

---

## الأكاديمية العربية الدولية

## المقررات الجامعية

---

أساسيات علم الأمراض  
**PATHOLOGY**  
**Basic of Diseases**

---

## مقدمة المؤلف:

يسريني أن أضع هذا الكتاب بين يدي طلابنا الأعزاء، الذين هم بناة المستقبل وحاملو الرأية في وطننا الحبيب.

يتناول هذا الكتاب علم الباثولوجيا (علم الأمراض)، وهو العلم المختص بدراسة الأمراض بأسلوب علمي معتمداً من أجل ذلك طرقاً عديدة ومتعددة، 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 الحدثيات 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 وتناول من خلاله دراسة الحدثيات 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 وتجهيزه 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.

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

يؤدي علم الباثولوجيا دوراً رئيسياً في بناء العلوم الطبية ويسمح للأطباء الاختصاصيين والسريريين بفهم أفضل للحادثة المرضية وتحديد سبب الداء وأليته المرضية وعلاقة كل ذلك بالظواهر السريرية 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 التنشئ           |

## المواضيع المطروقة:

- تحديد السببيات، الآلية الإ行政区، المورفولوجية الشكلية والأهمية السريرية للمرض
  - قائمة بتقنيات التلوين في عينات التشريح المرضي
- \*\*\*\*\*

## نظرة عامة عن علم الأمراض :Overview of Pathology

## تعاريف :Definitions

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

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

الآلية الإ行政区 (pathogenesis) للمرض تحدد العواقب المؤقتة للمرض ونمذج 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، والإندار.

## الطرق المستعملة :Method Used

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

## الفحص المجهرى للنسج Microscopic examination of tissue

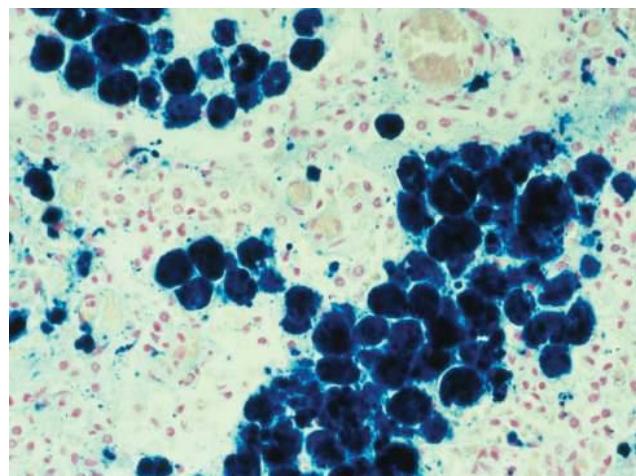
- الفحص بالمجهر الضوئي للنسج، حيث يعتبر تلوين الهيماتوكسيلين إيوزين H & E هو المعيار الذهبي للتلوين ويجرى بشكل روتيني للفحص المجهرى البدئي لعينات التشريح المرضي.

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

## جدول 1-1. البنى الملونة بالهيماتوكسيلين والإيوزين

| الإيوزين                | الهيماتوكسيلين            |
|-------------------------|---------------------------|
| يلون بلون زهري إلى أحمر | يلون بلون أزرق إلى بنفسجي |
| الهيلولى •              | النواة •                  |
| الكولاجين •             | النوبية •                 |
| القيرين •               | الجراثيم •                |
| الكريات الحمر •         | الكالسيوم •               |
| الغراء الدرقي •         |                           |

- الملونات النسيجية الكيميائية الأخرى **Other histochemical stains** (الارتكاسات الكيميائية):
  - أزرق بروسيان Prussian blue (يلون الحديد)
  - أحمر الكونغو Congo red (يلون الأميلوئيد)
  - 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)
  - والريتنيكولين Reticulin (يلون جزيئات الكولاجين نمط III).



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

## Immunochemical stains

### التلوينات النسيجية الكيميائية المناعية (الأضداد)

• وتشمل: **(antibody)**

- السيتوكيراتين (يلون الخلايا الظهارية)
- الفيهانتين (يلون الخلايا ميزانشيمية 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)، يستعمل بشكل  
نموجي للكلية والأمراض المناعية الذاتية  
والفحص بالمجهر الإلكتروني (EM)، يستعمل لأمراض الكلية،  
التشوّات، الأخماج، والأمراض الجينية.

التقنيات الجزيئية **Molecular techniques** وتتضمن:  
رحلان البروتينات المناعي  
اختبار اللطخة الجنوبيّة والغربيّة Southern and Western blots  
ـ Polymerase chain reaction (PCR)  
والتحليل الجيني الخلوي (الصيغة الصبغية، دراسات التهجين في المكان ISH)

## 2

# الأذية الخلوية والتكيف

## 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 الخثريه).

**العوامل الممرضة Pathogen** (الفيروسات، الجراثيم، الطفيليات، الفطور، واليريونات) يمكن أن تؤذى الجسم بالخمج المباشر للخلايا، إنتاج الديفانات، أو الاستجابات الالتهابية للمضييف.

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

**الأمراض الخلقية Congenital disorders** وهي طفرات جينية موروثة (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/طبيعة الحياة (الكحول، التدخين، الإدمان على الأدوية الوريدية، الخ).

**الأشكال الفيزيائية للأذية Physical forms of injury** تتضمن الرضوض (الكليلية/النافذة/رضوض الصدم، جروح العبارات النارية، الخ)، الحرائق، لسعة الجليد، التشعيق، وتغيرات الضغط.

**عدم التوازن الغذائي أو الفيتاميني**

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

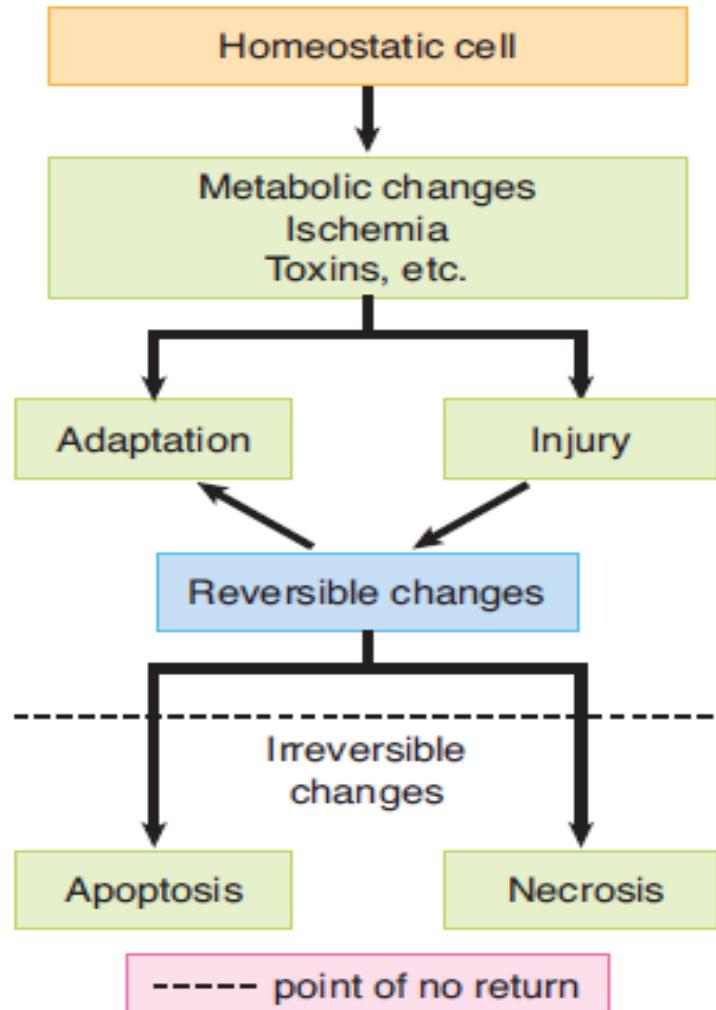
- **عوز الفيتامينات** يمكن أن يشاهد عوز الفيتامين A (عمى ليلي، حؤول شائق، عوز مناعي)، عوز الفيتامين C (البشع Scurvy)، عوز الفيتامين D (كساح وتنين عظم)، عوز الفيتامين K (تأهاب للنرف)، عوز الفيتامين B12 (فقر دم كبير الكريات، اعتلال أعصاب، وتنكس الحبل الشوكي)، عوز حمض الفوليك (فقر دم كبير الكريات وعيوب أنيوب 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 يبدي 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 التتصنع 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

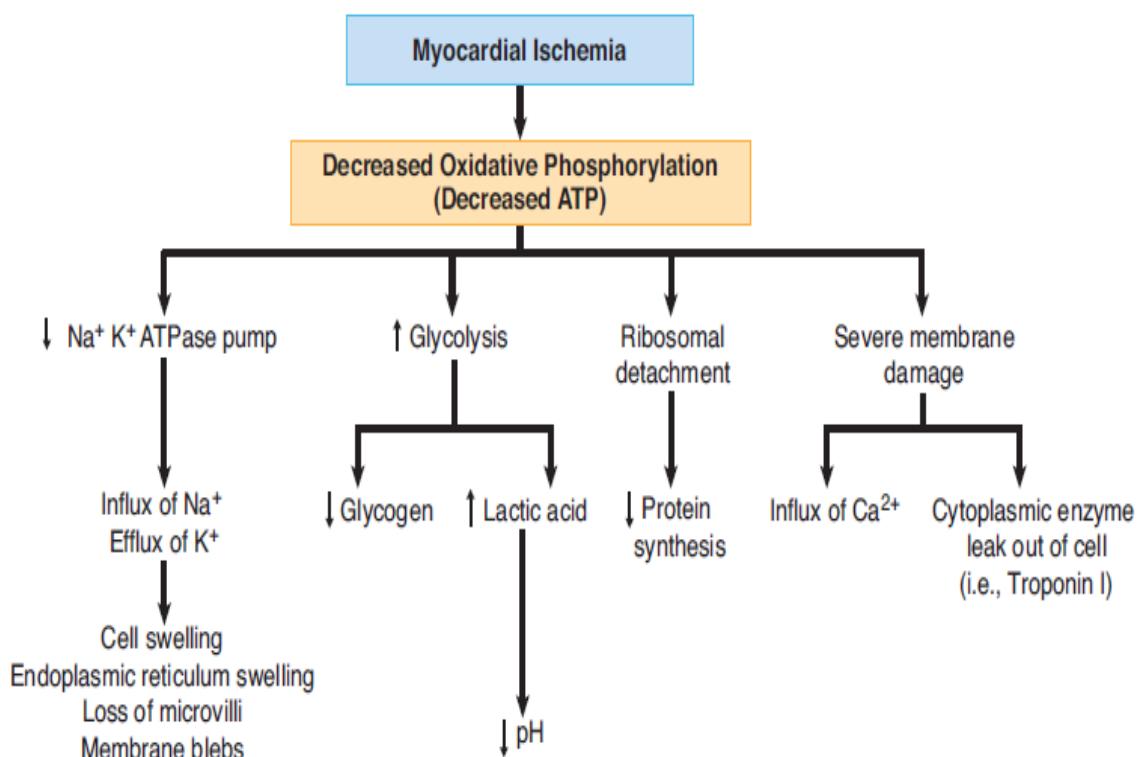
استجابة الخلية تجاه الأذية تعتمد على عدة عوامل هامة، تتضمن نمط الأذية، مدة الأذية (بما فيها نموذجها)، شدة وقوع الأذية، نوع الخلية المتاذبة، الحالة الاستقلالية للخلية، وقدرة الخلية على التكيف.

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

الآليات الهامة لأذية الخلية هي كالتالي:

- أذية الـ DNA، البروتينات، الأغشية الليبية، والليبيات الدورانية (LDL) يمكن أن تكون بسبب الجذور الحرة المشتقة من الأوكسجين، والمتضمنة شاردة فوق الأوكسيد السالبة ( $O_2^-$ )، جذر الهيدروكسيل ( $OH^-$ )، 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 المزمن للـ ATP يسبب تغيرات شكلية ووظيفية في الشبكة الهيولية البطانية والأجسام الريبية.

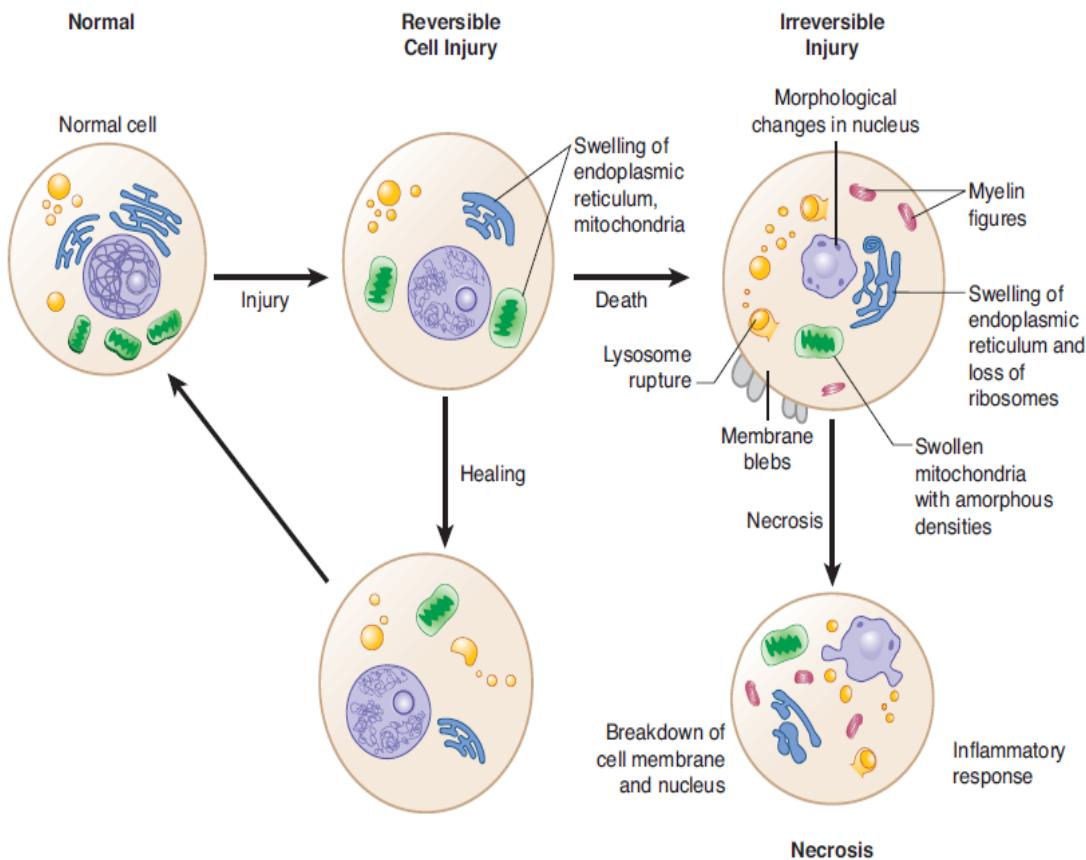
- زيادة نفاذية غشاء الخلية: العديد من العيوب يمكن أن تؤدي إلى حركة السوائل إلى داخل الخلية، وهي تتضمن تشكيل معقد الهجوم الغشائي من قبل المتممة، تحطم مدروج  $Na^+/K^+$  (أي أنها تسبب دخول الصوديوم إلى الخلية وremoval of the potassium من الخلية)، الخ.
- تدفق الكالسيوم يمكن أن يسبب مشاكل بسبب أن الكالسيوم هو الرسول الثاني، والذي يمكن أن يفعل طيف واسع من الأنزيمات. هذه الأنزيمات تتضمن البروتياز (المحطم للبروتين)، الـ ATPases (المشاركة في نضوب الـ ATP)، الفوسفوليباز (المؤدي لغشاء الخلية)، والـ endonucleases (المؤدي للـ DNA).
- سوء وظيفة المقدرات تسبب نقص الفسفرة التأكسدية وإنتاج الـ ATP، تشكيل أقنية نقل نفوذ عبر المقدرات، وتحرير السيتوكروم c (المطلق لشارة بدء الموت الخلوي المبرمج).



شكل 2-3. مثال كلاسيكي للأذية الخلوية المتنسبة 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
- الكتالاز، يحول الهيدروجين بيروكسيد إلى أوكسجين وماء



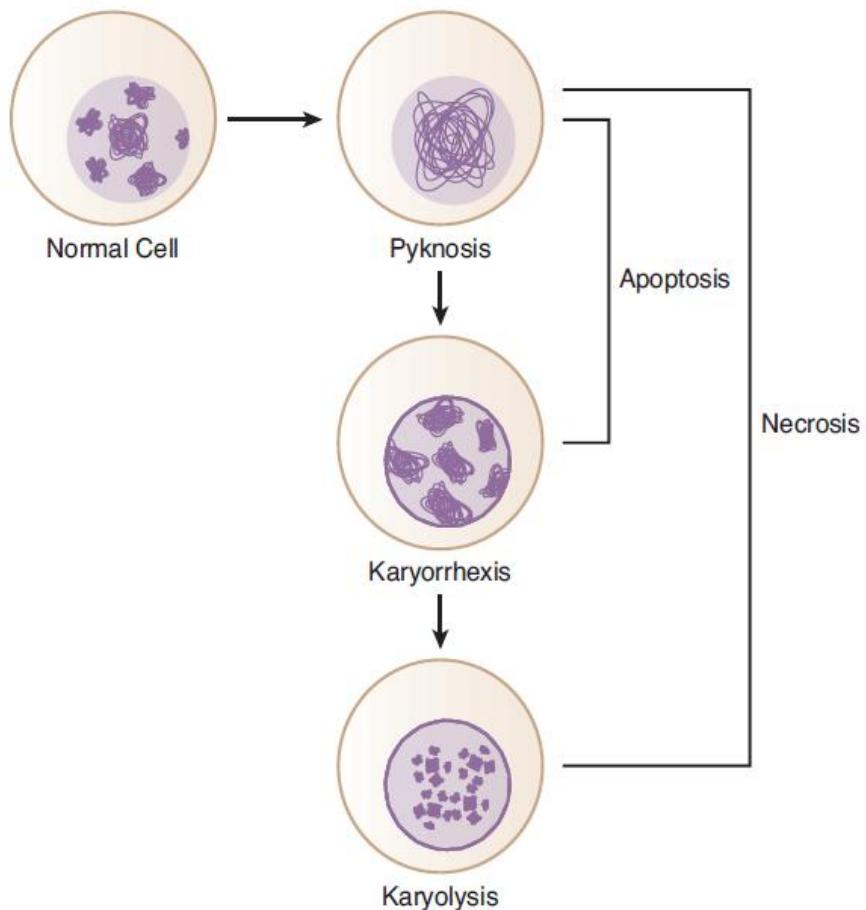
شكل 4-2. أذية الخلية

#### 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، تؤدي الخلية (التكلس الاستسقائي)، وتؤدي الشبكة الهيولية البطانية.
- التحول إلى الانحلال السكري اللاهواني ينتج عنه نضوب الغликوجين الهيولي، زيادة إنتاج حمض اللبني، ونقص الـ **pH** داخل الخلوي.
- نقص تصنيع البروتين فتنفصل الأجسام الريبية عن الشبكة الهيولية البطانية الحسنة.
- يمكن أن تشاهد فقاعات في الغشاء الهيولي وأشكال نخاعية (**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 الخلية إلى الدوران.
- **سوء وظيفة متقدرات ملحوظ** ينتج عنه تؤدي 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 الت نقط **Pyknosis** (تكلس وتكتف الكروماتين النووي)، تمزق النواة (**Karyorrhexis** (تجزؤ النواة)، وانحلال الصبغيات **Karyolysis** (تلاشي النواة).



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

**ملاحظة:** التغيرات القابلة للتراجع والغير قابلة للتراجع توجد كطيف متسلسل من الأحداث. ولبيقى 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 والليپاز.
- انسداد الطرق الصفراوية: الألkalين فوسفاتاز.

## موت الخلية :Cell Death

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

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

- **النخر التميمي Liquefaction necrosis** ينتج من تقويض الخلية بواسطة أنزيمات الحلمهة hydrolytic، مما يقود إلى انحلال ذاتي (تحرير الأنزيمات الحالة للبروتين من الخلايا المتأدية) وانحلال متغير (تحرير الأنزيمات الحالة للبروتين من الخلايا الالتهابية). يحدث النخر التميمي في الخراجات، احتشاءات الدماغ، وممكن أحياناً أن تشاهد في النخر البكترياسي.
- **النخر الجبني Caseous necrosis** هو امتراج لنخر خثري ونخر تميمي. يكون المظهر العياني طري، هش، و"يشبه الجبن". النخر الجبني مميز للأمراض الحبيومية، بما فيها التدern.
- **النخر الشحمي Fat necrosis** سببه عمل أنزيم الليبار على الخلايا الشحمية وهو وصفي لالتهاب البنكرياس الحاد. يبدي النخر الشحمي بالفحص العياني مظهر أبيض طبشور.
- **النخر الفيبريني Fibrinoid necrosis** هو شكل لنسيج ضام متخر والذي يشبه نسيجاً فيبرين. يبدي النخر الفيبريني بالفحص المجهرى مظهر متجانس إيزيني (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 المعدى المعاوى، والخصيتين. الموات الجاف له نموذج مجهرى مماثل للنخر الخثري، بينما الموات الرطب له نموذج النخر التميمي.



