

العنوان:	داء هودجكين عند الاطفال: المراحل والعوامل الانذارية
المؤلف الرئيسي:	زين الدين، غسان حسن عساف
مؤلفين آخرين:	طرفة، إباد(مشرف)
التاريخ الميلادي:	2004
موقع:	دمشق
الصفحات:	1 - 87
رقم MD:	574673
نوع المحتوى:	رسائل جامعية
اللغة:	Arabic
الدرجة العلمية:	رسالة ماجستير
الجامعة:	جامعة دمشق
الكلية:	كلية الطب البشري
الدولة:	سوريا
قواعد المعلومات:	Dissertations
مواضيع:	طب الاطفال، العوامل المرضية، الهودجكين
رابط:	<a href="http://search.mandumah.com/Record/574673">http://search.mandumah.com/Record/574673</a>

جامعة دمشق  
كلية الطب  
مستشفى الأطفال

داء هودجكين عند الأطفال ( المراحل والعوامل الإنذارية )

HODGKIN DISEASE IN CHILDREN

(STAGES & PROGNOSTIC FACTORS)

بحث علمي لنيل شهادة الماجستير  
في طب الأطفال

أعدّ في قسم الأطفال

برئاسة الأستاذ الدكتور  
برنار نحازم  
بإشراف الأستاذ الدكتور  
إياد طرفة

إعداد الدكتور

غسان حسن عساف زين الدين



مكتبة الجامعة الاردنية



الإهداء

---

---

---

---

---

---

---





## الإهداء

إلى كل تلك الأرواح الصغيرة البريئة التي تكافح المرض  
من أجل الأمل والحياة...



## كلمة شكر

تبقى سنوات الدراسة أثمر سنوات العمر، وأمامها يقف المرء عاجزاً عن الشكر الجزيل لكل أولئك الذين ساهموا في رعايتها..  
كل الامتثال لأساتذتي الكرام وأخص منهم الأستاذ الدكتور إياد طرفة الذي أشرف على هذا العمل المتواضع والأستاذين الدكتور محمد زياد شويكي والدكتور محمد عدنان سورمان اللذين تفضلاً بتقييمه ومناقشته.



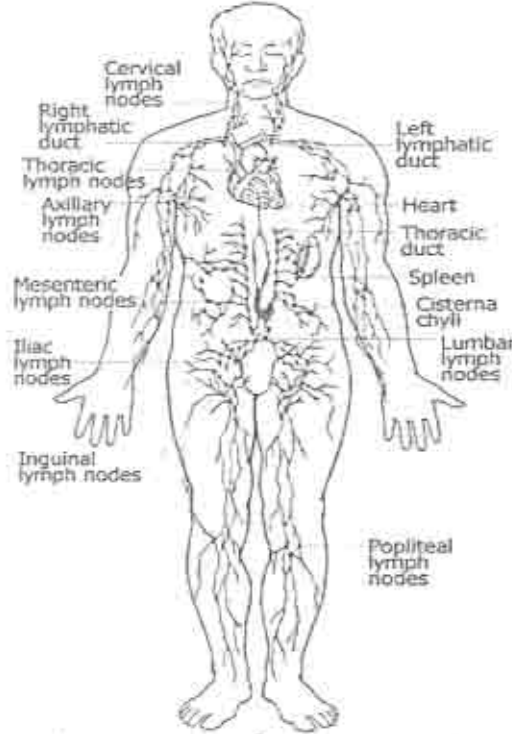


٣	داء هودجكين عند الأطفال (المراحل والعوامل الإنتدارية)
٣	داء هودجكين تعريفاً:
٤	الوبائيات:
٧	السيات المرضية:
٨	التشريح المرضي:
١٠	الدراسة الخيونية:
١١	الأنماط السحية:
١٥	الأعراض السريرية:
١٨	المتغيرات المخربية:
١٩	الوسائل التشخيصية:
٢٢	التشخيص التفريقي:
٢٤	الكل المنصفي:
٢٥	التقييم السريري ومخططة العمل:
٢٥	تحديد المرحلة:
٣٠	معالجة داء هودجكين:
٣١	أساسيات وتقنيات العلاج الشعاعي:
٣٣	مبادئ العلاج الكيماوي في داء هودجكين المتقدم:
٣٦	المعالجة المخططة:
٣٦	معالجة المراحل المبكرة لداء هودجكين I-IIA:
٣٨	معالجة المراحل المبكرة العرضية I-IIB:
٣٨	تدبير الكل المنصفي الكبيرة:
٤٠	علاج المراحل المبكرة للداء أسل الحجاب:
٤١	معالجة المرحلة IIIA المبكرة:
٤٢	معالجة المراحل المتقدمة IV-IIIB:
٤٣	علاج داء هودجكين الناكس:
٤٥	زرع النقي في داء هودجكين الناكس:
٤٧	احتلاطات المعالجة:

