



دار المنظومة
DAR ALMANDUMAH
الرواد في قواعد المعلومات العربية

العنوان:	متلازمة خلل تنسج النقي
المؤلف الرئيسي:	علي، حسام
مؤلفين آخرين:	نوفل، موفق(مشرف)
التاريخ الميلادي:	2003
موقع:	دمشق
الصفحات:	1 - 76
رقم MD:	575159
نوع المحتوى:	رسائل جامعية
اللغة:	Arabic
الدرجة العلمية:	رسالة ماجستير
الجامعة:	جامعة دمشق
الكلية:	كلية الطب البشري
الدولة:	سوريا
قواعد المعلومات:	Dissertations
مواضيع:	امراض الدم، الامراض الباطنية
رابط:	http://search.mandumah.com/Record/575159

جامعة دمشق
كلية الطب
البشري

متلازمة خلل تنسج النقي

Myelodysplastic Syndrome

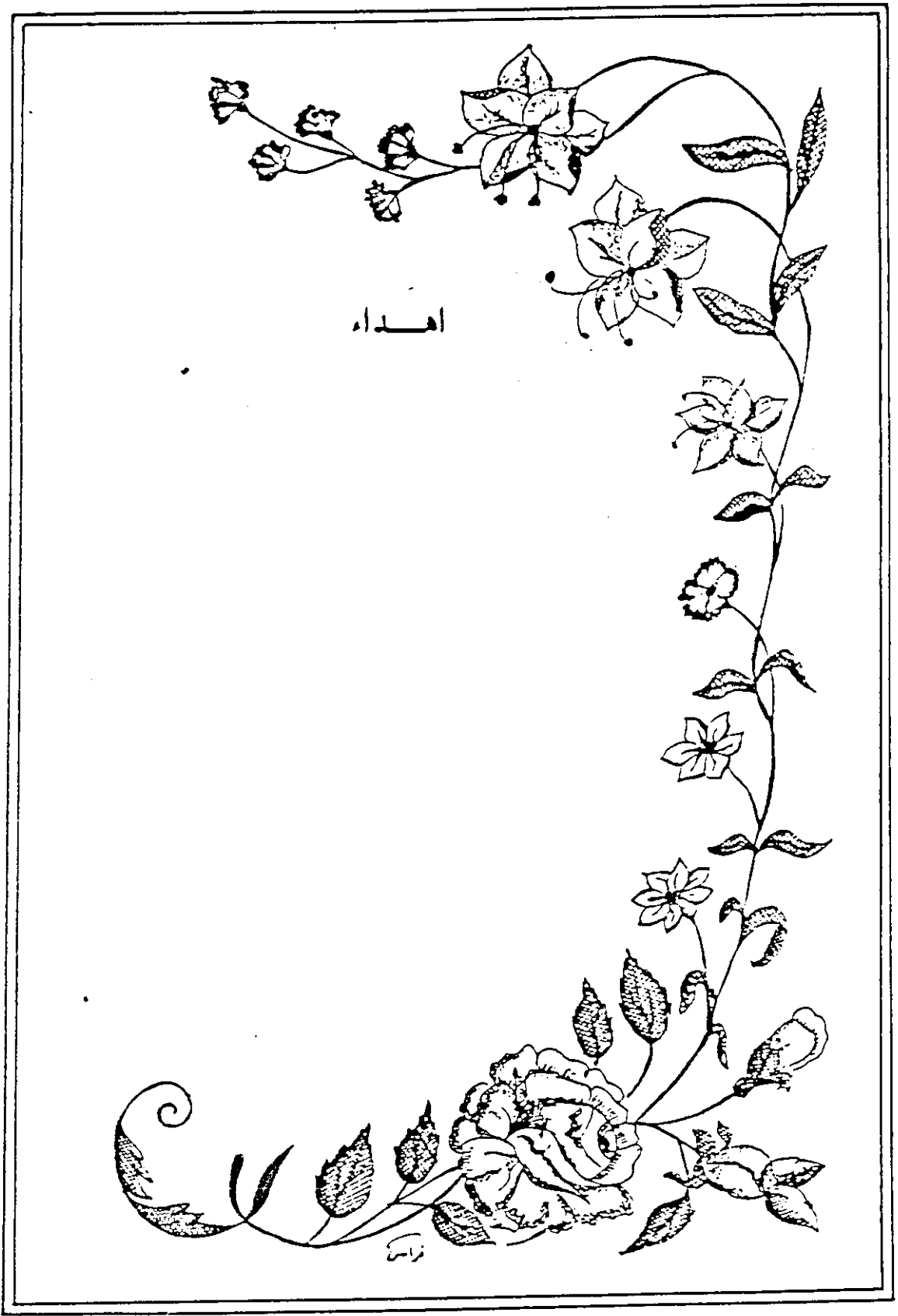
MDS

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في قسم الأمراض الباطنة

رئاسة القسم:
أ. ديونس قبلان

بإشراف:
أ. د. موفق نوفل

إعداد: د. حسام علي



مخطط البحث

أولاً: الدراسة النظرية:

- ١ - تعريف المرض
- ٢ - لمحة تاريخية
- ٣ - الوبائيات
- ٤ - الفيزيولوجيا الإراضية
- ٥ - تصنيف المرض
- ٦ - التظاهرات السريرية
- ٧ - الموجودات المخبرية
- ٨ - التشخيص
- ٩ - التشخيص التفريقي
- ١٠ - سير المرض وعوامل الإنذار
- ١١ - أشكال خاصة للمرض
- ١٢ - العلاج

ثانياً: الدراسة العملية:

- ١ - هدف الدراسة
- ٢ - مكان ومدة الدراسة
- ٣ - مواد وطرائق الدراسة
- ٤ - نتائج الدراسة
- ٥ - مناقشة النتائج
- ٦ - المقارنة مع النتائج العالمية
- ٧ - الخلاصة
- ٨ - التوصيات

المراجع

أولاً - الدراسة النظرية

متلازمة خلل تنسج النقي

MyeloDyspalstic Syndrome

MDS

1- تعريف المرض: Definition:

إن متلازمات خلل تنسج النقي/MDS/ هي مجموعة متغايرة من الإضطرابات التي تصيب الخلايا الجذعية (Stem cells) تتميز بوجود خلل تنسج وإنتاج غير فعال لعناصر الدم مع خطورة مختلفة للتحويل إلى ابيضاض حاد [1-4]. غالباً ما تكون هذه الاضطرابات بدئية لكنها قد تحدث بعد سنوات من التعرض للعلاج الكيماوي المحدث لطفرات مورثية . [5]

