داخل الخلية Mycobacterium avium-intracellular
الرئة، منتشر	الفطار الكرواني Coccidioidomycosis
الرئة، منتشر	داء النوسجات Histoplasmosis
الرئة، الشبكية، الكظرين، والسبيل المعدي المعوي	فيروس العملاقة الخلية Cytomegalovirus
السبيل المعدي المعوي	الجيارديا لامبليا Giardia lamblia
السبيل المعدي المعوي	داء البويغات الخفية Cryptosporidium
المري والجملة العصبية المركزية (التهاب دماغ)	فيروس الحلأ البسيط Herpes simplex virus
البلعوم الفموي والمري	المبيضات Candida
الجملة العصبية المركزية، الرئتين، الأوعية الدموية	الرشاشيات Aspergillus
الجملة العصبية المركزية	التوكسوبلاسمازموزيز Toxoplasmosis
الجملة العصبية المركزية (التهاب سحايا)	المكورات الخفية Cryptococcus
الجملة العصبية المركزية (اعتلال المادة البيضاء الدماغية متعدد البؤر المترقي)	فيروس JC
الجلد، المخاطيات، العظم (الورام الوعائي العصوي bacillary angiomatosis)	البارتونيللا Bartonella spp.



Cryptococcus neoformans



Septate Hyphae
(Aspergillus)

الأمراض المعروفة للإيدز AIDS-Defining Diseases:

الطلاوة المشعرة هي حالة مترافقة مع فيروس إبشتاين-بار (EBV) بسبب خمج الخلايا الشائكة. توجد بشكل لويحات بيضاء على اللسان.

ساركوما كابوزي هي أشيع التنشؤات لدى مرضى الإيدز.



شكل 4-7. ساركوما كابوزي عند مريض إيدز

لمفومات لا هودجكن تميل لأن تكون لمفومات بائية عالية الدرجة، لمفومات الجملة العصبية المركزية خارج العدوية تكون شائعة.

الأمراض الأخرى المعروفة للإيدز تتضمن سرطان عنق الرحم، متلازمة التلف- HIV، اعتلال الكلية للإيدز، ومعدد النسيان للإيدز.

مناعيات رفض الأعضاء المزروعة Immunology of Transplant Rejection:

إن رفض الطعوم سببه بشكل كبير هو اختلاف في مضادات ال- HLA بين المتبرع والأخذ. تستخدم العوامل المثبطة للمناعة لمنع وتخفيف الرفض.

- **الرفض فوق الحاد Hyperacute rejection** يحدث خلال دقائق إلى ساعات بسبب الأضداد المتشكلة مسبقاً في الأخذ. إجراء مقارنة تصالب للمفاويات قد أزال تقريباً هذه المشكلة.
- **الرفض الحاد Acute rejection** يحدث في أول ستة أشهر ويمكن أن يكون خلوي (المفاويات التائية CD8+ تقتل خلايا الطعم) أو معتمدة على الأضداد.
- **الرفض المزمن Chronic rejection** يحدث بعد أشهر أو سنوات ويمكن أن يكون معتمد على الخلايا أو معتمد على الأضداد. المركب الوعائي يكون هو المستهدف، وتعتمد التغيرات الباثولوجية النسيجية على العضو المصاب.

الداء النشواني AMYLOIDOSIS

المواضيع المطروقة:

- الإجابة عن الأسئلة المتعلقة بتركيب النشواني
- شرح المعلومات المتعلقة بالأنماط الجهازية للنشواني
- إيضاح وفهم الأنماط الموضعية للنشواني

تركيب النشواني Composition of Amyloid:

الداء النشواني هو مجموعة من الأمراض تتصف بتوضع بروتين خارج خلوي، والذي يملك خصائص مميزة.

- تحت الوحدات الجزيئية الفردية تشكل صفائح بيتا منتئية. تشاهد مادة النشواني بتلوين الهيماتوكسيلين والإيوزين بشكل توصلات خارج خلوية عديمة الشكل إيوزينية التلون. تتلون هذه التوصلات بالأحمر بتلوين أحمر الكونغو، وتعطي انعكاس أخضر تفاحي للنشواني إذا شوهد تلوين أحمر الكونغو تحت المجهر المستقطب.
- البروتين الليفي للنشواني يختلف من مرض لآخر. أيضاً يوجد في النشواني الأميلويد P المصلي (SAP) والغليكوز أمينوغليكان (هيباران سلفات).

