

العنوان:	دراسة الصبغيات وأهميتها في أمراض الدم
المصدر:	مجلة جامعة تشرين للدراسات والبحوث العلمية
الناشر:	جامعة تشرين
المؤلف الرئيسي:	أبو تراب، محمد خير
المجلد/العدد:	مج 9, ع 1,2
محكمة:	نعم
التاريخ الميلادي:	1987
الشهر:	أيلول - محرم
الصفحات:	91 - 95
رقم MD:	328789
نوع المحتوى:	بحوث ومقالات
قواعد المعلومات:	IslamicInfo, HumanIndex, EduSearch, EcoLink
مواضيع:	التشوهات الخلقية ، أمراض الدم ، الصبغات ، أمراض فقر الدم ، الأمراض الوراثية ، التشخيص
رابط:	http://search.mandumah.com/Record/328789

دراسة الصبغيات وأهميتها في امراض الدم

د . محمد خير أبو تراب

أستاذ مساعد في كلية الطب
جامعة تشرين

تبين دراسة الكاريوتيب *Caryotype* وجود تشوهات صبغية مختلفة تتنوع من مرض لآخر . وقد يكون كشف وجود التشوه الصبغي عاملا حاسما ومؤكدا للتشخيص كما في بعض حالات ابيضاض الدم النقوي المزمن التي لا تزداد فيها الكريات البيض في الدم كثيرا . او في حالة ابيضاض الدم النقوي الحاد من نوع سليفة النقوية . وقد يكون كشفها عاملا يجعلنا نتوقع كيف سيتطور المرض وانقلبه الى حالة حادة ، او بالعكس امكانية حدوث التحسن ، كما في فقر الدم المعند او في احمرار الدم البدئي .

التغيرات الصبغية المكتشفة والمتعلقة بأمراض الدم المختلفة :

١ - في فقر الدم الخبيث : *Anemie perniciouse*

نجد تطاول وتكسر الصبغيات . وهذا يعتبر ترجمة مورفولوجية لاضطراب الـ AND حيث تكون الايتروبلاست على صورة ميغالوبلاست . وعدم تزامن في النضج بين النواة والهيوبي . فالنواة مازالت فتية بينما الهيوبي تكون ولوعة بالالوان الحمضة . اي محملة بالحضاب . وكثيرا مانشاهد تغيرات مورفولوجية اخرى كالانقسامات الشاذة ، وتجزؤ النواة مع اجسام جولي *Jolly* .

٢ - فقر الدم المعند المكتسب بالارومات الخديدية المجهول السبب *ARSAI* :

قد نجد نقص او زيادة الصبغيات خاصة المجموعة الصبغية ، وعلى الاخص الصبغي الثامن . كما ان فقد اجزاء من الصبغي *Deletions* ممكنة الحدوث ، خاصة فيما يتعلق بالذراع الطويل

للصبغي الخامس : *5Q-* وكذلك الصبغي *20Q-*

٣ - فقر الدم المعند مع زيادة الميلوبلاست : *Anemias refractaires avec excès myéloblastes*

يكون الكاريوتيب غير طبيعي في $\frac{1}{3}$ الحالات تقريبا . وتبدو التشوهات كثيرة الحدوث اذا استخدمت طريقة الشرائط *bandes* . حيث نشاهد خاصة فقدان اجزاء من الذراع الطويل للصبغيات

: *5Q-7Q-,20Q-* ٧ - ٢٠

وحدوث نقص الصبغيات *aneuploidies* بفقد الصبغي الخامس والسابع او زيادة الصبغيات *hyperdiploides* وخاصة ثلث

الصبغي ٨ او ٢١

وقد تبين ان الكاريوتيب الشاذ يشاهد في ٥٠ - ٦٠٪ من الاشكال المجهولة السبب *idiopathiques* وفي ٩٤٪ من الاشكال الثانوية .

