**الجمهورية العربية السورية**
**جامعة دمشق**
**كلية الطب البشري**
**قسم التشريح المرضي**

# دراسة باثولوجية لأورام الخلية البلازمية المشخصة في مشفى الأسد الجامعي وتحديد إيجابية العامل الإنذاري CD56

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في التشريح المرضي والخلويات المرضية

**إشـــراف**
**أ.د. ليـــنا الحفّـــار**
**أستاذة في التشريح المرضي**
**جامعة دمشق**

**رئـــــاسة**
**م.د.أيـــمن صمّـــون**
**مدرس في التشريح المرضي**
**جامعة دمشق**

**إعداد الباحثة الدكتورة**
**ديمة رياض كريم**

**2017**

# قرار لجنة الحكم

## الإهداء

إلى المَلِكَة المتربّعة على عرْشِ الزمانْ دمشق

كلّ ما أنا عليهِ , وكلّ ما سأكونْ , أَدينُ بهِ لأقدسِ الأحياءْ

لأيقونَةِ حُبِّيَ الأَنْقى أبي وأمي

إلى أمٍّ لمْ تَلِدْني و حنانُ قلْبٍ لم ينقطعْ حيناً لمى

لؤْلؤتِي التي من ضِياها أخذْتُ الفرحَ والأملْ نوال

توأم الرّوحِ ونعمةُ السماءْ مَعَكَ تُزهِرُ أيّامي توفيق

لمثالي وقدوةٍ أكبرْ ..سَنَدِيَ الدّائمْ وسيم ويوسف

إلى من علّمنا الرجاءْ

الأبَ الذي احتضننا بقلبهِ الكبيرْ وتواضعهِ الأب إلياس زحلاوي

لوردٍ ... لعطْرٍ ... لقِطَعِ سُكَّرْ حكم وبشار

ميخائيل و جواد وسومر

تبادلنا الأحزان والأفراح .. تقاسمنا الامال والاحلام زملائي وزميلاتي

الى كلّ من زرعَ في طريقي وردةً أو قلعَ شوكةْ

أُهدي نتاجِي....

من أجلِ حياةٍ أفضلْ ...لغدِ الأطفالِ الأجملْ

**ديمه**

# كلمة شكر

خالص شكري وامتناني لكل من بذل جهداً لإخراج هذا العمل بالصورة المطلوبة , وأخص بالذكر **الأستاذة الدكتورة لينا الحفار** , أستاذة في التشريح المرضي, كلية الطب البشري , التي تفضلت مشكورة بالإشراف على هذا البحث ,وأعطتني الكثير من خبرتها ودعمها المستمر فضلا عن مساعدتها لنا خلال سنوات الاختصاص .

**الأستاذ الدكتور محمد إياد الشطي**, أستاذ في الشريح المرضي ,كلية الطب البشري جامعة دمشق ,لتفضله مشكوراً بالحضور و المشاركة في لجنة الحكم والذي لم يتوانى يوماً عن مد يد المساعدة لي ولزملائي في جميع المجالات,تعلمنا منه الكثير الكثير .

**المدرس الدكتور أيمن صمون** , رئيس قسم التشريح المرضي , كلية الطب البشري , جامعة دمشق ,لتفضله مشكورا بالمشاركة في لجنة الحكم, وكان له الفضل الكبير في رعاية طلاب الدراسات العليا ولم يبخل علينا يوماً بعلمه وخبرته .

فائق الشكر والاحترام لجميع اساتذتي في قسم التشريح المرضي , كلية الطب البشري , جامعة دمشق , لما قدموه لي ولطلاب الدراسات العليا خلال سنوات الاختصاص , لهم مني جزيل التقدير والعرفان : **الأستاذة الدكتورة رائدة الخاني , الأستاذ المساعد الدكتور وليد الصالح , الأستاذ الدكتور موسى ملحم , الأستاذ المساعد الدكتور ياسر السيد علي, المدرس الدكتور فريز أحمد .**

كل الشكر والامتنان إلى فريق العمل في مخبر التشريح المرضي في مشفى الأسد الجامعي بدمشق من فنيين وعاملين لتعاونهم في إنجاز هذا العمل, وأخص بالشكر **: السيد خالد الأحمد , السيد خالد الزعبي, الآنسة فاتنة الزيات, السيدة آلاء وهبة, السيدة نور شطاطي .**

تحية محبة وشكر لزملائي وأخص بالذكر **الدكتور سليمان خليل والدكتورة كندة أسود و الدكتورة ديمة الشعار والدكتور ابراهيم حنفي** لما قدموه من مساعدة ودعم لانجاز هذا العمل .

كما أنه لابد من الوقوف بكل تقدير أمام هذا الصرح العلمي العريق جامعة دمشق , شاكرة جهود رئاسة الجامعة , وجهود إدارة كلية الطب البشري ممثلة **بالأستاذ الدكتور حمود حامد** عميد الكلية , **الأستاذ الدكتور يوسف بركات** نائب العميد للشؤون العلمية , **الأستاذة الدكتورة ميسون قدسي** نائب العميد للشؤون الإدارية لما يبذلونه من جهود كبيرة لتطوير البحث العلمي والطب المسند بالدليل في جامعة دمشق .

## تصريح

الاسم الثلاثي : ديمه رياض كريم

مكان وتاريخ الولادة : يبرود / 1988

عنوان البحث باللغة العربية :

**دراسة باثولوجية لأورام الخلية البلازمية المشخصة في مشفى الأسد الجامعي وتحديد إيجابية العامل الإنذاري CD56**

لايوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه بالكامل من عمل علمي أخر أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أخرى أو معهد تعليمي داخل أو خارج القطر .

أتعهد بأنني لم أقل إلا الحقيقة ولم أخف شيئاً تحت طائلة المحاسبة وعليه أوقع.

توقيع الباحثة :

ديمه كريم

# قائمة المحتويات :

## Contents


القسم الأول : الدراسة النظرية ..... 16
الورم النقوي المتعدد في التاريخ : ..... 16
تطور الخلايا ضمن نقي العظم..... 17
تطور الخلايا ضمن العقدة اللمفاوية :..... 19
الخلية البلازمية تحت المجهر الضوئي والإلكتروني ..... 19
حالات كثرة البلازماويات ضمن نقي العظم Plasmacytosis ..... 22
بروتوكول تشخيص أورام الخلية البلازمية (وفقاً لـ2017 College of American Pathologists ) ..... 25
تصنيف منظمة الصحة العالمية لأورام الخلية البلازمية..... 26
الاعتلال الغامائي وحيد النسيلة ذو الدلالة غير المحددة : Monoclonal gammopathy of undetermined significance ..... 27
معايير تشخيص MGUS [21,22]..... 28
الخزعة والتلوينات المناعية..... 28
الورم النقوي : Plasma cell myeloma ..... 28
وبائيات..... 29
مواقع الإصابة ..... 30
معايير تشخيص الورم النقوي :..... 30
معايير تشخيص ورم الخلية البلازمية لدى المصابين بالداء النشواني :..... 31
التصنيف المرحلي للورم النقوي المتعدد : ..... 32
مورفولوجيا الخلية البلازمية الورمية :..... 33
خزعة نقي العظم Bone Marrow Biopsy..... 34
رشافة نقي العظمAspiration..... 34
الدم المحيطي Peripheral Blood ..... 35
الكلية Kidney..... 35
التلوينات المناعية IMMUNOPHENOTYPE ..... 35
الوراثيات Genetics ..... 37
المجموعة العالمية لدراسة الورم النقوي العديد The International Myeloma Working Group ..... 38
Epigenetic changes..... 40
الإنذار والعوامل التنبؤية ..... 40
أشكال خاصة من الورم النقوي المتعدد : ..... 41
الورم النقوي الهاديء/الكامن : Indolent/smoldering myeloma..... 41
الورم النقوي غير المفرز : non-secretory..... 41
لوكيميا الخلية البلازمية : Plasma cell leukemia..... 41

الورم النقوي اللامصنع Anaplastic..... 42
ورم البلازماويات Plasmacytoma :..... 42
SOLITARY PLASMACYTOMA OF THE BONE : ورم البلازماويات الوحيد أو المعزول ضمن العظم :.. 43
EXTAOSSEOUS PLASMACYTOMA : ورم البلازماويات خارج العظام..... 44
أدواء تراكم الغلوبولينات المناعية وحيدة النسيلة : Monoclonal immunoglobulin deposition diseases MIDD..... 45
الداء النشواني الأولي primary amyloidosis..... 45
أدواء توضع السلاسل الخفيفة والثقيلة وحيدة النسيلة : RANDALL DISEASES..... 47
الورم النقوي المصلب للعظم Osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome)..... 48
lpl Lymphoplasmacytic lymphoma : :..... 49
داء السلاسل الثقيلة : Heavy chain disease..... 50
❖ GAMMA HCD.....50
❖ Mu HCD..... 51
❖ Alpha HCD.....51
الأمراض المتعلقة بالغلوبولين المناعي IgG4..... 52
CD56..... 54
ما هو CD56 ؟..... 54
أهمية CD56 في أورام الخلية البلازمية وخاصة الورم النقوي المتعدد :..... 54
الدراسة العملية :..... 56
المواد والطرق Methods and Materials..... 56
تصميم الدراسة : Study Design..... 56
عينة الدراسة Study Group..... 56
عملية تحليل البيانات : data processing and analysis :..... 57
النتئج والدراسات الإحصائية : results and statically analysis..... 57
مقارنة نتائج دراستنا بالدراسات الأخرى :..... 65
أمثلة عن بعض الحالات المدروسة :..... 66
المناقشة : discussion:..... 75
الاستنتاجات : conclusions..... 76
التوصيات والمقترحات : recommendations and suggestions..... 77
ملخص :..... 78
المراجع REFERENCES..... 79
Abstract :..... 87

# قائمة الجداول List of tables

الجدول الأول : اشيع اسباب كثرة البلازماويات بالنقي

الجدول الثاني : مقارنة بين كثرة البلازماويات ضمن النقي و الورم النقوي

الجدول الثالث : أورام الخلية البلازمية بحسب منظمة الصحة العالمية

الجدول الرابع : التصنيف المرحلي ل Durie-Salmon للورم النقوي

الجدول الخامس : التصنيف المرحلي العالمي للورم النقوي

الجدول السادس : المؤشرات الإنذارية في الورم النقوي

الجدول السابع : توصيات للحد الأدنى من المعلومات الجينية التي يجب استقصاؤها حالات الورم النقوي

الجدول الثامن : عوامل الخطورة في الورم النقوي

# قائمة الصور

# List of pictures

صورة1 : رسم توضيحي لحالة السيدة (S.N.) بقلم الطبيب سولي والكسور التي عانت منها

صورة 2 : الطبيب هنري بنس جونز

صورة 3: الخلية اللمفاوية البائية وصولا للخلية البلازمية

صورة 4 : الخلايا البلازمية تحت المجهر الضوئي

صورة 5 : الخلية البلازمية تحت المجهر الإلكتروني

صورة 6 : صورة ترسيمية للورم النقوي المتعدد

صورة 7 : تصنيف منظمة الصحة العالمية لأورام الخلية البلازمية

## list of abbreviations: قائمة الاختصارات

MGUS: Monoclonal gammopathy of undetermined significance

MM:multiple myelome

LPL : lymphoplasmacytic lymphoma

MZL :marginal zone lymphoma

FISH :Fluorescence in situ hybridization

PAS :Periodic acid–Schiff stain

AML :Acute myelomonocytic leukemia

SLL/CLL:small lymphocytic lymphoma /chronic lymphocytic leukemia

HIV/AIDS: Human Immunodeficiency Virus / acquired immunodeficiency syndrome).

HHV-8:human herpesvirus-8

CRAB :hypercalcemia,renal insufficiency, anemia, and/or bone lesions

IPSID :Immunoproliferative small intestinal disease

MALT :mucosa-associated lymphoid tissue

PCL plasma cell leukemia

LCD Light chain disease

MIDD momoclonal immunoglobulin diposition disease

LCDD light chain deposition disease

HCDD heavy chain deposition disease

HCD : heavy chain disease

VEGF :Vascular endothelial growth factor

DLBCL :diffuse large b cell lymphoma

POEM:polynephropathy,organomegaly,endocrinopaty, monoclonal gammopathy.
and skin changes

ECM : Extra cellular matrix

BMSC :Bone marrow stem cell

## تمهيد:

تغطي اضطرابات الخلية البلازمية والاضطرابات المفرزة للغلوبولين المناعي طيفا واسعا من الحالات السريرية والباثولوجية, منها ما يحمل سير هادىء نسبيا مثل **MGUS** بينما يبدي غيرها انذار سيء ونسبة عالية من الوفيات, مثل **لوكيميا الخلية البلازمية** .

تتضمن هذه الاضطرابات **LPL** الذي يأخذ صفات مشتركة بين لمفوما الخلية البائية والاضطرابات المفرزة للغلوبولين المناعي .

**أهداف البحث :**

**دراسة وبائية لأورام الخلية البلازمية المشخصة عند المرضى المراجعين لمشفى الأسد الجامعي,و تحري إيجابية التلوين CD56 على خزعات نقي العظم المشخصة كورم نقوي متعدد , ومقارنة نتائج دراستنا مع دراسات مماثلة من دول مجاورة وبعيدة نامية ومتقدمة .**

# القسم الأول : الدراسة النظرية

## الورم النقوي المتعدد في التاريخ :

تم التعرف على وجود الورم النقوي منذ العصور القديمة , أول حالة موثقة تم وصفها في عام 1844 من قبل الجراح ساموبل سولي من مواليد مدينة لندن (1805_1871) الذي وصف حالة المريضة سارة نيوبري وهي ربة منزل و عمرها 39 عاما التي بدأت تعاني من تعب ووهن والام في الظهرثم من الام في الأطراف وصعوبة في الحركة إلى أن أصابها عجز تام بعد أن طورت كسورا متعددة في عظم الفخذ والترقوة وعظم العضد والزند والكعبرة وتدهورت حالتها حتى توفيت بعد أربعة أعوام وبفتح الجثة وثق الطبيب سولي استبدال قسم كبير من عظام القفص الصدري لدى المريضة ب مادة حمراء غريبة , كما أنة قام بفحص نقي العظم ووصف الخلايا ضمنه بأنها " نيرة جدا ,ذات حواف واضحة بيضوية تحوي ضمنها نواة واحدة نيرة , نادرا اثنتين, وليس أكثر " (1,2)

**“very clear, their edge being remarkably distinct and the clear oval outline enclosed one bright central nucleolus, rarely two, never more.”**

**Dr. Solly**

ظن الدكتور سولي بأنها حالة التهابية ذات تطور مميت ووصف الحالة :

**“earthy matter of the bone is absorbed and thrown out by the kidneys in the urine” Dr.Solly**

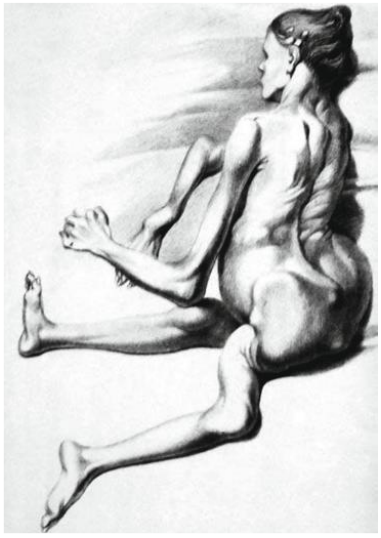
أما الحالة الأكثر شهرة فهي العائدة للسيد توماس الكسندر ماكبين الذي كان تاجراً مشهوراً من مدينة لندن بدأ يعاني بعمر 45 من ألام عظمية وتعب , ثم طور وذمة ولذلك قام الطبيب المعالج له بارسال عينة من بوله إلى الطبيب والكيميائي هنري بنس جونز (1813 _ 1873) في مشفى القديس جورج في لندن , الذي أكد وجود كثافة عالية ضمن البول وبأن المريض كان يطرح أكثر من 60 غرام من البروتين ضمن البول يوميا , وبأن هذا البروتين هو ألبومين مؤكسد سبب تشكله

الكلور , برغم المحاولات العلاجية المختلفة في ذلك الوقت توفي السيد ماكبين وذكر ضمن فتح الجثة الخاص به بأن عظامه كانت طرية هشة وقابلة للكسر واحتواء العظام على مادة جيلاتينية حمراء بلون الدم زيتية الملمس , وبالفحص النسيجي لهذه المادة وصف وجود خلايا بيضوية حجمها تقريبا يساوي مرة ونصف من حجم الكرية الحمراء ذات نواة واحدة أو اثنتين ونوية بلون فاتح .

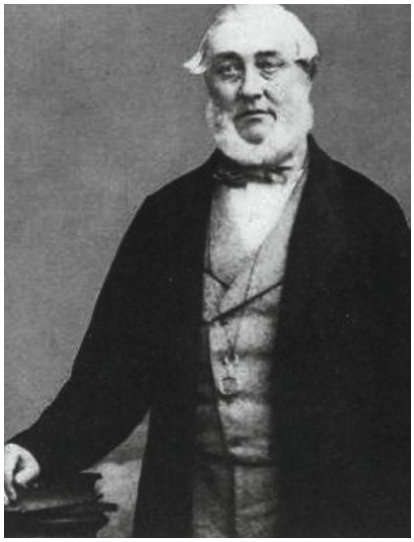
كان الطبيب بنس جونز أول من ربط وجود هذا البروتين ضمن البول بتشخيص الورم النقوي المتعدد قائلاً : [3,4]

**" I need hardly remark on the importance of seeking for this oxide of albumen in other cases of mollities ossium (softening of the bone )"**

**Dr. Bence Jones**



صورة1 : رسم توضيحي لحالة السيدة (S.N.) بقلم الطبيب سولي والكسور التي عانت منها



صورة 2 : الطبيب هنري بنس جونز

## تطور الخلايا ضمن نقي العظم

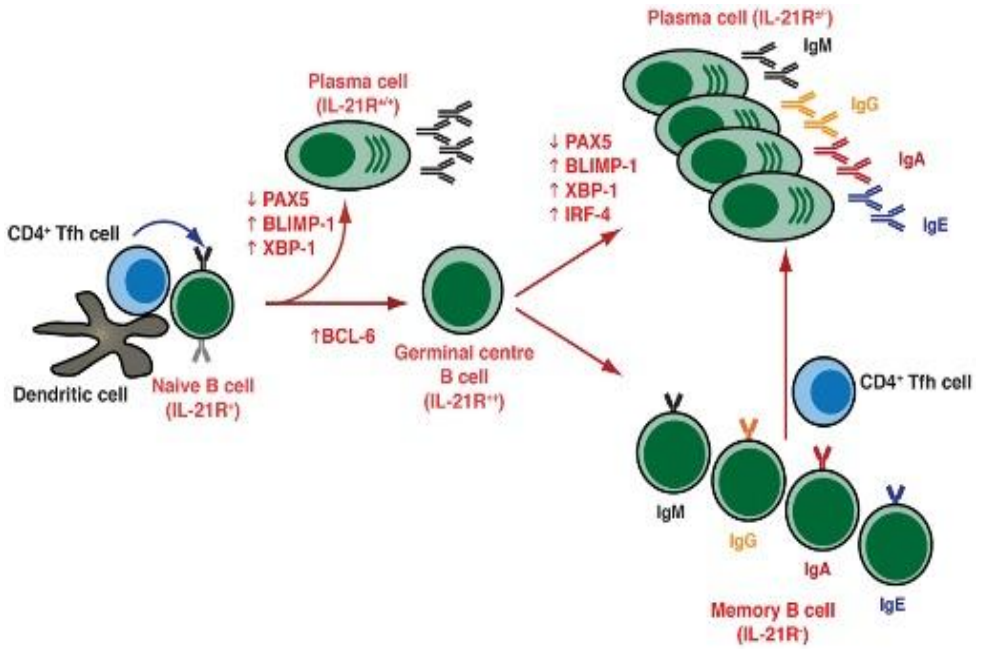
تشتق جميع الخلايا اللمفاوية من الخلية اللمفاوية الجذعية " lymphoid stem cell " الموجودة في نقي العظم , التي بدورها تشتق من الخلية الجذعية المولدة للدم متعددة القدرات pluripotent "hematopoietic stem cell" , إن الخلية اللمفاوية الجذعية مسؤولة عن إعطاء كل من : B-cell progenitors و T-cell progenitors ينضج هذا السابق عبر سلسلة من المراحل المتوسطة غير

المعتمدة على وجود المستضد "antigen independent" إلى الخلية المفاوية البائية , وهذا النضج يتم ضمن البيئة المكروية للنقي "microenvironment" .[5]

تعبر الخلايا اللمفاوية البائية حديثة التشكل عبر الدم إلى منطقة الخلايا البائية " B – cell zone " ضمن العقد اللمفاوية المحيطية , كما تهاجر الخلايا اللمفاوية الجذعية أو ال early T-cell progenitors إلى نسيج التيموس من النقي عبر الدم , وهناك تقوم هذه الخلايا بالنضج غير المعتمد على المستضد متحولة إلى خلايا لمفاوية تائية , ويتم حذف الخلايا اللمفاوية التائية التي تميز الذات , وبعدها تهاجر الخلايا اللمفاوية التائية الناضجة إلى منطقة الخلايا التائية " T-cell" zone ضمن الأعضاء اللمفاوية المحيطية , تنقسم كلا من الخلايا اللمفاوية التائية والبائية التي تدخل الأعضاء اللمفاوية المحيطية عندما تتعرض لمستضد محدد وبوجود الخلايا الضرورية , معطية إما الخلايا الفعالة أو خلايا الذاكرة , في حال الخلايا اللمفاوية البائية فإن الخلايا الفعالة هي الخلايا البلازمية المفرزة للأضداد .[5]

التكاثر المتعلق بالمستضد يحدث بشكل طبيعي في نقي العظم الطبيعي وينتج عنه وجود الخلايا البلازمية في النسج كما أن التلوينات المناعية النسيجية أبدت أن نسبة الخلايا اللمفاوية التائية إلى الخلايا اللمفاوية البائية في نقي العظم السليم عند شخص بالغ هي حوالي 3:1 ,علما أنه تحت المجهر الضوئي أو الالكتروني لا يمكن تمييز الخلايا اللمفاوية الموجودة في نقي العظم عن تلك الموجودة ضمن الأنسجة [5,6,7]

بعض الخلايا اللمفاوية تمتلك حبيبات ناعمة أو خشنة إيجابية التلون بال " PAS " تنتظم على شكل حلقة أو اثنتين أو أكثر حول النواة . اللمفاويات سلبية للبيروكسيداز وأكثر من 99% منها سلبية للفوسفاتاز القلوية , بعض اللمفاويات تبدي تلون نقطي بجانب النواة لل a-naphthyl butyrate وهذا التلون لا يتأثر بالفلورايد .[6,7,8]




صورة 3 : الخلية اللمفاوية البائية وصولا للخلية البلازمية

## تطور الخلايا ضمن العقدة اللمفاوية :

العقد اللمفاوية هي جزء من الجهاز المناعي عند الإنسان , وهو جهاز معقد مهمته التعامل بشكل ملائم مع العوامل الغريبة . ويقصد بالتعامل معه طيف واسع من العمليات وأهمها تجاهله وهو ما يسمى التحمل , أو القيام برد فعل محدد تجاهه لكي يتم تنظيف الجسم من وجوده , وهذا ينطبق بشكل خاص على العقد اللمفاوية التي تحاول من خلال مجموعة من الخلايا القضاء بشكل نهائي على العامل الممرض , وطالما أن العقد اللمفاوية هي المكان الأهم للقضاء على المستضد فإن بنيتها النسيجية الخاصة تعكس فعالية الجهاز المناعي في الجسم , كما أن طبيعة المستضد تساهم بتحديد رد الفعل الأنسب له وتحدد نوع الخلايا التي ستساهم بالقضاء عليه .[9]

بالفحص المجهري للعقدة اللمفاوية نشاهد أن البنية الأكثر وضوحاً هي الجريبات وهي بنى مدورة الشكل ذات مركز شاحب ومحيط داكن وهي متواجدة غالبا بالمنطقة القشرية من العقدة تحت المحفظة .

يوجد بين الجريبات منطقة قليلة التحدد تسمى المنطقة جانب القشرية تتميز بوجود الأوعية الدموية وخلايا شبيهة بالظهارية .

