دار المنظومة
DAR ALMANDUMAH
الرواد في قواعد المعلومات العربية

العنوان:	الاستقصاء المخبري للتبدلات الدموية والمناعية لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية
المؤلف الرئيسي:	الحريري، طارق غنيم
مؤلفين آخرين:	الريحاوي، وديعة(مشرف)
التاريخ الميلادي:	2004
موقع:	دمشق
الصفحات:	1 - 57
رقم MD:	574667
نوع المحتوى:	رسائل جامعية
اللغة:	Arabic
الدرجة العلمية:	رسالة ماجستير
الجامعة:	جامعة دمشق
الكلية:	كلية الطب البشري
الدولة:	سوريا
قواعد المعلومات:	Dissertations
مواضيع:	الطب المخبري، المختبرات، مرض الذئبة الحمامية
رابط:	http://search.mandumah.com/Record/574667

© 2020 دار المنظومة. جميع الحقوق محفوظة.
هذه المادة متاحة بناء على الإتفاق الموقع مع أصحاب حقوق النشر، علما أن جميع حقوق النشر محفوظة. يمكنك تحميل أو طباعة هذه المادة للاستخدام الشخصي فقط، ويمنع النسخ أو التحويل أو النشر عبر أي وسيلة (مثل مواقع الانترنت أو البريد الالكتروني) دون تصريح خطي من أصحاب حقوق النشر أو دار المنظومة.

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الطب المخبري

الاستقصاء المخبري للتبدلات الدمو ية والمناعية لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية

Laboratory Investigation of Hematologic and Immunologic Changes in Systemic Lupus Erythemtosus

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)
في الطب المخبري

إعداد
د. طارق غنيم الحريري

بإشراف
أ. د. وديعة الريحاوي

رئاسة
أ. د. محمد طاهر اسماعيل

كلمة شكر

لابـــد لي وأنا أقدم هذا العمل خاتماً به سنوات الاختصاص في الدراسات العليا من التعبير عـــن تقديري وامتناني لجميع أساتذتي الكرام في قسم الطب المخبري، ولكل من ساهم في إتمـــام إنجاز هذه الأطروحة . وأخص بالشكر الجزيل الأستاذة الدكتورة وديعة الريحاوي التـــي تفضـــلت بالإشـــراف علـــى هذه الرسالة، كما أشكر الأستاذ الدكتور محمد طاهر اســـماعيل رئـــيس القســـم على ما قدمه من إرشاد ومساعدة ، كما أتوجه بالتحية والشكر لأعضـــاء لجـــنة الحكـــم المؤلفـــة من السادة: الأستاذ الدكتور محمد محجوب الجيرودي والأستاذ المساعد الدكتور قاسم باشا وذلك لتفضلهم بمناقشة هذه الرسالة..

مخطط البحث

الدراسة النظرية

- الذئبة الحمامية الجهازية
  - التعريف
  - الوبئيات
  - المسببات
  - الآلية الإمراضية
  - التشريح المرضي
  - التظاهرات السريرية
  - أنواع الذئبة والمتلازمات المرافقة
  - تأثير الحمل
  - الموجودات المخبرية
  - معايير التشخيص
  - المعالجة والتدبير
- التقييم المصلي لأدواء النسج الضامة المناعية الذاتية
- الواسمات المناعية للذئبة الحمامية الجهازية
- تقنيات وطرق كشف الأضداد الذاتية

الدراسة النظرية

الذئبة الحمامية الجهازية

Systemic Lupus Erythemtosus

التعريف Definition:

إن الذئبة الحمامية الجهازية داء مناعي ذاتي Autoimmune Disease ، ذو سير مزمن، يصيب غالباً النساء الشابات، وتتناول الإصابة كثيراً من الأجهزة والأعضاء.

يتميز هذا الداء بتشكل الأضداد الذاتية ضد العديد من خلايا ومكونات الجسم، وتسهم هذه الأضداد مع المعقدات المناعية الجائلة في الدوران في إحداث الأذيات الالتهابية النسيجية التي تظهر بوضوح في الإصابة الجلدية والوعائية والكلوية المشاهدة في هذا الداء .

تتضمن الملامح السريرية لهذا الداء كلاً من الحمى والاندفاعات الحمامية الحطاطية التي يعزى إليها اسم الداء، وكذلك التهاب المفاصل وإصابة الكليتين وجهاز التنفس والقلب والجهاز العصبي. وهناك تصنيف عالمي اعتمدت فيه عدة معايير سريرية ومخبرية لتشخيص هذا الداء وتمييزه عن الاضطرابات الأخرى .

يتميز السير السريري للذئبة الحمامية الجهازية بفترات من الهوادة والخمود يعقبها نكس حاد أو مزمن في الأعراض والعلامات السريرية.

إن معدل البقيا في هذا الداء هو 90% ، وتتضمن الأسباب الشائعة للوفاة فيه القصور الكلوي والنزوف والأخماج وإصابة الرئة والتهاب الأوعية .

الوبئيات Epidemiology:

إن الذئبة داء عالمي الانتشار، ونسبة انتشاره بشكل عام هي 15-50 حالةً لكل مئة ألف شخص من السكان. أما من حيث معدل الوقوع فهناك 50-70 حالة جديدة من بين كل مليون نسمة في السنة.

من ناحية العمر: من الممكن أن تحدث الإصابة في أي عمر، لكن تميل الإصابات إلى الحدوث عموماً في بداية الكهولة، وتكون قمة بدء الأعراض أو العلامات عند الإناث في سن 38 سنة، وعند الذكور في سن 44 سنة. كما أن الهجمة الأولى تبدأ أبكر عند السود.

من ناحية الجنس: إن انتشار الداء عند النساء الشابات في سن الحمل والانجاب هو أكثر ب 8-10 مرات تقريباً منه عند الرجال، وبشكل عام فإن معدل إصابة الإناث إلى الذكور هو 8 إلى 1 .