2- لمحة تاريخية: Historical Background:

على الرغم من كون تصنيف الـ MDS حديث العهد ، إلا أنه قد وضعت توصيفات مختلفة للمرض خلال العقود السبعة الأخيرة موضحة في الجدول التالي : [6]

المؤلف	العام	التوصيف المستخدم
Rhoades and Barker	1938	فقر الدم المعند
Hamilton- Paterson	1949	فقر الدم ما قبل الإبيضاضي
Block et al	1953	ما قبل الابيضاض
Bjorkman	1956	فقر دم المعند ذو الأرومات الحديدية الحلقية
Rheingold et al	1963	الابيضاض الحاد الكامن
Saarni and Linman	1973	المتلازمة ما قبل الابيضاضية
Miescher and Farquet	1974	الابيضاض المزمن بالوحيدات النقية
Dreyfus	1976	فقر دم معند مع زيادة الأرومات النقية
Linman and Bagby	1978	خلل تنسج تكون الدم
Cohen et al	1979	ابيضاض نقوي تحت حاد
Bennet et al	1982	متلازمات خلل تنسج النقي *MDS

* وقد اعتمدت التسمية الأخيرة من قبل الجمعية الفرنسية الأمريكية البريطانية /FAB/ حيث تضمنت أنماط المرض الخمس التي سنذكرها لاحقاً. [11]

٣- الوبائيات: Epidemiology

ما يزال معدل حدوث الـ MDS البدني غير معروف بدقة حتى الآن ، لكنه يفوق على الأرجح معدل حدوث الابيضاض النقوي الحاد لدى المسنين [7] ، ومن الواضح أن نسبة حدوث هذا المرض تتزايد مع تقدم العمر . ويبدو أن هذا المعدل قد ارتفع في العقدين الأخيرين بسبب تطور وسائل التشخيص وزيادة متوسط العمر . لقد بينت إحدى الدراسات أن معدل الحدوث السنوي لكل /100 000/ شخص هو 0.5 لمن أعمارهم < 50 سنة مقارنة مع 5.3 ، 15 ، 49 ، 89 ، للذين أعمارهم (50-59) – (60-69) – (70-79) ، (<=80) على التوالي . [8]

إن متوسط العمر لدى تشخيص المرض في معظم الدراسات هو (60-65) سنة ، مع ميل لإصابة الذكور ، ومن غير المعتاد أن يتظاهر المرض قبل عمر الـ 50 سنة وذلك باستثناء حالات الـ MDS التالية للمعالجة الكيماوية . [1-4]

على الرغم من ندرة المرض لدى الأطفال إلا أنه يحدث مع متوسط عمر 6 سنوات وهناك متلازمتان مرضيتان أساسيتان تصنفان مع حالات الـ MDS هما : ابيضاض الدم النقوي المزمن لدى اليافعين JCML ، ومتلازمة أحادية الصبغي السابع 7 monosomy Syndrome ، كذلك يوجد عدد من المتلازمات و الاضطرابات الخلقية قد تترافق بحدوث المرض مثل تناذر داون ، فقر دم فانكوني ، متلازمة دياموند ، متلازمة كوستمان ، الورام الليفى العصبى . [9]

٤- الفيزيولوجيا المرضية: Pathophysiology : [10]

إن الـ MDS هو اضطراب وحيد النسيلة يصيب الخلايا الجذعية (stem cells) التي تملك القدرة على التمايز إلى العناصر الدموية المختلفة ، ومع تطور المرض تتكاثر النسيلة المصابة لتحتل مكان الخلايا الجذعية السليمة دون معرفة آلية هذه الحدئية حتى الآن ولكن يعتقد أن البالعات الكبيرة في النقي تقوم بكبح عملية التكون الطبيعي لعناصر الدم .

كذلك من ميزات المرض الإنتاج غير الفعال لعناصر الدم الذي يعزى إلى الموت الخلوي المبكر ضمن النقي وبالتالي عدم قدرة هذا الأخير على إنتاج وإيصال عدد كاف من

العناصر الدموية الناضجة إلى الدم المحيطي مما يفسر التناقض الكائن بين وجود نقي طبيعي أو مفرط الخلوية ووجود نقص في عناصر الدم المحيطي في معظم حالات الـ MDS تظهر معظم حالات المرض (80-90%) بشكل بدني في حين فقط (10-20%) من الحالات تكون ثانوية ، و ما تزال سببيات حدوث الـ MDS البدني غير واضحة حتى الآن في حين إن التعرض للإشعاع و/أو العوامل السامة للخلايا هو عامل خطر معروف لحدوث الأشكال الثانوية . إن التعرض التراكمي للمواد السامة في البيئة المحيطية بالإضافة للاختلافات المورثية في قابلية تولد الابيضاض والاستقلاب قد تساهم في الحدوثية الإمرضية للـ MDS البدني .

- **العمر والجنس :** يدل ارتفاع معدل حدوث المرض لدى المتقدمين بالعمر على أهمية العوامل المتعلقة بشيخوخة العناصر المولدة للدم ، وقد يعكس ميل المرض لإصابة الذكور وجود تفاوت محتمل بين الجنسين في الارتكاس للعوامل البيئية أو تأثير الأندروجينات المحرض لتكون الدم .

- **العوامل المورثية:** لقد اقترح أن هناك تغيراً مورثياً يسبب تعديلاً غير عكوس في بنية ووظيفة الخلايا الجذعية الأمر الذي يؤدي إلى خلل في العديد من الآليات التي تلعب دوراً في تنظيم التكاثر والنضج والتمايز الخلوي والتداخل مع عوامل النمو، وطفرة في المورثات الكابحة للورم، وخلل في تنظيم الموت الخلوي المبرمج .

هناك اضطرابات بنوية في الطفولة مثل : فقر دم فانكوني Fanconi's anemia متلازمة دياموند، متلازمة داون، الورام الليفي العصبي، و اعتلال المنقدرات الخلوية قد ترافقت مع الـ MDS .

- **العوامل البيئية:** يسبب التعرض للبنزن ومشتقاته اضطرابات في الصيغة الصبغية تشاهد عادة في الـ MDS والـ AML ، كذلك قد يكون لدى الأشخاص المعرضين بشكل مزمن للمبيدات الحشرية ، دخان التبغ معدل أعلى لحدوث الـ MDS مقارنة مع عامة الشعب .