ضمن منطقة اللب في العقدة اللمفاوية يوجد بنية شبكية مؤلفة من الحبال اللبية التي تحوي الخلايا البلازمية مع الخلايا البدينة اللتان تظهران بالتلوينات المناعية المناسبة مع خلايا لمفاوية وجيوب دموية مليئة بالخلايا الناسجة , علما بأن الجيوب موجودة ضمن كامل البرانشيم لكن وجودها واضح بشكل خاص ضمن منطقة اللب في العقدة اللمفاوية .[5]

عند مقاربة العقدة اللمفاوية من المهم التمييز بين الجريبات الأولية والثانوية , الجريبات الأولية مكونة من تجمعات غامقة التلون للخلايا اللمفاوية و ممكن أن يتطور ضمنها المركز النتوج محولا الجريب الأولي الى ثانوي لذلك المنطقة المحيطة بالمركز النتوج والتي تدعى المنطقة الردائية "Mantle" لها بنية تشبه البنية المتراصة للجريب الأولي أما المنطقة الخارجية فهي أقل تراصا وتدعى المنطقة الهامشية "Marginal".[5]

يتم رد الفعل المناعي في مركز الجريب اللمفاوي ويتطلب تعاون مجموعة من الخلايا منها الخلايا المتغصنة الجريبية مع الخلايا اللمفاوية و البالعات والمهمة الأساسية لهذا الرد الفعل المناعي هو انتاج خلايا لمفاوية بائية فعالة بشكل خاص ضد نوع محدد من المستضدات التي تكون فعالة إما بشكل مباشر ضد العامل الممرض وهي الخلية البلازمية أو تبقى بشكل خلايا ذاكرة طويلة الأمد .[5,9]

## الخلية البلازمية تحت المجهر الضوئي والإلكتروني

تختلف الخلايا البلازمية ضمن لطاخات نقي العظم عن بعضها كثيراً بالشكل والحجم ,يتراوح حجمها من 14 إلى 20 ميكرون um وتمتلك سيتوبلازما زرقاء داكنة ,تبدي السيتوبلازما منطقة شاحبة حول النواة تتوافق مع موقع وجود جهاز كولجي "Golji Apparatus ", ويمكن أن تحوي تلك المنطقة على حويصل أو أكثر , حجم النواة صغير نسبيا مقارنة بحجم السيتوبلاسما , وتحتوي على كميات متوسطة من الكروماتين المتراص "condensed " الذي يتوضع محيطيا ضمن الخلية ,غالبية الخلايا البلازمية تمتلك نواة واحدة ولكن من الممكن مشاهدة خلية بلازمية تمتلك نواتين أو أكثر .[10,11]

تبدي بعض الخلايا البلازمية الطبيعية مظاهر أخرى مثل الاندخالات السيتوبلاسمية المدورة حامضية إيجابية لل "PAS" وهي Russell bodies وهي مكونة من الغلوبولين المناعي أو اندخالات مدورة أصغر حجما من السابقة أسسة الطبيعية ( Mott cells , Grape cells, Morular cells) وهي معرفة في مراجع أخرى بأنها وجود أكثر من جسيم راسيل واحد ضمن الخلية مما يعطيها مظهر عنبي ,نادرا ما تبدي الخلايا البلازمية اندخالات سيتوبلاسمية متفاوتة الأحجام معطية السيتوبلاسما مظهر شبكي .بعض الخلايا البلازمية الأخرى تبدي هيولى أيوزينية تتوضع بمحيط الخلية , أو بكامل الخلية وعندما تكون الهيولى الإيوزينية محصورة بالمحيط فهي تتعاكس لونياً مع باقي الهيولى الأسسة ذات اللون الأزرق معطية الخلية شكل اللهب وتدعى ( Flaming cell ) .[10,11]

بعض الخلايا البلازمية القليلة تمتلك عصيات أليفة اللازورد Azurophilic rods التي تشبه ال Auer rods التي نشاهدها في "AML " لكنها تختلف عنها بأنها سلبية لكل من PAS, البيروكسيداز , وأسود السودان .

تبدي الخلايا البلازمية فعالية قوية للفوسفاتاز الحامضية خاصة بالمنطقة حول النواة بمكان جهاز كولجي , وهي لا تتلون ل "α-naphthol AS-D chloroacetate esterase ".

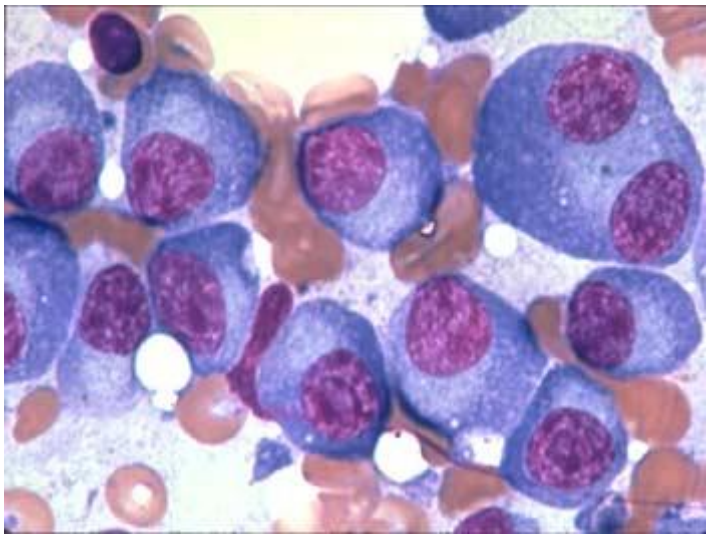
بالمقاطع النسيجية يبدو توضع الخلايا البلازمية على علاقة وثيقة مع الأوعية الدموية الصغيرة, التي تفتقد للطبقة العضلية الملساء, ومن الممكن مشاهدة خلايا مفردة متفرقة منتشرة ضمن كامل النسيج , في حالات خاصة قد نشاهد ضمن لطاخات نقي العظم وعاء دموي سليم مع الخلايا البلازمية المجاورة له , وفي المقاطع النسيجية لنقي العظم تبدي الخلايا البلازمية صفات خاصة كالنواة الطرفية والكروماتين المكدس المتوضع محيطيا ضمن النواة مع هيولى كثيفة مزدوجة التلون مع هالة حول النواة .[10,11]

أما أجسام دوتشر فهي ليست اندخالات نووية حقيقية وانما هي أيضا اندخالات سيتوبلاسمية لكنها تتوضع فوق النواة بالمقاطع الدروسة فتظهر كأنها ضمن النواة .[12]

ملاحظات :

- نادرا ما نشاهد أجسام دوتشر في الخلايا البلازمية الطبيعية الخلايا التي تبدي العديد من الفقاعات المدورة السيتوبلازيمة تسمى Mott cells أو Morula cells والاندخالات عندها تشبه حزمة من العنب .
- الخلية ذات شكل اللهب Flame cell تشاهد بشكل خاص ضمن الرشافة الخلوية aspiration حيث تتميز بهيولى زرقاء غامقة اللون مع نواة طرفية ذات لون أحمر أو أرجواني magenta

- ممكن أن تشاهد flame cell ضمن الحالات السليمة لكن ان وجدت ضمن الورم النقوي فهي غالبا من نمط IgA .[12]



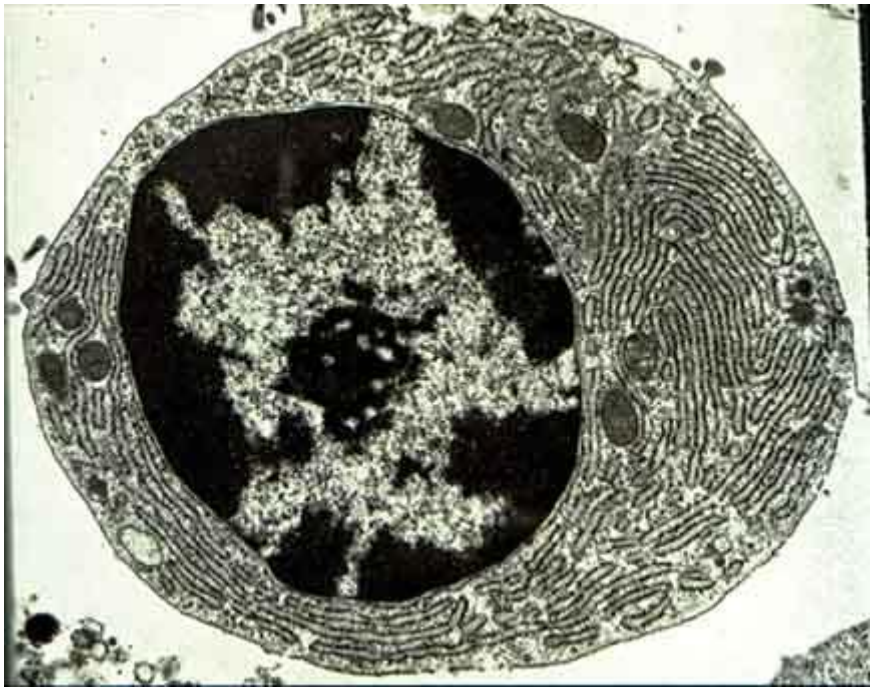
صورة 4 : الخلايا البلازمية تحت المجهر الضوئي بتلوين هيماتوكسيلين أيوزين

تحت المجهر الإلكتروني تبدي الخلية البلازمية النواة الطرفية وكميات مختلفة من الكرومتين المكدس, وإن وجود ال التكدسات الكبيرة نسبيا للغلاف النووي مع الكروماتين المتكثف يعطي لنواة الخلية البلازمية الناضجة شكل عجلة العربة أو الساعة ضمن المقاطع النسجية ولكن لا نشاهد هذا الشكل ضمن اللطاخات ,نشاهد ضمن السيتوبلاسما أعداد من أكياس مسطحة من الشبكة البلازمية الداخلية RER Rough endoplasmic reticulum التي تتوضع إما بشكل موازي لبعضها البعض أو بشكل تجمعات أو بشكل أشواك , تتمدد هذه الأكياس إلى مساحات مختلفة وهي تحتوي بمعظمها على الغلوبولين المناعي .[13]

تحتوي النواة على المتقدرات , يتوضع بجوار الغلاف النووي جهاز كولجي , وبعض الحبيبات الكثيفة المرتبطة بالغلاف الخلوي وهي غالبا تتواجد بالقرب من معقد كولجي وتحتوي على الفوسفاتاز الحامضية وهي يغلب أن تكون جسيمات حالة أولية .[13]

بعض الخلايا القليلة تبدي اندخالات سيتوبلاسمية أكبر حجما التي تختلف وتتفاوت بشكل واضح في الحجم , و الكثافة الإلكترونية , والشكل وهي غالبا محددة بال RER . العديد من هذه الاندخالات مدورة أو إهليلجية أو غير منتظمة المحيط , ولكن القليل منها يكون معيني الشكل أو إبري الشكل يحتوي على تشكلات كريستالية , هذه الأشكال المختلفة من الاندخالات السيتوبلاسمية المشاهدة تحت المجهر الإلكتروني يبدو أنها تتكون من التراكمات غير الاعتيادية

للكميات الكبيرة من الغلوبولينات المناعية ضمن منطقة الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية RER .
(13)



صورة 5 : الخلية البلازمية تحت المجهر الإلكتروني

## حالات كثرة البلازماويات ضمن نقي العظم Plasmacytosis

الخلية البلازمية هي مكون طبيعي من مكونات الخلايا الموجودة ضمن نقي العظم عند الشخص البالغ وهي تشكل من 0 -1 % من مجمل العدد الكلي للخلايا ضمن رشافة نقي العظم وتلاحظ زيادة في هذه النسبة المئوية في حالات باثولوجية عديدة, حيث أنه في حالات لاورمية عديدة أكثر من50% من الخلايا المنواة ضمن نقي العظم قد تكون خلايا بلازمية وتعرف بحالات كثرة البلازماويات الإرتكاسية والتي يصعب تفريقها أحياناً عن الورم النقوي ويتطلب ذلك عندها القيام بالتلوينات المناعية .(14)

الجدول الأول :

اشيع اسباب كثرة البلازماويات بالنقي ضمن الجدول التالي (15)

Causes of plasmacytosis in the bone marrow

| حالات كثرة البلازماويات الارتكاسية متعددة النسائل: |
| --- |
| **الإنتان والالتهابات :**<br>• العداوى الفيروسية ومنها فيروس نقص المناعة المكتسب AIDS<br>• العداوى الجرثومية<br>• داء الليشمانيات<br>• الحمى مجهولة السبب<br>• الاضطرابات الإلتهابية المزمنة |
| **الأدواء الخبيثة :**<br>• الكارسينوما<br>• لمفوما هودجكن<br>• لمفوما لا هودجكن<br>• حالات اللوكيميا المزمنة<br>• اللوكيميا النقوية الحادة |
| **الاضطرابات المناعية :**<br>• حالات فرط الحساسية<br>• حالات اضطراب المناعة الذاتية ومنها AITP |
| **حالات متفرقة :**<br>• فقر الدم بنقص الحديد<br>• فقر الدم كبير الكريات<br>• نقص تصنع في النقي<br>• تشمع الكبد |
| **حالات كثرة البلازماويات وحيدة النسيلة:**<br>• MGUS |

- الداء النشواني المشتق من السلاسل الخفيفة
- داء السلاسل الخفيفة الجهازي
- الورم النقوي المتعدد

الجدول الثاني:

جدول للمقارنة بين كثرة البلازماويات ضمن النقي و الورم النقوي [15]

| | **كثرة البلازماويات الإرتكاسي** | **الورم النقوي** |
|---|---|---|
| **العدد** | يصل حتى 10-20-% ولايتجاوز 50% | عادة من 30% وحتى 90% |
| **الخلويات** | الخلايا عادة ناضجة وتبدي شكل الخلية البلازمية الطبيعية.<br>معظم الخلايا وحيدة النواة , تظهر النوية في عدد قليل جدا من الخلايا.<br>عدم التناسب النووي الهيولي غير شائع | تبدي معظم الخلايا مظاهر عدم نضج ,تكون الخلايا إما مختلفة الأشكال أو وحيدة الشكل ,ونادرا ما تكون مشابهة للخلية اللمفاوية .<br>مشاهدة النوية ضمن النواة شائع .<br>يوجد عدم تناسب نووي هيولي شائع |
| **التوزع** | عادة يكون توزع خلالي , وغالبا تتواجد حول الأوعية أو حول النواءات .<br>قد نشاهد عناقيد قليلة , لكن لا نشاهد عقيدات متجانسة من الخلايا البلازمية .<br>لا نشاهد ارتشاح بشكل شريط عريض | عادة مجاور للحجب العظمية , وقد نشاهدها حول الأوعية أيضاً .<br>عقيدات ضخمة متجانسة من الخلايا البلازمية , متداخلة مع كمية قليلة من النسيج المولد للدم<br>قد نلاحظ الارتشاح بنمط أشرطة عريضة |
| **الكيمياء المناعية الخلوية** | نسبة كابا : لامدا حوالي 2:1<br>CD56 –<br>CD19+ | وحيدة النمط إما كابا أو لامدا<br>CD56+<br>CD19- |

إن دراسة التوزع النسيجي للخلايا البلازمية ضمن المقاطع المدروسة مهم جدا , طالما أن وجود العقيدات المتجانسة من الخلايا البلازمية تشاهد ضمن الورم النقوي ولا تشاهد في كثرة النقويات كما هو مبين في الجدول السابق , كما أن خلايا الورم النقوي قد تبدي مظاهر ابتلاع للخلايا المولدة للدم hemophagocytosis .[16]

إن الحبيبات المحتوية على الهيموسيدرين الموجودة ضمن هيولى الخلية البلازمية ممكن أن تشاهد عند الكحوليين , والذين يعانون من نقص النحاس , فقر الدم كبير الكريات , فقر الدم سوي الكريات المعند , والتحميل المفرط للحديد .

كثرة البلازماويات الإرتكاسي هي حالة شائعة ضمن نقي العظم وإن كثرة البلازماويات متعدد النسيلة ضمن النقي مع قصة سريرية مناسبة يجب تمييزه عن MGUS و الأورام الاخرى للخلية البلازمية .[17]

إن كثرة البلازماويات السليمة يتضمن مورفولوجيا عادة خلية بلازمية ناضجة, أما الاندخالات السيتوبلاسمية للغلوبولينات المناعية نراه بالحالات السليمة والخبيثة لكن وجوده يرجح الخباثة, وفي حالات خاصة منه يمكن أن يزداد عدد الخالية البلازمية بشكل كبير مما يجعلنا نضع الورم النقوي ضمن التشخيص التفريقي , مثلا في حالات التهاب الكبد الفيروسي وخاصة التهاب الكبد الفيروسي C يمكن أن يزداد عدد الخلايا البلازمية ضمن نقي العظم حتى 40 % , الالتهابات المزمنة والامراض المناعية الذاتية و رد الفعل التحسسي يمكن أن تسبب نسب متفاوتة من الخلية البلازمية ضمن نقي العظم .[18,19]

الكحولية المزمنة يمكن أن تسبب حالة كثرة بلازماويات متوسطة الشدة و عادة لا يتجاوز 10% من نقي العظم ,بالاضافة الى إصابة نقي العظم بداء كاسلمان من النمط ذو الخلية البلازمية و متلازمة نقص المناعة المكتسب AIDS/HIV تسبب كثرة بلازماويات بارزة , وفي حالة AIDS/HIVيمكن ان تبدي الخلية البلازمية بعض العلامات المورفولوجية الخبيثة , وهذا يمكن أن يكون الفيروس الهربسي البشري 8 HHV-8 مترافقا مع تكاثر الخلية البلازمية و سابقاً precursor للخباثات المترافقة مع الإيدز .[18,19]

## بروتوكول تشخيص أورام الخلية البلازمية (وفقاً ل College of American Pathologists 2017 )

يعتمد تشخيص أورام الخلية البلازمية على عينات مأخوذة من مناطق الأفة سواء كانت ضمن أو خارج العظم ,أنواع العينات المأخوذة هي : رشافة بالإبرة الدقيقة ,خزعة لبية, خزعة غير استئصالية أو خزعة استئصالية وهي جميعها عينات كافية لوضع تشخيص مبدئي مع التحضير المناسب و دعم بالتلوينات المناعية المناسبة .[20]

أورام الخلية البلازمية خاصة المشخصة في المواقع خارج العظم يجب أن يتم تمييزها جيدا عن أورام الخلايا اللمفاوية البائية منخفضة الدرجة ذات التمايز البلازمي Prominent "plasmacytic differentiation" .[20]

## تصنيف منظمة الصحة العالمية لأورام الخلية البلازمية

**Table 10.03** Plasma cell neoplasms.

- Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)
- Plasma cell myeloma
  - Variants:
    - Asymptomatic (smoldering) myeloma
    - Non-secretory myeloma
    - Plasma cell leukaemia
- Plasmacytoma
  - Solitary plasmacytoma of bone
  - Extraosseous (extramedullary) plasmacytoma
- Immunoglobulin deposition diseases
  - Primary amyloidosis
  - Systemic light and heavy chain deposition diseases
- Osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome)

صورة 7 : تصنيف منظمة الصحة العالمية لأورام الخلية البلازمية

الجدول الثالث: أورام الخلية البلازمية بحسب منظمة الصحة العالمية : [21]

| |
|---|
| **الاعتلال الغامّائي وحيد النسيلة ذو الدلالة غير المحددة MGUS**<br>Monoclonal gammopathy of undetermined significance |
| **الورم النقوي plasma cell myeloma**<br>اختلافات للورم النقوي :<br>الورم النقوي اللاعرضي (الكامن) Asymptomatic / smoldering myeloma<br>الورم النقوي الغير مفرز Non-secretory myeloma<br>لوكيميا الخلية البلازمية plasma cell leukaemia |
| **ورم البلازماويات :plasmacytoma**<br>ورم البلازماويات العظمي الوحيد solitary plasmacytoma of bone<br>ورم البلازماويات خارج العظمextraosseeous plasmacytoma |
| **أدواء تراكم الغلوبولينات المناعية :immunoglobulin deposition diseases**<br>الداء النشواني البدئيprimary amyloidosis<br>أدواء تراكم السلاسل الخفيفة والثقيلة systematic light and heavy chain deposition diseases |
| **الورم النقوي المصلب للعظم (متلازمة POEM) osteosclerotic myeloma** |

## الاعتلال الغامائي وحيد النسيلة ذو الدلالة غير المحددة : Monoclonal gammopathy of undetermined significance

وهو بالتعريف وجود البروتين M ضمن المصل بكمية أقل من 30 غرام / الليتر مع ارتشاح خلايا بلازمية ضمن نقي العظم بنسبة أقل من 10 % وغياب وجود إصابة نهائية للأعضاء: ارتفاع كالسيوم الدم , قصور كلوي , فقر دم ,أو وجود بؤر إصابات عظمية CRAB مع غياب وجود لمفوما بائية أو أي داء يشك بإفرازه للبروتين M ,وعلى الرغم من أن هذا المرض يتضمن تمدد expansion للخلايا المفرزة للغلوبولين المناعي إلا أنه لا يعتبر ورماً طالما أنه لا يتطور في كل حالاته إلى الخباثة.[21]

إن وجود نظير البروتين IgM (IgM MGUS) يترافق مع وجود نسيلة من الخلايا lymphoplasmacytic ويمكن أن يتطور إلى lymphoplasmacytic lymphoma LPL.

Non IgM MGUS ( IgG, IgA) يترافق مع وجود نسيلة من الخلايا البلازمية ومن الممكن أن يتطور إلى ورم خبيث للخلية البلازمية .

تتوضع الخلايا البلازمية المسببة لل non IgM MGUS غالبا في نقي العظم و أما الخلايا lymphoplasmacytic المسببة ل IgM MGUS قد تتوضع في نقي العظم أو في مواقع أخرى كالعقد اللمفاوية والطحال .

وعلى الرغم من أن كلا نمطي MGUS يبديان نفس التظاهرات السريرية إلا أنهما يختلفان بالمسبب الجيني وبالتطور نحو خباثات مختلفة .

لم يعرف سبب واضح لل MGUS ولكن لوحظ ترافقه مع أمراض النسيج الضام و الأمراض العصبية والجلدية والغدية الصماوية وبعض أمراض الكبد وهو أشيع عند الذكور أكثر منه عند الإناث بنسبة (1 :1.5)

## معايير تشخيص MGUS [21,22]

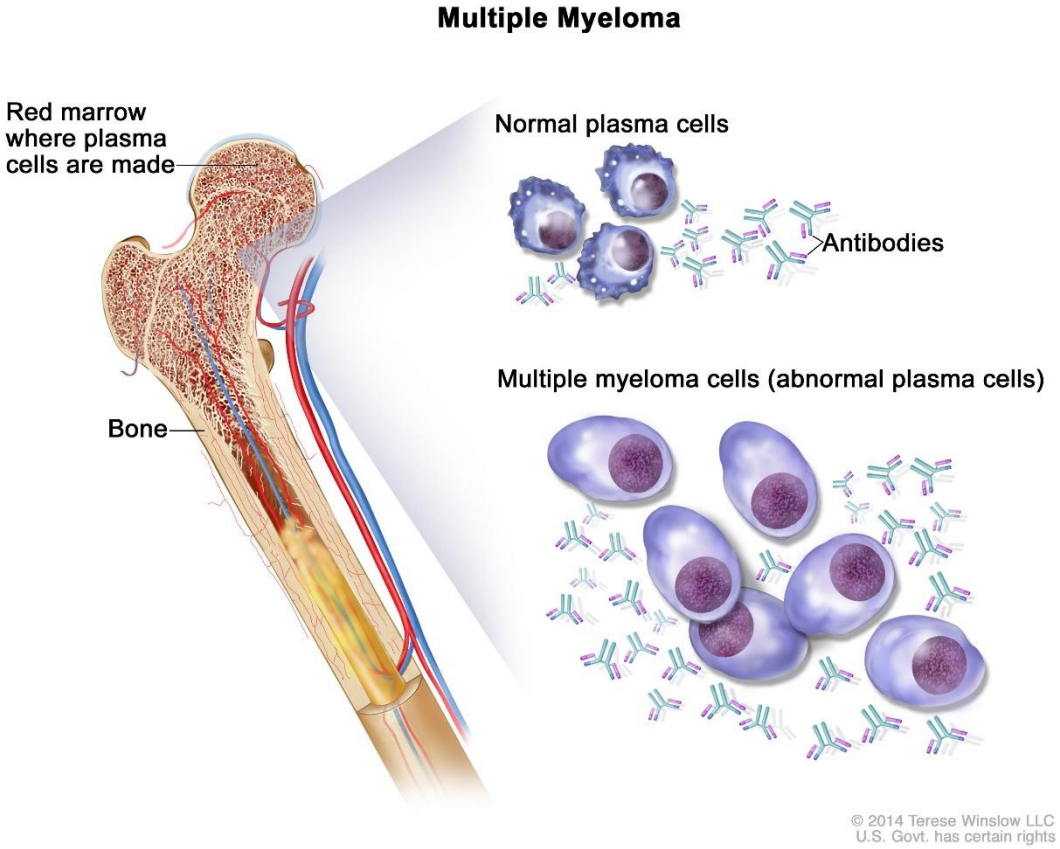
- البروتين M ضمن المصل أقل من 30 غرام /الليتر .
- ارتشاح قليل بالخلايا البلازمية ضمن النقي ونسبة الخلايا البلازمية وحيدة النسيلة أقل من 10 % .
- لايوجد بؤر حالة ضمن العظم .
- لايوجد أي دليل على إصابة نهائية بالأعضاء .
- لا يوجد دليل على وجود تكاثر لمفاوي بائي أخر .

