الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
مشفى الأمراض الجلدية والزهرية

دراسة فعالية التقشير ب TCA 20% في معالجة النشواني البقعي

The Efficacy of TCA 20% Peel in the Treatment of Macular Amyloidosis

بحث علمي أُعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير"
في الأمراض الجلدية والزهرية

بإشراف
المدرّسة الدكتورة
سوزان قطيني

برئاسة
الأستاذ المساعد الدكتور
أيهم بدران

إعداد طالبة الدراسات العليا
د. عفاف أحمد الأصيل

1442 هـ – 2021 م

الإهداء

طال بُعدي وها أنا أعودُ لأبذرَ في تُرابِك ما غلَّ فيَّ من زرعٍ ...

إلى الوطنِ الذي لم تكنْ غُربتي عنه سوى مُؤنٍ من اشتياقٍ، ولياليٍ من جدٍّ وكدّ ...

إلى الذي أفخرُ أنّني منهُ وإليه أنتمي ...

إلى وطني الحبيب لُبنان

إلى الجبين الذي يُعانق السماءَ عزّةً وكبرياء ... إلى رمز العطاء ...

إلى من أوقدَ نفسَه ليُضيءَ لنا طريق المستقبل فكان الموجّهَ والهادي ...

إلى نبع الحنان الذي ما انفكّ يمدّني بالقوة دون أن ينضب وحطّم أمامي كل العقبات ..

إلى من أعطاني الحبّ والحنان والثقة بالنفس ..

إلى أبي الغالي

إلى من تخالُ أنّها تُضيء الشموعَ لأجلي ولا تعرفُ أنّها شمعتي الأولى ...

إلى التي حملت همومي، وسهرت لأجلي، وتحمّلت لوعة فراقنا لِيقينها بنجاحي وإيمانها بي ....

إلى من تجسّدَ بها الصبرُ، ومفتاحُ الفرج في آن ...

إلى ملاكي الطاهر الذي تُرافقني دعواته أينما ذهبت ...

إلى أمّي الحنون

إلى عينيّ اللتين بهما أرى النور والأمل والحياة ...

إلى اللذين منحاني الأمان والطمأنينة، وكانا سندي في قوتي وملجأي في ضعفي ...

الحمدلله الذي مَنَّ عليَّ بوجودكما بقربي، وهل جادَ الزمانُ بأعزّ؟

إلى أخوي: جاد ومُعتز

إلى أختي التي لا يجمعني بها رابطُ دمٍ ولا صلةُ رحمٍ، ومع هذا، الكلّ يحسبنا توأماً ...

إلى التي تُشبهني بكل شيءٍ وتفهمني دونَ عناءَ الشرح، وقد حفظَت نظرةَ العينِ ونبرةَ الصوت ...

إلى التي في أحشائِها الآنَ فرحةُ البيتِ المنتظرة: جود ...

إلى زوجة أخي: غوى

إلى الذي غيّر لحن القلب فَأَطربَ الحبَّ ... وحلّى طعم الحياة فزادَها لذّة ...

إلى الوجه الباسم والحضن الدافىء والقلب االعاشق والعقل الناضج والسند القوي ...

إلى الذي أقسمْت أن أشاركه كلّ لحظات العمر مُذ شبكنا الأيدي وامتزجت روحانا ...

إلى حبيبي وصديقي وقدري ومستقبلي: غدير

إلى من عشتُ معهم أيّاماً لا تُنسى، وذكرياتٍ دوّنتها في أرشيف الصداقات الصادقة ...

إلى من أصبحوا عائلتي الثانية وشاركوني الحلو والمرّ ولذّة النجاح بعد التعب والعناء ...

شكراً لأنكم كنتم منبعَ الدعمِ، ومحطَّ الثقةِ، ورمزَ المحبّةِ الخالصة ...

سنفترقُ اليومَ نعم، وسيذهبُ كلٌّ منّا إلى حيث أتى وسيبقى حنيني نبراساً يُنير أمامي مشوار العمر ...

إلى أصدقائي

كلمة شكر

شكراً سوريا أولاً .. لأنّك كنتِ الباب الواسع تجاه مستقبلي وتحقيق طموحي ..

وبعد، أتقدّم بخالص الشكر والوفاء لأساتذتنا الأفاضل الذين كانوا الأطبّاء القدوة والمعلّمين الحريصين، وبذلوا قصارى جهدهم لتزويدنا بمعلوماتهم القيّمة،

ومشاركتنا خبراتهم الواسعة في كل أقسام الأمراض الجلدية والزهرية المتشعّبة،

وأخصّ بالذكر المدرّسة الدكتورة سوزان قطيني لتفضّلها بالإشراف على هذا البحث،

ومُساندتها لي في كل خطوة من إنجازه،

والشكر العميق للأساتذة أعضاء لجنة الحكم لتفضّلهم بمراجعة ومناقشة البحث بكل أمانة ومحبّة،

وأتمنى أن تكون نقطةُ النهاية هذه في مشفانا بدايةً لمسيرةٍ عمليّةٍ على خطاهم.

الفهرس

فهرس الأشكال 8

فهرس الجداول 9

فهرس الرسوم الدائرية 11

فهرس المُخطّطات البيانية 11

الباب الأول : الدراسة النظرية 12

- مقدّمة عامّة 13
- تركيبة النشواني أو الأميلوئيد واصطناعه 14
- المواد النشوانية الوظيفية والمُحدثة للأمراض 17
- التصنيف الأساسي للنشواني 18
- التظاهرات السريرية بشكل عام 19
- النشواني الجلدي الموضّع 20
  - أنماط النشواني الجلدي الموضّع 20
  - الوبائيات: 22
  - ❖ الحدوث والانتشار 22
  - ❖ الجنس 22
  - ❖ نمط الجلد 22
  - ❖ العرق 22
  - الفيزيولوجيا المرضية 23
  - التظاهرات السريرية للنشواني الجلدي الموضّع 25
  - أشكال سريرية أخرى 27
  - التشاخيص التفريقية 28
  - الأمراض المرافقة 28
  - الاختلاطات وسير المرض 29

- النشواني الجلدي التالي لأمراض جهازية 30
  - مقدمة ووصف عام عن النشواني الجهازي 31
  - الوبائيات 31
  - الفيزيولوجيا المرضية 33
  - التظاهرات السريرية للنشواني الجهازي 34
- الاستقصاءات 39
- التشريح المرضي 39
- الدراسة المناعية النسيجية الكيميائية 41
- المجهر الالكتروني 42
- ملاحظات 42
- منظار الجلد Dermoscopy 42
- تدبير النشواني الجلدي 43
  - العلاج الموضعي 43
  - العلاج الجهازي 44
- لمحة عن حمض الخل ثلاثي الكلور TCA 46
- مستويات التقشير ب TCA 47

الباب الثاني: الدراسة العملية 50

معالجة البيانات وتحليلها 51

أولاً: مبررات البحث 51

ثانياً: هدف البحث 51

ثالثاً: الطرق والأدوات المستخدمة في البحث 51

- مكان إجراء البحث 51
- مدّة البحث 51
- تكاليف البحث 51

- نوع البحث 51
- عيّنة البحث 52
- أداة البحث 53

القسم الأول: الموافقة المستنيرة 54

القسم الثاني: الاستبيان 56

رابعاً: حساب عينة الدراسة 58

خامساً: كيفية إجراء البحث 59

سادساً: الأساليب الإحصائية المستخدمة 60

القسم الأول: الدراسة الوصفية والإحصائية 61

القسم الثاني: دراسة العلاقات بين بعض المتغيّرات ونسبة التحسّن 80

الباب الثالث: مناقشة النتائج 85

الباب الرابع: المقارنة مع الدراسة العالمية 90

الباب الخامس: المقترحات والتوصيات 93

الباب السادس: الخلاصة 95

الباب السابع: المراجع 97

فهرس الأشكال:

الشكل (1): رسم توضيحي يبيّن الترتيب الوصفي لليفات النشواني بنموذج ß–sheet 14

الشكل (2): النشواني بالمجهر الالكتروني: (2 – أ): ليفات النشواني بسماكة 7.5 – 10 نانومتر

(2 – ب): ترسّب خارج خلوي لليفات النشواني بجانب ألياف الكولاجين 14

الشكل (3): رسوم توضيحية لمكوّن النشواني P ذو البنية الخُماسية 15

الشكل (4): نشواني جلدي بدئي موضّع حزازاني على كاحل مريض ذكر 25

الشكل (5): نشواني جلدي بدئي موضّع بقعي أعلى الظهر 25

الشكل (6): نشواني جلدي بدئي موضّع عقيدي: (6 – أ): على جناح الأنف

(6 – ب): على أماكن متعددة من القدم 26

الشكل (7): نشواني جلدي بدئي موضّع عائلي يُظهر تحزّزات وحطاطات دقيقة ذات شكل قبي

على الناحية البطنية للكاحل 27

الشكل (8): نشواني مختلط بقعي حزازاني على الساقين 27

الشكل (9): نشواني جهازي بدئي يشمل الجلد يُظهر نزفاً بارزاً حول العين بعد سعال 35

الشكل (10): التظاهرات الجلدية لنشواني جهازي مرافق لورم نقوي في: (10 – أ): الناحية تحت الثدي

(10 – ب): الناحية الإربية ... 35

الشكل (11): نشواني جهازي مع اصابة مخاطية الشفة السفلية بارتشاحات عقيدية للمادة

النشوانية 36

الشكل (12): ضخامة لسان عند مريض لديه نشواني جهازي بدئي 36

الشكل (13): فقاعة نزفية في النشواني الجهازي البدئي 37

الشكل (14): حثل أظافر عند مريض نشواني جهازي بدئي 37

الشكل (15): مقطع نسيجي يوضّح ترسّب المادة النشوانية في الأدمة الحليمية باللون الأزرق
الفاتح ضمن الحليمات (تلوين مزدوج بأزرق التوليدين والفوشين القاعدي) 40
الشكل (16): كتل عديمة الشكل من المادة النشوانية المحبة للحمض تحتل كامل الأدمة في
حالة نشواني عقيدي 40
الشكل (17): مقطع نسيجي يُظهر المادة النشوانية باللون الأصفر الفاتح إلى الأخضر بعد
تلوينه بالثيوفلافين T ورؤيته بالمجهر الومضاني 41
الشكل (18): البنية الجزيئية لحمض الخل ثلاثي الكلور 46
الشكل (19): التجمّد الأبيض الصلب fridge white frost بعد التقشير بالمستوى 3 48
الشكل (20 – أ): تجمّد frost أبيض كثيف بعد تطبيق مزيج من محلول جسنر و TCA 35%
(20 – ب): حمامى بعد 6 أيام من التقشير 49

فهرس الجداول:

الجدول (1): ملخّص عن أنماط النشواني الجلدي الموضّع 21
الجدول (2): ملخّص عن أنماط النشواني االجهازي والنشواني الجلدي التالي لأمراض جهازية 31
الجدول (3): التوزّع النسبي لعّينة المرضى حسب الجنس 61
الجدول (4): التوزّع النسبي لعيّنة المرضى حسب الفئة العمرية 62
الجدول (5): التوزّع النسبي لعيّنة المرضى حسب نمط الجلد ل Fitzpatrick 63
الجدول (6): التوزّع النسبي لعيّنة المرضى حسب الشكوى الرئيسية 64
الجدول (7): التوزّع النسبي لعيّنة المرضى حسب مكان بقعة النشواني 65
الجدول (8): التوزّع النسبي لعيّنة الرضى حسب عدد بقع النشواني 67

الجدول (9): التوزّع النسبي لعيّنة المرضى حسب عمر بقعة النشواني 68

الجدول (10): التوزّع النسبي لعيّنة المرضى حسب نسبة تحسّن فرط التصبّغ بعد كل

جلسة TCA20% 69

الجدول (11): التوزّع النسبي لعيّنة المرضى المراجعين بحكّة حسب نسبة تحسّن الحكّة بعد كل

جلسة TCA 20% 72

الجدول (12) : التوزّع النسبي لعيّنة المرضى حسب التأثيرات الجانبية بعد كل جلسة TCA 20% 75

الجدول (13): الدالّات الإحصائية للعلاقة بين الجنس وتحسّن فرط التصبّغ بعد العلاج 81

الجدول (14): الدالات الإحصائية للعلاقة بين الجنس و تحسّن الحكّة بعد العلاج 82

الجدول (15): الدالات الإحصائية للعلاقة بين نمط الجلد وتحسّن فرط التصبّغ وتحسّن الحكّة

بعد العلاج 82

الجدول (16): اختبار تشفيه لتحديد نمط الجلد الأكثر استجابة من حيث تحسّن فرط التصبّغ

بعد العلاج 82

الجدول (17): اختبار تشفيه لتحديد نمط الجلد الأكثر استجابة من حيث تحسّن الحكّة بعد العلاج ... 83

الجدول (18): الدالّات الإحصائية للعلاقة بين عمر بقعة النشواني وتحسّن فرط التصبّغ

وتحسن الحكّة بعد العلاج 83

الجدول (19): اختبار تشفيه لتحديد عمر البقعة الأكثر استجابة من حيث تحسّن فرط التصبّغ

بعد العلاج 84

الجدول (20): اختبار تشفيه لتحديد عمر البقعة الأكثر استجابة من حيث تحسّن الحكّة بعد العلاج .. 84

فهرس الرسوم الدائرية:

الرسم الدائري (1): التوزّع النسبي لعيّنة المرضى حسب الجنس 61

الرسم الدائري (2): التوزّع النسبي لعيّنة المرضى حسب الشكوى الرئيسية 64

فهرس المخططات البيانية:

المخطط البياني (1): التوزّع النسبي لعيّنة المرضى حسب الفئة العمريّة 61

المخطط البياني (2): التوزّع النسبي لعيّنة المرضى حسب نمط الجلد ل Fitzpatrick 62

المخطط البياني (3): التوزّع النسبي لعيّنة المرضى حسب مكان بقعة النشواني 65

المخطط البياني (4): التوزّع النسبي لعيّنة المرضى حسب عدد بقع النشواني 66

المخطط البياني (5): التوزّع النسبي لعيّنة المرضى حسب عمر بقعة النشواني 67

المخطط البياني (6): التوزّع النسبي لنسب تحسّن فرط التصبّغ بعد شهر من كل جلسة TCA 20% .. 69

المخطط البياني (7): نسب التحسّن الكلّي لفرط التصبّغ بعد 6 جلسات من تطبيق TCA 20%،

بمتوسط تحسّن قيمته 56% 70

المخطط البياني (8): نسب التحسّن الكلّي للحكّة بعد 6 جلسات من تطبيق TCA 20%،

بمتوسط تحسّن قيمته 45.6% 73

المخطط البياني (9): التوزّع النسبي لعيّنة المرضى حسب التأثيرات الجانبية بعد كل جلسة TCA 20% 79

الباب الأول:

الدراسة النظرية

مقدمة عامة:

تعني كلمة الأميلوئيد شبيه النشاء أو النشواني وهو مصطلح قدّمه Rudolf Virchow الذي وصف فيه ترسبات خارج خلوية تتحوّل للون البني عند إضافة اليود (1).

ورغم أن هذه الترسّبات هي بروتينات وليست كاربوهيدرات، إلا أنّ مصطلح النشواني ما زال مستخدماً (2).

الخاصيّة المميّزة للداء النشواني هي الترسّبُ خارج الخلوي لبروتيناتٍ ذاتيّةٍ بهيئةِ لُييفاتٍ نشوانيةٍ ذات شكل وصفي (3،4،5)، حيث تأخذ شكل هيكلٍ متينٍ من لييفاتٍ طوليةٍ غير متفرّعة ذات أطوالٍ مختلفةٍ وأقطارٍ تتراوح بين 7.5 – 10 نانومتر من نمط **ß–sheet** (2).

قد يكون النشواني مكتسباً أو وراثياً، ويُقسمُ إلى تحت أنماط تميّزُ بين النشواني الجلدي الموضّع، والنشواني الجلدي الناتج عن أمراضٍ جهازيّة (2).

قد تنشأ المادة النشوانية عن بروتيناتٍ سليفةٍ مختلفةٍ various precursor proteins (2).

والبروتينات النشوانية الناتجة ليست جميعها مُمرضةً، حيث ثَبُت حديثاً وجود عددٍ من المواد النشوانية الوظيفية والتي ممكن أن تدخل بالفيزيولوجيا الطبيعيّة لخلايا الجسم (6)، ولكنّ قد يحدث تعديلٌ جينيٌّ مُمرض (pathogenetic modification) على البروتينات السليفة المشكّلة للمواد النشوانية سببه إمّا التهابٌ مزمن، أو خباثات، أو طفرات، أو تغيّرات بيئية (2).

كما تمّ تحديد تسلسلات ببتيدية نوعية مولّدة للنشواني pro–amyloidogenic peptide sequences تشكّل بروتينات سليفة لمواد نشوانية ممرضة، وإحدى أهم هذه التسلسلات (G)NNQQNY (2،7).

كلٌّ من الداء النشواني الجلدي والتظاهرات الجلدية للنشواني الجهازي نادرٌ في أوروبا، وهما أكثر شيوعاً في جنوب شرق آسيا، الصين وأميركا الجنوبية (8،9).

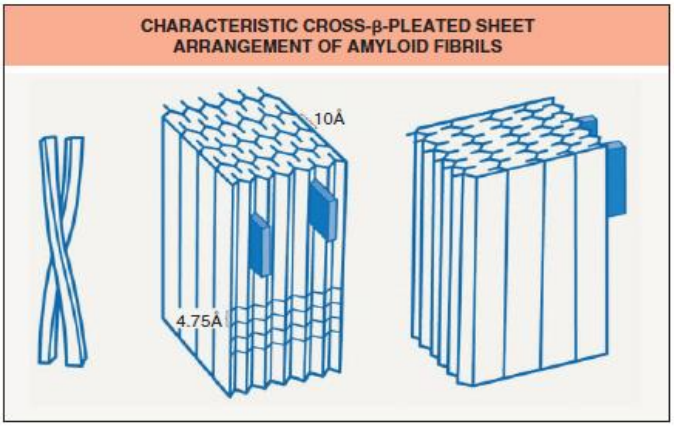
على الرغم من اختلاف تظاهراته، هناك خصائص سريريةٌ محدّدةٌ توجّه للنشواني، وأحياناً تكون العلاماتُ الجلديةُ مفتاحَ التشخيص البدئي لداءٍ نشوانيٍّ جهازي. واعتماداً على توزّعه وكمّيته قد يسبّب النشواني إمّا مرضاً جلديّاً موضّعاً فقط، أو خللاً وظيفياً بالأعضاء مترقّياً ومهدّداً للحياة (2).

تركيبة النشواني أو الأميلوئيد واصطناعه:

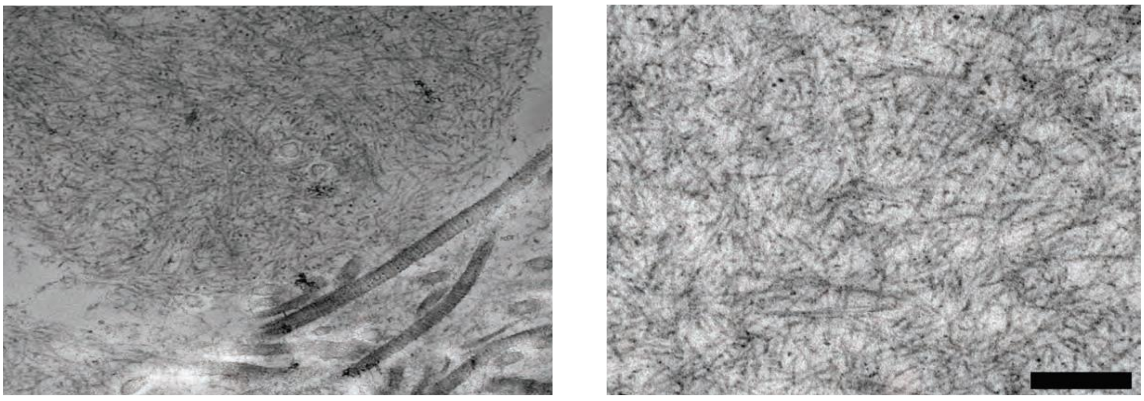
المكون الأول لترسّبات النشواني هو شبكةٌ واسعةُ من **لييفاتٍ غير متفرّعةٍ** وذات أطوالٍ مختلفةٍ، وأقطارٍ تتراوح بين 7.5 و10 نانومتر (10) تصطفُّ بشكلٍ عكسي التوازي من نمط **ß–sheet** (2).

تُوجد هذه الليفات في المساحة خارج الخلوية، وتخضعُ كميّةً قليلةً منها للبلعمة من قبل صانعات الليف fibroblasts، التي قد تساهم من ناحية أخرى في عمليّة ترسّب المادة النشوانية (11).

كما لُوحظ أحياناً وجود خلايا كيراتينية كثيفة الكروماتين تخضعُ للموت الخلوي المبرمج بجوارها (12)، مُحرّرةً سيتوكيراتيناتها إلى الوسط خارج الخلوي، والتي ستكون بدورها نقطة البداية لتشكّل المادّة النشوانية (2).



الشكل (1): رسم توضيحي يبيّن الترتيب الوصفي للييفات النشواني بنموذج ß– sheet (13)



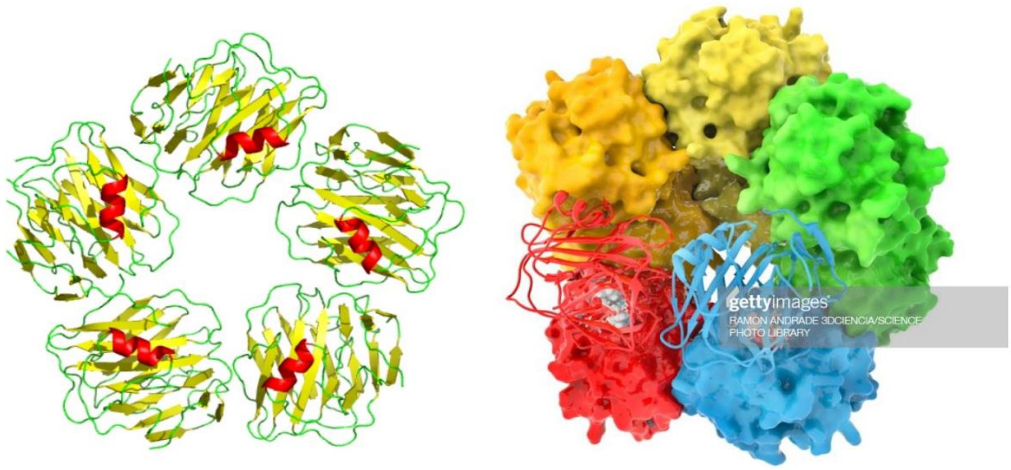
الشكل(2): النشواني بالمجهر الالكتروني:

(2–أ): لييفات النشواني بسماكة 7.5 – 10 نانومتر **(2–ب): ترسّب خارج خلوي للييفات النشواني بجانب ألياف الكولاجين** (2)

أمّا **المكوّن الثاني** فهو **النشواني P (Amyloid P)**، والذي يُكشف غالباً في كلّ ترسبات النشواني، ويشكّل حوالي 15% من مجمل كمية النشواني المستخرجة (14،5،4).

وعلى عكس بروتين النشواني السابق، Amyloid P هو غير لُيفي ويُبدي بنية خماسية pentagonal ultrastructural (14).

يقوم النشواني P بتثبيت تجمعّات لييفات النشواني مع جزيئات خارج خلوية أخرى مثل الغلوكوزأمينوغليكان glucoseaminoglycans وألياف الكولاجين collagen fibers (15).
ومن المثير للاهتمام، أن الغلوكوزأمينوغليكانات مثل الهيبارين سلفات تتواجد بشكل بارز في ترسبّات النشواني (15).



الشكل (3): رسوم توضيحية لمكوّن النشواني P ذو البنية الخُماسية (16)

المبدأ الأساسي للامراضية إذاً، هو تشكل مادة نشوانية من بروتينات سليفة precursor proteins، في الوسط خارج الخلوي وتكدّسها على شكل بروتينات لُيفية (2).

وتقترح بعض التجارب حدوث تشكلات بروتينية مختلفة من المواد النشوانية، ذات خصائص بيولوجية خاصّة بكل مادة (17).

ويُمكن أن يعزى هذا للانقسامات الانزيمية المختلفة التي تطرأ على البروتينات السليفة أثناء تشكّل المواد النشوانية .(2)

كما يمكن أن تكون بوليمرات النشواني متعددة الأشكال ومتعددة الوظائف اعتماداً على البيئة المجهرية المحيطة فيها (15)، مثلاً:

- لوحظ أن **الهيبارين** يُعزّز اصطناع المادة النشوانية ß2–microglobulin بوجود **الكولاجين الأول (I)** في الوسط المحيط، وهذا ما يحدث في النشواني المرافق للتحال الدموي (18).
- وبالمقابل، يوجد مركبات جزيئية مثل **αß–crystallin** و **clusterin** تثبّط أو تُبدّل عملية تجمّع المادة النشوانية في النشواني المرافق للتحال الدموي (19).