٥٠	.....	تدابير علاجية مكتملة وحديثة:
٥٢	.....	الدراسة العملية:
٥٥	.....	أهداف الدراسة:
٥٦	.....	الدراسة الوبائية:
٦١	.....	الدراسة النسيجية:
٦٢	.....	الأمراض الشريانية:
٦٥	.....	المتغيرات المخبرية:
٦٩	.....	الدراسة الشعاعية:
٧٢	.....	تقييم نتائج المعالجة:
٧٩	.....	تقييم المجموع:
٨٠	.....	مقارنة الحالات الناكسة:
٨٣	.....	احتلاطات المعالجة:
٨٤	.....	الخلاصة:
٨٦	.....	التوصيات:
٨٨	.....	المراجع:

## داء هودجكين عند الأطفال (المراحل والعوامل الإنداريّة)

داء هودجكين ترفياً: هو آفة نشويّة حينئذ مجهولة الآلية الإراضية تصيب الجهاز الشبكي البطني يتميز نسيجياً بارتشاح الأعضاء المصابة بخلايا هودجكين وريد-سترنبرغ. وقد حدث منذ وصفه لأول مرة تغير في تفسير طبيعته وربما دعا للتساؤل عن اعتباره كخباثة حقيقية.



(الشكل ١) تبيين الجهاز اللمفاوي عند الإنسان".

أول ما ذكر الداء من قبل Thomas Hodgkin عام ١٨٣٢ في مقالة بعنوان:  
(One some morbid appearance of the absorbent glands and spleen)  
وهي مجموعة قصص سريرية وموجودات نسجية بعد الوفاة عند سبعة من المصابين، قاده  
لاعتبار الداء بدئياً وليس ثانوياً، ثم أخذ اسمه هذا على يد Sir Samuel Wilks عام  
١٨٦٥، ٣، ٦.

<sup>١</sup> From: A Hodgkin's Disease Experience [http://www-scf.usc.edu/~jmoderno/hodgkins/introduction.htm].

وفي النصف الثاني من القرن التاسع عشر اعتمدت معايير للتشخيص اعتماداً على الشكل المورفولوجي حيث أمكن تمييز الخلايا العرطلة الشاذة في نسيج هودجكين. ويعتبر Sternberg في ١٨٩٨ و Reed في ١٩٠٢ أول من وضع وصفاً كاملاً ودقيقاً للمظهر النسيجي للداء؛ ويبدو بشكل خاص أعطت وصفاً دقيقاً للخلايا العملاقة المتعددة النوى المميزة في هذا المرض، مما قادها أخيراً إلى دحض فكرة أن هذه الخلية تمثل شكلاً خاصاً من التدرن، على الرغم من التوافق المتكرر للمرضين عند نفس المرضى.

بعد وصف بنية الداء النسيجية، أعاد Fox في ١٩٢٦ دراسة المظاهر النسيجية عند مرضى هودجكين السبعة الأصليين واستنتج بأن ثلاثة منهم - وأحدهم كان طفلاً - تنطبق عليهم المعايير الجديدة لتعريف المرض.

في السنوات اللاحقة وعلى الرغم من اعتبار الداء كخبيثة كان هناك ميل لافتراضه كمرض مساعي ذاتي أوتالياً لعامل حمضي؛ فالأشكال المتنوعة للارتشاح الخلوي جعلت الباحثين غير مقتنعين بفكرة اعتباره كسليلة لخلية نحيية واحدة، إلى أن جاء الزرع الناحج لخلايا ريد - سترنبرغ مؤيداً للطبيعة الخبيثة للداء وهوية خلاياه. في عام ١٩٣٧ أشار Parker و Jackson للحالات الأكثر نموذجية من الداء باسم حبيوم هودجكين؛ وهو النمط مختلط الخلايا، وسمي نمط سيطرة المفاويات بنظر حبيوم هودجكين، أما نمط نضوب المفاويات فقد سمي بغيرن هودجكين. ثم ميز Luke وزملاءه نمطاً سريريّاً آخر ضمن مجموعة حبيوم هودجكين المتغاير سُمي المصلب العقيدى.

وفي عام ١٩٥٠ أدخل Peters تصنيفاً سريريّاً للمرض ثلاثي المراحل يركز على التقسيم السريري عند التشخيص ومدى الانتشار والتشريح المرضي.

ثم أظهر Kinmonth في عام ١٩٥٢ أهمية استخدام التصوير الظليل للأوعية المفاوية في الطرفين السفليين في تحديد العقد المفاوية المصابة في الجوز وحلف الصفاق.

أيضاً أكد Kaplan و Glatstein وزملاءه على أهمية فتح البطن الاستقصائي لتوثيق إصابة الطحال والكبد والعقد اللمفية الحوضية وحلف الصفاق "١٠، ٦".

كانت المحاولات الأولية من المعالجة الشعاعية منذ بدايات هذا القرن (١٩٠٢) محيية؛ مجموع مثير ثلبي بالتكس ثم الموت المحتوم. لكن يعود تحسن نسب شفاء المراحل المبكرة بالعلاج بالأشعة