## الخزعة والتلوينات المناعية

سهّل تلوين CD138 تقييم عدد الخلايا البلازمية ضمن نقي العظام إلا أن تقييم الخلايا البلازمية التي تبدي وجود الغلوبولينات المناعية وحيدة النمط ك IgM ضمن السيتوبلاسما ليس بتلك السهولة لأن نسيلة هذه الخلايا تكون قليلة جدا وضمن أرضية من الخلايا البلازمية الطبيعية كما أن تلوين السلاسل الخفيفة وحده ليس قابل للتحري في كثير من الحالات .

يبدي جهاز ال Immunophenotyping by flow cytometry وجود جمهرتين من الخلايا البلازمية الأولى تبدي التلوينات الطبيعية للخلية البلازمية متعددة النسائل CD138+ CD56- , CD19+ وجهمرة أخرى للخلية البلازمية وحيدة النسيلة وهي إما أن تكون CD56+, CD19- أو CD56-, CD19-, الجمهرة وحيدة النسيلة تبدي تلون أخف لل CD138

## الورم النقوي : Plasma cell myeloma




صورة 7 : صورة ترسيمية للورم النقوي المتعدد

### وبائيات

هو ورم على حساب الخلايا البلازمية ضمن نقي العظم , ويترافق مع وجود البروتين M في المصل و / أو البول, في معظم الحالات تكون الإصابة واسعة في نقي العظم ,يبدي الورم طيف واسع من التظاهرات السريرية فقد يكون لا عرضي وقد يأخذ شكل عدواني نتيجة توضع سلاسل الغلوبولينات المناعية الشاذة ضمن الأنسجة ,التشخيص يعتمد على مجموعة من التظاهرات الباثولوجية والشعاعية والمخبرية والسريرية .[21]

يشكل الورم النقوي نسبة 1% من الأورام ونسبة 10إلى 15 % من الأورام الدموية ومسؤول عن 20% من الوفيات الناجمة عن الأورام الدموية ,وهو شائع عند الذكور أكثر من الإناث بنسبة (1.4 : 1) , لا يشاهد الورم النقوي عند الأطفال وبشكل نادر جدا عند البالغين أقل من

30 سنة , حدوثه يزداد بشكل مطرد مع العمر وحوالي 90 % من الحالات تحدث بعد عمر ال 50 , مع العلم أن العمر الوسطي لحدوثه هو 70 سنة , إن خطورة حدوثه تزداد 3.7 ضعف عند أقارب الدرجة الأولى للمصاب بالورم النقوي .[21,23]

تم إثبات ترافق حدوث الورم النقوي مع التحريض المستضدي المزمن سواء أكان من الانتانات أو من الأمراض المزمنة والتعرض لمواد سامة محددة أو الإشعاعات ,هذا التحريض المستضدي يحرض تكاثر متعدد النسائل الذي ممكن أن يتبع بطفرات جينية التي تؤدي إلى التحول لورم خبيث . [21]

## مواقع الإصابة

عادة ما تكون الإصابة منتشرة في نقي العظم , بؤر من الإنحلال العظمي مع كتل ورمية من الخلايا البلازمية ,أكثر المواضع إصابة في نقي العظم هي الأكثر نشاطاً في تصنيع الدم , الإصابة خارج النقي هي دليل على مراحل متقدمة من الورم .

الورم النقوي العرضي يتظاهر بإصابة في الأعضاء (CRAB ارتفاع كالسيوم الدم , قصور كلوي , فقر الدم مع بؤر الانحلال العظمي) إضافة لوجود البروتين M والخلايا البلازمية وحيدة النسيلة ضمن نقي العظم ,أبدت الدراسات الشعاعية وجود بؤر حالة للعظم مع تخلخل عظمي وكسور في حوالي 70 % من حالات الورم النقوي عند التشخيص , وهي غالبا ما تكون مترافقة مع الام عظمية وارتفاع كالسيوم الدم ,يحدث القصور الكلوي نتيجة الأذية الأنبوبية الناتجة عن البيلة البروتينية بسبب تراكم السلاسل الخفيفة وحيدة النسيلة , الانتانات المتكررة تحدث نتيجة الإنتاج المتأذي للغلوبولين المناعي الطبيعي ,يحدث فقر الدم في حوالي 67% من الحالات ,وسببه استبدال النسيج المولد للدم بالارتشاح من الخلايا البلازمية إضافة إلى القصور الكلوي وما ينجم عنه من نقص في الارتروبيوتين .[21]

يوجد البروتين M في المصل أو البول عند حوال 97 % من المرضى وهو [21,24]

- 50% من نمط IgG
- 20%من نمط IgA
- 20% سلاسل خفيفة
- أقل من 10% من الحالات IgD, IgE, &IgM وثناثية النسيلة
- 3% من الحالات ورم نقوي غير مفرز

البروتين M في المصل عادة أكثر من 30 غرام / الليتر لل IgG و أكثر من 20 غرام / الليتر لل IgA , كما يلاحظ عند 90 % من المصابين نقص في الغلوبولين المناعي متعدد النسائل Ig أقل من 50 % من النسبة الطبيعية , التظاهرات الأخرى ارتفاع كالسيوم الدم موجود في 20 % من الحالات , ارتفاع الكرياتينين بالمصل في حوالي 30 % , ارتفاع اليوريا في الدم 50 % , وانخفاض ألبومين الدم 15 % [21]

## معايير تشخيص الورم النقوي :

المعايير المشخصة لورم الخلية البلازمية plasma cell myeloma تتضمن الثلاثية التالية[25]

- تكاثر وحيد النسيلة للخلية البلازمية ضمن نقي العظم .
- وجود البروتين M ضمن المصل و / أو البول .
- وجود دليل على إصابة نهائية بالأعضاء يرمز لها اختصارا CRAB هي :

(hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, and/or bone lesions)

(ارتفاع الكالسيوم بالدم Hypercalcemia, قصور كلويrenal insufficiency, فقر دم و/ أو بؤر إصابة عظمية anemia and/or bone lesions )

واذا كان لدينا اصابة نهائية بالأعضاء لا حاجة لأحد المعايير الصغرى مثل تكاثر وحيد النسيلة ضمن النقي أو وجود البروتين M لتشخيص ورم الخلية البلازمية الجهازي Systematic plasma cell myeloma, أما في حال غياب وجود إصابة نهائية بالأعضاء فيشترط وجود البروتين M بنسبة أكبر من 30 غرام / الليتر ضمن المصل أو البول و / أو تكاثر وحيد النسيلة للخلايا البلازمية ضمن نقي العظم أكثر من 10 % لتشخيص ورم الخلية البلازمية اللاعرضي Smoldering / Asymptomatic. [25]

المعايير الكبرى والصغرى لتشخيص الورم النقوي المتعدد (24,25)

| المعايير الكبرى | المعايير الصغرى |
|---|---|
| • كثرة البلازماويات ضمن النقي أكثر من 30%<br>• ورم البلازماويات<br>• بروتين وحيد النسيلة :<br>✓ في المصل :<br>IgG >3.5 g/dL,<br>IgA >2 g/dL<br>✓ في البول :<br>بيلة بروتينية أكثر من 1 غ في بول ال 24 ساعة(بيلة بنس جونز ) | • كثرة بلازماويات ضمن النقي بين 10 % و 30%<br>• وجود بؤر حالة للعظم<br>• بروتين وحيد النسيلة بقيم أقل من تلك المذكورة في المعايير الكبرى<br>• الغلوبولينات المناعية الطبيعية تنقص لأقل من النصف |

يتطلب التشخيص على الأقل معيار من المعايير الكبرى وأخر من الصغرى أو ثلاثة معايير صغرى متضمنة كثرة البلازماويات و البروتين وحيد النسيلة [24]

## معايير تشخيص ورم الخلية البلازمية لدى المصابين بالداء النشواني :

المعايير لتشخيص ورم الخلية البلازمية لدى المرضى الذين يعانون من الداء النشواني هي نفسها الشروط لتشخيص الورم النقوي اللاعرضي وفي حال لم تكن المعايير الصغرى ايجابية عندها يكون التشخيص داء نشواني بدئي وليس ورم نقوي .[25]

## التصنيف المرحلي للورم النقوي المتعدد :

الورم النقوي هو داء متغاير المنشأ heterogeneous, ولما كانت عوامل الخطورة في الورم النقوي هي التي تقود غالبا الخطة العلاجية , التصنيفات والتقييم المرحلي مازال يتوسع وتعتمد بغالبها على بيولوجيا الورم .[26,27]

التصنيف المرحلي " The Durie-Salmon staging system" مستخدم بشكل واسع وهناك تصنيف مرحلي اخر وهو the International Staging System (ISS) for plasma cell myeloma وهذا الاخير يعتمد على نسبة البومين المصل ونسبة بيتا 2 ميكروغلوبولين في المصل . [28]

الجدول الرابع : التصنيف المرحلي ل Durie_Salmon
Durie-Salmon Staging System for Plasma Cell Myeloma.[28]

| | |
|---|---|
| **المرحلة الأولى** | قيم البروتين M ضمن المصل منخفضة ( IgG أقل من 50 غرام/الليتر : IgA أقل من 30 غرام / الليتر)<br>بيلة بروتين بنس جونز أقل من 4 غرام / بول 24 ساعة<br>قيم طبيعية للهيموغلوبين , للكالسيوم ضمن المصل<br>غياب بؤر الاصابة العظمية أو وجود بؤرة وحيدة |
| **المرحلة الثانية** | القيم وسطى بين المرحلة الأولى والثانية |
| **المرحلة الثالثة** | قيم مرتفعة للبروتين M ( IgG أكثر من 70 غرام / الليتر , IgAأكثر من 50 غرام / الليتر)<br>بيلة بروتين بنس جونزأكثر من 12 غرام / بول 24 ساعة .<br>يوجد بؤر متعددة حالة ضمن العظم<br>الهيموغلوبين أقل من 8.5 غرام / دل<br>الكالسيوم ضمن المصل أكثر من 12 ملغ / دل |

ملاحظة على الجدول الأول :
يمكن تصنيف المرضى بشكل موسع أكثر تبعا للوظيفة الكلوية :

- ✓ كرياتينين المصل أقل من 2 ملغ / دل
- ✓ كرياتينين المصل يساوي أو أكثر من 2 ملغ / دل .

الجدول الخامس : التصنيف المرحلي الدولي للورم النقوي المتعدد [29]
International Staging System for Plasma Cell Myeloma[29]

| | |
|---|---|
| **المرحلة الأولى** | قيم بيتا ميكروغلوبولين بالمصل أقل من 3.5 ملغ/ الليتر<br>ألبومين المصل أكثر أو يساوي 3.5غرام/دل |
| **المرحلة الثانية** | لاتنطبق على أي من معايير المرحلة الأولى أو الثانية |
| **المرحلة الثالثة** | قيم بيتا ميكروغلوبولين بالمصل أكثر من 5.5ملغ/الليتر<br>ألبومين المصل أقل من2 غرام /دل |

## مورفولوجيا الخلية البلازمية الورمية :

تأخذ الخلية البلازمية الورمية أشكالا عديدة , تتدرج من الشكل منخفض الدرجة حيث أنها تماثل الخلية البلازمية الطبيعية ( Marshalko-type ) وحتى عالية الدرجة ذات النسبة النووية الهيولية العالية مع حدود نووية غير منتظمة و كروماتين من النمط المفتوح مع نوية واضحة .

التصنيف المرحلي للخلية البلازمية الورمية تبعا للموفولوجيا لم يكن عاملاً مستخدما في تحديد الانذار ماعدا الشكل "plasmaplastic" و عند الشك بتوضعات للمادة النشوانية ضمن الخزعة يجب إجراء تلوين بأحمر الكونغو وإجراء الفحص مع العدسة المستقطبة لتأكيد وجود ترسبات المادة النشوانية علما أن الداء النشواني هو داء متغاير المنشأ Heterogeneous يتضمن ترسبات خارج خلوية من 25 نوع بروتين مختلف ضمن مُلاءات منثنية ليفية غير منحلة .[30,31]

وحيث أن علاج المريض الذي يعاني من الداء النشواني يعتمد بشكل كبير على نوع المادة البروتينية المترسبة فإن تنميط الترسبات النشوانية أصبح الان غاية بالأهمية ,وهذا التنميط من الممكن إجراؤه بالتلوينات المناعية أوتقنيات مقياس الطيف الكتلي mass spectrometry-based proteomics .[32,33]

## خزعة نقي العظم Bone Marrow Biopsy

خلافا للخلايا البلازمية الطبيعية في نقي العظام التي تتجمع بشكل مجموعات قليلة حول الشرينات الصغيرة في نقي العظم , فإن الخلايا البلازمية في الورم النقوي تتواجد بشكل تجمعات خلالية أو عقيدات بؤرية أو صفائح منتشرة ,عادة يتم المحافظة على بعض المناطق المولدة للدم مع نمط الانتشار الخلالي والبؤري للخلايا البلازمية الورمية , أما مع النمط المنتشر للارتشاح فيتم استهلاك مساحات كبيرة من النقي ويتناقص توليد عناصر الدم بشكل كبير,يتطور نمط ارتشاح الورم من النمطين البؤري والخلالي إلى النمط المنتشر في المراحل المتقدمة من الورم . [21]

بشكل عام فإن ارتشاح 30 % أو أكثر من حجم نقي العظم بالخلايا البلازمية يجعل تشخيص الورم النقوي مرجحاً , علما أنه بحالات نادرة من ورم البلازماويات العظمي المتقدمة قد تصل لهذه المرحلة .

إن ارتشاح النقي بكتل من الخلايا البلازمية الشاذة التي تأخذ مكان العناصر الطبيعية المولدة للدم يرجح تشخيص الورم النقوي أيضا حتى لو كانت النسبة الكلية للخلايا البلازمية أقل من 30 % من مجمل حجم النقي ,في حالات خاصة ممكن تحري النشاط العالي للخلايا كاسرات العظم ضمن خزعة النقي وهذا ما يفسر البؤر الحالة للعظم المشاهدة بالصور الشعاعية .[21]

التلوينات المناعية الكيميائية مفيدة جدا في تحديد نسبة الخلايا البلازمية المرتشحة ضمن النقي, وفي تحديد النسيلة الوحيدة للخلية البلازمية المتكاثرة وفي تفريق الورم النقوي عن باقي الأفات الورمية ضمن النقي وخاصة تلوين CD138وتلويني kappa وlambda .[21]

## رشافة نقي العظم Aspiration

تختلف نسبة الخلايا البلازمية المشاهدة ضمن الرشافة من المصابين بالورم النقوي من نادرة وحتى 90 % , أما من حيث الصفات الخلوية للخلايا البلازمية المتكاثرة فهي تتراوح من خلايا ذات مظهر سليم لا يمكن تفريقها عن الخلية البلازمية الطبيعية وحتى الخلايا البلازمية متغيرة الأشكال والخلايا البلازمية غير الناضجة .[21]

الخلية البلازمية الناضجة عادة ذات شكل بيضوي مع نواة طرفية ذات كروماتين يأخذ شكل الدولاب المسنن أو الساعة وبدون نوية , الهيولى عادة زرقاء وافرة مع هالة حول النواة , وعلى النقيض فإن الخلية البلازمية غير الناضجة تمتلك كروماتين متناثر أكثر مع نسبة نووية هيولية عالية ونوية واضحة , في 10 % من الحالات يشاهد النمط ذو الشكل ال plasmablastic ,كما أن الخلايا البلازمية متعددة النوى المفصصة ممكن أن تشاهد بشكل واضح في بعض الحالات .[21]

وبما أن التغييرات الشكلية والنواة غير الناضجة لايشاهدان في الخلايا البلازمية الارتكاسية , فمن الممكن استخدامهما كدليلان واضحان على الخباثة , تمتلك سيتوبلاسما الخلية البلازمية شبكة بلازمية داخلية endoplasmic reticulum واضحة يتكدس فيها الغلوبولين المناعي ومن الممكن أن يتبلور معطيا تبدلات مورفولوجية مميزة , منها الاندخالات المتعددة ذات الشكل العنقودي البيضاء اللون (morula cell ,mott cells) أو اندخالات كروية الشكل حمراء اللون (Russell bodies ) , أو تجمعات IgA الغنية بالغليكوجين (flame cells) , أو الليبفات المتراكمة (gaucher like cells,the saurocytes) , و العصيات الكريستالية, و فيما يخص وجود هذه

الأخيرة فهي ليست دليل على وجود الورم النقوي طالما أنها ممكن أن تتواجد بالخلايا البلازمية الارتكاسية .[21]

### الدم المحيطي Peripheral Blood

من الممكن مشاهدة ظاهرة التدحرج , وهذا يتعلق بكمية ونوع البروتين M الموجود, وأما الخلايا البلازمية فهي تشاهد في لطاخة الدم المحيطي في حوالي 15 % من الحالات وهي عادة ما تكون بأعداد قليلة , وغالبا ما يكون كثرة البلازماويات في الدم المحيطي مترافقا مع لوكيميا الخلية البلازمية .[21]

### الكلية Kidney

نلاحظ تراكم بروتين بنس جونز ضمن لمعة النبيبات الكلوية على شكل تجمعات من مواد أيوزينية , علما أن المسؤول الأكبر عن الأذية الكلوية في سياق الورم النقوي هو إعادة امتصاص بروتين بنس جونز ضمن النبيبات الكلوية .[21]

## التلوينات المناعية IMMUNOPHENOTYPE

الأورام النقوية عادة تعبر عن الغلوبولين المناعي السيتوبلاسمي وتفتقد للغلوبولين المناعي الغشائي, تبدي خلايا الورم النقوي إيجابية لكل من CD79A, CD38, CD138, Vs38c على غرار الخلية البلازمية الطبيعية , ولكن خلافا للخلية البلازمية الطبيعية فإن هذه الخلايا الورمية سلبية دوماً ل CD19, وتبدي إيجابية لل CD56 في حوالي 67% إلى 79% من الحالات .[35]

بحالات قليلة قد تعبر الخلية البلازمية الورمية عن CD10 , CD52, CD20 , CD117, وعكس الأورام النقوية فإن 80 % من حالات لوكيميا الخلية البلازمية تبدي سلبية لل .CD56

بعض حالات الورم النقوي تبدي ايجابية لل CYCLIN D1 وهذا التظاهر يتوافق مع وجود الإزفاء (11, 14)T, (q13, q23) ومتضمنا الجين CCND 1 وهذا يترافق مع المظهر Lymphoplasmacytic للخلايا .

أبدى استخدام تلويني كابا لامبدا منذ بداية الدراسة فائدة في تقييم الورم النقوي وفي تحديد نوع السلسلة الخفيفة, مع أن التلوين المناعي للسلسلة الخفيفة ممكن أن يكون عسيرا احيانا ضمن مقاطع نقي العظم منزوعة الكلس, ولهذا السبب أغلب المختبرات حاليا تستخدم تقنيات التهجين بالموضع في تحديد نمط السلاسل الخفيفة الموجودة .[34,35,36]

أكثرالتلوينات نوعية للخلية البلازمية هو تلوين CD138 وهو بأية حال الأكثر استخداماً و من المهم العلم بأن CD138 قد يبدي ايجابية على خلايا أخرى غير دموية مثل خلايا الميلانوما الجلدية .[34,35]

أما CD38 قد يكون ايجابيا في عدد من تكاثرات الخلية اللمفاوية وخاصة الخلية التائية وهو ليس نوعي للخلايا البلازمية .[35]

Vs38cأيضا يفتقد للنوعية وهو يبدي ايجابية في خلايا الأورام الغدية الصماوية وخلايا الميلانوما أيضا .

CD56 يستخدم في حالات أورام الخلية البلازمية , الخلية البلازمية الطبيعية سلبية لل CD56 ولهذا ايجابيته في الخلية البلازمية المشاهدة بتلوين هيماتوكسيلين ايوزين هو دليل للخباثة [34,35,36].

التلوينات المناعية الأخرى التي من الممكن استخدامها لتمييز الخلية البلازمية الطبيعية عن الخلية البلازمية الورمية هي إيجابية كل من CD10 , CD20 في الخلية البلازمية الورمية , علما انهما يبديان ايجابية في أقلية صغرى من الخلايا البلازمية الطبيعية .

P53 and CD 117 إيجابيان في الخلايا البلازمية الورمية , وإيجابيتهما هي دليل سوء انذار في الورم النقوي عكس CD56 .[34]

غالبية أورام النقوية تترافق مع معدل انقسامي منخفض علما أن زيادته ضمن الخلايا البلازمية الورمية المقاس بالمشعر الانقسامي ki_67 هي علامة سوء انذار ايضا .[35]

Cyclin –D1 يبدي ايجابية في عدد من الأورام النقوية وايجابيته محصورة في ايجابية تلون النواة فقط ,و إيجابيته في الخلية البلازمية الورمية هي دليل حسن انذار .

وعكس لمفوما الخلية المعطفية mantle cell lymphoma ال Cyclin –D1ايجابي في عدد قليل من الخلايا الورمية حتى في حالات الورم النقوي المترافق مع T (11,14) .(34).

الجدول السادس

المؤشرات الإنذارية في الورم النقوي [36]

prognostic indicators in myeloma.

| التلوين المناعي | الإنذار |
|---|---|
| ➢ Cyclin –D1 | جيد |
| ➢ P53 | سيء |
| ➢ CD117 | سيء |
| ➢ ارتفاع المشعر الانقسامي ki_67 | سيء |
| ➢ سلبية CD56 | سيء |

## الوراثيات Genetics

التبدلات الجينية ليست نادرة في الورم النقوي , كما يبدي التحليل الجيني الشامل نمط نووي غير طبيعي في حوالي 30 % من الحالات , وهؤلاء المرضى يبدون أعراض أكثر شدة من المرضى الذين يحملون نمط نووي ضعفاني الصبغيات .[37,38]

يتم تحري التبدلات الصبغية عبر التحري الجيني الشامل كما أن تقنية FISH زادت من عدد حالات الورم النقوي الذي يترافق مع تبدلات صبغية إلى أكثر من 30 % .[38, 37]

تم تقسيم التبدلات الجينية إلى عنوانين كبيرين :

- نمط مفرط الصيغة الصبغية Hyperdiploid
- نمط غير مفرط الصيغة الصبغي Non-Hyperdiploid

علما أن الأول يترافق مع انذار أفضل .[37,38]

الحالات التي تترافق مع نمط مفرط الصيغة الصبغية تمتلك بشكل شائع نسخ إضافية من صبغيات غريبة العدد ."odd-numbered chromosomes" , أما أورام الخلية البلازمية التي تمتلك نمط غير مفرط الصيغة الصبغية فإنها تميل غالبا لأن تخفي إزفاءات صبغية متوازنة غير عشوائية تتضمن الجين المسؤول عن ترميز السلسلة الثقيلة للغلوبولين المناعي IgH , على الصبغي 14q32 .[39] وهو موجود في حوالي 55% إلى 70 % من الحالات .

باستثناء الإزفاء t(11;14)(q13;q32) , فإن معظم الإزفاءات تترافق مع نتائج سلبية.[39]

حوالي 50 % الى 60 % من المصابين بالورم النقوي يبدون إزفاء يشمل المواضع التي ترمز السلسلة الثقيلة للغلوبولين المناعي , وهو يعد خطوة باكرة في الإمراضية الخاصة بالورم النقوي لكنه غير كاف لوحده في إحداث الورم .

هنالك العديد من أنماط الإزفاء لكن أهمها للذكر هي : t (11 , 14) q13 q23 التي تسبب تبادل في موقع الجين المرمز لل IGH مع الجين المرمز لل Cyclin –D1 وهذا غالبا ما يترافق مع mantle cell lymphoma وهو موجود في حوالي 15 الى 20 % من حالات الورم النقوي بتقنية FISH وهو يترافق مع انذار جيد نسبيا .

ويوجد ايضا إزفاء أخر وهو t( 4, 14) p16, q32 وهو يترافق مع fibroblast growth factor 3, والإزفاء t(14 , 16) q32 q23 الذي يترافق مع فرط تعبيرية في ال c-maf وهذان الإزفاءان يترافقان مع سوء بالانذار في الورم النقوي .[40]

تشاهد تبدلات بنيوية وشكلية وعددية ضمن الكروموزومات وهي تتضمن التثلث الصبغي , الحذف الكامل أو الجزئي , وتبادل الموضع , كما قد نشاهد تبدلات صبغية معقدة .