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

**ملاحظة:** التميم بسبب أنزيمات الكريات البيض يسمى التقيق، والسائل الناتج يدعى قبح.

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

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

**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**، تتكسر الخلية بالحجم وتصبح ذات هيولى كثيفة إبوزينية. ومن ثم، يشاهد تكتف الكروماتين النووي (تنقط) والذي يتلوه تجزؤ النواة (تمزق). تتشكل لاحقاً فقاعات الأعشية الهيولية، التي تقود أخيراً إلى تحطم الخلية إلى أجزاء (أجسام الموت الخلوي المبرمج Apoptotic bodies). بلعمة أجسام الموت الخلوي المبرمج يتم من قبل الخلايا المجاورة أو البالعات.
- **ممرضات الموت الخلوي المبرمج** تتضمن أذية الخلية وأذية الـ DNA، عوز الهرمونات أو السيتوكينات أو عوامل النمو، الإشارات الرابطة للمستقبلات مثل ارتباط الـ Fas برابط الـ Fas وارتباط عامل النخر الورمي (TNF) بمستقبل عامل النخر الورمي 1 (TNFR1).
- **ينتظم الموت الخلوي المبرمج بواسطة البروتينات**. بروتين الـ bcl-2 (الذي يبطئ الموت الخلوي المبرمج) يمنع تحرير السيتوكروم 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 الكاسبار (بروتياز حمض أسبارتيك السيستين). يهضم الكاسبار النووي والبروتينات الهيكلية ويفعل أيضاً الـ endonucleases.
- **أمثلة فيزيولوجية للموت الخلوي المبرمج** تتضمن التكون الجنيني (تكون الأعضاء وتطورها)، الموت الخلوي المبرمج المعتمد على الهرمونات (الدورة الطمية)، الغدة الصعترية thymus (موت انتقائي للمفاويات).
- **أمثلة مرضية للموت الخلوي المبرمج** تتضمن الأمراض الفيروسية (التهاب الكبد الفيروسي [أجسام Councilman bodies كونسلمان])، مرض رفض الطعام للمضييف، والداء الكيسي الليفي (انسداد الأقنية وضمور البنكرياس).

### مقارنة سريرية:

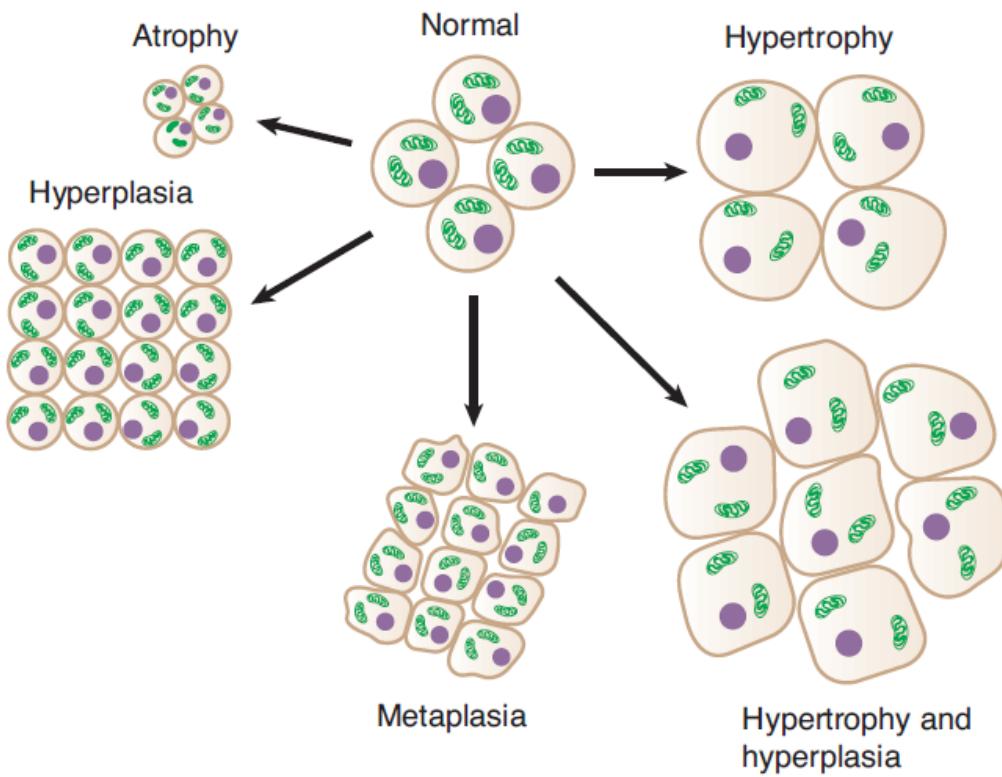
- إذا فشلت الخلايا في المسافات بين الأصابع بالخضوع للموت الخلوي المبرمج، سوف يولد الجنين بأيدي مجنة وأقدام مجنة، هذه الحالة تدعى التحام الأصابع Syndactyly.
- مثل آخر هو الموت الخلوي المبرمج المرتبط بالهرمونات قبل الطمث، الموت المبرمج للخلايا يلعب دوراً في التغيرات الشكلية لغدد باطن الرحم.

**مقارنة سريرية:** مرض رفض الطعام للمضييف (GVHD) هو مثال للموت الخلوي المبرمج الذي يحدث عند الزرع المتماثل للخلايا الجذعية المكونة للدم عند المتألق. يملك النقى المزروع خلايا تائية سامة والتي تلاحظ البروتينات الجديدة للمضييف (عاده الـ HLA) وتعتبرها غريبة. الأعضاء المصابة عادة تشمل الجلد، المخاطيات، الكبد، والسبيل المعدى المعاوي. العلامة النسيجية المميزة لـ GVHD هو الموت الخلوي المبرمج.

الواسمات الأنزيمية المصلية التي تدل على الأذية الخلوية تتضمن الأسبارتات أمينو ترانسفيراز (AST) (أذية الكبد)، آلانين أمينو ترانسفيراز (ALT) (أذية الكبد)، الكرياتين كيناز (CK-MB) (أذية القلب)، والأميلاز واللياز (أذية البنكرياس، يرتفع الأميلاز أيضاً مع أذية الغدد اللعابية).

## الاستجابات التكيفية الخلوية تجاه الأذية :Injury

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



شكل 2-7. استجابات التكيف الخلوي 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 العصبي)، نقص التحريض الهرموني أو العصبي، سوء التغذية، وتقدم العمر.

يبدي الفحص بالمجهر الضوئي خلايا صغيرة منكمشة مع حبيبات ليبوفوشين. يبدي الفحص بالمجهر الإلكتروني نقص المكونات داخل الخلية وجزيئات بالعنة 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 الأنف) أو مرضي (العضلة القلبية في فرط التوتر الشرياني).
- زيادة التحريض الغدي الصماوي يلعب دوراً في البلوغ (هرمون النمو، الأندروجينات/الأستروجينات، الخ)، الرحم الحمي (الأستروجين)، والثدي المرضع (البرولاكتين والأستروجين).

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

التضخم وفرط التصنيع 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 المعاوضة (مثلاً بعد استئصال الكبد الجزئي)، التحرير الهرموني (مثلاً تطور الثدي عند البلوغ)، والتحرير المستضدي (مثلاً فرط التصنع المفاوي).
- الأسباب المرضية لفرط التصنع تتضمن فرط تصنع بطانة الرحم وفرط 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.

**الحوول Metaplasia** هو تغير عكوس لأحد أنماط الخلايا المتمايز بشكل كامل إلى نمط آخر، عادة استجابة للتخريش. إنه من المقترح أن الخلية المستبدلة قادرة على تحمل الشدة المحيطية بشكل أفضل. مثلاً، ظهارة القصبات تخضع لحوول شأنك استجابة للتخريش المزمن لتدخين التبغ.

الآلية المحتملة هي أن الخلايا الاحتياطية (أو الخلايا الجذعية) النسيج المترعرع تتميز إلى نمط خلية واقٍ أكثر وذلك بفعل تأثير عوامل النمو، السيتوكينات، ومكونات المطرق (اللحمة matrix).

**مقاربة سريرية:** العيش في الأماكن المرتفعة، حيث تحتوى الأوكسجين في الهواء يكون منخفض نسبياً، يقود إلى فرط تصنع معاوضة لطائعة كريات الدم الحمراء في نقى العظم وزيادة عدد كريات الدم الحمراء الدورانية (احمرار دم ثانوي Secondary Polycythemia).

**مقاربة سريرية:** مري باريت هو مثال كلاسيكي للحوول. ظهارة المري تكون شائكة بالحالة الطبيعية، لكنها تخضع للتغير 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 تترافق داخل الخلية تتضمن الغليسيريدات الثلاثية (مثلاً التبدل الشحمي في خلايا الكبد)، الكوليسترول (مثلاً التصلب العصيدي، الصفرورمات)، والليبيدات المعقدة (مثلاً تراكم السفينغوليبيد).
- **البروتينات Proteins** يمكن أن تترافق في الأنابيب الفريبية للكلية في البيلة البروتينية ويمكن أن تتشكل أجسام روسيل Russell bodies (تراكم داخل هيولي للغلوبرولينات 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 المتراول فموياً (يسبب حدوث ما يسمى خط الرصاص في اللثة، وتوضع الرصاص في الأنابيب الكلوية).

### الأصبغة داخلية المنشأ Endogenous pigments

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

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

**التبدل الهيالي** **Hyaline change** هو مصطلح غير نوعي يستعمل لوصف أي تبدل داخل خلوي أو خارج خلوي والذي يبدي مظاهر متجانس زهري (بروتينات) بتلوين الهيماتوكسيلين-إيوزين.

- **أمثلة للهياليين داخل الخلوي** تتضمن قطيرات إعادة امتصاص البروتينات في الأنابيب القريبة للكلية، **Russell**، والهياليين الكحولي.
- **أمثلة للهياليين خارج الخلوي** تتضمن هياليين التصلب العصيدي، النشواني، ومرض الأغشية **الهيالينية** عند الولدان.

#### الأشكال المرضية للتكلس Pathologic forms of Calcification

- **التكلس الحثلي Dystrophic calcification** هو تراكم فوسفات الكالسيوم في الأنسجة الميتة أو المختبرة. الأمثلة تتضمن النخر الشحمي (التصبن)، أجسام بساموما (تكلسات صفيحية تحدث في الأورام السحائية والكارسينومات الحليمية للمبيض والدرق)، تصلب **Monckeberg** الكلسي للطبقة المتوسطة لجداران الشرايين، ولوبيات التصلب العصيدي.
- **التكلس الانتقالي Metastatic calcification** هو تراكم فوسفات الكالسيوم في الأنسجة الطبيعية بسبب فرط كالسيوم الدم (أملاح زائدة الإشباع). الأسباب العديدة تتضمن فرط نشاط جارات الدرق، الأورام الغذية السليمة لجارات الدرق، القصور الكلوي، المتلازمات نظيرة الورمية، الانسمام بالفيتامين د، متلازمة القلاء-الحليب، الساركوتيد، داء باجيت، التقييم المتعدد، النقائل السرطانية إلى العظام. تتوضع التكلسات في الأنسجة الخاللية للمعدة، الكليتين، الرئتين، والأوعية الدموية.

## الالتهاب

## INFLAMMATION

### المواضيع المطروقة:

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

\*\*\*\*\*

### الالتهاب الحاد

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

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

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

### Hemodynamic Changes

- تقبض وعائي بدئي عابر.
- توسيع 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)، الوكوتريبيات (مثلاً LTC4، LTD4، LTC4).
- آلية زيادة النفوذية الوعائية تشمل انكمash الخلية البطانية وما حول الخلية، الأذية المباشرة للخلية البطانية، وأذية الكريات البيضاء للبطانة.
- يبطأ جريان الدم (ركودة) بسبب زيادة اللزوجة، مما يسمح للعدلات أن تهاجر خارج الوعاء.



العدلات Neutrophils نوع 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 التلون) تحوي ميلوبيروكسيدارز، فوسفوليباز A2، لизوزيم (يؤذى جدار الخلية الجرثومية عبر تحفيز التحلل المائي لروابط بيتا 1 و 4)، وحمض الهيدرولاز. أيضاً تحتوي الإيلاستاز، الديفينسينات (ببتيادات 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 فوسفوليباز A2، لизوزيم، أكالين فوسفاتاز الكريات البيض (LAP)، الكولاجيناز، اللاكتوفيرين (يخلب الحديد)، والبروتينات الرابطة للفيتامين B12.
- **البالغات Macrophages** (فترة حياتها في المكون النسيجي 120-60 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 نفكّر بسبب مرضي هو صنف من فقر الدم يدعى فقر الدم عرطل الأرومات Megaloblastic anemias (عوز الفيتامين B12 أو الفولات).

هجرة والتصاق العدلات **Neutrophil migration and adhesion**. يعتمد الالتصاق على جزيئات متممة موجودة على سطح العدلات والبطانة.

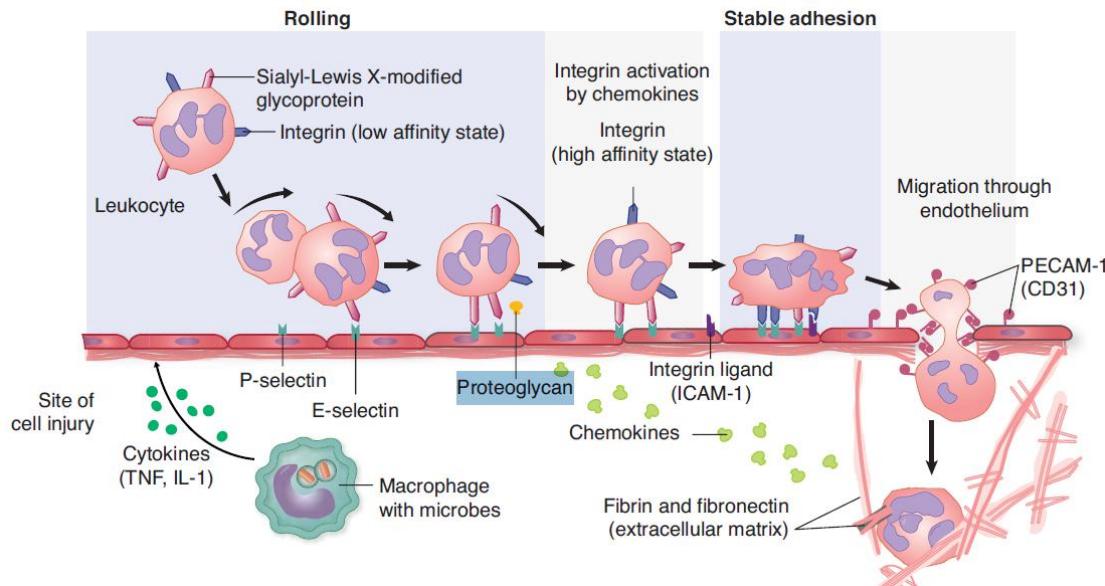
- في المرحلة 1، الخلايا البطانية في موقع الالتهاب تبدي زيادة في تعبير الـ E-selectin والـ P-selectin.
- في المرحلة 2، ترتبط العدلات بشكل ضعيف مع سليكتينات البطانة وتتدرج على طول السطح.
- في المرحلة 3، تتحرس العدلات بالجاذبات الكيماوية لتعبر عن إنتيجريناتها.
- في المرحلة 4، ارتباط إنتيجرينات بجزيئات الالتصاق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

### ملاحظة:

السليكتينات **Selectins**: ارتباط ضعيف، بشكل أساسى تدرج.  
الإنتيجرينات **Integrins**: ارتباط مستقر والتصاق.

جدول 3-1. توزع السليكتين والإنسيجرین 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. الاتصال والهجرة

1- PECAM-1 هو جزء من التصاق الخلية البطانية والصفائح

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

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

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

**في النزوح Emigration (الانسلاخ Diapedesis)**، تخرج 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 المرض 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 المشقة من المضييف مثل اللوكوتريين 4 (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 الإنترجرين بيتا 2 (CD18)
- أخماج جرثومية متكررة
- تأخر انسلاخ الحبل السري

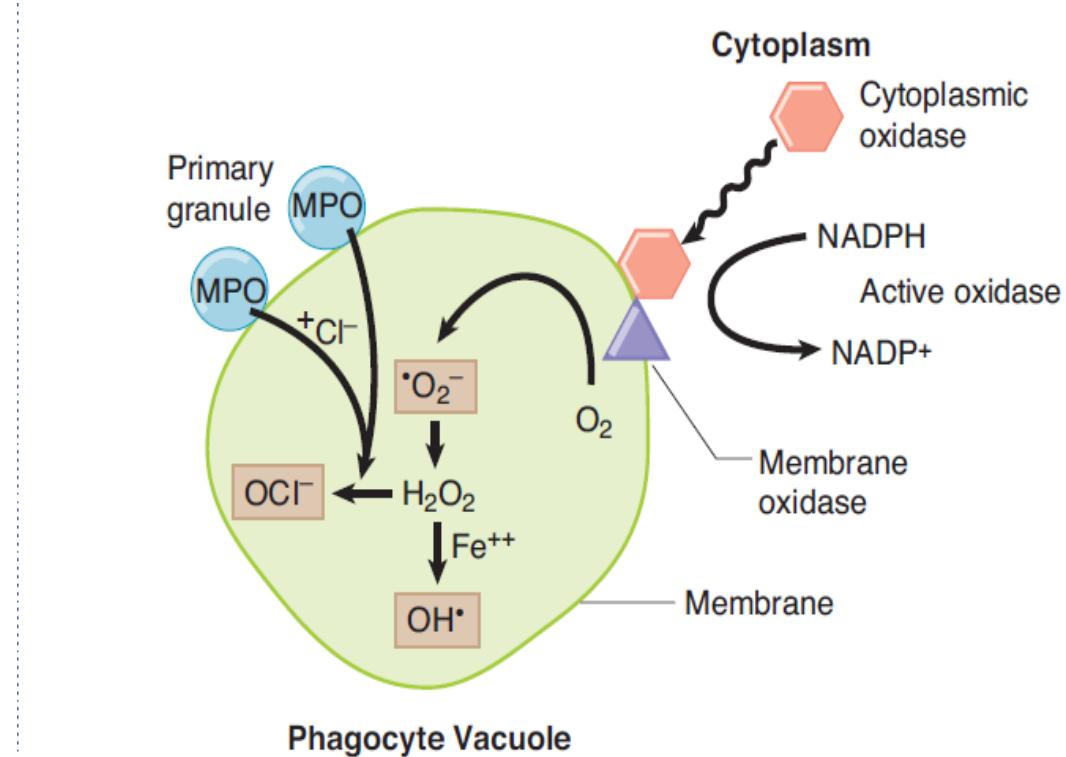
البلعمة وإزالة التحبيب **Phagocytosis and degranulation**. الطاهيات تغطي الميكروبات لتعزز اكتشافها وبعلمتها. الطاهيات الهامة تتضمن الجزء  $\text{Fc}$  من الـ  $\text{IgG}$  متماثل النمط، ناتج جهاز المتممة  $\text{C3b}$ ، وبروتينات البلاسما مثل الكوليكتينات (التي ترتبط بجدار الخلية الجرثومية).

يحدث التغليف عندما ترسل العدلات استطلاعات هيلولية خارجية والتي تحيط بالجرثوم. الجراثيم بعد ذلك يتم معادلتها ضمن الجسم البالع. يلتحم الجسم البالع مع الجسيمات الحالة (إزالة تحبيب).

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 التحبيب.

#### القتل داخل الخلوي **Intracellular killing**

في القتل المعتمد على الأوكسجين، يتطلب الانفجار التنفسى أوكسجين و  $\text{NADPH}$  أوكسيدراز وينتج عنه فوق أوكسيد، جذور الهيدروكسيل، وبيروكسيد الهيدروجين. الميلوبيروكسيدراز يتطلب بيروكسيد الهيدروجين والهاليد ( $\text{Cl}^-$ ) وينتج عنه  $\text{HOCl}$  (الحمض ناقص الكلور).

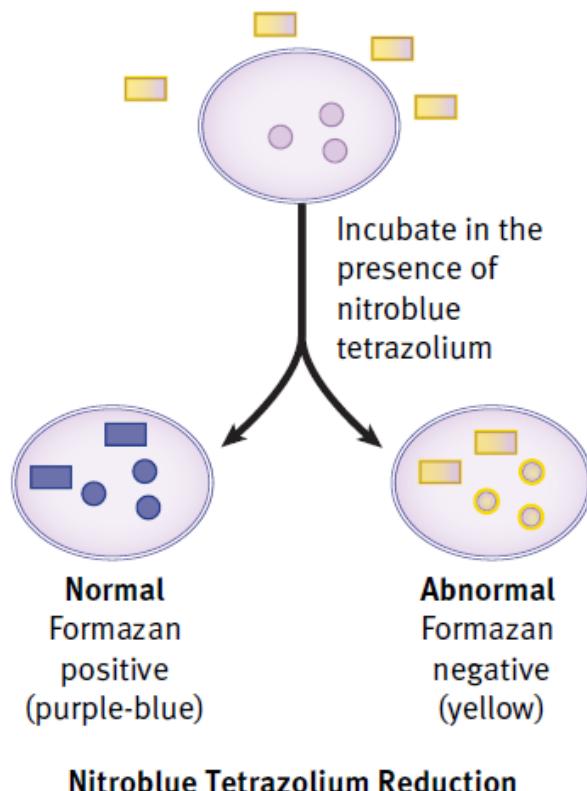


شكل 3-2. القتل المعتمد على الأوكسجين

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

عوز القتل المعتمد على الأوكسجين يشمل:

- الأمراض الحبيومية المزمنة في الطفولة والتي يمكن أن تكون مرتبطة بالصبغي X أو جسدية صاغرة، إنها تتصف بعوز الـ NADPH أوكسیداز، نقص فوق الأوكسید وبوروكسيد الهيدروجين، وأخماج جرثومية متكررة بعضيات إيجابية الكاتالاز (العنقوديات المذهبة). يكون اختبار الـ nitroblue tetrazolium سلبي.
- عوز الميلوبوروكسيداز هو حالة وراثية جسدية صاغرة تتصف بأخماج بالمبنيات. عكس الأمراض الحبيومية المزمنة يكون اختبار الـ nitroblue tetrazolium إيجابي.