- **الأدوية المضادة للأورام:** يتطور الـ MDS التالي للمعالجة *t-therapy-related MDS* (MDS) عادةً بعد (3-7) سنوات من التعرض للعلاج الكيماوي وغالباً ما يعود لحدوث ضياع جزئي أو كامل في الصبغي السابع وتتعلق نسبة حدوثه بشكل مباشر بالجرعة التراكمية وبمدة المعالجة . حوالي (80%) من حالات الـ AML التالية للمعالجة بمضادات الأورام تكون مسبوقه بطور MDS وإن أكثر من (85%) من المرضى الذين تطور لديهم MDS أو AML عقب المعالجة الكيماوية ، قد تعرضوا لعوامل مؤلمة .

- ازدراع النقي الذاتي: Autologus bone marrow transplantation:

حيث ترافق بخطورة مرتفعة (4-14%) لحدوث الـ MDS خلال السنوات الخمسة الأولى ، و لقد بينت الدراسات الومضائية الحديثة لعينات نقي العظم ما قبل المعالجة أن هذه الخلايا النقية الثانوية تشتق من اضطرابات نسيجية موجودة مسبقاً قبل إجراء الزرع . وقد اقترحت دراسة أجريت مؤخراً أن المعالجة السابقة بالـ Fludarabine وكذلك العمر المتقدم قد ترافقا بتطور الـ MDS أو الـ AML لدى مرضى الخلايا اللمفاوية بعد إجراء ازدراع ذاتي للخلايا الجذعية لديهم Autologus stem cell trasplantation (SCT) . [94]

جدول يوضح العوامل المؤهبة أو المترافقة بحدوث الـ MDS [6]

<u>وراثية</u>	<u>مكتسبة</u>
<ul style="list-style-type: none"> • اضطرابات مورثية بنوية: متلازمة داون (تثلث الصبغي ٢١) تثلث الصبغي ٨ الفسيفسائي أحادية الصبغي ٧ العائلي 	<ul style="list-style-type: none"> • الشيخوخة • التعرض لعوامل مولدة للطفرات: * المعالجة بالعوامل السامة: - العوامل المؤلدة
<ul style="list-style-type: none"> • الورام الليفى العصبى • أورام الخلايا التناسلية (عسر تكون جنيني) • خلل إصلاح الـ DNA : رنح توسع الشعريات 	<ul style="list-style-type: none"> - ازدراع النقي الذاتي * عوامل بيئية أو مهنية (البنزن) * الإشعاع * التدخين • فقر الدم اللاتنسجي • بيلة الخضاب الليلية الاشدادية
<ul style="list-style-type: none"> فقر دم فانكوني متلازمة Bloom جفاف الجلد المصطبغ 	<ul style="list-style-type: none"> • احمرار الدم الأولي

5- تصنيف المرض : Classification :

بناءً على موجودات الدم المحيطي ونقي العظم فقد ميزت الجمعية الفرنسية الأمريكية البريطانية (FAB) عام 1982 خمسة أنماط رئيسية للمرض وهي موضحة في الجدول التالي : [11]

تصنيف الـ FAB	نسبة الأرومات %		جسيمات أور	نسبة الأرومات الحديدية الحلقية في نقي العظم %	الوحدات < 1000/ ملم ³ في الدم المحيطي
	في نقي العظم	في الدم المحيطي			
RA فقر الدم المعند Refractory Anemia	< 5	< 1	-	< 15	-
فقر الدم المعند ذو الأرومات الحديدية الحلقية * RARS Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts	< 5	< 1	-	> 15	-
فقر الدم المعند مع زيادة الأرومات RAEB Refractory Anemia with Excess Blasts	5-20	< 5	-	متغيرة	-
ابيضاض الدم النقوي الوحيدي المزمن CMML chronic Myelo- Monocytic Leukemia	<= 20	< 5	-	متغيرة	+
فقر الدم المعند مع زيادة الأرومات في طور التحول الابيضاضي RAEB-T Refractory Anemia with Excess Blasts in Transformation	21-30 OR	>=5	+/-	متغيرة	+/-

* الأرومات الحديدية هي الأرومات الحمر التي تحوي الواحدة منها <= 5 حبيبات حديد (توضع ضمن المتقدرات) وتوصف بالحلقية عندما تشغل هذه الحبيبات أكثر من ثلث محيط النواة .

هذا وعلى الرغم من الانتشار الواسع لهذا التصنيف وقيمتة الإنذارية إلا أنه يصعب تصنيف بعض أشكال المرض ضمن هذا النظام ومنها حالات الـ MDS التالية للمعالجة وبعض حالات المرض عند الأطفال (7) monosomy , 5q- syndrome , syndrome .

وما يزال تصنيف الـ MDS موضع جدل وتطوير مستمر وقد وضعت منظمة الصحة العالمية W.H.O عام 1997 تصنيفاً جديداً للمرض تضمن 8 أنماط : [12]

١ - فقر الدم المعند RA :

يوجد فقر دم معزول، مع مظاهر خلل تنسج فقط في السلسلة الحمراء ، ونسبة الأرومات في النقي $> 5\%$ ، ونسبة الأرومات الحديدية الحلقية $> 15\%$ في النقي .

٢ - فقر الدم المعند ذو الأرومات الحديدية الحلقية RARS :

نفس معايير النمط السابق لكن مع نسبة أرومات حديدية حلقية $< 15\%$ في النقي .

٣ - نقص عناصر الدم المعند مع خلل تنسج متعدد السلاسل RCMD :
يوجد على الأقل نقص في عنصرين من عناصر الدم مع مظاهر خلل تنسج لسلسلتين على الأقل في النقي ، نسبة الأرومات في النقي $> 5\%$ ، نسبة الأرومات الحديدية الحلقية 15% .

٤ - نقص عناصر الدم المعند مع خلل تنسج متعدد السلاسل ذو الأرومات الحديدية الحلقية:
نفس معايير النمط السابق مع نسبة أرومات حديدية حلقية $< 15\%$ في النقي .

٥ - فقر دم المعند مع زيادة الأرومات - ١ (RAEB-1) :

قد يوجد نقص أو مظاهر خلل تنسج في أي من عناصر الدم ولكن مع نسبة أرومات في النقي $5-10\%$.

٦ - فقر دم معند مع زيادة الأرومات - ٢ (RAEB-2) :

قد يوجد نقص أو مظاهر خلل تنسج أي من عناصر الدم مع نسبة أرومات نقي $10-20\%$ أو عند وجود جسيمات أور .