مـن ناحـية العـرق: يلاحظ الداء عند السود عموماً أكثر بثلاث مرات منه عند البيض، وإن النساء الشابات الأميريكيات من أصل أفريقي معرضات بشكل خاص للإصابة بهذا المرض، حيث يصبن أكثر بـثلاث مرات تقريباً من إصابة النساء القوقازيات. وتقدر خطورة إصابة امرأة سوداء $1/250$. ومن المجموعـات العرقـية الأخـرى المعرضـة للإصابة أيضاً أكثر من غيرها نذكر الآسيويين وخاصة الصينيين.

مـن الناحية العائلية: إن نسبة حدوث الإصابات العائلية بهذا الداء هي 5-10 % كما يلاحظ أن نسبة الحـدوث أعلى عند أقرباء الأشخاص المصابين منها عند العاديين، وأخيراً فإن معدل توافق الإصابة عند التوائم المثلية Identical twins يقارب 50%.

السببيات Etiology:

لـم يكتشف أي سبب واضح مفرد لحدوث الذئبة الحمامية الجهازية، وتعتبر العلاقات المعقدة المتبادلة بين العوامل المحيطية والاستجابة المناعية المحددة وراثياً، والتأثيرات الهرمونية أساسية في تحريض حدوث الداء وكذلك في تظاهراته.

1- العوامل الوراثية Genetic Factors:

إن من الثابت وجود دور للوراثة والجينات في إحداث الإصابة بالذئبة الحمامية الجهازية . وهناك عدة دلائل على ذلك نذكر منها باختصار:

1- إن معدل توافق الإصابة عند التوائم المثلية هو 65% .

2- هناك نسبة 5-10% من الحالات تكون فيها الإصابة عائلية.

3- إن أقـرباء مرضى الذئبة لديهم نسبة خطورة عالية لحدوث داء النسيج الضام وفرط غلوبولينات الـدم، كمـا يلاحـظ لديهم ايجابية العوامل المضادة للنوى، وضعف فعالية اللمفاويات التائية الكابحة، وكذلك أضداد سامة للخلايا اللمفاوية.

4- لدى المصابين بالذئبة نسبة تكرار عالية لمستضدات التوافق النسيجي من النمط HLA-B8 والنمط HLA-DR3 و HLA-A1 وHLA-DR2 . كمـا أن لـدى السود ترافق أيضاً مع أنماط أليلية من Gm1,17 .

5- إن80% مـن مرضـى ال SLE تكون لديهم الحلائل Alleles الجينية للمتممة صامتة، وبشكل رئيسـي في الموقع C4a,b ، كما يشيع الداء في العائلات التي لديها عوز وراثي في مكونات المتممة الباكرة، حيث ينتقل هذا العوز كصفة جسمية صاغرة، إضافة إلى أن عوز المتممة C5-9 شائع أيضا في الحالات العائلية للذئبة.

6- إن الخلـل فـي مورثات الموت الخلوي المبرمج المكتشف لدى أقرباء الفئران المصابة ب SLE يـؤدي إلى تطور مناعة ذاتية ربما بسبب فشل التخلص من الخلايا T الفعالة تجاه مكونات الجسم أو الخلايا B المنتجة للأضداد الذاتية.

2- المناعة الذاتية والأضداد الذاتية Autoimmunity & Auto-Abs:

إن العلامة المميزة للذئبة هي وجود أضداد ذاتية خلطية غير نوعية لعضو محدد. يمكن أن يحدث الـداء نتيجة تشـكل أضداد ضد مستضدات نسيجية زال التحمل المناعي لها بسبب فشل الآليات المناعـية الخاصـة بتنظـيم تمييز الذات عن غيره . ورغم أن بعض هذه الأضداد نوعي للذئبة الحمامية مثل Anti ds-DNA وAnti-Sm فإن كثيراً منها يوجد في أمراض أخرى عديدة مثل ANA وAnti-Ro . إن تشـكل الأضـداد الذاتـية في هذا الداء ناتج إما عن فرط فعالية الخلايا اللمفاوية البائية متعددة النسيلة أوعن وجود مشتقات مستضدية خاصة.

تعزز الأضداد الذاتية الأذية النسيجية الحادثة في سياق الداء، ومن الأدلة على ذلك نذكر :

- تـورط المعقـدات المناعية المحتوية على ANA في الآفات الكلوية المرافقة لل SLE ، وكذلك في أماكن أخرى من الجسم .
- يرتـبط الAnti-DNA بمستقبل ال DNA على سطح الكريات البيض فيحصر ربط قطع الـDNA الحـر من قبل وحيدات النوى ، وتسبب هذه الأضداد أيضاً تحرر الانترفرون عاما من وحيدات النوى معززة بذلك التفاعلات الالتهابية والمناعية .
- إن Anti-Ro مـتورط فـي تطـور الطفـح وحصار القلب عند مرضى الذئبة الحمامية الجهازية الولادية .
- إن الأضـداد Antiphospholipid متضـمنة ما يسمى مضادات التخثر الذئبية مرتبطة بالخـثار الحادث لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية، وكذلك بالإجهاضات لدى المريضات الحوامل .
- إن بروتينات Antiribosomal-p نوعية جداً للنفاس الذئبي .
- يترافق وجود أضداد الخلايا البطانية الوعائية باختلاطات كلوية ووعائية .

3- العوامل المناعية الأخرى:

يلاحـظ لـدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية ضعف في المناعة الخلوية ، وهناك عدة تبدلات مرتـبطة بفعالـية المـرض مثل النقص في تثبيط هجرة العدلات وضعف الاستجابة الجلدية في الاختبارات التي تستخدم المبيضين candidin وستربتوكيناز-دورناز.

من الملاحظ عدم وجود توازن في الفعالية المناعية بين اللمفاويات التائية والبائية في هذا الداء، مع وجـود تثبـيط في المناعة الخلوية، وتفعيل زائد للاستجابة المناعية الخلطية، ربما عائد إلى عوز نسبي في الخلايا T الكابتة Suppressor ; كما يلاحظ أيضاً زيادة في فعالية الخلايا القاتلة.

إن انـتاج الانترلوكيـن IL-2 من قبل الكريات البيض في الدم المحيطي ضعيف، مما يؤدي إلى انخفـاض التأثيرات المنشطة للخلايا B من قبل التائيات، هذا ويمكن إثبات وجود الأضداد السامة للخلايا اللمفاوية في ثلث مرضى الذئبة الحمامية الجهازية.