- يملك البروتين السليف Serum Amyloid A: (SAA) موقعاً رابطاً **للهيبارين وسلفات الهيبارين** حسّاساً ل PH الوسط المحيط (20)، واعتماداً على ال PH، ممكن أن يُؤدي ارتباطه الجزيئي بأحدهما (الهيبارين أو سلفات الهيبارين)، لتسهيل تكدّس عدة بروتينات SAA مع بعضها، وإنتاج المادة النشوانية A (amyloid A)، التي تسبّب النشواني AA (Amyloidosis A)، كما يحدث في الوسط الالتهابي (2).
- إضافة إلى ذلك، من المعروف أن الشوارد المعدنية الانتقالية مثل: Cu^{2+} و Zn^{2+} تلعب دوراً مهمّاً في تشكّل لويحات Aß–polypeptides النشوانية في مرض الألزهايمر الذي يُعدّ الاعتلال النشواني الأكثر تواتراً (21).

المواد النشوانية الوظيفية والمُحدثة للأمراض
Functional and disease-causing amyloids:

في السنوات الأخيرة، وُجد أن بعض بروتينات النشواني تقوم بوظائف بيولوجية مختلفة وتدخل في الفيزيولوجيا الطبيعية لخلايا الجسم (6،22،23،24)، والبعض الآخر يكون مُمرضاً وقد يُسبّبُ أمراضاً خطيرةً مثل داء Alzheimer (25)، لذا يجب التمييز بين المواد النشوانية الوظيفية والمواد النشوانية المُحدثة للأمراض.

لا يتشكّل النشواني الوظيفي فقط عند الثدييات إنما يحدث أيضاّ عند الحشرات، الفطور والبكتيريا (22،26-30) وأيضاً الخمائر (31).

بعض الأمثلة عن المواد النشوانية الوظيفية عند الجنس البشري: تلعب المادة النشوانية Pmel17 دوراً مهمّاً في الاصطناع الحيوي لصباغ الميلانين، كما يتم تفعيل عامل التخثّر XII بإحدى المواد النشوانية الوظيفية (22).

بالإضافة إلى ذلك، وُجد أنّ الهرمونات البروتينية الموجودة في الحُبيبات المُفرِزة في الجهاز الغدي عند الثدييات، تُخزَّن أحياناً في تشكلات شبيهة بالنشواني amyloid-like ß-sheet (32)، ويبدو أنّ التخزين الطبيعي للهرمونات في هذه البنى الشبيهة بالنشواني غير سام للخلايا العصبية (2)، في حين أن ترسّب لويحات Aß-polypeptide النشوانية يُسبّب تنكّساً عصبياً شديداً في داء Alzheimer (2،33).

التصنيف الأساسي للنشواني:

في العقود الأخيرة، تمّ تحديد البروتينات التي تشكّل المادة النشوانية في أشكال الأدواء النشوانية المختلفة، وهكذا كان هناك توجّهٌ لتصنيف الأدواء النشوانية تبعاً للصفات الكيميائية الحيوية لكلّ منها فقط.

على كلّ حال، قد تتواجد تحت أنماط مختلفة من المواد النشوانية في شكلٍ سريريٍّ واحدٍ، وبالمقابل قد يكون بروتين سليف واحد مسؤول عن تحت أنماط مختلفة سريرياً من الداء النشواني.
ولهذا يجب تمييز الأدواء النشوانية التي تُصيب الجلد بناءً على كل من الاستقصاءات السريرية والكيميائية الحيوية معاً (2).

تم تصنيف الأدواء النشوانية إلى 4 مجموعات هي (2،4،5،34):

1. نشواني جلدي بدئي موضّع Primary localized cutaneous amyloidosis PLCA:

- النشواني الجلدي البدئي الموضّع الحطاطي (الحزازاني) Papular or lichenoid PLCA
- النشواني الجلدي البدئي الموضّع البقعي Macular PLCA
- النشواني الجلدي البدئي الموضّع العقيدي Nodular PLCA
- النشواني الجلدي البدئي الموضّع العائلي Familial PLCA

2. نشواني جلدي ثانوي موضّع Secondary localized cutaneous amyloidosis SLCA

3. نشواني جهازي مع تظاهرات جلدية:
Systemic amyloidosis with cutaneous manifestations

- نشواني جهازي غير وراثي يشمل الجلد Non-hereditary:
  - نشواني جهازي بدئي مرتبط بورم نقوي myeloma associated amyloidosis
  - نشواني جهازي بدئي مرتبط بورم الخلية البلاسمية plasmocytoma associated amyloidosis
  - نشواني جهازي ثانوي مرتبط بالتهاب أو أورام
  - نشواني جهازي مرتبط بالتحال الدموي haemodialysis-associated systemic amyloidosis

- نشواني جهازي وراثي يشمل الجلد Hereditary:

- نشواني الترانسثريتين الوراثي (اعتلال الأعصاب النشواني العائلي)
Hereditary transthyretin amyloidosis (Familial amyloid polyneuropathy)

- نشواني الأبوليبوبروتين A1 الوراثي
Hereditary apolipoprotein A1 amyloidosis

- نشواني السيستاتين C الوراثي Hereditary cystatin C amyloidosis

- نشواني الجلزولين الوراثي (متلازمة ميريتوجا)
Hereditary gelsolin amyloidosis (Meretoja syndrome)

4. نشواني جلدي ثانوي ناجم عن أمراض جهازية أخرى:

Secondary cutaneous amyloidosis originating from other systemic disease

- متلازمة Muckle-Wells
- متلازمة الحمى الدورية المرتبطة بالمستقبل 1 للعامل المنخّر للورم TNF
(Tumor Necrosis Factor Receptor 1 Associated Periodic Fever: TRAPS)

<u>التظاهرات السريرية بشكل عام:</u>

التظاهرات السريرية لأشكال النشواني المختلفة تتغاير بين المرضى.
يتظاهرُ النشواني الجلدي الموضّع على شكل بقعٍ، حطاطاتٍ أو لويحاتٍ صفراء إلى بنيّة ذات توزّعات مختلفة حسب نمطه، فيما يتظاهرُ النشواني الجلدي الثانوي لمرضٍ جهازيٍّ على شكل فرفرياتٍ، كدماتٍ، وقرحاتٍ غير شافية.
يُعزى سبب اختلاف هذه التظاهرات بين الأشكال السريرية لمكان توضّع ترسّبات النشواني، والتي تكون في الأدمة الحليميّة في النشواني الجلدي الموضّع، بينما تمتدّ إلى طبقات أعمق من الجلد في النشواني الجهازي الذي يشمل الجلد.
إنّ ترسّب المادة النشوانية في جدر الأوعية الدموية يجعلها هشّةً مُحدثاً بالنتيجة نزوفاً صغيرةً أو كبيرةً ضمن الجلد.
وتبقى الحكّة العرض النموذجي في النشواني الجلدي (2).

النشواني الجلدي الموضّع Localized Cutaneous Amyloidosis (LCA) (2):

يمكن تمييز نمطين من النشواني الموضّع: الوراثي hereditary وهو النشواني الجلدي البدئي الموضّع العائلي Familial PLCA، وغير الوراثي non-hereditary الذي يضمّ النشواني الجلدي البدئي الموضّع PLCA والثانوي الموضّع SCLA (2).

أنماط النشواني الجلدي الموضّع (2):

النمط الوراثي:

- النشواني الجلدي البدئي الموضّع العائلي Familial PLCA

الأنماط غير الوراثية:

- النشواني الجلدي البدئي الموضّع الحطاطي (الحزازاني) Papular or lichenoid PLCA
- النشواني الجلدي البدئي الموضّع البقعي Macular PLCA
- النشواني الجلدي البدئي الموضّع العقيدي Nodular PLCA
- النشواني الجلدي الثانوي الموضّع SLCA

يقتصر ترسّب المادة النشوانية في النشواني الجلدي الموضّع LCA على الأدمة الحُليميّة (12)، ماعدا في النمط العُقيدي Nodular PLCA الذي تتوضّع المادة النشوانية فيه بالطبقات الأعمق من الجلد (2). وهذا مماثلٌ للموجودات في النشواني الجهازي المترافق مع تظاهراتٍ جلديةٍ حيثُ يشمل النشواني أيضاً الأدمة العميقة، النسيج تحت الجلد، الملحقات الجلدية، والأوعية الدموية (35).

الجدول: (1): ملخّص عن أنماط النشواني الجلدي الموضّع Localized Cutaneous Amyloidoses (2)

نوع النشواني	البروتين السليف	البروتين النشواني الناتج	التظاهرات الجلدية	التوزّع الأشيع	الأمراض المرافقة والأشكال السريرية الأخرى Varients
النشواني الجلدي البدئي الموضّع الحطاطي الحزازني Papular PLCA (Lichenoid)	السيتوكيراتين (بشكل أساسي CK5)	Amyloid K (AK)	حطاطات بنيّة مفرطة التقرّن	– القدمين – الساعدين – الجذع	– الشكل ثنائي الطور من النشواني biphasic variant – الشكل التبكّلي poikilodermatous variant
النشواني الجلدي البدئي الموضّع البقعي Macular PLCA	السيتوكيراتين (بشكل أساسي CK5)	Amyloid K (AK)	لويحات غير واضحة الحدود مصطبغة غالباً في أماكن الاحتكاك	– المنطقة بين الكتفين – الأطراف – الجذع	– متلازمة الأورام الغدية الصماوية المتعددة Multiple Endocrine Neoplasia 2a (MEN2a) – التشمّع الصفراوي البدئي – الشكل ثنائي الطور من النشواني biphasic variant – الشكل التبكّلي poikilodermatous variant – النشواني الجلدي عسير التصبّغ Amyloidosis cutis dischromia
النشواني العقيدي Nodular PLCA	السلاسل الخفيفة للغلوبولينات المناعية Immunoglobulin light chains (κ,λ)	Amyloid L (AL)	عقيدات شمعية وحيدة أو متعددة	– القدمين – الأنف – الأعضاء التناسلية	– بارابروتينيميا – متلازمة جوغرن – داء السكري – متلازمة CREST
النشواني الجلدي الثانوي الموضّع SCLA	السيتوكيراتين (بشكل أساسي CK5)	Amyloid K (AK)	حسب المرض المرافق	حسب المرض المرافق	– الأورام الجلدية الحميدة والخبيثة – الذئبة الحمامية القريصية – العلاج ب PUVA
النشواني الجلدي البدئي الموضّع العائلي Familial PLCA	–ApolipoproteinE4 – السيتوكيراتين (بشكل أساسي CK5)	– Amyloid AApoE4 – Amyloid K (AK)	حطاطات دقيقة ذات شكل قبّي أو بقع	نفس أماكن النمطين الحطاطي والبقعي	– طفرة بالجين OSMRß المرمّزة للمستقبل Oncostatin M receptor ß – طفرة بالجين IL-31RA المرمّزة لتحت الوحدة ألفا من مستقبل IL-31

الوبائيات Epidemiology:

الحدوث والانتشار:

- البقعي macular : 35% ⎫ (الغالبية العظمى)
- الحطاطي الحزازاني popular lichenoid : 35% ⎭
- المختلط ثنائي الطور biphasic maculopapular : 15%
- العقيدي nodular: 1.5% (نادر) (8)

الجنس :

بشكلٍ عام **PLCA** أشيع عند **الإناث** {إناث: ذكور 2−3 :1} (8).
النشواني البقعي أشيع عند النساء (36،2)، على عكس الحطاطي الذي يشيع عند الذكور (2).

العمر :

قد تشاهد أنماط النشواني الجلدي الموضّع البقعي، الحطاطي والعقيدي عند مرضى بأعمار مختلفة، ولكنها أشيع عند البالغين الصغار، وبيّنت إحدى الدراسات الحديثة أنّ غالبية المرضى المراجعين هم ضمن الفئة العمرية 30 − 39 سنة (37).

نمط الجلد :

بشكل عام، يشيع النشواني البقعي والنشواني الحطاطي عند الأفراد ذوي النمط الجلدي III و IV (13).

العرق:

- سُجّل انتشاراً أعلى للنشواني الجلدي البدئي الموضّع PLCA في الدول الأقرب لخط الاستواء.
- ومن بين الأنماط غير الوراثية، يشيع النشواني البقعي في آسيا، الشرق الأوسط وجنوب أميركا أكثر من باقي البلدان (38).
- ويشيعُ النشواني الحطاطي (الحزازاني) في جنوب أميركا (8) وآسيا (9) أكثر من أوروبا والولايات المتحدة الأمريكية (2).
- على كل حال يعتقد أن الأصل العرقي للمرضى يلعب دوراً أساسياً، حيث يُلاحظ أن النمط الحطاطي هو الأكثر شيوعاً عند الآسيويين بنسبة 75%، ثم النمط المختلط البقعي الحطاطي بنسة 15%، وأخيراً النمط البقعي بنسبة 10% (9).

- إنّ المعلومات حول الانتشار الدقيق لهذه الأمراض غيرُ موثوقة، ولكن من المعلوم أن العرق المختلط والمرضى البيض هم المجموعات الأكثر تأثراً في جنوب أمريكا (8).
- إنّ الغالبية العظمى من حالات النشواني الجلدي الموضّع تحدث بشكلٍ فُرادي.
- أمّا الشكل الوراثي العائلي لPLCA فيشيع في جنوب أمريكا، تايوان وجنوب شرق آسيا (2)، وهو نادر عند الأشخاص البيض، وسُجّلت فقط بضع عائلات مُصابة (39).

الفيزيولوجيا المرضية:

إنّ النظرية الأشيع والأكثر قبولاً لحدوث النشواني الجلدي البدئي الموضّع البقعي Macular PLCA والحطاطي Papular PLCA تقول:
أنّ الخلايا الكيراتينية القاعدية basal keratinocytes التي تتعرّض للموت الخلوي المبرمج تُحرّر سيتوكيراتينات، والتي تتغلّف فيما بعد بأضدادٍ ذاتيةٍ، ثم تتعرّضُ للبلعمة من قبل البالعات، وبعدها تتجزّأ بواسطة إنزيماتٍ فتعطي المادة النشوانية K (Amyloid K) .
يشكّل السيتوكيراتين 5 (وأيضاً 1، 10، و14) المكوّن الأساسي للنشواني في PLCA البقعي والحطاطي (2).
بالإضافة إلى ذلك، وجد في دراسة أُجريت على 14 مريض ياباني يعانون من النشواني الجلدي البدئي الموضّع البقعي والحطاطي أنّ البروتين الناقل للشحم Apolipoprotein E4 (ApoE4) هو أيضاً من مُكوّنات ترسّبات النشواني (41،40).
وهكذا، يعتبر Amyloid K هو البروتين الرئيسي في النشواني الجلدي الموضّع (44،43،42،4).
على أيّ حال، إن سبب موت الخلية الكيراتينية بآلية الموت الخلوي المبرمج في PLCA لا يزال غير واضحٍ.
واعتبر البعض أن آلية تنظيم الموت الخلوي المبرمج التي تشمل transglutaminase 2 قد تلعب دوراً محورياً في الفيزيولوجيا المرضية ل PLCA (46،45).

في النشواني البقعي، يلعب الاحتكاك دوراً إمراضياً أساسياً كمحرّضٍ ميكانيكي، وبالتالي يُسبب موتاً خلوياً مبرمجاً للخلايا الكيراتينية القاعدية، ما ينتج عنه تحرّر المزيد من السيتوكيراتين 5 (سليف النشواني K).
وفي هذا السياق، إنّ الحكّة التي تُسبّب خدش الجلد تساهم في ترسّب المزيد من النشواني K (Amyloid K) والذي بدوره يقود لاشتداد الحكّة (2).

على أيّة حال، إنّ خدش الجلد السليم قد يكون نقطة البدء لترسّب المادة النشوانية K، وهذا يُعرف أيضاً بنشواني الاحتكاك أو نشواني الفرشاة (2).

بالتالي، يُصنّف نشواني الاحتكاك أحياناً على أنّه شكلٌ من أشكال النشواني الجلدي الثانوي SCLA (47). ولكن حتى الآن هناك جدلٌ فيما يتعلّق بالاحتكاك أو الخدش أو التفريك كعوامل مؤهّبة للنشواني الجلدي، وتعتبر بعض الدراسات أن الترافق بينهم غير هام، وشكّكت بدورهم في الفيزيولوجيا المرضية للنشواني (37). من الجدير بالذكر، أنّ السيتوكيراتين 5 هو أيضاً طليعة المادة النشوانية في النشواني الجلدي الثانوي SLCA (42).

يتصف الشكل النادر العُقيدي من PLCA بأن المادة النشوانية فيه تنشأ عن السلاسل الخفيفة للغلوبولينات المناعية Immunoglobulin light chains، وتسمى النشواني L (Amyloid L) (2).
تُنتج الخلايا البلاسمية المرتشحة في الجلد (كما في ورم الخلايا البلاسمية خارج النقي) سلاسلاً خفيفةً لغلوبولينات مناعيةٍ وحيدة النسيلة من نوع κ– و λ– كبروتيناتٍ سليفةٍ للمادة النشوانية (2).

هناك عاملان أساسيان يُميّزان النشواني الجلدي البدئي الموضّع العُقيدي عن البقعي والحطاطي:

أولاً: النشواني في النمط العُقيدي يتألّف من سلاسلٍ خفيفةٍ من الغلوبولينات المناعية مشتقّة من خلايا بلاسميّة وحيدة النسيلة (48،49،50) بينما في النمطين البقعي والحطاطي فيتألّف من السيتوكيراتين 5 بشكل أساسي (2).

ثانياً: النشواني في النمط العُقيدي يرتشح في كامل الأدمة من الأدمة الحليمية وحتى النسيج تحت الجلد، بينما يقتصر ترسّبه في النمطين البقعي والحطاطي على الأدمة السطحية (2).

أما النمط العائلي من النشواني الجلدي البدئي الموضّع، فقد تبيّن خلال مسحٍ واسعٍ لجينوم عائلات تايوانية مصابة به ارتباطه مع طفراتٍ جسديةٍ سائدةٍ على الصبغي الخامس ch5 في الجينات:

- OSMRß المرمّزة للمستقبل ß Oncostatin M receptor (51)
- IL–31RA المرمّزة لتحت الوحدة ألفا بمستقبل IL–31 (alpha subunit of IL–31 receptor) (52).

يشكّل المستقبلان OSMRß و IL–31RA مستقبلات للسيتوكينات، كما يتّحدان سوياً فيُعطيان المستقبل IL–31R متغاير الوحدات heterodimeric receptor (2).

لكن الطفرات التي تُصيب الجزء خارج الخلوي للمستقبل OSMRß تمنع هذا الاتحاد (2). وينجم عن ذلك ضعف في إشارات OSM و IL–31 وبالتالي ضعف في تفعيل سُبل Jak/STAT، MAPK، PI3K/Akt

المسؤولة عن تكاثر الخلايا وحياتها وتنظيمها (53،51). وإن ارتفاع الموت الخلوي المبرمج المرافق لذلك يؤدي لتراكم المزيد من السيتوكيراتينات المُخرّبة التي تُحرّض الحكّة ويؤهّب لتشكّل المواد النشوانية (51).

بالاضافة إلى ذلك، تؤثر الطفرات التي تطرأ على OSMRß على تعبيرية المورّثات المسؤولة عن تكاثر وتمايز الخلايا الكيراتينية البشروية، وهذا ما يسبّب – على الأرجح – التحزّز lichenification الموجود عند مرضى الشكل العائلي (54).

التظاهرات السريرية للنشواني الجلدي الموضّع:

الخاصيّة السريرية المتعلّقة بترسّبات النشواني في الجلد هي: الحكّة الشديدة (2).
يتظاهر النشواني الحطاطي الحزازاني في البداية عادةً على شكل حطاطاتٍ زهريةٍ إلى بنيّةٍ متحزّزةٍ لمّاعةٍ حاكّة غالباً على السطوح الباسطة للأطراف مثل المنطقة أمام الظنبوب، السطوح الأمامية للفخذين، والساعدين. ثمّ تتحوّل في ما بعد للويحاتٍ ممتدّة أو متموّجة (الشكل: 4).
تكون الآفات أُحاديّة الجانب في البداية، ولكن مع الوقت تُصبح ثنائية الجانب متناظرة (56،55).

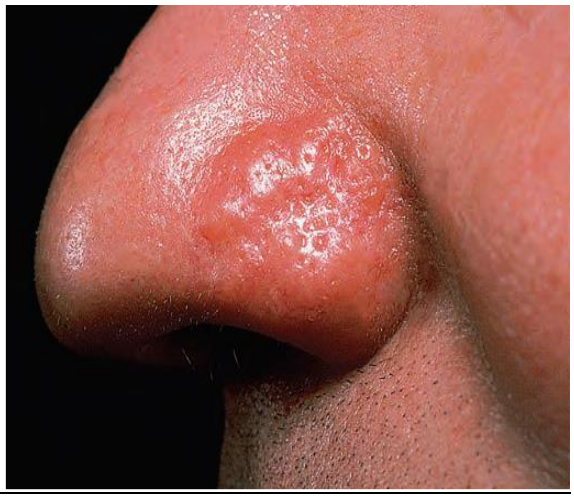
أمّا النشواني البقعي فيتظاهر على شكل بقعٍ واضحة أو غامضة الحدود صفراء إلى بنيّة، مفرطة التصبّغ تأخذ نموذجاً متموّجاً يظهر بشكل أوضح عند تمطيط الجلد ويتوضّع غالباً بين لوحي الكتف حيث تُعد هذه المنطقة المكان الأشيع لحدوثه، يتبعها السطوح الباسطة للأطراف (الشكل: 5) (4،2).

يكون النشواني البقعي حاكّاً في غالب الأحيان لكنّه قد يكون غير عرضي (2).

الشكل (4): نشواني جلدي بدئي موضّع حزازاني على الكاحل (34)

الشكل (5): نشواني جلدي بدئي موضّع بقعي أعلى الظهر (13)

أمّا النمط العُقيدي فيتظاهر بلويحاتٍ أو عقيداتٍ شمعية وحيدةٍ أو متعددةٍ، غالباً لاعرضية، بنيّة إلى حمراء، تتوضّع بشكل نموذجي على الأنف، القدمين، الأعضاء التناسلية، أو الجذع (الشكل: 6 (أ – ب)) (57).



الشكل (6): أ- نشواني جلدي بدئي موضع عقيدي على جناح الأنف (2)

الشكل (6): ب- على أماكن متعددة من القدم (2)

الموجودات السريرية للنشواني PLCA الوراثي أو العائلي (الجسدي السائد) لا تختلف اختلافاً ملحوظاً عن تلك في PLCA الحطاطي غير الوراثي.

غالباً نجد تحزّزاً في الجلد lichenification وحطاطاتٍ دقيقةٍ ذات شكل قبّي على المناطق البطنية من الجسم بشكل أساسي (الشكل: 7) (2).

الشكل (7): نشواني جلدي بدئي موضّع عائلي يُظهر تحزّزاتٍ وحطاطاتٍ دقيقةٍ ذات شكل قبي على الناحية البطنية للكاحل (2)

أشكالٌ سريريةٌ أخرى Other clinical variants:

- هناك شكلٌ يجمع بين النشواني البقعي والحزازاني يسمّى المختلط mixed أو ثنائي الطور allotropic or biphasic PLCA (4،58،59) (الشكل: 8).

الشكل (8): نشواني مختلط بقعي حزازاني على الساقين (58)

- كما يوجد شكل تبكّلي Poikilodermatous PLCA يظهر فيه آفات نشوانية بقعية أو حزازانية بالاضافة لنفاطات وآفات جلدية تبكّلية. وقد سُجّل نمط عائلي من هذا النوع أيضاً (60).
- وهناك شكل نادر يُدعى نشواني جلدي عسير التصبّغ Amyloidosis cutis dyschromia وُثّقت منه بضع حالات عالمياً فقط، حيث تكون التظاهرة السريرية الأساسية فيه بقعاً مفرطة وناقصة الصباغ مرقّشة (mottled) مع ترسّباتٍ نشوانيةٍ مشتقة من السيتوكيراتين CK5 (61).
- الأشكال الفقاعية للنشواني توجد في كلي النوعين: النشواني الجلدي البدئي الموضّع PLCA والنشواني الجهازي المترافق مع تظاهرات جلدية (62،63،64،65).

التشاخيص التفريقية:

تشمل التشاخيص التفريقية للنشواني الجلدي البدئي الموضّع البقعي والحطاطي (2):

- الصفرومات
- الأدواء الثاقبة (الطارحة للكولاجين)
- النشواني العقيدي
- الحزاز المسطّح
- الفطار الفطاراني Mycosis Fungoides (MF)

وتشمل التشاخيص التفريقية للنشواني العقيدي (2):

- السرطانة شائكة الخلايا Squameous cell carcinoma (SCC)
- الثآليل الشائعة
- أورام الملحقات
- الجدرات والندبات الضخامية

الآفات الموجودة في الأنماط المختلفة من PLCA ممكن أن تبدو مشابهةً لأيٍّ من هذه الأمراض لذا من الضروري إجراء خزعةٍ للتشخيص في حال الشك (2).