لوحدها إلى التطور في أجهزة العلاج الشعاعي وتقنياته وأساليب استخدام الحقل الواسع مع تشعيع السلاسل العقدية المتعددة (كابلان ١٩٦٢-١٩٦٥) كحقل المعطف، لا المقلوب، التشعيع اللمفاوي التام (TNI)، إضافة لمعرفة مستويات الجرعات الشعاعية القاتلة للورم. بقيت الأشعة الشكل الأساسي للمعالجة لعقدين من الزمن تلاه أول ظهور لأسلوب المعالجة المختلطة بين عامي ١٩٢٠-١٩٥٠ باستخدام الجراحة الجذرية لاستئصال اللمفومات الموضوعة. ومن ثم أدخلت المشاركة مع المعالجة الكيماوية (Rosenberg ١٩٦٨-١٩٨١)، فمتى عام ١٩٤٠ وكحصوله من زمن الحرب تم اكتشاف تأثير غاز الخردل الأزوي القسوي الحال للمفاويات، و الدراسات التجريبية التالية قادت لاستعمال هذه العوامل دون سمية زائدة وإلى وضع خطة MOPP (mustard, oncovin [vincristine], procarbazine, prednisone) عام ١٩٦٤ ثم تلاه ظهور خطط علاجية أخرى.

أشارت التقارير الأولية عن الداء إلى سوء الإنذار عند الأطفال مقارنة مع الكهول، لكن الدراسات اللاحقة لم تثبت هذا الاقتراح، إذ أمكن شفاء غالبية الأطفال المصابين -وحتى بالمراحل المتقدمة- باستخدام خطط مختلطة من المعالجة الكيماوية مع جرعات مخفضة من الأشعة "١٠،٦،٣".

### الوبائيات:

تعد اللمفومات ثالث سرطانات الأطفال بعد الإيضاضات وأورام الجملة العصبية المركزية، ويختلف الحدوث تبعاً لعدة عوامل:

١- العمر:

فقد أظهرت الدراسة الوبائية ثلاثة أشكال من داء هودجكين:

الشكل الطفلي (بأعمار دون ١٥ سنة)

الشكل الشبابي Young adults (١٥-٣٤ سنة)

الشكل الكهلي Older adults (٥٥-٧٤ سنة)

أشار MacMahon وآخرون إلى تواتر حدوث داء هودجكين في ذروتين عمريتين؛ في البلدان الغربية هناك قمة حدوث بعمر ٢٥ سنة تقريباً يتلوها تسطح أو الحدار حتى عمر ٤٠-

٥٠ سنة، ثم تظهر ذروة جديدة، ويختلف حدوث القمّة الشبّانية من بلدٍ إلى آخر؛ إذ نראה متأخراً في بعض البلدان الأوربيّة مقارنة مع الولايات المتحدة، وقبل سن المراهقة في البلدان النامية.

وعند الأطفال يحدث بنسبة ٣٪ دون عمر ٥ سنوات، وثُلث الحالات بين ٥-١٠ سنوات، و٦٠٪ منها بين الـ ١٠-١٥ سنة.

يرتبط حدوث مرض هودجكين في البلدان الصناعيّة عند المرضي الصغار بالحالة الاجتماعيّة الإقتصاديّة الأفضل. وهذا التوزع مشابه لما شوهد مع التهاب سحائيّة النخاع الشلليّ قبل ٥٠ سنة مضت؛ مما قدّ البعض لافتراض وجود عاملٍ ممرضٍ مسؤولٍ عن داء هودجكين "٢، ٣، ٤".

٢-الجنس:

نسبة حدوث داء هودجكين في الذكور أعلى منها عند الإناث خصوصاً دون ١٠ سنوات (نسبة ٣ : ١) وفي فترة ما بين ذروتي الحدوث، لكن خلال الذروتين يشاوي الانتشار بين الجنسين "٢، ٣".

### ٣- التمثّل النسحيّ:

يختلف حدوث الداء بين المجموعات العمريّة تبعاً للتمثّل النسحيّ "انظر الأنماط النسحية لاحقاً".

٤-عوامل اجتماعيّة، اقتصاديّة، جغرافيّة، وعرفيّة:

يتعلّق ارتفاع حدوث الداء مع حجم العائلة الأصغر، ومستوى المعيشة والثقافة الوالديّة الأعلى، مع العلم أن الدراسات الأحدث لم تلاحظ ذلك الفارق المميّز.

في البلدان الناميّة تشاهد نسبُ الحدوثِ الأعلى عند الأطفال مقارنة مع الشبّان، على العكس من البلدان العربيّة المتقدّمة.

ينصاب السكّان البيض في الولايات المتحدة أكثر من السود، وتشكّل نسبُهم أكثر من ٩٠٪ من كل الحالات "٢، ٤، ١٠".

لاحظت العديد من الدراسات الأوربيّة "والألمانيّة" ميل لدى الأطفال العرب واليهود الشرقيّين للإصابة بداء هودجكين، مع ارتفاع نسب حدوث التمثّل مختلط الخلايا لدى العرب، جنوب أمريكا، وأفريقيا "٢، ٤، ١٠".

تتبعُ الحالات بين العائلات والعروق يقترح أن للمرض أساساً وراثياً أو تعرضاً مشتركاً لعوامل ممرضة محترضة، وما زالت تتضارب الدراسات حول وجود علاقة بين الداء ومستضدات التوافق النسيجي HLA.

بيّنت دراسة العائلات المصابة زيادة الحدوث عند أقرباء الدرجة الأولى (بمن فيهم الأشقاء وخصوصاً من نفس الجنس)، وما بين الآباء والأبناء، وتضاعف خطورة الحدوث مسن ثلاثة أضعاف بين أقرباء الدرجة الأولى إلى سبعة أضعاف في الأشقاء التوائم "٣،٢"، كما ينسب جسداً إصابة كلا الزوجين، ويُشكك بانتقال الداء عبر المشيمة "٣".