ومن الجدير ان نلاحظ ان هذه التشوهات هي نفسها المشاهدة في ابيضاض الحاد النقوي وخاصة تلك الناتجة عن المعالجة الكيماوية او الاشعة . او التي تحدث لدى اشخاص معرضين لمنتجات كيماوية مسرطنة كحالات الشحوم ، ومبيدات الحشرات ، والمنتجات المشتقة من البترول . اذا كررنا اجراء الكاريوتيب يمكن ان نلاحظ تغيرات آخذة بالتطور كظهور تشوه جديد او زيادة عدد الانقسامات الشاذة ، وهي مظاهر تجعلنا نحشى قرب حدوث ابيضاض الحاد ، ويمكن بالعكس ان نجد اختفاء التشوهات .

٤ - بيلة الحضاب الاشتدادية الليلية : *Hemoglobinurie paroxystique nocturne*

ان دراسة كاريوتيب الخلايا شبه النقوية قد درست بصورة قليلة . فقد وجد ضياع صبغي من المجموعة C او E او وجود صبغي اضافي من المجموعة C او G او ضياع الصبغي وقد تبين من دراسة كاريوتيب اللنفويات وجود *aneuploidie* مع *Hypo ploidie* غالبا في المجموعة C .

٥ - ابيضاضات الدم الحادة : *Leuxemies aigues*

وصف العديد من التشوهات الصبغية في ابيضاض الحاد اللنفوي او النقوي . كما ان بعض هذه التشوهات كثير الحدوث بشكل خاص في فئة من فئات ابيضاض الحاد ، كتغير وضع

اجزاء من الصبغيات Translocation في ابيضاض الدم الحاد بسليقة النقوية .

وفي دراسات حديثة تقوم على مقارنة الانقسامات بتقنيات وكاربتوبية : تحاول هذه الدراسات ان تحدد السلالات الخلوية المصابة بالسرورة الابيضاضية في ابيضاض الدم الحاد النقوي ، وفي نوع معين من ابيضاض الدم النقوي الحاد M2 : فقد وجد انتقال جزء من الصبغي في الخلايا المحبة الابيضاضية ويبدو ذلك مفقودا في سلالة مصورات الحمر .

ففي بعض حالات M2 وجد تغير موضع جزء من الصبغي (t8-21) وعندئذ نجد ان البلاست اكبر من ارومة النقوية العادية ونشاهد منطقة غولجي بوضوح ، وتكون عصيات Auer عديدة وكبيرة الحجم ، ومشاهدة ايضا في كل السلالة حتى متعددة النواة .

وفي ابيضاض الدم الحاد بوحيدات النوى M5 نجد فقد جزء من الذراع الطويل الصبغي ١١ : -11Q .

وفي ابيضاض الدم الحاد اللنفاوي الحاد نوع بوركت L3 : نجد تشوها نوعيا هو (t8-14) وهناك علاقة صميمية ، حيث لا يوجد عمليا خطأ ، فعندما نشخص خلويا وجود L3 فان الكاربتوب س يكون حتما t8.14 .

ان دراسة الكاربتوب بشكل منهجي في ابيضاضات الدم الحادة اللنفاوية ابدى في نسبة مهمة من الحالات لدي الكهل ، وجود الصبغي فيلادلفيا ph1 ان مدلول هذه المشاهدة مازال قيد المناقشة ، ومن الجدير بالملاحظة ان عددا معينا من هذه الابيضاضات اللنفاوية الحادة ، بعد المعالجة ، قد تطورت الى مرحلة مزمنة من نموذج ابيضاض نقوي مزمن .

ان التشوهات الصبغية بشكل عام موجودة فقط في جزء من الخلايا وتختفي هذه التشوهات في مرحلة الهجوم التام من المرض .

يشاهد نقص الصبغيات Hypoploidy في ٣٠٪ من الابيضاضات النقوية الحادة ، ولا يمكن اعتبارها نوعية . كما أن بعض التشوهات تسمح بمعرفة هوية الخلية : فتغير الموضع 15 - 17 Translocation : (t (15Q⁺ , 17Q)) مقتصر في حدوثه على الابيضاض الحاد بسليقة النقوية M3 .