الأنماط الجهازية للنشواني Systemic Types of Amyloid:

الداء النشواني البدني Primary amyloidosis مادة النشواني فيه هي السلسلة الخفيفة من النشواني (AL)، حيث يصنع بروتينه الليفي من السلاسل الخفيفة كايا أو لامبدا. الداء النشواني البدني يمكن أن يشاهد في أمراض الخلايا المصورية (النقيوم المتعدد، لمفومات الخلية البائية، الخ) لكن معظم الحالات تحدث بشكل مستقل عن الأمراض الأخرى.

الداء النشواني الجهازية الارتكاسي Reactive systemic amyloidosis (الداء النشواني الثانوي) يملك بروتينات مرافقة للنشواني (AA)، والتي تكون طلائعها هي النشواني المصلي A (SAA)، ومفاعلات الطور الحاد المنتجة من قبل الكبد والتي ترتفع مع استمرار الالتهاب المزمن والتنشؤ. يمكن أن يشاهد الداء النشواني الجهازية الارتكاسي مع طيف واسع من الأمراض المزمنة، بما فيها التهاب المفاصل الرثياني، الذئبة الحمامية الجهازية، التدرن، توسع القصبات، ذات العظم والنقي، الداء المعوي الالتهابي، والسرطان.

حمى البحر الأبيض المتوسط العائلية Familial Mediterranean fever وهي ذات النمط AA من النشواني مع بروتينات لييفية مؤلفة من النشواني المصلي A (SAA). هذا المرض الوراثي الجسدي المتحمي يتصف بالتهابات متكررة، حرارة، وسوء وظيفة العدلات. نجد هناك اكتساب في طفرات وظائف البيرين.

الداء النشواني المرافق للتحال الدموي Hemodialysis-associated amyloidosis يملك نشواني ذو النمط β_2M مع طلائع بروتين β_2 -microglobulin. هذا الشكل من الداء النشواني يمكن أن يسبب متلازمة نفق الرسغ وأمراض مفصلية.

مقاربة سريرية: متلازمة نفق الرسغ تحدث عندما التليف أو الودمة أو آلية إمراضية أخرى تضغط وتؤدي العصب الناصف ضمن النفق المشكل من العظام الرسغية والرباطات القابضة.

الأنماط الموضعة للنشواني Localized Types of Amyloid

الداء النشواني المخي الشيخي **Senile cerebral amyloidosis** (داء ألزهايمر) يملك نشواني ذو النمط β مع بروتين ليفي مؤلف من بروتين طلائع النشواني بيتا (β APP). إنه يوجد في لويحات ألزهايمر وفي الأوعية المخية. جينة ال- β APP تتوضع على الصبغي 21.

الداء النشواني الجهازى/القلبي الشيخي **Senile cardiac/systemic amyloidosis** يملك نشواني ذو النمط ATTR مع بروتين ليفي مؤلف من ترانسثيريتين. يشاهد هذا النمط من الداء النشواني عند الذكور الأكبر من 70 عاماً ويمكن أن يسبب قصور قلب كنتيجة لاعتلال العضلة القلبية الحاصر/الارتشاحي. 4% من الأمريكيان الأفارقة لديهم طفرة في الترانسثيريتين (TTR = ناقل التيروكسين والريتينول) V1221 مع كون 1% منهم متماثلتي الزيجية، وهذا يعتبر كخطر لمرض القلب.

الداء النشواني نموذج غدي صماوي **Endocrine Type amyloidosis** وهو يشاهد في سرطان الدرق اللبي (طلبة الكالسيتونين)، الداء السكري الذي يبدأ عند البالغين (أميلين)، وأورام جزر البنكرياس (أميلين).

المظاهر السريرية Clinical Features

في الأشكال الجهازية **Systemic forms** للداء النشواني، الكلية هي أكثر الأعضاء شيوعاً، ويمكن أن يعاني المريض من متلازمة نفروزيّة و/أو قصور كلوي مترقي. الإصابة القلبية يمكن أن تسبب اعتلال عضلة قلبية حاصر واضطرابات توصيل. المظاهر السريرية الأخرى تتضمن ضخامة كبد وطحال وإصابة السبيل المعدي المعوي، والذي يمكن أن ينتج ضخامة لسان (لسان عرطل، وخصوصاً في النمط AL) وسوء امتصاص.