وظهر مؤخراً وجود نسخة مضاعفة من الكروموزوم 2p في خلايا هودجكين وخصوصاً النمط المصلب العقيددي (٨٨٪)، كما يزداد الكروموزوم 17p في خلايا النمط مختلط الخلوئية "١٤"، كما ذكر شيوع الطفرات بغياب في 16q11/21، أو كسب في 1p13 أو 7q35/36.

٥-عوامل بيئية:

تتجه حُملَةٌ من العوامل بازدياد إحداث الداء كاضطرابات المناعة، وبعض العوامل الإنتانية، والملوثات البيئية.

## المسببات المرضية:

بمراضيات الداء ما زالت مجهولة لحد الآن. اهتمت العوامل المسببة لاضطراب المناعة بزيادة إحداث المرض (الوراثية؛ كورنج توسع الشعريات، أو الحمجية؛ كالأيدز، أو الصنعية).

كما اهتمت أسبابٌ حمجية كالفيروسات (EBV، Cytomegalovirus، Herpesvirus-6) أو الجراثيم كمسبباتٍ لداء هودجكين، وذلك لوجود الحمى، والحيبومات، والخلايا الإرتكاسية الطبيعية (اللمفاويات، الحمضات، الخلايا البلازمية، العدلات، النوسجات، ومولدات الليسف). وتكرر ترافق داء هودجكين والأمراض الحبيبية وخصوصاً التدرن، إضافة لذلك فعالية المرضي لديهم عبارات عالية من أضداد EBV مما يفترض أن له دوراً محترضاً للمرض. وقد دُعِمت هذه الفرضية محترضاً بملاحظة تحجين لجينات الفيروس في خلايا رييد-سترنبرغ.



هذه المظاهر الوبائية قد قادت إلى ربط تأخر الإصابة بالداء إلى تأخر الإصابة الفيروسية كـ EBV، ومن ثم عودة تفعيل الفيروسات في الذروة الثانية للداء.

لوحظ في دراسة صغيرة تواجد الـ DNA الفيروسي عند ٥٤٪ من مرضى هودجكين إيجابيي الاختبارات المصلية للفيروس، ثم غيابه بعد المعالجة عند نصفهم تقريباً "١٥"، كما وجدت المستضدات النووية لـ EBV من النمط الأول (EBNA-1) في خلايا رييد-سترنبرغ وأشكالها المختلفة دائماً، بعكس (EBNA-2) والمستضد الغشائي ومستضد الغلاف الفيروسي التي لم تشاهد.

ويختلف تواجد بروتين EBV الغشائي المتأخر (LMP-EBV) بين الأنماط التسببية: فيوجد بنسبة ٩٦٪ من المصابين بالشكل المختلط الخلايا، وفي ٣٤٪ من المصابين بالشكل المصائب العنقدي، و ١٠٪ في سيطرة اللمفاويات "٢،٣".

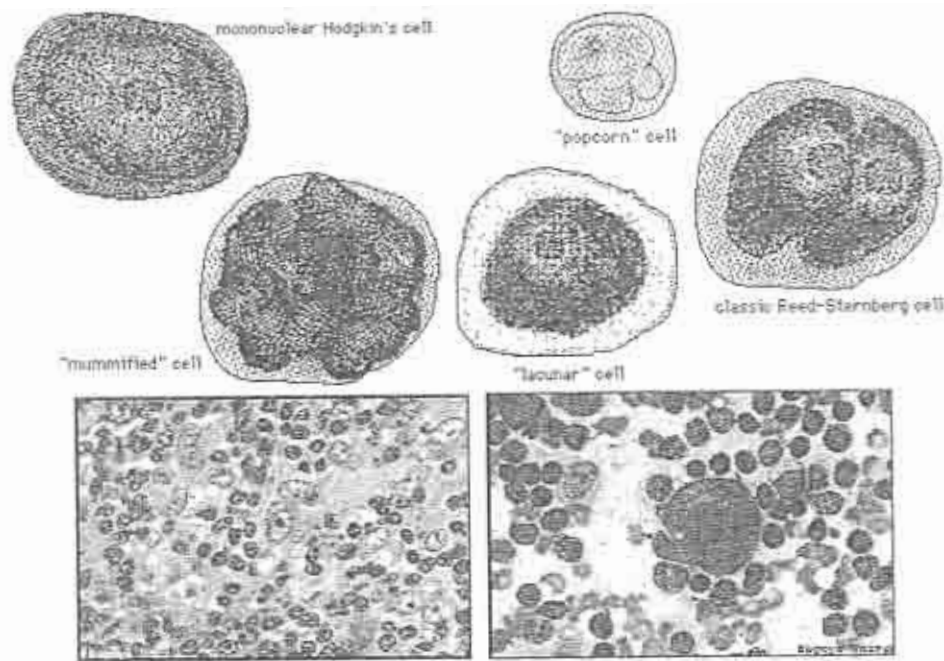
## التشريح المرضي:

### مقدمة:

إحدى السمات السحجية المربكة لداء هودجكين هو المظهر السليم لارتشاح الخلايا اللمفاوية والخلايا البلازمية والخمضات المصاحب لخلايا هودجكين ورييد-سترنبرغ الشاذة.