4- الانتانات Infections :

حيـث يمكن لبعض الذيفانات الجرثومية والمنتجات الفيروسية أن تلعب دور مستضدات اضافية Superantigens تحرض الخلايا البائية والتائية المساعدة لتوليد استجابات مناعية ذاتية. نذكر من الفيروسـات المـتهمة: Retrovirus، Myxovirus و Reovirus وفيروسات الحصبة والحصبة الألمانية.

5- التأثيرات الهرمونية والشدات النفسية Hormonal Influences & Stress:

حيث أن أكثر المرضى هم من النساء في سن الحمل والإنجاب، إذ يتهم الاستروجين كعامل مساعد في تفعيل الخلايا البائية عديدة النسيلة. وقد لوحظ أيضاً نقص في الاندروجينات عند غالبية مرضى الذئبة.

6- الأدوية Drugs :

هـناك كثـير مـن الأدويـة تحـرض حـدوث مـتلازمات شـبيهة بالذئبة الحمامية الجهازية. وتتمـيز هـذه المتلازمات عن الذئبة الجهازية بعدة أمور، منها أنها غير شائعة عند العرق الأسود، وأنهـا تحدث في عمر أكبر، وأن الإصابة العصبية والكلوية فيها نادرة، وتكون أضداد الهيستون Antihistone شائعة فيها، مع غياب أضداد الـDNA ، وأخيراً فإن متممة المصل تكون طبيعية.

لقد تبين أن الهيدرالازين Hydralazine يثبط ارتباط مركب المتممة C4 ، وهذا بما ينتج عنه من انعدام السيطرة على فعالية المتممة، قد يفسر تطور المتلازمات الشبيهة بالذئبة.

ونورد في الجدول التالي أسماء أكثر الأدوية شيوعاً والتي تبين تحريضها لمتلازمات شبيهة بال SLE :

Phenylbutazone	Hydrochlorothiazide	Atenolol
Phenytoin	Hydroxyurea	Allopurinol
Piroxicam	Ibobrufen	P-Amino salicylic acid
Procainamide	Interferron	Captopril
Propranolol	Isoniazid	Carbamazepine
Quinidine	Lithium	Clofibrate
Streptomycin	Methyldopa	Clonazepam
Sulfonamides	Minoxidil	Chlorpromazine
Tetracycline	Nitrofurantoin	Co-trimoxazol
Thiamazole	Oral countraceptives	Gold salts
Valproate	Penicillamine	Griseofulvin
Simvastatin	Penicillin	Hydralazine

جدول يبين أسماء أهم الادوية التي تحرض متلازمات شبيهة بالSLE

7- الإشعاع فوق البنفسجي U.V Rays:

يمكـن للأشـعة فوق البنفسجية أن تعجل من حدوث الهجمات ،وأن تفاقم من السير السريري لل SLE عـند نسبة تصل حتى 60% من المرضى لكن آلية ذلك غير معروفة. وقد لوحظ تأثيرها المحرض لإنتاج أضداد RO التي توجد عادة عند المرضى الحساسين للضياء.

8- العوامل المحيطية الأخرى Other Environmental Factors :

نذكر منها غرسات السيليكون التي تستعمل في الجراحة التجميلية والمفصلية، وتناول براعم وبذور نبات الفصة Alfalfa التي تحتوي على الحمض الأميني L-Canavanine ، والمعادن الثقيلة مثل الكادمـيوم والزئـبق والذهب، وأخيراً السيليكا وثلاثي كلور الاتيلين، وكلها يمكن أن تثير حدثيات مناعية ذاتية.

الآلية الامراضية Pathogenesis:

إن العلاقـة بيـن العوامل الجينية والإنتانات الفيروسية المحتملة وتثبيط المناعة الخلوية قد قادت إلى الاستنتاج بأن العوامل الجينية قد تتيح التضاعف الفيروسي في التيموس وفي الخلايا T محرضة بذلك أذية هذه الخلايا وبالتالي حصول خلل في المناعة الخلوية.

تبين في المخطط التالي الآلية الإمراضية لحدوث الذئبة الحمامية الجهازية:

الجهاز المناعي
عوامل خارجية
إلتهابات
أشعة
أدوية
صدمات
عوامل داخلية
الموروثات
الاستروجين
Apoptosisخلل
مستضدات خاصة
المناعة الخلوية
المناعة الخلطية
زيادة فعالية خلايا القاتلة والمساعدة
نقص فعالية خلايا الكابتة
زيادة فعالية الخلايا البائية
إنتاج أضداد ضد مستضدات ذاتية
خلل المناعة الخلوية
٥٩٢٢٤٢
أضداد ذاتية
البدلات المناعية والدموية
معقدات مناعية
أعراض وعلامات المرض
حذفC4a
آليات تشريحية مرضية
نقص حلولية المعقدات
خلل البالعات وحيدة النوى
حدثيات التهابية
تثبيت المتممة
تحرر وسائط الالتهاب
وعوامل الجذب الكيماوي
العجز عن طرح المعقدات المناعية
ترسب المعقدات المناعية

إن نمـوذج التوزع العمري للداء وسيطرة الإصابة عند الإناث توحي بأن هذه الشذوذات تميل لإصابة نمط جيني محدد فقط، متضمنة ثلاثة حلائل مرتبطة بالصبغي X .

إن التعبـير عن النمط الشكلي يعتمد عندئذ على التغيرات المتراكمة الحادثة بشكل عشوائي في الخلايا الجذعية اللمفاوية، مع وجود ثلاثة سلالات «محرّمة Banned» من الخلايا اللمفاوية المتطورة، وفرط علوبولينات الدم، وتشكل الأضداد الذاتية من الخلايا B مفرطة الفعالية، وعوز الخلايا T المثبطة.

إن آليات الدفاع الطبيعية الفعالة عادة أكثر عند الإناث تمنع التغيرات من الاستمرار، لكنها يمكن أن تضعف بسبب الإنتانات والأدوية والتعرض للأشعة فوق البنفسجية والشذات.