التشخيص Diagnosis في الأشكال الجهازية للداء النشواني يمكن أن يثبت بالخزعة من مخاطية المستقيم، اللثة، أو الوسادة الشحمية للبطن، تلوين أحمر الكونغو يبدي انعكاس أخضر تفاحي لتوضعات الأميلويد تحت المجهر المستقطب. إنذار الداء النشواني الجهازى سيء. الداء النشواني من النمط AL يشخص بالرحلان الكهربائي والرحلان الكهربائي المناعي لبروتينات المصل والبول. تحليل Proteomic هو أداة تشخيصية أخرى.

PRINCIPLES OF NEOPLASIA

المواضيع المطروقة:

- معرفة الأمور المتعلقة بوبائيات التشوآت
- الإجابة عن الأسئلة المتعلقة بالعوامل المسرطنة
- حل المشاكل المتعلقة بالمسرطنات
- الإجابة عن الأسئلة المتعلقة بتشخيص السرطان

تعريف :Definition

التشو Neoplasia، هو نمو غير طبيعي لخلية أو نسيج بشكل أسرع من الخلايا الطبيعية أو النسيج الطبيعي، إنه يفعل ذلك باكتساب تغيرات جينية متعددة مع الزمن وباستمرار النمو حتى بعد أن يكون العامل المحرض الذي حث النمو الجديد قد زال.

الوبائيات :Epidemiology

السرطان هو السبب الرئيسي الثاني المؤدي للموت في الولايات المتحدة الأمريكية. في عام 2015، العدد المقدر للحالات الجديدة للسرطانات المشخصة كان 1,658,370 والعدد المقدر للوفيات من السرطان كان 589,430.

عند الذكور، الأماكن التي نسبة حدوث السرطانات فيها هي الأعلى (بالترتيب من الأكثر إلى الأقل) هي:

- البروستات
- الرئة والقصبات
- الكولون والمستقيم

هذه الأماكن نفسها تكون فيها نسبة الوفيات هي الأعلى، بالرغم من أن سرطانات الرئة والقصبات تسبب الوفاة بشكل أكثر شيوعاً من سرطان البروستات.

عند الإناث، الأماكن التي نسبة حدوث السرطانات فيها هي الأعلى (بالترتيب من الأكثر إلى الأقل) هي:

- الثدي
- الرئة والقصبات
- الكولون والمستقيم

هذه الأماكن نفسها تكون فيها نسبة الوفيات هي الأعلى، بالرغم من أن سرطانات الرئة والقصبات تسبب الوفاة بشكل أكثر شيوعاً من سرطان الثدي.

عند الأطفال، أكثر السرطانات شيوعاً هي الابيضاض اللمفاوي الحاد، خباثات الجملة العصبية المركزية، ورم الأرومة العصبية، ولمفوما لا هودجكن.

المؤهيات للسرطان Predisposition to cancer تشمل عدة عوامل. العوامل الجغرافية والعرقية يمكن أن تكون هامة:

- سرطان المعدة أكثر شيوعاً في اليابان منه في الولايات المتحدة الأمريكية.
- سرطان الثدي أكثر شيوعاً في الولايات المتحدة الأمريكية منه في اليابان.
- الأورام الغدية السليمة في الكبد أكثر شيوعاً في آسيا منها في الولايات المتحدة الأمريكية.
- سرطان البروستات أكثر شيوعاً في الأمريكان الأفارقة الأصل منه في القوقازيين.

المؤهيات الوراثية يمكن أن تشاهد في العديد من السرطانات، وتشمل ورم الأرومة الشبكية العائلي، التنتشوات الغدية الصماوية المتعددة، وداء البوليبات الكولوني العائلي.

الأمراض ما قبل التنتشوية المكتسبة تؤثر أيضاً في حدوث السرطان، الأمثلة تتضمن سوء تصنع عنق الرحم (يتصف بتغيرات في حجم وشكل الخلية)، فرط تصنع بطانة الرحم، التشمع، الداء المعوي الالتهابي، والتهاب المعدة الضموري المزمن.

العوامل المسرطنة Carcinogenic Agents:

المسرطنات الكيميائية Chemical carcinogens. التسرطن هو آلية متعددة الخطوات تشمل سلسلة متتالية من البادئات (طفرات) تتبع بالتحريض (التكاثر). البادئات يمكن أن تكون إما مسرطنات كيميائية ذات فعل مباشر (مطفرات والتي تسبب سرطان بشكل مباشر وذلك بتعديل الـ DNA) أو مسرطنات كيميائية ذات فعل غير مباشر (ما قبل مسرطنات والتي تتطلب تحول استقلابي لتشكل مسرطنات فعالة). المحرضات تسبب تكاثر خلوي للخلايا البادئة (الطافرة)، وهذا يمكن أن يؤدي إلى تراكم طفرات إضافية.

