

نظائر البروتين Paraproteinemias

يشير مصطلح اعتلال غاما gammopathy إلى زيادة إنتاج واحد أو أكثر من الغلوبولينات المناعية. قد يكون عديد النسائل كما في الالتهاب الحاد أو المزمن مثل: الإبتان، الساركويد، أمراض المناعة الذاتية، وبعض الخباثات. أو تكون الزيادة وحيدة النسيلة أي ارتفاع في نوع وحيد من الغلوبولين المناعي مع مستويات طبيعية أو منخفضة لأنواع الأخرى من الغلوبولينات المناعية. هذه البروتينات وحيدة النسيلة (تسمى كذلك البروتين M، نظير البروتين، اعتلال غاما وحيد النسيلة) تشاهد في الورم النقوي، اللفوما والداء النشواني. كذلك يمكن أن تشاهد في أمراض النسيج الضام مثل الداء الرثياني والآلام العضلية الرثوية، وفي الإبتانات مثل فيروس نقص المناعة الإنساني HIV، وفي الأورام الصلبة. كذلك قد يشاهد بدون مرض مستبطن. يتم الكشف عن اعتلال غاما بواسطة الرحلان الكهربائي المناعي على المصل.

اعتلال غاما وحيد النسيلة غير مؤكد الأهمية

monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS)

يدعى كذلك اعتلال غاما وحيد النسيلة السليم. يوجد نظير البروتين في الدم بدون أي مظاهر للورم النقوي أو داء والدنشتروم أو اللفوما أو الأمراض ذات الصلة. يترافق اعتلال غاما وحيد النسيلة مع التقدم بالعمر حيث يشاهد عند 1% من السكان بعمر فوق 50 سنة ويصل إلى 5% بعمر فوق 80 سنة.

المظاهر السريرية والاستقصاءات:

عادة المرضى غير عرضيين، ويكشف نظير البروتين خلال فحص الدم لأسباب أخرى. تعداد الدم والفحوص الكيميائية الحيوية ضمن الطبيعي. يتواجد نظير البروتين بكميات صغيرة دون اضطراب بالمناعة ودون انحلال عظمية. قد تشاهد زيادة خلايا بلازمية بنقي العظم لكنها أقل من 10% من الخلايا المنواة.

الإنذار:

بالمتابعة لمدة 20 سنة سيتطور ربع الحالات إلى الورم النقوي أو الأمراض ذات الصلة (1% سنويا). المرضى بمستوى منخفض من نظير البروتين IgG بدون نقص بمستويات IgA, IgM مع مستويات طبيعية للسلاسل الخفيفة الحرة من غير المحتمل أن يحدث لديهم هذا التطور في أي وقت.

داء الغلوبولينات الكبيرة لوالدنشتروم

Waldenstrom Macroglobulinemia

هو لافوما منخفضة الدرجة بخلايا لمفوبلازمية تترافق مع نظير البروتين IgM الذي يسبب المظاهر السريرية لمتلازمة فرط اللزوجة. هو ورم نادر يحدث عند المسنين وأكثر شيوعا عند الذكور.

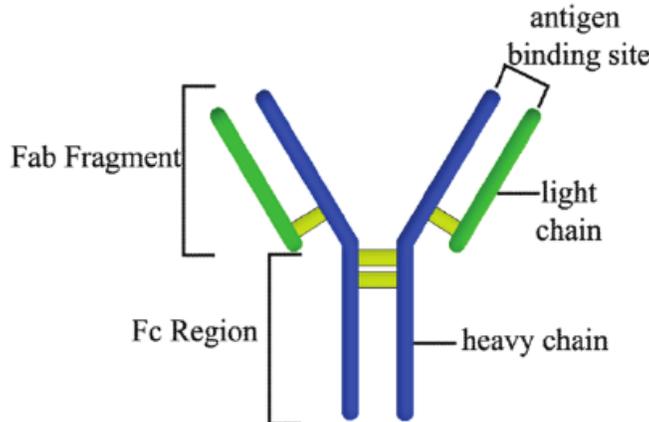
يراجع المرضى عادة بمظاهر فرط اللزوجة مثل: رعاف- كدمات- تخليط- تشوش رؤية. وقد يراجع المرضى بشكوى فقر دم- أعراض جهازية- ضخامة طحالية- ضخامة عقدية. تظهر فحوصات المرضى ارتفاع نظير البروتين IgM مع زيادة لزوجة البلازما. هناك مظهر مميز لنقي العظم حيث يشاهد ارتشاح بخلايا لمفاوية مع خلايا بدينة mast cells.