- خلايا رييد-سترنبرغ خلايا كبيرة (< ١٥-٤٥ ميكرومتر قطراً) وفيرة السيتوبلازما، عديدة النوى أو ذات نواة متعددة المنصوص. الغشاء النووي عادةً شديد التصبغ، والشبكة الكروماتينية الهشة تبتدي منظرًا شبيهاً بالهالة النيرة حول النواة. التي تحتوي نوية تشغل علسي الأقل ٢٥٪ من حجم النواة.

يصعب الإقرار بتشخيص داء هودجكين عند غياب خلايا رييد-سترنبرغ من المحضرات. مع ذلك وجود هذه الخلايا لوحدها غير مشخص، لأن خلايا مشابهة قد وجدت في فرط النسخ اللمفاوي الارتكاسي مثل التهاب العقد اللمفاوي، لمفوما لا-هودجكين، وحيوانات أخرى غير لمفاوية كالسرطانات و الساركومات.



(الشكل: ٢) تين نسيج هودجكين والأنماط المتنوعة لخلية ريد-سترنبرغ وهودجكين "٧".

- الأشكال المختلفة لخلية ريد-سترنبرغ تتضمن: الخلايا العجوية (lacunar cell)، وهي الشكل المميز في النمط المصلب العقيدي؛ وتظهر كخلايا كبيرة الحجم ذات حدود واضحة مع سيتوبلازما غزيرة ونواة صغيرة نسبياً مفصصة ونوية صغيرة، وتبدو كخلية في الفضاء بسبب صنعها لانكماش السيتوبلازما الشاحبة الوفيرة بعد التثبيت بالفورمالين.

- هناك النمط البوليبي (السلياني): ويُشاهد في نمط سيطرة اللمفاويات، ويتميز بنواة ملتوية ونوية دقيقة.

٥٩٢٣٤٣

- والنمط عديدة الأشكال المشاهد في بعض الأمثلة من نضوب اللمفاويات.

- خلايا Mummified.

- خلايا هودجكين وحيدة النواة Mononuclear Hodgkin cells: خلايا متعددة الأشكال كثيراً وقد يكون من الصعب تمييزها عن الخلايا المشاهدة في لمفومات الخلايا النائية متعددة الأشكال المنتشرة "٣".

## الدراسة الحيوية:

عموماً، تُعتبر خلية ريد-سترنبرغ الخلية الخبيثة في ذاء هودجكين، ويقى الخلاف حول المنشأ الأصل.

اقترحت النظريات الأكثر شعبية: الأصل من أكثر من نوع من الخلايا المناعية، كالبائيات المفعله أو التائيات، وأيضاً الخلايا المقدّمة للمستضد. إذ يختلف منشأ خلية ريد-سترنبرغ تبعاً لآليات الباثولوجية المتعدّدة التي تساهم بتطوّر الذاء.

ترفع هذه اللّمفاويات المنشطة مستوى اللّمفوكينات وتُنشّط ارتكاس النسيج اللّمفاوي لتطوير الأنماط المختلفة للذاء؛ على سبيل المثال، تقترح الدراسات أن الشكل المصلّب العقيدّي، المختلط الخلوئي، ونضوب اللّمفاويات ينشأ من الخلايا التائية المنشطة لأنها قادرة على إفراز الإنترلوكين-5 (IL-5) وزيادة ارتشاح الحمضات في هذه الأنماط، بينما ينشأ نمط سيطرة اللّمفاويات من الخلايا البائية المنشطة"٢".

وهناك نظرية غير مثبتة تقترض نشوء خلية هودجكين وريد-سترنبرغ من الخلايا الشبكية المتداخلة؛ تتواجد هذه الخلايا المتخصصة بشكل طبيعي في المناطق جانب القشرية والجريئة للعقد اللّمفاوية فاقدة للخواص اللّمفية والقوية، وتحتوي كميات من الإستراز غير النوعية، والفوسفاتاز الحامضة أقل مما تحمله البالعات الكبيرة أو الناسحات"٦".

لوحظ وباستخدام التقنيات الكيماوية النسيجية المناعية على خلايا هودجكين وريد-سترنبرغ واسمات markers سطحية تتوافق مع سلالات الخلايا التائية أو البائية. بالمقابل لا تبدي عينات هودجكين عادةً الواسمات الملاحظة على الخلايا القوية والوحيدات، باستثناء CD15 (Leu-M1)، التي توجد في نسبة عالية من مرضى الشكل المصلّب العقيدّي، المختلط الخلوئي ونضوب اللّمفاويات، بعكس نمط سيطرة اللّمفاويات - وخصوصاً B-Cell subtype - فهو سلي CD15، لكنه يبدي المستضدات المشتركة للكريات البيض و السلسلة J الخاصة بالخلايا اللّمفاويات البائية.

وقد تبين وجود الـ CD20 في خلايا هودجكين وريد-سترنبرغ عند ٢٢٪ من المرضى دون أن يكون له أي قيمة إنذارية"٦".