- **المسرطنات الكيميائية الهامة سريرياً** هي متعددة، وتشمل النيتروزأمينات (سرطان المعدة)، تدخين السجائر (خبثات متعددة)، الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات (سرطان القصبات)، الأسبستوز (سرطان القصبات، الميزوتليوما)، الكروميوم والنيكل (سرطان القصبات)، الأرسينيك (السرطانات شائكة الخلايا في الجلد والرئة، الساركوما الوعائية في الكبد)، كلوريد الفينيل (الساركوما الوعائية في الكبد)، الأمينات العطرية وصبغات الأزو (سرطان الخلية الكبدية)، العوامل المؤكدة (الابيضاض، اللمفوما، سرطانات أخرى)، البنزين (الابيضاض)، والنفتالأمين (سرطان المثانة). المسرطنات الكامنة نتحري عنها باختبار Ames، والذي يكشف أي تأثير مطفر للمسرطنات المحتملة على الخلايا الجرثومية بالزرع، المطفرات في الوسط الزجاجي تتطابق جيداً مع المسرطنات في الوسط الحي.

التشعيع Radiation. الأشعة الشمسية فوق البنفسجية B هي أكثر المسرطنات لأنها تنتج مركبات البيريميديين مزدوجة الصيغة الجزيئية في الـ DNA، مؤدية إلى أخطاء في الانتساخ وطفرات في الجينات المحرصة الورمية والجينات المثبطة للأورام، وهكذا تزيد من خطر سرطانات الجلد. جفاف الجلد المصطبغ هو وراثية جسدية متنحية لعيب في إصلاح الـ DNA، حيث تتشكل فيها مركبات البيريميديين مزدوجة الصيغة الجزيئية بسبب أشعة الشمس فوق البنفسجية B ولا يمكن إصلاحها، هذا العيب يؤهب لسرطان الجلد. الأشعة المؤينة تتضمن أشعة x وأشعة غاما، جزيئات ألفا وبيتا، البروتونات، والنترونات. الخلايا في طور الانقسام أو في المرحلة G2 من الدورة الخلوية تكون أكثر حساسية للأشعة. التشعيع يسبب تأثير متصالب وتحطم سلاسل في الحموض النووية. الناجين من انفجار القنبلة الذرية عانوا من زيادة في حدوث الابيضاضات، سرطان الدرق، والسرطانات الأخرى. عمال اليورانيوم لديهم زيادة في سرطان الرئة، وذلك بسبب استنشاق الرادون الفعال شعاعياً، والذي هو ناتج سيء لليورانيوم.

جسر إلى الكيمياء الحيوية: الأمراض المترافقة مع إصلاح الـ DNA تتضمن جفاف الجلد المصطبغ وسرطان الكولون والمستقيم العائلي غير البوليبي.

الفيروسات المحرّضة الورمية Oncogenic viruses.

فيروسات الـ RNA المحرّضة الورمية . فيروس الخلايا التائية الالبيضاوية البشري (HTLV-1) يسبب عند البالغين ابيضاض أو لمفوما خلايا تائية.

فيروسات الـ DNA المحرّضة الورمية تتضمن التالي:

- فيروس التهاب الكبد B (سرطان الخلية الكبدية)
- فيروس إيبشتاين بار (EBV)، والمتورط في لمفوما بوركيت، لمفومات الخلية البائية عند المرضى مضعفي المناعة، سرطان البلعوم الأنفي
- الفيروس الحليمي البشري (HPV)، والذي يسبب حليمومات شائكة سليمة (تأليل – اللقموم المؤنف) والعديد من السرطانات (عق الرحم، الفرج، المهبل، القضيب، والشرج)
- فيروس الحلا المترافق مع ساركوما كابوزي (HHV8) والذي يسبب ساركوما كابوزي

فقدان التنظيم المناعي Loss of immune regulation. الرقابة المناعية تخرب بشكل طبيعي الخلايا التنشؤية وذلك عبر ملاحظتها كمستضدات غير ذاتية، وتلعب دوراً في ذلك كل من الاستجابة المناعية الخلطية والمعتمدة على الخلايا. المرضى الذين يعانون من سوء وظيفة الجهاز المناعي يكون لديهم زيادة في عدد التنشؤات، وخصوصاً للمفومات الخبيثة.