الجينات الورمية Oncogenes الخمس الأكثر تكرارا هي متضمنة ضمن مايلي : [43,44]

14q32 translocation , Cyclin –D1 11q3, c-maf 16q23 , FGFR3/MMSET 4P16.3 ,CYCLIN D3 6P21 , MAFB 20Q11

نشاهد الإزفاء في هذه الأماكن في حوالي 40 % من كامل حالات الورم النقوي ومعظم هذه الحالات لا تبدي فرط في الصيغة الصبغية .

أما باقي الحالات التي لا تعاني من تبادل الموضع السابق ذكرها فإنها تبدي فرط في الصيغة الصبغية وعادة الكسب يكون على حساب الكروموزومات 3و7و9و11و15و19

وكل من الحالتين (الإزفاء وفرط الصيغة الصبغية ) هي أحداث باكرة في التبدل الجيني الذي يسبب الورم النقوي وهي تشترك بترافقها مع إعادة التنظيم لواحد من جينات ال Cyclin –D (D1 D2 D3) . [43,44]

من الاليات الإمراضية الباكرة في إحداث الورم النقوي أحادية الصبغي 13 أو الحذف الجزئي للصبغي 13q14 المكشوف في حوالي نصف حالات الورم النقوي بطريقة FISH , [43,44] إلا أن الفهم العميق لهذه الأليات لا يزال غير واضح تماما, وعلى الرغم من التأثيرات الانذارية المستقلة لتبدلات الكروموزوم 13 ما زالت موضع أسئلة , فإن معظم المختبرات تتابع المسح من أجل تحري حذف جزء أو كامل الكروموزوم 13 ((13/del(13q)-) ,فإيجابية وجوده يعتبر كنقطة إضافية وبتزامنه مع تبدلات أخرى مثل وجود بيتا 2 مكروغلوبولين يمكن أن يساعد في تحديد المرضى ذوي الخطورة العالية . [45,46,47]

طفرات ال K-RAS و M-RAS موجودة أيضا في حوالي 30 % إلى 40 % من الحالات وهي أيضا من الأحداث الباكرة في تطور لورم ويشك بأنها تتوسط الطريق بين تحول MGUS إلى الورم النقوي الخبيث .

## المجموعة العالمية لدراسة الورم النقوي العديد The International Myeloma Working Group

وضعت توصيات للمعلومات الجينية الواجب تحريها في حالات الورم النقوي

الجدول السابع :

توصيات المجموعة العالمية لدراسة الورم النقوي للحد الأدنى من المعلومات الجينية التي يجب استقصاؤها في جميع حالات الورم النقوي مبينة ضمن الجدول . [47]

Table 4. Plasma Cell Myeloma Fluorescence In Situ Hybridization Clinical Testing

Recommendations by the International Myeloma Working Group .

| | |
|---|---|
| **الحد الأدنى من الاستقصاءات المورثية** | • t(4;14)(p16;q32)<br>• t(14;16)(q32;q23)<br>• del(17p13) |
| **الاستقصاءات المورثية الشاملة** | ❖ t(11;14)(q13;q32)<br>❖ حذف الصبغي 13 أو جزء منه 13q<br>❖ Ploidy category<br>❖ اضطرابات الصبغي 1 |

كما أنه باستخدام FISH والتحري الجيني يمكن تقسيم المرضى مع الورم النقوي إلى أقسام بحسب عوامل الخطورة : [45,46]

الجدول الثامن :

| | |
|---|---|
| **انذارغير مفضل** | الصيغة الصبغية الناقصة Aneuploid or hypodiploid<br>حذف الصبغي 13 أو جزء منه 13q<br>الإزفاءات :<br>t(4;14)(p16;q32)<br>t(14;16)(q32;q23)<br>حذف في الموضع(17p13)del<br>انذاره جيد |
| **انذار مفضل** | الصيغة الصبغية المفرطة Hyperdiploid karyotype<br>الإزفاء :<br>t(11;14)(q13;q32) |

Table 4. Plasma Cell Myeloma Fluorescence In Situ Hybridization

بالإضافة لهذه التبدلات الصبغية هنالك طيف من التبدلات الجينية المختلفة وهي p53 طفرة 17p13 وهي ليست غير شائعة وخاصة بحالات الورم النقوي المعند على العلاج وهي تترافق مع سوء انذار غالبا .

## Epigenetic changes

تم إثبات تدخل التبدلات ضمن علم التخلّق التي يتم تحريها عبر مثيلة ال DNA في تطور الورم النقوي

تظهر هذه التبدلات الجينية على أنها تلعب الدور المفتاحي في تطور الورم النقوي وإن البيئة المكروية لنقي العظم Bone marrow microenvironment يبدو بأنها أيضا تقوم بدور هام جدا في الإمراضية وتطور الورم النقوي مؤمنة بذلك دليل ما قبل سريري للاستهداف سواء للخلايا البلازمية أو لخلايا البيئة الكروية للنقي وهذا في إطار الاستراتيجيات المضادة للورم النقوي .

المكون الخلوي مؤلف من الخلايا المولدة للدم والخلايا غيرالمولدة للدم متضمنة الأورمات المصنعة لليف وهي تسمى الخلايا الجذعية في نقي العظم والخلايا البطانيةو الخلايا البانية للعظم والخلايا الكاسرة للعظم والمكون غير الخلوي وهو مؤلف من المطرس خارج الخلوي ECM والوسط السائل Liquid Milieu ومحتوياته من السايتوكينات وعوامل النمو والمنشطات الكيماوية chemokines خلايا الورم النقوي تتوطن في نقي العظم وتلتصق ببروتينات المطرس خارج الخلوي وبالخلايا الجذعية في نقي العظم BMSC هذا التوطن وهذا الالتصاق يسمح بحدوث الانتقالات لبؤر أخرى في نقي العظم .[48]

تلعب بروتينات المطرس خارج الخلوي و السايتوكينات المفرزة secretsd cytokines و عوامل النمو GF ,و/أو المتتاليات الوظيفية للتفاعل المباشر بين خلايا اللحمة لنقي العظم مع الخلايا البلازمية الطافرة الدور الأهم في الإمراضية وتطور الورم النقوي .[48]

## الإنذار والعوامل التنبؤية

الورم النقوي هو مرض غير قابل للشفاء التام "Incurable" , مع عمر بقيا وسطي بين3إلى4 سنوات لكن مجال البقيا يتراوح من أقل من ستة أشهر وحتى أكثر من عشر سنوات .

نظام التصنيف المرحلي ل Durei and Salmon يتطلب معايير سريرية شائعة و متوافرة لتوقع الورم النقوي ذو الحمل المنخفض والمتوسط والعالي , حيث أنه هنالك اختلاف واضح في معدل البقيا بين هذه التصنيفات المرحلية الثلاثة ; حيث أن الوظيفة الكلوية الطبيعية مقابل القصور الكلوي تحدد المرضى ذوي الخطورة المنخفضة مقابل المرضى ذوي الخطورة العالية .

معايير أخرى للمرضى ذوي الخطورة العالية هو القيمة المرتفعة للمايكروغلوبيولين B2

في المصل , المستوى المنخفض لألبومين الدم , وارتفاع مستوى Lactate dehydrogenase , البروتين الارتكاسي C ,وارتفاع الفعالية الإنقسامية للخلايا البلازمية الورمية .

كما أن نظام التصنيف المرحلي العالمي للورم النقوي ISS يقدم معيارا انذاريا مهما جدا مستخدما الB2M بالمصل إضافة لنسبة ألبومين المصل مقسما الحالات إلى ثلاث مراحل

المرضى الذين يبدون شذوذات بالتحليل الجيني الشامل يكون لديهم المعدل الوسطي للبقيا أخفض من أولئك الذين لا يملكون تلك الشذوذات .

العوامل الإنذارية المستقلة الأكثر أهمية في تحديد الانذار السيء تتضمن : تبادل الموضع t(4,14) وتبادل الموضع MAF t(14,16) و t(14,20) والحذف في الجين 17 (17P/TP53) .[25]

## أشكال خاصة من الورم النقوي المتعدد :

### الورم النقوي الهاديء/الكامن : Indolent/smoldering myeloma

الورم النقوي البطيء (indolent)هو نمط سريري خاص من الورم النقوي المتعدد , وفي هذه الحالة يبدي المصل نسب بروتين مشخصة للورم النقوي المتعدد المثالي مع نسبة خلايا بلازمية ضمن النقي حوالي 10 إلى 30 % , بدون أية علامات سريرية . و الورم النقوي الكامن ( smoldering ) مماثل للسابق لكن تكون فيه كميات بروتين المصل أقل و أعداد محدودة جدا من البؤر العظمية التي تبدي زيادة بالخلايا البلازمية وبدون أعراض سريرية .[52]

### الورم النقوي غير المفرز : non-secretory

وهو حالة نادرة من الورم النقوي , حيث لا يوجد غلوبولينات مناعية مفرزة , وحيث أن هذه الحالة من الورم النقوي تفتقد للدليل المخبري على وجود البروتين M فيجب التدقيق على خزعة نقي العظم والتأكد من أحادية النسيلة للخلايا البلازمية ضمن النقي وذلك عبر الرحلان أو التلوينات المناعية وقد نلجأ للبيولوجيا الجزيئية في حالات أخرى .[52]

### لوكيميا الخلية البلازمية : Plasma cell leukemia

وهو نمط أخر نادر من الورم النقوي الذي يتمييز بوجود كميات وافرة من الخلايا البلازمية الجائلة ضمن الدم , وهو قد يظهر لوحده de novo أو قد يتطوربشكل ثانوي بعد ورم نقوي اعتيادي سابق له secondary .

يبدي هذا النمط التظاهرات السريرية مماثلة تماما للورم النقوي الاعتيادي لكن مع سير متسارع أكثر , حيث أن معدل البقيا عند المرضى لا يتجاوز ستة أشهر .

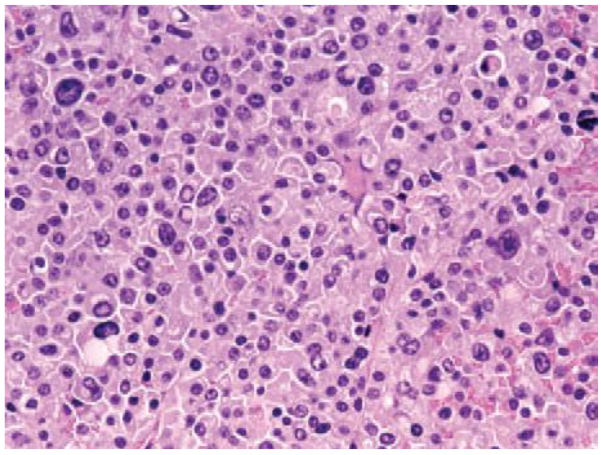
الدم المحيطي يبدي خلايا بلازمية جائلة بنسبة أكبر من 20 % من الكريات البيض بالمجمل , التي قد تبدي مورفولوجيا خلايا بلازمية ناضجة طبيعية أو أورمات الخلية البلازمية Plasmablasts التي يصعب تمييزها عن الأورمات blasts المشاهدة في ALL/AML .[49]

### الورم النقوي اللامصنع Anaplastic

نمط عدواني من الورم النقوي , لم يوضع له حتى الأن تعريف دقيق , ويمكن القول بأنه ورم نقوي يحوي خلايا لا تبدي المورفولوجيا الخاصة بالخلية البلازمية و إنما تبدي الخلية البلازمية مورفولوجيا محتلفة كشمية تشبه خلايا الميلانوما أحيانا وخلايا الكارسينوما اللذان يوضعان ضمن التشخيص التفريقي له .

تبدي خلايا هذا الورم أشكال مختلفة ونوى غير نظامية وأعداد نادرة من الخلايا التي تملك المورفولوجيا الطبيعية للخلية البلازمية , لكي تشخص يجب أن يكون عدد الخلايا الكشمية أكثر من 20 % من مجمل الخلايا الورمية .[52]

إنذاره سيء ونسبة البقيا قليلة .



صورة 8 : الورم النقوي اللامصنع

## ورم البلازماويات Plasmacytoma :

هو ورم على حساب الخلايا البلازمية وحيدة النسيلة ويتم تشخيص ورم البلازماويات الوحيد أو المعزول "solitary Plasmacytoma "فقط عبر نفي وجود بؤر أخرى وذلك عبر مسح للهيكل العظمي مع التأكد من عدم وجود تكاثر وحيد النسيلة للخلية البلازمية ضمن نقي العظم .[25]

Extramedullary Plasmacytoma خارج العظم هي ورم مشابه على حساب الخلية البلازمية لكن ينشأ على حساب نسج أخر غير العظم. [25]

ورم البلازماويات ضمن العظم يترافق بخطر أكبر لأن يتطور ورم نقوي عديد تالي , بينما يميل ورم البلازماويات خارج العظم أن يكون ذات سير هاديء ولا يحمل خطر لأن تطور ورم نقوي عديد تالي .[25]

## SOLITARY PLASMACYTOMA OF THE BONE : ورم البلازماويات الوحيد أو المعزول ضمن العظم :

وهو بالتعريف داء عظمي موضع يتضمن تكاثر خلايا بلازمية وحيدة النسيلة , المسح الشعاعي لكامل الهيكل العظمي لا يبدي أية بؤر أخرى , ولا يوجد أي من التظاهرات السريرية للورم النقوي أو فرط بلازماويات بالنقي ماعدا البؤرة المصابة . [25,40]

يشكل 3إلى 5 % من أورام الخلية البلازمية , وهو أشيع عند الذكور حوالي 65% من الحالات, العمر الوسطي للإصابة هو 55 سنة .

مواضع الإصابة :

أكثر المواضع إصابة هي أكثر مواضع نقي العظم نشاطا بتصنيع الدم , و المواضع بحسب الأشيع : الفقرات , الأضلاع , الجمجمة , الحوض , الفخذ , الترقوة , لوح الكتف , الفقرات الصدرية وهي الأشيع من الفقرات الرقبية والقطنية , كما أن إصابة العظام الطويلة تحت المرفق أو الركبة هي أمر نادر . [25,40]

الأعراض :

غالبا ما يراجع المريض بآلام عظمية بمكان الإصابة وقد يعاني من كسور مرضية , الآفات بمنطقة الفقرات قد تترافق مع أعراض انضغاطية في النخاع الشوكي .

قد تمتد الآفة للأنسجة الرخوة المحيطة مسببة كتلة كبيرة , يوجد البروتين M ضمن المصل أو البول في حوالي 24 حتى 72 % من الحالات , وعاد الغلوبولينات المناعية متعددة النسائل تكون ضمن حدودها الطبيعية , ولا يشاهد فرط كالسيوم الدم أو قصور كلوي .

إن تشخيص ورم البلازماويات تحت المجهر سهل بمعظم الحالات ما عدا الحالات التي تكون فيها الخلية البلازمية سيئة التمايز مثلا Anaplastic , Plasmablastic

والتأكيد على أن الخلايا البلازمية وحيدة النسيلة يتم عبر الكيمياء المناعية النسيجية , وحتى عندما يكون التشخيص واضحا فإن تحديد نوع السلسلة الخفيفة منصوح به بكل الحالات .

الانذار :

في معظم الحالات يمكن السيطرة على الورم موضعيا عبر العلاج الشعاعي , لكن حوالي ثلثي المرضى يطورون لاحقا الورم النقوي المعمم أو يطورون أورام بلازماوية أخرى Multiple Plasmacytomas وثلث المرضى يحافظون على الورم الوحيد أكثر من عشر سنوات .

العمر الوسطي للبقيا هو عشر سنوات , حيث أن المرضى ذوي الأعمار الكبيرة أو الذن يمتلكون أوراما حجمها أكثر من 5 سم أو الذين يحافظون على قيم مرتفعة للبروتين M ضمن المصل بعد العلاج الشعاعي يحملون خطر أكبر لتطور المرض إلى ورم نقوي معمم .[25]

## EXTAOSSEOUS PLASMACYTOMA : ورم البلازماويات خارج العظام

وهو تكاثر موضع للخلايا البلازمية وحيدة النسيلة ضمن الأنسجة غير العظمية ,يجب في هذه الحالة نفي اللمفوما ذات الخلايا التي تبدي تمايزا باتجاه الخلية البلازمية وخاصة لمفوما المنطقة الهامشية خارج العقد MALToma .[40]

تشكل 3إلى 5 % من أورام الخلية البلازمية ,تصيب في ثلثي الحالات الذكور , والعمر الوسطي للإصابة هو 55 سنة .[25,40]

مواضع الإصابة :

حوالي 80 % من الحالات تصيب السبيل التنفسي العلوي , متضمنا البلعوم الفموي والبلعوم الأنفي و الجيوب والحنجرة , ولكن من الممكن أن نلاحظ إصابة أماكن أخرى مثل السبيل المعدي المعوي والعقد اللمفاوية والمثانة و الثدي الدرق الخصية الجهاز العصبي المركزي النكفة والجلد ,ورم البلازماويات في السبيل التنفسي العلوي يمتد إلى العقد اللمفاوية الرقبية في 15 % من الحالات .[25,40]

الأعراض السريرية :

غالبا تتعلق الأعراض بموضع الكتلة وحجمها وغالبا يوجد ثرّ أنفي ورعاف وانسداد أنفي التصوير الشعاعي لا يبدي أي دليل على إصابة نقي العظم .

20 % من المرضى يبدون وجود البروتين Mوغالبا يكون نمط IgA .

المورفولوجيا :

تماثل مورفولوجيا ورم البلازماويات العظمي , والتمييز بينه وبين اللمفوما التي تأخذ تمايزا كاملا باتجاه الخلية البلازمية قد يكون صعبا في كثير من الحالات , وهذه اللمفوما تشخص أحيانا

خطأ على أنها ورم بلازماوي وهذا يشكل مشكلة حقيقية خاصة في تمييزها عن لمفوما المنطقة الهامشية ذات التمايز الواضح نحو الخلية البلازمية في السبيل الهضمي والجلد .

المناعيات والوراثيات :

لم تدرس بشكل كاف بعد ولكنها بشكل عام مماثلة للخلية الورمية في الورم النقوي .

تتراجع معظم الحالات بالعلاج الشعاعي الموضعي للآفة , مع نسبة نكس تصل ل 25 % , وهنالك بحالات قليلة انتقالات لأماكن أخرى بعيدة خارج العظم .

التطور لورم نقوي معمم قليل الحدوث ونسبته حوالي 15 % .

70% من المرضى يبقون لا عرضيين 10 سنوات,هذا السير السليم لهذا الورم ترجح أن معظم الحالات تميل لأن تكون مرتبطة بلمفوما MALT أكثر منها بالورم النقوي .[52]

## أدواء تراكم الغلوبولينات المناعية وحيدة النسيلة : Monoclonal immunoglobulin deposition diseases MIDD

وهي مجموعة من الأمراض المتشابهة التي تتمثل بتراكم للغلوبولينات المناعية ضمن الأنسجة الرخوة و الأحشاء متسببة في إعاقة الوظيفة الطبيعية للعضو أو النسيج ,المسبب لهذه التراكمات هو غالبا ورم على حساب الخلية البلازمية أو نادرا ورم lymphoplasmacytic neoplasm

وعادة تتراكم الغلوبولينات المناعية ضمن النسج قبل ظهور كتلة كبيرة للورم .[25]

هنالك نوعان أساسيان لهذه الأمراض وهي :

- الداء النشواني الأولي Primary amyloidosis PA
- وداء تراكم السلاسل الخفيفة LCDD

ونادرا قد نشاهد :

- داء السلاسل الخفيفة والثقيلة LHCD
- وداء السلاسل الثقيلة HCD

ملاحظة : الداء النشواني الثانوي هو مرض شائع نسبيا يرمز له ب AA وهو يتضمن تراكم للمادة النشوانية في عدد من الأعضاء والأنسجة وغالبا ما يوصف كظاهرة مرتبطة بالعمر ولا يحمل أهمية سريرية كبيرة عكس الداء النشواني الأولي المشار اليه ب AL والذي يشير إلى تكاثر لخلايا بلازمية مفرزة للسلاسل الخفيفة وحيدة النسيلة .[25]

## الداء النشواني الأولي primary amyloidosis

وسببه تكاثر على حساب الخلايا البلازمية التي تفرز أجزاء من السلاسل الخفيفة لغلوبولين مناعي شاذ ونادرا أجزاء من السلاسل الثقيلة , وهذه الأجزاء تتراكم في أنسجة مختلفة بشكل بنى صفائحية مطوية من ال AL - Amyloid ,العمر الوسطي للإصابة هو 64 سنة , و94 % من المصابين هم فوق ال 40 سنة . و 60 % منهم ذكور .[50]

20% من المصابين يعانون من الورم النقوي ولكن أكثرهم يبدون معايير تشخيص ال MGUS مع انتاج البروتين M وما ينتج عنه من تراكم السلاسل الخفيفة للغلوبولين المناعي بالأنسجة, 10 % من مرضى الورم النقوي يعانون من الداء النشواني .[50]

مواضع الإصابة :

أكثر المواضع إصابة هو النسيج الشحمي تحت الجلد , الكلية , القلب , السبيل الهضمي , القلب , الأعصاب المحيطية , و نقي العظم .

الخزعة المشخصة عادة تؤخذ من النسيج الشحمي تحت الجلد في منطقة البطن , ومن الممكن أخذها من نقي العظم أو من المستقيم .[50]

التظاهرات السريرية :

تعتمد التظاهرات السريرية على توضعات المادة النشوانية ضمن الأعضاء , والتي ينتج عنها ضخامة في حجم العضو المصاب , مع فرفريات 15 % , آلام عظمية 5% , اعتلال أعصاب محيطية 17 % , ومتلازمة نفق الرسغ carpal tunel 21% وهذه كلها تمثل تظاهرات باكرة للداء ,التبدلات النزفية تشاهد في حوالي خمس الحالات .[50]

ممكن أن يحدث النزف نتيجة حصول الهشاشة في جدر الأوعية الدموية بسبب توضعات المادة النشوانية في جدرها , إضافة إلى ارتباط عامل التخثر X بالبروتينات المتراكمة , ومن الشائع أيضا ملاحظة وجود أعراض قصور قلب احتقاني , متلازمة نفروزية أو سوء امتصاص .

الضخامة الكبدية موجودة في 30 % من الحالات, ضخامة اللسان 10 % , عند وجود متلازمة نفروزية أو قصور قلب احتقاني نلاحظ وجود الوذمة .

البروتين M موجود في الدم و /أو البول في 90 % من الحالات مع سلاسل خفيفة حرة في المصل غالبا من نوع لامدا في 99 % من الحالات .[50]

AL –Amyloid هو غالبا أجزاء سليمة من السلسلة الخفيفة للغلوبولين المناعي مفرزة من خلايا بلازمية وحيدة النسيلة , هذه السلاسل الخفيفة تم ابتلاعها من قبل البالعات و تطويرها وإخراجها إلى المطرس خارج الخلوي .

مجهريا تبدو المادة النشوانية بشكل شمعي كثيف زهري بتلوين هيماتوكسيلين أيوزين وقد تبدي مظهرا مكسرا artifact ويلاحظ وجودها ضمن جدر الأوعية الدموية أو في الخلال للنسيج الشحمي ويلاحظ حولها وجود البالعات وخلايا عرطلة نمط الارتكاس ضد جسم أجنبي , الاستبدال الكامل لنسيج العضو بالمادة النشوانية يدعى Amyloidoma , لكن تختلف موجودات خزعة نقي العظم من سليمة تماما وحتى الاستبدال الكامل للخلايا المصنعة للدم بالمادة النشوانية أو بخلايا الورم النقوي [25]

يبدي تلوين المادة النشوانية بأحمر الكونفو تحت عدسة المجهر المستقطب تألق لوني أخضر تفاحي , ويمكن بواسطة المجهر الالكتروني تمييز الداء النشواني عن داء السلاسل الخفيفة .

الخلايا البلازمية هنا تبدي الصفات الموفولوجية نفسها في باقي اورام الخلية البلازمية وهي وحيدة النسيلة , تلوين الأميلويد p ايجابي عادة .

التبدلات الجينية الموجودة في الداء النشواني البدئي مماثلة لتلك الموجودة في non- IgM MGUS والورم النقوي , ما عدا الوجود غير المفسر للإزفاء t(11,14) في أكثر من 40 % من الحالات .