## الوسائل الكيميائية في الالتهاب :Chemical mediators of Inflammation

### الأمينات الفعالة وعائياً Vasoactive Amines

- **الهيستامين Histamine** ينتج من قبل الأنسات، الصفيحات الدموية، والخلايا البدنية. إنه يسبب توسيع وعائي ويزيد النفوذية الوعائية. الشارات المحرضة للتحرير تشمل ارتكاسات الخلية البدنية المعتمدة على الـ E<sub>4</sub>، الأذية الفيزيائية، الذيفانات التأقية (C3a و C5a)، والسيتوكتينات (IL-1).
- **السيروتونين Serotonin** ينتج من قبل الصفيحات الدموية ويسبب توسيع وعائي ويزيد النفوذية الوعائية.

### جهاز الكينين Kinin system

- عامل هاجمان المفعول (العامل XII) يحول طليعة الكاليكرين إلى كاليكرين الكاليكرين يشطر الكينينوجين عالي الوزن الجزيئي (HMWK) إلى براديكتينين
- تأثيرات البراديكتينين تشمل زيادة النفوذية الوعائية، الألم، التوسيع الوعائي، وتنبض القصبات.

## نواتج حمض الأراشيدونيك Arachidonic acid products

### • طريقة السيكلوأوكسجيناز Cyclooxygenase pathway

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

### • طريقة الليبوأوكسجيناز Lipooxygenase pathway

- اللوكوتريين (LTB4) يسبب جذب العدلات، بينما تسبب اللوكوتريينات وعائي. الليبوأوكسجينات هي نواتج مضادة للالتهاب والتي تثبط جذب العدلات.

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

## Cytokines السيتوكينات

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

### ملاحظة:

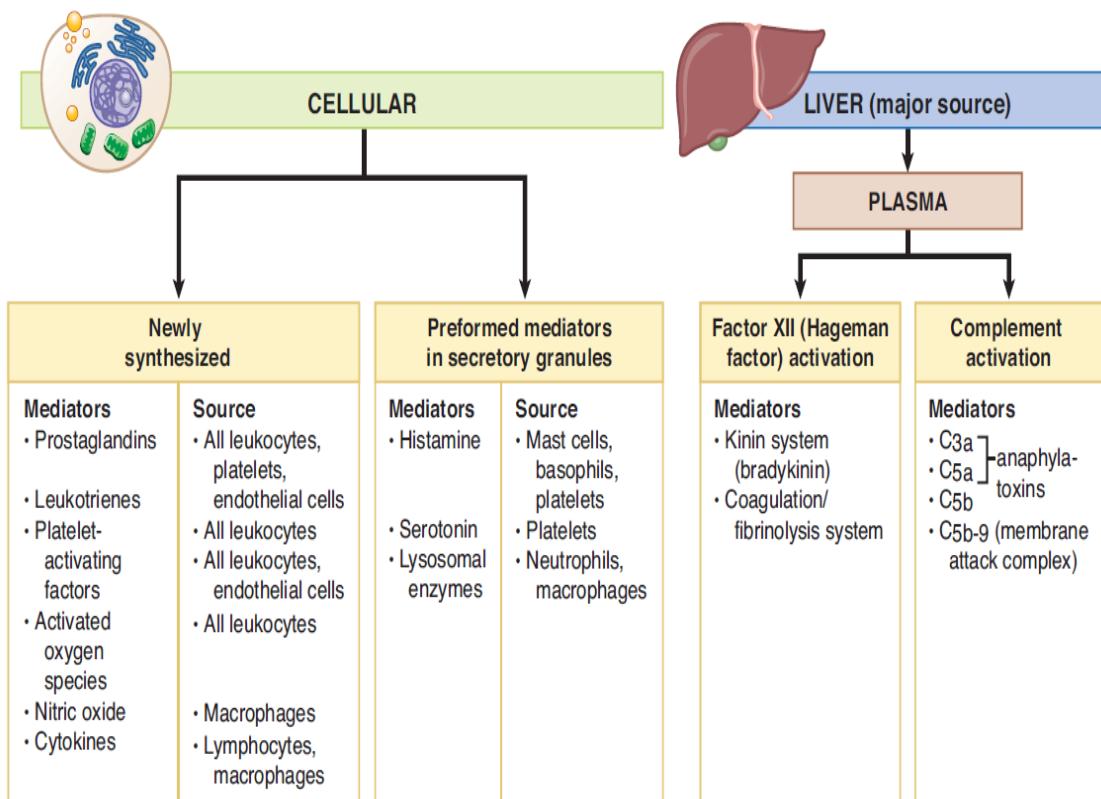
#### وسائط الألم

- البراديكينين
- البروستاغلاندين (E2)

### ملاحظة:

#### وسائط الحرارة

- السيتوكينات IL-1، IL-6، و TNF- $\alpha$
- البروستاغلاندينات



شكل 3-3. مصادر الوسائط الكيميائية للالتهاب

### هناك أربعة نتائج للالتهاب الحاد

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

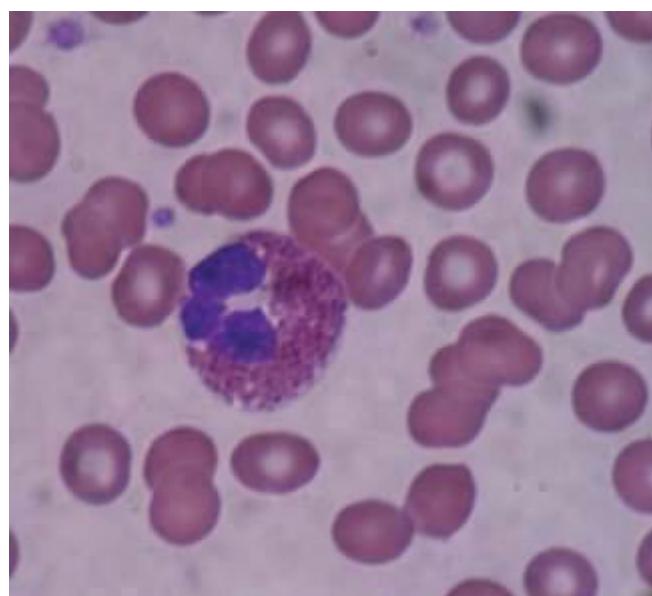
### الالتهاب المزمن :Chronic Inflammation

أسباب الالتهاب المزمن تتضمن ما يلي:

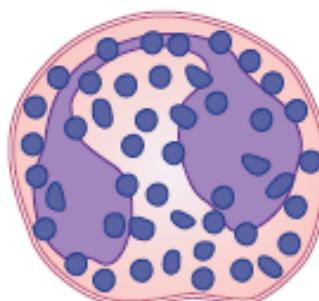
- تالي لنوبة التهاب حاد
- الأخماق المستمرة
- الأخماق بعضيات معينة، بما فيها الأخماق الفيروسية، المتقطرات، الأخماق الطفيلية، والأخماق الفطرية
- الأمراض المناعية الذاتية
- استجابة لمواد أجنبية
- استجابة لأورام خبيثة

هناك العديد من الخلايا الهامة في الالتهاب المزمن.

- **البالغات Macrophages** وهي مشتقة من وحدات الدم. البالغات النسيجية (فترة حياتها في الأنسجة الصamaة 60-120 يوم) هي الموجودة في النسيج الضام (الnasجات)، الرئة (بالغات الأسنان الرئوية)، الكبد (خلايا كوبفر)، العظام (كسرات العظم)، والدماغ (الخلايا الدبقية). أثناء الالتهاب تهاجر وحدات الدوران من الدم إلى المحيط وتنمايز إلى بالغات.
  - تستجيب لعوامل الجذب: C5a، MCP-1، MIP-1 $\alpha$ ، PDGF، TGF- $\beta$
  - تفرز طيف متنوع واسع من نواتج فعالة (وحدات الكينات)
  - يمكن أن تتحول إلى خلايا نظائر بشرة في الآليات الحبيومية
- **المفاويات Lymphocytes** تتضمن الخلايا البائية والخلايا المتصورة، بالإضافة إلى الخلايا الثانية. المفوتاكسين هو جاذب المفاويات.
- **الحمضات Eosinophils** تلعب دوراً هاماً في الأخماج الطفيليية وارتكاسات الحساسية المعتمدة على الـ IgE. جاذب الحمضات هو الإيوتاكسين. حبيبات الحمضات تحوي بروتينات أساسية كبيرة، والتي هي سامة للطفيليات.
- **الأنسسات Basophils** تحوي وسانط كيميائية مشابهة للخلايا البدنية في حبيباتها. توجد الخلايا البدنية بكمية كبيرة في الرئة والجلد. كلاً من الخلايا البدنية والأنسسات تلعب دوراً هاماً في الارتكاسات المعتمدة على الـ IgE (الحساسية والتأق) ويمكن أن تحرر البيستامين.



حمضة Eosinophil نوى ثانية الفصوص، حبيبات كبيرة (زهيرية)



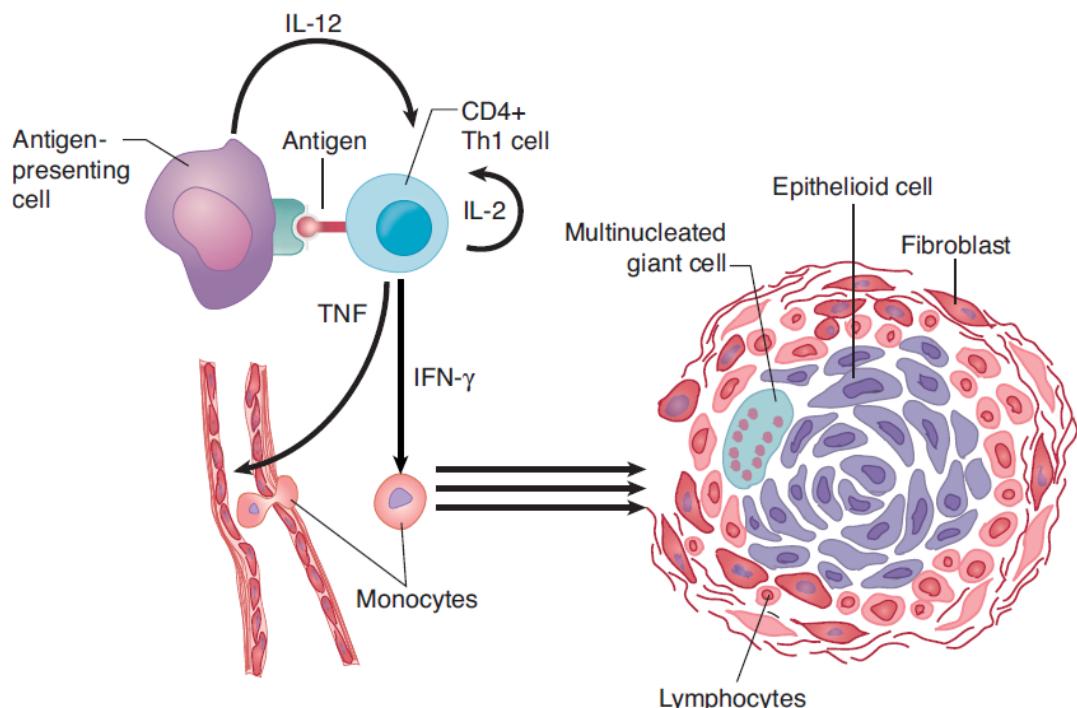
أنسسة Basophil نوى ثانية الفصوص، حبيبات كبيرة (زرقاء)

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

تركيب الحبيبيوم هو كالتالي:

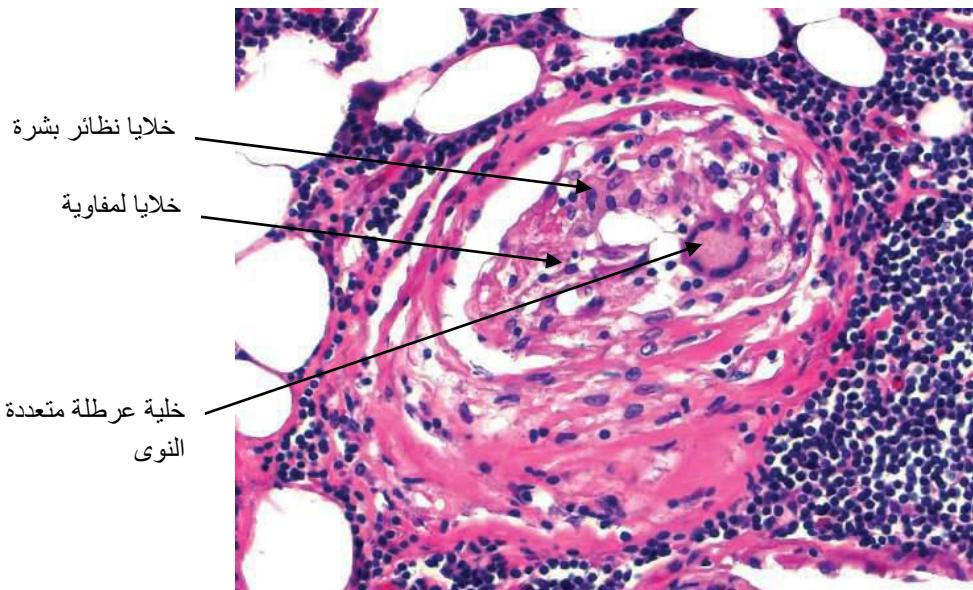
- خلايا نظائر بشرة، متوضعة بشكل متتركز، تتشكل عندما يقوم الإنترفرون غاما بتحويل البالعات إلى خلايا نظائر بشرة. إنها خلايا متضخمة ذات هيولى زهرية وفيرة.
- خلايا عرطلة متعددة النوى، متوضعة بشكل متتركز، تتشكل من التحام خلايا نظائر بشرة. أنماطها تتضمن الخلية العرطلة نموذج لانغهانس (ترتيب محيطي للنوى) وخلية عرطلة نموذج جسم أجنبى (ترتيب عشوائي للنوى).
- خلايا لمفاوية وخلايا مصورية توجد في المحيط
- نخر مرکزي يحدث في الحبيبيوم بسبب التحطيم الأنزيمى الشديد ويشاهد بشكل شائع في الخمج بالمتقدمة السلبية بالإضافة للأحاج الفطرية وأحاج جرثومية قليلة. بسبب خطر التدern على الصحة العامة للمجتمع، فإن الحبيبيمات المتاخرة يجب اعتبارها تدern حتى يثبت عكس ذلك.

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



شكل 4-3. تشكيل الحبيبيوم

**الأمراض الحبيبية Granulomatous Diseases** تتضمن التدern (حبيبيمات متجبة)، حمى خرمصة القطة، الإفرنجي، الجذام، الأحاج الفطرية (مثل الفطار الكرواني)، الأحاج الطفيلية (مثل داء المنشفات)، الأجسام الأجنبية، معدن البيريلليوم، والساركوكايد.



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

## استجابات النسيج تجاه العوامل الخاجمة :Agents

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

هناك ستة نماذج نسيجية أساسية:

- الالتهاب التحيي **Exudative inflammation** هو استجابة التهابية حادة بالعديلات. الأمثلة تتضمن التهاب السحايا الجرثومي، ذات الرئة القصبية، والخراب.
- الالتهاب النخري **Necrotizing inflammation** يحدث عندما تنتج العضيات السمية أذية نسيجية شديدة وموت خلوي واسع. الأمثلة تتضمن التهاب اللفافة النخري والتهاب البلعوم النخري.
- الالتهاب الحبيومي **Granulomatous inflammation**. تسيطر الاستجابة الحبيومية في العضيات بطيئة النمو مثل المتفطرات، الفطور، والطفيليات.
- الالتهاب الخلالي **Interstitial inflammation** هو ارتشاح خلالي منتشر بوحيدات النوى وهو استجابة شائعة للعوامل الخمجية الفيروسية. الأمثلة تتضمن التهاب العضلة القلبية (فيروس كوكساكي) والتهاب الكبد الفيروسي.
- الالتهاب المعل للخلية/المكاثر للخلية **Cytopathic/Cytoproliferative** يشير إلى الالتهاب الذي تتغير فيه الخلية المخموجة/المتأذية. التغير يمكن أن يتضمن اندخالات داخل نووية/داخل هيولية (مرض الاندخال الخلوي العرط، الكلب [أجسام Negri])، التشكيل المخلوي **Syncytia** (الفيروس المخلوي التنفسى 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 المثبطين مناعياً بسبب عوز المناعة البدنى 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 حالما تبدأ الآلية الالتهابية. إصلاح النسيج يشمل 5 آليات متداخلة مع بعضها:

- الإرقاء الدموي (التخثر، الصفائح الدموية)
- الالتهاب (العدلات، البالعات، الملفاويات، الخلايا البدنية)
- التجدد (الخلايا الجذعية والخلايا المتمايزة)
- التأليف (البالعات، النسيج الحبيبي [صانعات ليف، نمو وعائي]، كولاجين نمط III)
- إعادة الهيكلة (البالعات، صانعات الليف، تحول الكولاجين من نمط II إلى نمط I)

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

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

الأنسجة المختلفة لها قدرة مختلفة لإعادة التجدد.

- **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) تتكرر بمستوى منخفض خلال الحياة ولها قدرة على الانقسام إذا تحرست بواسطة بعض العوامل المحرضة. الأمثلة تتضمن الخلايا الكبدية، خلايا الأنابيب القريب، بطانة الأوعية الدموية، الخ.
- **الخلايا الدائمة Permanent cells** (القليل من الخلايا الجذعية وأو 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.

- أولاًً، يتعرض النمو الوعائي بواسطة عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) وعامل نمو صانعات الليف (FGF).
- يتلو ذلك، عامل النمو المشتق من الصفيحات الدموية (PDGF)، عامل نمو صانعات الليف 2 (TGF- $\beta$  2)، وعامل النمو المحلول بيتا (TGF- $\beta$  2)، والتي تفعل صانعات الليف لتشكيل النسيج الحبيبي.
- ومن ثم، PDGF، TGF- $\beta$ ، FGF تحرض توضع المطرق خارج الخلوي. السيتوكينات IL-1 و IL-13 تحرض إنتاج الكولاجين لتشكيل الندبة.

### أنيط شفاء الجروح **Types of Wound Healing**

الالتحام الأولي **Primary union** (الشفاء بالمقصد الأول) **Healing by first intention** يحدث عندما تغلق الجروح طبياً بالخيوط، 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 الصانعات الليفية العضلية عند حواف الجرح.

الإصلاح في أعضاء معينة يحدث كالتالي:

- **الكبد:** تتصالح الأذية الخفيفة بتجدد الخلايا الكبدية، أحياناً مع استرداد البنية الطبيعية. الأذية الشديدة أو المستمرة تسبب تشكيل عقيدات تجدية والتي يمكن أن تهاطل بتأليف، مؤدية إلى تشمغ الكبد.
- **في الدماغ، العصيobونات لا تتجدد،** لكن الخلايا الدبقية الصغيرة تزيل البقايا وتتكاثر الخلايا النجمية، مما يسبب التدفق gliosis.
- **أذية العضلة القلبية** لا يمكن تجديها، لذلك فإن القلب يشفى بالتأليف.
- **في الرئة، الخلايا الرئوية** نمط I تستبدل بالخلايا الرئوية نمط II بعد الأذية.
- **في الأعصاب المحيطية،** يتتكسر الجزء بعيد 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 المتضرر.

### الخلل في شفاء الجرح **:Aberration in Wound Healing**

- **تأخر شفاء الجرح Delayed wound healing** يمكن أن يشاهد في الجروح المختلطة بأجسام أجنبية، الأحاج، نقص التروية، الداء السكري، سوء التغذية، عوز الفيتامين C، الخ.
- **الندبة مفرطة التضخم Hypertrophic scar** تنتج كندبة واضحة موضعية على الجرح، بسبب زيادة إنتاج النسيج الحبيبي والكولاجين. إنها شائعة في مرضى الحرائق.
- **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 1-4. جدرة على السطح الخلفي للأذن (الصيوان)

## 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 الخلوية. إن لها العديد من الأسباب.

- زيادة الضغط المائي السكوني **Increased hydrostatic pressure** يسبب وذمة في قصور القلب الاحتقاني (وذمة معممة)، فرط التوتر البابي، الاحتباس الكلوي للسوائل والأملاح، والختار الوريدية (وذمة موضعية).
- نقص البروتين الدم ونقص الضغط التناضحي الغرواني **Hypoalbuminemia and decreased colloid osmotic pressure** يسبب وذمة في أمراض الكبد، المتلازمة الغروزية، وعوز البروتين (مثل الكواشيركور).
- الانسداد اللمفاوي **Lymphatic obstruction** (الوذمة اللمفاوية) تسبب وذمة في الأورام، تالية لجراحة إزالة نزح العقد اللمفاوية، وفي الأخماج 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، الهايروين، الخ).
- زيادة الصوديوم الخلالي **Increased interstitial sodium** يسبب وذمة عندما يكون هناك زيادة في تناول الصوديوم، فرط الديوستيرون الدم البديهي، والفشل الكلوي.
- تحدث أيضاً أشكال خاصة من وذمة الأنسجة بسبب **زيادة الغليكوزامينوغликان خارج الخلوي**، تلاحظ في الوذمة المخاطية حول الظنبوب وجحوظ العين (داء غريف).