تكون السرطان Carcinogenesis:

إن تكون السرطان Carcinogenesis هي عملية متعددة الخطوات، ويبدو أن تطور كل السرطانات البشرية يتطلب تراكم تبدلات جينية متعددة. هذه التبدلات يمكن أن تشمل إما طفرات الخط الإنتاشي الموروثة أو طفرات مكتسبة. وحالما تتشكل خلية مفردة طافرة بشدة، فإن التوسع النسيلي لخط هذه الخلية يمكن أن يسبب ورم. معظم الطفرات الهامة في تكون الأورام تشمل الجينات المحرّضة للنمو (طلائع المحرّضات الورمية)، تثبيط نمو الجينات المثبطة للورم، أو الجينات المنظمة للموت الخلوي المبرمج وشيخوخة الخلية.

تفعيل نمو الجينات المحرّضة الورمية Activation of growth promoting oncogenes. إن طلائع المحرّضات الورمية هي جينات خلوية طبيعية مسؤولة عن النمو والتمايز الخلوي. المحرّضات الورمية هي مشتقة من طلائع المحرّضات الورمية عبر إما تغيير في تسلسل الجينة، مما ينتج عنه ناتج جيني جديد (بروتين محرض ورمي Oncoprotein)، أو عبر فقدان تنظيم الجينة مما ينتج عنه فرط تعبير لناتج الجينة الطبيعي. تتضمن آليات تفعيل الجينات المحرّضة الورمية الطفرات النقطية، تبادل مواضع الصبغيات، تضخيم الجينة، وطفرات الإدخال ضمن الجينة. الجينات المحرّضة الورمية المفعله ينقصها التحكم المنظم وتبدي فرط تعبير، مما ينتج عنه تكاثر خلوي غير منتظم.

جدول 9-1. الجينات المحرزة الورمية الهامة سريريا

آلية التفعيل	نتاج الجينة	الورم	الجينة المحرزة الورمية
فرط تعبير	عوامل النمو عامل نمو صناعات الليف	سرطان المعدة، الثدي، المثانة، وساركوما كابوزي	FGF3 & FGF4
فرط تعبير	عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية	ورم الخلايا النجمية Astrocytoma	PDGFRA
فرط تعبير	مستقبلات عامل النمو مستقبل عامل نمو البشري	السرطان شائك الخلايا في الرئة	ERBB1
تضخيم	مستقبل عامل نمو البشري	ثدي، مبيض، رئة	ERBB2
فرط تعبير	مستقبل عامل نمو البشري	ثدي	ERBB3
طفرة نقطية	مستقبل العامل التغذوي العصبي الدبقي	متلازمة الأورام الغدية الصماوية المتعددة MEN نوع 2A و 2B، سرطان الدرق العائلي (اللبّي)	RET
تبادل مواضع t(9;22)	البروتينات الناقلة للإشارة بروتين التحام bcr-abl مع فعالية التيروزين كيناز	الابيضاض النقوي المزمن CML والابيضاض اللمفاوي الحاد ALL	ABL
طفرة نقطية	البروتين الرابط للـ GTP	الرئة، البنكرياس، والكولون	KRAS
تبادل مواضع t(8;14)	البروتين المنظم للنواة	لمفوما بوركيت	MYC
تضخيم	البروتين المنظم للنواة	سرطان الرئة صغير الخلايا	MYCL
تضخيم	البروتين المنظم للنواة	ورم الأرومة العصبية Neuroblastoma	MYCN
تبادل مواضع t(11;14)	البروتينات المنظمة للدورة الخلوية بروتين السيكلين D	لمفوما الخلية الوشاحية Mantle cell lymphoma	CCND1
تضخيم	الكيناز المعتمد على السيكلين	الميلانوما، الورم الأرومي الدبقي متعدد الأشكال GBM	CDK4

إبطال تفعيل الجينات المثبطة الورمية **Inactivation of tumor suppressor genes**. إن الجينات المثبطة الورمية ترمز البروتينات التي تنظم وتثبط تكاثر الخلايا وذلك بتنشيط تطور الخلية عبر الدورة الخلوية. إن آلية عمل الجينات المثبطة الورمية يمكن أن تتنوع. مثلاً، الـ p53 يمنع الخلية ذات الـ DNA المتأذي من دخول الطور S، بينما الـ RB تمنع الخلية من دخول الطور S حتى تتواجد إشارات النمو المناسبة.