أيضاً أظهر التنميط المناعي لخلايا هودجكين ورييد-سترنبرغ وجود مستضدات مفعلة خاصة منها مستقبل الإنترلوكين-2 (IL-2)، ومستقبل تفعيل اللمفاويات Ki-1، ومستقبل الترانسجين OKT-9 وHLA DRII.

ثبت خطأ التفارير الأولية عن أن وجود مستضد CD30 الذئباني محصورٌ بخلايا هودجكين ورييد-سترنبرغ؛ حيث وجد المستضد في الخلايا المفعلة والمزروعة ومنها اللمفاويات النائية والبايئة والبلاعم الكبيرة، وأيضاً في اضطرابات تكاثر اللمفاويات، لكن ارتبطت مستوياته بنشاط الداء.

كثير من الأعراض والعلامات السريرية اللانوعية في داء هودجكين قد تنشأ عن ارتفاع مستويات السيوكينات في المصل، وترتبط مستويات IL-2 العالية بالإنذار الأسوأ عند الأطفال "3".

Cytokine	Relatable biologic features in Hodgkin's disease
IL-1	Lymphoproliferation, fever, night sweats, immunodeficiency, fibrosis
IL-2	Similar to IL-1
IL-4	
IL-5	Eosinophil infiltration
IL-6	
IL-9	Lymphoproliferation
TNF-α	Weight loss
TNF-β	Weight loss
IFN	
GM-CSF	Leukocyte or eosinophil infiltration
G-CSF	Myeloproliferation
M-CSF	
TGF-P	Fibrosis

(الجدول: 1) بين أهم السيوكينات المفرزة من نسيج هودجكين.

### الأنماط النسيجية:

حالياً الأشيع، نظام تصنيف Rye لأربعة تحت أنماط نسيجية لداء هودجكين: سيطرة اللمفاويات (Lymphocytic Predominance)، المختلط الخلوي (Mixed Cellularity)، نضوب اللمفاويات (Lymphocytic Depletion) والمصلب العقيدى (Nodular Sclerosis).

تاريخياً، كان الإنذار مرتبطاً في الأصناف الثلاثة الأولى بنسبة اللمفاويات إلى الخلايا الشاذة. لكن مع حلول النظم العلاجية الحديثة تراجعت أهمية النمط النسجي بالنسبة للإنذار .

- يقسم نمط سيطرة اللمفاويات أو (Lymphocyte-rich classic Hodgkin's disease) حالياً إلى شكلين:

« نمط سيطرة اللمفاويات العقدي Nodular lymphocyte predominance: نجد البنية النسيجية للعقدة اللمفاوية مدمرة جزئياً أو كلياً. ويبدو المظهر الخلوي مكوناً من لمفاويات بالية غالباً، سليمة المظهر، مع خلايا ناسجة ويعرف بمنظور (L&H cells) أو خلايا البوشار (popcorn cells). قد تُفسر خطأً كمرط تنسج ارتكاسي لذا يفضل فحص مقاطع متعددة بحثاً عن حلية ريد-سترنبرغ المشخصة؛ أما التلّيف فقلما يُلاحظ على المحضرات.

في المراحل المتقدمة من الداء تتجمّع الخلايا النائية في المحضرات بشكل عقيدات ضمن النسيج ثم تنتشر.

يشاهد نمط سيطرة اللمفاويات في ١٠٪ إلى ١٥٪ من المرضى، أكثر شيوعاً بين الذكور والمرضى الأصغر، وعادةً يتظاهر كمرض موضعي سريريًا ومراحل باكورة (المرحلة I مثلاً)، كما يستجيب على المعالجات بشكل جيد.

يبدأ غالباً من العقد المحيطية (العنق، الرأس، جذور الأطراف)، وينتشر للعقد العميقة.

« نمط سيطرة اللمفاويات المنتشر Diffuse lymphocyte predominance: نمط نادر جداً، وما زال غير واضح. نسيجياً يختلف عن النمط العقدي بغياب الشبكة العقيدية وسيطرة الخلايا النائية على المحضرات.

- في مرضي المختلط الخلوي: تشاهد خلايا ريد-سترنبرغ وأشكالها المتعددة بسفرة (٥-١٥/ساحة عالية التكبير). بنية العقدة اللمفاوية محمية عادةً بطريقة متشعبة و تحنوي على أرضية من الخلايا اللمفاوية (النائية)، خلايا البلازما، الحمضات، البلازيمات والشبكات الحبيبة. قد يشاهد درجة من التلّيف الخلال الناعم، أو التنكس الموضعي لكنه عادة ليس بالعلامة المميزة.

يلاحظ هذا النمط عند حوالي ٣٠٪ من المرضى، أكثر شيوعاً لدى الأطفال بعمر ١٠ سنوات أو أصغر، وكثيراً ما يتظاهر كمرض متقدم أسقل الحجاب مترافقاً بالأعراض السريرية B، مع امتداد خارج عقدي.

- نمط نضوب اللَمفاوَيَات: نادر عند الأطفال ويزداد حدوثاً مع العمر وخصوصاً بعد الـ ٦٠ سنة، لكنّه شائع عند مرضى نقص المناعة المكتسب. ويتميز بوفرة الخلايا الشبكية الخبيثة والشاذة، خلايا ريد-سترنبرغ والقليل من اللَمفاوَيَات. وغالباً ما يلاحظ التليف و التَنكُّس المتشتران.