الأمراض المرافقة:

- سُجّل ترافقٌ بين النشواني البقعي ومتلازمة الأورام الغدّية الصمّاوية المتعددة Multiple endocrine neoplasia 2a (MEN2a) (66) ، وكذلك بين النمط الحطاطي الحزازاني و MEN2a (68،67).
- كما سُجّلت حالةٌ سريريّةٌ تصفُ ترافقاً مُحتملاً بين PLCA البقعي والتشمّع الصفراوي البدئي (69).
- أمَا النمط العقيدي وهو الأندر بين أنماط النشواني الجلدي البدئي الموضّع بأقل من 100 حالة مذكورة بالأدب الطبّي، فيُرافق غالباً داء السكري ومتلازمة جوغرن (71،70)، وذُكرت حالةٌ واحدةٌ تزامن فيها ظهور متلازمة CREST و PLCA العُقيدي في نفس الوقت (56).

- النمط الحطاطي الحزازاني lichenoid هو الوحيد عادةً الذي يترافق مع ظاهرة كوبنر (72)، لكن تبيّن أن النمط العقيدي من PLCA ممكن أن يحدث أيضاً في أماكن تعرّضت لرضٍ سابق (74،73).
- يتشارك النمط العقيدي مع النمط البقعي والحزازاني بخاصيّة امكانيّة ارتباطه بأمراضٍ مناعيةٍ ذاتيةٍ، خاصة متلازمة جوغرن (76،75،70).
- وبما أنّ متلازمة جوغرن تُسبّب تكاثراً لمفاوياً lymphoproliferation، من المحتمل أن يؤدّي ذلك للتكاثر النسيلي الموضعي للبلاسميات الملاحظ في النمط العقيدي ل PLCA (2).

- هناك تقاريرٌ متفرقةٌ عن ترافق PLCA العُقيدي مع أمراضٍ مناعيةٍ ذاتيةٍ أخرى، مثل متلازمة CREST (57) والتشمّع الصفراوي البدئي (76)، لكن في الوقت الحالي، يبدو أنّ متلازمة جوغرن هي الوحيدة التي وُثقت بشكل متكرر (76،75،70).

- غالباً يُوجد النشواني الجلدي الثانوي الموضّع SLCA بالترافق مع:
  - خباثات جلديّة: كالفطار الفطاراني Mycosis Fungoides MF (77)، الكارسينوما قاعدية الخلايا Basal cell carcinoma BCC (78)، الكارسينوما شائكة الخلايا Squameous cell carcinoma SCC، التقرانات السفعية، وأورام الملحقات (2)،
  - آفات حميدة: كالوحمات الميلانية (79)، والتقرانات المثية (2)،
  - مُران شمسي (80)،
  - أدواء النسيج الضام: كالذئبة الحمامية القريصية (81)،
  - بعد المعالجة ب PUVA (82).

الاختلاطات وسير المرض:

المعلومات حول سير المرض في الأشكال المختلفة من النشواني الجلدي البدئي الموضّع PLCA متنوعة. ففي حين تعتبر الناحية الجمالية في النمطين البقعي والحزازاني إشكالية هامّة، والحكّة موضوع جدّي، يملك النشواني العقيدي، بالإضافة لما سبق، احتمال التطوّر إلى نشواني جهازي (2).
ونسبة تحوّله لا تزالُ مثاراً للجدل (73)، حيث أجريت عدة دراسات وجاءت النسب مختلفة فيما بينها (84،83).
ولكن اعتماداً على معطيات الدراسات وعلى فهم إمراضية الشكل العُقيدي المتمثّلة بالتكاثر النسيلي الموضّع للخلايا البلاسمية localized clonal plasmacytoma، يرجّح أنّ يكون معدّل تطوّره إلى نشواني جهازي منخفضاً (86،85،4).

النشواني الجلدي التالي لأمراض جهازية (2):

1. نشواني جهازي مع تظاهرات جلدية:

- نشواني جهازي غير وراثي يشمل الجلد:
  - نشواني جهازي بدئي مرتبط بورم نقوي
  - نشواني جهازي بدئي مرتبط بورم الخلية البلاسمية
  - نشواني جهازي ثانوي مرتبط بالتهاب أو أورام
  - نشواني جهازي مرتبط بالتحال الدموي

- نشواني جهازي وراثي يشمل الجلد:
  - نشواني الترانسثريتين الوراثي (اعتلال الأعصاب النشواني العائلي)
  - نشواني الأبوليبوبروتين A1 الوراثي
  - نشواني السيستاتين C الوراثي
  - نشواني الجلزولين الوراثي (متلازمة ميريتوجا)

2. أمراض جهازية وراثية مع نشواني جلدي ثانوي لها:

- متلازمة Muckle–Wells
- متلازمة الحمى الدورية المرتبطة بالمستقبل 1 للعامل المنخّر للورم TNF (TRAPS)

مقدمة ووصف عام عن النشواني الجهازي:

يتّصف النشواني الجهازي بأنّه ترسّبٌ للمادة النشوانية في البنى الميزانشيمية للأعضاء الداخلية (بشكل أساسي العضلة القلبية، الكبد والكلى)، والذي قد يؤدي لخسارةٍ مترقيّةٍ في وظائف هذه الأعضاء وبالتالي إلى الموت (2).

وكما ذُكر سابقاً، هناك نشواني جهازي وراثي وأمراض جهازية تصيب الجلد ثانوياً، وحين يشمل المرض الجلد، ممكن أن تُصاب جميع طبقات الجلد بالإضافة لجُدر الأوعية (2).

الوبائيات:

يُبدي النشواني الجهازي تظاهراتٍ جلديةٍ في 50% من المرضى، مما يُساعد الأطباء في تشخيص المرض الجهازي المستبطن في مراحله الأولى (87)، والجدول التالي سيوضّح أهم هذه الأمراض الجهازية.

الجدول: (2): ملخّص عن أنماط النشواني االجهازي والنشواني الجلدي التالي لأمراض جهازية (2)

المجموعة	نوع النشواني	البروتين السليف	التظاهرات الجلدية	التظاهرات خارج الجلدية	الأمراض المرافقة وأشكال سريرية أخرى varients
نشواني جهازي غير وراثي يشمل الجلد	– نشواني جهازي بدئي – نشواني جهازي مرتبط مع ورم نقوي myeloma أو ورم خلايا بلاسمية (النشواني AL)	السلاسل الخفيفة للغلوبولينات المناعية Light chains κ, λ	حبرات، نزوف، فرفرية، حثل أظافر، حطاطات أو عقيدات شمعية، ارتشاح شبيه بصلابة الجلد، آفات فقاعية، حاصة، جلد رخو	ضخامة لسان، اعتلال كلوي، اعتلال عضلة قلبية، اعتلال عصبي، اصابة معوية، متلازمة نفق الرسغ	– متلازمة فون ويلبراند مكتسبة avWs (88) – أشكال أخرى: نشواني فقاعي، ونشواني فقاعي بمخاطية الفم
	نشواني جهازي ثانوي مرتبط مع التهاب أو ورم (النشواني AA)	النشواني المصلي A Serum amyloid A SAA	اصابة الجلد خفيفة: أحياناً حبرات وفرفريات ، حاصة	اعتلال كلوي، ضخامة كبد وطحال، اضطرابات معدية معوية (نزوف، اضطرابات حركية)	– التهاب مزمن: ذات عظم ونقي، توسّع القصبات – الداء الرثياني – تنشؤات: كارسينوما الدرق، داء هودجكن
	نشواني جهازي ثانوي مرتبط بالتحال الدموي (النشواني Aß2M)	ß2-microglobulin	لويحات ناعمة	متلازمة نفق الرسغ، كيسات عظمية، اعتلال مفاصل مُخرّب	– اعتلال كلوي – داء سكري

نشواني جهازي وراثي يشمل الجلد	نشواني الترانسثريتين الوراثي (اعتلال الأعصاب النشواني العائلي) (النشواني ATTR)	Transthyretin	نُدب ضمورية، قرحات غير شافية، حبرات	اعتلال أعصاب محيطية وذاتية، متلازمة نفق الرسغ، اعتلال عضلة قلبية، اعتلال كلوي	– طفرات أهمّها Val30Met
	نشواني الأبوليبوبروتين A1 الوراثي (النشواني AApoA1)	Apolipoprotein A1	آفات بقعية حطاطية، حبرات	اعتلال عضلة قلبية	
	نشواني السيستاتين C الوراثي (النشواني ACys)	Cystatin C	لا عرضي سريرياً، ولكن إيجابي نسيجياً	نزوف دماغية متعددة	
	نشواني الجلزولين الوراثي (متلازمة Meretoja) (النشواني AGel)	Gelsolin	جلد رجو، حكّة، حبرات، كدمات، فرط أشعار، حاصّة	حنّل قرنية، اعتلال عصبي يشمل غالباً الأعصاب القحفية، متلازمة نفق الرسغ، اعتلال كلوي خفيف	
أمراض جهازية وراثية مع نشواني جلدي ثانوي	متلازمة Muckle–Wells (النشواني AA)	النشواني المصلي A Serum amyloid A SAA	حساسية للبرد، حكّة، آفات شبيهه بشرى البرد	حمّى، عرواءات، ألم مفصلي، ارتفاع الكريات البيض، ألم طاعن بالأطراف	
	متلازمة الحمى الدورية المرتبطة بمستقبل العامل المنخّر للورم1 (TRAPS) (النشواني AA)	النشواني المصلي A Serum amyloid A SAA	وذمة حول الحجاج، حمامات جلدية هاجرة، التهاب مُلتحمة	نوبات حرارة طويلة المدّة، ألم بطني، ألم عضلي	طفرات بالمجال خارج الخلوي لمستقبل TNF1

الفيزيولوجيا المرضية:

تحدث معظم أدواء النشواني الجهازية البدئية غير الوراثية بسبب تكاثر الخلايا البلاسمية وحيد النسيلة.

الأمراض المستبطنة تشمل (2):

- الورم النقوي العديد multiple myeloma
- داء والدنسترووم Waldenstrom disease
- ورم الخلايا البلاسمية Bence Jones plasmocytoma
- داء السلاسل الثقيلة heavy chain disease
- اللمفومات

الخاصيّة المشتركة بين كل هذه الأمراض هي إنتاج غلوبولينات مناعية وحيدة النسيلة monoclonal immunoglobulins (34)، غالباً من نمط السلاسل الخفيفة -κ و -λ والتي تعمل كبروتينات سليفة للمادة النشوانية AL (AL: Amyloid light chain type AL-κ : AL-λ) في النشواني الجهازي AL (2).

بغض النظر عن التنوّع السريري لأدواء النشواني الجهازي نمط AL، يُمكن اعتبار الحبرات والفرفريات على الوجه (الشكل: 9) أو في المناطق المذحية (الشكل: 10) (والتي يمكن أن تتحرّض بالاحتكاك أيضاً) التظاهرات الجلدية للنشواني (2).

من الأسباب المحتملة لنزوف الجلد dermatorrhagia، انخفاض مستويات العامل X نتيجة ارتباطه بلييفات النشواني، وترسّب المادة النشوانية بجدر الأوعية ممّا يزيد من هشاشيتها (2).

قد تتظاهر ترسّبات النشواني في مخاطية الجوف الفموي على شكل حطاطاتٍ دالّةٍ إمّا على ترسّبٍ موضعيٍّ مثل: ارتشاحات في الشفة السفلية (الشكل: 11)، أو ارتشاحٍ منتشرٍ مثل ضخامة اللسان (الشكل: 12) (2).

في النشواني الجهازي الثانوي، هناك مرضٌ مستبطنٌ يقود لترسّب المادة النشوانية في نسج مختلفة.
والمرض هو الذي يحدّد البروتين السليف وبالتالي نمط النشواني، والأشيع أن يكون من نمط Amyloid A (AA) (2).

الالتهاب المزمن (الخمجي وغير الخمجي)، **التنشؤات**، وأيضاً **بعض الشذوذات الجينية** جميعها تؤدي لزيادة انتاج SAA (البروتين السليف في النشواني AA)، وهو أحد بروتينات الطور الحاد (2).
ومن المثير للاهتمام، كان حدوث نشواني جهازي تالٍ لخمج مُحدث باللايشمانيا عند الفئران (89).

– يُحرّض الإنتاج الكبدي ل SAA ب IL–1، ويتدرّك بواسطة البالعات إلى النشواني A.
على أيّ حال، العلامات الجلدية في النشواني الجهازي نادرة وتتظاهر على شكل فرفريةٍ، لويحاتٍ أو عقيدات. وقد يُبدي الجلد السليم سريرياً ترسّباً للنشواني A.
يميل النشواني الثانوي في النمط AA للتراجع إذا عُولج المرض المستبطن بشكلٍ فعّال (2).

– هناك شكل من أشكال النشواني الجهازي الثانوي التي تشمل الجلد، يحدث عند مرضى التحال الدموي يكون فيه البروتين السليف ß2–microglobulin (90،4).

– تؤدي الطفرة التي تصيب المجال خارج الخلوي للمستقبل 1 ل TNF في متلازمة الحمى الدورية المرتبطة بالمستقبل 1 ل TNF (TRAPS) إلى تفاعلات التهابية تسبب ترسّباً ثانوياً ل SAA (2).

– تسبّب الطفرات بالمورثة NLRP3 متلازمة Muckle–Wells ، وهي إحدى متلازمات الحمى الدورية التي تزداد فيها تعبيرية IL-1ß، الذي يحرّض الاصطناع الكبدي ل SAA (2).

التظاهرات السريرية للنشواني الجهازي:

تتمثّل التظاهرات السريرية الجلدية للنشواني الجهازي بحبراتٍ، نزوفٍ، كدماتٍ وحكّة (2).

يُرى النزف غالباً في المنطقة حول الحجاج (الشكل: 9) والمناطق المذحية (الشكل: 10) (93،92،91)، وذلك بسبب ترسّب النشواني في وحول البنى الوعائية بنمطٍ معيّنٍ تندرُ مشاهدته في النشواني الجلدي الموضّع (2).

الاستثناء الوحيد هو النشواني العُقيدي (أحد أنماط النشواني الجلدي البدئي الموضّع) الذي نرى فيه أيضاً ترسّب النشواني حول الأوعية وهذا يعطي مظهراً نسيجياً مشابهاً جداً لذلك في النشواني الجهازي الذي يشمل الجلد (2).

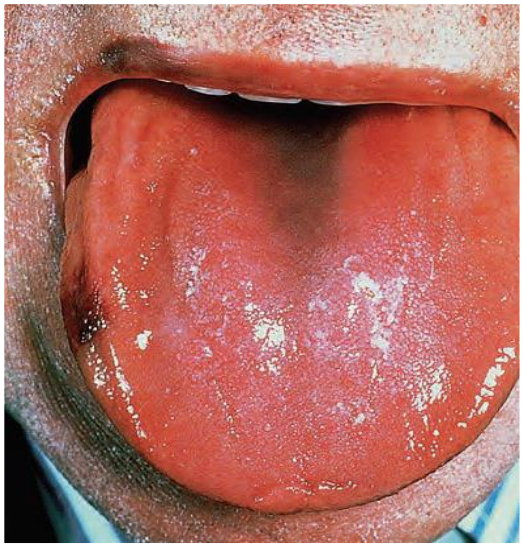
الشكل (9): نشواني جهازي بدئي يشمل الجلد يُظهر نزفاً بارزاً حول العين بعد سعال (2)

الشكل (10 – أ) :

الشكل (10– ب):

الشكل (10): التظاهرات الجلدية لنشواني جهازي مرافق لورم نقوي في الناحية تحت الثدي (أ) والناحية الإربية (ب) (2)

الشكل (11): نشواني جهازي مع إصابة مخاطية الشفة السفلية بارتشاحات عقيدية للمادة النشوانية (2)



الشكل (12): ضخامة لسان عند مريض لديه نشواني جهازي بدئي (2)

نموذجياً، تحدث فرفرية النشواني فوق خط الحلمة، غالباً على الوجه والرقبة، بشكلٍ خاصٍّ على الأجفان (34،91).

وبما أنّ الفرفرية ممكن أن تكون ضمن العلامات الأولى للنشواني الجهازي، من الهام جداً إبقاء هذه العلامة في البال.

إن الاشتباه بتشخيص النشواني ممكن أن يكون نقطةَ بدايةٍ لمقاربةٍ علاجيةٍ متعددة التخصصات حيث ممكن أن نجدَ إصابةَ أعضاء مختلفة (94).

من المتغيّرات السريرية الأخرى للنشواني ذو السلاسل الخفيفة، قد توجد تظاهرات فقاعية في الجلد (63) (أحياناً نزفية (65)) (الشكل: 13) أو تظاهرات فقاعية في المخاطيات (64).

على كلّ حال، توجد الأشكال الفقاعية للنشواني في كل من النشواني الجلدي البدئي الموضّع والنشواني الجهازي الذي يشمل الجلد (62-65).

الشكل (13): فقاعة نزفية في النشواني الجهازي البدئي (2)

قد توجد حطاطات أو عقيدات بيضاء إلى مصفرّةٍ شمعيّةٍ مجتمعةٍ نازفةٍ أحياناً، ويغلب توضّعها على الوجه، الأجفان والفروة (2).

في الحالات الشديدة، هذه الآفات قد تؤدي إلى تقرّحات أو حاصّة مندّبة (2).

إذا كان ارتشاح الأدمة بالنشواني شديداً، ممكن أن تحدث تبدّلات جلديّة شبيهة بالصلابة الجلدية scleroderma-like (خاصة بالأصابع)، وتعرف عندها ب: غوترون صلابة الجلد النشوانية Scleroderma Amyloidosum Gottron (2).

سُجّلت أيضاً حالات حدث فيها نُفاطات، وحتّ أظافر (الشكل: 14)، كتظاهرات جلدية للنشواني المرافق للورم النقوي Myeloma – associated amyloidosis (62).

الشكل (14): حتّ أظافر عند مريض نشواني جهازي بدئي (2)

تترافق تحت الأنماط الوراثية للنشواني مع ضخامة عضلة قلبية كما في نشواني Apolipoprotein A1 (2)، ومع نزوفٍ دماغيةٍ متعددةٍ كما في نشواني Cystatin C (2)، أو متلازمة نفق الرسغ كما في اعتلال الأعصاب النشواني العائلي (95) الذي يعتبر الأشيع من بين تحت الأنماط الوراثية والناتج عن ترسّب transthyretin المُعدّل (97،96). وغالباً يحدث هذا النمط نتيجة طفرة ب Val30Met (98).

وعلى العكس من نشواني Apolipoprotein A1، تكون العلامات الجلدية السريرية غائبة في نشواني Cystatin C، ولكن قد يُظهر التشريح المرضي ترسّباً نموذجياً للمادة النشوانية في الجلد (2).

أمّا في نشواني Gelsolin أو ما يُعرف بمتلازمة Meretoja، فممكن أن نجد حالةً مشوّهةً من الجلد الرخو (deforming cutis laxa) مع حبراتٍ ونزوفٍ شديدةٍ، بالإضافة لنقص أشعار أو حاصّة (100،99).

أمّا التظاهرات السريرية للمتلازمة النادرة TRAPS التي تترافق مع نشواني جلدي ثانوي، فهي نوب ارتفاع حرارة طويلة المدّة، ألم بطني، ألم عضلي، وحُمامات جلديّة هاجرة (102،101).

والتظاهرات السريرية لمتلازمة Muckle-Wells التي تترافق أيضاً مع نشواني جلدي ثانوي، فهي آفات شبيهة بالشرى دوريّة، وتطّور نقص سمع حسّي عصبي (104،103).

الإستقصاءات Investigations (2):

– الخطوة التشخيصيّة الأهم هي خزعةٌ جلديةٌ من الآفة lesional skin biopsy، والتي يجب أن تُرسل للتشريح المرضي، وللدراسة المناعية النسيجية الكيميائية immunohistochemistry،

وللدراسة بالمجهر الإلكتروني.

– في التشريح المرضي، تُستخدم التلوينات الأساسية مثل: الهيماتوكسيلين أيوزين، أزرق التولودين، والفوشين القاعدي، كما تُستخدم تلوينات خاصّة تظهر المادة النشوانية مثل: أحمر الكونغو، الثيوفلافين T، crystal violet و methyl violet.

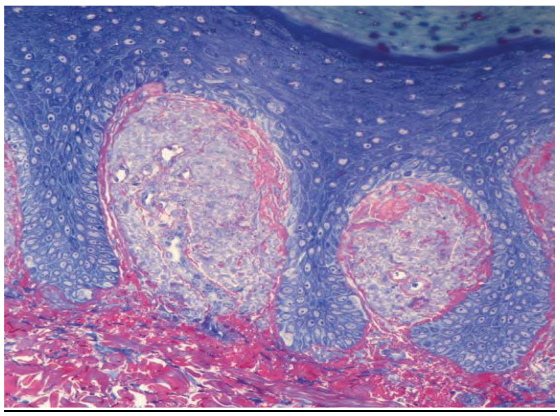
– يجب تقييم المرضى الذين يعانون من PLCA عُقيدي بشكل دوري لاحتمال تطوّر نشواني جهازي لديهم، وهذا التقييم يجب أن يتضمّن:

- قصّة مرضية شاملة
- فحص سريري
- تخطيط قلب كهربائي ECG
- تحاليل: CBC – creatinine الدم – AST – ALT
- رحلان كهربائي لبروتينات المصل
- رحلان كهربائي لبروتينات البول
- خزعة من النسيج الشحمي تحت جلد البطن abdominal subcutaneous adipose tissue أو خزعة من تحت مخاطية المستقيم rectal submucosa لتحرّي وجود مادة نشوانية فيها، وإن وُجدت فهي تُنبئ بتطوّر نشواني جهازي وهذا يتطلّب متابعةً فوريّةً كونُهُ قد يترقّى بشكلٍ سريع (2).

التشريح المرضي Pathology:

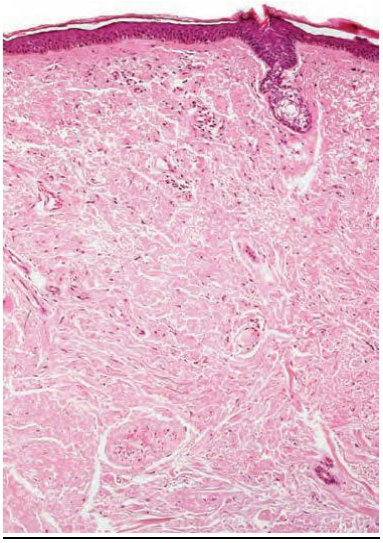
- تتوضّع المادة النشوانية في شكلَي النشواني الجلدي البدئي الموضّع: البقعي والحزازاني في الأدمة الحليمية مباشرة تحت الطبقة البشروية القاعدية (الشكل: 15) (2)، ويظهر إلى جانبها مجموعة من بالعات الميلانين (13) مع سلس صباغ (105).
- أمّا البشرة فممكن أن تكون طبيعية أو أن تبدي طيف من التبدلات البشروية في النشواني البقعي والحطاطي كالشُواك، فرط التقرن (2)، التحلّم، تطاول الاستطالات البشروية، زيادة تصبّغ الطبقة القاعدية، وتخرّبها (105).
- لا تصابُ الأوعية الدموية في النشواني البقعي والحزازاني، على عكس PLCA العقيدي الذي ممكن أن يُبدي ارتشاحاً منتشراً على مستوى النسيج الشحمي تحت الجلد والأوعية الدموية (4،70،71).