تـتحدد إصابة الأعضاء بواسطة التعبير المستضدي الذي تسيطر عليه الجينات والذي يظهر في النسج الهـدف. وهذا المفهوم يمكن أن يفسر اختلاف الإصابة حسب الجنس، وحدوث أمراض المناعة الذاتية عند أقرباء المصابين سواء سريرياً أو بنمط تحت سريري وكذلك تشكل الأضداد الذاتية لديهم، ويفسر أيضاً استباق وتفاقم التظاهرات السريرية بالعوامل التي تضعف آليات الدفاع.

هذا ويمكن القول إن جميع المعالم السريرية للذئبة الحمامية الجهازية هي تظاهرات لاضطراب المناعة الخلوية والخلطية ، ويمكن إبراز هذا الاضطراب بأربعة أمور :

1- **المعقـدات المناعية Immune complexes** :حيث تترسب المعقدات (ضد-مستضد) الجائلة في الدوران في الأوعية الدموية والكبب الكلوية محرضة الاستجابة التشريحية المرضية التي تؤذي تلـك النسج ; حيث يؤدي تفاعل ANA و Anti-DNA مع مستضداتها إلى تثبت المتممة وتحرر وسائط الالتهاب من الكريات البيض.

2- **خلل وظيفة النسيج الشبكي البطاني** وانخفاض قدرته على بلعمة المعقدات المناعية وإزالتها من الدوران . وقد يكون التعرض الزائد للإصابة بالSLE عند المرضى الذين لديهم حذف Deletion في مورثة C4a ناتج عن العجز في تصفية المعقدات المناعية .

3- **الأضداد الذاتية** Autoantibodies التي يمكن أن تؤدي إلى :

أ- أذية نسيجية مباشرة : مثل أضداد الكريات البيض والحمر والصفيحات التي تسبب قلة الكريات وانحلال الدم المناعي ونقص الصفيحات .

ب- اضـطراب وظـيفة الخلايا : حيث تضعف أضداد اللمفاويات من وظيفة هذه الخلايا، وكذلـك فإن أضداد العصبونات العابرة للحاجز الدموي الدماغي يمكنها أن تؤثر سلباً في الوظيفة العصبية .

ت- تشـكل المعقـدات المناعـية : حيث أن معقدات الANA و Anti-DNA هامة في توسط حدوث الداء الكلوي المناعي الذاتي في سياق SLE.

4- خلـل وظيفة الخلايا اللمفاوية Lymphocyte Dysfunction : حيث يلاحظ لدى المرضى فـرط في نشاط الخلايا البائية وضعف وظيفة الخلايا $CD8^-$ وزيادة فعالية الخلايا $CD4^-$ ، مما يؤدي إلى إنتاج الأضداد الذاتية وزيادة تشكل المعقدات المناعية .

يصـنف انحـلال الـدم المناعي الحادث لدى مرضى الSLE مدرسياً ضمن النمط الثاني II من تفاعلات فرط الحساسية (وهو السام للخلايا)، أما التهاب الكبد والكلية فيندرج ضمن النمط الثالث (نمط المعقدات المناعية).

التشريح المرضي Pathology

- **التغيرات المجهرية المميزة :**

إن أكثر الآفات النسيجية المجهرية تمييزاً للذئبة الحمامية الجهازية هي الثلاث التالية:

1- **آفات تشبه قشر البصل** Onion-skin Lesions وتشاهد في شرايين الطحال حيث تتكون من ترسبات متمركزة من ألياف الكولاجين تحيط بتلك الشرايين ، ومن المحتمل أنها تتشكل تالية لشفاء التهاب الأوعية.

2- **أجسام الهيماتوكسيلين** Hematoxylin Bodies وهي كتل غير منتظمة كثيفة متجانسة تشاهد بلون أزرق أرجواني عند تلوين الخزعة المأخوذة من آفات النسج الضامة بالهيماتوكسيلين إيوزين، وتتألف من مادة نووية مرتبطة بغلوبلينات مناعية، وعندما تبتلع المعتدلات هذه الأجسام في الزجاج فإنها تسمى خلايا الذئبة الحمامية LE cells.

3- **النخر الليفينـي** Fibrinoid Necrosis الـذي يشاهد في جدر الأوعية والنسيج الضام عند التلوين بالايوزين، حيث تظهر المعقدات المناعية للDNA وأضداده والمتممة والليفين المحيط بها بما يسمى النخر المشبه بالليفين .

- **التغيرات النسيجية Tissue Changes:**

ا- **الجلـد:** إن أكثر الآفات الجلدية النتبية نموذجيةً تبدي عند 90% من المرضى ترسبات للغلوبليـنات المناعـية IgG عالـباً (وIgMوIgA بنسبة أقل) والمتممة C1,C3 في الوصـل الأدمـي-البشـروي، وذلك باستخدام تقنيات التألق المناعي. وهناك تغيرات نسيجية أخرى مثل فرط التقرن وانسداد الجريبات ، والارتشاح اللمفاوي حول الأوعية الأدمية.

ب- **الكلـية:** تـؤدي ترسبات المعقدات المناعية في الكبب الكلوية إلى عدة أنماط من التهاب الكبـب والكلـية الذأبي. لقد أطلق اسم آفات "عقدة السلك" على التغيرات الحادثة على

الغشاء القاعدي للشعيرات الدموية الكبية من تنخن وتحول هيالييني المترافق مع ترسب IgG و C3 .

تعتبر الخزعة الكلوية عند مرضى الSLE ضرورية لأنها تساعد في اتخاذ قرار ونوعية المعالجة عبر تحديدها لفاعلية وإزمان الإصابة وبالتالي تحديد الإنذار.

علامات الفعالية Activity	علامات الإزمان Chronicity
التبدلات التكاثرية	التصلب الأنبوبي
التخر النسيجي	الأهلة الليفية
الأهلة الخلوية	التصور الأنبوبي
الارتشاح بالكريات البيض	التليفات
التحول الهيالييني	

معايير الفعالية والإزمان في الداء الكلوي المرافق لل SLE

ت- **القلب:** تعد التثبتات التوليدية المشاهدة عيانياً على الصمامات القلبية علامة مميزة ومشخصة لالتهاب الشغاف الدبلي Libman-Sacks verrucous endocarditis .