— كما ان تغيير الموضع 21 - 8 الموجود اثناء بعض الابيضاضات الحادة ، يترافق غالبا مع ضياع الصبغي X لدى المرأة والصبغي Y لدى الرجل .

ان التشوهات الصبغية تبدو كثيرة بشكل خاص خلال الابيضاضات الحادة النقوية الحديثة بالعلاج الكيماوي أو الشعاعي أو بالعلاجين معاً ، وفي الحالات ما قبل الابيضاضية ، وهي على الاغلب عبارة عن فقد جزء من الصبغي الخامس ، أو السابع أو كليهما ..

• وقد وجد الصبغي فيلادلفيا أو مشابهاه في نسبة ضعيفة من ابيضاضات الدم الحادة النقوية وخاصة ابيضاضات الدم الحادة اللنفاوية . وهذا ما يطرح مشكلة تصنيفية . في تمييز ابيضاض حاد من تحول حاد دفعة واحدة لابيضاض نقوي مزمن .

يعود الكاربتوب طبيعياً لدى المرضى في مرحلة الهجوم التام من الابيضاضات الحادة اللنفاوية مع صبغي فيلادلفيا —

وبشكل عام يبدو انذار الابيضاضات الحادة النقوية أكثر سوءاً عند وجود شذوذ في الكاربتوب .

ان زيادة عدد الصبغيات Hyper plodies هي عنصر هام في الابيضاضات اللنفاوية الحادة عند الاطفال .

٦ — الابيضاض النقوي المزمن : Leucemie myeloide chronique

يوجد الصبغي فيلادلفيا في ٩٥٪ من الحالات النموذجية . ويسمح فحص النقي مباشرة أو بعد الزرع بدراسة التشوه في افضل الشروط . ومن الممكن كشف وجود الصبغي فيلادلفيا في خلايا الدم بعد زرع ٢٤ — ٤٨ ساعة ، بشرط أن يوجد الدم عدد كاف من الخلايا نقوية قادرة على الانقسام . هذه العناصر النقوية هي فقط التي تنقسم اذا أجري الزرع دون اضافة الفيتيما غلوتين PHA .

أما بوجود هذه المادة فإننا نجد بجانب الخلايا بمرحلة الدور الثاني من الانقسام والحاوية على صبغي فيلادلفيا ، نجد خلايا طبيعية هي الخلايا اللنفاوية T المحرّضة .

ان اكتشاف الصبغي فيلادلفيا (وهو عبارة عن تغير موضع جزء من الصبغي ٩ نحو الصبغي ٢٢) يعتبر العنصر الوحيد الذي يسمح بوضع تشخيص مؤكد أمام حالة زيادة عدد الكريات البيض بمقدار ١٢٠٠٠ وحتى أقل ، مع زيادة عديدات النوي واحياناً دون وجود عناصر فنية نقوية بالدم myélemie .

الاشكال الصبغية للابيضاض النقوي المزمن :

١ — الحالات التي تترافق بوجود الصبغي فيلادلفيا :

Ph1 +

— الفسيفساء النقوي *mosaiques myeloides* .

نجد لدى بعض المرضى ، منذ البدء ، أو بعد علاج عادي عدداً جيداً من خلايا Ph⁻ غير محتوية على الصبغي فيلادلفيا . وليس من المؤكد ان يكون ذلك علامة ذات انذار حسن ، وذلك خلافاً لبعض الآراء .

وفي حالات اخرى فان العلاجات الهجومية *agressives* هي التي تسمح بملاحظة انخفاض نسبة الخلايا Ph1 وحتى اختفائها أحياناً .

— الانواع الشكلية للصبغي فيلادلفيا :

تجد صبغي فيلادلفيا (غير نموذجي) في ٥ ٪ من الحالات تقريباً .