يبدأ عادة بإصابة بطنية أوحوضيّة، فترجع الكثيرون بمرض واسع الإنتشار الذي يغزو العظم و النقيّ مترافقاً بالأعراض B.

- أما النمط المصلّب العقيدّي فهو أشيع الأنماط إذ يشاهد عند حوالي ٤٠٪ من المرضى الصغار و ٧٠٪ من المراهقين (غالباً بأعمار ١١-١٥ سنة)، وهو يتميّز بارتشاح لمفاويّ من سلسلة التّأبّات غالباً مع مختلف أشكال خلايا ريد-سترنبرغ (وخصوصاً الخلايا الفجويّة lacunar cells) ويُحاط بمحفظة ليفيّة سميكة، ينتشر منها حُجُب تُقسّم نسيج العقدة اللَمفاويّة. يميل هذا الشكل لإصابة عقد العنق السُفليّة، فوق الترقوة، و العقد اللَمفاويّة المنصّفة. وبسبب وفرة الكولاجين، يتأخّر تراجم المظهر الشُعاعيّ (خصوصاً في المنصف) إلى السوي، حتّى في حال استجابة المريض للمعالحة.

النمط النسيجي	نضوب اللَمفاوَيَات	مخطط الخلويّة	المصلّب العقيدّي	ميطرة اللَمفاوَيَات
العدد	١٣	٢٨٢	١٣٠١	٧٨
النسبة	١٪	١٧٪	٢٨٪	٥٪
أعمار العمري	٦٥-١١	٨١-٤	٨٢-٢	٦٥-٤
العمر الوسطي	٤٦,٥	٣٠	٢٦	٣١
المرحلة I	٠	١٣٪	٦٪	٤٢٪
المرحلة II	٨٪	٢٦٪	٥١٪	٣٨٪
المرحلة III	٣٨٪	٤٦٪	٣١٪	١٩٪
المرحلة IV	٥٤٪	١٥٪	١٢٪	٠
الأعراض B	٦٢٪	٣٠٪	٣٣٪	٣٪

(الجدول ٢): الأنماط النسيجية لدى مرضى هودجكين المعالجين في Stanford

(١٩٦٨-١٩٨٨).

- قد جذب اهتمام المشرّحين المرضيين و الأطباء السريريين حديثاً بعض الأشكال الغريبة للداء: أحدها يشاهد أحياناً عند الأطفال، هو داء هودجكين داخل الجرابي، ويتميز بخلايا ريبد-سترنبرغ على أرضية خلوية مناسبة تشغل منطقة داخل الجراب و تحاط بالخلايا الجرابية الإيرانية، هذا النوع قد لوحظ أيضاً كإصابات عقديّة موضّعة "١٧".

أخيراً يجب أن نشير إلى تطوّر الحدّيّة النسيجيّة لداء هودجكين:

نمط سيطرة اللمفاويات ← مختلط الخلوّيّة ← نضوب اللمفاويات

تصلّب عقدي جزئي ← تصلّب كامل

إذ أظهرت الدّراسات أن إعادة الخزعاع بعد ١٧,٢-٠,١ سنة من مناطق غمر مُعالجّة، إمكانيّة تحوّل نمط سيطرة اللمفاويات إلى مختلط الخلوّيّة وربما تطوّر الأحمر إلى نضوب اللمفاويات ولكن لم يُذكر التحوّل بالإتجاه المعاكس، وهذا ينطبق على زيادة نسبة التصلّب والألياف في المحضرات وتحوّل الشكل المصلّب العقديّ إلى نمط أكثر تصلّباً وأقلّ خلوّيّة "١٠".

عموماً يبدأ ارتشاح الأعضاء الأخرى كارتشاح عقديّ ليس أكثر من مليمترات قليلة فطراً. لذا يُعدّ التقييم النسيحيّ ضروريّاً عند التقييم الدقيق للطّحال و الكبد بسبب محدوديّة الطرائق التشخيصيّة الأخرى. ولأنّ الإصابة موضّعة يجب دراسة الطّحال نسيجيّاً بالكامل بمقاطع مسن ١-٣ مليمترات لإقرار خلوّه من الإصابة. ونسبة إصابة الطّحال بالداء ٣٠٪ إلى ٤٠٪ من المرضى، وقد لا يرتبط حجم الطّحال بدرجة ارتشاحه بالمرض. بالمثل حجم الكبد مؤشّر رديء لارتشاحه بالمرض. وتشخص إصابة الكبد بتطلّب تقيماً نسيجيّاً لارتشاح شاذّ في الثلث الباي "٣".

## الأعراض السريرية:

### اعتلال العقد اللمفاوية:

عادةً، يأتي المرضى بضخامات عُقدية رقبية أو بالعقد فوق الترقوة منذ أسابيع أو أشهر عمير مولمة، أُنسى من العقد المخموجة بالحماة الراشحة، مطاطية القوام، ولكنها قد تكون حساسة بالحنس إذا نمت بسرعة، أو طرية، وربما تستفيد على المعالجة بالصادات لفترة. أحياناً تشاهد إصابة في العقد أمام القترائية، وتحت الفك السفلي، وحتى حول الصيوان. وتعتبر إصابة حلقة فالداير نادرة وتشير غالباً للمقوما لاسهودجكين.