- **Knudson's "نظرية الضربتان two hit hypothesis"** تقول أنه يجب أن يكون هناك على الأقل جينتان مثببتان ورميتان غير مفعلتان حتى يتكون الورم. في السرطانات الناشئة عند الأشخاص ذوي طفرات الخط الإنتاشي الموروثة، "الضربة الأولى" هي طفرة الخط الإنتاشي الموروثة و"الضربة الثانية" هي طفرة جسدية مكتسبة. أمثلة طفرات الخط الإنتاشي الموروثة تتضمن الورم الأرومي الشبكي العائلي (وفيه طفرة الخط الإنتاشي للـ RB1 على الصبغي 13 تكون مترافقة مع نسبة عالية للورم الأرومي الشبكي والساركوما العظمية) ومتلازمة لي-فروميني (وفيه طفرة الخط الإنتاشي للـ TP53 على الصبغي 17 تكون مترافقة مع نسبة عالية لعدة أنماط من الأورام).

جدول 9-2. الجينات المثبطة الورمية الهامة سريرياً

الأورام	الجينة	الصبغي
داء فون هيل ليندو، سرطانة الخلية الكلوية	VHL	3p25.3
ورم ويلمس	WT1	11p13
ورم ويلمس	WT2	11p15.5
ورم الأرومة الشبكية، الساركوما العظمية	RB1	13q14.2
رئة، ثدي، كولون، وأخرى	TP53	17p13.1
سرطانة الثدي والمبيض الوراثية	BRCA1	17q21.31
سرطانة الثدي الوراثية	BRCA2	13q13.1
البوليبيات الغدية وسرطانة الكولون	APC	5q22.2
سرطانة الكولون	DCC	18q21.2
الأورام الليفية العصبية	NF1	17q11.2
الأورام العصبية السمعية، الأورام السحائية	NF2	22q12.2

تنظيم الموت الخلوي المبرمج Regulation of apoptosis. التكون الورمي المتعلق بتغيرات في تنظيم الموت الخلوي المبرمج يحدث في اللمفومات الجرابية والتي تملك تبادل مواضع صبغية (14;18)t. بشكل طبيعي، الـ Bcl-2 يمنع الموت الخلوي المبرمج. في اللمفومات الجرابية ذات تبادل المواضع هذا، الـ Bcl-2 المنظم للموت الخلوي المبرمج يكون مفرط التعبير، لأن تبادل المواضع يربط جينة الغلوبولين المناعي ثقيل السلسلة على الصبغي 14 (والتي تتحول بسهولة في اللمفاويات البائية) بجينة الـ BCL2 على الصبغي 18، وهذا يقود إلى وضع تفشل فيه اللمفاويات بالموت كما هو متوقع وبدلاً من ذلك تنتج ورم.

أمثلة أخرى لمنظمات الموت الخلوي المبرمج تتضمن الـ Bax، Bad، bcl-xS، Bid، و الـ p53 تحرض الموت الخلوي المبرمج في الخلايا الناضجة بواسطة تفعيل تصنيع الـ bax. البروتين c-myc يحرض التكاثر الخلوي وعندما يترافق مع الـ p53 يقود إلى الموت الخلوي المبرمج وعندما يترافق مع الـ Bcl-2 يثبط الموت الخلوي المبرمج.

التضاعف غير المحدود Limitless replication هو ممكن بسبب زيادة استجابة التيلوميراز للمحرضات وذلك كأحد الأسباب.

التكون الوعائي المدعوم Sustained angiogenesis هو ممكن بسبب تفعيل طريق إشارة الـ Notch وذلك كأحد الأسباب.

الغزو/النفائل Invasiveness/metastasis الخلايا الخبيثة يجب أن تنفصل عن الورم (بسبب فقدان وظيفة الـ E-cadherin) وتقوض المطرق خارج الخلوي قبل أن تنتشر إلى أماكن بعيدة. يتم حالياً استقصاء السرطان المترافق مع الغليكانات وذلك لدورها الهام في انتشار السرطان وكهدف للعلاج أيضاً.