معدل البقيا الوسطي منذ وقت التشخيص هو حوالي السنتين , السبب الأكثر تكراراً لحدوث الوفاة هو الأفات القلبية الناجمة عن توضع المادة النشوانية بالقلب .[50,51]

## أدواء توضع السلاسل الخفيفة والثقيلة وحيدة النسيلة : RANDALL DISEASES

هو ورم على حساب الخلايا البلازمية أو الخلايا اللمفاوية ال lymphoplasmacytic ,التي تفرز سلاسل خفيفة غير طبيعية أو بنسبة أقل سلاسل ثقيلة أو كلاهما , التي تتراكم ضمن الأنسجة وتسبب قصور بوظيفة العضو الذي تتراكم فيه دون أن تشكل ملاءات الأميلوئيد p المطوية , ودون أن ترتبط بأحمر الكونغو ودون أن تحتوي على المركب p للأميلوئيد.

أمراض تحدث بالكهولة , العمر الوسطي للإصابة هو 56 سنة , وهي تحدث بالترافق مع الورم النقوي 65% من الحالات, او بالترافق مع MGUS , لا يوجد ميل أنثي للإصابة , كما أن إصابة الذكور والإناث تقريباً متساوية .[52]

تصيب الكثير من الأعضاء وأكثرها إصابة الكلية , ومن ممكن إصابة الكبد , القلب , الأعصاب, الأوعية الدموية و أحيانا المفاصل حيث يوجد تراكم واضح للغلوبولين الناعي ضمن الأغشية القاعدية , ألياف الإيلاستين والكولاجين , كما تم توصيف إصابات رئوية منتشرة وعقدية .

يأتي المريض بقصة قصور وظيفي بالعضو المصاب وهو غالباً متلازمة نفروزية أو قصور كلوي,

الإصابة الجهازية خارج الكلوية في داء السلاسل الخفيفة غير شائعة وهي غالبا تصيب القلب .

داء السلاسل الثقيلة نمط IgG3 و IgG1 يترافق مع نقص المتممة بالدم بسبب أن هذان السابقان يصلحان المتممة .

يوجد ارتفاع ابروتين M في 85 % من الحالات .

البروتين M هو تراكم غلوبولين مناعي وحيد النسيلة لا نشواني يحدث نتيجة أحداث مورثية مختلفة .[52]

في حال تراكم السلاسل الخفيفة LCDD الاستقصاء الأولي هو تحري طفرات متعددة على المنطقة المرمزة للسلسلة الخفيفة للغلوبولين المناعي وخاصة منطقة السلسلة كابا هي الأكثر تكراراً VkIV .

أما في حالة تراكم السلاسل الثقيلة HCDD الحدث الحاسم هو الحذف في المنطقة CH1 المسؤولة عن تصنيع البروتين الرابط للسلسلة الثقيلة مما يتسبب في إفراز سلاسل غير ناضجة .

مورفولوجياً :

تراكم مادة متجانسة ايوزينية غير نشوانية غير ليفية لاتتلون بأحمر الكونغو , قد تعطي مظهر مكسرا وتتراكم ضمن الكبة الكلوية أو الغشاء القاعدي للأنبوب الكلوي أو تشاهد في الغشاء القاعدي لمكونات أخرى .

داء السلاسل الخفيفة غالبا يشخص بخزعة من الكلية عبر التألق باستخدام الأضداد للسلسلة الخفيفة تحت المجهر الالكتروني , سلسلة كابا تكشف بالتألق المناعي ضمن الكبة الكلوية أو الغشاء القاعدي للأنبوب الكلوي , العلامة الحاسمة هي التوضع الواضح الدقيق شريطي وخطي الشكل للغلوبولين المناعي وحيد النسيلة على الحافة الخارجية للغشاء القاعدي للأنبوب الكلوي , تظهر تلك التراكمات بالمجهر الالكتروني بشكل تراكمات حبيبية منقطة كثيفة غير ليفية وفي عدد من الحالات نشاهد خلايا بلازمية موزعة بجوار هذه التراكمات , غالبا نشاهد تراكم لغلوبولين المناعي مع الخلايا البلازمية ضمن الأعضاء الحشوية , اذا لم تشاهد الخلايا البلازمية فإنه في أكثر الحالات يكون هنالك كثرة بلازماويات ضمن نقي العظم ,وقد تم إثبات وجود لمفوما خلايا هامشية مرافق في عدد من الحالات .[25]

على عكس النشواني الأولي الذي يبدي تراكم واضح للسلسلة الخفيفة نمط لامبدا فإن داء السلاسل الخفيفة يبدي تراكم للسلسلة الخفيفة نمط كابا في 80 % من الحالات ويتم تمييز ذلك عبر التلوينات المناعية .

العمر الوسطي للبقيا عند مرضى LCDD هو حوالي أربع سنوات , يسوء الانذار بازدياد العمر ووجود ورم نقوي مرافق ووجود تراكمات للسلسلة الخفيفة بمناطق خارج الكلية .

## الورم النقوي المصلب للعظم Osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome)

تدعى أيضاً :

.Crow-Fukase syndrome

هو ورم نقوي يتمييز بوجود تليف وتصلب عظمي ضمن الترابيق العظمي مع تبدلات ضمن العقد اللمفاوية مشابهاً بذلك نمط الخلايا البلازمية من مرض كاسلمان , هذا الورم هو جزء من متلازمة نادرة تدعى متلازمة POEMS التي تتضمن اعتلال أعصاب متعدد , ضخامة الأعضاء, مع اعتلالات بالغدد الصماوية ,واعتلال غامائي وحيد النسيلة مع تبدلات جلدية ,العلاقة التي تربط كل هذه الأعراض مع الورم النقوي غير معروف السبب حتى الأن .

كما أنه ورم نادر , يصيب البالغين , أكثر الحالات تم تشخيصها باليابان , مع ميل خفيف لاصابة الذكور أكثر .[25]

الإمراضية :

عدم التوازن في السيتوكينات الإلتهابية في هذه المتلازمة , وأهمها عامل النمو للخلايا البطانية VEGFالمفرز من الخلايا الورمية مسؤول عن عدة أعراض .

قد تم في أكثر حالات متلازمة POEMS وخاصة تلك المترافقة مع داء كاسلمان اثبات وجود الفيروس الهربسي البشري 8 HHV-8. [25]

معظم المرضى لا يراجعون بكامل الأعراض الموجودة في هذه المتلازمة ووجودها كاملة ليس شرط لازم للتشخيص , العرض السريري الأهم هو وجود الاعتلال الأعصاب المتعدد المزمن المترقي , وباقي الأعراض توجد لكن بنسب مختلفة .

في 85% من الحالات يوجد البروتين M في المصل وهو من نوع IgG Lambda أو IgA Lambda الكمية عادة قليلة (1.1 غرام / دل) , عرض شائع أخر هو الوذمة و الانصباب في الأجواف المصلية , وذمة خليمة العصب البصري , تعب , نقص وزن , تبقرط أصابع , والالام العظمية والمفصلية .[52]

التشوهات العظمية موجودة في جميع الحالات تقريباً , وهي تتراوح من بؤرة تصلبية وحيدة في نصف الحالات إلى أكثر من ثلاث بؤر تصلبية في ثلث الحالات تقريباً.[52]

المورفولوجيا:

هو ورم بلازماويات مصلب ضمن العظم يشمل ترابيق عظمية متسمكة , تليف , مع وجود خلايا بلازمية ضمنه .

تستطيل الخلايا البلازمية نتيجة التشوه الذي يسببه حصرها بين أشرطة النسيج الضام , خزعة نقي العظم بعيدا عن المنطقة المتصلبة تبدي أقل من 5% خلايا بلازمية طبيعية الشكل .

الخلايا البلازمية تبدي تلون لغلوبولين مناعي وحيد النسيلة وهو IgG أو IgA السلسلة الخفيفة هي لامبدا في جميع المرضى تقريباً.

عمر البقيا الوسطي هو 14 سنة , السبب الأشيع للوفاة هو القصور القلبي التنفسي و الانتانات . [25]

أنماط أخرى لأورام على حساب الخلايا اللمفاوية البائية الناضجة: [52]

## : lpl Lymphoplasmacytic lymphoma :

هو الورم الذي ينشأ على حساب الخلايا اللمفاوية البائية الصغيرة , plasmacytoid lymphocytes and plasma cells وهو غالبا يوجد في نقي العظم , وأحيانا في العقد اللمفاوية والطحال ولا يحقق الشروط المطلوبة لتشخيص أي من أورام الخلية اللمفاوية الصغيرة الأخرى التي تمتلك تمايز شكلي للخلية البلازمية . [52]

وبما أن التفريق بين LPL و اللمفومات الأخرى قد يكون صعبا ببعض الحالات خاصة لمفوما المنطقة الهامشية MZL فلا يكون التمييز بينهما واضحا دوما , ونضطر حينها لأن نشخص تلك

الحالات أنها لمفوما بائية صغيرة الخلايا مع تمايز نحو الخلية البلازمية ويتم تزويد التقرير بالتشاخيص التفريقية .

على الرغم من أن أكثر الحالات تترافق مع نظير بروتيني IgM , Paraprotein إالا أن جوده ليس شرط لازم للتشخيص . [52]

وجود الغلوبولين الكبروي بالدم داء والدنستروم Waldenstrom Macroglobulinemiaمشخص في عدد جيد من حالات lpl ويعرف ب LPL بالنقي مع اعتلال غامّائي وحيد النسيلة بال IgM بأي تركيز. [52]

المناعة :

معظم الخلايا تبدي ايجابية غشائية للغلوبولين المناعي أما الخلايا ال plasmacytic تبدي ايجابية سيتوبلاسمية للغلوبولين المناعي عادة IgM واحيانا IgG ونادرا IgA وهي عادة سلبية لل IgD, وتبدي ايجابية للمستضدات الخاصة بالخلية اللمفاوية البائية (CD20, CD19, CD22, CD 79a) مع سلبية لل (CD5, CD10, CD103) وتعبيرية مختلفة لل (CD25, CD38) [52]

ويجدر بالذكر أن سلبية CD5 والايجابية القوية للغلوبولين المناعي السيتوبلاسمي هامة في تمييزها عن CLL/SLL .

## داء السلاسل الثقيلة : Heavy chain disease

يتضمن داء السلاسل الثقيلة ثلاثة أورام نادرة للخلية اللمفاوية البائية التي تنتج سلاسل ثقيلة وحيدة النسيلة بدون سلاسل خفيفة , الغلوبولين المناعي وحيد النسيلة هو

- إما :Gamma HCD IgG
- أو Alpha HCD IgA
- أو Mu HCD IgM .

السلسلة الثقيلة غالباً غير مكتملة وبالتالي غير قادرة غالبا على التجمع بشكل كامل .

هذا الداء يتضمن انتاج بروتينات ذات أحجام مختلفة مما لا يظهر بشكل ذروة مميزة للداء على الرحلان الكهربائي للمصل مما يتطلب إجراء تلوين مناعي لتحريها .

قد تصنف Alpha HCD كنمط من أنماط لمفوما المنطقة الهامشية خارج العقد للنسيج اللمفاوي المرتبط بالمخاطيات MALT . [52]

### ❖ GAMMA HCD

يدعى ايضا داء فرانكلين franklin disease

هو ورم على حساب الخلية اللمفاوية والخلية اللمفاوية البلازمية plasmacytoid lymphocytrs والخلية البلازمية يتم فيه انتاج سلاسل ثقيلة للغلوبولين المناعي IgG الذي يفتقد القدرة على الارتباط مع السلسلة الخفيفة لتشكيل جزيء الغلوبولين المناعي الكامل .

غالبا ما يصيب الورم العقد اللمفاوية وحلقة فالداير و السبيل المعدي المعوي وقد يصيب نقي العظم الطحال و الدم المحيطي .

تبدي الخلايا الورمية ايجابية لكل من CD79a , CD 20على الخلايا اللمفاوية وايجابية لل CD138على الخلايا البلازمية , CD5, CD10 سلبيان .

❖ Mu HCD

غالبا ما نشاهد فيه ارتشاح نقي العظم بخلايا بلازمية تبدي حويصلات مميزة لهذا الداء مع خلايا لمفاوية صغيرة مما يجعله مشابها مورفولوجيا ل CLL , و يتميز عنه سريريا بان Mu HCD يترافق غالبا مع ضخامة الكبد والطحال و أنه نادرا ما يترافق مع ضخامة العقد اللمفاوية .

المناعيات :

تبدي الخلايا ايجابية على التلوينات المناعية الخاصة بالخلايا اللمفاوية البائية مع سلبية كل من CD5 , CD10. (52)

❖ Alpha HCD

وهو الاشيع ضمن أدواء السلاسل الثقيلة , استخدم هذا الاسم نسبة الى وجود السلسلة الفا غير الطبيعية ضمن المصل أما الاسم الداء المناعي التكاثري للأمعاء الدقيقة IPSID تم استخدامه من قبل منظمة الصحة العالمية WHO منذ عام 1978.

IPSIDهو نمط من اللمفوما النسيج اللمفاوي المرتبط بالمخاطيات MALTحيث يتم فيه إفراز السلاسل الفا الثقيلة وهي تصيب اليافعين في السبيل المعدي المعوي مسببة لهم سوء امتصاص مع اسهالات ممكن له ان تتراجع بالصادات ومن الممكن أيضا ان تتطور للمفوما بائية كبيرة الخلايا DLBCL . (52)

غالبا ما يصيب الأمعاء الدقيقة والعقد اللمفاوية المساريقية وأحيانا مخاطية الكولون والمعدة , لايصيب نقي العظم عادة , يشاهد ضمن هذا الداء ارتشاح الصفيحة الخاصة للأمعاء بخلايا بلازمية مع خلايا لمفاوية صغيرة ومن الممكن وجود أيضا خلايا لمفاوية نمط خلايا المنطقة الهامشية marginal zone B cells مع وجود lymphoepithelial lesion خلايا لمفاوية ضمن الظهارة .

هذا الارتشاح يفصل بين الخبيئات وقد نشاهد ضمور زغابي مرافق .

المناعيات :

تبدي الخلايا اللمفاوية للمنطقة الهامشية ايجابية لل CD20 مع سلبية CD5

أما الخلايا البلازمية ايجابية لل CD138 سلبية لل CD20

## الأمراض المتعلقة بالغلوبولين المناعي IgG4

IgG4 related diseases

وهي حالة تليفية التهابية موصفة حديثاً تبدي تظاهرات عديدة :

الميل لتشكيل كتل متورمة في مناطق متعددة من الجسم , لها مظهر نسيجي مميز ومشخص , وأحياناً وليس دوماً ارتفاع في مستوى IgG4 في المصل فقد يكون تركيزه طبيعيا في حوالي 40% من الحالات .[53]

المظهر النسيجي المتميز يتمثل في : ارتشاح كثيف بخلايا بلازمية تبدي ايجابية لل IgG4 مع تليف زوبعي الشكل storiform .

تم تشخيص هذا الداء أولاً ضمن البنكرياس وعرف حينئذ بالتهاب البنكرياس المناعي الذاتي نمط 1حيث يتظاهر بارتشاح نسيج البنكرياس بخلايا بلازمية ذات IgG4 إيجابي مع تليف وارتفاعه بالمصل , عكس التهاب البنكرياس المناعي الذاتي نمط 2 الذي يتظاهر بالارتشاح بالعدلات مع حبيبومات من خلايا مشبهة بالظهارية وكلا هاتي الصفتين تتعارضان مع تشخيص الداء المتعلق بال IgG4 .[55, 56,54]

تظاهرات هذا الداء بأعضاء مختلفة [57]

| العضو | الالتهاب | التليف | التهاب الأوردة | تظاهرات أخرى |
|---|---|---|---|---|
| الغدد الدمعية | لا يوجد علامات مميزة | التليف الزوبعي غير شائع , أما المشاهد هو التليف الكولاجيني | أحياناً لا يوجد التهاب أوردة ساد | لا يوجد |
| الغدد اللعابية | غالبا يترافق مع تشكيل أجربة لمفاوية | التليف نادر جدا في النكفة والغدد اللعابية الصغيرة | أحياناً لا يوجد التهاب أوردة ساد | لا يوجد |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| العقدة اللمفاوية | لا يوجد علامات مميزة | يشاهد التليف ضمن المناطق الالتهابية الورمية الكاذبة PSEUDOTUMOR | لا يوجد | هنالك علامات مميزة : مناطق متعددة البؤر مشابهة لداء كاسلمان بالعقد و فرط تصنع جريبي وتمدد المسافة بين الأجربة مع افات التهابية ورمية كاذبة |
| الرئة | تجمعات صغيرة من العدلات ممكن مشاهدتها ضمن الأسناخ ومع الرشاحة الالتهابية | | لا يوجد | |
| الكلية | لا يوجد علامات مميزة | لا يوجد علامات مميزة | التهاب الاوردة الساد غير شائع وخاصة بخزعات الإبرة الدقيقة | |

# CD56

## ما هو CD56 ؟

CD56 :

يسمى أيضاً جزيء التصاق الخلية العصبية Neural cell adhesion molecule (NCAM)

هو بروتين سكري من نمط الغلوبولينات المناعية (IG) . [58]

يكون إيجابياً بشكل طبيعي في :

الخلايا القاتلة الطبيعية (90-80)٪ الخلايا اللمفاوية الحبيبية الكبيرة، والخلايا اللمفاوية التائية المفعلة و الخلايا البانية للعظم

المخيخ وقشر الدماغ عند مناطق الاتصال العصبي _العضلي والخلايا الصماوية العصبية، الخلايا العصبية ،والخلايا الدبقية , خلايا اللحمة في المبيض , الخلايا العضلية المخططة . [59]

يعتبر CD56 واسم للخلايا القاتلة الطبيعية NK وأورام الخلايا اللمفاوية.

يستخدم في كشف الورم النقوي المتبقي في نقي العظم ، وكشف AML المتبقي في نخاع العظم . 0[59]

وأيضاً يستخدم في تمييز الخلايا البلازمية في الورم النقوي المتعدد (CD56 +) من MGUS (CD56-) . [59]

ويعتبر عاملاً انذارياً سيئاً للاضطرابات التكاثرية اللمفاوية الجلدية . [60]

### أهمية CD56 في أورام الخلية البلازمية وخاصة الورم النقوي المتعدد :

لوحظ تبعا لدراسات متعددة لدى مرضى الداء النقوي العديد ذوي CD56 السلبي على الخلايا الورمية مستويات أعلى من الماكروغلوبولين β2 وارتفاع عدد الحالات التي انتشر فيها المرض خارج النقي، وحدوث بيلة بروتين بنس جونس،و القصور الكلوي ونقص الصفيحات الدموية بنسب أعلى من مرضى الداء النقوي العديد ذوي CD56 الإيجابي على الخلايا الورمية. [61,62]

كما كان معدل البقيا أقل بكثير في المرضى ذوي CD56 السلبي من ذوي CD56 الإيجابي .

توضح من خلال دراسات متتالية حديثة أن حالات الورم النقوي العديد ذات ال CD56 السلبي هي كيان منفصل وترتبط بأعراض وعلامات أكثر عدوانية. [63]

اقترح أن حالات الورم النقوي العديد ذات CD56 السلبي تتطور من خلية بلازمية أقل نضجا من حالات الورم النقوي العديد ذات CD56 الإيجابي . [63,64,65]

تشير أيضاً دراسة حديثة إلى أن سلبية CD56 في الخلايا البلازمية الورمية ضمن السائل الدماغي الشوكي هي العلامة الأساسية لانتشار الورم النقوي للجملة العصبية .[66]

# الدراسة العملية :

## المواد والطرق Methods and Materials

### تصميم الدراسة : Study Design

دراسة استعادية Cross sectional , retrospective study

### عينة الدراسة Study Group

تضمنت دراستنا جميع حالات المرضى المشخص لهم الورم النقوي المتعدد أو أي نمط من تكاثرات الخلية البلازمية سريرياً و باثولوجياً في مشفى الاسد الجامعي بدمشق التابع لوزارة التعليم العالي وذلك خلال عامي 2015 و 2016 بعد التأكد من التشخيص بالمتابعة مع أرشيف المريض وبالتعاون مع قسم الدم في المشفى .

حيث حصلنا على 90 حالة مؤكدة التشخيص مع توافر البلوكات الشمعية لها .

شملت مراحل الدراسة ما يلي :

- الرجوع لأرشيف قسم التشريح المرضي بين كانون الثاني 2015 وكانون الأول 2016 في مشفى الأسد الجامعي في دمشق وجمع جميع الحالات المشخص لها تكاثر على حساب الخلايا البلازمية وجمع المقاطع النسيجية الملونة بنلوين هيماتوكسيلين أيوزين والمقاطع الملونة بالتلوينات الخاصة والمناعية الخاصة بها(ماسون , أحمر الكونغو مع الفحص بالعدسة المستقطبة , CD138 , CD20 , كابا ولامدا) بالإضافة للبلوكات الشمعية الخاصة بها لاستكمال الدراسة بإجراء التلوين المناعي CD56 .
- تم إعادة دراسة جميع الحالات والرجوع لأرشيف المرضى وتأكيد التشخيص بالمعطيات السريرية والمخبرية وفقا للمعايير الكبرى و الصغرى المذكورة سابقاً ودراسة التقارير النهائية لها .
- مراجعة المقاطع النسيجية الملونة بتلوين هيماتوكسيلين أيوزين و الملونة بالتلوينات المناعية والخاصة : ماسون و , CD138 و كابا ولامدا .
- تطبيق التلوين المناعي CD56 على جميع عينات الدراسة وتقييم إيجابيته وسلبيته ضمنها .
- مقارنة تلوين CD56 ضمن عينات دراستنا مع CD56 في الخلايا البلازمية ضمن الأنسجة الطبيعية من عينات من (السبيل الهضمي , اللوزة الحنكية , العقدة اللمفاوية )
- تصوير حالات الدراسة .
- الدراسة الإحصائية .

- التقييم النسيجي لحالات الدراسة :

بدراسة المقاطع النسيجية الملونة بتلوين هيماتوكسيلين أيوزين و بمساعدة المقاطع الملونة بالتلوين المناعي CD138 تم تقييم الخلايا البلازمية ضمن المقاطع المروسة وتحديد نسبتها بدقة وتصنيف الحالات المتوافرة بحسب تصنيف منظمة الصحة العالمية 2008 إلى :

- حالات الورم النقوي
- حالات كثرة البلازماويات
- حالات ورم البلازماويات خارج العظم
- حالات ورم البلازماويات المعزول داخل العظم

ثم تطبيق التلوين المناعي CD56 وتقييم إيجابيته وسلبيته علما أن الإيجابية الغشائية على أكثر من 50 % من الخلايا البلازمية كان يعتبر إيجابياً , وقد تم فحص 100 خلية بلازمية على الأقل في كل محضر .

## عملية تحليل البيانات : data processing and analysis :

استخدمنا برنامج SPSS من أجل التحاليل الاحصائية واختبار Chi square test و T test من أجل حساب قيمة P value .

كما استعنا ببرنامج Excel 2013 لإجراء المخططات التوضيحية وحساب عدد الحالات ونسبها .

## النتائج والدراسات الإحصائية : results and statically analysis

من أصل 90 حالة دخلت في الدراسة توزعت الحالات كما يلي :

- 70 حالة ورم نقوي من خزعات نقي العظم
- 10 حالات ورم بلازماويات معزول :

تسع منها كانت ضمن الأنسجة الرخوة (كتلتين ضمن المنصف الأمامي و كتلة ضمن جدار الصدرالأمامي , كتله حوضية ,عقدة لمفاوية , وثلاثة كتل من البلعوم الأنفي ).

وواحدة منها كانت لعينة مأخوذة من العظم (فقرة منهدمة ) وتم التأكد بأنها بؤرة وحيدة معزولة بمراجعة تقارير المريض وصوره الشعاعية .

- 10 حالات كثرة بلازماويات ضمن النقي تراوحت نسبة الخلايا البلازمية فيها بين 10 و 20 % واجري لها تلويني كابا ولامدا من جديد و تأكدنا من أنها ثنائية النسيلة .