العلاج:

إذا أظهر المريض أعراض فرط اللزوجة وفقر الدم تجرى فصادة البلازما لإزالة IgM وجعل نقل الدم ممكنا. العلاج الكيماوي بالعوامل المؤلكلة مثل الكلورامبوسيل هي الأساس بالمعالجة وتضبط المرض في أكثر من 50% من الحالات. الفلودارين أكثر فعالية لكن تأثيراته الجانبية أكثر. الريتوكسيماب كذلك فعال. متوسط البقاء 5 سنوات.

الورم النقوي العديد Multiple Myeloma

تكاثر خبيث للخلايا البلازمية. تشتق الخلايا البلازمية من اللمفاويات البائية وتنتج الغلوبولينات المناعية (الشكل 1) التي تتشكل من السلاسل الثقيلة والخفيفة. الغلوبولينات المناعية الطبيعية عديدة النسيلة ما يعني سلاسل ثقيلة متنوعة وكل منها يمكن أن تكون من نمط كابا kappa أو لامدا lambda. في الورم النقوي تنتج الخلايا البلازمية نوعا واحدا من السلاسل الثقيلة والخفيفة أي بروتين وحيد النسيلة يعرف عادة بنظير البروتين. في بعض الحالات يتم إنتاج السلاسل الخفيفة فقط وتطرح في البول على شكل بروتين بنس جونز. تواتر النظائر المختلفة للبروتين وحيد النسيلة يظهر في الجدول 1.



الشكل 1- البنية الأساسية للغلوبولين المناعي

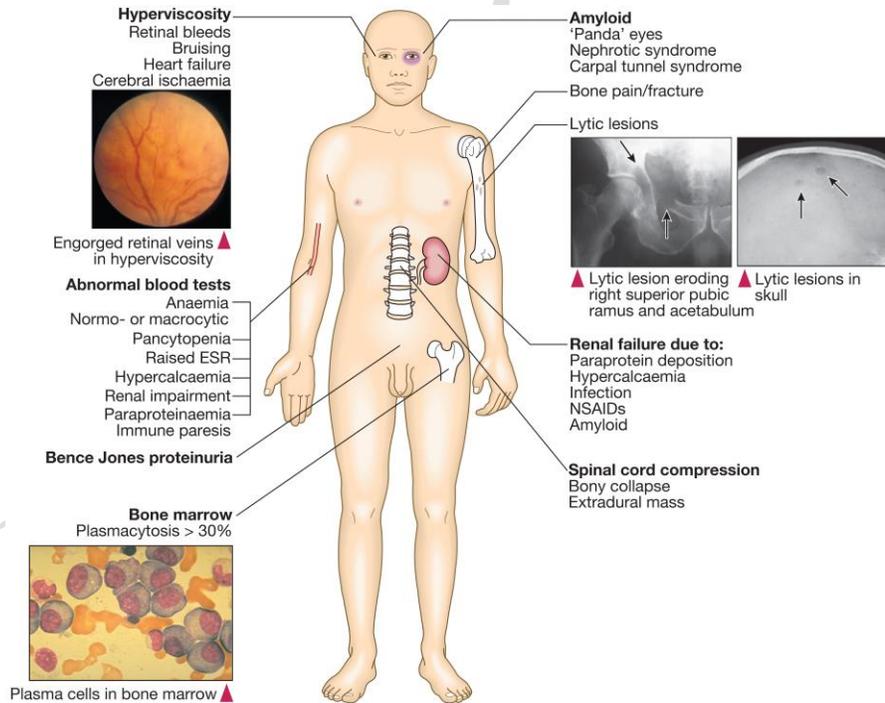
نسبة التواتر (%)	نمط البروتين (M) وحيد النسيلة
55	IgG
21	IgA
22	السلاسل الخفيفة فقط
2	أشكال أخرى (D، E، غير مفرز)