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

الـ **Anasarca** هي وذمة معممة شديدة. الانصباب **Effusion** هو سائل ضمن أجوف 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 وخلوي عالي. أنماط النضحة تتضمن القيح، القيرين، السائل الإيوزيوني، والنزف.
- الوذمة اللمفاوية **Lymphedema** تتعلق بالانسداد اللمفاوي الذي يقود إلى تجمع سائل غني بالبروتين والذي ينتج وذمة غير انطباعية.
- سائل الوذمة الغي **بالغликوزامينوغликان** يبدي زيادة في حمض الهيالورونيك وسلفات الكوندرويتين، وبسبب وذمة مخاطية.

فرط التبيج الفاعل Active hyperemia مقابل الاحتقان (فرط التبيج المنفعل Passive hyperemia): كمية كبيرة من الدم في نسيج أو عضو يمكن أن تتجمع بشكل ثانوي بسبب توسيع 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 والصفائحات الدموية. إنها تشمل تفاعلات بين جدار الوعاء، الصفيحات 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 الإندوثلين-1. العوامل المكونة للخثرة تتضمن العديد من الآليات:

- التغيرات في جريان الدم المسببة لهيجان وركودة تؤهّب لتشكل 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 الصفيحات.
- نقص تصنيع الخلايا البطانية للمواد المضادة لتكوين الخثرة (البروستاسيكلين، النيتريل أوكسيد [NO2]، مفعّل البلاسمينوجين النسيجي، ومعدل الخثرة)

### الصفائحات الدموية Platelets

**الصفائحات الدموية Platelets** هي مشتقة من النواءات الموجودة في نقي العظم. إنها تشكّل خثرة عبر سلسلة من الخطوات

- **الخطوة 1: التصاق الصفيحات Platelet adhesion** يحدث عندما يلتتصق عامل فون ويلبراند بالكولاجين تحت البطاني ومن ثم تلتتصق الصفيحات بعامل فون ويلبراند بالغليكوبروتين Ib.
- **الخطوة 2: تفعيل الصفيحات Platelet activation** يحدث عندما تخضع الصفيحات لتغير شكري ويحدث إزالة التحبب. الصفيحات تصنع الثرومبوكسان A2. تبدي الصفيحات أيضاً تغيير غشائي لمعدن الفوسفوليبيد، والذي هو ركيزة هامة لشلال التخثر.
- **الخطوة 3: تجمع الصفيحات Platelet aggregation** يحدث عندما تتجمع صفيحات إضافية من الجريان الدموي. الـ ADP والثرومبوكسان A2 هي وسائل مؤهبة للتجمع. ترتبط الصفيحات كل واحدة بالأخرى بروابط الفيبرينوجين مستعملة GPIIb-IIIa.

الفحص المخبري للصفائحات يتضمن تعداد الصفيحات (ال الطبيعي  $400,000-150,000 \text{ مم}^3$ ) وقياس تجمع الصفيحات.

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

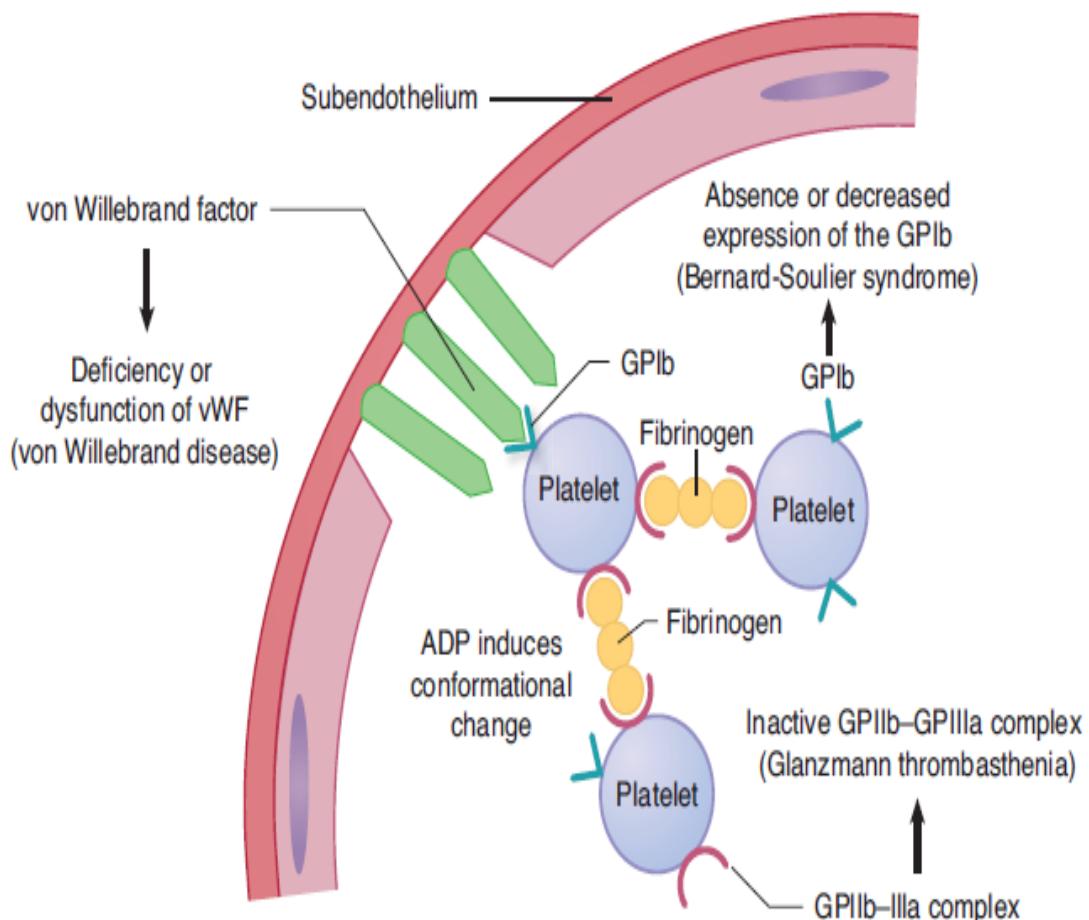
**جسر إلى الأدوية:** يقوم الأسبرين بأسئلة السيكلوكسجيناز بشكل غير عكوس، فيمنع إنتاج الصفيحات للثرومبوكسان A2.

### ملاحظة: متلازمة Bernard-Soulier

- عادة مرض وراثي جسدي صادر
- عيوب في الـ GPIb IX-V
- عيوب في التصاق الصفائح

جدول 5-1. محتويات الحبيبات ألفا والأجسام الكثيفة للصفائح

| الأجسام الكثيفة          | الحبيبات ألفا                        |
|--------------------------|--------------------------------------|
| ADP (يؤدي لتجمع الصفائح) | فibrinogen                           |
| الكالسيوم                | فibrinogen                           |
| الهستامين والسيروتونين   | عامل الخامس وعامل فون ويلبراند       |
| الإيبينفرين              | عامل الصفائح 4                       |
|                          | عامل النمو المستقى من الصفائح (PDGF) |



شكل 5-1. تجمع الصفائح

## جدول 5-2. أمراض الصفائح الشائعة

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

### ملاحظة: اعتلال الخثار لغلانزمان Glanzmann Thrombasthenia

- مرض وراثي جسدي صاغر
- عيوب في مستقبلات  $\alpha$ -GPIIb-IIIa
- عيوب في تجمع الصفائح

فرفرية نقص الصفائح المناعي **Immune thrombocytopenia purpura (ITP)** هي هجمة ضد الصفائح الدموية معتمدة على المناعة (عادةً ضد IgG مضادة للصفائح) تؤدي إلى نقص عدد الصفائح والذي ينتج عنه نمشات، فرفريات (كمات)، وتأهُب للنَزف (مثلاً الأورام الدموية Hematomas).

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

أشكال فرفرية نقص الصفائح المناعي (ITP) تشمل:

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

تبدي الدراسات المخبرية عادةً نقص عدد الصفائح وتطاول زمن النَزف لكن يكون كل من زمن البروثرومبيين وزمن الثرومبوبلاستين الجزيئي طبيعياً.

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

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

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

فرفريّة نقص الصفيحات الخثاري **Thrombotic thrombocytopenia purpura (TTP)** هي مرض نادر من أمراض الإرقاء الدموي يحدث فيه تشكيل داخل وعائي واسع لخثارات مكونة من صفيحات-فيبرين. إنه يترافق 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 الصفيحات، مع أو بدون فشل كلوي أو تبدلات عصبية. تتضمن الإمراضية تشكيل واسع لخثارات من الصفيحات مع الفيبرين (خثرات هيللينية) تؤدي إلى انحلال داخل وعائي (اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري).

تبدي الدراسات المخبرية بشكل نموذجي نقص عدد الصفيحات وتطاول زمن النزف لكن يبقى كل من زمن البروثرومبيون وزمن الثروموبلاستين الجزيئي طبيعياً.

تبدي لطاخة الدم المحيطية نقص في الصفيحات، كريات منفلقة **schistocytes**، وكثرة الشبكيات. العلاج يكون بتبدل البلازما.

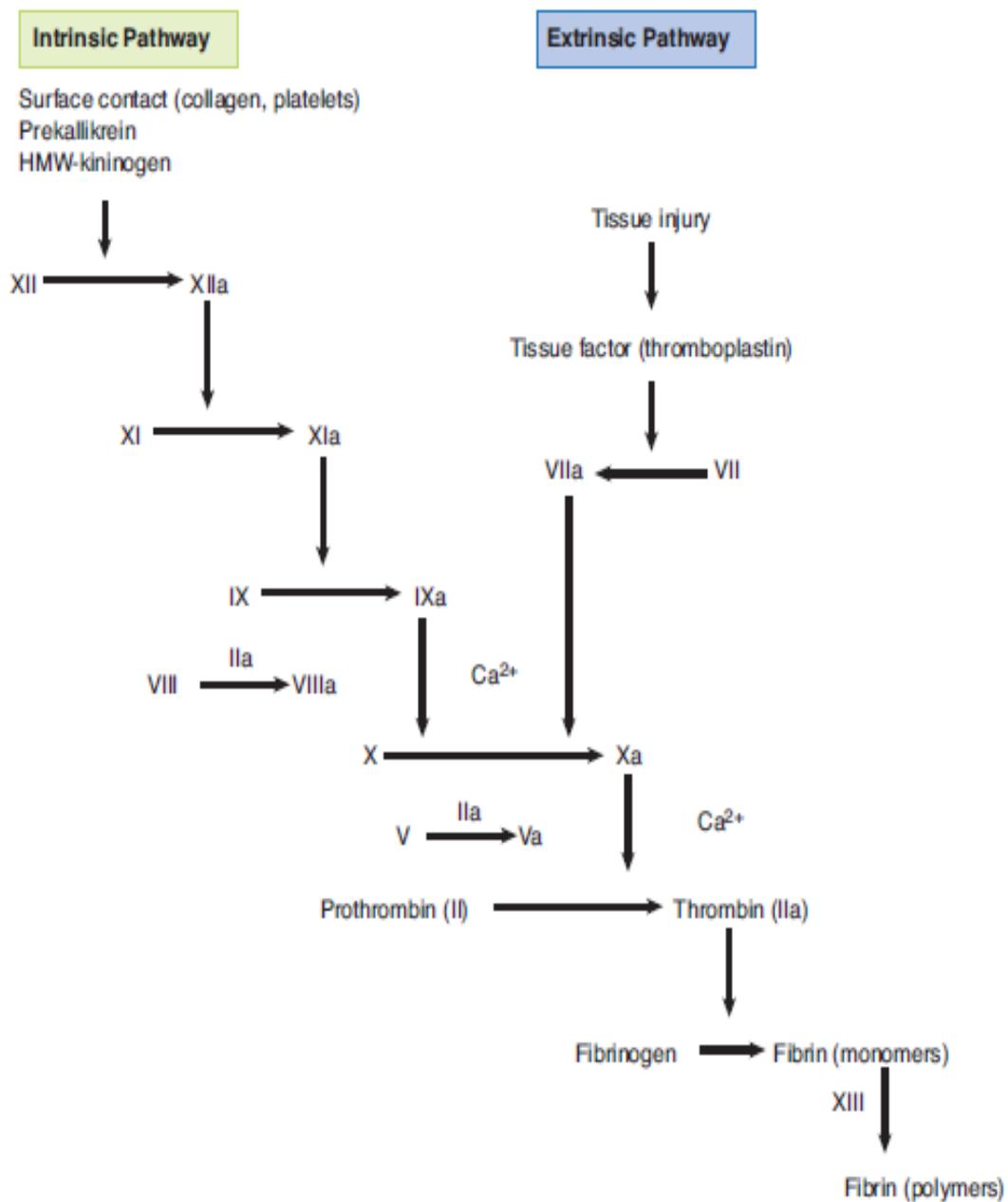
**المتلازمة الانحلالية اليوريميانية (HUS)** هي شكل من اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري بسبب أذية الخلايا البطانية. إنها تحدث غالباً عند الأطفال، وبشكل نموذجي بعد التهاب معدة وأمعاء (نموذجياً بسبب الإيشريشيشيا كولي H7:0157:Shiga المنتجة لذيفان).

نموذجياً تتطاول الـ HUS بألم بطني، إسهال (النمط اللانموذجي لا يبدي إسهالاً)، فقر دم انحلالي بسبب اعتلال الأوعية الدقيقة، نقص الصفيحات، وفشل كلوي. تشاهد إصابة الكلية بشكل أشيع من الـ TTP. تبدي الكلية خثارات فيبرين في الكتب الكلوية. الخلايا البطانية للكتب الكلوية تستهدف من قبل ذيفان الجراثيم. يمكن أن ينبع عنها تدب الكتب الكلوية.

يكون العلاج داعماً (تبيير 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، الكينينوجين عالي الوزن الجزيئي (HMWK)، والكاليلكرين.
- **سبيل التخثر الخارجي The extrinsic coagulation pathway** يتفعل بتحرير عامل النسج.



شكل 5-2. شلال التخثر

**ملاحظة:**

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

الفحوص المخبرية للتخثر تتضمن التالي:

- زمن البروثرومبين (PT)، والذي يفحص السبيل الخارجي والمشترك للتخثر (يفحص بشكل أكثر نوعية العوامل VII، X، VII، 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 والمشترك للتخثر (يفحص بشكل أكثر نوعية العوامل XII، XI، IX، VIII، VII، البروثرومبين، والفيبرينوجين)
- زمن الثرومبين (TT)، والذي يفحص مدى كفاية مستويات الفيبرينوجين.
- نواتج تدرك الفيبرين (FDP)، والتي تفحص جهاز انحلال الفيبرين (تزيد في التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC).

**الناعور A Hemophilia A** (الناعور الكلاسيكي) هو حالة وراثية صاغرة مرتبطة بالصبغي X تنتج عن عوز العامل الثامن. سريرياً، يصيب الناعور A 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 المتطلوب بعد الجراحة أو التمزقات.

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

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

**اعتلالات الخثار المكتسبة Acquired coagulopathies** تتضمن عوز الفيتامين K (نقص تصنيع العوامل II، VII، IX، X، والبروتين S & C) 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 زيلبراند. 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.

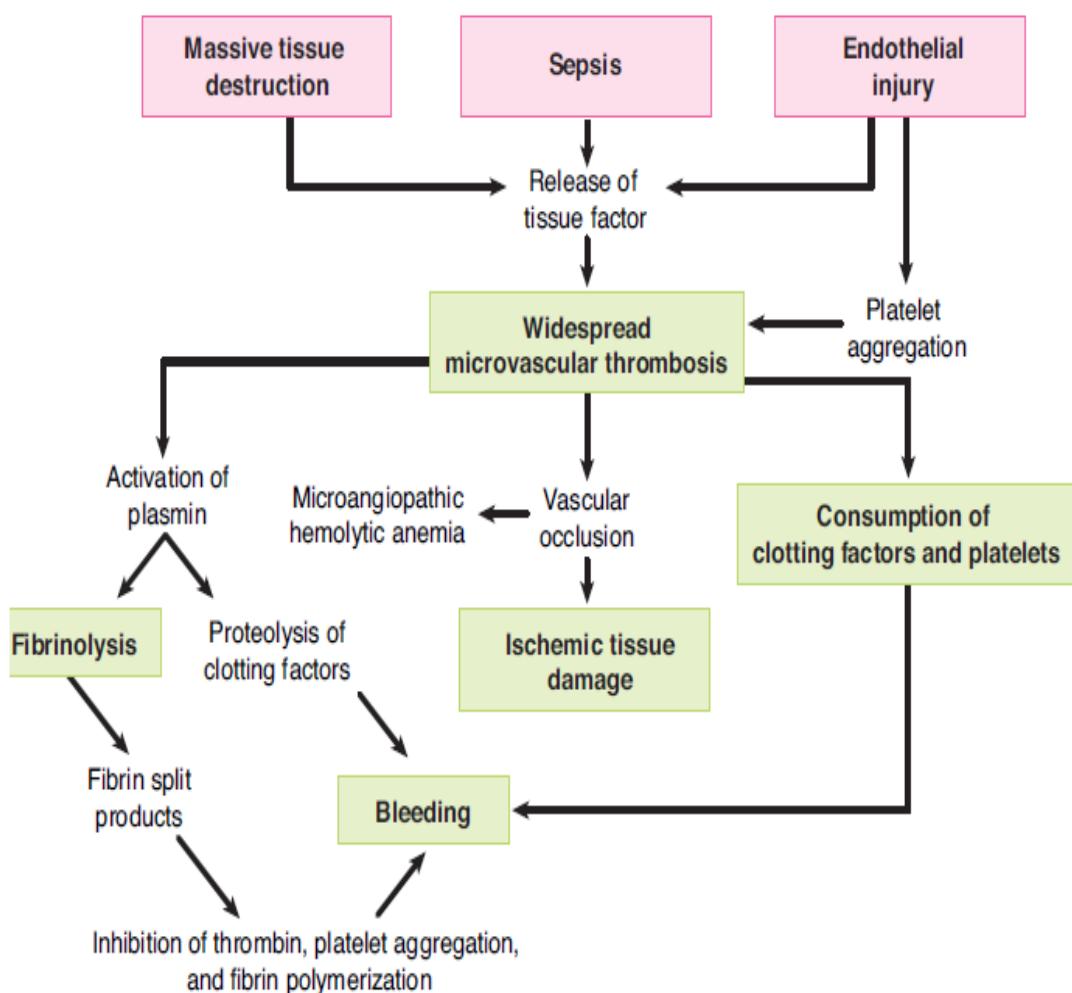
تبدي الدراسات المخبرية عدد صفيحات طبيعي، تطاول زمن النزف، زمن PT طبيعي، وغالباً تطاول الـ PTT. استجابة الصفيحات الغير طبيعية للـ ristocetin (عيب في الالتصاق) هي اختبار تشخيصي مهم. علاج الحالات الكلاسيكية الخفيفة (نط 1) يكون بالـ desmopressin (مشابه للهرمون المضاد للإدرار)، والذي يحرر عامل فون ويلبراند من جسيمات Weibel-Palade للخلايا البطانية.

**ملاحظة:** داء فون ويلبراند هو أشيع الأمراض النزفية الوراثية.

التخثر المنتشر داخل الأوعية Disseminated intravascular coagulation (DIC) هو دائمًا ثانوي لمرض آخر. الأسباب تكون متنوعة.

- اختلالات الولادة يمكن أن تسبب DIC لأن عامل النسيج المشيمي يفعل التخثر.
- الإنتانات سلبية الغرام يمكن أن تسبب DIC لأن عامل النخر الورمي يفعل التخثر.
- العصبيات المجهرية (خصوصاً المكورات السحائية والريبيكتسيا).
- الابيضاض النقوي الحاد M3 (الحيبيات الهيولية في طلائع النقويات الورمية تفعل التخثر).
- الكارسينومات الغدية (المخاط يفعل التخثر).

يسبب الـ DIC خثارات دقيقة واسعة الانتشار مع استهلاك الصفيحات وعوامل التخثر، مسبباً نزف. تبدي الدراسات المخبرية نقص عدد الصفيحات، تطول  $PT/PTT$ ، نقص الفيبرينوجين، وارتفاع نواتج انسفانق الفيبرين (D dimers).  
يكون التدبير بعلاج المسبب.



شكل 5-5. التخثر المنتشر داخل الأوعية

## الخثار :Thrombosis

الخثار هو التشكّل المرضي لخثرة صفيحات-فيبرين داخل وعائية خلال الحياة. العوامل المترّوطة في تشكّيل الخثار (ثلاثي فيرشو Virchow's triad) تتضمّن:

- أذية البطانة بسبب التصلب العصيدي، التهاب الأوعية، أو أسباب عديدة أخرى.
- التغييرات 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 الترومبين III والبروتين C والبروتين S)، أذية النسيج (بعد الجراحة والرضوض)، التنسّمات، المتلازمة النفروزية، تقدّم العمر، الحمل، ومانعات الحمل الفموية (الأستروجين يزيد الفعالية الصناعية للكبد، بما فيها تصنيع عوامل التخثر).