النتائج والدراسة الإحصائية **لمجمل حالات دراستنا** :

علاقة الجنس باضطرابات الخلية البلازمية وتوزعها :

| الجنس | العدد | النسبة المئوية |
|---|---|---|
| ذكور | 35 | %38.88 |
| إناث | 55 | %62.11 |
| المجموع | 90 | %100 |

توزع اضطرابات الخلية البلازمية بحسب نمطها (ورمي لاورمي) والورمية منها بحسب تصنيف منظمة الصحة العالمية :

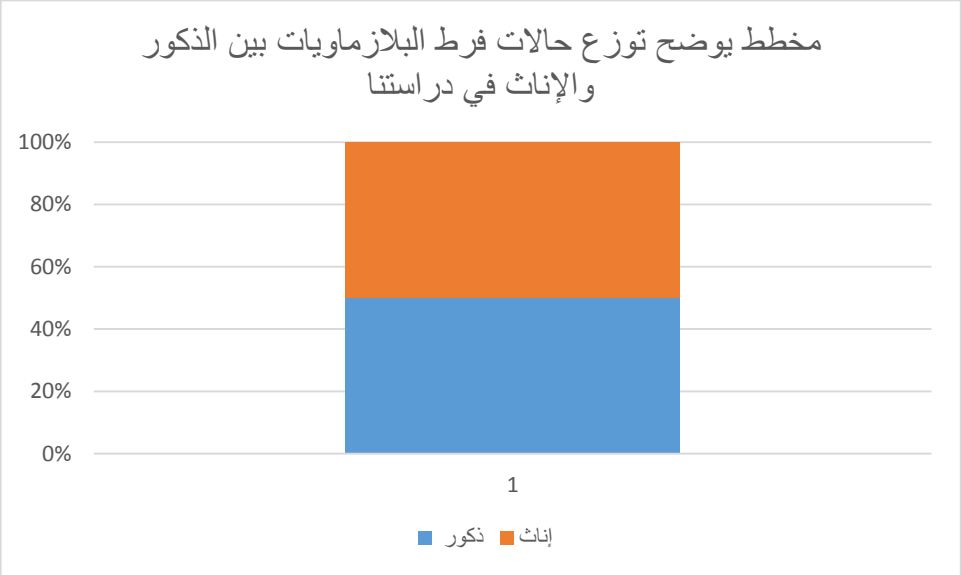
| نمط الاضطراب | العدد | النسبة المئوية |
|---|---|---|
| فرط البلازماويات | 10 حالات | %11.11 |
| الورم النقوي | 70 حالة | %77.77 |
| ورم البلازماويات داخل العظم | 1 حالة واحدة | %1.1 |
| ورم البلازماويات خارج العظم | 9 حالات | %10 |
| المجموع | 90 | %100 |

توزع اضطراب الخلايا البلازمية بحسب الفئات العمرية :

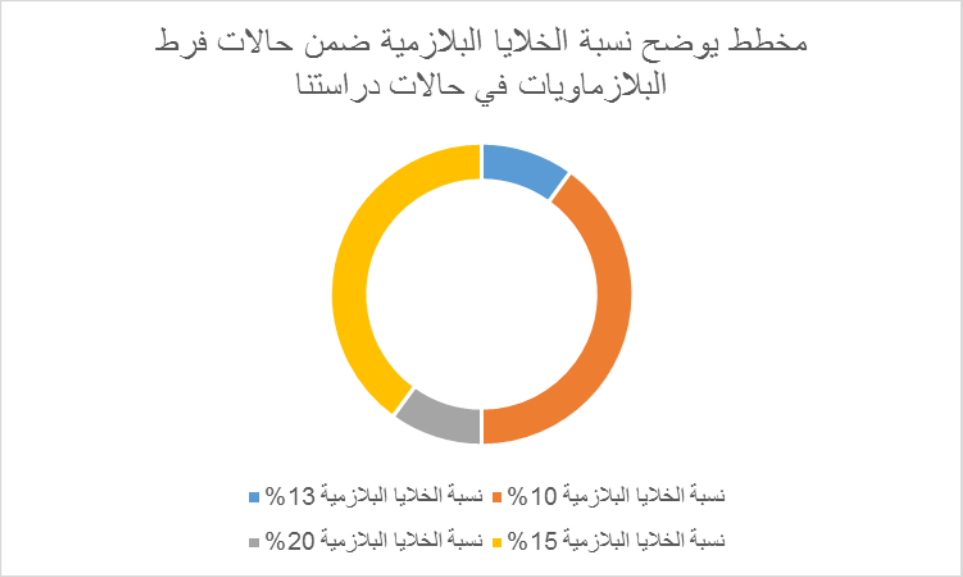
| الفئة العمرية | العدد | النسبة المئوية |
|---|---|---|
| 20-0 | 0 | %0 |
| 40-20 | 3 | %3.33 |
| 60-40 | 38 | %42.22 |
| 80-60 | 49 | %54.44 |
| أكثر من 80 | 1 | %1.11 |
| المجموع | 90 | %100 |

دراسة تحليلية إحصائية لحالات **فرط البلازماويات :**

تضمنت دراستنا عشرة حالات فرط بلازماويات ضمن النقي وتم تلوين جميع الحالات بتلوين CD138 و كابا ولامدا و CD56 وذلك لتأكيد التشخيص والتحقق بأن الخلايا البلازمية الموجودة هي خلايا ثنائية النسيلة وكانت النتيجة كمايلي :

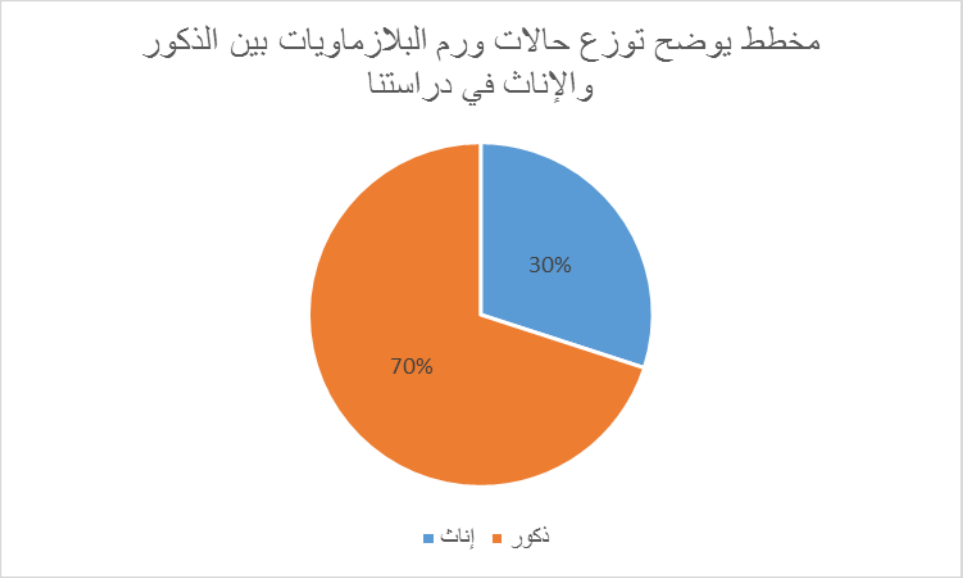



نسبة الخلايا البلازمية في الحالات تراوحت بين 10 و 20 % مع التأكد بعدم وجود صفائح من الخلايا البلازمية أو عقيدات متجانسة (تم أخذ نمط التوزع بعين الاعتبار بالاضافة للنسبة المئوية) .



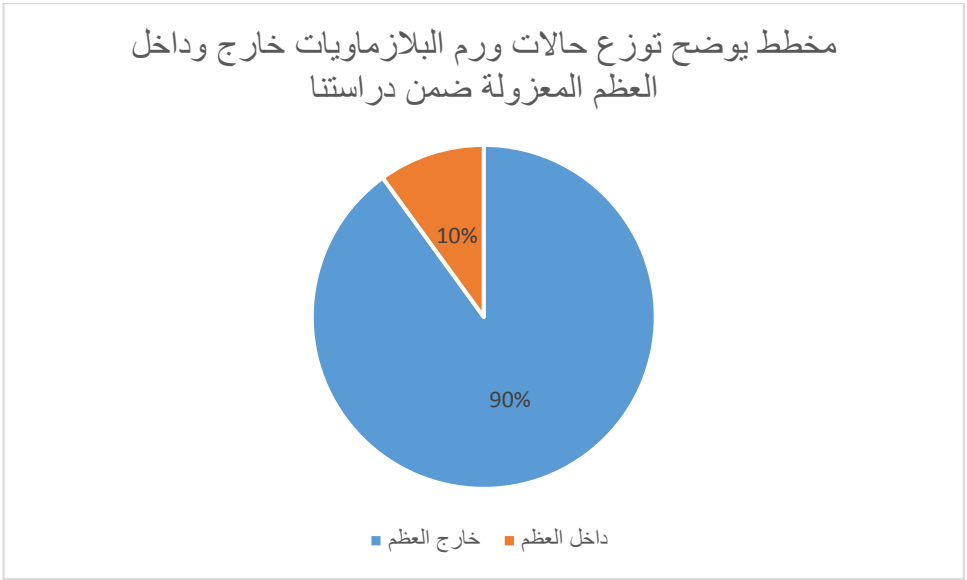
دراسة تحليلة إحصائية لحالات **ورم البلازماويات :**

تضمنت دراستنا عشرة حالات ورم بلازماويات معزولة توزعت بين الذكور والإناث كما يبدي المخطط التالي :



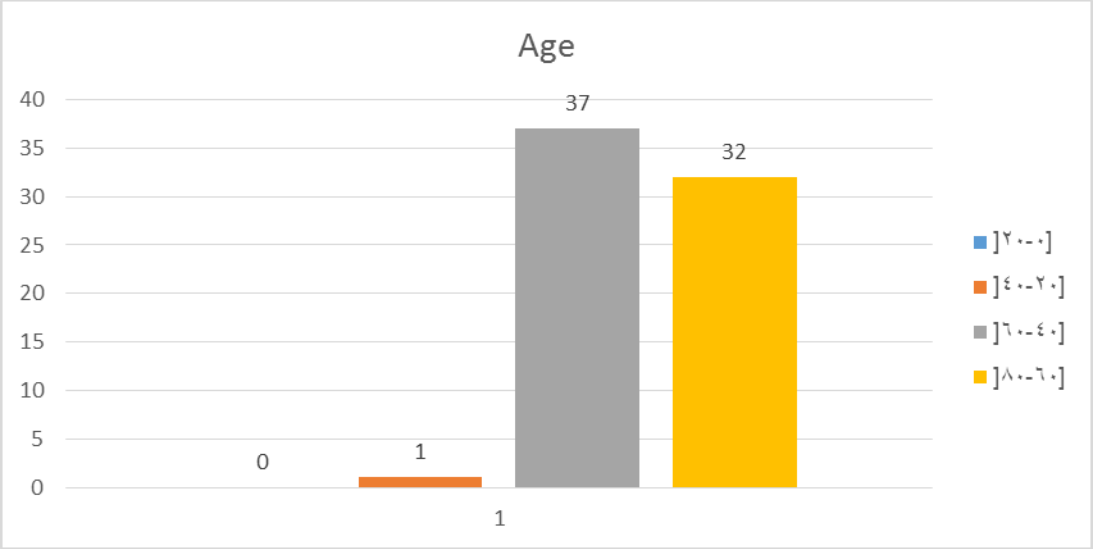

حالة واحدة من أصل الحالات العشرة كانت داخل العظم ضمن خزعات لفقرة منهدمة عند مريضة عمرها 65 سنة مع العودة لمعطيات المريضة السريرية والشعاعية والتأكد من عدم وجود بؤر أخرى ضمن العمود الفقري وبأنها حالة ورم بلازماويات معزول ضمن العظم .

ويبين المخطط التالي توزع الحالات :

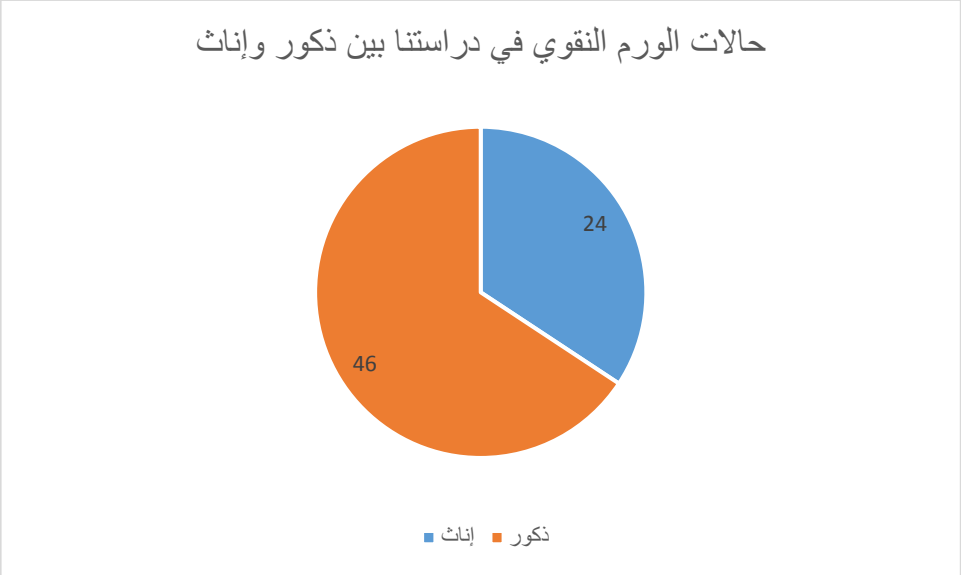



دراسة تحليلية إحصائية **لحالات الورم النقوي في دراستنا :**

مخطط يبدي توزع حالات الورم النقوي بحسب الفئات العمرية :

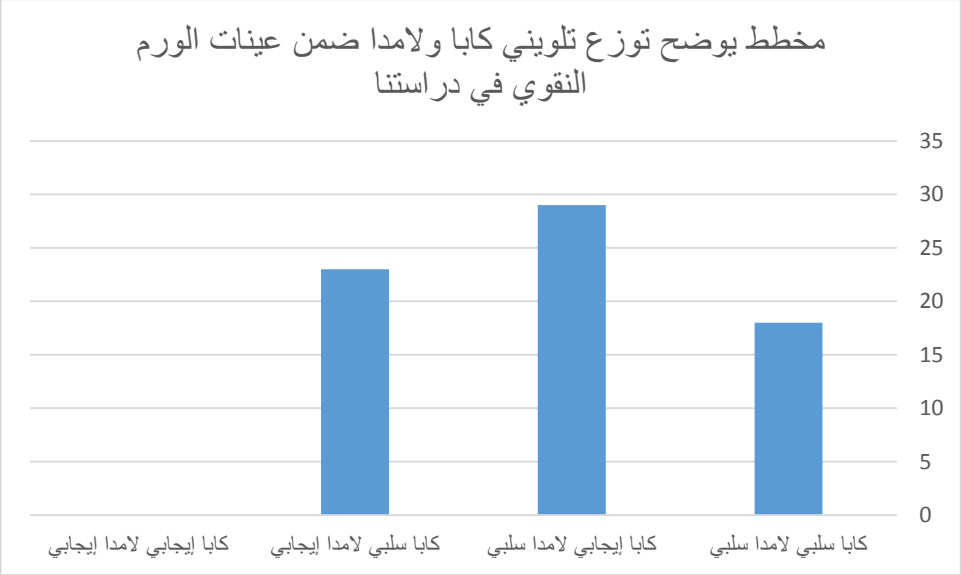



حالات الورم النقوي وتوزعها بين الذكور والإناث في دراستنا :



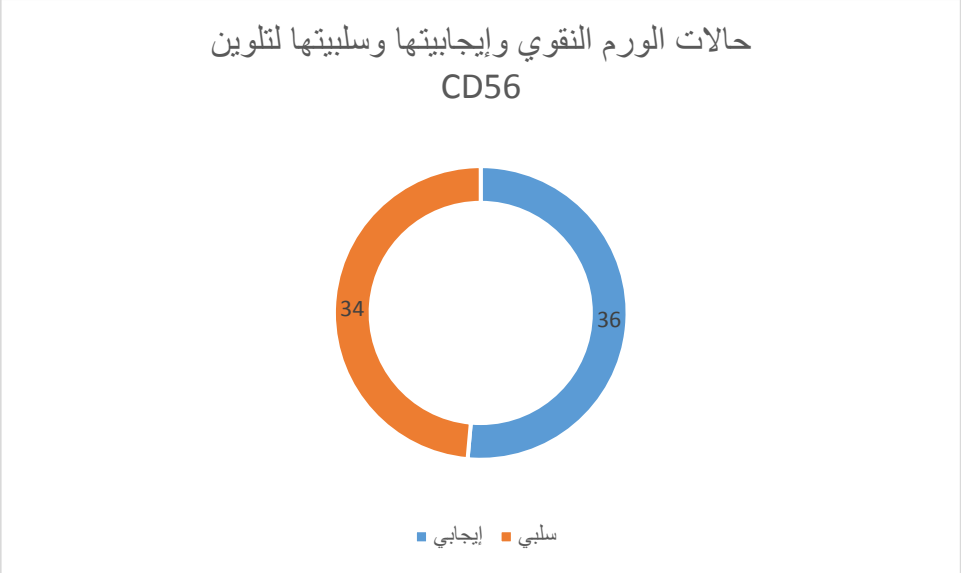

بإجراء تلويني كابا ولامدا كانت الحالات إما إيجابية ل كابا ولسلبية ل لامدا أو العكس وحالة واحدة سلبية لكلا التلوينين ولا توجد أي حالة أبدت إيجابية التلوينين معا .

والمخطط التاي يوضح توزع الحالات :




نلاحظ أنه هناك عدد من حالات الورم النقوي في دراستنا كانت سلبية لكل من التلوينين, وهذا يفسر بأنها حالات ورم نقوي غير مفرز أو قد تفسر بقلة حساسية الملونين المستخدمين(حساسية الأضداد المستخدمة) .

بتلوين CD56 تبين لدينا وجود 36 حالة ورم نقوي إيجابية و34 سلبية والمخطط التالي يوضح ذلك :



دراسة تحليلية **لإيجابية وسلبية تلوين CD56** على مجمل حالات الدراسة :

التلوين CD56 ضمن مجمل العينة أبدى النتائج التالية :

علاقة نمط الورم النقوي بإيجابية التلوين المناعي (النسبة من مجمل الحالات في دراستنا )

| **التلوين CD56 إيجابي** | **عدد الحالات الإيجابية** | **النسبة المئوية** |
|---|---|---|
| فرط البلازماويات | 0 | %0 |
| الورم النقوي | 36 | % 40 |
| ورم البلازماويات خارج العظم | 0 | %0 |
| ورم البلازماويات المعزول داخل العظم | 0 | %0 |
| أنسجة متفرقة طبيعية (كولون, عقدة لمفاوية) | 0 | %0 |
| المجموع | 36 من أصل 90 | %40 |

تم تلوين جميع حالات الورم النقي في دراستنا بتلوين أحمر الكونغو و فحصها تحت العدسة المستقطبة ومن أصل 70 حالة ورم نقوي تم العثور على حالتين إيجابيتين للترسبات النشوانية التي ترسبت ضمن جدر الأوعية وتألقت بلون أخضر تفاحي .

| | العدد | النسبة المئوية |
|---|---|---|
| ورم نقوي مترافق مع ترسبات مواد نشوانية | 2 | % 2.857 |
| ورم نقوي غير مترافق بترسبات مواد نشوانية | 68 | % 79.142 |
| المجموع | 70 | % 100 |

ضمن الدراسة التحليلة الإحصائية تم إجراء اختبار Chi square test لحالات الإيجابية والسلبية بين الذكور والإناث ضمن عينة الورم النقوي المتعدد وكانت قيمته :

Chi square 2.284090909

كما قمنا بحساب قيمة

P value 0.515575516

مما يدل على عدم وجود أهمية احصائية لايجابية وسلبية التلوين المناعي بين الذكور والإناث .

كما تم إجراء اختبار Chi square test أيضا لحالات الإيجابية والسلبية بين الفئات العمرية ضمن عينة الورم النقوي المتعدد حيث قسمت إلى أكبر من 60 عام وأصغر من 60 عام وكانت قيمته :

Chi square 0.000208637

كما قمنا بحساب قيمة

P value 0.999999199

مما يدل أيضا على عدم وجود أية أهمية احصائية للفرق بايجابية وسلبية التلوين المناعي بين الفئات العمرية المذكورة .

ثم قمنا باختبار T test للحالات الإيجابية والسلبية بين الجنسين ضمن حالات الورم النقوي وكانت النتيجة

قيمة P P value 0.094719

وتلك القيمة أيضا تشير إلى عدم وجود علاقة احصائية ذات أهمية بين الذكور والإناث بايجابية وسلبية التلوين بدراستنا .

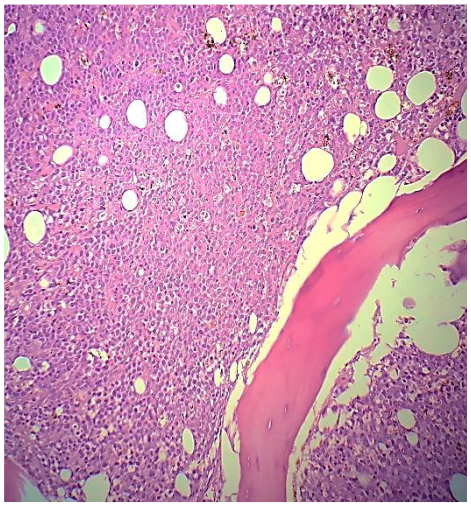
مقارنة نتائج دراستنا بالدراسات الأخرى :

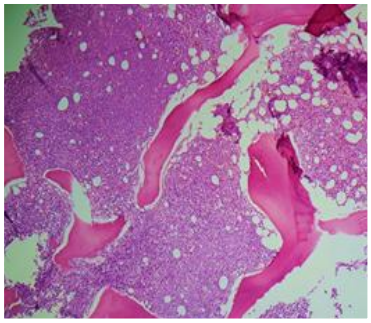
| الدراسة | العام | المرجع | البلد | نسبة إيجابية CD56 ضمن MM |
|---|---|---|---|---|
| CD56 targeted chimeric antigen receptors for immunotherapy of multiple myeloma | 2012 | 67 | الولايات المتحدة الأميريكية | %70 |
| Lorvotuzumab mertansine: antibody-drug-conjugate for CD56+ multiple myeloma. | 2013 | 68 | الولايات المتحدة الأميركية | 78% |
| Monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma: current status and future perspectives | 2016 | 69 | اسبانيا | %65 |
| The Assessment of CD56 and CD117 Expressions at the Time of the Diagnosis in Multiple Myeloma Patients | 2017 | 70 | تركيا | 85% |
| دراسة باثولوجية لأورام الخلية البلازمية المشخصة في مشفى الأسد الجامعي وتقييم إيجابية CD56 (دراستنا) | 2017 | | سوريا | %51 |

أمثلة عن بعض الحالات المدروسة :

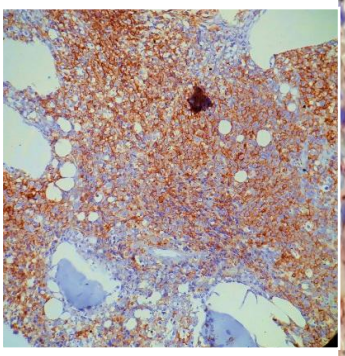
**الحالة الأولى :**

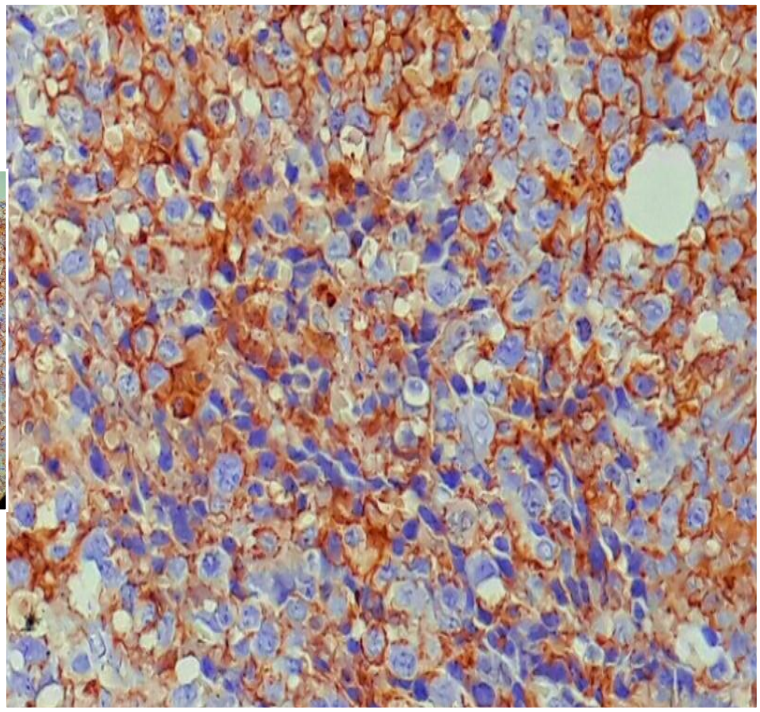
**خزعة نقي عظم تبدي امتلاء مسافتين نقويتين بتكاثر لخلايا وحيدة الشكل**