- تضمّ التظاهرات النسيجية الشائعة للمادة النشوانية البشرية المتغايرة من الناحية الكيميائية الحيوية ما يلي:
- فرط الحمضات eosinophilia (2) (الشكل: 16)
- إيجابية التلوين ب PAS (2)
- التلوّن بأحمر الكونغو Congo red (106)
- التلوّن ب Thioflavin T (107،108) (الشكل: 17)
- تغيّر اللون metachromasia بعد إضافة crystal violet أو methyl violet (2)



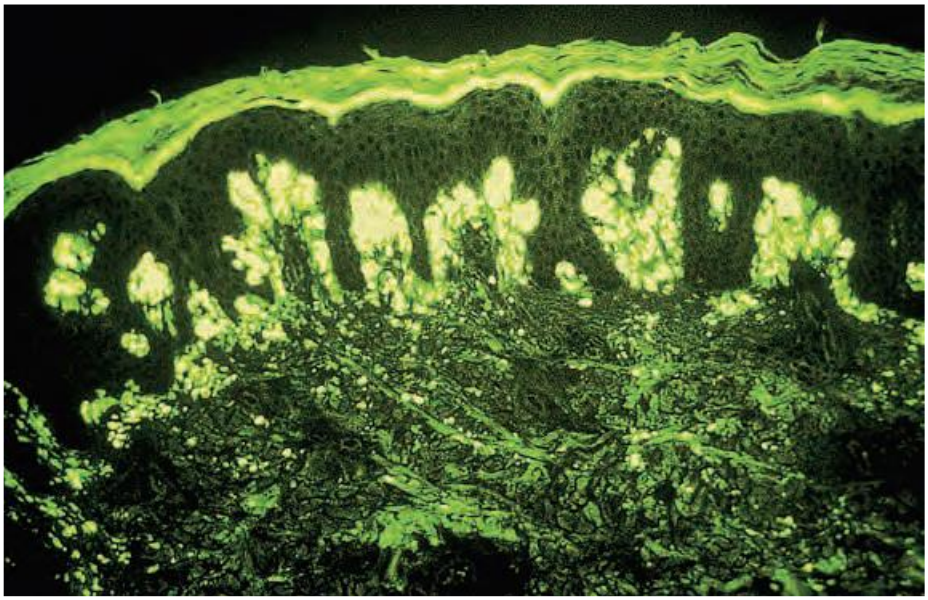
الشكل (15): مقطع نسيجي يوضّح ترسّب المادة النشوانية في الأدمة الحليمية

تظهر ترسبات زائدة من النشواني باللون الأزرق الفاتح ضمن الحليمات (تلوين مزدوج بأزرق التوليدين والفوشين القاعدي) (34)



الشكل (16): كتل عديمة الشكل من المادة النشوانية المحبة للحمض تحتل كامل الأدمة في حالة نشواني عقيدي (2)

أمّا بعد التلوين بالثيوفلافين T فيمكن أن تظهر المادة النشوانية باستخدام المجهر الومضاني (108).



الشكل (17): مقطع نسيجي يُظهر المادة النشوانية باللون الأصفر الفاتح إلى الأخضر بعد تلوينه بالثيوفلافين T ورؤيته بالمجهر الومضاني (2)

كما يُبدي النشواني باستخدام أحمر الكونغو إنكساراً أخضراً مزدوجاً Apple-green birefringence عند فحصه بالمجهر الضوئي المستقطب، وتسمّى هذه الظاهرة dichroism (109).

الدراسة المناعية النسيجية الكيميائية Immunohistochemistry :

هناك **أضداد** متوفّرةٌ تساهمُ في تصنيف الترسّبات النشوانية حيث تكون موجّهةً ضد الكيراتينات الخلوية cytokeratin في حال النشواني الجلدي البدئي الموضّع PLCA (البقعي والحزازاني) والثانوي SLCA، أو ضد السلاسل الخفيفة من الغلوبولينات المناعية في النشواني الجهازي AL والجلدي البدئي الموضّع العُقيدي (2).

- أظهرت دراسة كل من المقاطع النسيجية المثبّتة بالفورمالين والبارافين والمقاطع النسيجية المجمّدة إيجابية السيتوكيراتين **CK5** في النشواني الجلدي الموضّع البدئي والثانوي.
- ويوجد السيتوكيراتين 5 بشكل غالب في الطبقة **القاعدية** للبشرة (2).
- هناك سيتوكيراتينات أخرى تدخل أيضاً بتركيب ترسّبات النشواني وهي بشكل تنازلي:
  - ✓ CK5 > CK1 > CK14 > CK10 في النشواني الجلدي البدئي
  - ✓ CK5 > CK1 > CK10 > CK14 في النشواني الجلدي الثانوي (41).
- وهكذا يمكن استخدام **أضداد CK5** وغيره لتشخيص داء النشواني (2).

المجهر الإلكتروني:

يمكن أن نصلَ للتأكيد النهائي للنشواني في الأنسجة باستخدام المجهر الالكتروني الذي يُظهر تجمّعاتٍ نموذجيةٍ للنشواني على شكل ليفياتٍ يتراوح قطرها بين 10 nm – 7.5.

كما يمكن أن نصنّف تحت أنماط الداء النشواني تبعاً لبروتين النشواني الذي يبيّنه المجهر الالكتروني بعد التلوين المناعي بالذهب immunogold labelling (110).

ملاحظات:

- أحياناً يكون من الصعب جداً التمييز بين الشكل الجلدي العُقيدي والشكل الجهازي للداء النشواني ما يتطلّبُ استقصاءاتٍ معقّدةٍ لتشخيص إصابةِ عضوٍ آخر غير الجلد (2).
- وبعيداً عن خزعةِ الأعضاءِ المصابة، أكثر ما يُساعد في تشخيص **النشواني الجهازي** هي الخزعات المأخوذة من تحت مخاطية المستقيم rectal submucosa أو من النسيج الشحمي تحت جلد البطن abdominal subcutaneous adipose tissue والمدروسة بالمجهر الالكتروني (2).
- وبالرغم من أنّ كميّةً قليلةً فقط من المادة النشوانية قد تكونُ موجودةً في الأنسجة سابقة الذكر، لكن مجرّد ظهورها بالخزعات يُمكّننا من بلوغ التشخيص الأكيد للنشواني الجهازي (2).
- في السنوات الأخيرة، أصبحت رشافة الإبرة الدقيقة **FNA** من **الوسادة الشحمية للبطن** وسيلة تشخيصيّة هامّة لتشخيص الداء النشواني **الجهازي**، ذلك لأنّها إجراءٌ عملي وعالي الحساسيّة. abdominal fat pad fine-needle aspiration biopsy (112،111).

منظار الجلد :Dermoscopy

يكون تشخيص النشواني عادةً سريرياً، ولكن بعض الأحيان نحتاج لإجرء خزعةٍ لتأكيد التشخيص في حال كانت الحالة مضلّلة. وباعتبار الخزعة طريقة غازية، تم حديثاً اقتراح منظار الجلد كوسيلة مساعدة غير غازية في تشخيص النشواني الجلدي البدئي الموضّع، وأجريت دراسات وضّحت عدّة مظاهر يُمكن رؤيتها بالمنظار الجلدي في حالتي النشواني البقعي والحطاطي حيث يظهر مركز أبيض أو بني اللون مُحاط بخطوط شعاعية بنيّة أو حبيبات بنيّة – رماديّة تصطف بشكل خطي، وتعطي هذه الموجودات شكل "hub and spoke"، حيث يُشير المركز لترسّبات النشواني والبنى المصطبغة لحبيبات الميلانين (114،113).

تدبير النشواني الجلدي (2):

- حتى الآن يشكّل علاج الأشكال المختلفة للنشواني التي تشمل الجلد تحدّياً في جميع الاختصاصات المعنيّة بالأجهزة المصابة في سياق المرض.
- ويستلزم العلاج إجراءَ مقاربةٍ شاملةٍ، وفي حالة النشواني الجهازي تبقى الأولويّة لعلاجِ المرض المستبطن.
- تعتبر الحكّة مشكلةً هامّةً في كل أنماط النشواني الجلدي، مسبّبةً المزيد من التخريش للجلد، والذي قد يقود لترسّبٍ ثانويٍ للنشواني. وهكذا، يجب أن تكون مضادات الحكّة من ضمن الأدوية الموصوفة للعلاج.
- يجب تجريب العلاجات الموضعية في حالات النشواني الجلدي البدئي الموضّع PLCA،

  حيث يبقى العلاج المحافظ هو الخطّ الأوّل.

- هذه العلاجات قد تُتبع أو تُشارك مع ليزر أو مُقارباتٍ جراحيةٍ في الآفات الموضعية.

- وعلى العكس، قد تتطلّبُ الآفات الواسعة من PLCA استخداماً إضافياً لمعالجاتٍ ضوئية، كيميائية، و/أو علاجاتٍ دوائيةٍ جهازيةٍ مثل:

  .acitretin - dimethyl sulfoxide(DMSO) – cyclophosphamide

العلاج الموضعي:

التطبيق الموضعي للستيروئيدات تحت ضماد كتيم أو الحقن ضمن الآفة هما العلاجان الكلاسيكيان (3).

يمكن تطبيق التقشير الكيميائي السطحي مثل حمض الخل ثلاثي للكلور TCA في النشواني البقعي (115).

سُجل أيضاً نجاحٌ للعلاج الضوئي (narrow band UVB) والعلاج الضوئي الكيميائي (PUVA) (116).

بعيداً عن ذلك، ممكن أن يُطبّق DMSO موضعياً لتخفيف الحكّة، (على أية حال، بعض الدراسات لم تجد أنّ DMSO يملك تأثيراً مضاداً للحكّة أو حالاً للنشواني) (117).

واعتماداً على التظاهرات السريرية، قد يكون العلاج الجراحي مساعداً عندما تكون فعالية العلاج المحافظ محدودة (كما في PLCA العقيدي) (2).

يشمل العلاج الجراحي الفعّال:

الاستئصال وتطعيم الجلد جزئي السماكة excision and split thickness skin grafting (118)، تسحيج الجلد dermabrasion (119)، الكشط shave exision (120)، وأيضاً التجريف والتخثير (47).

واستخدمت طرق أخرى مثل الليزر الصباغي النابض PDL (121) والتبخير بليزر ثاني أوكسيد الكربون CO2 laser evaporation (122) بنجاح في بعض الحالات.

العلاج الجهازي:

- أجريت مراجعة لحالاتٍ دُرست فيها فعالية الريتينوئيدات الفموية مثل الأستريتين، لعلاج النشواني الحطاطي الحزازاني. وأظهرت هذه المراجعة أن إعطاء الريتينوئيدات الفموية لمدّة 6 أشهر قد يؤدي لتراجعٍ تامٍّ للنشواني الحطاطي (123).
- ذُكرت حالة أيضاً أعطي فيها الأستريتين الفموي لعلاج PLCA المختلط – ثُنائي الطور. ولُوحظ ارتياحاً من الحكّة، تحسّناً بالحُطاطات، وتراجعاً هاماً بعد 4 أشهر من العلاج الفموي ب Acitretin 0.5 mg/kg من وزن الجسم يومياً (123).
- وهناك دراسة واحدة لحالة PLCA حطاطي ذكرت تراجعاً بارزاً للحكّة، فرط التصبّغ، وحجم الآفات باستخدام cyclophosphamide 50mg فموي مرة يومياً لمدة 6 أشهر (124).
- وغالباً، الطرق العلاجية نفسها معتمدة في PLCA البقعي (2).
- ممكن أن يطبّق DMSO موضعياً، ولكن هناك أيضاً تقاريرٌ عن فعالية DMSO الفموي في علاج النشواني الجهازي الذي يشمل الجلد (125).
- فالأهم في النشواني الجهازي، هو معالجة المرض المستبطن – إذا كان ذلك ممكناً – (مثل علاج الورم النقوي العديد، ورم الخلايا البلاسمية، القصور الكلوي) (2).
- وهكذا، حين يتمّ تحديد المرض الذي يؤدي لترسّبٍ جلدي للنشواني، كلّ الجهود يجب أن تُبذل لإبطاء أو إيقاف تطوّر هذا المرض (126).
- على سبيل المثال، في النشواني المرافق للورم النقوي العديد: يجب في البداية علاج الورم النقوي بالتعاون مع أطباء الأورام (2).
- وهكذا، يجب أن يُعالج كل من النشواني الجهازي البدئي، والأمراض التي تترافق مع ترسّبٍ ثانويٍّ للنشواني في الجلد من قبل فريقٍ متكاملٍ من كل الاختصاصات (2).

- غالباً، يكون التثبيط المناعي مكوّناً أساسياً في علاج النشواني الجهازي التالي للالتهاب. فعلى سبيل المثال، النشواني AA الناتج عن حمى البحر الأبيض المتوسط العائلية FMF، ممكن أن يتحسّن باستخدام الكولشيسين (126).
- وإن إضافة Anakinra (IL-1 receptor antagonist, IL-1Ra) إلى colchicine قد يكون نافعاً في علاج النشواني المرافق ل FMF حيث يخفّف التفاعلات الالتهابية الموجودة بالمرض (127).
- النشواني المرافق ل TRAPS قد يعالج ب anti-TNF و IL-1 antagonists (126).
- أمّا علاج النشواني المرافق ل Muckle-Wells syndrome فيتضمّن:
- Canakinumab (IL-1ß antibody) (128،129،130)
- Rilonacept (IL-1-binding protein) (131،132)
- Anakinra (IL-1Ra) (131)

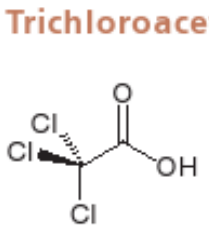
- استخدمت عدة طرائق علاجية لمعالجة النشواني الجهازي البدئي مثل إعطاء الغلوبولينات المناعية وريدياً أو تبديل البلازما (133).

- من المتوقّع ازدياد عدد مرضى النشواني Aß2 المرافق للتحال الدموي، وذلك لأن التحال الدموي سمح ببقيا أطول لمرضى القصور الكلوي المزمن الشديد (134،135).

- وإنّ تحسّن الوظيفة الكلوية حتى يتمّ إيقاف التحال الدموي، هو مقياس التحسّن واحتمالية التراجع الكامل للنشواني Aß2 (2).

لمحة عن حمض الخل ثلاثي الكلور Trichloroacetic acid (TCA) (136):

حمض الخل ثُلاثي الكلور TCA هو نظيرٌ لحمض الخلّ استبدلت فيه ذرات الهيدروجين H الثلاث بذرات كلورين Cl.



الشكل (18): البنية الجزيئية لحمض الخل ثلاثي الكلور (136)

بُنيتُهُ الجُزيئية قريبةٌ من بُنية حمض الغليكوليك، لكنّه أقوى منه بكثير، وثابت التوازن الحامضي الخاص به يساوي pKa (TCA)= 0.26، وهو بالتالي أقرب بكثير من 0 مقارنةً مع الخاص بحمض الغليكوليك الذي يساوي pKa (GA) = 3.83.

يُوجد حمض الخل ثلاثي الكلور على شكل بلّوراتٍ تُحَل بماءٍ مقطّرٍ للحصول على محلول مائي Aqueous solution.

وإن الطريقة الصيدلانية المعتمدة في تحضير محلول TCA للاستخدامات الجلديّة هي طريقة الوزن في الحجم (weight in volume method)، وتُعطي سائلاً رائقاً عديم الرائحة دون راسبٍ أو جسيمات.

لقد اعتبر ال TCA المعيار الذهبي في التقشير الكيميائي على مرّ العقود، وهو يُعدّ من المقشّرات ذات التأثير الكاوي (caustic action)، وحسب تغيير تركيزه، يستطيع الفرد التحكّم بعمق اختراقه للجلد.

يعتمد عمق التقشير على تركيز TCA، طريقة تطبيقه، عدد مرّات تطبيقه، والكمّية المطبّقة منه.

يتم دهن محلول TCA باستخدام شاشة 4x4 سم على الجلد، وخلال وقت قصير من تطبيق TCA على الجلد، تظهر حمامى ثم تجمّد (frost) بلونٍ أبيضٍ يدلّ على تخثّر بروتينات البشرة.

ويجب الانتباه للوقت اللازم لإتمام عملية التخثّر، حيث علينا الانتظار تقريباً لمدة دقيقة قبل إعادة التطبيق.

يسمح اللون الأبيض بتقدير عمق التقشير، فكلّما كان اللون الأبيض أشدَّ كلّما كان مستوى التقشير أعمقاً، وهذا يحدث بالتراكيز الأعلى من TCA الذي يخترق عندها إلى طبقاتٍ أعمق من النسيج الجلدي، باحثاً عن الماء حتى تتعدّل حموضته وخلال اختراقه يسبب تخثّراً لبروتينات الجلد.

وكلّما كانت كمّية ال TCA المطبّقة على الجلد أكبر، كلما كان تأثيره الكاوي أعلى.

لا حاجة لتعديل TCA، لأن تمديده بالماء يُنقص تركيزه ويُنهي تأثيره.

يختفي التجمّد خلال 10–30 ثانية وتحلّ مكانه حُمامى ممكن أن تدوم ليوم أو يومين.

يجب إعلام المريض بالتغيّرات الجلديّة التي ممكن أن تحدث مثل الحُمامى erythema، الوذمة الخفيفة mild edema، فرط التصبّغ العابر transient hyperpigmentation وبالأعراض التي قد تتطوّر كالحكّة pruritis والشدّ tightness.

مستويات التقشير ب TCA (136):

المستوى 1: تقشيرٌ سطحي جداً (very superficial peel): يتظاهر سريرياً على شكل تجمّدٍ خفيفٍ light frost، أمّا نسيجياً فيحدث فيه تخرّبٌ للطبقة المتقرّنة للبشرة فقط.

المستوى 2: تقشيرٌ سطحي (superficial peel): يتظاهر سريرياً على شكل تجمّدٍ أبيضٍ مع حمامى white frost with erythema، أمّا نسيجياً فيحدث فيه تنخّرٌ بكامل طبقات البشرة.

المستوى 3: تقشيرٌ متوسط العمق (medium depth peel) ويتظاهر سريرياً على شكل تجمّدٍ أبيضٍ شديدٍ fridge white frost، أمّا نسيجياً فيحدث فيه تنخّرٌ يشمل كامل البشرة ويمتد للأدمة الحليمية.

عند بلوغ النتيجة المرغوبة من التقشير، تُشطف المناطق المعالجة بالماء ويُطبّق عليها مطري.

قد يشعر المريض بحس حرق خلال دقيقة من تطبيق TCA.

يستخدم التركيز 15 – 25% للتقشير السطحي مثل حالات تجديد البشرة skin rejuvenation، ولمعالجة اضطرابات التصبّغ dyschromias والأذيّة الضيائيّة الخفيفة mild photodamage.

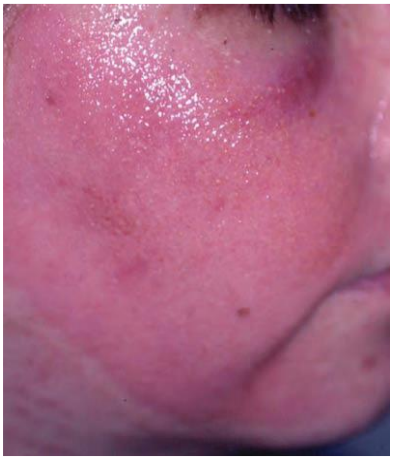
والتركيز 35–50% للتقشير متوسّط العمق كما في الأذيّة الضيائيّة الأشد أو اضطرابات التصبّغ الأعمق كالكلف. لكن لا يوصى بالتقشير بتركيز أعلى من 35%، لتأثيراته غير المتوقّعة واحتمال احداث تندّباً.

الشكل: (19) التجمّد الأبيض الصلب fridge white frost بعد التقشير بالمستوى 3 (136)

نسيجياً، يسبب الTCA تخثّراً سطحياً لبروتينات الجلد، فيخرّب البشرة أو البشرة والأدمة الحليميّة العلويّة حسب التركيز المستخدم، ثم يتبع ذلك إعادة تشكّلٍ بشرويٍّ أدميٍّ وترسّب كولاجين جديد وتسوية النسيج المرن.

لا يملك TCA سمّيةً جهازيّةً (مثله مثل حمض الغليكوليك) حتى عندما يُطبّق بتراكيز عالية على الجلد، كما أنّه لا يُحدث تفاعلاً أرجيّاً.

الشكل (20–أ): تجمّد frost أبيض كثيف بعد تطبيق مزيج من محلول جسنر و TCA 35%



الشكل (20–ب): حمامى بعد 6 أيام من التقشير (136)

الباب الثاني:

الدراسة العملية

معالجة البيانات وتحليلها:

أولاً: مبررات البحث:

الحصول على بدائل علاجية فعّالة، متوافرة وقليلة التكلفة مع تأثيرات جانبية طفيفة لعلاج النشواني البقعي.

ثانياً: هدف مشروع البحث:

دراسة فعالية التقشير بحمض الخل ثلاثي الكلور TCA %20 في علاج النشواني البقعي.

ثالثاً: الطرق والمواد المستعملة في البحث:

1. مكان إجراء البحث:

قسم الأمراض الجلدية والزهرية – كلية الطب البشري – جامعة دمشق.

2. مدة البحث:

عام كامل بين عامي 2018 و 2019.

3. تكاليف البحث:

لا يوجد، حيث تترتّب تكاليف المادة الدوائية على المريض.

4. نوع البحث:

دراسة تجريبية مستقبلية غير مضبوطة بشاهد.

Non-controlled experimental prospective study.

5. عيّنة البحث:

مرضى النشواني البقعي المراجعون لمشفى الأمراض الجلديّة والزهريّة الراغبون بدخول الدراسة والذين تتحقّق لديهم معايير القبول في الدراسة.

معايير قبول المرضى في الدراسة:

- العمر > 18 سنة
- المرضى الراغبون بالتقشير ب TCA

أمّا معايير الإستبعاد:

- المرضى الذين يميلون لتشكيل جُدرات
- وجود خمج فعّال في المكان المُراد علاجه
- الحمل والارضاع
- توقّعات غير واقعية من المرضى (unrealistic expectations)

6. أداة البحث:

لتحقيق أهداف الدراسة تمَ تصميم استمارةٍ خاصةٍ بمرضى النشواني البقعي المراجعين لمشفى الأمراض الجلديّة والزهريّة – كليّة الطب البشري – جامعة دمشق، الداخلين بالدراسة تهدف لجمع المعلومات اللازمة لدراسة فعالية التقشير بحمض الخل ثلاثي الكلور 20% في علاج النشواني البقعي.

وتضمّنت الاستمارة قسمين:

القسم الأول: ويشمل الموافقة المستنيرة للمريض

القسم الثاني: ويشمل استبيان الدراسة الخاص به وحالة النشواني البقعي لديه والذي تضمّن الأجزاء التالية:

- الجزء الأول: يحوي المتغيّرات الديموغرافيّة والمعلومات الشخصية للمرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية، وهي: الاسم، الجنس، العمر، نمط الجلد، السكن ورقم الهاتف.
- الجزء الثاني: يحوي معلومات خاصة بحالة النشواني البقعي عند المريض من حيث: الشكوى الرئيسية، عدد بقع النشواني، ومكانها، وعمرها، بالاضافة للعلاجات السابقة في حال استخدامها.
- الجزء الثالث: ويضم جداول تقييم الاستجابة للعلاج بعد شهر من كل جلسة تطبيق TCA 20% موضعياً على بقعة النشواني، من حيث نسبة تحسّن فرط التصبّغ المقدّرة نظرياً من قبل الباحث مع مقارنة الصور الفوتوغرافية بعد شهر من كل جلسة، ومن حيث نسبة تحسّن الحكّة المقدّرة من قبل المريض.
- الجزء الرابع: يضم جدول التأثيرات الجانبية للعلاج:

  حكة – حس حرق – تقشر جلد – فرط تصبغ تالي – نقص تصبغ تالي.

القسم الأول: الموافقة المستنيرة:

يتم إعلام المريض وأخذ موافقته الخطيّة على الدخول في الدراسة بعد فهم فحواها:

أنا الطّبيبة **عفاف أحمد الأصيل** أقوم بإجراء بحث بعنوان:

دراسة فعالية التقشير ب TCA 20% في معالجة النشواني البقعي

وصف البحث: سيتم إجراء فحصٍ سريريٍّ لمرضى النشواني البقعي المراجعين لمستشفى الأمراض الجلدية والزهرية، ثم تحضير البقع للتقشير من قبل المريض في المنزل بتطبيق كريم retinoic acid 0.05% مرة مساءً لمدة أسبوع وإيقافه لليلةٍ واحدةٍ والمراجعة في اليوم التالي للبدء بالجلسة الأولى من التقشير ب TCA 20%، على أن يُتابع المريض 6 جلسات TCA 20% بفاصل 4 أسابيع بين كل جلسة وجلسة ملتزماً نفس طريقة التحضير السابقة الذكر قبل كل جلسة.
وسيتم جمع المعلومات المتعلقة بالرسالة ثم إجراء دراسة احصائية مناسبة.

هدف البحث: دراسة فعالية التطبيق الموضعي لحمض الخل ثلاثي الكلور TCA 20% في علاج

النشواني البقعي.

المشاركة في البحث طوعية لا إكراه فيها.

- لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.
- يترتب على المشارك في البحث تكاليف العلاج فقط.
- سيتم فحص المشارك فحصاً سريرياً مع جمع المعلومات المتعلقة باستمارة البحث.
- ستؤخذ صور فوتوغرافية للآفات في كل جلسة متابعة.
- تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي السر والكتمان.

يُملأ من قبل المشارك في البحث:

اسم المشارك .....

أقر بأنني قرأتُ/ قُرئت علي هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشُرحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها وقد أُتيح لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيتُ إجابات شافية، وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي للمشاركة في هذا البحث الذي تجريه الطبيبة **عفاف أحمد الأصيل** في مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

دمشق في: ..... توقيع المشارك: .....

يُملأ من قبل الباحث:

أقر بأنّني شرحت للمشارك أسئلة تتعلق بموضوع الدراسة، وقدّمت إجابات شافية عن جميع الأسئلة المطروحة بهذا الخصوص.

دمشق في: ..... توقيع الباحث: .....