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

| تخثر الدم                                      | الخثار                                | الموضع    |
|--|---------------------------------------|-----------|
| خارج الأوعية أو داخل الأوعية (بعد الوفاة)      | داخل الأوعية                          |           |
| لا يوجد صفيحات فيبرين كريات حمراء وكريات بيضاء | صفائح فيبرين كريات حمراء وكريات بيضاء | التركيب   |
| غائبة  | موجدة                                 | خطوط Zahn |
| ليس لها شكل                                    | لها شكل                               | الشكل     |

التوسّعات الشائعة لتشكل الخثار تتضمّن الشرايين الإكليلية والدماغية، حجرات القلب في الرجفان الأذيني أو بعد احتشاء العضلة القلبية (الخثرات الجدارية)، أمehات الدم الأبهرية، صمامات القلب (تنبيات)، وأوردة الساق العميقة (DVTs).

نتائج الخثار تتضمّن 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 الخثريّة: الأكثر شيوعاً (98%)
- الصمة العصيديّة (التصلب العصيدي الشديد)
- الصمة الشحميّة (كسور العظام ورضوض الأنسجة الضامة)
- صمة نقى العظم (كسور العظام والإنعمان القلبي الرئوي)
- الصمة الغازية تسبّب تفّقّع الدم (داء الغواص) عندما يؤدي الصعود السريع لتشكل فقاعات غاز النيتروجين في الأوعية الدموية

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

**جسر إلى التشريح الوصفي:** التغذية الدموية الثانية للرئة هي من الشريان الرئوي والشريانين القصبيتين.

**الصمة الرئوية (PE)** هي غالباً ما تكون صامدة سريرياً وهي أكثر التشخيص الفائت شيئاً في مرضي المشافي. توجد في 50% تقريباً من كل حالات تشريح الجثث في المشافي. تنشأ معظم الصمات الرئوية (95%) من خثار أوردة الساق العميقa (DVT) في الساق، المصادر الأخرى تتضمن الجانب الأيمن للقلب والضفائر 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 للكشف الـ DVT. بالإضافة لذلك، اختبار الإلزام الـ D-dimer في البلازما يكون مرتفعاً.

معظم الحالات تكون صامدة سريرياً وتتلاشى.

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

الاحتشاء يكون أكثر شيوعاً في المرضى الذين لديهم شكوى قلبية تنفسية. تتضمن الأعراض زلة تنفسية، نفث دم، ألم صدرى جبى، 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 موضعية من النخر ثانوية لنقص التروية. الأماكن الشائعة للاحتشاء تتضمن القلب، الدماغ، الرئتين، الأمعاء، الكلى. الاحتشاء له عدة أسباب.

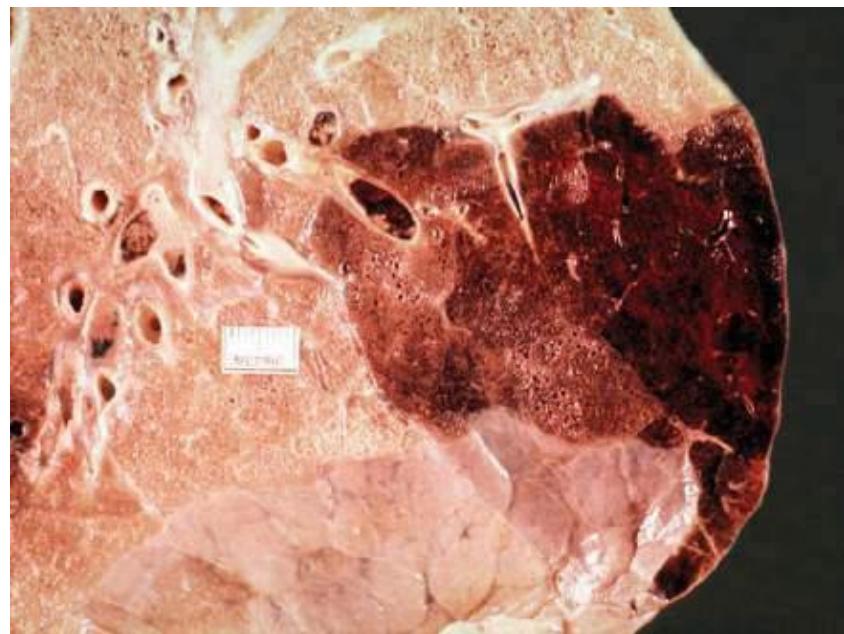
- معظم الاحتشاءات (99%) تنتج من الانسدادات الخثارية أو الصمية لشريان أو وريد.
- الأسباب الأقل شيوعاً تتضمن التشنج الوعائي وانفصال الشريان والأوردة (مثل الانفصال المعاوي، وانفصال المبيض والخصية).

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، الكلى، 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 انقال الخصية).

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

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



شكل 5-4. احتشاء رئة إسفيني الشكل

## الصدمة: Shock

تتميز الصدمة بانخماص 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، الانظريات 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** (خمف فيروسي أو جرثومي) بسبب أن السيتوكينات تحرض التوسع الوعائي و�بوط الضغط، متلازمة الصائفة التنفسية الحادة (ARDS)، الـ DIC، ومتلازمة قصور الأعضاء المتعددة. نسبة الوفيات تكون 20%.
- **الصدمة عصبية المنشأ Neurogenic shock** (توسيع وعائي معتم) يمكن أن تشاهد بسبب التخدير وفي أذنيات الدماغ أو النخاع الشوكي.
- **الصدمة التلقائية Anaphylactic shock** (توسيع وعائي معتم) هي ارتكاس فرط حساسية نمط I.

## مراحل الصدمة Stages Shock

مراحل الصدمة حددت اعتباطياً كالتالي.

### • المرحلة الأولى Stage I: المعاوضة Compensation

تروية الأعضاء الحيوية يحافظ عليه بآلية انعكاسية. تتصف المعاوضة بزيادة التوتر الودي، تحرير الكاتيوكولامينات، وتفعيل جهاز الريبين-أنجيوتنسين.

### • المرحلة الثانية Stage II: فقدان المعاوضة Decompensation

يوجد هناك نقص مترافق في تروية الأعضاء، مؤدية إلى أذية نسيج تميل لأن تكون قابلة للتراجع مع تطور حماض استقلابي، اضطراب توازن الشوارد، وقصور كلوبي.

### • المرحلة الثالثة Stage III: أذية النسيج غير القابلة للتراجع وفشل الأعضاء

وهذه تؤدي بالنهاية إلى الموت.

تبدي الأعضاء أعراض متنوعة تجاه الصدمة:

• تبدي الكلى خثرات فيبرين في الكب الكلوية وفي النهاية تسبب فشل أنبوبي حاد، والذي يؤدي إلى قلة كمية البول واضطراب توازن الشوارد.

• تخضع الرئتين إلى أذية سخية منشأة (صدمة الرئة).

• تبدي الأمعاء نخر نقص تروية مخاطية سطحية ونزف، ومع تطاول الأذية يمكن أن نشاهد تجرا ثم 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 السائدة/الصاغرة
  - حل المشاكل المتعلقة بطرفات تكرار ثلاثيات النيوكلويوتيد
  - شرح المعلومات المتعلقة بأمراض DNA المتقدرات والوراثة متعددة العوامل
- \*\*\*\*\*

### الأمراض الحاوية صبغي جسدي إضافي :Disorders Involving an Extra Autosome

متلازمة داون Down syndrome (ثلاثة الصبغي 21).

أشيع الأنمط الصبغية هي +21، XX، 47. 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 الإмарاضية تتضمن عدم الانفصال أثناء الانقسام المنصف (95%), تبادل مواضع روبرتسونيان (4%), أو الموزاييكية بسبب عدم الانفصال أثناء الانقسام خلال التكون الجنيني (1%).

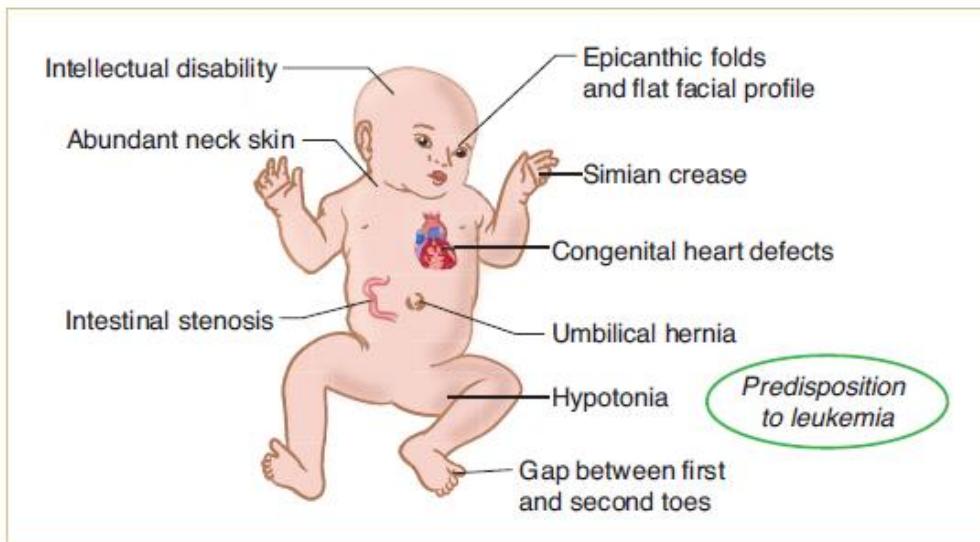
**ملاحظة:** تبادل المواقع لروبرتسونيان Robertsonian Translocation يعرف بأنه تبادل مواضع يشمل صبغتين طيفي المركز مع نقطة انكسار تحدث بالقرب من القسمة المركزية. ينتج عن ذلك صبغي كبير جداً وأخر صغير جداً والذي يفقد غالباً.

**ملاحظة:** الموزاييكية 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 الماق)، بقع Brushfield (مظهر منقط للفزحية)، نقص التوتر العضلي، عنق قصير وعربيض، الثنيات الراحية (ثنية simian)، وعيوب قلبية خلقية. عيب الوسادة الشعافية، إذا وجد، يؤدي إلى تشكيل قناة أذينية بطينية (اتصال مشترك بين كل حجرات القلب الأربع). المشاكل السريرية الأخرى التي يمكن أن تتطور تتضمن الرنقة العفجي (علامة الفقاعة المزدوجة)، داء هيرشبرينغ، زيادة خطر الإبيضاض المفاوي الحاد ALL (15-20 ضعف)، وداء الألزهايمر (فعلياً بعمر 40 سنة الكل يطور داء الألزهايمر).

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

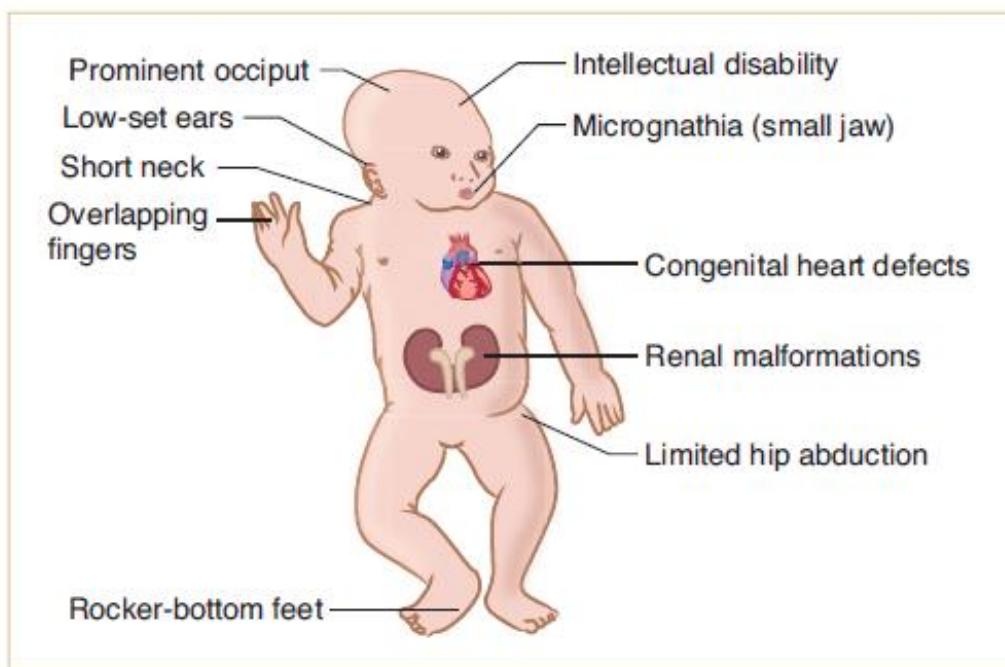
متوسط العمر المتوقع للحياة هو 47 عاماً.



شكل 6-1. متلازمة داون

متلازمة إدوارد **Edwards syndrome** (تثليث الصبغي 18) سببها عدم الانفصال. يزيد الخطر مع تقدم عمر الأم.

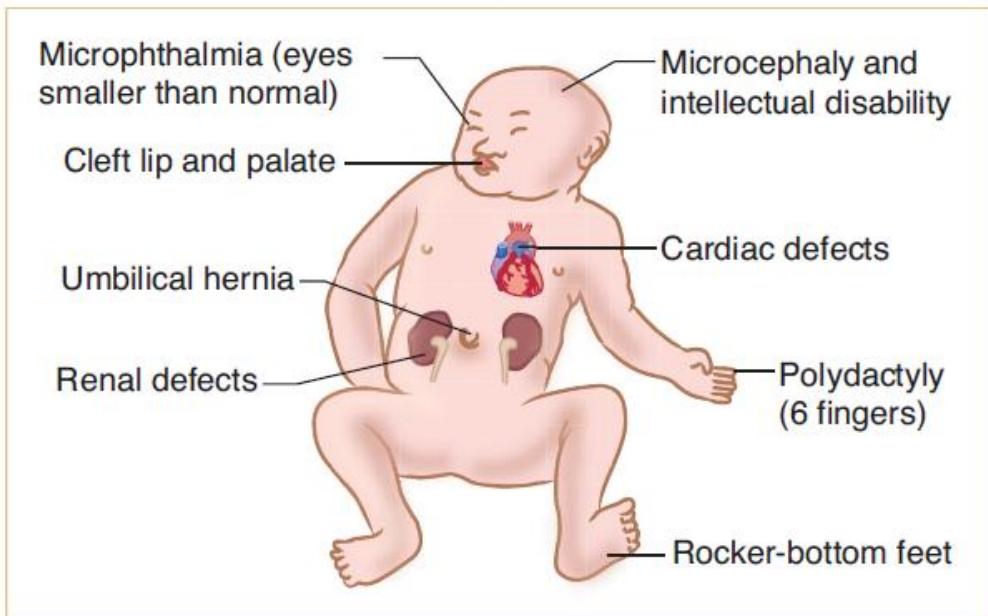
الموجودات السريرية يمكن أن تتضمن إعاقة ذهنية، آذان منخفضة التوضع وفك صغير، عيوب قلبية خلقية، أصابع منثنية متراكبة، وقدم روحاء مقوسة. يكون الإنذار سيء جدًا بسبب التشوّهات الخلقية الشديدة.



شكل 6-2. متلازمة إدوارد

متلازمة باتو **Patau syndrome** (تثليث 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، تشوّهات كلوية، صغر الرأس، اندماج كامل الدماغ الأمامي، وتعدد أصابع. الإنذار السيء جدًا هو بسبب التشوّهات الخلقية الشديدة.



شكل 6-3. متلازمة باتو

### الأمراض التي تشمل حذف صبغيات

**متلازمة مواء القطة** Cri du chat syndrome هي بسبب حذف الذراع القصير للصيغي 5. الموجودات السريرية تتضمن بكاء مميز عالي الطبقة يشبه صوت القطط، إعاقة ذهنية، أمراض قلبية خلقية، وصغر الرأس. **الحدوفات الدقيقة** Microdeletions تتضمن 13q14 (جينة الريتينوبلاستوما) و 11p13 (عقد WAGR) [ورم ويلمس، غياب القرحية، تشوهدات بولية تنايسية، وإعاقة ذهنية [كانت تدعى سابقاً تخلف عقلي]]. هذه الحدوفات الدقيقة هي صغيرة جداً بحيث من الصعب اكتشافها بالتمييز الصبغي وتتطلب تقنيات جزيئية لاكتشافها.

### الأمراض التي تشمل الصبغيات الجنسية

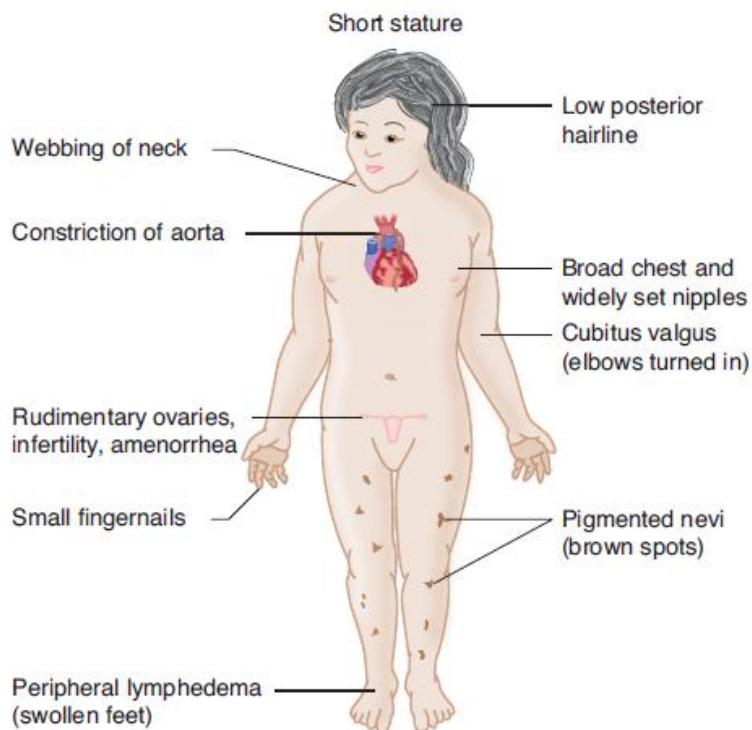
**متلازمة كلينفلتر** Klinefelter syndrome سببها عدم الانفصال أثناء الانقسام المنصف وهي سبب شائع لنقص الخصوبة عند الذكور. أشيع الأنماط الصبغية هي 47,XXY. تبدي الدراسات المخبرية ارتفاع الـ FSH والـ LH مع انخفاض مستويات التستوستيرون. الموجودات السريرية تتضمن ضمور الخصى، العقم بسبب غياب النطاف، عادات جسدية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

**ملاحظة:** إن وجود الصبغي 7 يحدد النمط الذكري بسبب وجود جينة العامل المحدد للخسي (تدعى أيضاً المنطقة 7 المحددة للجنس [SRY]) على الصبغي 7.

**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 الثانية ويكون لها قامة قصيرة مع مسافة متباينة بين حلقيتي الثديين. المظاهر الأخرى تتضمن عسر تكون الأقناد مع مبايض ضامرة شريطية، غياب طشت بدئي، وعقم.

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

الشرف)، وموه الجنين. الإناث اللواتي لديهن موزاييكية XX,46/X,45 يكن تحت خطر تطور ورم أرومة الأقناد وحدوث الحذفات 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 الطرق والتى ليست بالضرورة مقبولة بشكل تام.

- التميط الصبغي **Karyotypic** (الجيني) للجنس يشير إلى أي الصبغيات الجنسية التي يملكها الشخص، إن وجود الصبغي 7 ينتج عنه تطور الخصي.
  - الأقناد **Gonadal** الجنسية تشير إلى وجود نسيج المبايض أو الخصي.
  - القناة الجنسية **Ductal sex** تشير إلى وجود مشتقات بالغة لقناة موليريـان (أنثى: أنبوب فالـوب، الرحم، عنق الرحم، والجزء العلوي للمهبل) أو قناة وولف (ذكر: البربخ، الأسهـر، الحويصلات المنوية، والأقنية الدافقة).
  - التمـط الشـكـلي **Phenotypic** (التنـاسـلي) الجنـسـي يـشـيرـ إلىـ المـظـهـرـ الـخـارـجـيـ لـلـأـعـضـاءـ التـنـاسـلـيـةـ.

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

**الصنف XX, 46 لأمراض التطور الجنسي** (يملكون صفات الخروجية الكاذبة الأنثوية) يشمل الأشخاص ذوي أمراض تطور المبيض، زيادة الأندروجين، رتق المهبل، وانفصال الكولون والمستقيم للخارج عبر جدار البطن.  
**صنف XY, 46** (يملكون صفات الخروجية الكاذبة الذكرية) يشمل الأشخاص ذوي أمراض تطور الخصي، أمراض تصنيع الأندروجين، إحليل تحتاني شديد وانفصال الكولون والمستقيم للخارج عبر جدار البطن.

## أمراض مندل :Mendelian Disorders

أمراض مندل **Mendelian disorders** تتصف بطفرات في جين مفرد. الأنماط الشائعة للطفرات تتضمن الطفرات النقطية والطفرات الهيكلية المحولة.

- **الطفرات النقطية Point mutations** تحدث باستبدال أساس نيوكلوريدي 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 الفائتة يحدث عندما استبدال الأساس ينتج عنه رامزة جديدة وتغير الحمض الأميني. شكل الطفرة النقطية المسمى الطفرة غير الحاسة يحدث عندما استبدال الأساس ينتج عنه توقف الرامزة وبالتالي ينتج بروتين مبتور.
- **الطفرات الهيكلية المحولة Frameshift mutations** تحدث عند إدخال أو حذف أساس تؤدي إلى انحراف في قراءة هيكل الجينة.