٧ - الـ MDS غير المصنف:

قد يوجد نقص في أي من عناصر الدم (عدا السلسلة الحمراء) ، مع مظاهر خلل تنسج في النواءات أو السلسلة البيضاء ، نسبة الأرومات $> 5\%$ في النقي .

٨ - الـ MDS المترافق مع ضياع معزول في الصبغي 5 :

يوجد فقر دم فقط متزامن مع نقص جزئي في الصبغي الخامس .

إن تصنيف الـ MDS حسب الـ W.H.O قد استثنى النمط (CMML) حيث اعتبره عند وجود ارتفاع كريات بيض $< 13\ 000$ /ملم³ من ضمن متلازمات النقي التكاثرية (myeloproliferative syndromes /MPS)، وعندما تعداد البيض $> 13\ 000$ /ملم³ فهو يصنف حسب عدد السلاسل المصابة ونسبة الأرومات في النقي ضمن أحد الأنماط السابقة . كذلك استبعد النمط (RAEB-t) حيث اعتبره مقاربا" للـ AML من حيث المقاربة العلاجية وكذلك من حيث سير وتطور المرض .

وقام بتقسيم النمط RAEB إلى مجموعتين ١، ٢ حسب نسبة الأرومات في النقي (5-10 %) ، (10-20 %) على الترتيب نظراً للقيمة الإنذارية لنسبة الأرومات .

٥- المظاهر السريرية: Clinical Manifestations :

تعود الأعراض والعلامات السريرية عادةً لوجود نقص في عناصر الدم المحيطي دون أن تكون بالضرورة مميزة للمرض ، والعديد من المرضى لا عرضيون ويكتشفون صدفة بعد تحليل دم روتيني (45%) ، ويتظاهر آخرون (30%) بأعراض فقر الدم / تعب ، وهن عام ، عدم تحمل جهد ، دوام ، خفقان ، زلة جهدية ، خناق صدر .. / وبشكل أقل شيوعاً قد تكون الأعراض الإنتانية أو النزفية هي الأعراض الأولى للمرض (25%). [4-1]

على الرغم من أن نقص العدلات مسؤول بشكل أساسي عن ارتفاع نسبة حدوث الإنتانات لدى مرضى الـ MDS ، إلا أنه يساهم في ذلك أيضاً الخلل في وظيفة العدلات (خلل في وظيفة الجذب الكيماوي - وقتل الجراثيم) ، و غالباً ما يكون الإنتان جرثومياً وإن أشيع الإنتانات هي التنفسية و الجلدية ، وما يزال الإنتان السبب الأهم للوفيات لدى المرضى قد تحدث الإنتانات بالعوامل المرضية الأخرى كالقصور و الفيروسات والمتفطرات إلا أنها نادرة بغياب المعالجات المثبطة للمناعة . [15-13]

من غير الشائع حدوث الاضطرابات المناعية لدى المرضى ، ففي دراسة أجريت على / 221 / مريضاً تبين وجود اضطرابات مناعية لدى (14 %) منهم وكان أشيع هذه التظاهرات التهاب الأوعية الجلدية والتهاب المفصل الوحيد . وقد تضمنت التظاهرات المناعية الأخرى : التهاب تامور - انصبابات جنب - تقرحات جلدية - التهاب قزحية - التهاب عضلات - اعتلال أعصاب محيطية . [16]

ولقد سجلت حالات من ترافق الـ MDS مع أمراض النسيج الضام مثل التهاب الغضاريف الناكس ، الآلام العضلية الرثوية المتعددة ، رينو، متلازمة جوغرن، والأدواء المعوية الالتهابية ، وتقحج الجلد المواتي ، والتهاب الكبد والكلية ، لكن لم يثبت وجود علاقة سببية صريحة بين هذه الاضطرابات ومرض متلازمة خلل تنسج النقي . تسمى هذه

الاضطرابات عادةً بالاضطرابات المناعية نظيرة الورمية وهي تستجيب غالباً للعوامل المثبطة للمناعة إلا إنها قد تكون مسؤولة" عن الوفيات المبكرة للمرضى في بعض الحالات غير المستجيبة. [16]

التظاهرات الجلدية/غير النزفية / غير شائعة (5 - 10%) لدى مرضى الـ MDS لكن توجد متلازمتان سنذكرهما:

- متلازمة Sweet (التهاب الجلد الحموي الحاد بالعدلات): *Acute febrile neutrophilic dermatosis* : وهي عندما تختلط السير السريري للمرض فإنها تتبئ عادةً بحدوث التحول الإبيضاضي ، وتعزى الآلية الإمراضية لهذه المتلازمة إلى تحرر السيبتوكينات مثل IL6 ، G-CSF . [17]

- الورم العفلي بالعدلات *granulocytic Sarcoma* : وهو (مثل متلازمة Sweet) قد يعبر عن تسارع تطور المرض ، وأشيع مكان لحدوثه خارج النقي : الجلد - العقد اللمفية - الجيوب الأنفية، ويحدث بنسبة (5%) مقارنة لنسبة حدوثه في المتلازمات النقوية التكاثرية . [18]

إن الأعراض الجهازية من حمى ونقص وزن ونقص شهية غير شائعة لكنها غالباً ما تكون تظاهرات متأخرة لترقي المرض.

العلامات السريرية:

- يوجد الشحوب لدى (60%) من المرضى في حين توجد الفرفريات أو الكدمات لدى (26%) . [14]

الضخامات الحشوية والعقدية غير شائعة في هذا المرض على خلاف المتلازمات النقوية التكاثرية والإبيضاضات اللمفاوية [2] ، مع وجود استثناء وحيد هو النمط CMML من المرض حيث توجد لدى (25%) من المرضى ضخامة طحالية عرطلة قد تترافق مع ضخامة كبدية أو ضخامة عقد لمفية محيطية أو ارتشاحات جلدية عقيدية. قد تحدث الانصباب المصلية (جنب - تامور - حبن) لدى مرضى الـ CMML الذين لديهم ارتفاع شديد بالوحدات غير مسيطر عليه ، وهي تتراجع عادةً بعد تطبيق المعالجة المضادة للإبيضاض . [19]

٦- الموجودات المخبرية : Laboratory Findings :

إن الاضطرابات الدموية لدى مرض الـ MDS متنوعة بشدة . [1-4]

فقر الدم ثابت لدى جميع المرضى و يترافق غالباً مع نقص في الشبكيات غير متناسب مع درجة فقر الدم . يوجد لدى حوالي نصف المرضى نقص شامل في عناصر الدم *Pancytopenia* عند وضع تشخيص المرض ، و فقط أقل من (5 %) من المرضى لديهم نقص في عنصر واحد من عناصر الدم أو ارتفاع وحيدات دون وجود فقر دم مرافق . [4]

تكون الكريات الحمر عادةً سوية أو زائدة الحجم ، غير أنه قد يتظاهر بعض مرضى النمط / RARS / بكريات حمر ناقصة الحجم أو ناقصة الصباغ كتجمعات مفردة أو مزدوجة .