القسم الثاني: الاستبيان:

الاسم : **نمط الجلد حسب Fitzpatrick:**

العمر: **رقم الهاتف:**

الجنس: **تاريخ المراجعة:**

الشكوى الرئيسية:

الفحص السريري وتوصيف بقع النشواني:

عدد البقع:

مكان البقعة:

عمر البقعة:

العلاجات السابقة في حال استخدامها:

نسبة تحسّن فرط التصبّغ	بعد شهر من التطبيق الأول ل TCA20%	بعد شهر من التطبيق الثاني ل TCA20%	بعد شهر من التطبيق الثالث ل TCA20%	بعد شهر من التطبيق الرابع ل TCA20%	بعد شهر من التطبيق الخامس ل TCA20%	بعد شهر من التطبيق السادس ل TCA20%
عدم تحسّن						
تحسّن <25%						
تحسّن 25-50%						
تحسّن 50-75%						
تحسن >75%						

نسبة تحسّن الحكّة	بعد شهر من التطبيق الأول ل TCA20%	بعد شهر من التطبيق الثاني ل TCA20%	بعد شهر من التطبيق الثالث ل TCA20%	بعد شهر من التطبيق الرابع ل TCA20%	بعد شهر من التطبيق الخامس ل TCA20%	بعد شهر من التطبيق السادس ل TCA20%
عدم تحسّن						
تحسّن <25%						
تحسّن 25-50%						
تحسّن 50-75%						
تحسن >75%						

الآثار الجانبية / جلسة TCA 20%	حكّة	حس حرق	تقشّر جلد	فرط تصبّغ تالي	نقص تصبّغ تالي
1					
2					
3					
4					
5					
6					

رابعاً: حساب عيّنة الدراسة:

لتحقيق أهداف الدراسة تم اختيار عيّنة عشوائية من المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية – جامعة دمشق بقصّة نشواني بقعي، ومن ثم تم تحديد حجم العيّنة بحسب قانون مورغان التالي:

$$n = \frac{Z^2 * p\,(1-p)}{(SE)^2}$$

حيث:

- Z: القيمة الجدولية المستخرجة من جداول التوزيع الطبيعي بمستوى ثقة معيّن، وفي الدراسة الحالية تم تقدير مستوى الثقة 95% وهو مستوى ثقة ملائم لمثل هذه الدراسات الطبيّة السريرية.
- P: نسبة انتشار المرض لدى المرضى المراجعين، ومن خلال الدراسات المرجعية تبيّن أن نسبة انتشار مرض النشواني البقعي لدى المجتمع المدروس هي 3%.
- SE: أكبر خطأ يُسمح به عند تقدير نسبة حدوث الظاهرة وتم تقدير قيمته في الدراسة الحالية 5% كون أنّ مستوى الثقة في الدراسة الحالية 95%.

مما سبق نجد المعطيات التالية:

$$\left.\begin{array}{l} p = 0.02 \\ 1 - p = 0.98 \end{array}\right\} \Rightarrow p\,(1-p) = 0.0196$$

$$SE = 0.05 \Rightarrow (SE)^2 = 0.0025$$

$$1 - \alpha = 0.95 \Rightarrow Z = 1.96$$

نطبّق معادلة مورغان:

$$n = \frac{Z^2 * p\,(1-p)}{(SE)^2} = \frac{(1.96)^2 * 0.0196}{0.0025} = 30.12 \approx 30$$

فيكون حجم العيّنة المطلوب هو 30 مريض للقيام بالدراسة.

خامساً: كيفية إجراء البحث:

- في الزيارة (0): تمّ إطلاع المريض على الدراسة بعد أخذ الموافقة المستنيرة، وتمّ التأكد من توفر شروط الدخول عنده وغياب شروط الاستبعاد ثم أخذ قصة سريرية مفصّلة لملء الاستبيان الخاص به. كما تمّ أخذ صور فوتوغرافية للآفات قبل البدء بالعلاج، وطُلب من المريض تطبيق كريم حمض الريتينوئيد 0.05% مرة مساءً لمدّة اسبوع على بقع النشواني، ثمّ إيقافه لليلةٍواحدةٍ والمراجعة في اليوم التالي للبدء بجلسات التقشير بمحلول TCA 20% (وهذه التوصيات تم اعتمادها قبل كل جلسة للجلسات اللاحقة أيضاً).
- تمّ تحضير محلول TCA 20% عند الصيدلي على الشكل التالي: كل 1 مغ بودرة TCA في 5 مل ماء مقطّر للحصول على محلول مائي Aqueous solution.

ثم تمّ الطلب من المرضى المراجعة بعد شهر وهكذا لمدة ستة اشهر لتطبيق جلسات التقشير بمحلول TCA 20% على الشكل التالي:

- الزيارة (1): الجلسة الأولى من تطبيق TCA 20% بشاشة على بقعة النشواني مسحة واحدة فقط.
- الزيارة (2)، (3)، (4)، (5)، (6): جلسات متتالية من التقشير بمحلول TCA 20% بفارق شهر وبنفس الطريقة المعتمدة بالجلسة الأولى.
- الزيارة (7): تقييم النتيجة النهائية بعد شهر من آخر جلسة.

وهكذا، تمّت متابعة المرضى وتدوين النتائج بعد شهر من كل جلسة تقشير بمحلول TCA 20% لتقييم:

1. نسبة تحسّن فرط التصبّغ من قبل الفاحص نظرياً ومن خلال مقارنة الصور الفوتوغرافية المأخوذة بعد كل جلسة،
2. نسبة تحسّن الحكّة من قبل المريض،
3. التأثيرات الجانبية التالية لتطبيق محلول TCA 20% في الجلسة السابقة،
4. مع أخذ صورة فوتوغرافية خاصة بكل جلسة وحفظها على الكومبيوتر بملف خاص بكل مريض.

تم الطلب من المرضى تجنّب الحكّة خلال فترة العلاج واستخدام مطرّيات وفي حال وجود حكّة أو حس حرق غير محمول بعد جلسة التقشير، يمكن للمريض تطبيق ستيروئيد خفيف لتخفيف الأعراض.

سادساً: الأساليب الإحصائية المستخدمة:

1. الإحصاءات الوصفية لمتغيرات البحث الممثلة (بالسمات الشخصية للمرضى) والتوزيعات التكرارية النسبية.
2. التوزع النسبي لسمات المريض وسمات النشواني من حيث (مكان البقع، عمرها وعددها).
3. اختبار (Wilcoxon W) لدراسة العلاقة بين الجنس وتحسّن النشواني البقعي بعد العلاج.
4. اختبار (One way anova) لدراسة العلاقة بين عمر البقعة وتحسّن النشواني البقعي بعد العلاج ونمط الجلد.
5. اختبار تشيفيه (Scheffe) لتحديد نمط الجلد وعمر البقعة الأكثر تحسّناً بعد العلاج.

تم اعتماد تقدير الفروقات الإحصائية والعلاقات عند مستوى دلالة إحصائية 0.05 وهو المستوى المعتمد في الدراسات، وبالتالي يمكن إعطاء القرار الاحصائي من خلال قيمة .P-value=Sig كما يلي:

في حال كانت قيمة الدلالة الإحصائية أكبر من 0.05 فلا يوجد علاقة معنوية إحصائية، أما في حال قيمة الدلالة الإحصائية أصغر من 0.05 فيوجد علاقة معنوية إحصائية.

القسم الأول: الدراسة الوصفية والاحصائية للبيانات الأولية:

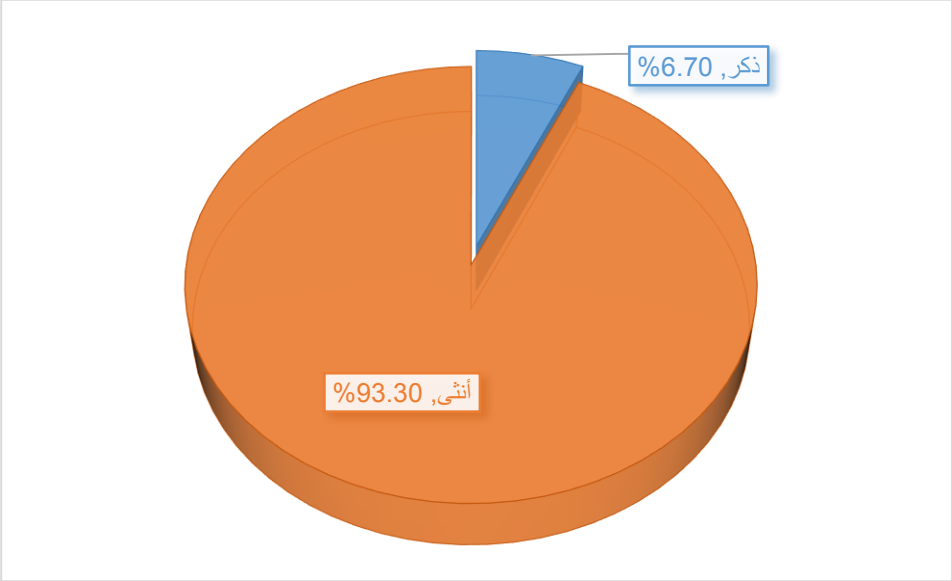
شملت الدراسة 30 مريض، ودُرس فيها:

1. التوزّع النسبي لعينة المرضى حسب الجنس:

الجدول (3): التوزع النسبي لعينة المرضى حسب الجنس

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكر	2	6.7%
أنثى	28	93.3%
Total	30	100.0%

يبين الجدول التوزّع النسبي للمرضى حسب الجنس حيث نجد أن 93.3 % إناث ، و 6.7 % ذكور.



الرسم الدائري (1): التوزّع النسبي لعينة المرضى حسب الجنس

2. التوزّع النسبي لعينة المرضى حسب الفئة العمرية:

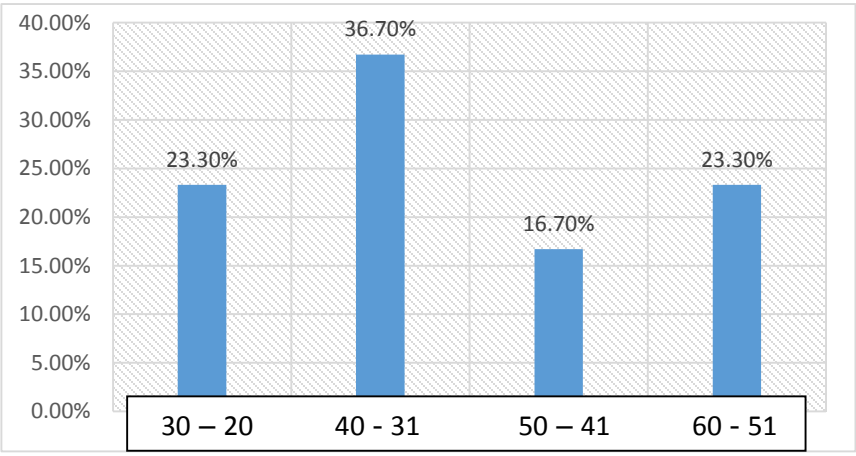
الجدول (4): التوزع النسبي لعينة المرضى حسب الفئة العمرية

الفئة العمرية	العدد	النسبة المئوية
20–30 سنة	7	23.3%
31–40 سنة	11	36.7%
41–50 سنة	5	16.7%
51–60	7	23.3%
Total	30	100.0%

يبين الجدول التوزع النسبي للمرضى حسب الفئة العمرية حيث نجد أن:

23.3 % من المرضى عمرهم بين 20–30 سنة، و36.7 % هم من فئة 31–40 سنة،

و16.7 % من فئة من 41–50 سنة، و23.3 % من فئة 51–60 سنة.



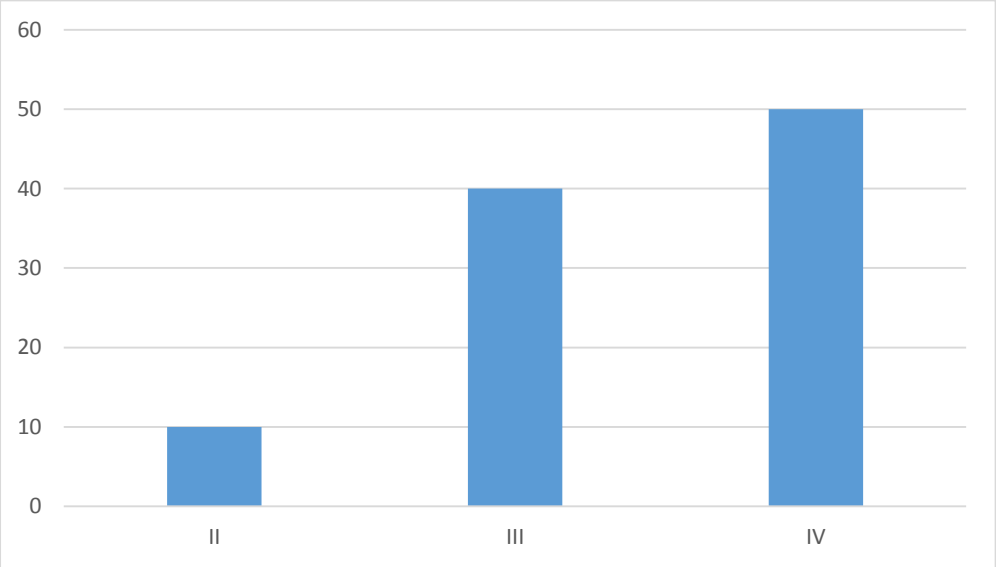
المخطط البياني (1): التوزّع النسبي لعيّنة المرضى حسب الفئة العمرية

3. التوزّع النسبي لعينة المرضى حسب نمط الجلد ل Fitzpatrick:

الجدول (5): التوزّع النسبي لعينة المرضى حسب نمط الجلد ل Fitzpatrick

نمط الجلد حسب Fitzpatrick	العدد	النسبة المئوية
II	3	10.0
III	12	40.0
IV	15	50.0
Total	30	100.0

يبين الجدول التوزّع النسبي لمرضى العيّنة حسب أنماط الجلد ل Fitzpatrick حيث كانت النسبة الأعلى 50 % للمرضى ذوي النمط الجلدي (IV)، ثمّ للنمط (III) بنسبة 40 %، أمّا النمط (II) فكانت نسبته 10 %.



المخطط البياني (2): التوزّع النسبي لعيّنة المرضى حسب نمط الجلد ل Fitzpatrick

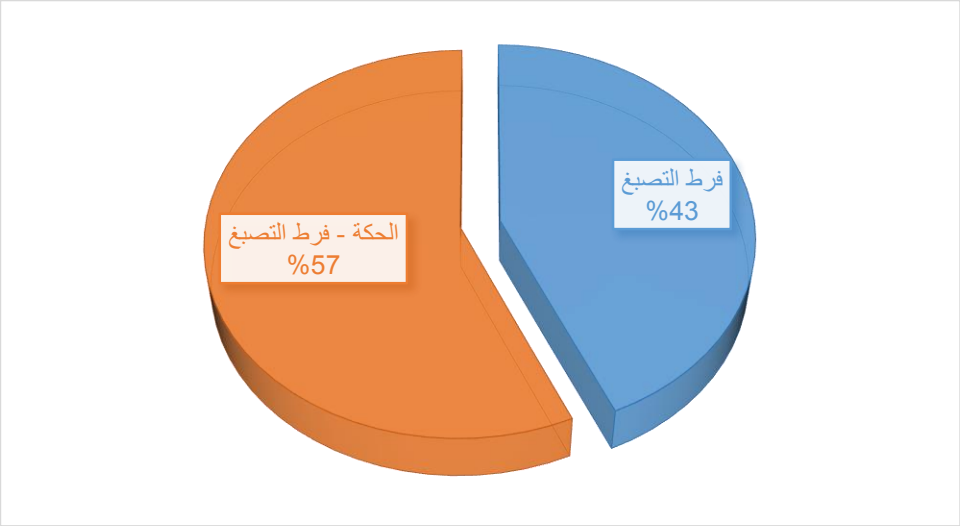
4. التوزّع النسبي لعينة المرضى حسب الشكوى الرئيسية:

الجدول (6): التوزّع النسبي لعينة المرضى حسب الشكوى الرئيسية

الشكوى الرئيسية	العدد	النسبة المئوية
فرط التصبّغ	13	43.3%
الحكّة – فرط التصبّغ	17	56.7%
Total	30	100.0%

يبين الجدول التوزّع النسبي لعيّنة المرضى حسب الشكوى الرئيسية التي كانت:

حكّة و فرط تصبّغ عند 56.7 % من المرضى وفرط تصبّغ فقط عند 43.3 % منهم.



الرسم الدائري (2): التوزّع النسبي لعيّنة المرضى حسب الشكوى الرئيسية

5. التوزّع النسبي لعينة المرضى حسب مكان بقعة النشواني:

الجدول (7): التوزّع النسبي لعينة المرضى حسب مكان بقعة النشواني

مكان بقعة النشواني	العدد	النسبة المئوية
أعلى الظهر بين الكتفين + مركز أسفل الظهر	2	6.7%
أعلى الظهر بين الكتفين	10	33.3%
الأسطح الباسطة للعضدين	3	10.0%
الكتف الأيسر	2	6.7%
الكتف الأيسر + مركز أسفل الظهر	2	6.7%
الكتف الأيمن	3	10.0%
الكتف الأيمن + الكتف الأيسر	3	10.0%
منتصف الظهر	2	6.7%
الكتف الأيمن + الكتف الأيسر + منتصف الظهر	1	3.3%
أعلى الظهر بين الكتفين + الاسطح الباسطة العضدين	2	6.7%
Total	30	100.0%

يبيّن الجدول نسب توزّع مكان بقع النشواني عند مرضى العيّنة حيث نجد أن:

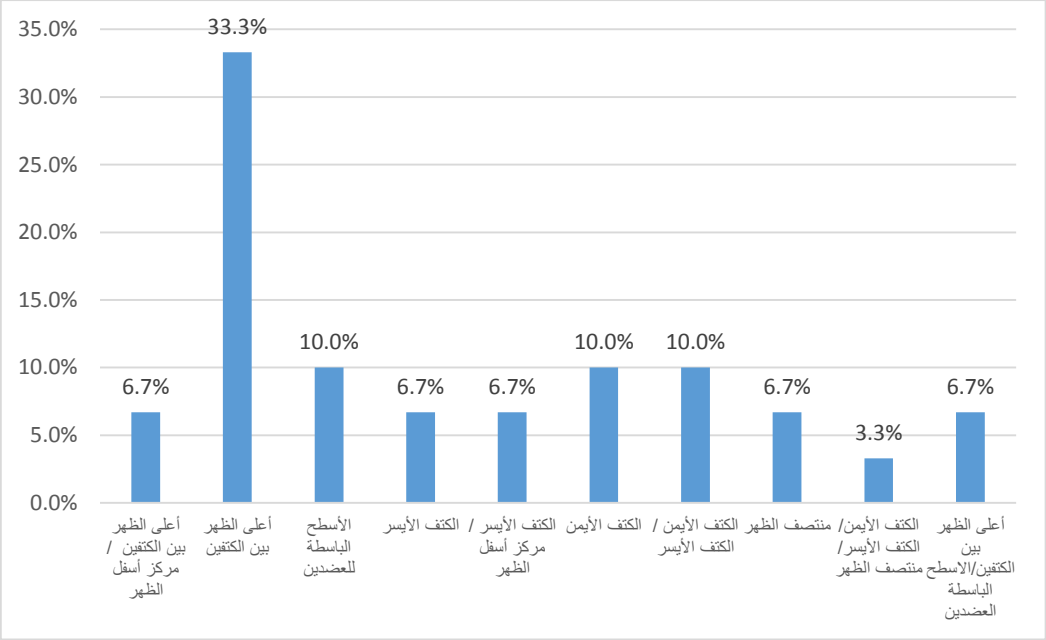
النسبة الأعلى هي للمكان **(أعلى الظهر بين الكتفين)** بنسبة 33.3 %

ثم الأمكنة: (الأسطح الباسطة للعضدين) ، (الكتف الأيمن) و (الكتف الأيمن+الأيسر) بنسبة 10.0%،

تلاها الأمكنة: (أعلى الظهر بين الكتفين + مركز أسفل الظهر)، (منتصف الظهر)

(أعلى الظهر بين الكتفين + الاسطح الباسطة العضدين) و (الكتف الأيسر + مركز أسفل الظهر) بنسبة 6.7% لكلٍّ منها.

وأخيراً (الكتف الأيمن + الكتف الأيسر + منتصف الظهر) بنسبة 3.3 % .



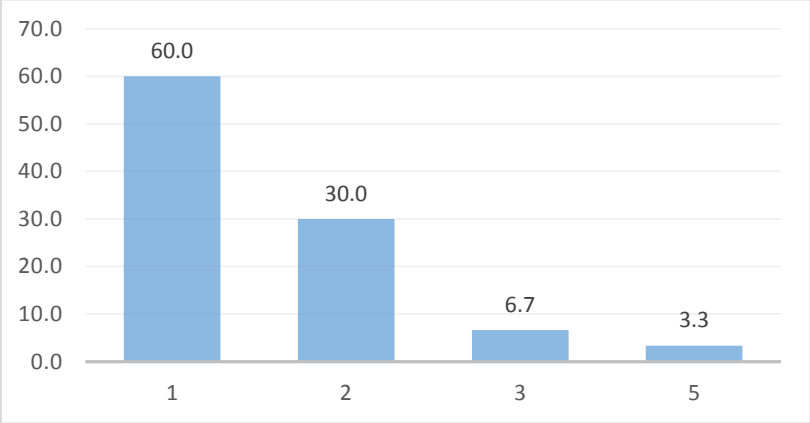
المخطط البياني (3): التوزّع النسبي لعيّنة المرضى حسب مكان بقعة النشواني

6. التوزّع النسبي لعينة المرضى حسب عدد بقع النشواني:

الجدول (8): التوزع النسبي لعينة المرضى حسب عدد بقع النشواني

عدد بقع النشواني	العدد	النسبة المئوية%
1	18	60.0
2	9	30.0
3	2	6.7
5	1	3.3
Total	30	100.0

يُبيّن الجدول التوزّع النسبي لعيّنة المرضى من حيث عدد البقع لديهم، وكانت نسبة الذين لديهم بقعة واحدة: 60 %، وبقعتين: 30% ، وثلاث بقع: 6.7 % و5 بقع: 3.3 %.



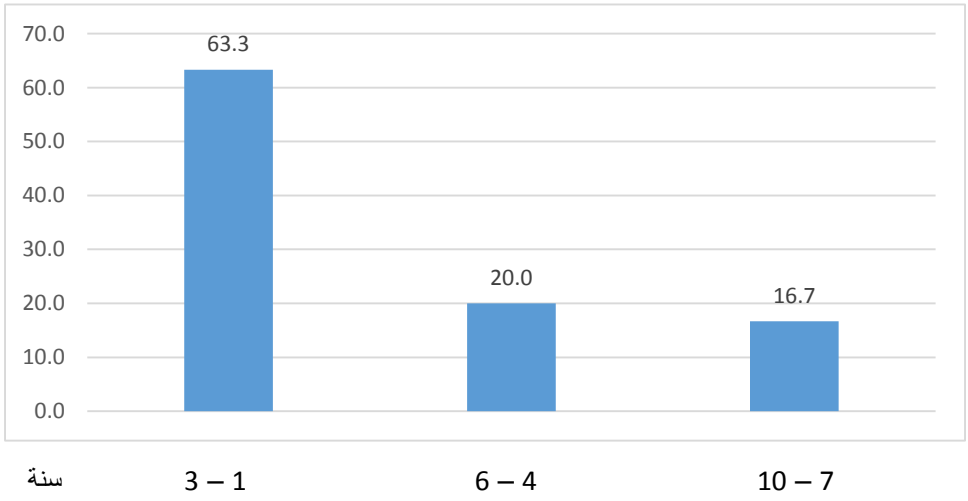
المخطط البياني (4): التوزع النسبي لعينة المرضى حسب عدد بقع النشواني

7. التوزّع النسبي لعينة المرضى حسب عمر بقعة النشواني:

الجدول (9): التوزع النسبي لعينة المرضى حسب عمر بقعة النشواني

%	العدد	عمر البقعة بالسنوات
63.3	19	1-3
20.0	6	4-6
16.7	5	7-10
100.0	30	Total

يُبيّن الجدول نسب الفئة العمرية لبقعة النشواني حيث 63.3 % من البقع كان عمرها بين (1–3 سنة) و20 % بين (4–6 سنوات) و16.7 % بين (7–10 سنوات).