تغير التأثيرات المحتملة للطفرة بحسب موضعها. الطفرات الشاملة لمناطق ترميز الـ DNA يمكن أن تؤدي إلى تبديل حموض أمينية غير طبيعي، نقص إنتاج البروتين، بروتين مبتور أو مثني بشكل غير طبيعي، أو تغير أو فقدان وظائف البروتين. طفرات المناطق البدائية أو المعززة يمكن أن تتدخل مع عوامل النسخ، مؤدية إلى نقص في انتساع الجينة.

إن نماذج وراثة الأمراض الجينية تتنوع كبير، والنماذج الجيني للأمراض يمكن أن يصنف كجسي سائد، جسي صاغر، مرتبط بالصبغي X صاغر، مرتبط بالصبغي X سائد، طفرات تكرار الثلاثيات، بصمة المجين، المتقدرات، أو متعددة العوامل.

جدول 6-1. الأمراض الجسدية السائدة والصاغرة

| جسي سائد                               | جسي صاغر                          |          |
|--|-----------------------------------|----------|
| بدء متعدد (يمكن أن يتاخر حتى المراهقة) | بدء مبكر متماثل (الولدان/الطفولة) | البدء    |
| نفادية غير كاملة مع تغير متعدد         | نفادية كاملة                      | النفادية |
| عادة بروتين بنيوي أو مستقبل            | عادة بروتين أنزيمي                | الطفرة   |
| طفرة في كلا المضادين alleles           | طفرة في مضاد واحد                 | المتطلب  |

## الأمراض الجسدية الصاغرة :Autosomal Recessive Disorders

**الداء الكيسي الليفى (CF)** هو أشيع الأمراض الجينية القاتلة في العرق القوقازي. إنه بسبب طفرة في بروتين قناة الكلوريد، جين الداء الكيسي الليفى المنظمة للنقل عبر الغشائى (CFTR)، تتوضع هذه الجينة على الصبغي 7 وأشيع أنواعها تكون بحذف الحمض الأميني فينيلalanine في الموضع 508 (ΔF508). بروتين قناة الكلوريد الناقص يؤدى إلى مخاط ثخين لزج غير طبيعي، والذي يسد أقنية إطراح الأعضاء.

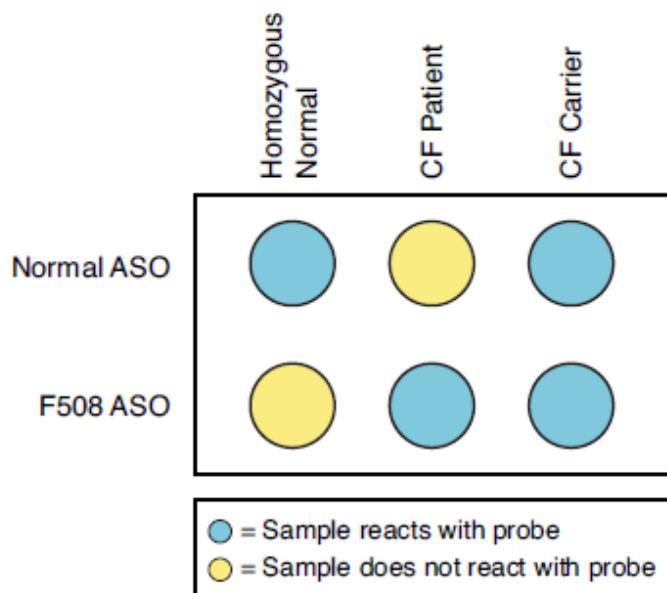
- ملاحظة:** الداء الكيسي الليفى يبدو أنه يحطم قاعدتين من قواعد الجينات:
- الوراثة تكون جسدية صاغرة، بالرغم من أن البروتين المصايب هو بروتين ناقص.
  - النظاهرات السريرية تتوضع بشكل كبير، وهذا مميز أكثر للأمراض الجسدية السائدة.

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

- في الرئتين، يمكن أن يسبب الداء الكيسي الليفي أخماج رئوية متكررة، التهاب قصبات مزمن، وتوسيع قصبات.
- في البنكرياس، يمكن أن يسبب الداء الكيسي الليفي انسداد أقنية البنكرياس مما ينتج عنه ضمور وتليف، وقصور بنكرياس مؤدياً إلى سوء امتصاص الشحم، إسهال كريه الرائحة، وعوز الفيتامينات المنحلة في الشحم.
- في الجهاز التناسلي الذكري، يمكن أن يترافق الداء الكيسي الليفي مع غياب أو الأسهور والبربخ، والذي يؤدي غالباً إلى عقم ذكري.
- في الكبد، انسداد القنوات الصفراوية يمكن أن يؤدي إلى التشمع الصفراوي.
- في السبيل المعدني المعموي، المفرزات الكثيفة يمكن أن تسبب انسداد الأمعاء الدقيقة (الانسداد المعموي بالعقي meconiem ileus)

**جسر إلى الكيمياء الحيوية:** معظم حالات الداء الكيسي الليفي تنتج من حذف الفينيل لأنين في الموضع 508 ( $\Delta F508$ )، والذي ينطوي على الانتفاء الجيد للبروتين والآليات ما بعد الانتساخ للجهة قليلة السكريد للسلسل. 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 العنقوديات المذهبة، المستدميات النزلية، والزائفة الزنجارية *P. aeruginosa*. الخيار العلاجي هو زرع الرئتين. المرضى المخموجين بمعقد *Burkholderia cepacia* والذين خضعوا للزرع يكون إنذارهم سيء.



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

**بيلة فينيل كيتونية PKU** هي بسبب عوز الفينيل لأنين هيدروكسيلاز، مما ينتج عنه مستويات سامة للفينيل لأنين وعوز التيروزين.

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

**جسر إلى الكيمياء الحيوية:** الفينيل ألانين هيدروكسيلاز يحول الفينيل ألانين إلى تيروزين.

التحري عن بيلة فينيل كيتونية يتم عند الولادة. العلاج يكون بالتقيد بحمية عن الفينيل ألانين، بما فيها تجنب الأسبارتام المحلي 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 لتنبب إعاقة ذهنية.

في حالات قليلة، يسبب التشوّه في تميم عامل التيتراهيدروبوبورتين 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** (الصهام Ochronosis) تحدث عند وجود عوز في حمض الهوموجينتيسيك أوكسيداز مما ينتج عنه تراكم لـ homogentisic acid. إن حمض الهوموجينتيسيك له ولع بالأنسجة الضامنة (خصوصاً الغضاريف)، فينتج عنه تلون أسود ( كنتيجة لأكسدة حمض الهوموجينتيسيك).

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

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

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

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

- Gaucher
- عديات 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 جينية الـ HEXA على الصبغي 15)، والتي تؤدي إلى تراكم الغانغليوزيد GM2 في الجسيمات الحالة للجملة العصبية المركزية وشبكة العين. داء تاي ساكس شائع لدى يهود أشكنازي (نسبة الحملة 1 من 30).

توزيع المرض يشمل الشبكية (بقعة الكرز الأحمر بسبب اشتداد اللطخة) والجملة العصبية المركزية (عصبونات متعددة ذات هيولى فجوية). يكون الأطفال المصابين طبيعين عند الولادة، لكن بعمر الـ 6 أشهر تبدأ الأعراض (ندهور ذهني متزهي وعدم تطابق حركي) والتي تتطور حتى الموت بعمر 2-3 سنوات. **المجهر الإلكتروني** يبدي جسيمات حالة متعددة ذات أغشية زوبعية، يمكن أن يتم التخمين أيضاً بتقييم الأنزيمات ومسار الـ DNA.

جدول 2-6. أدوات خزن الجسيمات الحالة

| المادة المترادفة                    | الأنزيم الناقص            | المرض                                     |
|-------------------------------------|---------------------------|---|
| GM2 ganglioside                     | Hexosaminidase A          | <b>Tay-Sachs disease</b>                  |
| Sphingomyelin                       | Sphingomyelinase          | <b>Niemann-Pick disease types A and B</b> |
| Glucocerebroside                    | Glucocerebrosidase        | <b>Gaucher disease</b>                    |
| Ceramide trihexoside                | $\alpha$ -galactosidase A | <b>Fabry disease</b>                      |
| Sulfatide                           | Arylsulfatase A           | <b>Metachromatic leukodystrophy</b>       |
| Dermatan sulfate<br>Heparan sulfate | $\alpha$ -L-iduronidase   | <b>Hurler syndrome</b>                    |
| Dermatan sulfate<br>Heparan sulfate | L-iduronate sulfatase     | <b>Hunter syndrome</b>                    |

داء نيمان بيك **Niemann-Pick disease** هو بسبب عوز Sphingomyelinase، والذي يؤدي إلى تراكم السفينغوميلين ضمن الجسيمات الحالة للجملة 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)، الجملة العصبية المركزية (عصبونات متعددة 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 **نط A و B**، يوجد هناك طفرة تصيب الأنزيم الذي يستقلب الليبيات، فتحدث ضخامة أعضاء، ومع النط A يوجد هناك أذية عصبية شديدة. في **النط C**-أشيع الأنماط- يوجد عيب في نقل الكوليستروول والذي يسبب رنح، رته (عسر تلفظ)، وصعوبة في التعلم. كل الأشكال قاتلة، عادة قبل سن البلوغ.

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

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

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

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

داء عديدات السكريد المخاطية **Mucopolysaccharidosis** هي مجموعة من أدواء خزن الجسيمات الحالة تتصرف بعوز أنزيمات الجسيمات الحالة المطلوبة لتفويض عديدات السكريد المخاطية (الغليكورامينوغликانات).

المظاهر السريرية تتضمن صعوبة في التعلم، قرنية غيمية، ضخامة كبد وطحال، تشوهات هيكلية ومظاهر وجه خشنة، تشوهات مفصالية، وآفات قلبية. **I** (متلازمة هورلز) هي الشكل الشديد وتكون بسبب عوز  $\alpha$ -MPS II (متلازمة هنتر) هي الشكل الأخف، إنها تبدي وراثة صاغرة مرتبطة بالصبغي X وتكون بسبب عوز L-iduronidase.

## الأمراض الجسدية السائدة :Autosomal Dominant Disorders

فرط كوليسترول 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 كوليسترول الدوران، فقدان التثبيط الراجع لمتمم أنزيم HMG-CoA HMG A reductase، وزيادة بلعمة الـ LDL من قبل البالعات.

هناك خمسة أصناف رئيسية للطفرات.

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

المظاهر السريرية تتضمن ارتفاع كوليسترول المصل (متغيري الزيجية يكون لديهم ارتفاع من 2-3 مرات المستوى الطبيعي ومتماطي الزيجية يكون لديهم ارتفاع من 5-6 مرات المستوى الطبيعي)، صفرورمات جلدية (تجمع بالعات غنية باللبييد)، لويحات صفراء حول العينين وتصلب عصيدي باكر (متماطي 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 الكوليسترول. بشكل طبيعي، يكتب الكوليسترول تعبير جينة الـ HMG-CoA reductase (تغذية راجعة سلبية).

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

المظاهر السريرية تتضمن تغيرات هيكلية (طول القامة، بنية نحيفة مع أطراف طويلة، مفاصل مفرطة الانبساط، صدر مجوف [قص منحص باتجاه الداخل]، وصدر مجنب [ثدي الحمام]) وتبدلات في العين (عدسة منتبدة، تتصف بخلع جزئي ثانوي الجانب للعدسة). الجهاز القلبي الوعائي يكون أيضاً حساس بشكل خاص، إنه يمكن أن يبدي تتكس متوضطي كيسى للطبقة المتوسطة للشرايين المرنة مع فقدان الألياف المرنة والخلايا العضلية الملساء مع زيادة خطر تسلخ أم الدم الأبهري (سبب رئيسي للموت)، توسيع حلقة الأبهر تميل لأن تسبب قصور الصمام الأبهري، وأو انسداد الصمام التاجي.

**متلازمة إهلو دانلوس Ehlers-Danlos syndrome (EDS)** هي مجموعة من أمراض النسيج الضام الوراثية والتي تشتراك بعيوب في بنية أو تصنيع الكولاجين. سريرياً، يسبب المرض جلد مفرط البسط والذي يرتكض بسهولة و MFاصل مفرطة الانبساط بسبب التأثيرات التالية على المفاصل والأربطة المجاورة.

يوجد هناك عدة أنواع ذات طرائق مختلفة من الوراثة.

- متلازمة إهلو دانلوس الحدية الجنفية Kyphoscoliotic EDS: شكل جسدي صاغر
- متلازمة إهلو دانلوس النموذج الوعائي Vascular variant EDS: شكل جسدي سائد والذي يسبب تمزق الأوعية وجدر الأمعاء.
- متلازمة إهلو دانلوس الكلاسيكية Classic EDS: شكل جسدي سائد والتي تسبب عيب في الكولاجين نمط 7، يكون للمرضى متوسط عمر طبيعي.

**ملاحظة:** أمراض التصنيع الحيوى للكولاجين تتضمن البشع (الإسقربوط)، تكون العظام الناقص، متلازمة إهلو دانلوس، متلازمة ألبورت، وداء مينكينز.

### الورام الليفي العصبي Neurofibromatosis

الورام الليفي العصبي النمط الأول (von Recklinghausen disease Type 1) (داء فون ريكلنغهاوزن) نسبة حدوثه 1% من الحالات. الحالة تكون بسبب طفرة في الجينة المثبطة الورمية NF1 المتوضعة على الصبغي 17 (11q13.2). ناتج الجينة الطبيعية (neurofibromin) يثبط البروتين الورمي على الذراع القصير للصبغي 21 (p21).

- يتصف الأشخاص المصابين بأورام ليفية عصبية متعددة وأورام سليمة للأعصاب المحيطية 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 للفرجية (عقيدات Lisch)، وزيادة خطر الأورام السحائية وورم القواطم (Pheochromocytoma)، وهو ورم كظري يحدث أيضاً مع داء فون هيبيل ليندو ومتلازمة الأورام الغدية الصماء المتعددة 2 (MEN 2).

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

- يوجد هناك جينة مثبط ورمي طافرة 2 (NF-2) على الصبغي 22.
- نوافج 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 هيل ليندو **von Hippel-Lindau disease** هو بسبب طفرة الجينة المثبتة الورمية VHL على الذراع القصير للصبغي 3 (3p26-p25). العمل الرئيسي لنتائج 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 للشبكة hemangioblastoma (ورم فون هيل ليندو)، أورام الأرومة الوعائية للمخيخ، جذع الدماغ، والحلب الشوكي (ورم ليندو)، أكياس الكبد، البنكرياس، والكلى، وسرطانات الخلية الكلوية ثنائية الجانب المتعددة.

### الحالات الصاغرة المرتبطة بالصبغي X

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 Hypoxanthine-guanine Lesch-Nyhan syndrome تنتج من عوز phosphoribosyltransferase (HPRT)، والذي يضعف إنفاذ بورينات الهيبيوكسانتين والغوانين. المظاهر السريرية تتضمن صعوبة في التعلم، فرط حمض البول في الدم، وبتر ذاتي (أكل الذات).

التأثر 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 تبروزين كيناز (Btk) على الشريط Xq21.3 يسبب فشل تام في إنتاج الغلوبولينات المناعية يتصنف سريرياً بغياب تام للأضداد في المصل وأخماج جرثومية متكررة.

في داء مينكيز **Menkes disease**، طفرة جينية الـ ATP7A تضعف توزع النحاس. يبدي الولدان فشل في النمو، و يحدث الموت في العقد الأول.

### الحالات السائدة المرتبطة بالصبغي X

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

### طفرات تكرار الثلاثيات :Triple Repeat Mutations

متلازمة الصبغي X الهش **Fragile X syndrome** هي بسبب طفرات تكرار ثلاثيات النيوكلويتيد، وهكذا فإن سلسلة النيوكلويتيد 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 كالأمراض المرتبطة بالصبغي X السائدة والتي تسبب إعاقة ذهنية في كل الذكور المصابين و 50% من الإناث الحاملات. النمط الشكلي المميز يتضمن وجه متطاول مع فك كبير، آذان كبيرة منقلبة، وخصى كبيرة. يمكن أن تشخيص الحالة بتحليل مسبار الـ DNA.

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

**ملاحظة:** أشيع الأسباب الوراثية لأمراض التطور الذهني:

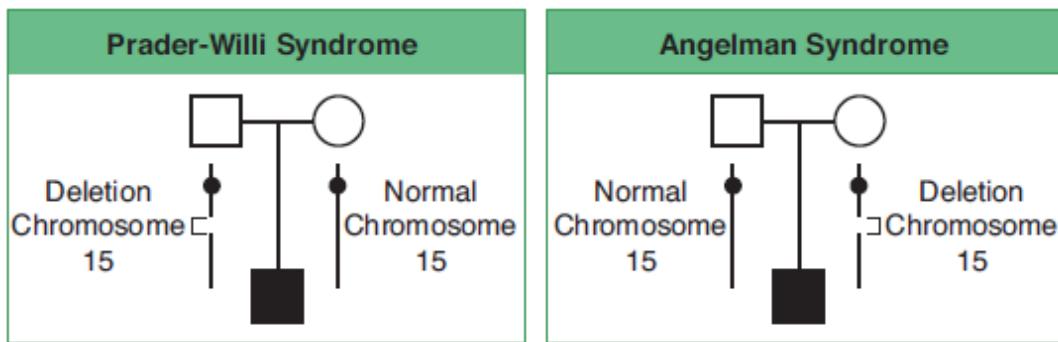
- متلازمة داون
- متلازمة الصبغي X الهش

**ملاحظة:** توسيع تكرار الثلاثيات يمكن أن يحدث في منطقة الترميز (هنتنغتون والضمور العضلي البصلي الشوكي) أو في المناطق غير المترجمة من الجينة (الصبغي X الهش والحبل التأاري).

### 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 الأفوناد، ونقص التوتير 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 7-6. بصمة المجين

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

### أمراض المتقدرات :Mitochondrial DNA Disorders

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

- اعتلال العصب البصري الوراثي للبير **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 متراقي 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 بتلويين 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 الأنابيب 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 البديلة والثانوية
  - إيضاح وفهم الإيدز
  - الإجابة عن الأسئلة المتعلقة بمناعة رفض الأعضاء
- \*\*\*\*\*

#### ارتكاسات فرط الحساسية :Hypersensitivity Reactions

ارتكاسات فرط الحساسية نمط 1 (الآتية) **Type I (immediate) hypersensitivity** (النموذج التأفي **Anaphylactic type**) وهي تتصف بتحرير الوسائط الكيميائية من الخلايا البدينة والأسسات وذلك اعتماداً على الصد IgE. يحدث ارتباط متصالب لـ IgE مع المستضد ومع مستقبلات Fc الموجودة على سطح الخلايا البدينة والأسسات فتسبب إزالة التحبيب. هذا الارتباط يحرض تحرير الوسائط الكيميائية التي تتضمن الهيستامين والهيبارين، عامل جذب الحمضات، اللوكوتريين B4 وعامل جذب العدلات، والبروستاغلاندين D4، عامل تفعيل الصفيحات (PAF)، واللووكوتريينات C4 و D4. إن تسرب الحمضات يضخم ويزيد مدة الارتكاس. التأثيرات يمكن أن تكون جهازية (التأق، كمثال على ذلك قرصنة النحلة أو الأدوية) أو موضعية (الأرج الطعامي، التأتب، والربو).

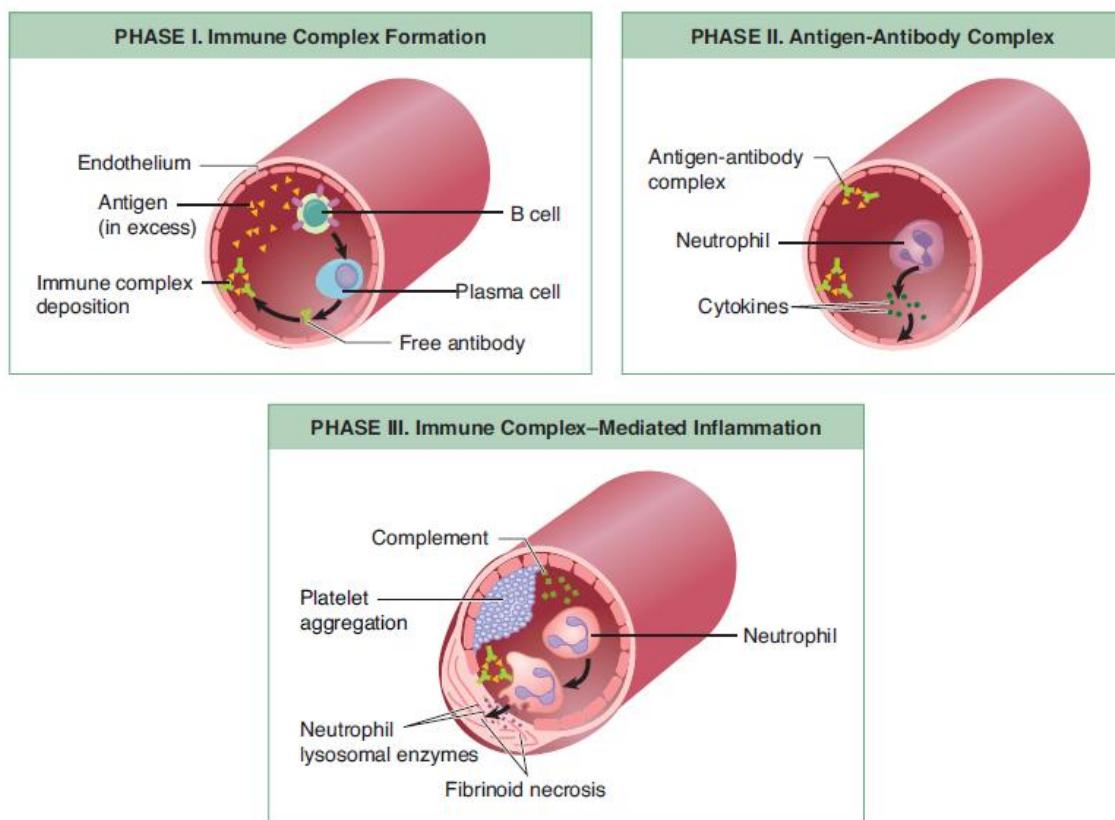
ارتكاسات فرط الحساسية نمط 2 (المعتمدة على الأضداد) **Type II hypersensitivity reactions** (antibody-mediated) يعتمد على الأضداد IgG أو IgM الموجهة ضد نسيج أو خلايا هدفية معينة. الارتكاسات يمكن أن تأخذ عدة أشكال.