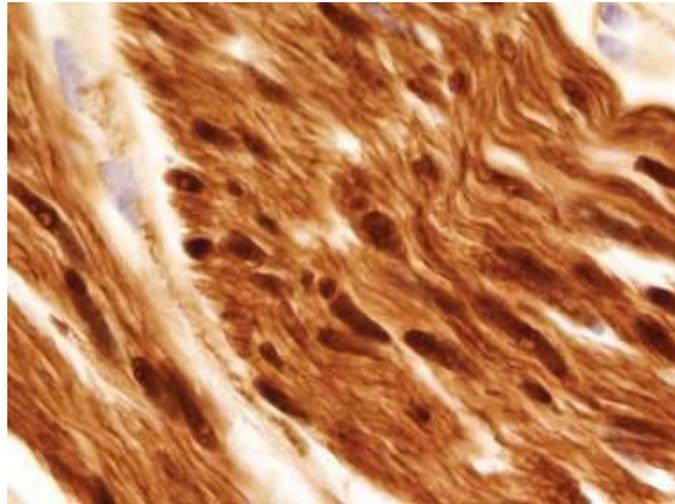
تشخيص السرطان :Diagnosis of Cancer

جدول 9-3. المظاهر العامة للنتنشات السليمة مقابل النتنشات الخبيثة

الخبيثة	السليمة	عيانياً
كبيرة الحجم نمو سريع نخر ونزف تشاهد بشكل شائع سيئة التحدد	نمو متوسع ذو حواف جيدة التحدد تميل لأن تكون جيدة التمايز تشابه جزء النسيج الطبيعي الذي نشأت منه غير غازية ولا تنتقل أبداً	مجهرياً
تتنوع من جيدة إلى سيئة التمايز (كشمية) الخلايا الورمية متنوعة الشكل والحجم (تنوع أشكال) زيادة النسبة النووية الهيولية فرط كروماتين النوى ونويات واضحة فعالية انقسامية عالية مع أشكال انقسامية شاذة نموذج نمو غازي لها ميل للانتقال		

التشخيص النسيجي للسرطان Histologic diagnosis of cancer. إن الفحص المجهرى للنسيج أو الخلايا هو أمر مطلوب لوضع تشخيص السرطان. المواد الملائمة لتشخيص الورم يمكن أن نحصل عليها بالاستئصال التام، الخزعة، الرشافة الخلوية بالإبرة الدقيقة، أو اللطاخات الخلوية (فحص Pap).

- **الكيمياء النسيجية المناعية Immunohistochemistry** يمكن أن تكون مساعدة في إثبات منشأ النسيج في الأورام الانتقالية أو الأورام سيئة التمايز. تستخدم التقنيات أضعاد وحيدة النسيلة والتي تكون نوعية لمكون خلوي معين محدد. من بين الأضعاد المتعددة المفيدة سريرياً ما يلي:
 - كل الواسمات الورمية المصلية
 - الثيروغلوبولين (سرطان الدرق)
 - الـ S100 (الميلانوما والأورام العصبية)
 - الأكتين (العضلات الملساء والهيكلية)
 - واسمات الـ CD (اللمفومات/الابيضاضات)
 - مستقبلات الأستروجين (سرطان الثدي)
 - اللييفات المتوسطة



شكل 9-1. تلوين S100 لورم ليفي عصبي

- **الفحوص الإضافية المساعدة Ancillary tests** لتشخيص السرطان تتضمن المجهر الإلكتروني، تعداد الخلايا بالجريان (flow cytometry)، الدراسات الخلوية الصبغية، وكميات الـ PCR/DNA.

جدول 4-9. تعبير اللييفات المتوسطة في كل من الخلايا الطبيعية والخلايا الخبيثة

الورم	تعبير النسيج الطبيعي	الخييط المتوسط
الكارسينومات	كل الخلايا الظهارية	Keratin الكيراتين
السااركومات	الخلايا الميزانشيمية	Vimentin الفيمانتين
الورم العضلي الأملس السليم في الرحم السااركوما العضلية المخططة	الخلايا العضلية	Desmin الديديمين
ورم القواتم ورم الأرومة العصبية	عصبونات الجملة العصبية المركزية والجملة العصبية المحيطة	اللييفات العصبية Neurofilament
أورام الخلايا النجمية أورام البطانة العصبية	الخلايا الدبقية	البروتين الحامضي اللييفي الدبقي (GFAP)

ملاحظة: معظم التنشؤات (90%) تنشأ من الظهارة (الخبيثة منها تدعى كارسينوما)، والباقي تنشأ من الخلايا الميزانشيمية (الخبيثة منها تدعى سااركوما).

الواسمات الورمية المصلية **Serum tumor markers**. إن الواسمات الورمية عادة هي مكونات خلوية طبيعية والتي تزداد في التنشؤات لكن يمكن أيضاً أن ترتفع في حالات غير تنشؤية. الواسمات الورمية المصلية (مثلاً المستضد النوعي للبروستات PSA) تستخدم للتحري عن السرطان، مراقبة فعالية العلاج، والتحري عن نكس السرطانات.