المخطط البياني (5): التوزع النسبي لعينة المرضى حسب عمر البقعة

8. التوزّع النسبي لنسبة تحسّن فرط التصبّغ بعد كل جلسة TCA 20%:

الجدول (10): التوزّع النسبي لعينة المرضى حسب نسبة تحسّن فرط التصبّغ بعد كل جلسة TCA 20%

	فئات التحسّن	Count	Column N %	Chi-Square	p-value	النتيجة بين فئات التحسّن
نسبة تحسن فرط التصبغ بعد شهر من التطبيق الأول ل TCA 20%	عدم تحسن	6	20.0%	18.6	0.000	يوجد دلالة معنوية
	<25 %	21	70.0%			
	25-50 %	3	10.0%			
	50-75%	0	0.0%			
	>75%	0	0.0%			
	Total	30	100.0%			
نسبة تحسن فرط التصبغ بعد شهر من التطبيق الثاني ل TCA 20%	عدم تحسن	3	10.0%	9.8	0.007	يوجد دلالة معنوية
	<25 %	17	56.7%			
	25-50 %	10	33.3%			
	50-75%	0	0.0%			
	>75%	0	0.0%			
	Total	30	100.0%			
تحسن فرط التصبغ بعد شهر من التطبيق الثالث ل TCA 20%	عدم تحسن	0	0.0%	0.533	0.465	لا يوجد دلالة معنوية
	<25 %	13	43.3%			
	25-50 %	17	56.7%			
	50-75%	0	0.0%			
	>75%	0	0.0%			
	Total	30	100.0%			
تحسن فرط التصبغ بعد شهر من التطبيق الرابع ل TCA 20%	عدم تحسن	0	0.0%	12.13	0.007	يوجد دلالة معنوية
	<25 %	5	16.7%			
	25-50 %	13	43.3%			
	50-75%	11	36.7%			
	>75%	1	3.3%			
	Total	30	100.0%			
تحسن فرط التصبغ بعد شهر من التطبيق الخامس ل TCA 20%	عدم تحسن	0	0.0%	6	0.112	لا يوجد دلالة معنوية
	<25 %	4	13.3%			
	25-50 %	13	43.3%			
	50-75%	7	23.3%			
	>75%	6	20.0%			
	Total	30	100.0%			
تحسن فرط التصبق بعد شهر من التطبيق السادس ل TCA 20%	عدم تحسن	0	0.0%	5.4	0.141	لايوجد دلالة معنوية
	<25 %	3	10.0%			
	25-50 %	12	40.0%			
	50-75%	7	23.3%			
	>75%	8	26.7%			
	Total	30	100.0%			

يُبيّن الجدول السابق نسبة تحسّن فرط التصبّغ بعد شهر من كل جلسة TCA 20% كالتالي:
بعد شهر من الجلسة الأولى: 20% لم يتحسّن عندهم فرط التصبّغ، و70% أظهروا تحسّناً نسبته <25%، و30% تحسّناً بين 25–50%.

وبعد شهر من الجلسة الثانية: 10% لم يتحسّن عندهم فرط التصبّغ، و 56.7% أظهروا تحسّناً نسبته <25%، و33.3% تحسّناً بين 25–50%.

وبعد شهر من الجلسة الثالثة: أظهر 43.3% من المرضى تحسّناً نسبته <25%،

و56.7% تحسّناً بين 25–50%.

وبعد شهر من الجلسة الرابعة: أظهر 16.7% من المرضى تحسّناً نسبته <25%، و43.3% تحسّناً بين 25–50%، و36.7% تحسّناً بين 50–75%، و3.3% تحسّناً نسبته >75%.

وبعد شهر من الجلسة الخامسة: أظهر 13.3% من المرضى تحسّناً نسبته <25%، و34.3% تحسّناً بين 25–50%، و23.3% تحسّناً بين 50–75%، و20% تحسّناً نسبته >75%.

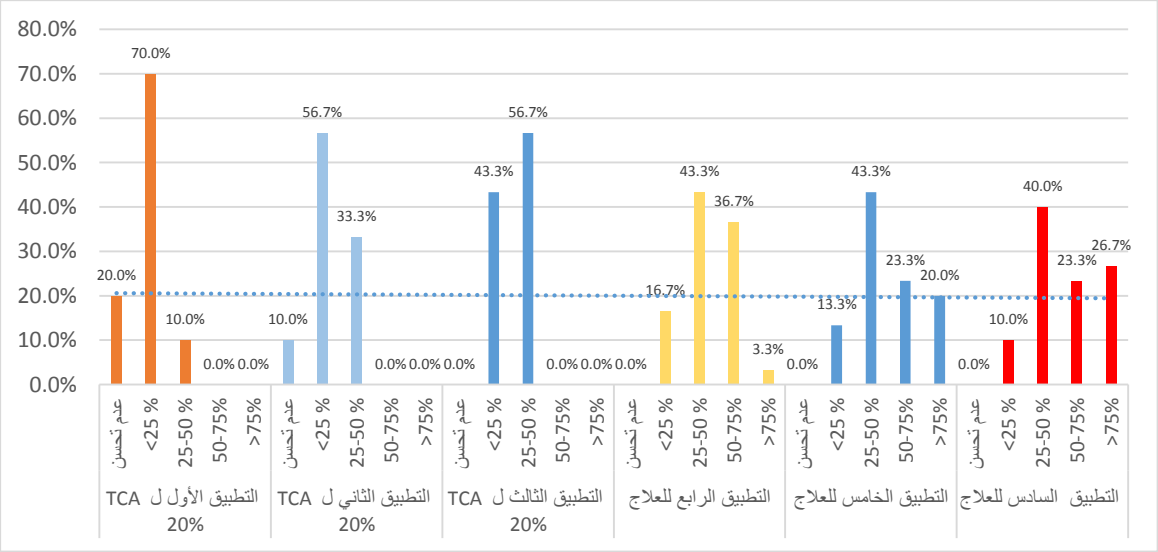
أما بعد شهر من الجلسة السادسة: فأظهر 10% من المرضى تحسّناً نسبته <25%،

و40% تحسّناً بين 25–50%، و23.3% تحسّناً بين 50–75%، و26.7% تحسّناً نسبته >75%.

كما يُبيّن الجدول أن تحسّن فرط التصبّغ الذي حصل بعد شهر من التطبيق الأول والثاني والرابع

ل TCA 20% هو التحسن ذو الدلالة الإحصائية بين فئات التحسن النسبية حيث كانت قيم

P-value بعدهذه الجلسات أقل من 0.05.



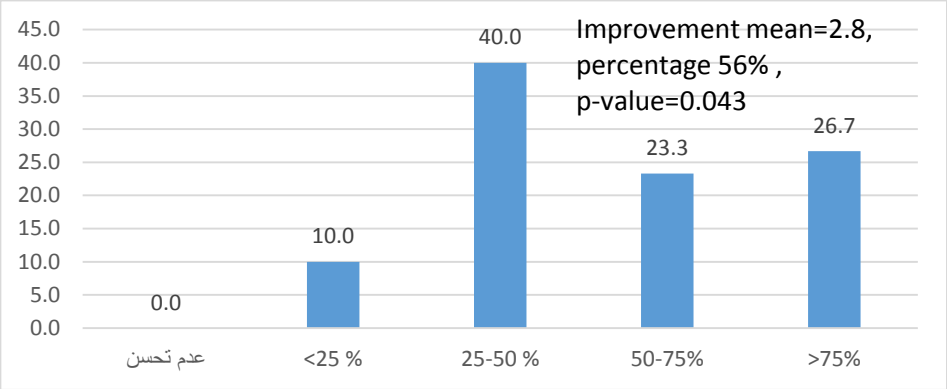
المخطط البياني (6): التوزّع النسبي لنسب تحسّن فرط التصبّغ بعد شهر من كل جلسة تطبيق TCA 20%

تم إجراء قياس **متوسط تحسّن فرط التصبّغ الكلّي** بعد الجلسات الستة وحصلنا على:

متوسط 2.8 بانحراف معياري 0.64 والدلالة المعنوية له: **P−value = 0.043 < 0.05**

مما **يدل أنّ هناك تحسّناً في فرط التصبّغ الكلّي بعد 6 جلسات من تطبيق TCA 20% نسبته 56%**،

وحصلنا على هذه النتيجة: بتقسيم متوسط القياس 2.8 على 5 (التي تمثّل أعلى مجالات التحسن أي فئة التحسن >75%) x 100.



المخطط البياني (7): نسب التحسّن الكلّي لفرط التصبّغ بعد 6 جلسات من TCA 20%، بمتوسط تحسّن 56%

9. التوزّع النسبي لتحسّن الحكّة عند عينة المرضى الذين راجعوا بهذه الشكوى وعددهم (17 مريض) بعد شهر من كل جلسة تقشير بمحلول TCA 20%.

الجدول (11): التوزّع النسبي لعينة المرضى المراجعين بحكّة حسب نسبة تحسّن الحكّة بعد كل جلسة TCA 20%

		النتيجة بين فئات التحسّن من حيث الحكة	p-value	Chi-Square	Column N %	Count	
تحسّن الحكة بعد شهر من التطبيق الاول للعلاج	عدم تحسن	لا يوجد دلالة معنوية	0.127	2.33	82.4%	14	
	<25 %				17.6%	3	
	25-50 %				0.0%	0	
	50-75%				0.0%	0	
	>75%				0.0%	0	
	Total				100.0%	17	
تحسّن الحكة بعد شهر من التطبيق الثاني للعلاج	عدم تحسن	لايوجد دلالة معنوية	0.37	0.8	47.1%	8	
	<25 %				52.9%	9	
	25-50 %				0.0%	0	
	50-75%				0.0%	0	
	>75%				0.0%	0	
	Total				100.0%	17	
تحسن الحكة بعد شهر من التطبيق الثالث للعلاج	عدم تحسن	لا يوجد دلالة معنوية	0.56	1.14	29.4%	5	
	<25 %				47.1%	8	
	25-50 %				23.5%	4	
	50-75%				0.0%	0	
	>75%				0.0%	0	
	Total				100.0%	17	
تحسّن الحكة بعد شهر من التطبيق الرابع للعلاج	عدم تحسن	يوجد دلالة معنوية	0.033	6.35	17.6%	3	
	<25 %				23.5%	4	
	25-50 %				35.3%	6	
	50-75%				11.8%	2	
	>75%				11.8%	2	
	Total				100.0%	17	
تحسّن الحكة بعد شهر من التطبيق الخامس للعلاج	عدم تحسن	يوجد دلالة معنوية	0.042	5.48	11.8%	2	
	<25 %				11.8%	2	
	25-50 %				29.4%	5	
	50-75%				23.5%	4	
	>75%				23.5%	4	
	Total				100.0%	17	
تحسّن الحكة بعد شهر من التطبيق السادس العلاج	عدم تحسن	يوجد دلالة معنوية	0.001	6.04	5.9%	1	
	<25 %				5.9%	1	
	25-50 %				35.3%	6	
	50-75%				29.4%	5	
	>75%				23.5%	4	
	Total				100.0%	17	

- ويُبيّن الجدول السابق نسبة تحسّن الحكّة بعد شهر من كل جلسة TCA 20% كالتالي:

بعد شهر من الجلسة الأولى: 82.4% لم تتحسّن عندهم الحكّة، و17.6% أظهروا تحسّناً نسبته <25%.

وبعد شهر من الجلسة الثانية: 47.1% لم تتحسّن عندهم الحكّة، و52.9% أظهروا تحسّناً نسبته <25%.

وبعد شهر من الجلسة الثالثة: 29.4% من المرضى لم تتحسّن عندهم الحكّة، و47.1% أظهروا تحسّناً نسبته <25%، و23.5% تحسّناً بين 25-50%.

وبعد شهر من الجلسة الرابعة: 17.6% من المرضى لم تتحسّن لديهم الحكّة، 23.5% أظهروا تحسّناً نسبته <25%، و35.3% تحسّناً بين 25-50%، و11.8% تحسّناً بين 50-75%، و11.8% تحسّناً نسبته >75%.

وبعد شهر من الجلسة الخامسة: 11.8% من المرضى لم تتحسّن لديهم الحكّة، و11.8% أظهروا تحسّناً نسبته <25%، و29.4% تحسّناً بين 25-50%، و23.5% تحسّناً بين 50-75%، و23.5% تحسّناً نسبته >75%.

أمّا بعد شهر من الجلسة السادسة: 5.9% من المرضى لم تتحسّن لديهم الحكّة، و5.9% أظهروا تحسّناً نسبته <25%، 35.3% تحسّناً بين 25-50%، و29.4% تحسّناً بين 50-75%، و23.5% تحسّناً نسبته >75%.

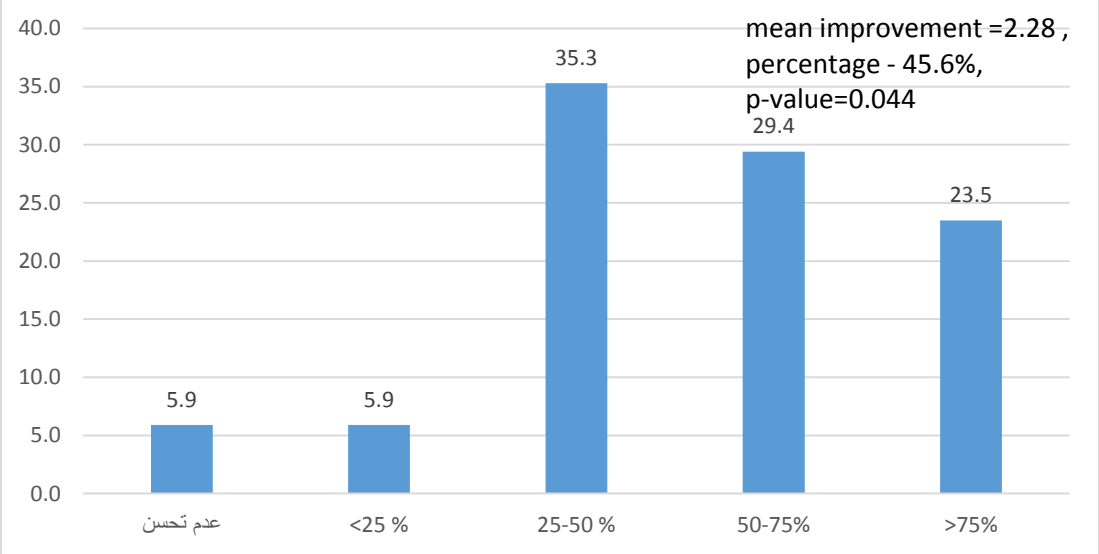
كما يُبيّن الجدول أن تحسن الحكّة الذي حصل بعد شهر من التطبيق الرابع والخامس والسادس ل TCA 20% هو التحسن ذو الدلالة الإحصائية بين فئات التحسن النسبية حيث كانت قيم P-value في هذه المراحل أقل من 0.05.

- تمّ إجراء قياس **متوسّط تحسن الحكّة الكلّي** بعد الأشهر الستة وحصلنا على:

متوسط = 2.28 بانحراف معياري 0.84 والدلالة المعنوية **P−value = 0.044 < 0.05**

مما **يدل أنّ هناك تحسّناً في الحكّة بعد 6 جلسات من تطبيق TCA 20% نسبته 45.6%**، وحصلنا على هذه النتيجة:

بتقسيم متوسط القياس 2.28 على 5 (التي تمثّل أعلى مجالات التحسّن أي فئة التحسن >75%) x 100.



المخطط البياني (8): نسب التحسّن الكلي للحكّة بعد 6 جلسات من تطبيق TCA 20%، بمتوسط تحسّن قيمته 45.6%

10. التوزّع النسبي للتأثيرات الجانبية لمحلول TCA 20%:

الحكة – حس الحرق – تقشر الجلد – فرط التصبّغ – نقص التصبّغ بعد كل جلسة TCA 20%:

الجدول (12): التوزع النسبي لعينة المرضى حسب التأثيرات الجانبية بعد كل جلسة TCA 20%

التأثير الجانبي	يوجد / لا يوجد	بعد الجلسة الأولى		بعد الجلسة الثانية		بعد الجلسة الثالثة		بعد الجلسة الرابعة		بعد الجلسة الخامسة		بعد الجلسة السادسة	
		العدد	%	العدد	%	العدد	%	العدد	%	العدد	%	العدد	%
الحكة	لايوجد	15	50.0%	19	63.3%	18	60.0%	15	50.0%	15	50.0%	17	56.7%
	يوجد	15	50.0%	11	36.7%	12	40.0%	15	50.0%	15	50.0%	13	43.3%
	Total	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%
حس الحرق	لايوجد	9	30.0%	8	26.7%	10	33.33%	8	26.7%	9	30.0%	9	30.0%
	يوجد	21	70.0%	22	73.3%	20	66.66%	22	73.3%	21	70.0%	21	70.0%
	Total	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%
تقشّر الجلد	لايوجد	11	36.7%	11	36.7%	13	43.3%	10	33.3%	11	36.7%	11	36.7%
	يوجد	19	63.3%	19	63.3%	17	56.7%	20	66.7%	19	63.3%	19	63.3%
	Total	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%
فرط تصبّغ تالي	لايوجد	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%
	يوجد	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Total	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%
نقص تصبّغ تالي	لايوجد	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%
	يوجد	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Total	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%	30	100.0%
الحكة	P-value	1		0.144		0.273		1		1		0.465	
حس الحرق	**P-value**	**0.028**		**0.011**		**0.015**		**0.011**		**0.028**		**0.028**	
تقشّر الجلد	P-value	0.144		0.144		0.465		0.068		0.144		0.144	
فرط تصبّغ تالي	P-value	1		1		1		1		1		1	
نقص تصبّغ تالي	P-value	1		1		1		1		1		1	

يُبيّن الجدول السابق التأثيرات الجانبية بعد جلسات التقشير ب TCA 20% كالتالي:

بعد الجلسة الأولى نجد أنّ:

من حيث **الحكّة:** 50 % من المرضى يوجد لديهم حكة و 50 % لا يوجد لديهم حكة، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في الحكة بعد الجلسة الأولى حيث P-value > 0.05.

ومن حيث **حس الحرق:** 70 % من المرضى يوجد لديهم حس حرق و 30 % لا يوجد لديهم حس حرق، **وتُظهر البيانات وجود دلالة إحصائية للتغيرات في حس الحرق بعد الجلسة الأولى حيث P-value < 0.05.**

ومن حيث **تقشّر الجلد:** 63.3 % يوجد لديهم تقشراً و36.7 % لا يوجد لديهم تقشراً، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في تقشّر الجلد بعد الجلسة الأولى حيث P-value > 0.05.

ومن حيث **فرط التصبّغ التالي:** 100 % لا يوجد لديهم فرط تصبّغ تالي، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في فرط التصبّغ التالي خلال الشهر الأول حيث P-value > 0.05.

ومن حيث **نقص التصبّغ التالي:** 100 % لا يوجد لديهم نقص تصبّغ تالي، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في نقص التصبّغ التالي خلال الشهر الأول حيث P-value > 0.05.

وبعد الجلسة الثانية نجد أنّ:

من حيث **الحكة:** 63.3 % من المرضى يوجد لديهم حكة و 36.7 % لا يوجد لديهم حكة، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في الحكة بعد الجلسة الثانية حيث P-value > 0.05.

ومن حيث **حس الحرق:** 73.3 % يوجد حس حرق لديهم و26.3% لا يوجد لديهم حس حرق، **وتُظهر البيانات وجود دلالة إحصائية للتغيرات في حس الحرق بعد الجلسة الثانية حيث P-value < 0.05.**

ومن حيث **تقشر الجلد:** 63.3 % من المرضى يوجد لديهم تقشراً و36.7 % لا يوجد لديهم تقشراً، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في تقشّر الجلد بعد الجلسة الثانية حيث p-value > 0.05.

ومن حيث **فرط التصبّغ التالي:** نجد أن 100 % لا يوجد لديهم فرط تصبّغ تالي، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في فرط التصبّغ التالي بعد الجلسة الثانية حيث P-value > 0.05.

ومن حيث **نقص التصبّغ التالي:** أن 100 % لا يوجد لديهم نقص تصبّغ تالي، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في نقص التصبّغ التالي بعد الجلسة الثانية حيث P-value > 0.05.

<u>بعد الجلسة الثالثة نجد أن</u>:

من حيث **الحكة:** 60.0 % من المرضى يوجد لديهم حكة و 40.0 % لا يوجد لديهم حكة، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في الحكة بعد الجلسة الثالثة حيث P-value > 0.05.

ومن حيث **حس الحرق:** 66.66 % يوجد لديهم حس حرق و 33.33 % لا يوجد لديهم حس حرق، **وتُظهر البيانات وجود دلالة إحصائية للتغيرات في حس الحرق بعد الجلسة الثالثة حيث P-value < 0.05.**

ومن حيث **تقشّر الجلد:** 56.7 % من المرضى يوجد لديهم تقشّراَ و43.3 % لا يوجد لديهم تقشّراً، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في تقشّر الجلد بعد الجلسة الثالثة حيث p-value > 0.05 .

ومن حيث **فرط التصبّغ التالي:** 100 % لا يوجد لديهم فرط تصبّغ تالي، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في فرط التصبّغ التالي بعد الجلسة الثالثة حيث P-value > 0.05.

ومن حيث **نقص التصبّغ التالي:** 100 % من المرضى لا يوجد لديهم نقص تصبّغ تالي، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في نقص التصبّغ التالي بعد الجلسة الثالثة حيث P-value > 0.05.

<u>بعد الجلسة الرابعة نجد أنّ</u>:

من حيث **الحكة:** 50.0 % من المرضى يوجد لديهم حكة و50.0 % لا يوجد لديهم حكة، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في الحكة بعد الجلسة الرابعة حيث P-value > 0.05.

ومن حيث **حس الحرق:** 73.3 % من المرضى يوجد لديهم حس حرق و26.7 % لا يوجد لديهم حس حرق، **وتُظهر البيانات وجود دلالة إحصائية للتغيرات في حس الحرق بعد الجلسة الرابعة حيث P-value < 0.05.**

ومن حيث **تقشر الجلد:** 66.7 % من المرضى يوجد لديهم تقشراً و 33.3 % لا يوجد لديهم تقشراً ، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في تقشّر الجلد بعد الجلسة الرابعة حيث p-value > 0.05.

ومن حيث **فرط التصبّغ التالي:** 100 % من المرضى لا يوجد لديهم فرط تصبّغ تالي، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في فرط التصبّغ التالي بعد الجلسة الرابعة حيث P-value > 0.05.

ومن حيث **نقص التصبغ التالي:** 100 % من المرضى لا يوجد لديهم نقص تصبّغ تالي، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في نقص التصبّغ التالي بعد الجلسة الرابعة حيث P-value > 0.05.

بعد الجلسة الخامسة نجد أن:

من حيث **الحكة:** 50.0 % من المرضى يوجد لديهم حكة و 50.0 % لا يوجد لديهم حكة، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في الحكة بعد الجلسة الخامسة حيث P-value > 0.05.

ومن حيث **حس الحرق:** 70.0 % من المرضى يوجد لديهم حس حرق، و30.0 % لا يوجد لديهم حس حرق، **وتُظهر البيانات وجود دلالة إحصائية للتغيرات في حس الحرق بعد الجلسة الخامسة حيث P-value < 0.05.**

ومن حيث **تقشّر الجلد:** 63.3 % من المرضى يوجد لديهم تقشراً و 36.7 % لا يوجد لديهم تقشراً، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في تقشّر الجلد بعد الجلسة الخامسة حيث p-value > 0.05.

ومن حيث **فرط التصبّغ التالي:** 100 % من المرضى لا يوجد لديهم فرط تصبّغ تالي، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في فرط التصبّغ التالي بعد الجلسة الخامسة حيث P-value > 0.05.

ومن حيث **نقص التصبّغ التالي:** 100% من المرضى لا يوجد لديهم نقص تصبّغ تالي، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في نقص التصبّغ التالي بعد الجلسة الخامسة حيث P-value> 0.05.