- في الانسماخ 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 الانسماخ الخلوي المعتمد على الأضداد والمتوسط بالخلايا (ADCC)، يحدث قتل الخلية السمية للخلايا المغطاة بالأضداد، مثل فقر الدم الوبيط. الأضداد المضادة للمستقبلات يمكن أن تفعل أو تتدخل مع المستقبلات، الأمثلة تتضمن داء غريف والوهن العضلي الوخيم.

ارتكاسات فرط الحساسية نمط 3 (داء المعقّدات المناعية) **Type III hypersensitivity reactions** (immune complex disease) يتصف بتشكيل معقّدات 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 الكبب والكلية.

ارتكاسات فرط الحساسية نمط 4 (النطع المعتمد على الخلايا) **Type IV hypersensitivity reactions** (cell-mediated type) تعتمد على المفروبيات الثانية المتحسسة. في النموذج المتأخر لارتكاسات فرط الحساسية، تتشكل حبيبات اعتماداً على المفروبيات الثانية TH1 CD4+, الأمثلة تتضمن اختبار ارتكاس السلين الجلدي PPD والتدرب.

في فرط الحساسية السام للخلايا المعتمد على الخلايا التائية، تخرُب المفاويات الثانية CD8+ الخلايا الحاوية على المستضد، الأمثلة تتضمن الداء السكري نمط 1، الخلايا المخوجة بالفيروسات، الارتكاس المناعي للمستضدات المرافقة للورم، ورفض الطعام.



شكل 1-7. ارتكاس فرط الحساسية نمط III

### الأمراض المناعية الذاتية :Autoimmune Diseases

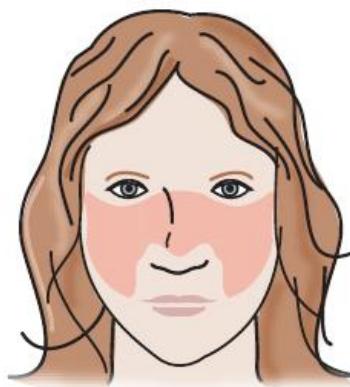
**الذببة الحمامية الجهازية Systemic lupus erythematosus (SLE)** هي مرض مناعي ذاتي جهازي مزمن يتصف بفقدان تحمل الذات وإنتاج أضداد مناعية ذاتية. تصاب الإناث أكثر من الذكور (نسبة الإناث إلى الذكور = 1/9)، ذروة الحدوث تكون بعمر 20-45 سنة، والأمر يكمن الأفارقَة الأصل يصابون بشكل أكثر تواتراً من القوقازيين.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

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

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

**مقاربة سريرية: الأضداد المضادة للهيستون Antihistone antibodies:** هيdrazine، azathioprine، وبروكابيناميد يمكن أن تسبب متلازمة تشبه الذببة 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 الصفيحات، نقص العدلات، ونقص الملافوبيات.
- 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 بقعى، 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 ثولولي 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 كال التالي:
- **الصنف الأول I Class:** التهاب كلية ذئبي ميزانشيمى خفيف
- **الصنف الثاني II Class:** التهاب كلية ذئبي ميزانشيمى تكاثري
- **الصنف الثالث III Class:** التهاب كلية ذئبي بوري (أقل من 50%)
- **الصنف الرابع IV Class:** التهاب كلية ذئبي منتشر (أكثر من 50%)
- **الصنف الخامس V Class:** التهاب كلية ذئبي غشائي
- **الصنف السادس VI Class:** التهاب كلية ذئبي مصلب متقدم
- تعالج الذئبة بالستيروئيدات والعوامل المثبتة للمناعة. إنها تميل لأن تأخذ سير مزمن غير متوقع مع نوبات هجوم 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 والدموعية، ينتج عنه عدم القدرة على إنتاج اللعاب والدموع. تصيب الإناث بشكل أكثر من الذكور، عمر الإصابة النموذجي 30-50 سنة.

الظواهرات السريرية تتضمن التهاب القرنية والملتحمة الجاف (العيون الجافة) وقرحات القرنية، جفاف الفم (Xerostomia)، ومتلازمة ميكوليكر (تضخم الغدد اللعابية والدموعية). متلازمة جوغرن غالباً تترافق مع التهاب المفاصل الرئيسي وأمراض مناعية ذاتية أخرى. الأضداد المناعية الذاتية المميزة هي الأضداد المضادة للريبونيوكليوبروتين (Ro) و SS-A و SS-B (La). يوجد هناك زيادة في خطر تطور لمفوما لا هو د JK.

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

**تصلب الجلد Scleroderma** (التصلب الجهازي المترقي) هو مرض مناعي ذاتي يتصنّف بـ تحرير صانعات الليف وتوضع الكولاجين في الجلد والأعضاء الداخلية. إنها تصيب الإناث أكثر من الذكور، العمر النموذجي للإصابة من 20-55 سنة. الإمراضية تشمل تفعيل صانعات الليف من قبل السيتوكينات إنترلوكين 1 (IL-1)، عامل النمو المشتق من الصفيحات (PDGF)، وأو عامل نمو صانعات الليف (FGF) وينتج عن ذلك تفعيل صانعات الليف مسببة التليف.

- **تصلب الجلد المنتشر Diffuse scleroderma** يتصنّف بـ وجود أضداد مضادة لـ DNA توبيايز وميراز 1 (70%)، إصابة جلدية واسعة الانتشار، وإصابة باكرة للأعضاء الحشوية. الأعضاء التي يمكن أن تصاب تشمل المري (عسرة بلع)، السبيل المعدى المعموي (سوء امتصاص)، الرئتين (تليف رئة والتي تصيب زلة تنفسية عند الجهد)، القلب (تليف قلب والذي يمكن أن يتظاهر بالانظميات)، والكلى (تليف والذي يمكن أن يتظاهر بقصور كلوي).
- **تصلب الجلد الموضع Local scleroderma** (متلازمة كريست CREST) يتصنّف بـ وجود أضداد مضادة لـ لقسيمة المركزية، إصابة جلد الوجه واليدين، إصابة متأخرة للأعضاء الحشوية، وسير سريري سليم نسبياً.

#### ملاحظة: متلازمة كريست CREST Syndrome

- تكليسات Calcinosis
- ظاهرة رينو Raynaud phenomenon
- سوء حركة المري Esophageal dysmotility
- تصلب أصابع Sclerodactyly
- توسيع أو عية 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 الجهازي، التصلب الجهازي، والتهاب العضل العديد. أضداد Antiribonucleoprotein تكون بالعادة دائماً إيجابية.

#### متلازمات عوز المناعة البدئي :Primary Immune Deficiency Syndromes

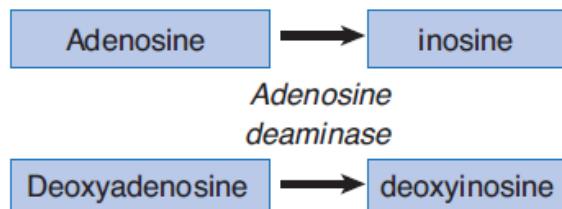
**غياب الغلوبولينات المناعية في الدم المرتبط بالصبغي X لبروتون of Bruton** هو عوز مناعي يتصنّف بـ فشل تطوري في إنتاج الخلايا B الناضجة والخلايا المتصورية، مما ينتج عنه غياب الغلوبولينات المناعية في الدم. تحدث الحالة بسبب فقدان وظيفة التيروروزين كيناز بروتون الطافر للخلايا البائية (BTK). سريرياً، يصيب المرض الأطفال الذكور حيث يبدون إنتانات متكررة تبدأ بـ عمر الستة أشهر من الحياة بسبب فقدان المناعة المنفعلة القادمة من الأم. الإنثانات الشائعة تتضمن التهاب بلعوم، التهاب أذن وسطي، التهاب قصبات، وذات رئة، العضيات الخامجة الشائعة تتضمن المستدميات النزلية، المكورات الرئوية، والعنقديات المذهبة.

عوز المناعة المتنوع الشائع **Common variable immunodeficiency** هو مجموعة من الأمراض تتصف بعيوب في نضج الخلايا B والذي يمكن أن يؤدي إلى عيوب في إنتاج الـ IgA أو الـ IgG. سريرياً، يصاب كلا الجنسين مع بدء في الطفولة بإنثانات جرثومية متكررة وزيادة التأهب للجيارات لامبليا. المضاعفات تتضمن زيادة توافر تطور مرض مناعي ذاتي، لمفوما لا هودجكين، وسرطان المعدة.

متلازمة دي جورج **DiGeorge syndrome** هي فشل جيني في تطور الجيوب البلعومية الثالثة والرابعة، مما ينتج عنه غياب العدد جارات الدرق والتيموس. الموجودات السريرية يمكن أن تتضمن نقص كلس دم ولادي وكزار، عوز الخلايا T، وإنثانات متكررة بالعضيات الفيروسية والفتيرية.

عوز المناعة المشترك الشديد **Severe combined immunodeficiency (SCID)** هو عوز مشترك للمناعة الخلطية والمناعة المعتمدة على الخلايا والذي غالباً ما يكون سببه عيوب في طلائع الخلايا. إن طرق الوراثة متعددة ويمكن أن تكون مرتبطة بالصبغي X (طفرة في السلسلة المشتركة [Gammal] لمستقبلات الإنترلوكين IL-2، IL-4، IL-7، IL-9، IL-15، و IL-21) وجسدية متتحية (عوز الأدينوزين دي أميناز). المظاهر السريرية تتضمن أخماق متكررة بالجراثيم، الفطور، الفيروسات، والطفيليات، التأهب لأخماق المبيضات، فيروس العملقة الخلوية (CMV) والمتكيس الرئوي الكاريوني، 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 الملفاوية.



متلازمة ويسكوت أدربيتش **Wiskott-Aldrich syndrome** هي مرض متتحي مرتبطة بالصبغي X مع طفرة في جين بروتين متلازمة ويسكوت أدربيتش (WASP). للمرض ثلاثة سريرية من أخماق متكررة، نقص صفيحات شديد، وإكزيما (التهاب جلد اسفنجي مزمن). العلاج هو زرع الخلايا الجذعية المولدة لعناصر الدم. المضاعفات تتضمن زيادة خطر لمفوما لا هودجكين 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 متعددة.

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

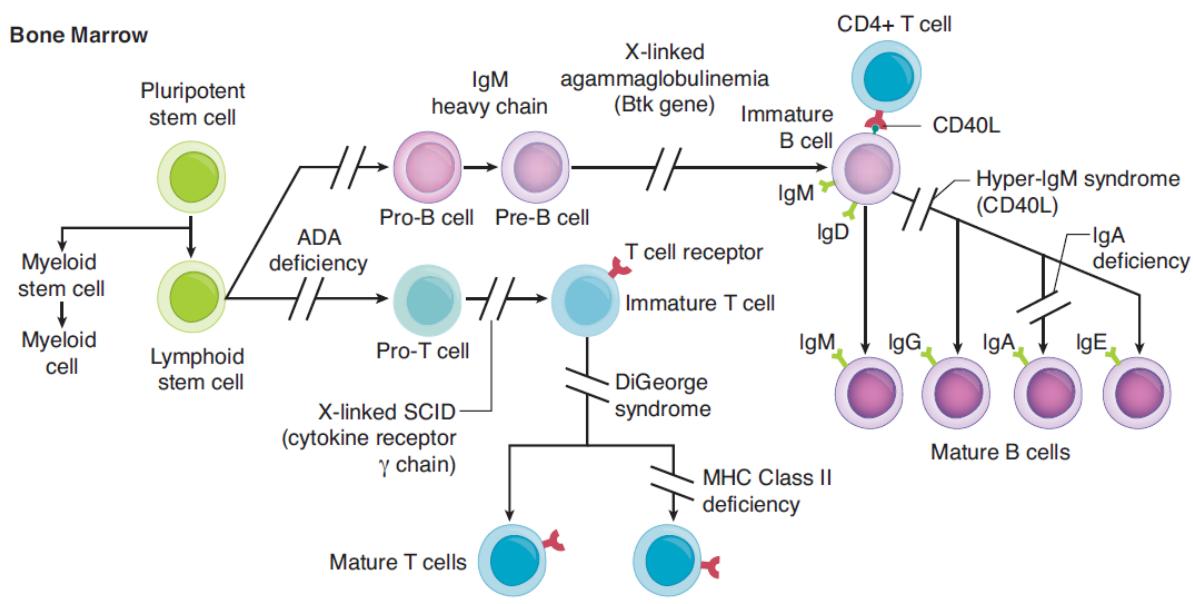
- في السبيل الكلاسيكي فقط، عوز C1q، C1r، C1s، C2، و C4 يسبب زيادة ملحوظة في أمراض المعقدات المناعية، بما فيها الأخماق بالجراثيم المقحمة.
- في السبيل البديل، عوز العامل B والبروبردينين يسبب زيادة أخماق النيسيريا. العوز في البروتينات المنظمة للمتممة يمكن أن يسبب عوز C1-INH (الوذمة الوعائية الوراثية)، والذي يتصرف سريرياً بوذمة السطوح المخاطية مع نقص مستويات C2 و C4.

عوز معدن التوافق النسيجي الأعظمي صنف 2 **MHC class II deficiency** يمكن أن يكون بسبب عيب في الانتقاء الإيجابي للخلايا التيموسية. تتطور القليل من الخلايا الملفاوية CD4+ و كنتيجة لذلك، يعني المرضى من عوز مناعي شديد. الطفرات في الجينات المرمزة للبروتينات التي تنظم تعبير جينات MHC II (مثل CIITA) هي السبب. الخلايا الثانية CD8+ لا تتأثر.

**متلازمة فرط الـ IgM syndrome (Hyper IgM syndrome)** وهي تتصف بعدد لمفافيات باهية و تائية طبيعية ومستويات IgM طبيعية إلى مرتقبة ولكن هناك انخفاض ملحوظ في مستويات IgA، IgG، 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 لقلل 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 البدني

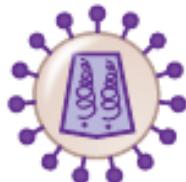
### متلازمات عوز المناعة الثانوي :Secondary Immune Deficiency Syndromes

**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

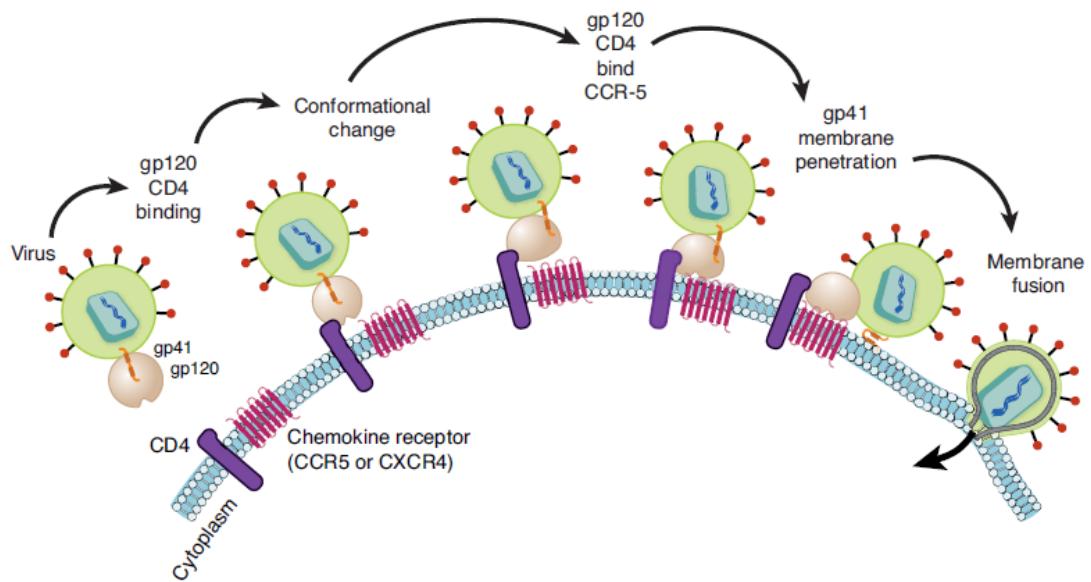
يمكن أن شخص الإيدز عندما يكون الشخص إيجابي لفيروس الـ HIV ولديه عدد المفافيات CD4 أقل من 200 خلية/مل، أو عندما يكون الشخص إيجابي للـ HIV ولديه مرض معروف للإيدز. يصاب الذكور بشكل أكثر تواتراً من الإناث.

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



**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 بالحلاوة 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 7-3. آليات الخمج بالـ HIV

**التشخيص Diagnosis.** التوصيات هي إجراء الفحص البدئي لمركب ضد/مستضد بالتقنيات المناعية، يتبع ذلك بالفحص المؤكد لتمييز أضداد HIV-1/HIV-2 بالطرق المناعية. إذا كان الفحص المؤكد سلبياً، يجرى اختبار فحص الحمض النووي للـ HIV-1. يتتنوع العلاج، ويمكن أن يتضمن تشارك العلاج المضاد للفيروسات الراجعة، مثبطات الاستنساخ العكسي، مثبطات البروتياز، والوقاية من الأ xmaxاج الانتهازية اعتماداً على عدد الـ CD4.

**ملاحظة:** البالعات والخلايا المتغصنة الجرافية هي مخازن للفيروس.

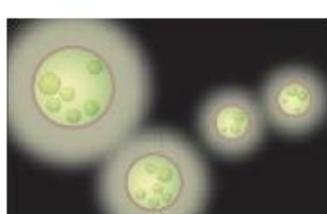
تنوع المظاهر السريرية للخمج بالـ HIV مع مرور الزمن.

- **المرحلة الحادة Acute phase** تتصف بوجود فيروسات في الدم مع انخفاض في عدد الـ CD4، أعراض تشبه الخمج بفيروس وحيدات النوى واعتلال عقد المفاوية، وانقلاب مصلي.
- **المرحلة الكامنة Latent phase** تتصف بأنها لا عرضية أو بقاء اعتلال العقد المفاوية المعمم مع استمرار تضاعف الفيروس في العقد المفاوية والطحال، انخفاض مستويات الفيروس في الدم، وأخماق انتهازية بسيطة تتضمن طفح فموي (مبيضات) والحلاً النطaci. 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 المعرفة للإيدز، من الممكن أن ينتهي بالموت.

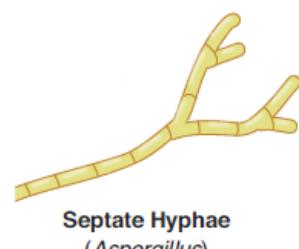
**ملاحظة:** يستعمل عدد خلايا CD4 لتحديد صحة الجهاز المناعي ومن أجل التوصيات بالبدء بالوقاية من الأخماق الانتهازية. تتبع جرعة الفيروس لتقدير فعالية العلاج.

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

| الأماكن الشائعة للخمج   | الخمج الانتهازي   |
|---|---|
| الرئة (ذات رئة)، نقي العظم  | المتكيس الرئوي <i>Pneumocystis jiroveci</i>                           |
| الرئة، منتشر  | المقطرة السيلية <i>Mycobacterium tuberculosis</i>                     |
| الرئة، السبيل المعدى المعموي، منتشر   | المقطرة البيضية داخل الخلوية <i>Mycobacterium avium-intracellular</i> |
| الرئة، منتشر  | الفطار الكرواني <i>Coccidioidomycosis</i>                             |
| الرئة، منتشر  | داء النوسجات <i>Histoplasmosis</i>                                    |
| الرئة، الشبكية، الكظرin، والسبيل المعدى المعموي                               | فيروس العمقة الخلوية <i>Cytomegalovirus</i>                           |
| السبيل المعدى المعموي   | الجياردية لامبليا <i>Giardia lamblia</i>                              |
| السبيل المعدى المعموي   | داء البوغات الخفية <i>Cryptosporidium</i>                             |
| المري والجلمة العصبية المركزية (التهاب دماغ)                                  | فيروس الحلاً البسيط <i>Herpes simplex virus</i>                       |
| البلعوم الفموي والمري   | المبيضات <i>Candida</i>   |
| الجلمة العصبية المركزية، الرئتين، الأوعية الدموية                             | الرشاشيات <i>Aspergillus</i>  |
| الجلمة العصبية المركزية   | التوكسوبلاسموزيز <i>Toxoplasmosis</i>                                 |
| الجلمة العصبية المركزية (التهاب سحايا)  | المكورات الخفية <i>Cryptococcus</i>                                   |
| الجلمة العصبية المركزية (اعتلال المادة البيضاء الدماغية متعدد البؤر المترافق) | فيروس JC  |
| الجلد، المخاطيات، العظم (الورام الوعائي العصوي (bacillary angiomatosis        | البارتونيلا <i>Bartonella spp.</i>                                    |



*Cryptococcus neoformans*



Septate Hyphae  
(*Aspergillus*)

## الأمراض المعرفة للإيدز :AIDS-Defining Diseases

الطلاؤة المشعرة هي حالة مترافقه مع فيروس إيبشتاين-بار (EBV) بسبب خمج الخلايا الشانكة. توجد بشكل لوبيات بيضاء على اللسان.