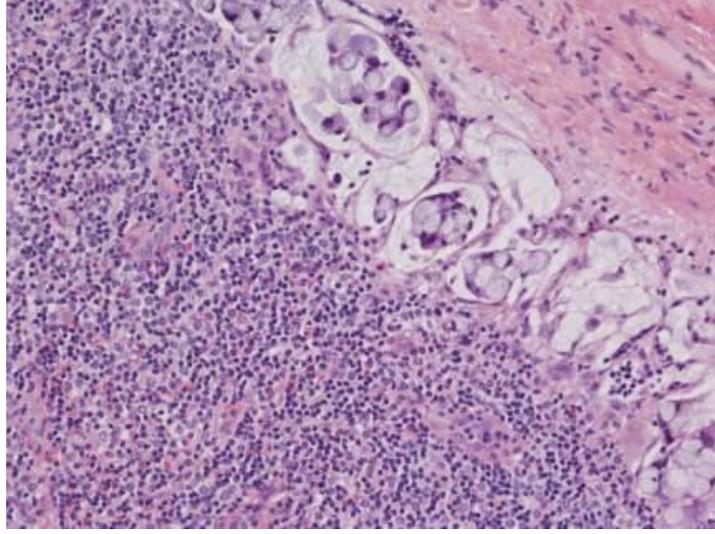
- **الواسمات الورمية المفيدة سريرياً Clinically useful tumor markers** تتضمن ألفا-فيتوبروتين (AFP)، يستعمل لأورام الكبد البدئية، أورام الخلية الإنتاشية في الخصية عدا السيمينوما)، موجهة الغدد التناسلية المشيمية البشرية بيتا (hCG، تستعمل لأورام الطبقة المغذية، الكوربيوكارسينوما)، الكالسيتونين (يستعمل لسرطانات الدرق اللبية)، المستضد السرطاني الجنيني (CEA، يستعمل لكارسينومات الرئة، البنكرياس، المعدة، الثدي، والكولون)، الـ CA-125 (يستعمل لأورام المبيض الظهارية الخبيثة)، الـ CA19-9 (يستعمل للكارسينومات الغدية للبنكرياس)، الفوسفاتاز القلوية المشيمية (تستعمل للسيمينوما في الخصية)، والمستضد النوعي للبروستات (PSA، يستعمل لسرطان البروستات).

الدرجة والمرحلة Grading and staging. إن درجة الورم هي تقييم نسيجي لخباثة الورم، وتستخدم بشكل نموذجي قواعد مثل درجة التمايز من منخفض الدرجة (جيد التمايز) إلى عالي الدرجة (سيء التمايز/كشمي) وعدد الانقسامات.

أما مرحلة الورم فهي تقييم سريري لمدى انتشار الورم. تستعمل قواعد النظام المرحلي لـ TNM لمعظم أنماط الأورام:

- **T** تشير إلى حجم الورم البدئي.
- **N** تشير إلى مدى الانتشار إلى العقد اللمفاوية الناحية.
- **M** تشير إلى وجود أو غياب النقائل.

بشكل عام، المرحلة هي مشعر أفضل للإنذار من درجة الورم.



شكل 9-2. إصابة عقدة لمفاوية بكارسينوما خلايا فص الخاتم

تطور الورم Tumor progression يشير إلى ميل الورم لأن يصبح أكثر خباثة مع الزمن. هذا التطور يمكن أن يكون متعلقاً بكل من الانتقاء الطبيعي (تطور نسل أكثر خباثة مع الزمن بسبب أفضلية النمو الانتقائي) وبعدم الاستقرار الجيني (الخلايا الخبيثة تكون مؤهبة أكثر لأن تطفر وتراكم عيوب جينية إضافية).

النقائل Metastasis. إن الانتشار اللمفاوي هو الطريق البدئي الأكثر شيوعاً لانتشار الكارسينومات الظهارية. الانتشار الدموي الباكر يشاهد نموذجياً في معظم الساركومات (مثل الساركوما عظمية المنشأ)، كارسينوما الخلية الكلوية (بسبب قربها من الوريد الكلوي الكبير)، كارسينوما الخلية الكبدية (بسبب وجود الجيوب الكبدية)، الكارسينوما الجرابية للدرق، والكوربيوكارسينوما (بسبب ميلها لطلب الأوعية). الانزراع ضمن أجواف الجسم وسطوحه يحدث في كارسينوما المبيض. الانتقال بواسطة التداخلات الميكانيكية (مثل الشق الجراحي، مسار الإبرة) يمكن أن يحدث ولكنه نادر نسبياً.