ث- **الأوعية:** إن التهاب الأوعية الذي يتناول الشريانات والوريدات والأوعية الشعرية وينتج عن ترسب المعقدات المناعية والارتشاح الخلوي، هو المسؤول عن كثير من الأذيات النسيجية المشاهدة في الذئبة الحمامية الجهازية.

التظاهرات السريرية للذئبة الحمامية الجهازية
Clinical Features of SLE

تتميز المظاهر السريرية للذئبة الحمامية الجهازية بتنوعها وشمولها مختلف الأنسجة والأعضاء، كما تتميز أيضاً باختلافها عن بعضها من حيث تواتر حدوثها وشدة كل منها وخطورتها وارتباطها بتطور الداء. تحدث هذه المظاهر بشكل هجمات تتناوب مع فترات من التحسن.

1- التظاهرات العامة:

يعاني معظم المرضى المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية من أعراض عامة لا نوعية كالحمى والوهن ونقص الشهية والتعب ونقص الوزن والآلام العضلية. ويعتبر التعب العلامة الأولى لاشتداد فعالية هذا الداء.

2- التظاهرات المفصلية:

إن الآلام المفصلية والتهاب المفاصل المتناظر هي الموجودات الأكثر شيوعاً لدى مرضى الذئبة حيث تشاهد عند 95% منهم. وتكون هذه التظاهرات شبيهة بالتهاب المفاصل الرثياني لكنها هنا عابرة ولا تترافق بتخرب مفصلي أو تشوه أو انتكالات عظمية على الصورة الشعاعية، كما أنها تتناول الأربطة والأوتار أكثر من المفاصل ذاتها.

3- التظاهرات الجلدية:

تعتبر الاضطرابات التي تصيب الجلد و الأشعار والأغشية المخاطية المظهر الثاني الأكثر شيوعا عند مرضى الSLE إذ تشاهد في 85% ، وتتضمن هذه التظاهرات:

1- طفح الفراشة الوجني النموذجي وهو طفح حماميّ قليل التودم غير وسفي أو ضموري يغطي الخدين وجسر الأنف، يزداد بالتعرض للشمس.
2- طفح بقعي حطاطي يغطي مناطق من الصدر والظهر والأطراف.
3- آفات قرصية Discoid lesions مع ندب ضمورية .
4- اندفاعات فقاعية أو حصبوية الشكل.
5- الحاصة البقعية أو المعممة.
6- الحساسية للضياء.
7- تقرحات الأغشية المخاطية.

8- الشرى والوذمة العرقية.

9- فرفرية نقص الصفيحات وتقرحات الساق.

10- التهاب السبلة الشحمية والعقيدات المؤلمة.

11- ظاهرة رينو Raynaud's Phenomenon والتهاب أوعية الأصابع.

4- التظاهرات الكلوية:

تحصل إصابة كلوية هامة سريرياً في حوالي 50% من مرضى SLE ، لكن لا تؤدي هذه الإصابة إلى قصور عضوي غير عكوس إلا في قلة من الحالات.

وتعتبر البيلة البروتينية أشيع العلامات السريرية لالتهاب الكلية الذأبي، ومن العلامات الأخرى: البيلة الدموية، اسطوانات الكريات الحمر، والاسطوانات الحبيبية ، وارتفاع التوتر الشرياني .

إن الأكثر نموذجية أن تكون الإصابة الكلوية مزمنة تتطور ببطء، ويبقى مرضى الSLE معرضون لالتهاب الكبب والكلية الحاد بنسبة عالية، وكذلك للإصابة بالنفروز بنسبة 18% تقريباً خلال سير المرض، وقد تحدث الإصابة الكلوية لديهم نتيجة خثار الشريان الكلوي نظراً لزيادة القابلية للخثار عند مرضى SLE .

وفيما يلي نبين تصنيف الإصابة الكلوية في سياق SLE تبعاً لنتائج الخزعة المجراة، حيث يعتمد التصنيف والإنذار على فعالية الالتهاب من جهة وعلى درجة الإزمان أي التصلب الكبي glomerular sclerosis والتندب الليفي الحاصل من جهة أخرى:

النمط النسجي	الصنف حسب WHO	التكرار (٪)	البيلة البروتينية (٪)	المتلازمة النفروزية (٪)	ارتفاع أزوت الدم (٪)
طبيعي	I	5>			
مسرافي	II	15	70	0	~10
تكاثري بؤري	III	20	100	15	~20
تكاثري منتشر	IV	50	100	~90	75
غشائي	V	15	100	~90	20

ويجدر بالذكر أن معظم مرضى الSLE يبدون تغيرات نسيجية مرضية عند إجراء خزعة الكلية، حتى لوكـــانوا لا يبدون مظاهر لإصابة كلوية، وأخيراً فإن القصور الكلوي يعتبر من أكثر الأسباب الشائعة للوفيات عند مرضى SLE .

5- التظاهرات القلبية :

يعتـــبر التهاب التأمور Pericarditis أكثر مظاهر الإصابة القلبية شيوعاً، إذ يحدث عند 30% من المرضـــى تقريـــباً، ونادراً ما يترقى إلى الإنحاس أو التهاب التأمور العاصر. قد تحدث الإصابة القلبية بشكل التهاب عضلة قلبية، وتتظاهر سريرياً بتسرع القلب وتغيرات الموجة ST-T وقصور القلـــب الاحتقاني وضخامة العضلة القلبية. يشاهد التهاب الشغاف الثؤلولي عند فتح الحثة في كل المصابين بآفة قلبية تقريباً وقد يحدث التهاب الشغاف الجرثومي تحت الحاد والحاد في الصمامات المصابة بالتهاب الشغاف الذنبي.

قـــد يحدث احتشاء العضلة القلبية لدى مرضى SLE بسبب التهاب الشرايين الاكليلية، أو الخثار، أو بسبب التصلب العصيدي الباكر الثانوي لاستعمال الستيروئيدات القشرية في المعالجة.

6- التظاهرات الرئوية:

إن الشـــكل الشائع للإصابة الرئوية هو التهاب الرئة الخلالي الذي يؤدي إلى داء رئوي حاصر أو سادومن الشائع حدوث الألم الصدري الجنبي المترافق أو غير المترافق مع انصباب، حيث يحدث التهاب الجنب العرضي عند 30% من مرضى الذئبة الحمامية الجهازية، وبسبب حدوث التهاب الوريـــد الخثري عند حوالي 10% من مرضى SLE فلابد من استبعاد الإصابة بالصمة الرئوية لديهم.