يمكن أن ينتج ذلك :

١ — عن فقد منزحل لجزء من الصبغي ٢٢ .

٢ — ونادراً عن توضع مختلف لنقاط الانكسار على التاسع وال ٢٢ مما يؤدي أحياناً الى صبغي Ph1 طويل قد يصعب التعرف عليه حتى بطرق الشرائط *bandes* .

٣ — انتقال مواضع أجزاء صبغية بين ال ٢٢ وأي صبغي آخر غير التاسع (ما عدا الأول وال Y) . أو تغير مواضع معقدة تصيب بالإضافة ال ٢٢ وغالباً التاسع ، صبغياً أو أكثر (كل الصبغيات عدا ال ١٦ وال ١٨ وال Y) .

ويمكن ان يكون الصبغي فيلادلفيا مقنعاً في بعض الحالات .

ولا يعتقد ان هذه الاشكالات الصبغية تأثير على الانذار . كما لا يبدو مؤكداً مدلولية ثلاث حالات دون Ph1 ولكن مع انتقال جزء من الصبغي ٣ الى الذراع الطويل للصبغي ٩ لدى مريضين ، وانتقال جزء من الصبغي ١١ الى ٩Ω⁺ .

ان تقنيات اظهار أشربة الصبغيات ذات التحليل العالي والتجهين الموضعي للمسابر المشعة للموروثات *c-abl* و *sis-* ، المطبقة حتى الآن على عدد قليل من الحالات ، يمكن أن تبرهن بشكل جيد ان ال ٩ وال ٢٢ مصابين دوماً في حالات الانتقال لأجزاء صبغية بين صبغيين حتى ولو كان الامر يبدو أن صبغياً آخر غير ال ٩ هو المصاب .

التشوهات الاضافية :

يمكن أن تصادف في الطور المزمن أو المزمّن ظاهرياً .

ان فقدات ال Y في المستعمرة *Ph1+* قد يكون نسبياً ذا

انذار جيد، ولكن ليس له في كل الأحوال قيمة سيئة.

وهنالك تشوهات أخرى ليس لها مدلول سيء : وهي Ph1

مضاعف، تثبت الصبغي الثامن .

وبالعكس فان وجود iso 79 لبعض تغيرات الموضع (t)

الاضافية يجب أن تجعلنا نحذر حدوث تطور سريع .

وقد اقترحت المتابعة المنتظمة لكاريوتيب النقي للمرضى من

أجل إمكانية تطبيق معالجة كالتى تعطى في التحولات الحادة قبل

اي تبديل سريري أو خلوي .

الأشكال Ph- :

ان الحالات ذات المظهر العادي حيث لا نجد الصبغي Ph1

هي نادرة .

ويجب قبل التأكيد من غياب ال Ph1 فحص عدد كامل

من الانقسامات وتقنيات الأشربة بصورة جيدة، مع إعادة فحص

المرضى . لانه بيده ال Ph1 يمكن ان يظهر بصورة ثانوية . ويمكن

بالعكس ان نناقش كثير مكانة الحالات *Ph1-* ، الا نموذجية،

الكثيرة الحدوث والتي لها عدد مختلف من الصفات التالية : فرط

الكريات البيض الدموية المعتدلة، أو عدم وجود فرط الكريات

البيض بالرغم من فرط تصنع النقي الهام، مع وجود بكمية قليلة

الخلايا نقوية بالدم *myelemie*، ووجود بلاست مرتفعة بالدم أو

النقي أو كليهما، مع نقص صفيحات واضح، ونقص مصورات

الحمر، وتليف نقوي .

تطور هذه الحالات بسرعة نحو تناذر ابيضاضى حاد .

وبالفعل فان الحد غير واضح بين الابيضاضات الحادة النقوية وبعض

المظاهر التي يصنفها المؤلفون ضمن الأبيضاض النقوي المزمن .