ساركوما كابوزي هي أشيع التتشوّات لدى مرضى الإيدز.



شكل 7-4. ساركوما كابوزي عند مريض إيدز

لمفومات لا هودجكين تمثل لأن تكون لمفومات بائية عالية الدرجة، لمفومات الجملة العصبية المركزية خارج العقدية تكون شائعة.

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

## مناعيات رفض الأعضاء المزروعة :Immunology of Transplant Rejection

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

- **الرفض فوق الحاد Hyperacute rejection** يحدث خلال دقائق إلى ساعات بسبب الأضداد المتشكلة مسبقاً في الأخذ. إجراء مقارنة تصالب المماوىات قد أزال تقريراً هذه المشكلة.
- **الرفض الحاد Acute rejection** يحدث في أول ستة أشهر ويمكن أن يكون خلوي (المماوىات 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 المصايب.

## الداء النشواني AMYLOIDOSIS

### المواضيع المطروقة:

- الإجابة عن الأسئلة المتعلقة بتركيب النشواني
  - شرح المعلومات المتعلقة بالأنمط الجهازية للنشواني
  - إيضاح وفهم الأنماط الموضعية للنشواني
- \*\*\*\*\*

### تركيب النشواني :Composition of Amyloid

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

- تحت الوحدات الجزيئية الفردية تشكل صفائح بينا منتشية. تشاهد مادة النشواني بتلوين الهيماتوكسيلين والإيوزين بشكل توضيعات خارج خلوية عديمة الشكل إيوزينية التلون. تتلون هذه التوضيعات بالأحمر بتلوين أحمر الكونغفو، وتعطي انعكاس أحضر تقاهي للنشواني إذا شوه تلوين أحمر الكونغفو تحت المجهر المستقطب.
- البروتين الليفي للنشواني يختلف من مرض لآخر. أيضاً يوجد في النشواني الأميلويد P المصلي (SAP) والغликوزامينوغликان (هيباران سلفات).

### الأنماط الجهازية للنشواني :Systemic Types of Amyloid

الداء النشواني البديهي **Primary amyloidosis** مادة النشواني فيه هي السلسلة الخفيفة من النشواني (AL)، حيث يصنع بروتينه الليفي من السلسل الخفيفة كابا أو لامبدا. الداء النشواني البديهي يمكن أن يشاهد في أمراض الخلايا المتصورية (النقيوم المتعدد، لمفومات الخلية البابائية، الخ) لكن معظم الحالات تحدث بشكل مستقل عن الأمراض الأخرى.

الداء النشواني الجهازي 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 والتشوّش. يمكن أن يشاهد الداء النشواني الجهازي الارتكاسي مع طيف واسع من الأمراض المزمنة، بما فيها التهاب المفاصل الرئيسي، الذئبة الحمامية الجهازية، التدرن، توسيع القصبات، ذات العظم والنقي، الداء المعوي الانهابي، والسرطان.

حمى البحر الأبيض المتوسط العائلية **Familial Mediterranean fever** وهي ذات النمط AA من النشواني مع بروتينات ليبيفية مولفه من النشواني المصلي A (SAA). هذا المرض الوراثي الجسدي المتاح 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 A $\beta$ 2M مع طلائع بروتين  $\beta$ 2-microglobulin. هذا الشكل من الداء النشواني يمكن أن يسبب متلازمة نفق الرسغ وأمراض مفصلية.

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

## الأنمط الموضعية للنشواني :Localized Types of Amyloid

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

الداء النشواني الجهازي/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 متماثلي الزيجية، وهذا يعتبر كخطير لمرض القلب.

الداء النشواني نموذج غدي صماوي **Endocrine Type amyloidosis** وهو يشاهد في سرطان الدرق اللي (طليعة 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 نفروزية و/أو قصور كلوي متعدد. الإصابة القلبية يمكن أن تسبب اعتلال عضلة قلبية حاصر واضطرابات توصيل. المظاهر السريرية الأخرى تتضمن ضخامة كبد وطحال وإصابة السبيل المعدني المعاوي، 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 أحضر تقاهي لتواءات الأميلويد تحت المجهر المستقطب. إنذار الداء النشواني الجهازي سيء. الداء النشواني من النمط AL يشخص بالرحلان الكهربائي والرحلان الكهربائي المناعي لبروتينات المصل والبول. تحليل **Proteomic** هو أداة تشخيصية أخرى.

## المواضيع المطروقة:

- معرفة الأمور المتعلقة بوبائيات التنشؤات
  - الإجابة عن الأسئلة المتعلقة بالعوامل المسرطنة
  - حل المشاكل المتعلقة بالمسرطنات
  - الإجابة عن الأسئلة المتعلقة بتشخيص السرطان
- \*\*\*\*\*

## تعريف :Definition

التنشؤ **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 حدث 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 الإيضااض المفاوي الحاد، خباتات الجملة العصبية المركزية، ورم الأرومة العصبية، ولمفوما لا هو دجك.

**المؤهبات 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 الأمريكيان الأفارقة الأصل منه في القوقازيين.

المؤهبات الوراثية يمكن أن تشاهد في العديد من السرطانات، وتشمل ورم الأرومة الشبكية العائلي، التنسؤات الغدية الصمامية المتعددة، وداء البولبيات الكولوني العائلي.

الأمراض ما قبل التنسؤة المكتسبة تؤثر أيضاً في حدوث السرطان، الأمثلة تتضمن سوء تصنع عنق الرحم (ينصف بتعديلات في حجم وشكل الخلية)، فرط تصنع بطانة الرحم، التتشمع، الداء المعيوي الالتهابي، والتهاب المعدة الضموري المزمن.

## العوامل المسرطنة :Carcinogenic Agents

**المسرطنات الكيميائية Chemical carcinogens**. التسرطن هو آلية متعددة الخطوات تشمل سلسلة متالية من البادئات (طفرات) تتبع بالتحريض (النكاير). 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 الهاامة سريرياً** هي متعددة، وتشمل النيتروز أمينات (سرطان المعدة)، تدخين السجائر (خباثات متعددة)، الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات (سرطان القصبات)، الأسيبستوز (سرطان القصبات، الميزوتيلوما)، الكروموم والنikel (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 المؤلكلة (الابيضاض، اللمفوما، سرطانات أخرى)، البنزين (الابيضاض)، والنثالامين (سرطان المثانة). المسرطنات الكامنة تتحرى 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 البيريميدين مزدوجة الصيغة الجزيئية في الـ DNA، مؤدية إلى أخطاء في الانتساح وطفرات في الجينات المحرضة الورمية والجينات المبنية للأورام، وهكذا تزيد من خطر سرطانات الجلد. جفاف الجلد المصطبغ هو وراثة جسدية متتحية لعيب في إصلاح الـ DNA، حيث تتشكل فيها مركبات البيريميدين مزدوجة الصيغة الجزيئية بسبب أشعة الشمس فوق البنفسجية B ولا يمكن إصلاحها، هذا العيب يؤهّب لسرطان الجلد. الأشعة المؤينة تتضمن أشعة X وأشعة غاما، جزيئات ألفا وبيتا، البروتونات، والفترونات. الخلايا في طور الانقسام أو في المرحلة G2 من الدورة الخلوية تكون أكثر حساسية للأشعة. التشعيع يسبب تأثير متصالب وتحطم سلاسل في الحموض النووي. الناجين من انفجار القنبلة الذرية عانوا من زيادة في حدوث الابيضاضات، سرطان الدرق، والسرطانات الأخرى. عمال الاليورانيوم لديهم زيادة في سرطان الرئة، وذلك بسبب استنشاق الرادون الفعال شعاعياً، والذي هو ناتج سيء لليورانيوم.

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

## الفيروسات المحرضة الورمية **Oncogenic viruses**

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

فيروسات الـ **DNA** المحرضة الورمية تتضمن التالي:

- فيروس التهاب الكبد B (سرطان الخلية الكبدية)
- فيروس إيبشتاين بار ( EBV )، والمتورط في لمفوما بوركيت، لمفومات الخلية البابية عند المرضى مضعفي المناعة، سرطان البلغوم الأنفي
- الفيروس الحليمي البشري (HPV)، والذي يسبب حليمومات شائكة سليمة (ثآليل - اللقوم المؤنف) والعديد من السرطانات (عنق الرحم، الفرج، المهبل، القصيبي، والشرج)
- فيروس الحلاً المترافق مع ساركوما كابوزي (HHV8) والذي يسبب ساركوما كابوزي

فقدان التنظيم المناعي **Loss of immune regulation**. الرقابة المناعية تخرق 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 المفومات الخبيثة.

## تكون السرطان **Carcinogenesis**

إن تكون السرطان **Carcinogenesis** هي عملية متعددة الخطوات، ويبعد أن تطور كل السرطانات البشرية يتطلب تراكم تبدلات جينية متعددة. هذه التبدلات يمكن أن تشمل إما طفرات الخط الإنثاشي 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 المحرضة للنمو (طلائع المحرضات الورمية)، تثبيط نمو الجينات المثبتة للورم، أو الجينات المنظمة للموت الخلوي المبرمج وشيكوثة الخلية.

تفعيل نمو الجينات المحرضة الورمية **Activation of growth promoting oncogenes**. إن طلائع المحرضات الورمية هي جينات خلوية طبيعية مسؤولة عن النمو والتمايز الخلوي. المحرضات الورمية هي مشتقة من طلائع المحرضات الورمية عبر إما تغير في تسلسل الجينة، مما ينتج عنه ناتج جيني جديد (بروتين محرض ورمي **Oncoprotein**، أو عبر فقدان تنظيم الجينة مما ينتج عنه فرط تعبير لنتاج الجينة الطبيعي. تتضمن آليات تفعيل الجينات المحرضة الورمية الطفرات النقاطية، تبادل مواضع الصيغيات، تضخيم الجينة، وطفرات الإدخال ضمن الجينة. الجينات المحرضة الورمية المفعولة ينقصها التحكم المنظم وتبدي فرط تعبير، مما ينتج عنه تكاثر خلوي غير منظم.

جدول 9-1. الجينات المحرضة الورمية الهامة سريرياً

| آلية التفعيل            | ناتج الجينة  | الورم   | الجينات المحرضة الورمية |
|-------------------------|--|---|-------------------------|
| فرط تعبير               | عوامل النمو<br>عامل نمو صانعات الليف   | سرطان المعدة، الثدي، المثانة،<br>وساركوما كابوزي  | FGF3 & FGF4             |
| فرط تعبير               | عامل النمو المشتق من<br>الصفائح الدموية  | ورم الخلايا النجمية<br>Astrocytoma  | PDGFRA                  |
| فرط تعبير               | مستقبلات عامل النمو<br>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<br>العصبي الدبقي   | متلازمة الأورام الغدية الصماء<br>المتعددة MEN نوع 2A و 2B،<br>سرطان الدرق العائلي (اللبي) | RET                     |
| تبادل مواضع<br>t(9;22)  | البروتينات الناقلة للإشارة<br>بروتين التحام bcr-abl مع<br>فعالية التيروزين كيناز | CML<br>والابيضاض الملفاوي الحاد<br>ALL  | ABL                     |
| طفرة نقطية              | البروتين الرابط لـ GTP   | الرئة، البنكرياس، والقولون  | KRAS                    |
| تبادل مواضع<br>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<br>Neuroblastoma  | MYCN                    |
| تبادل مواضع<br>t(11;14) | البروتينات المنظمة للدورة<br>الخلوية<br>بروتين السيكلين D                        | لمفوما الخلية الوشاحية<br>Mantle cell lymphoma  | CCND1                   |
| تضخيم                   | الكيناز المعتمد على<br>السيكلين  | الميلانوما، الورم الأروماني الدبقي<br>متعدد الأشكال GBM                                   | CDK4                    |

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

○ **Knudson's two hit hypothesis** يقول أنه يجب أن يكون هناك على الأقل جينتان مثبستان 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 الأروماني الشبكي العائلي (و فيه طفرة الخط الإنتاشي لـ RB1 على الصبغي 13 تكون مترافق مع نسبة عالية للورم الأروماني الشبكي والساركوما العظمية) ومتلازمة لي-فروماني (و فيها طفرة الخط الإنتاشي لـ TP53 على الصبغي 17 تكون مترافق مع نسبة عالية لعدة أنماط من الأورام).

## جدول 9-2. الجينات المثبتة الورمية الهاامة سريرياً

| الأورام                                    | الجينة | الصبغي   |
|--|--------|----------|
| داء فون هيبيل 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  |
| البولبيات 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 بمتغيرات في تنظيم الموت الخلوي المبرمج يحدث في اللمفومات الجراثيمية والتي تملك تبادل مواضع صبغي (14; t). بشكل طبيعي، الـ Bcl-2 يمنع الموت الخلوي المبرمج. في اللمفومات الجراثيمية ذات تبادل الموضع هذا، الـ Bcl-2 المنظم للموت الخلوي المبرمج يكون مفرط التعبير، لأن تبادل الموضع يربط جينة الغلوبولين المناعي ثقيل السلسلة على الصبغي 14 (والتي تتحول بسهولة في اللمفويات البالائية) بجينة الـ BCL2 على الصبغي 18، وهذا يقود إلى وضع تقشل فيه اللمفويات بالموت كما هو متوقع وبدلاً من ذلك تنتج ورم.

**التضاعف غير المحدود** **Limitless replication** هو ممكّن بسبب زيادة استجابة التيلوميراز للمحرضات، وذلك كأحد الأسباب.

التكوين الوعائي المدعوم **Sustained angiogenesis** هو ممكّن بسبب تفعيل طريق إشارة الـ *Notch* وذلك كأحد الأساليب.

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

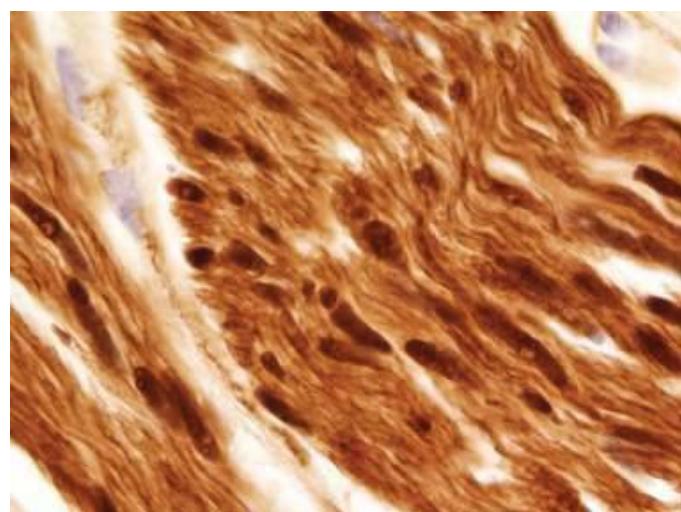
## تشخيص السرطان :Diagnosis of Cancer

جدول 9-3. المظاهر العامة للتشوّفات السليمة مقابل التشوّفات الخبيثة

| الخبيثة  | السليمة   |         |
|--|---|---------|
| كبيرة الحجم<br>نمو سريع<br>نخر ونزف تشاهد بشكل شائع<br>سيئة التحدد   | حجم صغير<br>نمو بطيء<br>محفظة أو محدودة جيداً   | عيانياً |
| تنوع من جيدة إلى سيئة التمايز (كشممية)<br>الخلايا الورمية متعددة الشكل والحجم (تنوع أشكال)<br>زيادة النسبة النسوية الهيوبولية<br>فرط كروماتين النوى ونوويات واضحة<br>فعالية انقسامية عالية مع أشكال انقسامية شاذة<br>نموذج نمو غازي<br>لها ميل للاتصال | نمو متواضع ذو حافة جيدة التحدد<br>تميل لأن تكون جيدة التمايز<br>تشابه جزء النسيج الطبيعي الذي نشأت منه<br>غير غازية ولا تنتقل أبداً | مجهرياً |

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

- **الكيمياء النسيجية المنشائية Immunohistochemistry** يمكن أن تكون مساعدة في إثبات منشأ النسيج في الأورام الانتقالية أو الأورام سيئة التمايز. تستخدم التقنيات أضداد وحيدة التسلية والتي تكون نوعية لمكون خلوي معين محدد. من بين الأضداد المتعددة المفيدة سريرياً ما يلي:
  - كل الواسمات الورمية المصليّة
  - الثيروغلوبولين (سرطان الدرق)
  - الـ S100 (الميلانوما والأورام العصبية)
  - الأكتين (العضلات الملساء والهيكلية)
  - واسمات الـ CD (المغفومات/الابيضاضات)
  - مستقبلات الأستروجين (سرطان الثدي)
  - الليففات 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، وكيتات الـ PCR/DNA.

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

| الخبيط المتوسط                           | تعبير النسيج الطبيعي   | الورم  |
|--|--|--|
| الكيراتين Keratin                        | كل الخلايا الظهارية  | الكارسينومات   |
| الفيهانتين Vimentin                      | الخلايا الميزانشيمية   | الساركومات   |
| الديزمين Desmin                          | الخلايا العضلية  | الورم العضلي الأملس السليم في الرحم<br>الساركوما العضلية المخططة |
| الليفlets العصبية Neurofilament          | عصيوبنات الجملة العصبية المركزية<br>والجملة العصبية المحيطية | ورم القواط<br>ورم الأرورمة العصبية                               |
| البروتين الحامضي<br>الليفي الدبقي (GFAP) | الخلايا الدبقية  | أورام الخلايا النجمية<br>أورام البطانة العصبية                   |

**ملاحظة:** معظم النتشؤات (90%) تنشأ من الظهارة (الخبيثة منها تدعى كارسينوما)، والباقي تنشأ من الخلايا الميزانشيمية (الخبيثة منها تدعى ساركوما).

**الواسمات الورمية المصلية Serum tumor markers.** إن الواسمات الورمية عادة هي مكونات خلوية طبيعية والتي ترداد في النتشؤات لكن يمكن أيضاً أن ترتفع في حالات غير نتشؤية. الواسمات الورمية المصلية (مثلاً المستضد النوعي للبروستات PSA) تستخد لتحرى عن السرطان، مراقبة فعالية العلاج، والتحرى عن نكبات السرطانات.

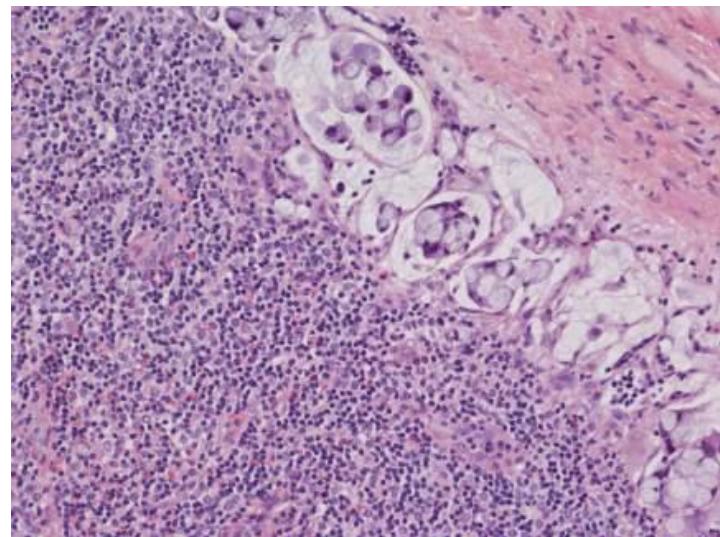
- **الواسمات الورمية المفيدة سريرياً Clinically useful tumor markers** تتضمن ألفا-فيتوبروتئين (AFP)، يستعمل لأورام الكبد البدئية، أورام الخلية الإنتانية في الخصية عدا السيمينوما، موجة الغدد التناسلية المشيمية البشرية بيتا (hCG)، تستعمل لأورام الطبقة المغذية، الكوريوكارسينوما، الكالسيتونين (يستعمل لسرطانات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

**الدرجة والمرحلة Grading and staging.** إن درجة الورم هي تقييم نسيجي لخبيثة 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 النقال.

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 نسائل أكثر خباثة مع الزمن بسبب أفضلية النمو الانتقائي) وبعدم الاستقرار الجيني (الخلايا الخبيثة تكون مؤهبة أكثر لأن تتطور وتراكم عيوب جينية إضافية).

**النقاتل Metastasis.** إن الانتشار المفاوي هو الطريق البديهي 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 الحبوب الكبدية)، الكارسينوما الجراحية للدراق، والكوريوكارسينوما (بسبب ميلها لطلب الأوعية). الانزراع ضمن أجوف الجسم وسطوحة يحدث في كارسينوما المبيض. الانتقال بواسطة التدخلات الميكانيكية (مثل الشق الجراحي، مسار الإبرة) يمكن أن يحدث ولكنه نادر نسبياً.