يمكن أن يحدث نفث الدم كعلامة على التهاب الأوعية الرئوية أو مرافقاً لذات الرئة الحادة الذنبية التي يصعب تمييزها عن ذات الرئة الخمجية. أخيراً قد يصاب المرضى بمتلازمة الرئة المنكمشة Shrinking Lung Syndrome نتيجة اعتلال عضلة الحجاب الحاجز وتليفها.

7- التظاهرات العصبية:

تحـــدث اضـــطرابات عصبية موضعة أو منتشرة عند حوالي 50% من مرضى SLE ، تتضمن التظاهرات المعممة: الصداع الشديد، الاكتئاب، النفاسpsychosis ، واضطرابات معرفية، ونوب اختلاجية.

أمـا النوب الموضعة فتتضمن: الخذل الشقيHemiparesis ، اعتلال الأعصاب القحفية، التهاب النخاع المعترض، واضطرابات حركية متفرقة. أخيراً قد يصاب بعض المرضى باعتلال أعصاب حسية أو حسية حركية معاً.

8- التظاهرات العينية:

يشـاهد الـتهاب الملـتحمة أو التهاب الصلبة أو التهاب القرنية والملتحمة في حوالي 20% من المرضى، ومن غير الشائع حصول التهاب أوعية شبكية. أما الموجودات المشخصة فهي الأجسام شبه الخلوية والنتحات البيضاء المجاورة للأوعية الدموية الشبكية.

تحـدث قـرحات القرنـية عند الإصابة بتتاثر جوغرن الذي يمكن أن يحدث عند 5-10% من مرضى SLE .

9- التظاهرات الهضمية:

إن نوب الألم البطني الحادة الحادثة في سياق ال SLE تنجم إما عن التهاب المصليات، أو التهاب الشرايين المساريقية، أو التهاب المعثكلة، وقد يكون الألم البطني ثانوياً لانثقاب حشوي إما بسبب تقـرح دوائي أوبسبب التهاب الأوعية. أخيراً تلاحظ ضخامة كبدية طحالية في حوالي 30% من المرضى .

أنواع الذئبة والمتلازمات المرافقة لها:

أ- **الذئبة الحمامية القرصية Discoid lupus :**

هي الشكل الموضع من الذئبة، ولا يترافق بإصابات جهازية. وتكشف الANA عند حوالي 25% من المصابين به.

ب- **الذئبة الحمامية الجلدية تحت الحادة SCLE :**

تمـثل نحو 10% من حالات الذئبة الحمامية الجهازية، وتتميز آفاتها بأنها غير ندبية، وكثيراً ما تترافق بايجابية أضداد Ro(SS-A) .

ج- **الذئبة الحمامية الجهازية متأخرة البدء:**

تشاهد بعد عمر ال50 سنة، وتشكل حوالي 15% من الحالات، وتزداد فيه إصابة الرئة الخلالية.

د- الذئبة الحمامية عند حديثي الولادة Neonatal Lupus Syndrome:

يمكـن أن تتطور هذه المتلازمة النادرة عند الولدان من أمهات ذوات عيارات عالية من الأضداد IgG ضد Ro ، إذ أنها اختلاط لعبور أضداد Ro(SS-A) أو La(SS-B) عبر المشيمة من الأم الحامل، حيث تظهر بعد الولادة آفات قريصية نموذجية، وقد تتطور الذئبة الحمامية الجهازية لديهم مستقبلاً لكن بنسبة قليلة. قد يحصل عند بعض هؤلاء الرضع اختلاطات عابرة كنقص الصفيحات وفقر الدم الانحلالي، لكن الإصابة الأكثر خطورة هي حصار القلب الولادي.

ه- الذئبة المحرضة بالأدوية Drug-induced Lupus:

كما بينا سابقاً فإن العديد من الأدوية يمكنها أن تحرض ظهور الذئبة الحمامية، ونخص بالذكر هنا الهيدرالازين، والبروكائين أميد، والكلوربرومازين، والايزونيازيد،حيث تتشابه المظاهر السريرية فـي هـذه الحالة مع مظاهر SLE مجهولة السبب باستثناء عدم شيوع الإصابة الكلوية والعصبية فـيها، بالإضافة إلى أن الأعراض عادة خفيفة وقابلة للتراجع بإيقاف الدواء، وكذلك سلبية اضداد DNA ، وشيوع ايجابية أضداد الهستونات H2A,H2B .

و- متلازمة أضداد الفوسفوليبيد Phospholipid antibody Syndrome:

يمكـن أن تحـدث هـذه المتلازمة مقلدةً الذئبة الحمامية، أو أن تكون جزءاً منها. يبدي ثلث إلى نصـف مرضـى الذئبة ايجابيةً لأضداد الفوسفوليبيد التي تتضمن مضادات التخثر الذئبية وأضداد الشحميد القلبي. أما التظاهرات السريرية المرافقة لوجود هذه الأضداد فهي:

1-الخثارات الشريانية أو الوريدية، وتحدث عند 40% من مرضى SLE ايجابي ApAs

2- نقص الصفيحات المناعي الذاتي

3- الاسقاطات المتكررة عند الحوامل المصابات

4- التزرق الشبكي Livedo Reticularis

5- أعراض عصبية خاصة مثل: العمى الشرودي، الصداع، ونوب نقص تروية عابرة

6- اضطرابات قلبية صمامية

ز- داء النسيج الضام المختلط Mixed Connective Tissue Disease:

يسـتعمل هـذا المصطلح للإشارة إلى المرضى الذين يبدون مظاهر سريرية للعديد من أمراض النسج الضامة ولديهم عيارات عالية من أضداد الU1RNP.

يمكـن أن يكون لدى مرضى MCTD التظاهرات الجلدية للSLE، والتهاب العضل والجلد، أو تصلب الجلد .