قد يشير ارتفاع الشبكيات الموجود في عدد قليل من الحالات ، إلى وجود فقر دم انحلالي مناعي مرافق أو إلى نضج متأخر للشبكيات وهذا ما يدعى بفرط الشبكيات الكاذب .

يعتبر وجود الكريات الكبيرة البيضوية الاضطراب الشكلي الأكثر توصيفاً للمرض ، وهذا وفي كثير من الحالات قد يسيطر وجود كريات حمر إهليلجية أو دمعية أو متطاولة مشيراً إلى وجود تغيرات داخلية في البروتينات التي تساهم في تركيب الخلايا . [20,21]

كذلك قد يشاهد في الدم المحيطي ترقيط محب للأساس أو أجسام هاول جولي أو كريات حمر كبيرة منوأة أرومية .

تترافق عادةً هذه الموجودات في الدم المحيطي مع مظاهر خلل تنسج السلسلة الحمراء في نقي العظم لا سيما تأخر واضطراب النضج النووي والسيتوبلازمي وهي تتضمن خلل تنسج الحمر مع مظاهر أرومية عرطلة ، جسور نووية ، تعدد نوى ، تشدق النوى ، وجود فجوات في السيتوبلازما .

قد تتواجد أرومات حديدية (الأرومات التي تحوي الواحدة منها ≤ 5 حبيبات حديد والتي هي عبارة عن ترسبات الحديد ضمن المتقدرات) وتدعى الأرومات الحديدية التي تشغل فيها حبيبات الحديد أكثر من $\frac{1}{3}$ محيط النوأة بالأرومات الحديدية الحلقية (أو الخاتمية). إن الأرومات الحديدية الحلقية والمخزون المرتفع من الحديد قد يوجدان في أي من أصناف المرض لكن ارتفاع نسبة الأرومات الحديدية الحلقية في النقي ($< 15\%$) يميز

بشكل خاص النمط RARS من المرض الذي تشاهد فيه عادةً تجمعات من أرومات حمر مع سوء تخضب مع ترقط خشن . [22]



شكل يبين الأرومات الحديدية الحلقية(الأسهم) بعد إجراء تلوين الهيموسدرين

لنقى العظم لدى مريض RARS

على الرغم من أن فرط تنسج السلسلة الحمراء والمترافق مع إنتاج غير فعال للكريات الحمر هو الأشيع لدى أغلب المرضى إلا أنه قد يوجد لدى بعضهم نقص أو عدم تنسج في السلسلة الحمراء [23] . وأخيراً فقد وصفت اضطرابات أخرى مثل الاضطرابات في أنزيمات الكرية الحمراء الحالة للغلوكوز، ارتفاع سويات الخضاب F ، تغيرات في مستضدات الزمر الدموية ، وازدياد قابلية الانحلال الخلوي بفعل المتممة وتغيرات مماثلة لتلك المشاهدة في البيلة الخضابية الليلية الانتيايية (PNH) ، كذلك تم وصف حالات نادرة من داء الخضاب H المكتسب في مرضى الـ MDS مؤدياً إلى تغيرات شكلية في الكريات الحمر مشابهة لما يحدث في التلاسيما . [24, 25]

يشاهد نقص الكريات البيض (والناجم عن نقص التعداد المطلق للعدلات) في حوالي (50%) من الحالات عند وضع التشخيص، وقد تشاهد خلايا نقوية أو أرومات نقوية في الدم المحيطي لكن عادة (>5%) من تعداد البيض . [26]

غالباً ما تبدي المحببات نقص تفصص في النواة (اضطراب بلغر - هوت الكاذب) والمترافق عادة مع نقص أو غياب التحبيب [27]. تبدي المحببات أحياناً مظهر تشدّف نووي مع غياب التفصص ، وقد توجد نوى حلقيّة الشكل أو جسور نووية خاصة في حالات الـ MDS التالية للمعالجة .



شكل يظهر وجود اضطراب بلغر هوت الكاذب(السهم) في الدم المحيطي لدى مريض RAEB

يعتقد بأن النوى الحلقيّة الشكل هي عبارة عن مرحلة انتقالية إلى شكل الـ (Band) (تشكل مكتسب لـ pelgr-huet) وتعتبر مظهراً خلوياً لاضطراب نضج السلسلة النقيّة ، وقد تكون هذه التغيرات في العدلات من مظاهر الموت الخلوي المبرمج لطلائع العدلات . [28]

قد تتخفّض فعاليات البيروكسيداز النقيّة والفسفاتاز القلوية في العناصر النقيّة ، في حين قد تزداد الإستيراز النوعية للوحيدات . هذا ويوجد خلل في وظيفة المحببات في مراحلها المختلفة (البلعمة - الفعالية القاتلة للجراثيم - الالتصاق - الجذب الكيماوي) وبالتالي ضعف في مقاومة الإنتانات الجرثومية ، وقد يكون لهذه المظاهر أساس مورثي خلوي مشترك بسبب ترافقها بغياب جزئي أو تام للصبغي 7 . كما وقد تنقص مستضدات النضج النقي الطبيعي أو تظهر مستضدات أخرى شاذة . [29]

تزداد أحياناً نسبة طلائع المحببات ويتوقف النضج في بعض الحالات عند مرحلة الخلية النقيّة . وكما هو الحال بالنسبة للسلسلة الحمراء قد يكون النضج السيتوبلازمي أسرع من النووي ، كذلك من الممكن أن يلاحظ توضع غير طبيعي للطلائع غير الناضجة