الجدول 1- تواتر نظائر البروتين في الورم النقوي العديدي

يوجد عدد قليل من الخلايا البلازمية الخبيثة في الدوران ويتواجد معظمها في نقي العظم. تنتج البلازميات الخبيثة سيتوكينات تحث كاسرات العظم وتؤدي لارتشاف العظم. تسبب الانحلالات العظمية الناجمة ألما عظمية وكسورا وفرط كالسيوم. يؤدي ارتشاح النقي لفقر دم ونقص شامل بعناصر الدم.

المظاهر السريرية والاستقصاءات:

معدل الحدوث 100.0000/4 حالة جديدة سنويا مع نسبة إصابة الذكور للإناث 2 : 1. متوسط العمر عند التشخيص 60-70 سنة وأكثر شيوعا لدى الكاريبيين من أصل أفريقي. المظاهر السريرية والمخبرية موصوفة بالشكل 2.



الشكل 2- المظاهر السريرية والمخبرية في الورم النقوي

يتطلب تشخيص الورم النقوي وجود اثنين من المعايير التالية:

- زيادة البلازمية الخبيثة بنقي العظم
- بروتين وحيد النسيلة بالمصل أو البول
- بؤر انحلالية عظمية

يجب إجراء بزل نقي العظم ورحلان بروتينات على المصل والبول مع مسح عظمي. الاستقصاءات الأخرى المطلوبة موجودة بالجدول 2.

المستوى الطبيعي للغلوبولينات المناعية يبعد الشك بالمرض. يؤدي ارتفاع نظائر البروتين لارتفاع ESR لكنه اختبار غير نوعي. فقط حوالي 5% من الذين لديهم ارتفاع مستمر بسرعة التثقل أعلى من 100 مم/سا 1 يشخص له ورم نقوي.

الاستقصاءات	البحث عن
صور شعاعية للمسح العظمي، فوسفاتاز قلوية ¹	بؤر انحلال عظمية و كسور
رنين مغناطيسي للعمود الفقري ²	انضغاط الحبل الشوكي
رحلان كهربائي لبروتينات الدم والبول	بروتين وحيد النسيلة بالمصل أو البول
رحلان كهربائي مناعي للدم والبول	نمط البروتين وحيد النسيلة
معايرة كمية للبروتين وحيد النسيلة	كمية البروتين وحيد النسيلة
معايرة الغلوبولينات المناعية بالمصل	درجة العوز المناعي
بزل نقي وخزعة عظم	الخلايا البلازمية في نقي العظم
تعداد دم كامل	درجة تثبيط النقي
بولة، كرياتينين، حمض البول، شوارد	الوظيفة الكلوية
كالسيوم الدم، الألبومين	فرط الكالسيوم
$\beta 2$ ميكروغلوبولين <5.5 مغ/ل، الألبومين >35 غ/ل	عوامل سوء الإنذار عند التشخيص
1 عند غياب الكسور العظمية تكون الفوسفاتاز القلوية وومضان العظام ضمن الطبيعي بالرغم من الانحلال العظمية 2 كل الفحوصات المذكورة في الجدول روتينية في الورم النقوي عدا الرنين المغناطيسي للعمود الفقري حيث يستطب إجراؤه بوجود استنطاب سريري	

الجدول 2- الاستقصاءات الأساسية في الورم النقوي العديدي

التدبير

عند المرضى اللاعرضيين وبغياب أذية الأعضاء الانتهازية (الكليتان، نقي العظم أو العظام) لا توجد حاجة للعلاج.