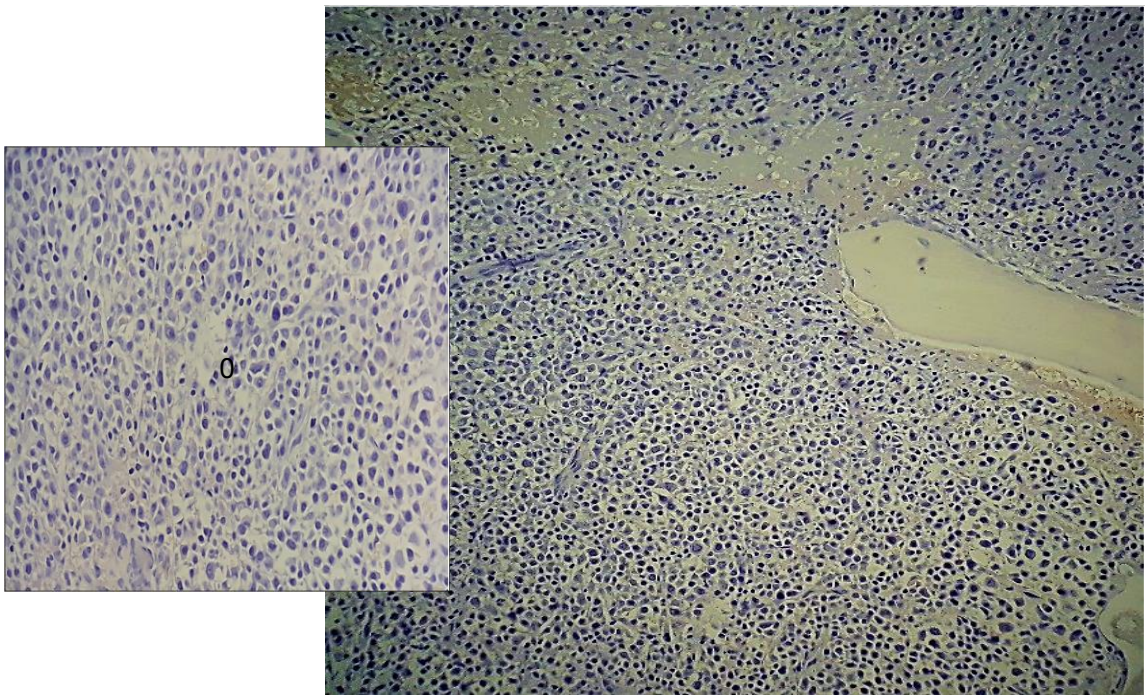




**فيما يلي التلوين CD138 يبدي إيجابية قوية على الخلايا الورمية**



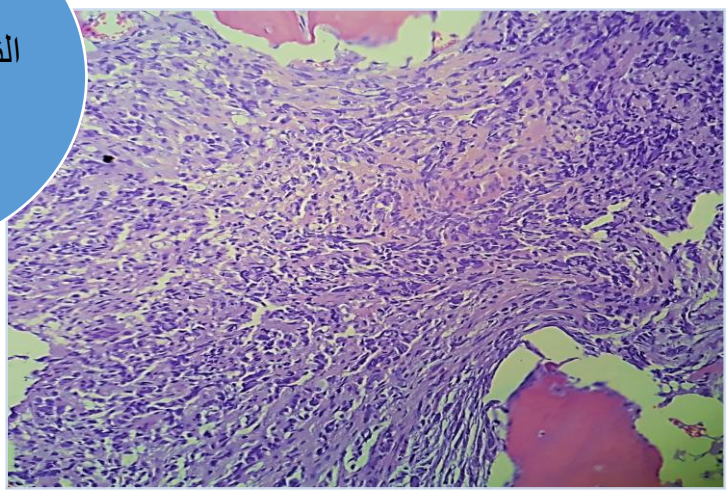


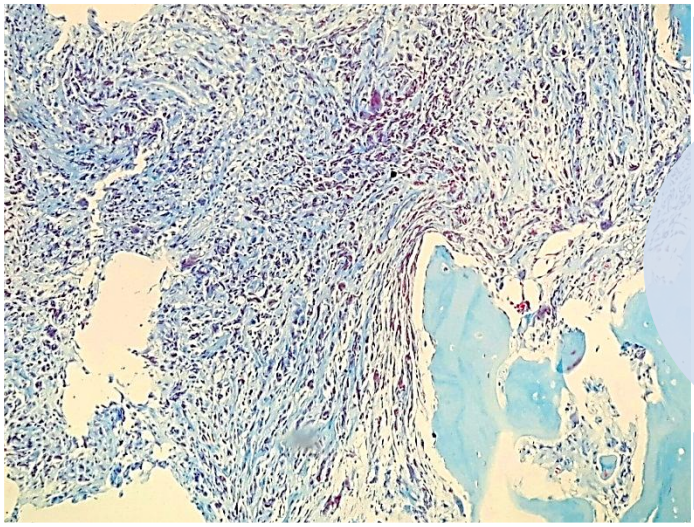


**التلوين CD56 يبدي سلبية واضحة على الخلايا المتكاثرة**

**الحالة الثانية** :

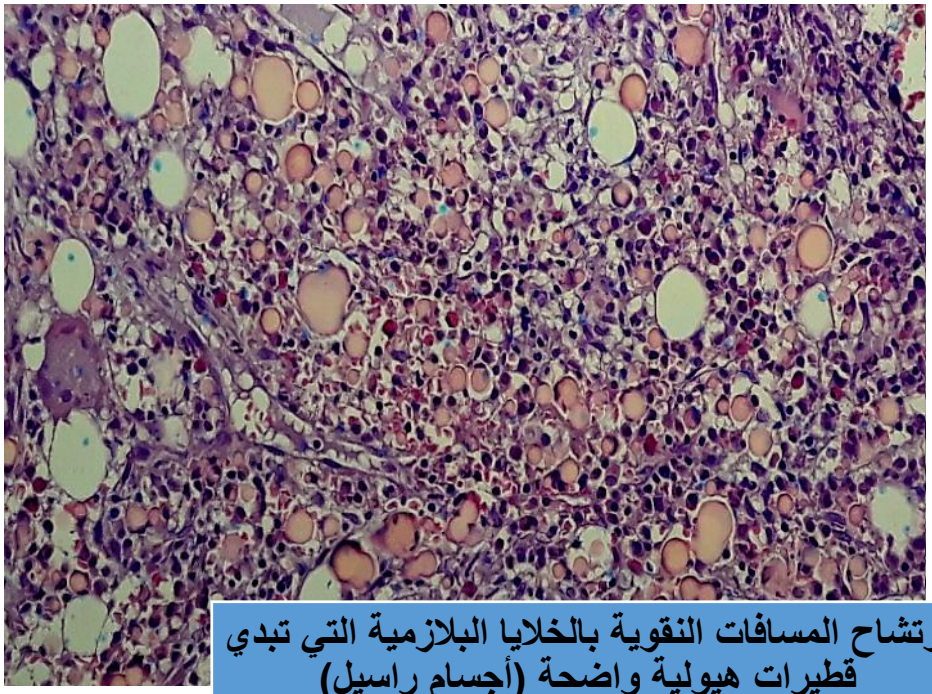
ارتشاح المسافات النقوية بخلايا وحيدة الشكل مع تليف منتشر





تلوين ماسون للحالة السابقة يبدي التليف بشكل أوضح يحصر بينه الخلايا البلازمية الورمية

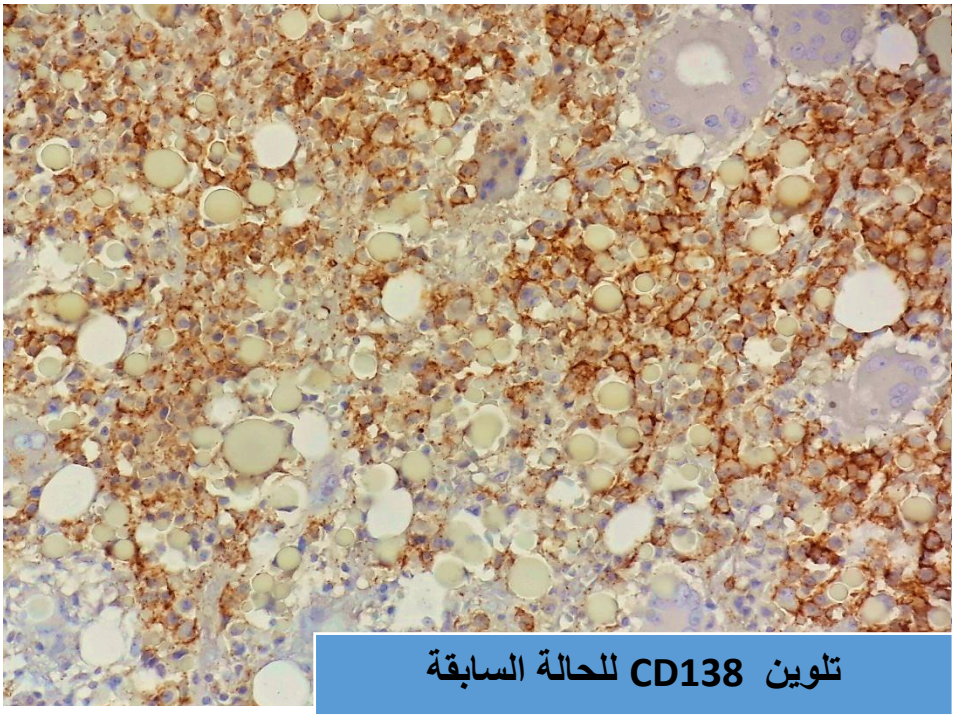
**الحالة الثالثة :**



**ارتشاح المسافات النقوية بالخلايا البلازمية التي تبدي قطيرات هيولية واضحة (أجسام راسيل)**

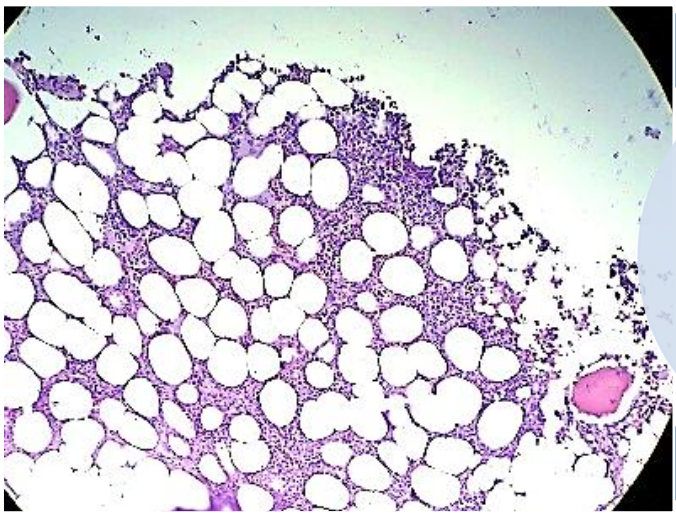


القطيرات ايجابية التلون بالتلوين الخاص PAS

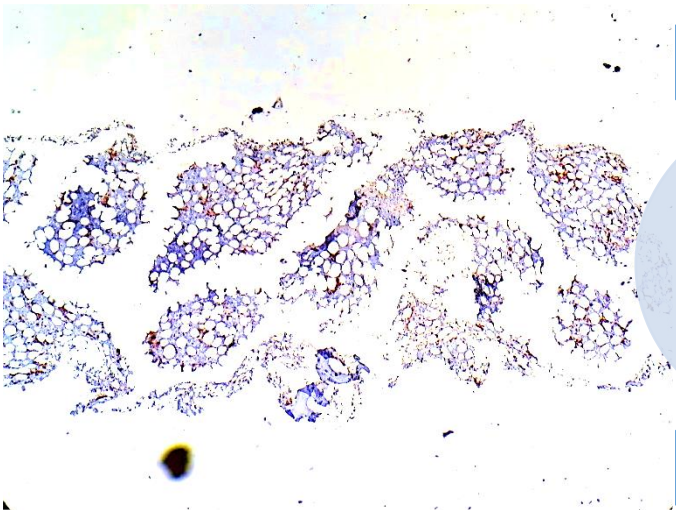


تلوين CD138 للحالة السابقة

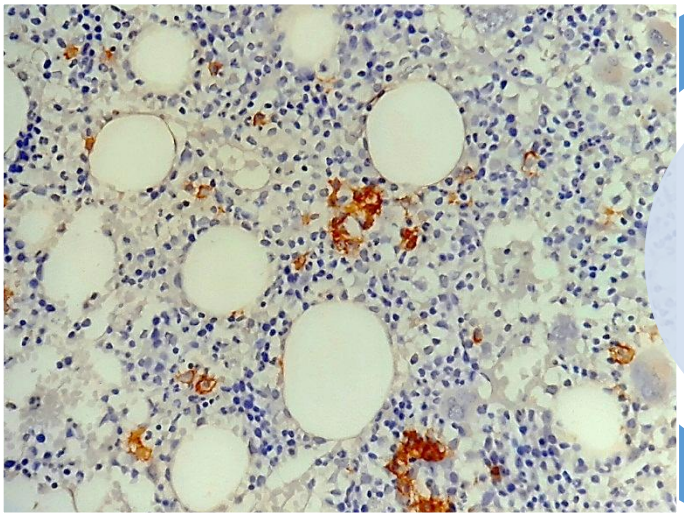
**الحالة الرابعة :**



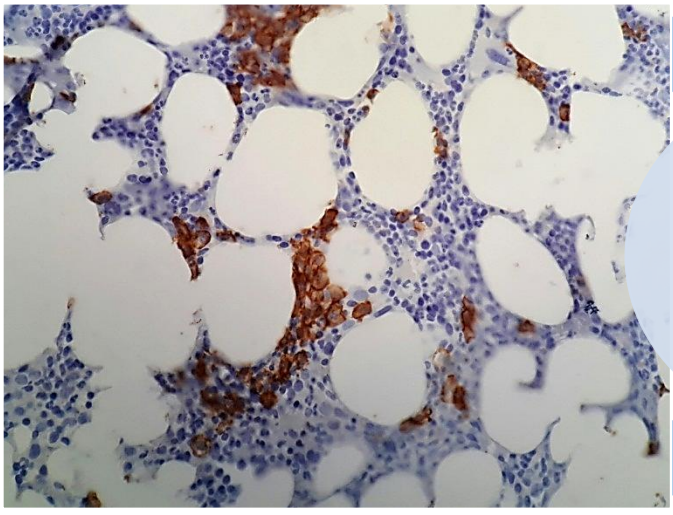
خزعة نقي عظم تبدي بنية محافظ عليها تقريبا مع خلايا بلازمية مشاهدة بشكل واضح



أجري تلوين CD138 لتقييم نسبة الخلايا البلازمية بدقة وابدى تجمع للخلايا بنسبة أقل من 20 %



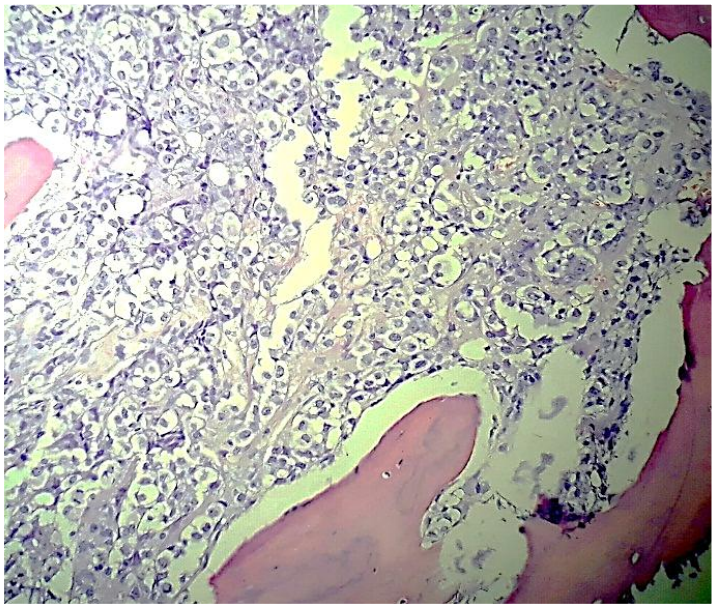
الحالة السابقة بتكبير أعلى



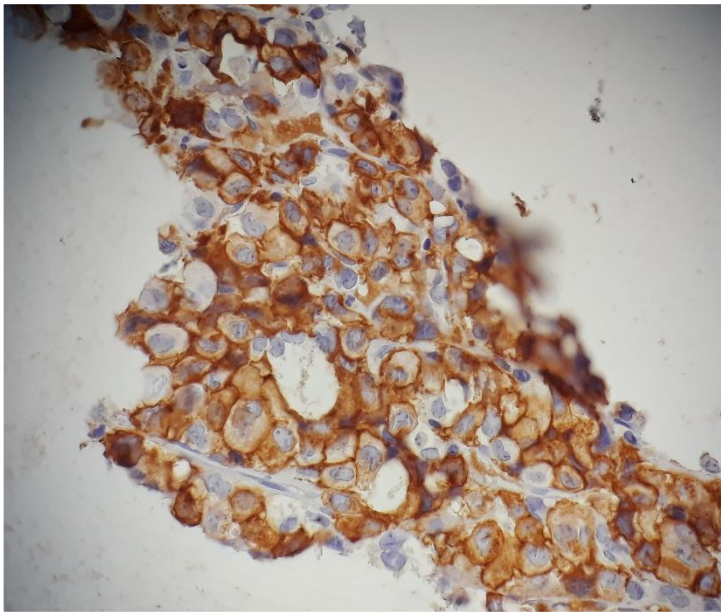
نمط توزع الخلايا البلازمية مهم كما نسبتها

**الحالة الخامسة :** ورم نقوي يبدي خلايا بلازمية عالية الدرجة مورفولوجيا

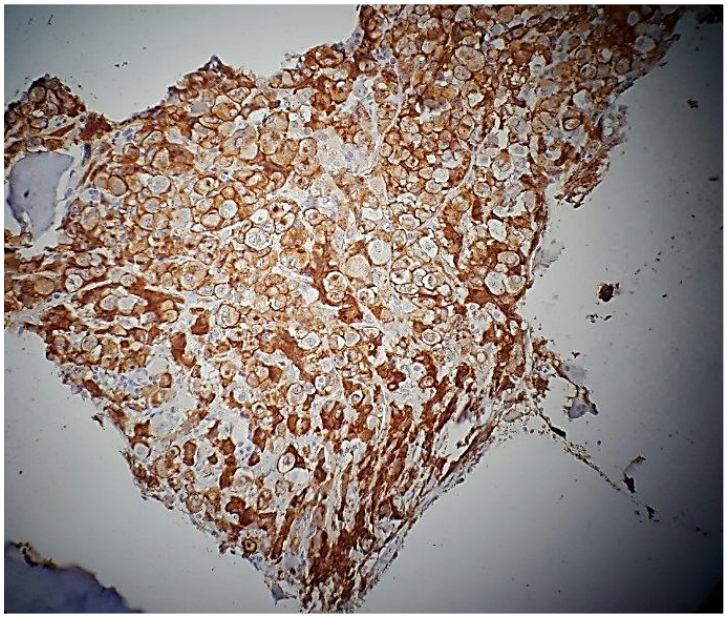
**خزعة نقي عظم تبدي ارتشاح بخلايا ذات نوى مدورة وهيولى نيرة**



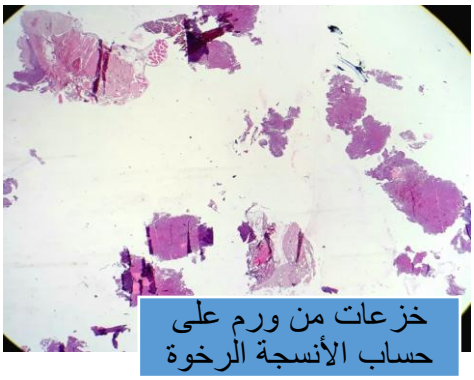
تلوين CD138إيجابي قوي



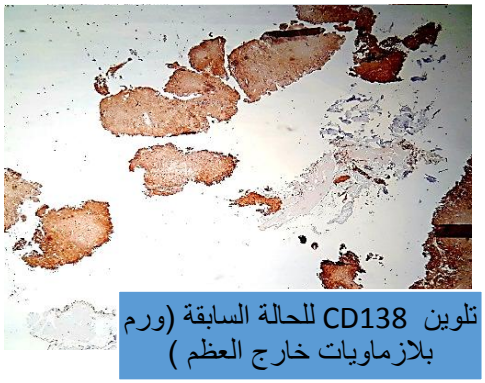
تلوين CD56 إيجابي قوي للحالة السابقة



**الحالة السادسة :**

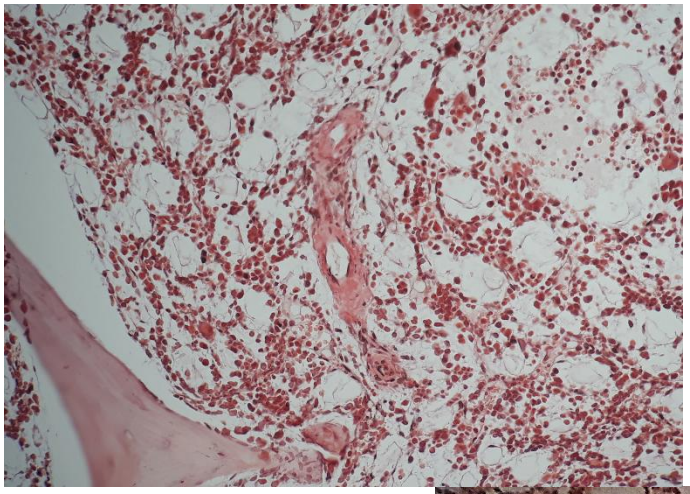


خزعات من ورم على حساب الأنسجة الرخوة

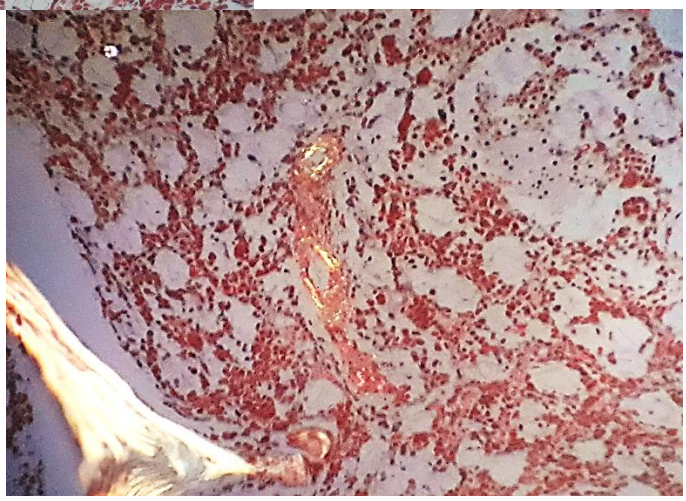


تلوين CD138 للحالة السابقة (ورم بلازماويات خارج العظم )

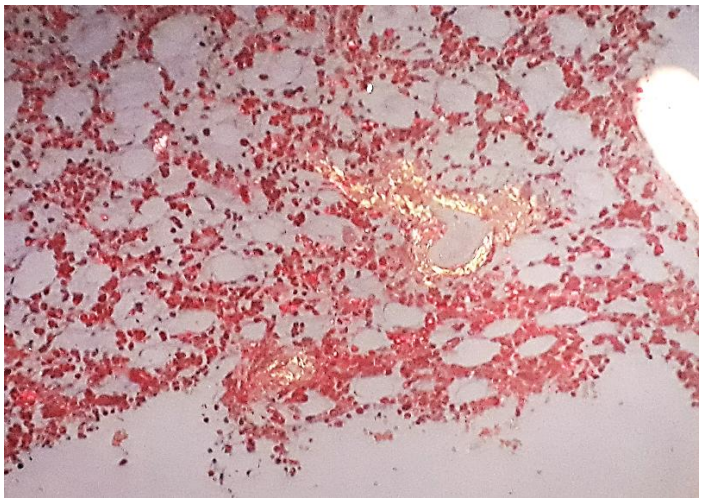
## الحالة السابعة :



خزعة نقي عظم مشخصة كورم نقوي متعدد تحوي ترسبات لمواد نشوانية ضمن جدر الأوعية أبدت تألق أخضر تفاحي للتلوين بأحمر الكونغو :



ساحة أخرى للخزعة السابقة :



## المناقشة : discussion:

في هذه الدراسة تمت دراسة إيجابية التلوين المناعي CD56 على الخلايا البلازمية ضمن عينات مأخوذة من نقي العظم ومن أنسجة رخوة عند مرضى مشخص لديهم أورام على حساب الخلايا البلازمية, كما تم دراسة إيجابيته على الخلايا البلازمية الارتكاسية ضمن العقد اللمفاوية واللوزات والسبيل الهضمي من أنسجة سليمة لم تدخل ضمن الدراسة الإحصائية و أبدى سلبية على الخلايا البلازمية الارتكاسية .