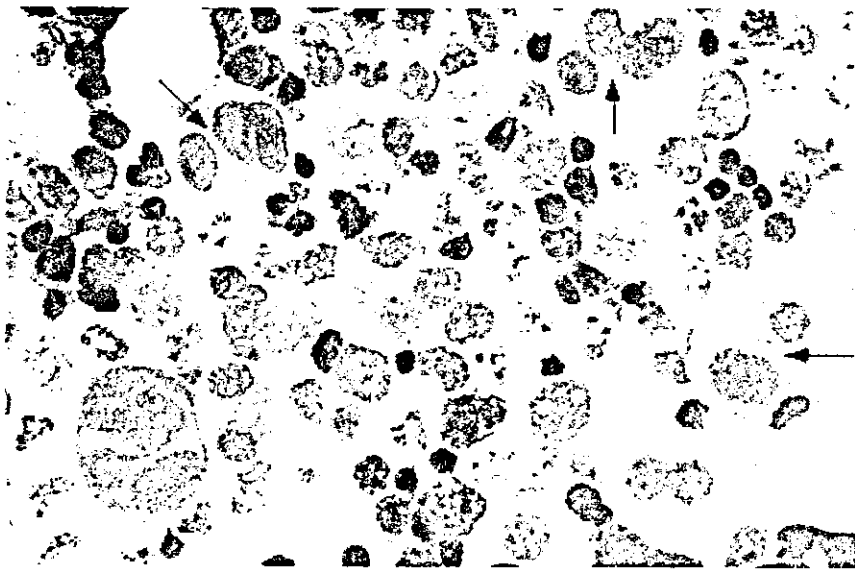
مركزياً في المسافات النقوية بدلاً من توضعها المحيطي قرب السطوح العظمية
(ALIP) (*Abnormal Location of Immature progenitors*) . [31,30]

- يوجد نقص صفيحات بدرجات متفاوتة لدى العديد من مرضى الـ MDS لكنه نادراً ما يكون معزولاً ، أما فرط الصفيحات فهو أقل شيوعاً ويحدث بالترافق مع شذوذات صبغية معينة مثل غياب الذراع الطويل للصبغي الخامس // 5q- syndrome // [32] . قد تتواجد صفيحات عرطلة أو شذف نواءات جواله في الدم المحيطي ، أو أشكال ناقصة التحبب أو نواءات صغيرة .

تترافق هذه التغيرات الشكلية أحياناً مع زيادة الميل للنزف رغم وجود عدد كاف من الصفيحات ، يعود لوجود خلل داخلي في وظيفة الصفيحات وقد تبين هذا بوجود نقص في تجمع الصفيحات المحرض بالكولاجين أو الإبينفرين . [33]

النواءات طبيعية أو زائدة وقد تتوضع في مجموعات ومن الشائع وجود أشكال شاذة للنواءات في نقي العظم مثل/ نواءات صغيرة أو قزمة - أشكال كبيرة وحيدة النواة - نواءات ناقصة التحبب - نواءات غير مفصصة أو وحيدة النواة لا سيما - بالترافق مع المتلازمة - 5q . [34]

لقد بين Kuriyama ومساعدوه أن ترافق وجود النواءات الصغيرة في نقي العظم مع وجود اضطراب pelger-Huet على اللطاخة المحيطية هو أكثر الموجودات النوعية التي تدعم تشخيص الـ MDS . [27]



شكل يوضح خلل تنسج النواءات في بزل النقي (تلوين غيمزا)

قد يوجد ارتفاع نسبي في تعداد الوحيدات أما لدى مرضى الـ CMML فتوجد زيادة في التعداد المطلق للوحيدات $< 1000 / \text{ملم}^3$ وغالباً ما يترافق مع زيادة في العدلات مع مظاهر غير نموذجية للوحيدات ، ويكون نقي العظم مفرط الخلية بشكل ثابت ، مع وجود خلايا وحيدة النواة تبدي مظاهر متوسطة ما بين الخلايا النقوية والوحيدة تدعى بخلايا نظيرة النقوية. هذا وقد تزداد فعالية الـ Muramidase (ليزوزوم) في الدم أو البول دالة على وجود زيادة في تكون الوحيدات وسرعة تجدد الخلايا ، كذلك تكون نسبة طلائع الوحيدات مرتفعة في نقي العظم ويمكن تمييزها عن طلائع النقويات باستخدام تلوين الاستيراز المشترك .

قد توجد لدى المرضى اضطرابات مرافقة في الجهاز المناعي لكن في أغلب الحالات تكون اللمفاويات غير مشتقة من النسيلة الخبيثة ، وإن نقص اللمفاويات الناجم بشكل أساسي عن نقص تعداد خلايا CD4^+ متناسب عكساً مع عدد مرات نقل الدم .

يوجد نقص كمي في الخلايا القاتلة الطبيعية - لكن خلايا CD8^+ طبيعية أو زائدة قليلاً .

يشاهد نقص غلوبولينات الدم ، واعتلال γ غلوبولين عديد النسيلة ، واعتلال γ غلوبولين وحيد النسيلة في 13% ، 30% ، 12% من الحالات على التوالي .

ولدى مرضى الـ CMML تزداد نسبة اعتلال الـ γ غلوبولين عديد النسيلة إلى 47% . كذلك قد تتواجد أضداد ذاتية، أضداد للصفائح، أضداد للكريات الحمر، ونادراً نتشوات مرافقة على حساب الخلايا البلازمية أو اللمفاوية . [36,35]

نقي العظم: عادة "مفرط الخلية مع وجود خلل تنسج في سلسلة أو أكثر من السلاسل الثلاث . إن التناقض بين وجود نقي مفرط الخلية والنقص في عناصر الدم المحيطي يعبر عن الفقد الخلوي المبكر عبر الموت الخلوي داخل النقي . هذا و على الرغم من عدم شيوع نقص خلوية النقي إلا أنه يوجد بتواتر أكبر في حالات (t-MDS) ، ولكن تكون خلايا النقي في هذه الحالات كقاعدة عامة شاذة من الناحية الشكلية و من حيث الصيغة الصبغية مما يميزها عن فقر الدم اللاتسجي .