في الحالات التي تحتاج لعلاج:

العلاج الداعم الفوري:

- إعطاء السوائل بكميات كبيرة لمعالجة القصور الكلوي وفرط الكالسيوم
- مسكنات لتسكين الألم العظمي
- بيوسفونات في فرط الكالسيوم ولتأخير التأثيرات الأخرى على الهيكل العظمي

- ألبورينول للوقاية من اعتلال الكلية بحمض البول
- فصل البلازما عند الضرورة بحالات فرط اللزوجة

العلاج الكيماوي مع أو بدون زرع الخلايا الجذعية Chemotherapy with or without HSCT

تحسن علاج الورم النقوي بإضافة العوامل الحديثة مثل التاليدومايد في البدء وحاليا مثبت البورتيازوم بورتيزوميب (bortizomib) للخط العلاجي الأول. أدت مشاركة التاليدومايد عند كبار السن مع العامل المؤكل (ملفالن) والبردنيزولون لزيادة متوسط البقيا الكلية لأكثر من 4 سنوات. للتاليدومايد تأثيرات مثبطة لنمو الأوعية (anti-angiogenic effects) في للورم وتأثيرات معدلة مناعية (immunomodulatory effects). يمكن أن يسبب النعاس، الإمساك، اعتلال الأعصاب المحيطية والخثار. يجب على النساء في سن النشاط التناسلي تناول مانعات الحمل لأن التاليدومايد مشوه للأجنة. يعطى العلاج حتى توقف مستويات نظير البروتين عن الهبوط وهذا ما يدعى "مرحلة الهضبة plateau phase" ويمكن أن يستمر العلاج لأسابيع أو سنوات. في المرضى الأصغر سنا وبحالة عامة جيدة يتضمن العلاج القياسي standard علاج الخط الأول الكيماوي حتى الوصول للاستجابة العظمى ثم زرع الخلايا الجذعية الذاتي وقد أدى هذا لتحسين نوعية الحياة وأطال البقيا من 24 إلى 54 شهرا لكنه لم يؤد لشفاء الورم النقوي. ما يزال زرع النقي الخيفي والزرع مخفف الشدة reduced-intensity بعد الزرع الذاتي قيد التقييم. ند تطور الورم النقوي يعطى العلاج لإعادة إحداث "مرحلة الهضبة". البروتوكول المتبع حاليا هو البورتيزوميب ثم الليناليدومايد إذا كان هناك تطور progression لاحق للمرض.

العلاج الشعاعي Radiotherapy

فعال في علاج الألم العظمي الموضع غير المستجيب على المسكنات البسيطة وفي الكسور المرضية. وهو مفيد في العلاج الإسعافي لانضغاط الحبل الشوكي الناجم عن الورم النقوي خارج الأم الجافية.

البيفسفونات Bisphosphonate

ينقص العلاج المديد بالبيفسفونات من الألم العظمي والإصابات العظمية. تحمي هذه الأدوية العظم وقد تسبب الموت الخلوي المبرمج للبلازميات الخبيثة. هناك دليل على أن إعطاء زولودرونيت zoledronate ورديا بالمشاركة مع علاج الورم النقوي يحسن من البقيا عما هو عليه بالإعطاء الفموي للبيفسفونات. يترافق الاستعمال المديد مع تنخر عظم الفك لذلك ينصح بمراجعة طبيب الأسنان بانتظام.

الإنذار:

يحدد نظام التصنيف المرحلي العالمي (ISS) international staging system (الجدول 3) عوامل الإنذار السيئ والتي تتضمن ارتفاع بيتا 2 ميكروغلوبولين $\beta 2$ microglobulin وانخفاض الألبومين عند التشخيص (ISS المرحلة III متوسط البقيا 29 شهرا). الألبومين الطبيعي و بيتا 2 ميكروغلوبولين الطبيعية (ISS المرحلة II متوسط البقيا 62 شهرا).
أدى زرع الخلايا الجذعية الذاتي وتطور العلاج الدوائي إلى زيادة البقيا حيث يعيش الآن أكثر من ثلث المرضى لمدة 5 سنوات بالمقارنة مع ربع المرضى فقط قبل 10 سنوات.
من المتوقع أن تتحسن النتائج مع الأدوية والمشاركات العلاجية الحديثة.

المرحلة	B2- Microglobuline	Albumin	متوسط البقيا الكلية (شهر)
I	$3.5 > \text{مغ/ل}$	$3.5 \leq \text{غ/دل}$	62
II	ليست المرحلة I ولا II		44
III	$5.5 \leq \text{مغ/ل}$		29

الجدول 3- نظام التصنيف المرحلي العالمي للورم النقوي