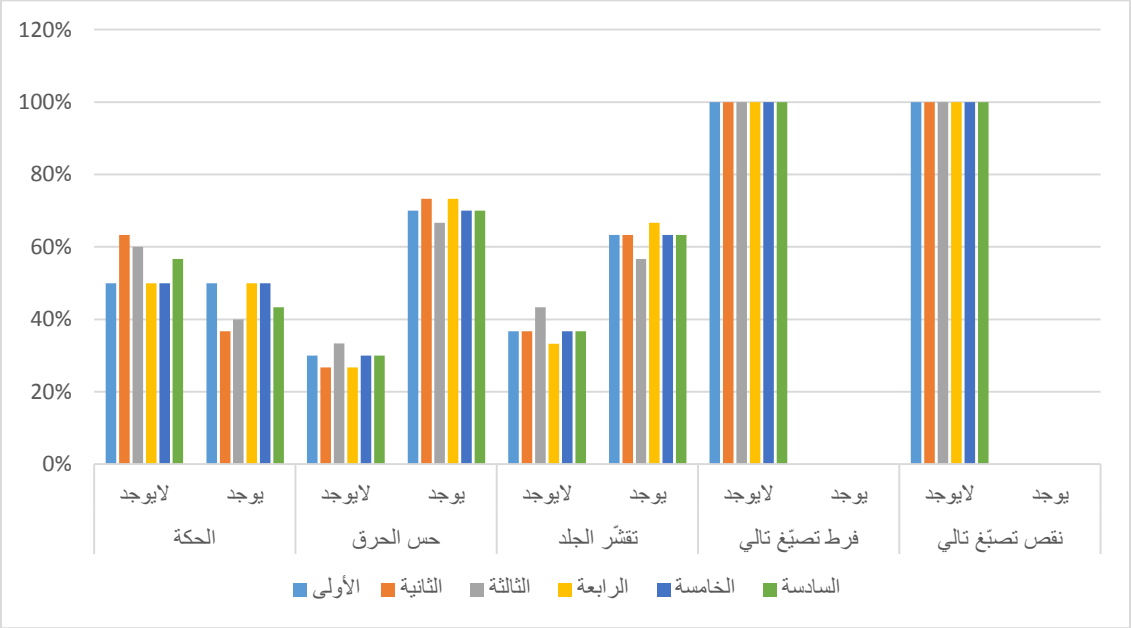
بعد الجلسة السادسة نجد أنّ:

من حيث **الحكة:** 56.7 % من المرضى يوجد لديهم حكة و43.3 % لا يوجد لديهم حكة، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في الحكة بعد الجلسة السادسة حيث P-value > 0.05.ومن حيث **حس الحرق:** 70.0 % من المرضى يوجد لديهم حس حرق و30.0 % لا يوجد لديهم حس حرق، **وتُظهر البيانات وجود دلالة إحصائية للتغيرات في حس الحرق بعد الجلسة السادسة حيث P-value < 0.05.**

ومن حيث **تقشّر الجلد**: 63.7 % يوجد لديهم تقشراً و36.3 % لا يوجد لديهم تقشراً، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في تقشّر الجلد بعد الجلسة السادسة حيث p-value > 0.05.

ومن حيث **فرط التصبّغ التالي**: 100 % من المرضى لا يوجد لديهم فرط تصبّغ تالي، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في فرط التصبّغ التالي بعد الجلسة السادسة حيث P-value > 0.05.

ومن حيث **نقص التصبغ التالي**: 100 % من المرضى لا يوجد لديهم نقص تصبّغ تالي، وتُظهر البيانات عدم وجود دلالة إحصائية للتغيرات في نقص التصبّغ التالي بعد الجلسة السادسة حيث P-value > 0.05.



المخطط البياني (9): التوزّع النسبي لعينة المرضى حسب التأثيرات الجانبية بعد كل جلسة TCA 20%

القسم الثاني: دراسة العلاقات بين بعض المتغيّرات والتحسّن:

قمنا باجراء اختبار (Wilcoxon W) و (One way anova) لإيجاد العلاقة بين بعض المتغيرات التعريفية لحالة المريض من حيث (الجنس – نمط الجلد – عمر بقعة النشواني) لديه والتحسن بعد العلاج من حيث تحسّن فرط التصبّغ ومن حيث تحسّن الحكّة، وكانت النتائج التالية:

1. **العلاقة بين جنس المريض والتحسّن بعد العلاج من حيث تحسّن فرط التصبّغ ومن حيث تحسّن الحكة:**

تم اجراء اختبار Wilcoxon W لمقارنة العلاقة بين الجنس والتحسّن بعد 6 جلسات من التقشير بمحلول TCA 20%، من حيث تحسن فرط التصبّغ ومن حيث تحسّن الحكّة في النشواني البقعي ، وكانت النتائج التالية:

الجدول (13): الدالات الاحصائية للعلاقة بين الجنس وتحسّن فرط التصبّغ بعد العلاج

Test Statistics[a]	
تحسّن فرط التصبّغ	
27.500	Mann-Whitney U
433.500	Wilcoxon W
-0.042	Z
0.967	Asymp. Sig. (2-tailed)

يُبيّن الجدول أن قيمة معامل (العلاقة) Wilcoxon W هي 433.5 والدلالة الإحصائية

P–Value=0.967 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي أُجري عليها الاختبار 0.05 وبالتالي يمكن القول أنه **لا يوجد** علاقة ذات دلالة إحصائية بين الجنس والتحسّن من حيث تحسّن فرط التصبّغ للنشواني البقعي بعد التقشير بمحلول TCA 20%.

الجدول (14): الدالات الاحصائية للعلاقة بين الجنس و تحسن الحكة بعد العلاج

Test Statistics[a]	
تحسن الحكة	
28.550	Mann-Whitney U
333.510	Wilcoxon W
-0.062	Z
0.865	Asymp. Sig. (2-tailed)

يُبيّن الجدول أن قيمة معامل (العلاقة) Wilcoxon W هي 333.5 والدلالة الإحصائية P–Value=0.865 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي أُجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لا يوجد** علاقة ذات دلالة إحصائية بين الجنس والتحسّن من حيث تحسن الحكّة في النشواني البقعي بعد التقشير بمحلول 20% TCA.

2. دراسة العلاقة بين نمط الجلد حسب Fitzpatrick عند المريض وتحسن فرط التصبّغ وتحسّن الحكّة في النشواني البقعي بعد 6 جلسات من التقشير ب TCA 20%:

تم اجراء اختبار One way anova لدراسة العلاقة بين نمط الجلد وتحسّن فرط التصبّغ في النشواني البقعي وتحسّن الحكّة بعد 6 جلسات من التقشير ب TCA 20% وكانت النتائج التالية:

الجدول (15): الدالات الاحصائية للعلاقة بين نمط الجلد وتحسّن فرط التصبّغ وتحسّن الحكّة بعد العلاج

ANOVA						
Sig.	F	Mean Square	df	Sum of Squares	نمط الجلد حسب Fitzpatrick	
0.001	8.687	2.335	2	4.671	Between Groups	تحسن فرط التصبغ
		0.269	27	7.259	Within Groups	
			29	11.930	Total	
0.033	3.381	0.718	2	1.41	Between Groups	تحسّن الحكة
		2.032	14	36.68	Within Groups	
			16	38.09	Total	

يُبيّن الجدول (15) أن دالة الاختبار الخاصّة بتحسّن فرط التصبّغ تساوي F=8.687 ودلالتها الإحصائية **P-value=0.001** وهي أصغر من 0.05 المعيارية وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تحسّن فرط التصبّغ للنشواني البقعي بعد العلاج بمحلول TCA 20% تبعاً لنمط الجلد وهي لصالح نوع الجلد (II)** حسب اختبار تشيفيه التالي:

الجدول (16): اختبار تشفيه لتحديد نمط الجلد الأكثر استجابة من حيث تحسّن فرط التصبّغ بعد العلاج

تحسّن فرط التصبغ بعد العلاج			
Scheffe[a,b]			
Subset for alpha = 0.05		N	نمط الجلد حسب Fitzpatrik
2	1		
	2.4778	15	IV
3.1528	3.1528	12	III
3.5556		3	II

ومن حيث **تحسّن الحكّة** نجد أن دالة الاختبار F=3.381 والدلالة المعنوية لها **P-value=0.033** و هي أصغر من 0.05 المعيارية وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تحسّن الحكة تبعاً لنمط الجلد وهي لصالح نمط الجلد (II)** حسب اختبار تشيفيه التالي:

الجدول (17): اختبار تشفيه لتحديد نمط الجلد الأكثر استجابة من حيث تحسّن الحكة بعد العلاج

تحسّن الحكة		
Scheffe[a,b]		
Subset for alpha = 0.05	N	نمط الجلد حسب fitzpatrik
1		
2.50	2	IV
3.00	8	III
3.38	7	II

3. دراسة العلاقة بين عمر بقعة النشواني عند المريض والتحسّن بعد العلاج من حيث تحسّن فرط التصبّغ وتحسّن الحكّة في النشواني البقعي بعد 6 جلسات من التقشير ب TCA 20%:

الجدول (18): الدالات الاحصائية للعلاقة بين عمر بقعة النشواني وتحسن فرط التصبغ وتحسن الحكة بعد العلاج

ANOVA						
Sig.	F	Mean Square	df	Sum of Squares	عمر بقعة النشواني	
0.006	6.188	1.875	2	3.750	Between Groups	تحسن فرط التصبغ
		0.303	27	8.180	Within Groups	
			29	11.930	Total	
0.044	3.655	0.120	2	0.239	Between Groups	تحسّن الحكة
		0.772	14	13.889	Within Groups	
			16	14.128	Total	

يُبيّن الجدول (18) العلاقة بين عمر بقعة النشواني وتحسّن فرط التصبّغ بعد العلاج ودالة الاختبار F=6.188 والدلالة المعنوية لها **P-value=0.006** وهي أصغر من 0.05 المعيارية وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تحسن فرط التصبّغ تبعاً لعمر البقعة وهي لصالح الفئة (1-3) سنوات** حسب **اختبار تشيفيه** التالي:

الجدول (19): اختبار تشيفيه لتحديد عمر البقعة الأكثر استجابة من حيث تحسّن فرط التصبّغ بعد العلاج

تحسّن فرط التصبغ			
Scheffe[a,b]			
Subset for alpha = 0.05		N	عمر البقعة
2	1		
3.1228		19	1-3
	2.3333	6	4-6
2.4667	2.4667	5	7-10

كما يُبيّن الجدول (18) العلاقة بين عمر البقعة وتحسّن الحكّة بعد العلاج ودالة الاختبار F=3.65 والدلالة الإحصائية لها **P-value=0.044** وهي أصغر من 0.05 المعيارية وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عمر البقعة وتحسّن الحكّة لصالح الفئة (1-3) سنوات** حسب **اختبار تشيفيه** التالي:

الجدول (20): اختبار تشيفيه لتحديد عمر البقعة الأكثر استجابة من حيث تحسّن الحكّة بعد العلاج

تحسّن الحكّة		
Scheffe[a,b]		
Subset for alpha = 0.05	N	عمر البقعة
1		
2.3462	10	1-3
2.0667	3	4-6
2.2917	4	7-10

الباب الثالث:

مناقشة النتائج

- النشواني البقعي هو أحد أنماط النشواني الجلدي البدئي الموضّع الذي يتظاهر سريرياً على شكل بقعٍ مفرطة التصبّغ لها شكل متموّج، غالباً تكون حاكّة وقد تكون لا عرضية. ولذلك ممكن أن تكون مراجعة المريض بسبب الانزعاج من الحكّة أو بسبب المشكلة الجمالية التي يسبّبها فرط التصبّغ. وقد استخدمت عدة طرق لعلاجه ولم تحقّق أي منها الشفاء التام، ونتائجها كانت بالمجمل مخيّبة لآمال كل من المريض والطبيب (13،2).

وهذه الدراسة أجريت لمعرفة فعالية التقشير TCA 20% في معالجة النشواني البقعي.

- دخل الدراسة 30 مريض يعانون من النشواني البقعي، وتمّ تحضير بقع النشواني عندهم بدهن كريم حمض الريتينوئيد 0.05% مرة مساءً لمدّة اسبوع، ثمّ إيقافه لليلةٍ واحدةٍ، ثم المراجعة في اليوم التالي لبدء جلسات التقشير بمحلول حمض الخل ثلاثي الكلور TCA 20%، حيث أُجري لكل مريض 6 جلسات بفارق 4 أسابيع بين كل جلسة وجلسة، كما طُلب من المرضى المراجعة بعد شهر من الجلسة الأخيرة لتقييم النتيجة النهائية.
- وقد أتمّ جميع المرضى الدراسة.
- شملت عينة الدراسة على مرضى من كلا الجنسين فبلغت نسبة الإناث (93.3%)، بالمقابل بلغت نسبة الذكور (6.7%)، وهذا يتوافق مع شيوع المرض عند الإناث بشكل أكبر (37،36،2).
- شملت الدراسة مرضى من مختلف الأعمار وكانت النسبة الأعلى للمرضى من الفئة العمريّة 31 – 40 سنة، وهذا يتشابه مع نسبة شيوعه في الدراسات الحديثة التي بيّنت أن غالبية المرضى المراجعين بقصّة نشواني بقعي هم من الفئة 30–39 سنة (37).

- توزّعت عيّنة المرضى من حيث نمط الجلد حسب Fitzpatrick إلى 3 أنماط، وجاءت النسب كالتالي: 10% للنمط الجلدي (II)، و40% للنمط الجلدي (III)، و50% للنمط الجلدي (IV) وهذا يتوافق مع وبائيات النشواني البقعي حيث يكون أكثر تواتراً عند الأفراد ذوي النمط الجلدي (III) و (IV) (13).
- أمّا من حيث الشكوى الرئيسية فانقسمت العينة إلى مجموعتين: 56.7% من المرضى راجعوا بحكّة وفرط تصبّغ، و43.3 % راجعوا بفرط تصبّغ فقط. وهذا يتماشى مع طبيعة النشواني البقعي الذي يكون بأغلب الأحيان حاكّاً، ولكن قد يكون غير عرضياً، مقتصراً على فرط التصبّغ فقط (13).

- تنوّعت الأمكنة التي توضّعت فيها بقع النشواني عند مرضى الدراسة، ولكن النسبة الأعلى كانت للمكان أعلى الظهر بين الكتفين بنسبة 33.3%، وهذا يتوافق مع التوضّع الأشيع للنشواني البقعي (13،2).

- أمّا من ناحية عدد البقع فالغلبة كانت للبقعة الوحيدة بنسبة 60.0% ، ومن ناحية عمر البقعة فكانت النسبة الأعلى للبقع التي تراوح عمرها بين 1–3 سنوات بنسبة 63.3%.

- تم تقييم نسبة تحسّن فرط التصبّغ بعد شهر من كل جلسة تقشير ب TCA 20% من قبل الباحث نظرياً بالإضافة للمقارنة بين الصور الفوتوغرافية المأخوذة في كل مراجعة، وتقدير التحسّن بالنسبة المئوية ولوحظ خلال تحليل البيانات زيادة نسبة التحسّن في فرط التصبّغ تدريجياً مع جلسات TCA 20% بشكل عام، بنسب متفاوتة بين المرضى بعد كل جلسة.
  وبمتوسط تحسّن كلّي لفرط التصبّغ نسبته 56%.
  وقد يُعزى هذا التحسّن في فرط التصبّغ بعد التقشير السطحي ب TCA 20% لأنّه يسبّب تخثراً ببروتينات البشرة كلّها (136) وبالتالي يقوم بتقشير البشرة بما فيها طبقة الخلايا القاعدية المخرّبة ومفرطة التصبّغ في حالة النشواني البقعي (105) وإعادة تشكيل بشرة جديدة وتحسين فرط التصبّغ البشروي (136).

- ثمّ تمّ تقييم نسبة تحسّن الحكّة بعد شهر من كل جلسة تقشير ب TCA 20% من قبل المريض في كل مراجعة وتقدير التحسّن بالنسبة المئوية، ولوحظ خلال تحليل البيانات زيادة نسبة التحسّن في الحكّة تدريجياً مع جلسات TCA 20% بشكل عام، بنسب متفاوتة بين المرضى بعد كل جلسة.
  وبمتوسط تحسن كلّي للحكة نسبته 45.6%.

وعلى الأرجح أن يكون تحسّن الحكّة بعد تطبيق TCA 20% أن التقشير السطحي يُزيل كامل البشرة (136)، وبالتالي فرط التقرن والشواك اللذين يسببان تحزّزاً حاكاً والناجمين عن الحكّة أو الاحتكاك أصلاً، كما يُزيل طبقة الخلايا الكيراتينية القاعدية المخرّبة (كون المرضى في النشواني البقعي يدخلون ضمن حلقة: حكة – تخرب خلايا قاعدية – تشكّل مادة نشوانية من السيتوكيراتينات المحررة – حكة)، ويُعيد تشكيل ظهارة جديدة (136).

- تمّ تقييم التأثيرات الجانبية التالية للتقشير ب TCA 20% بعد كل جلسة من الجلسات الستة من قبل المرضى، وبعد جمع البيانات تبيّن أنّه يوجد دلالة إحصائية معنوية للتغيرات في حس الحرق بعد كل جلسة، وهذا يتوافق مع كون حمض الخل ثلاثي الكلور أحد المواد ذات التأثير الكاوي Caustic agent التي تسبّب الشعور بحس الحرق عند تطبيقها على الجلد (136).
في حين لم تُثبت الدراسة وجود دلالة إحصائية هامّة من حيث الحكّة، تقشّر الجلد، فرط التصبّغ التالي، ونقص التصبّغ التالي كتأثيرات جانبية لل TCA 20%.

- قمنا بدراسة العلاقة بين جنس المريض والتحسن بعد العلاج من حيث تحسّن فرط التصبّغ ومن حيث تحسّن الحكة الدالات الإحصائية p–value أكبر من القيمة المعيارية 0.05، وبالتالي لم نجد علاقة بين الجنس والتحسّن بعد العلاج.

- كما قمنا بدراسة العلاقة بين نمط الجلد حسب Fitzpatrick عند المريض والتحسن بعد العلاج من حيث تحسّن فرط التصبّغ وتحسّن الحكّة في النشواني البقعي بعد 6 جلسات من التقشير
ب TCA 20% وكانت قيم الدالات الإحصائية p–value أصغر من القيمة المعيارية 0.05، وبالتالي يمكن القول أنّه يوجد علاقة بين نمط الجلد حسب Fitzpatrick عند المريض والتحسن بعد العلاج من حيث تحسّن فرط التصبّغ لصالح نمط الجلد (II) حسب اختبار تشيفيه، وعلى الأرجح أن يكون السبب أن الميلانوزومات وكمية الميلانين فيها ضمن الخلايا الميلانية عند الأشخاص ذوي النمط الجلدي الأفتح أقل وبالتالي تصبّغ الطبقة القاعدية ببقع النشواني البقعي لديهم أقل وسيتحسّن تدريجياً مع تقشير وتجديد البشرة مع جلسات TCA 20% المتكررة. أمّا التحسن من حيث الحكّة عند نفس الفئة (مرضى من النمط الجلدي II) فقد يُعزى لرقّة البشرة عندهم نسبة للأشخاص ذوي الأنماط الجلدية الأغمق وبالتالي التقشير السطحي سيكون ذو نتيجة أوضح من حيث تجديد كامل البشرة الرقيقة نسبياً وذات الطبقات (المتفرنة والحبيبية والشائكة) الأقل (136).

- وأخيراً، قمنا بدراسة العلاقة بين عمر بقعة النشواني عند المريض والتحسّن بعد العلاج من حيث تحسّن فرط التصبّغ وتحسّن الحكّة في النشواني البقعي بعد 6 جلسات من التقشير ب TCA 20% وكانت قيم الدالات الإحصائية p–value أصغر من القيمة المعيارية 0.05، وبالتالي يمكن القول أنّه يوجد علاقة بين عمر بقعة النشواني والتحسّن بعد العلاج من حيث تحسّن فرط التصبّغ وتحسّن الحكّة لصالح البقع الأصغر عمراً أي من الفئة (1–3) سنوات حسب اختبار تشيفيه.

ولربما يكون السبب أن في بقع النشواني الحديثة (1–3) سنوات ممكن أن تكون التبدلات النسيجية البشروية من حيث: فرط التقرن والشواك (2) (اللذين يسببان تحزّزاً حاكاً)، وفرط تصبّغ الطبقة القاعدية (105) (الذي يعطي فرط التصبّغ السريري) قليلة نسبةً للآفات المزمنة، ولهذا تكون الاستجابة للتقشير السطحي في الآفات الأصغر عمراً –حيث التبدلات النسيجية الأقل– أكبر.

الباب الرابع:

المقارنة مع الدراسة العالمية

سنقوم بمقارنة دراستنا مع الدراسة العالمية التي أجريت في الهند عام 2014 (115):

"TCA peel in the treatment of macular amyloidosis"

Nandini A.S, Sharath Kumar B.C. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences 2014: Vol.3, Issue 45, September 18; page: 11090-11095.

	دراستنا	الدراسة الهندية
العينة الأساسية	30 مريض	25 مريض
العيّنة التي أكملت الدراسة	30 مريض	22 مريض
الجنس	28 أنثى 2 ذكور	20 أنثى 2 ذكور
نمط الجلد	II،III،IV	III،IV،V
التحضير قبل الدراسة	كريم حمض الريتينوئيد 0.05%	كريم حمض الريتينوئيد أو حمض الغليكوليك
الدواء المستخدم في الدراسة	TCA 20% كل الجلسات	أول جلسة TCA 10% ثم 4 جلسات TCA 20%
كيفية التطبيق	مسحة مرة واحدة فقط على البقعة	مسحة مرة واحدة فقط على البقعة
عدد الجلسات	6	5
الفرق بين الجلسات	شهر	شهر ونصف
متوسط نسبة تحسّن فرط التصبّغ	%56	%51
متوسط نسبة تحسّن الحكّة	%45.6	لم تُدرس نسبة تحسّن الحكة
التأثيرات الجانبية الهامّة	- حس الحرق عند 71% من المرضى	- حس الحرق عند 92% من المرضى - فرط تصبّغ تالي عند 16% - نقص تصبّغ تالي عند 4%
التدبير في حال وجود حكة أو حس حرق غير محمول تالي لتطبيق TCA 20%	- كريم ستيروئيد متوسط القوة لتخفيف التأثيرات الجانبية	- لم يتم وصف أي كريم

نستنتج مما سبق أنّ:

- هناك تقاربٌ من حيث تحسن فرط تصبّغ بقع النشواني بعد العلاج بين الدراستين،
- دراستنا شملت تقييم تحسّن الحكة بعد العلاج والذي كانت نسبته 45.6% وسطياً،
- هناك تشابه بحس الحرق الملحوظ بالدراستين بعد التقشير ب 20% TCA كتأثير جانبي هام،
- وأنّ دراستنا لم تذكر حالات من نقص أو فرط التصبّغ التالي للعلاج بخلاف الدراسة الهندية التي ذكرت حدوث نقص تصبّغ تالي بنسبة 4%، وفرط تصبّغ تالي بنسبة 16%، وقد يُعزى ذلك لكون نمط الجلد عند المرضى في الهند أغمق، أو لالتزام مرضى دراستنا الحماية الصارمة من الشمس، وتطبيق ستيروئيد متوسط القوة بعد الجلسة في حال التخريش الذي قد يكون ساهم في تفادي اضطرابات التصبّغ.

الباب الخامس:

المقترحات والتوصيات

التوصيات:

- يوصى باستخدام حمض الخل ثلاثي الكلور TCA 20% كعلاج آمن وفعال وقليل التكلفة لبقع النشواني البقعي بعد التحضير بكريم حمض الريتينوئيد.

- نقترح إجراء دراسات أوسع على تطبيق TCA بتراكيز أعلى من 20% في علاج النشواني البقعي، مثل إجراء دراسة فعالية التقشير متوسط العمق ب TCA تركيز 35% الذي يخترق الجلد حتى الأدمة الحليمية حيث تتوضّع المادة النشوانية، وذلك بهدف التحقق من إمكانية الوصول لنسبة تحسّن أعلى مع الانتباه لاحتمال حدوث المزيد من التأثيرات الجانبية بالتراكيز الأعلى.
أو إجراء دراسة مقارنة بين نوعين من المقشرات الكيميائية في علاج النشواني البقعي مثل المقارنة بين حمض الخل ثلاثي الكلور 20% وحمض الغليكوليك 30% –كتركيزين يستخدمان في التقشير السطحي لهاتين المادتين– لمعرفة أي علاج ممكن أن يحقق استحابة أفضل.

- يوصى بتثقيف المرضى حول ضرورة العلاج الباكر للنشواني البقعي لإمكانية استجابتها بشكل أفضل حين تكون حديثة الظهور كما بيّنت الدراسة.

- كما يوصى بإعطاء كريم ستيروئيد موضعي خفيف لتطبيقه على بقعة النشواني بعد العلاج ب TCA 20% لمحاولة تقليل الآثار الجانبية المزعجة للمريض وأبرزها حس الحرق.

الباب السادس:

الخلاصة

الخلاصة:

- يُمكن استخدام محلول حمض الخل ثلاثي الكلور TCA 20% كخيار علاجي وآمن في علاج النشواني البقعي بأقل تأثيرات جانبية ممكنة، باستثناء حس الحرق الذي بيّنت الدراسة أنّه التأثير الجانبي الأهم والأكثر تواتراً لهذا العلاج.
- أظهر تطبيق محلول TCA 20% الموضعي تحسّناً في فرط التصبّغ الموجود في النشواني البقعي بنسبة 56% وسطياً، وتحسّناً في الحكّة بنسبة 45.6% وسطياً.
- كما أظهرت الدراسة أن المرضى ذوي البشرة الأفتح نسبياً هم الأكثر استفادة للتقشير ب TCA 20% في حالة النشواني البقعي، وأنّ بقع النشواني حديثة الظهور هي الأكثر استجابة للعلاج من حيث تحسّن فرط التصبّغ ومن حيث تحسّن الحكّة.

الباب السابع:

References: المراجع:

1- Virchow R. Zur Cellulose-Frage. Virchows Archiv Pathol Anat Physiol Klin Med 1854;8:416–26.

2- Stephan Schreml. Cutaneous Amyloidosis. In: Griffiths, C., Barker, J., Bleiker, T., Chalmers, R., & Creamer D, editor. Rook's Textbook of Dermatology. 9th ed. John Wiley & Sons; 2016. p. 58.1-58.12

3- Breathnach SM. The cutaneous amyloidoses. Pathogenesis and therapy. Arch Dermatol 1985;121(4):470–5.