كذلك يشاهد في بعض الحالات زيادة في الخلايا الناسجة أو الخلايا البلازمية أو الناسجات في رشفة النقي. [38,37]

جدول يوضح أهم الموجودات في الدم المحيطي لدى مرضى الـ MDS : [20,6]

السلسلة الحمراء:	- اختلاف شكلي وحجمي - كريات كبيرة بيضوية - نقص صباغ - كريات إهليلجية أو دمعية أو مشققة - كريات حمر منوأة - ترقط محب للأساس - أجسام هاول جولي
السلسلة النقية:	- اضطراب بلغر - هوت الكاذب - عدلات ناقصة التحبب - انحراف أيسر غالباً مع أرومات نقوية - جسيمات أور - جسور نووية - فرط تقصص - نوى حلقيه الشكل
النواءات	- صفيحات عملاقة - صفيحات ناقصة أو عديمة التحبب

موجودات نقي العظم في الـ MDS : [20]

الخلايا	النتائج
- الخلية المفرطة أو سوية أو ناقصة - خلل تنسج النواءات (توضع بشكل مجموعات، أو قرب السطوح العظمية) - تليف شبكي - ظاهرة (ALIP)	- طلائع حمر أرومية عرطلة - خلل تنسج الحمر - أرومات حديدية حلقيه (1-88%) - زيادة مخزون الحديد - خلل تنسج المحبيات - زيادة الأرومات النقية - زيادة الوحيدات وطلائع الوحيدات - نواءات قزمة (< 10% من العدد الكلي)

بعض الموجودات المخبرية الإضافية المساعدة في الـ MDS: [20]

- ١ - اضطراب وظيفة المحبيبات
- ٢ - اضطراب وظيفة الصفائح
- ٣ - زيادة مستويات الخضاب F (80 % من المرضى)
- ٤ - اضطرابات في الكريات الحمر مشابهة لـ PNH
- ٥ - اندخالات ضمن الكريات الحمر (Hgb H)
- ٦ - عوز مكتسب في البيروفات كيناز
- ٧ - تغيرات في الزمر الدموية
- ٨ - زيادة الموراميداز في الدم والبول
- ٩ - انخفاض ALK-p الكريات البيض (20 % من الحالات)
- ١٠ - اضطرابات مناعية

الاضطرابات الصبغية:

تتواجد هذه الاضطرابات لدى حوالي (30-50%) من حالات الـ MDS البدئي و لدى حوالي (80%) من مرضى الـ / t-MDS / وهي عادةً ما تكون عبارة عن فقد في المادة الصبغية (Deletion) أكثر من الانقلاب (inversion) أو الإزفاء الصبغي (translocation) وهي أكثر شيوعاً لدى الأنماط RAEB (45%) و RAEB-t (60%) والـ CMML (%). أكثر الاضطرابات الصبغية البنيوية شيوعاً هو وجود ضياع جزئي في الذراع الطويل للصبغي 5 ، والصبغي 20 ، بينما أشيع الاضطرابات الصبغية العددية هي أحادية الصبغي الخامس والسابع، وتتأث الصبغي 8 ، وفقد الصبغي Y . كذلك من الشائع مشاهدة اضطرابات بنيوية غير نوعية في الصبغيات 1 ، 3 ، 6 ، 17 . [32]

هذا ولا يترافق أي من الاضطرابات الصبغية السابقة مع نمط محدد من أنماط المرض حسب تصنيف الـ / FAB/ .

وعلى أية حال فإن هذه الاضطرابات مشابهة لبعض تلك المشاهدة لدى مرضى الأبيضاخ غير اللمفاوي الحاد لكن العكس غير صحيح حيث أن هناك اضطرابات صبغية محددة شائعة لدى مرضى الأبيضاخ غير اللمفاوي الحاد (ANLL) مثل (inv [16], t[9.11], t[15.17]) تكون نادرة إن وجدت في الـ MDS ، إن هذا يدعو للاعتقاد بأن أشكالاً محددة من الـ (ANLL) لا تتطور عبر مرحلة قبل إبيضاخية واضحة سريرياً أو أن هذه المرحلة تكون قصيرة جداً بحيث لا تتم ملاحظتها .

تشير الدراسات الحديثة إلى أن الشذوذات المورثية المكتسبة تتبئ بشكل حتمي تقريباً بتحول إبيضاخي وشيك الحدوث . إن المرضى الذين لديهم نمط نووي أو صيغة صبغية طبيعية لديهم معدل بقياً أفضل من الذين لديهم شذوذات صبغية وهذا ما سنجده عند دراسة عوامل الإنذار . [41-39]

- ارتفاع صفيحات في معظم الحالات .
- نقص تنسج السلسلة الحمراء في (50%) من الحالات .
- نسبة أرومات النقي > 5% في حوالي (66%) من الحالات .
- نواتج لانموذجية في (95%) من الحالات .
- معدل البقيا هو 25 شهراً دون أهمية كبرى لنسبة الأرومات في النقي .
- (15%) من المرضى يتطورون في النهاية إلى ابيضاض حاد .
- السبب الأهم للوفاة هو النزف والانتان وبسبب فرط حمل الحديد الناجم عن نقل الدم المتكرر . [57,56]
- ٤ - ال MDS المفرط التأليف : وهو ينتمي عادةً لمجموعة t-MDS ويجب تمييزه عن تأليف النقي البدئي . [47,46]
- ٥ - ال MDS ناقص التنسج : ويشكل نسبة (8-28%) من ال MDS وكذلك ينتمي عادةً لمجموعة t-MDS ويجب تفريقه عن فقر الدم اللاتنسجي كما رأينا . [45,44]

١٠- سير المرض وعوامل الإنذار:

بشكل عام فإن (25%) من مرضى ال MDS يتطور لديهم تحول ابيضاضي وهو غالباً من نمط M4 ، M2 والسبب الأساسي للوفيات (65% من الحالات) هو النزف (غالباً هضمي) أو الانتان (غالباً ذات رئة) . [20]

هذا ويختلف سير وتطور المرض من حيث معدل البقيا وخطر التحول الابيضاضي وفقاً لعوامل متعددة :

١ - خطورة التحول الابيضاضي:

- تصنيف ال FAB له قيمة إنذارية مهمة لذا قد حظي منذ بداية تطبيقه وحتى الآن بقبول واسع الانتشار .