وقد يكون من الصعب ان نحدد موضع بعض الحالات الأخرى

ضمن الابيضاضات او مع تضخمات الطحال النقوية . ففي حالات

ال *Ph1-* أمكن مشاهدة تشوهات صبغية مختلفة لدى بعض

المرضى .

٧ — الأبيضاض النقوي وحيد النواة المزمن :

Leucemie myelomonocytaire Chronique

ان دراسة الكاريوتيب لاتيدي عادة اي تشوه . ولم يشاهد

ابداً صبغي *Ph1* . ان التشوهات الوحيدة المشاهدة هي من النوع

الموصوف عادة في حالات عسر التصنع النقوي خاصة فقد جزء

من الصبغي من المجموعة C أو من الصبغي Y .

٨ — أحمرار الدم البدئي (داء فاكر) :

Polyglobulie Primaire

يتمهي تطور احمرار الدم البدئي الى احد الأمور التالية :

١ — تليف نقوي : في ٥٠ — ٦٠ ٪ من الحالات .

١٠ - داء الكريونات الكبيرة لفالدنشتروم :

Macroglobulinemie de Waldenstrome

يمكن ان نجد تشوهات صبغية مكتسبة . ولكنها ليس ثابتة وليست نوعية . ويمكن ان تشاهد في بقية التناذرات اللنفوية التنشؤية .

إن وجود صبغي كبير الحجم ، يتعلق بالزوج الصبغي الثاني وغالباً هو التشوه الأكثر مصادفة . كما أن دراسات أكثر دقة بواسطة تقنية الاشرطة قد تسمح بتمييز أفضل لهذه التشوهات .

لمفوم بوركت : Lymphome de Burlitt

هناك تشوه صبغي موجود عادة في لمفوم بوركت الافريقي وغير الافريقي هو : انتقال جزء من الذراع الطويل للصبغي ١٤ . وهذا هو التشوه الاكثر حدوثاً . ولكن يمكن أن يحدث تغير موضع جزء صبغي بين الصبغيين ٨ - ٢ أو ٨ - ٢٢ .

ويشاهد ايضاً في اللمفوبلاست من نوع بوركت لسته ابيضاضات حادة ذات الخلية B وايضاً في لمفومات نادرة ربما تكون مختلفة عن لمفوم بوركت .

إن التشوه 14q دون تغير موضع 14Q+ ——— t8Q كثير الحدوث في لمفومات أخرى واييضاضات لمفاوية حادة والتي ليس لها الشكل النسيجي والخلوي للمفوم بوركت .

ان هذه الميزة الكاريتوبينية المشتركة في جميع اشكال لمفومات بوركت بوجود آلية مرضية مشتركة ، مستقلة عن حمه آيشتاين بار ، مسؤولة عن اللمفوم الافريقي .

وقد تبين ايضاً ، ان المورثة المسؤولة عن تركيب السلاسل الثقيلة غاما للكريونيات المناعية تتوضع على الشريط Q32 من الصبغي ١٤ . في منطقة تغير الموضع translocation المميز بينا

نجد مورثة مسرطنة oncogen خلوية انسانية متوضعة عند القسم النهائي للصبغي ٨ ، وهي منطقة تشارك بتغيير الموضع (t) وتأتي تماس الـ 14q32 ، وقد وصفت تغيرات موضع (t) اخري بين الصبغيات ٨ الى ٢ والى ٢٢ ، ويتوضع على الصبغي ، المورثة المسؤولة عن تركيب السلاسل الخفيفة . Kappa والصبغي ٢٢ تتوضع عليه المورثة المسؤولة عن تركيب السلاسل الخفيفة Lambda .

النتيجة :

ان التقدم الحاصل في تقدم الصبغيات وتشوئاتها المشاهدة في امراض الدم ادت لتكوين مفاهيم جديدة ومعرفة أكبر لآلية وانذار وتطور هذه الامراض . كما ادى ذلك ايضاً الى زيادة معلوماتنا عن الصبغيات واماكن الموروثات المسؤولة عن العمليات الحيوية طبيعية كانت أك مرضية في الجسم .