علاقة الداء الحمل والولادة:

التي يعانين من الإصابة الفعالة، حيث يحدث الإجهاض بنسبة 8% ، والوفيات ما حول
نسبة حوالي 13% . ويجدر بالذكر أن لأضداد الكارديوليبين وخاصة النمط IgG دور كبير في
، محصول الحمل. أما من ناحية أعراض وعلامات الذئبة ذاتها فهي غير مرشحة للاشتداد بسبب
الحمل في حال كان الداء أصلاً في طور الخمود أو مسيطراً عليه دوائياً.

الموجودات المخبرية Laboratory Finding :

إن الاستقصـــاءات المخبرية في داء الـSLE ضرورية عادة لتأكيد التشخيص وتقييم حالة المصابين والسير السريري للمرض .

- مـــن الشائع حدوث فقر الدم عند مرضى الـSLE أثناء الإصابة الفعالة، وبشكل عام فإن 75% من المرضى يصابون بدرجة من فقر الدم بسبب عوز الحديد أو الانحلال النموي أو القصور الكلوي. وإن فقر الدم من النوع المرافق للداء المزمن أكثر شيوعاً من فقر الدم الانحلالي الذي يحصل نتيجة وجود الأضـــداد الذاتية للكريات الحمر، ويترافق بايجابية تفاعل كومز المباشر التي قد تشاهد حتى في حال غياب الانحلال النموي.

يلاحظ أن حديد المصل منخفض عادة وترتفع مستوياته بعد المعالجة بالستيروئيدات.

يشاهد نقص الكريات البيض لدى نصف المرضى تقريباً ، حيث ينخفض التعداد عن 5000 كرية/مم^3 عـــند 33% من المرضى، ويعتبر نقص اللمفاويات المناعي الذاتي علامة شائعة على فعالية المرض. أما نقص المعتدلات فهو أقل شيوعاً.

تـــؤدي الأضـــداد المضادة للصفيحات إلى نقص صفيحات مناعي مزمن أو نقص صفيحات حاد عند اشتداد فعالية المرض.

ترتفع سرعة التثفل عند 90% من المرضى وكثيراً ما يترافق ذلك بفعالية الإصابة، كما تلاحظ زيادة في لزوجة البلازما.

يحدث تطاول في زمن التخثر وزمن aPTT الذي تكشف من خلاله مضـادات التخثر الذأبية في 25% من المرضى، ومن الشائع ترافق هذه الأضداد بحوادث خثرية وليست نزفية.

إن مضادات التخثر الذأبية هي واحدة من عدد من أضداد الفوسفوليبيد التي يمكن أن تشاهد لدى 50% من المرضى المصابين بـSLE . وبالإضافة إلى الخثار فإن الإصابة العصبية ترتبط بقوة بوجود هذه الأضداد.

تسبب أضداد الفوسفوليبيد ايجابية كاذبة لاختبارات الإفرنجي بنسبة 25% من المرضى، ويعود ذلك إلى تداخل هذه الأضداد مع الشحميد القلبي المستخدم ككاشف في اختبار RPR أو VDRL. وللتفريق بين الإصـــابة بالافرنجي والـSLE نطبق تفاعل تثبيط حركة اللولبيات TPI ، أو اختبار امتصاص الضد اللولبي المتألق FTA-ABS حيث يكونان سلبيين في الـSLE فقط .

إن العلامـــة المصلية الأساسية في الـSLE هي وجود أضداد ذاتية موجهة ضد عدة مكونات نووية وسنفصل ذلك لاحقاً.

مـن الشـائع وجود انخفاض في مستويات مركبات المتممة C3,C4 كنتيجة لتفعيل المعقدات المناعية حيـث تـنخفض مستويات المتممة الحالة للدم CH50 خاصة في الحالات الفعالة إضافة إلى أن هناك أصلاً عوز وراثي في عدد من مركبات المتممة لدى بعض المرضى والأكثر شيوعاً هو عوز C2 .
يـبدي رحـلان بروتيـنات المصل فرطاً في الغلوبولينات غاما نتيجة زيادة فعالية الخلايا البائية، كما تلاحـظ أيضـاً زيادة في الغلوبولين α2- ، ونقصاً في الألبومين . يمكن أن توجد الغلوبلينات القرية Cryoglobulins في 11% من المرضى وقد يسبق وجودها في الدم ظهور الداء بسنوات . وتشاهد الراصات الباردة في 6% من المرضى.
إن العوامل الرثوانية والتي هي أضداد غالباً من الصنفIgM وتتفاعل مع الغلوبلينات γ وتشاهد بنسبة 60-80% من مرضى الداء الرثواني، فإنها تكشف في مصول مرضى الSLE بنسبة 20-40% .
يمكن كشف إيجابية أضداد العامل الانتراني لدى 25% من المرضى.
كما يمكن كشف العديد من السيتوكينات المنحلة ومستقبلاتها في مصول مرضى الSLE ونذكر منها: جزيء الالتصاق ما بين الخلايا ICAM-1، ومستقبل العامل المنخر للأورام TNFR ، IL-10 ، وقد تكون مستويات Neopterin و IL-6 في البول مفيدة في مراقبة فعالية الداء.
إن من المشعرات الأخرى لفعالية الداء β2-macroglobulin والنترفرون المصل وقد يسبق تفاقم الداء زيادة في مستويات الذيفان التأقي C3a .
أخـيراً فـإن مسـتويات البروتيـن الارتكاسـي C عادة طبيعية في مصول مرضى الSLE وتشير المستويات الأعلى من 60 مغ/دل إلى وجود إنتان .