والجدول الآتي يوضح معدل البقيا ونسبة حدوث التحول الابيضاضي لكل نمط من أنماط المرض حسب تصنيف الـ FAB : [58]

تصنيف الـ FAB	النسبة المئوية	معدل البقيا (أشهر)	نسبة حدوث التحول الابيضاضي %
RA	% 25	43	15
RARS	% 15	73	5
RAEB	% 35	12	40
CMMML	% 10	20	35
RAEB-T	% 15	5	50

- لكن مع هذا تبقى نسبة الأرومات النقوية العامل الإنذاري الأهم المؤثر على معدل البقيا العام وخطورة التحول الابيضاضي واختلاطات نقص عناصر الدم وهي محددة ضمن 3 قيم لنسبة الأرومات > 5% (RARS, RA) ، 5-20% (RAEB) ، 21-30% (RAEB-t) فعلى سبيل المثال على الرغم من أن تصنيف الـ FAB قد تضمن استخدام وجود جسيمات أور كمييار تشخيصي للـ RAEB-t فإن هذا لا يحمل نفس القيمة الإنذارية لوجود أرومات نقوية بنسبة 21-30% ، فقد تبين في دراسة واسعة واسعة لحالات RAEB-T تم تشخيصها على أساس وجود جسيمات أور فقط كان معدل البقيا فيها أطول بـ (41) أسبوعاً من أولئك الذين لديهم نسبة أرومات نقوية < 20% . [59]

- ظاهرة التوضع الشاذ للطلائع غير الناضجة (ALIP) في خزعة العظم كذلك يترافق وجودها مع إنذاراً سوء حيث تترافق بزيادة نسبة الأرومات النقوية وزيادة خطورة التحول الابيضاضي . [31]

٢ - درجة نفوذية المرض وخلل التئج الخلوي:

- عدد السلاسل التي يوجد فيها نقص أو مظاهر خلل تنسج : ففي الـ RARS مثلاً فإن المرضى الذين لديهم اضطرابات دموية محصورة فقط في السلسلة الحمراء يصل معدل البقيا لديهم إلى (76) شهراً مقارنة مع المرضى من نفس النمط والذين لديهم إصابة سلاسل متعددة حيث يكون معدل البقيا لديهم (24) شهراً فقط لذا فقد أطلق على المجموعة الأولى اسم فقر الدم النقي بالأرومات الجديدة. [60]

- شدة النقص في عناصر الدم : وهي تعكس إمكانية حدوث اختلاطات نقص عناصر الدم من نزوف أو انتانات .

وقد تم وضع نظام عالمي لتحديد الإنذار لدى مرضى الـ MDS وذلك اعتماداً على ثلاثة معايير أساسية: ١ - نسبة الأرومات في نقي العظم. ٢ - النمط النووي Karyotype. ٣- عدد السلاسل المصابة بالنقص. وهذا موضح في الجدول التالي : [62]

International Prognosis Scoring System (IPSS) in Myelodysplastic Syndrome†

Variable	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Bone marrow blasts (%)	<5	5-10	-	11-20	21-30
Karyotype¶	Good	Intermediate	Poor	-	-
Cytopenias*	0/1	2/3	-	-	-

¶Karyotype definitions

Good – Normal; -Y; del (5q); del (20q)

Poor – Complex (≥3 abnormalities); abnormal chromosome 7

Intermediate – All others

*Cytopenia definitions

Red blood cells – Hemoglobin <10 g/dL (100 g/L)

White blood cells – Absolute neutrophil count <1800/μL

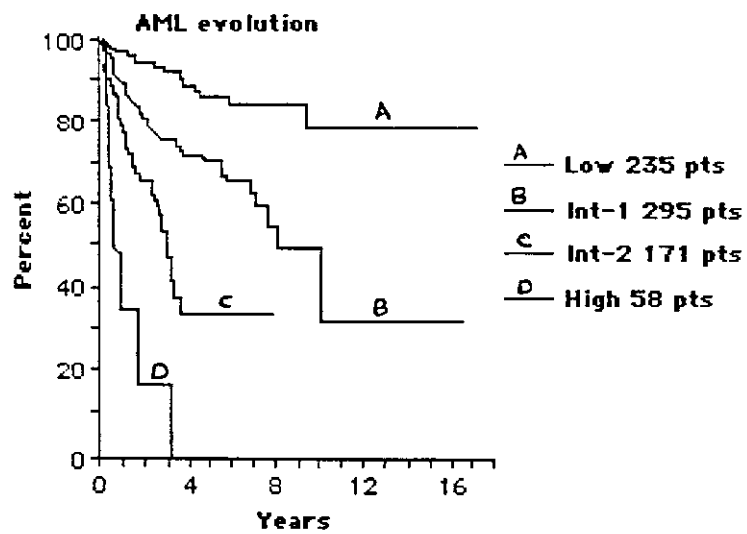
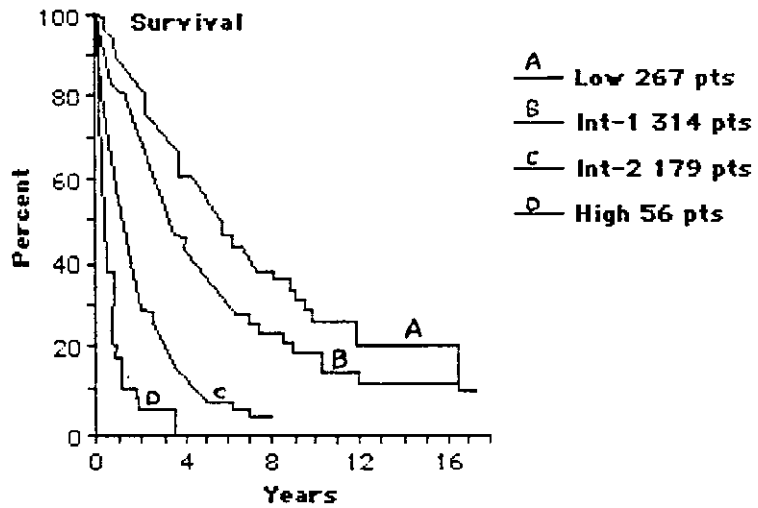
Platelets – Platelet count <100,000/μL

Risk group	IPSS score
Low	0
Intermediate-1	0.5-1.0
Intermediate-2	1.5-2.0
High	2.5-3.5

Scoring system: A value from zero to two (in blue, above) is determined for each of the three variables, and the three values are added together to obtain the IPSS score. Thus, a patient with 12 percent bone marrow blasts (score 1.5), complex chromosomal changes (poor karyotype, score 1.0), a Hemoglobin of 11 g/dL, absolute neutrophil count of 1000/μL, and platelet count of 50,000/μL (two cytopenias, score 0.5) would have an IPSS score of 3.0 (ie, high risk).

†Adapted from Greenberg, P, et al. Blood 1997; 89:2079.

وإن هذا النظام بالإضافة لقيمته الإنذارية يلعب دوراً هاماً في تحديد المقاربة العلاجية .



مخطط يوضح معدل البقيا والتحول الابيضاضى لدى مرضى الـ MDS
 وفق نظام الـ IPSS [62]