وحدوث التليف لا علاقة له بنوع العلاج سواء كان بالفصادة أو بالفوسفور المشع أو بالعوامل الالكيلية .

٢٥ - الايضاض الحاد : في ٤٠ ٪ من الحالات . ويحدث ذلك وسيطياً بعد ١٠ - ١٢ سنة لدى المعالجين بالفوسفور المشع .

أ - قسم من هذه الايضاضات يكون مسبوفاً بقصور نقوي ، مع تطور تحولي بطيء : حيث لديهم نقص خلايا الدم المحيطي مع زيادة تدريجية في البلاست في النقي ، خلايا عدة اسابيع او أشهر . ويصعب تصنيف هذه الايضاضات وفقاً لتصنيف F.A.B. ونرى تشوهات صبغية عديدة في ١٠٠ ٪ من الحالات : ثلث الصبغي ٧ ، ثلث الصبغي ٨ ، فقدان أجزاء من الصبغي deletion تغير موضع اجزاء صبغية Translocation . وهي تشبه التغيرات الصبغية المشاهدة في الايضاضات

الثانوية التالية لمعالجة ضد السرطانات في داء هودجكن أو غيره من الأورام .

ب - تحول فجائي نحو الايضاض الحاد : فالبلاست تزداد منذ البدء وبصورة صريحة وهامة . ونجد ان هذه الايضاضات سهلة التصنيف وهي عادة M1 أو M2 و ١٠ - ٢٠ ٪ تكون على شكل M6 ، ويفحص الصبغيات نجد تشوهات بعدد اقل من المجموعة آ - وهي عادة ثلث الصبغي ٨ فقط . وهذا النوع من التحول المفاجيء يحدث عادة لدى المعالجين بالفصادة فقط اي لم يطبق لديهم علاج كيميائي او شعاعي .

٩ - تليف النقي : Los myelofibroses

ان التشوهات الاساسية المعروفة تصيب الصبغيات من المجموعة : ثلث Trisomie ، أحادية الصبغي monosomie ، أو فقد جزئي من الصبغي deletion . وحديثاً ، فان تشوهات الصبغي 1 : Trisomie 1Q ، فقد جزء من الصراع القصير (مع أو دون وجود تغير موضع t) سمحت بتحديد موضع الـ ١٢٣٠ على القطعة 1 : IP32 - P13 للذراع القصير للصبغي 1 .

وقد تم كشف تشوهات أخرى مثل فقد جزء من الذراع الطويل للصبغي ٢٠ : 20q .

ان دراسة الكاريتوتيب للنقي تبقى دقيقة الاجراء بسبب صعوبة البزل . ومع ذلك فان التحليل المقارن للكاريتوتيب للخلايا الطحالية والنقوية لا يدي تجانساً . ان مصورات الليف النقوية لا تشارك في التكاثر النقوي .

: المراجع

- The Chromosomes in human cancer and Leukemia Saudberg AA. Elsevier, New York 1980 .
- Les anomalies chromosomiques dans les Syndromes myeloproferetifs Chroniques Zitoun, Ω . Stryckmans, Doin Paris 1980.
- The Chromosomal basis of human neoplasia. Yunis JJ. Science 1983 .
- An identical tranlocation between chromose 1 and 7 in the patientes with myelofibrasis and myeloid metpalasia. Br. J. Haemetol 1980.
- Berger R. Bernheim A. Cancer Genet Cytogenet 1982.
- La partique de l'analyse chromomique. Dütrillaux. B, Coutourier. J. Masson. 1981 .
- Hematologie. Bernard Dreyfus. Flammarion 1984 .
- The role of cytogenetics in hematologe. Blood 1976 .
- Cytologic characterization and signification of normal Karyotypes in t (8: 21) acute myeloblastic Leukemia. Blood 1982.
- Oh1 Positive acute Leukenia and Chronic Granulocytic Leukemia. Br. J. Haem 1979.