معايير التشخيص:

هـناك أحـد عشـر معياراً لتشخيص الذئبة الحمامية الجهازية تم وضعها من قبل الجمعية الأمريكية للأمراض الرثوية ، ويكفي ظهور أربعة منها لتشخيص الإصابة بالذئبة حتى لو لم تظهر معاً في وقت واحد ، وهذه المعايير هي:

المعايير	التعريف
1-الطفح الوجني	حماسي ثابتة مسطحة أومرتفعة فوق البروزين الوجنين، تعف عن الطيتين الأنفيتين الشفويتين
2-الطفح القرصي	بقع حمامية مرتفعة ووسوف قرنية ملتصقة وسدادات جريبية، تشبه ضمورية في الأفات القديمة
3-الحساسية للضوء	طفح جلدي بسبب ارتكاس غير معتاد لأشعة الشمس، وتكشف بالقصة أو من قبل الطبيب
4-التقرحات الفموية	تقرحات في الفم أو البلعوم الأنفي، عادة غير مؤلمة، تلاحظ من قبل الطبيب
5-التهاب المفاصل	التهاب مفاصل غير التآكلي يصيب مفصلين أو أكثر من المفاصل المحيطية، يتميز بالايلام أو التورم أو الانصباب
6-التهاب المصليات	التهاب الجنب– قصة مقنعة لوجود ألم جنبي أو سماع احتكاكات من قبل الطبيب أو وجود دليل على الانصباب أو التهاب التأمور– موثق بالتخطيط أو سماع الاحتكاكات أو بوجود دليل على الانصباب
7-الإصابة الكلوية	بيلة بروتينية مستمرة > 0.5غ/اليوم أو > 3 إذا لم يجرّ العيار بالغرامات أو اسطوانات خلوية– قد تكون كريات حمراء أو خضاب أو حبيبية أو أنبوبية أو مختلطة
8-الإصابة العصبية	نوب صرعية– مع غياب قصة تناول دواء مسبب أو وجود خلل استقلابي معروف كارتفاع البولة أو الحماض الخلوي أو عدم توازن الشوارد أو الذهان– مع غياب قصة تناول دواء مسبب أو خلل استقلابي معروف كارتفاع البولة أو الحماض الخلوي أو عدم توازن الشوارد
9-الإصابة الدموية	فقر الدم الانحلالي– مع ارتفاع الشبكيات أو قلة الكريات البيض < 4000 كرية/ملم٣ في قياسين أو أكثر أو قلة اللمفاويات < 1500 ملم٣ في قياسين أو أكثر أو قلة صفيحات< 100000/ملم٣ في غياب قصة تناول دواء مسبب
10-الإصابة المناعية	إيجابية خلية النشبة أو أضداد ال DNA: وجود أضداد ضد ال nDNA بعيارات شاذة أو أضداد الSm أو إيجابية كاذبة للاختبارات المصلية للإفرنجي لمدة أكثر من 6 أشهر
11-أضداد النوى	وجود أضداد النوى بعيار شاذ بواسطة الومضان المناعي أو أي اختبار مشابه في أي وقت وبغياب تناول أي دواء يعرف بترافقه مع متلازمة النشبة المحرضة بالأدوية

معايير تشخيص ال SLE حسب الجمعية الامريكية للأمراض الرثوية

ونورد فيما يلي جدولاً يبين الحساسية والنوعية للمعايير المشخصة للإصابة ب SLE :

المعيار	الحساسية %	النوعية %
طفح الفراشة	57	96
الذأب القريصي	18	99
التقرحات الفموية	27	96
الحساسية للضياء	43	96
التهاب المفاصل	86	37
الإصابة الكلوية	51	94
الإصابة العصبية	20	98
التهاب المصليات	56	86
الإصابة الدموية	59	89
الإصابة المناعية	85	93
أضداد النوى	99	49

التدبيروالمعالجة Management :

تعتمد خطة المعالجة على تخفيف الأعراض، وتثبيط الالتهاب، ومنع الحدثيات المرضية المستقبلية. وإن ما يحدد نوعية المعالجة هو الأعضاء والأجهزة المصابة وشدة فعالية الإصابة. لابد من تثقيف المرضى جيداً فيما يخص مرضهم وتنبيههم إلى البقاء دوماً تحت الإشراف والمتابعة الطبيين.

يتضمن التدبير الدوائي استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، والستيروئيدات القشرية، ومضادات الملاريا، وأخيراً الأدوية السامة للخلايا. ولابد من الانتباه إلى التأثيرت الجانبية لجميع هذه الأدوية، وموازنة السمية الناتجة عن استخدامها مع الفوائد المرجوة منها.

التقييم المصلي لأدواء النسج الضامة المناعية الذاتية:

يعتمد التشخيص الدقيق للمريض المصاب بأحد أمراض النسيج الضام على تقييم الأمور الأربعة التالية:

1-الموجودات السريرية، 2- التشريح المرضي، 3-الاختبار المناعي النسجي، 4- الاختبارات المصلية وهكذا فإن الفحوص المصلية هامة في تأكيد التشخيص السريري، وكذلك في متابعة تطور المرض ووضع الإنذار.

هناك عدة اختبارات مصلية يمكن إجراؤها بتقنيات عديدة ، ولكل اختبار حساسية ونوعية مختلفة مع قيمة تشخيصية مختلفة أيضاً ، وإن اختيار الاختبار المناسب ومعرفة الفائدة السريرية منه أمر هام في تشخيص المرضى المصابين بأدواء النسيج الضام المناعية الذاتية التي منها SLE .

تعتمد الاختبارات المناعية المصلية لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية على كشف الأضداد الذاتية التي تتشكل لديهم نتيجة طبيعة المرض المناعية الذاتية، وإن هذه الأضداد تكون موجهة ضد مكونات خلوية عديدة أهمها عند مرضى الذئبة النواة ومكوناتها من حموض نووية وهيستونات وأجسام نووية. وإن ارتباط هذه الأضداد بالخلاصات النسيجية الخلوية المحضرة تجارياً يشكل الأساس للفحوص المصلية الحالية.

تلعب الأضداد الذاتية دوراً مهماً في الآلية الإمراضية للتظاهرات السريرية للذئبة الحمامية الجهازية، وفيما يلي نذكر أهم هذه الأضداد مع ذكر الحساسية والنوعية لكل منها لدى مرضى SLE :

نوع الضد	الحساسية %	النوعية %	القيمة التنبؤية%
ANAs	95-99	80	15-35
Anti-dsDNA	70	95	95
Anti-ssDNA	80	50	50
Anti-Ro(ss-A)	25-35		
Anti-La(ss-B)	15		
Anti-U1RNP	50	85-94	46-85
Anti-Sm	25	99	97
أضداد الهيستون	30-80	متوسطة	متوسطة
أضداد الجسيم المركزي			
أضداد الجسيم النووي ANuA	58	100	
أضداد الفوسفوليبيد	25		
Anti-PCNA	5	95	95