4- Breathnach SM. Amyloid and amyloidosis. J Am Acad Dermatol 1988;18(1 Pt 1):1–16.

5- Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses (first of two parts). N Engl J Med 1980;302(23):1283–92.

6- Badtke MP, Hammer ND, Chapman MR. Functional amyloids signal their arrival. Sci Signal 2009;2(80):pe43.

7- Guo Z, Eisenberg D. The structure of a fibril-forming sequence, NNQQNY, in the context of a globular fold. Protein Sci 2008;17(9):1617–23.

8- Ollague W, Ollague J, Ferretti H. Epidemiology of primary cutaneous amyloidosis in South America. Clin Dermatol 1990;8(2):25–9.

9- Tan T. Epidemiology of primary cutaneous amyloidoses in southeast Asia. Clin Dermatol 1990;8(2):20–4.

10- Lin CS, Wong CK. Electron microscopy of primary and secondary cutaneous amyloidoses and systemic amyloidosis. Clin Dermatol 1990;8(2):36-45.

11- Runne U, Orfanos CE. Amyloid production by dermal fibroblasts. Electron microscopic studies on the origin of amyloid in various dermatoses and skin tumours. Br J Dermatol 1977;97(2):155-66.

12- Kumakiri M, Hashimoto K. Histogenesis of primary localized cutaneous amyloidosis: sequential change of epidermal keratinocytes to amyloid via filamentous degeneration. J Invest Dermatol 1979;73(2):150-62.

13- Richard W. Groves, Amyloidosis In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al. editors. Dermatology 4th ed. USA: Elsevier; 2018. chapter 47, p: 754-763

14- Breathnach SM, Hintner H. Amyloid P-component and the skin. Clin Dermatol 1990;8(2):46-54.

15- Bellotti V, Chiti F. Amyloidogenesis in its biological environment: challenging a fundamental issue in protein misfolding diseases. Curr Opin Struct Biol 2008;18(6):771-9.

16- Serum amyloid P component –Wikipedia

17- Meyer-Luehmann M, Coomaraswamy J, Bolmont T, et al. Exogenous induction of cerebral beta-amyloidogenesis is governed by agent and host. Science 2006;313(5794):1781-4.

18- Relini A, De Stefano S, Torrassa S, et al. Heparin. strongly enhances the formation of beta2-microglobulin amyloid fibrils in the presence of type I collagen. J Biol Chem 2008;283(8):4912-20.

19- Nerelius C, Fitzen M, Johansson J. Amino acid sequence determinants and molecular chaperones in amyloid fibril formation. Biochem Biophys Res Commun 2010;396(1):2–6.

20- Elimova E, Kisilevsky R, Ancsin JB. Heparan sulfate promotes the aggregation of HDL-associated serum amyloid A: evidence for a proamyloidogenic histidine molecular switch. FASEB J 2009;23(10):3436–48.

21- Lim KH, Kim YK, Chang YT. Investigations of the molecular mechanism of metal-induced Abeta (1-40) amyloidogenesis. Biochemistry 2007;46(47):13523–32.

22- Fowler DM, Koulov AV, Balch WE, Kelly JW. Functional amyloid – from bacteria to humans. Trends Biochem Sci 2007;32(5):217–24.

23- Turoverov KK, Kuznetsova IM, Uversky VN. The protein kingdom extended: ordered and intrinsically disordered proteins, their folding, supramolecular complex formation, and aggregation. Prog Biophys Mol Biol 2010;102(2–3):73–84.

24- Gebbink MF, Claessen D, Bouma B, Dijkhuizen L, Wosten HA. Amyloids – a functional coat for microorganisms. Nat Rev Microbiol 2005;3(4):333–41.

25- What happens to the brain in Alzheimer's Disease? National Institute on Aging. NIA. https://www.nia.nih.gov/health/what-happens-brain-Alzheimers-disease Nov 19, 2020.

26- Wang X, Chapman MR. Sequence determinants of bacterial amyloid formation. J Mol Biol 2008;380(3):570–80.

27- Wang X, Zhou Y, Ren JJ, Hammer ND, Chapman MR. Gatekeeper residues in the major curlin subunit modulate bacterial amyloid fiber biogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107(1):163–8.

28- Epstein EA, Chapman MR. Polymerizing the fibre between bacteria and host cells: the biogenesis of functional amyloid fibres. Cell Microbiol 2008;10(7):1413–20.

29- Wang X, Hammer ND, Chapman MR. The molecular basis of functional bacterial amyloid polymerization and nucleation. J Biol Chem 2008;283(31):21530–9.

30- Wang X, Smith DR, Jones JW, Chapman MR. In vitro polymerization of a functional Escherichia coli amyloid protein. J Biol Chem 2007;282(6):3713–19.

31- Ramsook CB, Tan C, Garcia MC, et al. Yeast cell adhesion molecules have functional amyloid-forming sequences. Eukaryot Cell 2010;9(3):393–404.

32- Maji SK, Perrin MH, Sawaya MR, et al. Functional amyloids as natural storage of peptide hormones in pituitary secretory granules. Science 2009;325(5938):328–32.

33- Prasanukulab A, Tencomnao T. Amyloidosis in Alzheimer's Disease: The Toxicity of Amyloid Beta (Aβ), Mechanism of its Accumulation and Implications of Medicinal Plants for Therapy. Evid Based Compement Alternat Med. 2013;2013:413808.

34- Schreml S, Szeimies RM, Vogt T, Landthaler M, Schroeder J, Babilas P. Cutaneous amyloidoses and systemic amyloidoses with cutaneous involvement. Eur J Dermatol 2010;20(2):152–60.

35- Li WM. Histopathology of primary cutaneous amyloidoses and systemic amyloidosis. Clin Dermatol 1990;8(2):30–5.

36- Rasi A, Khatami A, Javaheri SM. Macular amyloidosis: an assessment of prevalence, sex, and age. Int J Dermatol 2004;43:898–9.

37- Biswas P, Pal D, De A, Chatterjee G, Gosh A, Das S, Das PK, Sarda A, Sen S. Clinicopathological Study of Primary Cutaneous Amyloidosis in a Tertiary Care Center of Eastern India Reveals Insignificant Association with Friction Scrubing, and Photo-Exposure: How Valid is the "Keratinocyte Hypothesis"? Indian J Dermatol. 2019 Jan-Feb; 64(1): 28-33.

38- Bandhlish A, Aggrawal A, Koranne RV. A clinico-epidemiological study of macular amyloidosis from North India. Indian J Dermatol. 2012 Jul;57(4):269-74.

39- Newton JA, Jagjivan A, Bhogal B, McKee PH, McGibbon DH. Familial primary cutaneous amyloidosis. Br J Dermatol 1985;112(2):201–8.

40- Furumoto H, Hashimoto Y, Muto M, Shimizu T, Nakamura K. Apolipoprotein E4 is associated with primary localized cutaneous amyloidosis. J Invest Dermatol 2002;119(2):532–3.

41- Furumoto H, Shimizu T, Asagami C, et al. Apolipoprotein E is present in primary localized cutaneous amyloidosis. J Invest Dermatol 1998;111(3):417–21.

42- Chang YT, Liu HN, Wang WJ, Lee DD, Tsai SF. A study of cytokeratin profiles in localized cutaneous amyloids. Arch Dermatol Res 2004;296(2):83–8.

43- Hashimoto K, Ito K, Taniguchi Y, Yang F, Youngberg G. Keratin in cutaneous amyloidoses. Clin Dermatol 1990;8(2):55–65.

44- Kobayashi H, Hashimoto K. Amyloidogenesis in organ-limited cutaneous amyloidosis: an antigenic identity between epidermal keratin and skin amyloid. J Invest Dermatol 1983;80(1):66–72.

45- Fesus L, Szondy Z. Transglutaminase 2 in the balance of cell death and survival. FEBS Lett 2005;579(15):3297–302.

46- Namazi MR. A possible pivotal role for transglutaminase 2 in the pathophysiology of cutaneous amyloidosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008;74(5):521–2.

47- Abels C, Karrer S, Landthaler M, Szeimies RM. [Truss-induced macular amyloidosis.] Hautarzt 2001;52(10 Pt 2):970–3.

48- Vestey JP, Tidman MJ, McLaren KM. Primary nodular cutaneous amyloidosis – long-term follow-up and treatment. Clin Exp Dermatol 1994;19(2):159–62.

49- Santos-Juanes J, Galache C, Curto JR, Astudillo A, Sanchez del Rio J. Nodular primary localized cutaneous amyloidosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004;18(2):224–6.

50- Steciuk A, Dompmartin A, Troussard X, et al. Cutaneous amyloidosis and possible association with systemic amyloidosis. Int J Dermatol 2002;41(3):127–32; discussion 33–4.

51- Arita K, South AP, Hans-Filho G, et al. Oncostatin M receptor-beta mutations underlie familial primary localized cutaneous amyloidosis. Am J Hum Genet 2008;82:73–80.

52- Lin M, Lee D, Liu T, et al. Novel IL31RA gene mutation and ancestral OSMR mutant allele in familial primary cutaneous amyloidosis. Eur J Hum Genet 2010;18:26–32.

53- Schreml S, Weber BH, Schroder J, et al. Familial primary localized cutaneous amyloidosis with an oncostatin M receptor-beta mutation, Pro694Leu. Clin Exp Dermatol 2013;38:932–5.

54- Tanaka A, Lai-Cheong JE, van den Akker PC, et al. The molecular skin pathology of familial primary localized cutaneous amyloidosis. Exp Dermatol 2010;19(5):416–23.

55- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid 2010;17:101–4.

56- Wang WJ. Clinical features of cutaneous amyloidoses. Clin Dermatol 1990;8:13–19.

57- Summers EM, Kendrick CG. Primary localized cutaneous nodular amyloidosis and CREST syndrome: a case report and review of the literature. Cutis 2008; 82(1):55–9.

58- Jih MH. Biphasic cutaneous amyloidosis. Dermatology Online J. 2001;7(2):15.

59- Sidwell RU, Francis N, Roberts NM, Staughton RC. Allotropic cutaneous amyloidosis: coincidence or progression? Clin Exp Dermatol 2002;27(6):526–8.

60- Pardo Arranz L, Escalonilla Garcia-Patos P, Roman Curto C, Blanco Barrios S, Fernandez Lopez E, de Unamuno Perez P. Familial poikylodermic cutaneous amyloidosis. Eur J Dermatol 2008;18(3):289–91.

61- Qiao J, Fang H, Yao H. Amyloidosis cutis dyschromica. Orphanet J Rare Dis 2012;7:95.

62- Fujita Y, Tsuji-Abe Y, Sato-Matsumura KC, Akiyama M, Shimizu H. Nail dystrophy and blisters as sole manifestations in myeloma-associated amyloidosis. J Am Acad Dermatol 2006;54(4):712–4.

63- Ruzicka T, Schmoeckel C, Ring J, Linke RP, Braun-Falco O. Bullous amyloidosis. Br J Dermatol 1985;113(1):85–95.

64- Stoopler ET, Alawi F, Laudenbach JM, Sollecito TP. Bullous amyloidosis of the oral cavity: a rare clinical presentation and review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;101(6):734–40.

65- Wang XD, Shen H, Liu ZH. Diffuse haemorrhagic bullous amyloidosis with multiple myeloma. Clin Exp Dermatol 2008;33(1):94–6.

66- De Argila D, Ortiz-Romero PL, Ortiz-Frutos J, Rodriguez-Peralto JL, Iglesias L. Cutaneous macular amyloidosis associated with multiple endocrine neoplasia 2A. Clin Exp Dermatol 1996;21(4):313–14.

67- Gagel RF, Levy ML, Donovan DT, Alford BR, Wheeler T, Tschen JA. Multiple endocrine neoplasia type 2a associated with cutaneous lichen amyloidosis. Ann Intern Med 1989;111(10):802–6.

68- Verga U, Fugazzola L, Cambiaghi S, et al. Frequent association between MEN 2A and cutaneous lichen amyloidosis. Clin Endocrinol (Oxf) 2003; 59(2):156–61.

69- Tafarel JR, Lemos LB, Oliveira PM, Lanzoni VP, Ferraz ML. Cutaneous amyloidosis associated with primary biliary cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; 19(7):603–5.

70- Katsikas GA, Maragou M, Rontogianni D, Gouma P, Koutsouvelis I, Kappou- Rigatou I. Secondary cutaneous nodular AA amyloidosis in a

patient with primary Sjogren syndrome and celiac disease. J Clin Rheumatol 2008;14(1):27–9.

71- Love WE, Miedler JD, Smith MK, Mostow EN, Cooper KD, Gilliam AC. The spectrum of primary cutaneous nodular amyloidosis: two illustrative cases. J Am Acad Dermatol 2008;58(Suppl. 2):S33–5.

72- Black MM. Lichen amyloidosus. An unusual clinical variant associated with the Koebner phenomenon. Acta Derm Venereol 1972; 52(1):51–4.

73- Kalajian AH, Waldman M, Knable AL. Nodular primary localized cutaneous amyloidosis after trauma: a case report and discussion of the rate of progression to systemic amyloidosis. J Am Acad Dermatol 2007; 57(Suppl. 2):S26–9.

74- Borrowman TA, Lutz ME, Walsh JS. Cutaneous nodular amyloidosis masquerading as a foot callus. J Am Acad Dermatol 2003; 49(2):307–10.

75- Meijer JM, Schonland SO, Palladini G, et al. Sjogren's syndrome and localized nodular cutaneous amyloidosis: coincidence or a distinct clinical entity? Arthritis Rheum 2008; 58(7):1992–9.

76- F Z Elfatoiki et al. Nodular cutaneous amyloidosis associated with Sjögren's syndrome. Ann Dermatol Venereol. Elsevier; May,2013.

77- Chan Hee Nam, Min Kee Park, Mi Soo Choi, Seung Phil Hong, Byung Cheol Park, Myung Hwa Kim. Secondary Cutaneous Amyloidosis in a Patient with Mycosis Fungoides. Ann Dermatol. 2017 Feb;29(1):79–82.

78- Hashimoto K, Brownstein MH. Localized amyloidosis in basal cell epitheliomas. Acta Derm Venereol 1973;53(5):331–9.

79- MacDonald DM, Black MM. Secondary localized cutaneous amyloidosis in melanocytic naevi. Br J Dermatol 1980;103(5):553–6.

80- Tsuji T, Asai Y, Hamada T. Secondary localized cutaneous amyloidosis in solar elastosis. Br J Dermatol 1982;106:469-475.

81- Powell AM, Albert S, Bhogal B, Black MM. Discoid lupus erythematosus with secondary amyloidosis. Br J Dermatol 2005;153(4):746–9.

82- Hashimoto K, Kumakiri M. Colloid-amyloid bodies in PUVA-treated human psoriatic patients. J Invest Dermatol 1979;72(2):70–80.

83- Woollons A, Black MM. Nodular localized primary cutaneous amyloidosis: a long-term follow-up study. Br J Dermatol 2001;145(1):105–9.

84- Moon AO, Calamia KT, Walsh JS. Nodular amyloidosis: review and long-term follow-up of 16 cases. Arch Dermatol 2003;139(9):1157–9.

85- Grunewald K, Sepp N, Weyrer K, et al. Gene rearrangement studies in the diagnosis of primary systemic and nodular primary localized cutaneous amyloidosis. J Invest Dermatol 1991;97(4):693–6.

86- Kakani RS, Goldstein AE, Meisher I, Hoffman C. Nodular amyloidosis: case report. and literature review. J Cutan Med Surg 2001;5(2):101–4.

87- Rubinow A, Cohen AS. Skin involvement in generalized amyloidosis. A study of clinically involved and uninvolved skin in 50 patients with primary and secondary amyloidosis. Ann Intern Med 1978;88(6):781–5.

88- Kos CA, Ward JE, Malek K, et al. Association of acquired von Willebrand syndrome with AL amyloidosis. Am J Hematol 2007;82(5):363–7.

89- Carvalho LO, Calabrese Kda S, da Costa SC, et al. Leishmania (Leishmania) amazonensis: experimental cutaneous leishmaniasis associated with systemic amyloidosis in mice. Exp Parasitol 2008;120(1):123-5.

90- Jahn TR, Tennent GA, Radford SE. A common beta-sheet architecture underlies in vitro and in vivo beta2-microglobulin amyloid fibrils. J Biol Chem 2008;283(25):17279-86.

91- Eder L, Bitterman H. Image in clinical medicine. Amyloid purpura. N Engl J Med 2007;356(23):2406.

92- Landa G, Aloni E, Milshtein A, Marcovich A, Mozes M, Pollack A. Eyelid bleeding and atypical amyloidosis. Am J Ophthalmol 2004;138(3):495-6.

93- Schreml S, Schroeder J, Siegmund H, et al. Plasmocytoma-induced intertriginous amyloid purpura. Ann Dermatol 2013;25(3):391-2.

94- Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. N Engl J Med 1997;337(13):898-909.

95- Mochizuki H, Kamakura K, Masaki T, et al. Nodular cutaneous amyloidosis and carpal tunnel syndrome due to the amyloidogenic transthyretin His 114 variant. Amyloid 2001;8(2):105-10.

96- Harkany T, Garzuly F, Csanaky G, et al. Cutaneous lymphatic amyloid deposits in “Hungarian-type” familial transthyretin amyloidosis:. a case report. Br J Dermatol 2002;146(4):674-9.

97- Pepys MB. A molecular correlate of clinicopathology in transthyretin amyloidosis. J Pathol 2009;217(1):1-3.

98- Ihse E, Ybo A, Suhr O, Lindqvist P, Backman C, Westermark P. Amyloid fibril composition is related to the phenotype of hereditary transthyretin V30M amyloidosis. J Pathol 2008;216(2):253-61.

99- Kiuru-Enari S, Keski-Oja J, Haltia M. Cutis laxa in hereditary gelsolin amyloidosis. Br J Dermatol 2005;152(2):250–7

100- Meretoja J. Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes and various internal symptoms. A previously unrecognized heritable syndrome. Ann Clin Res 1969;1(4):314–24.

101- Alvarez-Lobos M, Hunter B, Cofre C, et al. [Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS). Report of two cases.] Rev Med Chil 2006;134(12):1558–61.

102- Kimberley FC, Lobito AA, Siegel RM, Screaton GR. Falling into TRAPS – receptor misfolding in the TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome. Arthritis Res Ther 2007;9(4):217.

103- Haas N, Kuster W, Zuberbier T, Henz BM. Muckle–Wells syndrome: clinical and histological skin findings compatible with cold air urticaria in a large kindred. Br J Dermatol 2004;151(1):99–104.

104- Muckle TJ, Wellsm. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. Q J Med 1962;31:235–48.

105- Jayabhanu AA, Bubna AK, Rangarajan S, Veeraraghavan M, Joseph LD, Sundaram M. A clinicopathological study of cutaneous amyloidosis at a tertiary health care center in South India. Pigment International 2016;3(1)17-23.

106- Puchtler H, Sweat F. Congo red as a stain for fluorescence microscopy of amyloid. J Histochem Cytochem 1965;13(8):693–4.

107- Li WM. Histopathology of primary cutaneous amyloidoses and systemic amyloidosis. Clin Dermatol 1990;8(2):30–5.

108- Hobbs JR, Morgan AD. Fluorescence microscopy with thioflavine-t in the diagnosis of amyloid. J Pathol Bacteriol 1963;86:437–42.

109- Glenner GG. The bases of the staining of amyloid fibers: their physico-chemical nature and the mechanism of their dye-substrate interaction. Prog Histochem Cytochem 1981;13(3):1-37.

110- Arbustini E, Verga L, Concardi M, Palladini G, Obici L, Merlini G. Electron and immuno-electron microscopy of abdominal fat identifies and characterizes amyloid fibrils in suspected cardiac amyloidosis. Amyloid 2002;9(2):108-14.

111- Van Gameren I, Hazenberg BP, Bijzet J, van Rijswijk MH. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. Arthritis Rheum 2006;54(6):2015-21.

112- Westermark P, Davey E, Lindbom K, Enqvist S. Subcutaneous fat tissue for diagnosis and studies of systemic amyloidosis. Acta Histochem 2006;108(3):209-13.

113- Chaung YY, Lee DD, Lin CS, Chang YJ, Tanaka M, Chang YT, Liu HN. Characteristic dermoscopic features of primary cutaneous amyloidosis: a study of 35 cases. Br J Dermatol. 2012 Sep;167(3):548-54.

114- Moscarella E, Ronchi A,Agozzino M, Franco R, Argenziano G. Image Gallery: Dermoscopy of lichen amyloidosis. British Journal of Dermatology. Vol.179, Issue 6, Dec 3, 2018.

115- Nandini A.S, Sharath Kumar B.C. TCA peel in the treatment of macular amyloidosis. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences 2014: Vol.3, Issue 45, September 18; page: 11090-11095.

116- Jin AG, Por A, Wee LK, Kai CK, Leok GC. Comparative study of phototherapy (UVB) vs. photochemotherapy (PUVA) vs. topical steroids

in the treatment of primary cutaneous lichen amyloidosis. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2001;17(1):42–3.

117- Pandhi R, Kaur I, Kumar B. Lack of effect of dimethylsulphoxide in cutaneous amyloidosis. J Dermatolog Treat 2002;13(1):11–14.

118- Bozikov K, Janezic T. Excision and split thickness skin grafting in the treatment of nodular primary localized cutaneous amyloidosis. Eur J Dermatol 2006;16(3):315–16.

119- Lien MH, Railan D, Nelson BR. The efficacy of dermabrasion in the treatment of nodular amyloidosis. J Am Acad Dermatol 1997;36(2 Pt 2):315–16.

120- Grattan CE, Burton JL, Dahl MG. Two cases of nodular cutaneous amyloid with positive organ-specific antibodies, treated by shave excision. Clin Exp Dermatol 1988;13(3):187–9.

121- Alster TS, Manaloto RM. Nodular amyloidosis treated with a pulsed dye laser. Dermatol Surg 1999;25(2):133–5.

122- Truhan AP, Garden JM, Roenigk HH, Jr. Nodular primary localized cutaneous amyloidosis: immunohistochemical evaluation and treatment with the carbon dioxide laser. J Am Acad Dermatol 1986;14(6):1058–62.

123- Hernandez-Nunez A, Dauden E, Moreno de Vega MJ, Fraga J, Aragues M, Garcia- Diez A. Widespread biphasic amyloidosis: response to acitretin. Clin Exp Dermatol 2001;26(3):256–9.

124- Das J, Gogoi RK. Treatment of primary localised cutaneous amyloidosis with cyclophosphamide. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2003;69(2):163–4.

125- Wang WJ, Lin CS, Wong CK. Response of systemic amyloidosis to dimethyl sulfoxide. J Am Acad Dermatol 1986;15(2 Pt 2):402–5.

126- Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, et al. Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. J Clin Immunol 2008;28(Suppl. 1):S73–83.

127- Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. Eur J Pediatr 2008;167(6):695–6.

128- Lachann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. N Engl J Med 2009;360(23):2416–25.

129- Mueller SM, Itin P, Haeusermann P. Muckle–Wells syndrome: individualized, reflare-guided dosing of the orphan drug canakinumab. Skinmed 2013;11(2):80–3.

130- Savic S, McDermott MF. Inflammation: canakinumab for the cryopyrin-associated periodic syndromes. Nat Rev Rheumatol 2009;5(10):529–30.

131- Gillespie J, Mathews R, McDermott MF. Rilonacept in the management of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). J Inflamm Res 2010;3:1–8.

132- Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. Arthritis Rheum 2008;58(8):2443–52.

133- Cho SB, Park JS, Kim HO, Chung KY. Scleroderma-like manifestation in a patient with primary systemic amyloidosis: response to

high-dose intravenous immunoglobulin and plasma exchange. Yonsei Med J 2006;47(5):737–40.

134- Albers SE, Fenske NA, Glass LF, Brozena SJ, Szakacs JE. Atypical beta 2- microglobulin amyloidosis following short-term hemodialysis. Am J Dermatopathol 1994;16(2):179–84.

135- Uenotsuchi T, Imafuku S, Nagata M, et al. Cutaneous and lingual papules as a sign of beta 2 microglobulin-derived amyloidosis in a long-term hemodialysis patient. Eur J Dermatol 2003;13(4):393–5.

136- Chee-Leok Goh and Joyce Teng Ee Lim, Chemical Peels. In: Griffiths, C., Barker, J., Bleiker, T., Chalmers, R., & Creamer D, editor. Rook's Textbook of Dermatology. 9th ed. John Wiley & Sons; 2016 p: 159.1-159.13.

137- Inforzato HCB, Carbonel AAF, Simões RS, Sasso GRDS, PDA Lima, Soares-Júnior JM, Ferrerira LM, and Simões MJ. Histomorphometric analysis of the skin of women during the reproductive period. Clinics (Sao Paulo). 2018;Oct 29;73: e387.