فلما، يكون اعتلال العقد الأريية أو الإبطية العلامة الأولى للمرض، والإصابة الأولية أسفل الحجاب نادرة و تحدث فقط في حوالي ٣٪ من الحالات "٣،٣".

تُثنى المرضى تقريباً مصابون بمشاركة منصفية قد تصحح كبيرة جداً (أكثر من ١٠. ستيمترات) بدون أن تُنسب أية أعراض سريرية؛ لذا يجب إجراء صورة شعاعية للصدر -أمامية خلفية وحياتية- محرّد وضع داء هودجكين في التشخيص التفريقي. ويجب أن تُقيّم كفاءة الطُرق الهوائية عند المريض بدقة قبل أي إجراء تخديري.

أما بالضخامة العُقدية الشديدة فقد تسبب العديد من الأعراض الموضّعة: كالسعال، وعدم تحمّل الجهد، أو الأعراض الأخرى لانضغاط الرغامى أو الشعب الهوائية التي تسوء عند الإستلقاء وتُخفّ عند الجلوس، مما قد يطلوّر ذات رئة إسدادية. أو أعراض انضغاط الوريد الأخرى العلوي، وحنار الأوردة الإنتهائية. أو انضغاط العصب الحجابي أو العصب الحنجري الراجع. وكل هذه المظاهر السريرية أشتبع في المقوما لاسهودجكين.

يمكن ملاحظة ارتشاح عقد السرة الرئوية المجاورة، والتأمور، وحنار الصدر وغشاء الحنب على صور الأشعة البسيطة وبالتصوير الطبقي المحوري CT، لكن تُندر الإصابة الرئوية في غياب الضخامات العُقدية السرية. وتُندر انصبابات الحنب والتأمور -التي تُعزى عادةً لانسداد الأوعية اللمفاوية نتيجة للضخامات العُقدية الشديدة- والتي تبقى صامتة سريريّاً، وسلبية خلايا ريد-سترنبرغ في الفحص الخلوي.



الإصابة أسفل الحجاب أقل مشاهدة في داء هودجكين وأكثر العُقد إصابةً هي العُقد حول الأهر والحرقنيّة. أما انسداد الحالب، والوذمة اللمفاويّة في الطرفين السفليّين أو الخثار الوريديّ فهي احتمالاتٌ ثانويّة نادرة وتُفترَح لمفوما لا-هودجكين. أحياناً بعد الطّحال الموقّع الإنتقائيّ لانتشار داء هودجكين، لكن الضّخامة الطّحاليّة الشّديدة نادرة.

قد يحدث الانتشار خارج العُقد للذّاء بأحد طريقتين: بالغزو المباشر من كتلة عُقدية (مثل الامتداد إلى البرانشيم الرئوي)، أو الغزو عبر الانتشار الدّموي (مثل إصابة النّقي)، ويتظاهر بنقائل رئويّة متعدّدة أو ارتشاح كبديّ و/أو نقويّ وتبقى مثل هذه الحالات نادرة الحدوث. يندر غزو الذّاء للحلدة، القناة المعدية للعويّة والجهاز العصبيّ المركزيّ. وبالرّغم من مشاهدتها أكثر عند مرضى نقص المناعة المكتسب (الإيدز)، فهي تُفترَح لمفوما لا-هودجكين "4".

### الأعراضُ الجهازيّة:

قد تتضمن الأعراض الجهازيّة اللانوعيّة: الإعياء، فقدان الشهية وخسارة الوزن الطّفيغة. أما الأعراض النوعيّة: فهي الحمى غير المفصّرة بحرارة فمويّة فوق 38,0 مئويّة، فقدان الوزن غير المفصّر لـ 10٪ خلال الشهور السّابقة، والتعرّق الليليّ الشّديد. يُعاني بعض المرضى من الحكّة الجلديّة وهي عرضٌ غير شائع عند الأطفال 10-15٪ مجهول السبب، افتُرِضت فيه آليّة مناعيّة ذاتيّة، والبعض يشكو من ألم منصفّي يسوء بابتلاع الكحول "خصوصاً المرضى الكبار"، كما قد يُشاهد اليرقان عند 10-15٪ من المرضى ويكون ثانويّاً لانسداد الطّرق الصفراويّة أوتالياً لانحلال دم ثانويّ مناعي المنشأ-وهونادر- "3،4،10".

### إصابات الأعضاء والأجهزة الأخرى:

الطّحال: ويصاب بشكلٍ خاصٍ عند وجود ضخامات فوق أو تحت الحجاب، ووجود الأعراض الجهازيّة، وفي تُعطى محتلط الخلايا ونضوب اللمفاويّات. الكبد: إصابته نادرة، وتترافق مع الإصابة الطّحاليّة. الجهاز المناعيّ: يشكو مرضى هودجكين من انخفاض مستوى المناعة الخلويّة، لكنّ طبيعة الإصابة المناعيّة غير واضحة. ويرداد الإضطراب المناعي سوءاً بالمراحل المتقدّمة للذّاء، في تُعطى