CD56 هو بروتين سكري ذو وزن جزيئي 174 إلى 185 كيلودالتون وهو معبر عنه بشكل طبيعي ضمن جميع الخلايا اللمفاوية القاتلة الطبيعية ضمن جسم الانسان وبعض الخلايا اللمفاوية التائية , وهذا التعبير غير محدود بتلك الخلايا فقط وإنما ضمن خلايا أخرى مختلفة كخلايا اللوكيميا النقوية والأورمات المغذية والورم صغير الخلايا بالرئة , وإن ظهور هذا المستضد ضمن هذا الطيف الواسع من الخلايا يبرهن على وجود دور تطوري أساسي ومهم يقوم به .

CD56 هو مستضد مماثل لجزيء الالتصاق للخلية العصبية وهذا الجزيء ثبت تدخله في الهجرة الخلوية وتطور الأجنة والالتصاق الخلوي , ومن المقنع القول بأن التعبير عن CD56 ضمن خلايا الورم النقوي له أهمية كبيرة في الإمراضية وسير هذا الورم .

هذا الدور الكامن ل CD56 يمكن اعتباره مهما لأنه لم يوجد حتى الان اثبات على أن الخلية البلازمية ايجابية CD56 لديها فعالية عمل ووظيفة الخلية القاتلة الطبيعية , ومما يزيد من أهميته إمكان إثبات سلبيته بالخلية البلازمية الطبيعية غير الورمية ضمن دراستنا ودراسات أخرى عالمية .

يختلف توزع أورام الخلية البلازمية بحسب العمر حيث لاحظنا وجود 3 حالات فقط بالمجال بين 20 و 40 سنة وتوزعت غالبية الحالات ضمن المجال 40 حتى 80 سنة مع وجود حالة واحدة ضمن دراستنا بعمر أكبر من 80 سنة .

تختلف إيجابية التلوين المناعي CD56 ضمن حالات تكاثر الخلايا البلازمية باختلاف عدة عوامل :

- **نمط التكاثر** : وهو العامل الأهم حيث يبدي هذا التلوين سلبية بحالات ورم البلازماويات خارج وداخل العظم المعزولة وسلبية بحالة فرط البلازماويات داخل النقي وإيجابية بنسبة محددة ضمن حالات الورم النقوي ضمن العظم .
- **الجنس** : لم نستطع الوصول إلى علاقة إحصائية مهمة بين سلبية وإيجابية التلوين وجنس المريض.
- **العمر** : لم يلاحظ وجود علاقة إحصائية مهمة بيت العمر والتلوين المناعي خاصة أن أغلبية حالات ورم الخلايا البلازمية توزعت ضمن فئة عمرية محددة .

حيث أظهرت دراستنا أن :

نسبة إيجابية ال CD56 بحالات الورم النقوي بدراستنا 51% وأما عن نسبة الإيجابية لمجمل العينة فهو 40 % .

## الاستنتاجات : conclusions

- ✓ التلوين المناعي CD56 وبشكل مماثل للدراسات الحديثة سلبي في الخلايا البلازمية اللاورمية في دراستنا وفي حالات ورم البلازماويات خارج وداخل العظم المعزولة وفرط البلازماويات ضمن النقي , مما يشير إلى أهمية هذا التلوين التشخيصية إضافة إلى قيمته الإنذارية المذكورة سابقاً ضمن دراسات متعددة , مع ملاحظة إيجابية قوية بشكل خاص على حالات الورم النقوي التي احتوت خلايا بلازمية عالية الدرجة مورفولوجياً ذات نسبة هيولية نووية عالية بما يتوافق مع الدراسات الأخرى .

- ✓ نسبة إيجابية التلوين CD56 في حالات الورم النقوي في دراستنا تقارب نسبة إيجابيته في الدراسات الحديثة, لكنها أقل بشكل عام من نتائج مجمل الدراسات المشابهة .

- ✓ وبائية وانتشار الورم النقوي ضمن دراستنا تماثل تقارير منظمة الصحة العالمية من حيث التوزع ضمن الفئة العمرية بين 50 و70 عام, وأما من حيث الجنس كان معدل إصابة الإناث أكثر من معدل إصابة الذكور في دراستنا وهو عكس المذكور في إحصائيات منظمة الصحة العالمية حيث أن نسبة إصابة الذكور أكثر من الإناث بنسبة (1:1.4).

- ✓ العمر الوسطي للإصابة في دراستنا حوالي 56 سنة وهو أقل من العمر الوسطي ضمن احصائيات منظمة الصحة العالمية 70 سنة .

- ✓ لا يوجد أهمية احصائية لايجابية التلوين CD56 ضمن حالات الورم النقوي في دراستنا بين الذكور والاناث .

- ✓ لم نتمكن من إيجاد علاقة إحصائية مهمة بين إيجابية وسلبية CD56 وبين عمر المريض, فأكثر الحالات توزعت ضمن مجموعة عمرية واحدة .

- ✓ حالات الورم النقوي السلبي لكل من كابا ولامدا أي التي تدعى حالات الورم النقوي غير المفرز كانت نسبتها 25% وهي أعلى بكثير من نسبته بإحصائيات منظمة الصحة العالمية 3% وقد نفسر ذلك بانخفاض حساسية الملونات المستخدمة .

## التوصيات والمقترحات : recommendations and suggestions

➢ توصيات متعلقة بدراستنا :

- وفقا لاستنتاجات دراستنا ينصح باجراء تلوبني CD138 و CD56 بشكل روتيني على جميع الخزعات التي نشك فيها بوجود تكاثر على حساب الخلايا البلازمية وحالات الورم النقوي وذلك بهدف :
  - ❖ تأكيد التشخيص .
  - ❖ تقييم الانذار في حالة الورم النقوي .

- إجراء تلويني كابا ولامدا على الخزعات المجمدة التي يشك فيها بتكاثر على حساب الخلايا البلازمية ذلك نظرا لحساسية هذه الأضداد و التقليل قدر الإمكان من حالات السلبية الكاذبة لكل منهما .

➢ توصيات عامة :

- إجراء دراسة مماثلة على عينات أكبر تشمل مرضى أكثر ومتابعتهم سريريا ضمن دراسات تقدمية مع تحديد النسبة الدقيقة للخلايا البلازمية وكيفية توزعها ضمن نقي العظم في جميع عينات النقي الواردة و المقارنة دوما مع نتائج الرحلان و المعطيات السريرية .

- المتابعة السريرية لمرضى الورم النقوي المتعدد وأورام الخلية البلازمية الأخرى بعد دراسته عيناتها نسيجيا ومناعيا ثم متابعتهم وتقييم انذار المرض لديهم على المدى الطويل في حال سلبية أو إيجابية CD56 ضمن دراسات تقدمية.

- الدراسة الجينية لجميع مرضى الداء النقوي ومقارنة نتائجهم مع انذار المرض لديهم, وذلك في سبيل تطوير معالجات هدفية للمرضى .

- القيام بدراسات التحليل البعدي Meta analysis لجمع البيانات من أكثر من دراسة مختلفة حول إنذارية CD56 بالورم النقوي للوصول للاستنتاج الدقيق حول انذاريته بهدف تحسين البقيا ونوعية حياة المريض .

## ملخص :

**الهدف** : دراسة اضطرابات وأورام الخلية البلازمية المشخصة في مشفى الأسد الجامعي ودراسة نسبة إيجابية التلوين المناعيCD56 على الخلايا البلازمية المتكاثرة

**المواد والطرق** : تم دراسة المقاطع النسيجية لأورام الخلية البلازمية ل 90 حالة ضمن مشفى الأسد الجامعي بدمشق ضمن عامي 2015 و 2016 وتقييم إيجابية وسلبية التلوين المناعي CD56 ضمنها .

**النتائج** : من أصل 90 حالة موجودة بدراستنا 62 % من المرضى كانو من الإناث وتراوحت أعمار المصابين بين 21 و 85 عاما .

العمر الوسطي للإصابة كان 58.686 سنة .

التلوين المناعي CD56 أبدى سلبية على جميع حالات ورم البلازماويات خارج وداخل العظم المعزولة وحالات فرط البلازماويات ضمن النقي ضمن دراستنا .

كما أنه أبدى سلبية على الخلايا البلازمية الطبيعية ضمن أنسجة طبيعية مثل الكولون وعقدة لمفاوية وهذه العينات لم تدخل ضمن دراستنا الاحصائية .

51% من مرضى الورم النقوي أبدو إيجابية للتلوين المناعي CD56على الخلايا البلازمية المتكاثرة ,ولوحظ أن هذه النسبة أقل من مثيلتها في دراسات أخرى حديثة وقديمة .

علما أن هذه النسبة هي 40 % من كافة مرضى اضطرابات الخلايا البلازمية ضمن الدراسة .

**الاستنتاجات** :الخلايا البلازمية السليمة سلبية ال CD56 كما هو الحال في الخلايا البلازمية ضمن ورم البلازماويات خارج وداخل العظم المعزولة .

أما الخلايا البلازمية في الورم النقوي إيجابية له بنسبة 51% وتلك النسبة أقل من المشاهدة بدراسات أخرى .

علما أن هذه الدراسة هي الأولى من نوعها ضمن المشافي التابعة لجامعة دمشق .

# REFERENCES المراجع


1. Kyle RA (2000) Multiple myeloma: an odyssey of discovery. Br J Haematol 111:1035–1044 (History of Multiple Myeloma , Robert A ,Kyle and David P Steensma 2011 )

2. Solly S (1844) Remarks on the pathology of mollities ossium with cases. Med Chir Trans 27:435–461 (History of Multiple Myeloma , Robert A ,Kyle and David P Steensma 2011 )

3. Bence Jones H (1845) On the state in which the uric acid exists in the urine. R. Kinder, London (History of Multiple Myeloma , Robert A ,Kyle and David P Steensma 2011 )

4 . Kyle RA (2001) Henry Bence Jones — physician,chemist, scientist and biographer: a man for all seasons. Br J Haematol 115:13–18 (History of Multiple Myeloma , Robert A ,Kyle and David P Steensma 2011 )

5. Hoorweg K, Cupedo T. Development of human lymph nodes and Peyer's patches. Semin Immunol 2008;20:164–170. .( Histology For Pathologists , fourth edition Stacey E. Mills, MD 2012)

6. McKenna RW, Washington LT, Aquino DB, et al. Immunophenotypic analysis of hematogones (B-lymphocyte precursors)in 662 consecutive bone marrow specimens by 4-color FLOW cytometry. Blood 2001;98:2498–2507.

7. Rywlin AM, Ortega RS, Dominguez CJ. Lymphoid nodules of bone marrow: normal and abnormal. Blood 1974;43:389–400. .( Histology For Pathologists , fourth edition Stacey E. Mills, MD 2012)

8. Kremer M, Quintanilla-Martinez L, Nahrig J, et al. Immunohistochemistry in bone marrow pathology: A useful adjunct for morphologic diagnosis. Virchows Arch 2005;447:920–937. .( Histology For Pathologists , fourth edition Stacey E. Mills, MD 2012)

9. Hall JG. The functional anatomy of lymph nodes. In: Stansfeld AG, ed. Lymph Node Biopsy Interpretation. Edingburgh: Churchill Livingstone; 1985:1–25. .( Histology For Pathologists , fourth edition Stacey E. Mills, MD 2012)

10. Kass L, Kapadia IH. Perivascular plasmacytosis: A lightmicroscopic and immunohistochemical study of 93 bone marrow biopsies. ActaHaematol 2001;105:57–63. .( Histology For Pathologists , fourth edition Stacey E. Mills, MD 2012)

11. Rozenszajn L, Leibovich M, Shoham D, et al. The esterase activity in megaloblasts, leukaemic and normal haemopoietic cells. Br J Haematol 1968;14:605–610.

12. (Illustrated Pathology of the Bone Marrow , Attilio Orazi , Dennis P. O'Malley , Daniel A. Arber , CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS 2006 )

13 . Glassy EF. Color Atlas of Hematology. North eld: College of American Pathologists; 1998:80–85.( Histology For Pathologists , fourth edition Stacey E. Mills, MD 2012).

14. Ioannou MG, Stathakis E, Lazaris AC,et al. Immunohistochemical evaluation of 95 bone marrow reactive plasmacytoses.Pathol Oncol Res 2009;15:25–9. .(Blood and Bone Marrow Pathology , Anna Porwit, Jeffrey McCullough , Wendy N. Erber 2011)

15. Blood and Bone Marrow Pathology , Anna Porwit, Jeffrey McCullough , Wendy N. Erber 2011, second edition .

16. Foucar, K. (2001). Bone Marrow Pathology, 2nd edn. Chicago, IL:ASCP Press. .(Blood and Bone Marrow Pathology , Anna Porwit, Jeffrey McCullough , Wendy N. Erber 2011)

17. Gavarotti, P., Boccadoro, M., Redoglia, V., Golzio, F., & Pileri, A.(1985). Reactive plasmacytosis: case report and review of the literature.

18. Kass, L. & Kapadia, I. H. (2001). Perivascular plasmacytosis: a lightmicroscopic and immunohistochemical study of 93 bone marrow biopsies. Acta Haematologica, 105, 57–63. .(Blood and Bone Marrow Pathology , Anna Porwit, Jeffrey McCullough , Wendy N. Erber 2011)

19. Poje, E. J., Soori, G. S., &Weisenburger, D. D. (1992). Systemic polyclonal B-immunoblastic proliferation with marked peripheral Blood and bone marrow plasmacytosis .American Journalof Clinical Pathology, 98, 222–6.

20. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Plasma Cell Neoplasms Based on AJCC/UICC TNM, 7th EditionProtocol web posting date: January 2015.

21. McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, Grogan TM, Harris NL, Coupland RW. Plasma cell neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC: Lyon,France; 2008:200-213

.

22.Anon 2003 criteria for the classifications of monoclonal gammopathies , multiple myeloma and other related disorders . a report for the international myeloma group . Br ,J , Haernalol 121;749-757.

23. Fletcher, C. D. M., Unni, K. K., & Mertens, F., eds. (2002). World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press.

24 . Jaffe, E. S., Harris, N. L., Stein, H., & Vardiman, J. W., eds. (2001). WorldHealth Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. . (Illustrated Pathology of the Bone Marrow , Attilio Orazi , Dennis P. O'Malley , Daniel A. Arber , CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS 2006 )

25. International Myeloma Working Group. Criteria for the Lyon: IARC Press. 25. classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br JHaematol. 2003;121(5):749-757.

26. . Fonseca R, Monge J. Myeloma: classification and risk assessment. Semin Oncol. 2013;40(5):554-566

27. Chesi M, Bergsagel PL. Molecular pathogenesis of multiple myeloma: basic and clinical updates. IntJ Hematol. 2013;97(3):313-323.

28. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer.1975;36(3):842 854.

29. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. J ClinOncol. 2005;23(15):3412-3420.

30. Chee CE, Lacy MQ, Dogan A, Zeldenrust SR, Gertz MA. Pitfalls in the diagnosis of primary amyloidosis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk.2010;10(3):177-180.

31. Howie AJ, Brewer DB, Howell D, Jones AP. Physical basis of colors seen in Congo red-stained amyloid in polarized light. Lab Invest. 2008;88(3):232-242.

32. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR 3rd, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. Blood. 2009;114(24):4957-4959.

33. Vrana JA, Theis JD, Dasari S, et al. Clinical diagnosis and typing of systemic amyloidosis in subcutaneous fat aspirates by mass spectrometry-based proteomics. Haematologica.2014;99(7):1239-1247.

34. Chu, P. G., Arber, D. A., & Weiss, L. M. (2003). Expression of T/NK cell and plasma cell antigens in non-hematopoietic epithelioid neoplasms: an immunohistochemical study of 447 cases. American Journal of Clinical Pathology, 120, 64–70.

35. Drach, J., Kaufmann, H., Urbauer, E., Schreiber, S., Ackermann, J.,&Huber, H. (2000). The biology of multiple myeloma. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 126, 441–7

36. O'Connell, F. P., Pinkus, J. L., & Pinkus, G. S. (2004). CD138 (syndecan-1), a plasma cell marker immunohistochemical profile in hematopoietic and nonhematopoietic neoplasms. American Journal of Clinical Pathology, 121, 254–63.

37. Chng WJ, Kumar S, Vanwier S, et al. Molecular dissection of hyperdiploid multiple myeloma by gene expression profiling. Cancer Res. 2007;67(7):2982-2989.

38. Decaux O, Lode L, Magrangeas F, et al. Prediction of survival in multiple myeloma based on gene expression profiles reveals cell cycle and chromosomal instability signatures in high-risk patients and hyperdiploid signatures in low-risk patients: a study of the Intergroupe Francophone du Myelome. JClin Oncol. 2008;26(29):4798-4805.

39 . Olga Pozdnyakova, Elizabeth A. Morgan ,et, al. Patterns of expression of CD56 and CD117 on neoplastic plasma cells and association with genetically distinct subtypes of plasma cell myeloma , October 2012; 53(10): 1905–1910

40. Schwartz, T. H., Rhiew, R., Isaacson, S. R., Orazi, A., & Bruce,J. N. (2001). Association between intracranial plasmacytoma and multiple myeloma: clinicopathological outcome study. Neurosurgery,49, 1039–45.

41. Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, et al. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. Leukemia. 2013;27(3):711-717.

42. Kapoor P, Fonseca R, Rajkumar SV, et al. Evidence for cytogenetic and fluorescence in situ hybridization risk stratification of newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel therapie. Mayo Clin Proc. 2010;85(6):532-537.

43. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med 2011;364: 1046‑60.

44. Fonseca, R., Blood, E., Rue, M., et al. (2003). Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma.Blood, 101, 4569–75.

45. Acta Haematologica, 73, 108–10. .(Blood and Bone Marrow Pathology , Anna Porwit, Jeffrey McCullough , Wendy N. Erber 2011)

46. Lu G, Muddasani R, Orlowski RZ, Abruzzo LV, Qazilbash MH, You MJ, et al. Plasma cell enrichment enhances detection of high-risk cytogenomic abnormalities by fluorescence in situ hybridization and improves risk stratification of patients with plasma cell neoplasms. Archives of pathology &laboratory medicine 2013 May; 137(5): 625-631.

47. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. Leukemia 2009 Dec; 23(12): 2210-2221.

48 .M. Ghobrial, "Myeloma as a model for the process of metastasis implications for therapy," Blood, vol. 120, no. 1, pp. 20,30.2011.

49.Kyle, R. A. (2003). Plasma cell disorders. In Atlas of Clinical Hematology,Ed. J. O. Armitage. Philadelphia, PA: Lippincott,Williams &Wilkins, pp. 119–36

50.Swan, N., Skinner, M., & O'Hara, C. J. (2003). Bone marrow core biopsy specimens in AL (primary) amyloidosis: a morphologic and immunohistochemical study of 100 cases.American Journal of Clinical Pathology, 120, 610–16.

51.Wolf, B. C., Kumar, A., Vera, J. C., & Neiman, R. S. (1986). Bone marrow morphology and immunology in systemic amyloidosis.American Journal of Clinical Pathology, 86, 84–8.

52.McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, Grogan TM, Harris NL, Coupland RW.Plasma cell neoplasms.In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC: Lyon,France; 2008:200-213

53 .Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. CurrOpin Rheumatol 2011;23:108–113.

54 .Deshpande V, Gupta R, Sainani NI, et al Subclassification of Autoimmune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. Am J Surg Pathol 2011;35:26–35.

55. Zamboni G, Luttges J, Capelli P, et al Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. Virchows Arch 2004;

56 .Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a crosssectional study of 114 cases. Am J Surg Pathol 2010;34:1812–1819.445:552–563.

57. Vikram Deshpande , et al . Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease , Boston, MA02114, USA. 2012

58. Reyes AA, Small SJ, Akeson R (Mar 1991). "At least 27 alternatively spliced forms of the neural cell adhesion molecule mRNA are expressed during rat heart development". Molecular and Cellular Biology 11 (3): 1654–61. PMC 369464..

59. Suzuki M, Angata K, Nakayama J, Fukuda M (Dec 2003). "Polysialic acid and mucin type o-glycans on the neural cell adhesion molecule differentially regulate myoblast fusion". The Journal of Biological Chemistry 278 (49): 49459–68.

60 . Becker CG, Artola A, Gerardy-Schahn R, Becker T, Welzl H, Schachner M (Jul 1996). "The polysialic acid modification of the neural cell adhesion molecule is involved in spatial learning and hippocampal long-term potentiation". Journal of Neuroscience Research 45 (2): 143–52.

61 . Rawstron, A., Barrans, S., Blythe, D., Davies, F., English, A., Pratt, G., Child, A., Morgan, G. & Jack, A. (1999) Distribution of myeloma plasma cells in peripheral blood and bone marrow correlates with CD56 expression. British Journal of Haematology, 104, 138 – 143

62 . Van Camp, B., Durie, B.G., Spier, C., De Waele, M., Van Riet, I., Vela, E., Frutiger, Y., Richter, L. & Grogan, T.M. (1990) Plasma cells in multiple myeloma express a natural killer cell-associated antigen: Cd56 (NKH-1; Leu-19). Blood, 76, 377 – 382

63 . Mathew, P., Ahmann, G.J., Witzig, T.E., Roche, P.C., Kyle, R.A. & Greipp, P.R. (1995) Clinicopathological correlates of CD56 expression in multiple myeloma: a unique entity? British Journal of Haematology, 90, 459 – 461

64 . Harada, H., Kawano, M.M., Huang, N., Harada, Y., Iwato, K., Tanabe, O., Tanaka, H., Sakai, A., Asaoku, H. & Kuramoto, A. (1993) Phenotypic difference of normal plasma cells from mature myeloma cells. Blood, 81, 2658 – 2663.

65 . Greipp, P.R., Leong, T., Bennet, J.M., Gaillard, J.P., Klein, B., Stewart, J.A., Oken, M.M., Kay, N.E., Van Ness, B. & Kyle, R.A. (1998) Plasmablastic morphology – an independent prognostic factor with clinical and laboratory correlates: eastern cooperative oncology group (ECOG) myeloma trial E9486 report by the ECOG myeloma laboratory group. Blood, 91, 2501 – 2507.

66. The absence of CD56 on malignant plasma cells in the cerebrospinal fluid is the hallmark of multiple myeloma involving central nervous system , Hong Chang1, Eric S Bartlett,Bruce Patterson, Chris I Chen4 and Qi Long Yi M 2003

67. CD56 targeted chimeric antigen receptors for immunotherapy of multiple myeloma, Reuben Benjamin, Maud Condomines 158/1538-7445.AM2012-3499 Published April 2012

68. Lorvotuzumab mertansine: antibody-drug-conjugate for CD56+ multiple myeloma. Berdeja JG 1 [01 Jan 2014, 19:163-170] 2013

69. Monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma: current status and future perspectives S Lonial, B Durie, A Palumbo and J San-Miguel October 2015

70. The Assessment of CD56 and CD117 Expressions at the Time of the Diagnosis in Multiple Myeloma Patients , Funda Ceran, Mesude Falay, Mahallesi Talatpasa Bulvari No: 5 06100 Altindag, Ankara, TURKEY.

## Abstract :

Aim :

Pathological study for the plasma cell neoplasms diagnosed at Al-Assad Universiti Hospital and suptype it to multiple myeloma , Plasmacytoma, plasmacytosis then investigate positivity or negativity of CD56 on the tumor cells.

Methods:

90 biopsies of plasma cell neoplasms from bone marrow or soft tissues sent to pathology department in the hospital between 2015 and 2016 , and immunohistochemistry for CD56 .

Results :

Of 90 cases , 62% were females , the ages of the patients range between 21 and 85 years old.

Average age for our patients was 58.686 .

12%, 78%,1%, 9% of cases were diagnosed as plasmacytosis, multiple myeloma , osseous Plasmacytoma ,and extra osseous Plasmacytoma respectively .

All the cases of Plasmacytoma And plasmacytosis were negative for CD56 .

51% of the cases of multiple myeloma were positive for CD56 , Overall positivity (51%) is significantly lower when compared to recently published data from some other studies . knowing that this percentage is 40 % from the total patients in our study.

Conclusion: CD56 is negative in reactive and normal plasma cell and cases of Plasmacytoma , the positivity in MM cases in our study is lower than studies in other countries .

CD56 is a prognostic factor in MM and is positive in neoplastic plasma cell .

**Syrian Arab Republic**

**Damascus University**

**Faculty Of Medicine**

**Department of Pathology**

# Pathological Study of Plasma Cell Neoplasms Diagnosed in Al-Assad University Hospital and Evaluation of the Positivity of the Prognostic Factor CD56

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master Degree in Pathology

Supervisor

**Prof .Dr. Lina Haffar**

**Professor of Pathology**

**Damascus University**

Chair

**Dr. Ayman Samoun**

**Lecturer of Pathology**

**Damascus University**

By :

**Dr. Dima Riad Krayem**

2017