مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (36) العدد (5) 2014
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (36) No. (5) 2014

الداء النشواني والجلد

الدكتورة فوز حسن*

(تاريخ الإيداع 23 / 9 / 2014. قُبِل للنشر في 26 / 10 /2014)

□ملخّص □

يصنف الداء النشواني الجهازي إلى بدئي، ثانوي، وعائلي. ويكون الداء النشواني الجهازي البدئي AL، إما بدئياً، أو مرافقاً للورم النقوي العديد. وتتألف فيه المادة النشوانية من أضداد مناعية خفيفة السلسلة Light–chain. [1,2] وحسب ترسب هذه المادة على أنسجة الجسم تحدث الأذية الوظيفية، وأكثر الأجهزة إصابةً الكلية، القلب، الأعصاب المحيطية، الجهاز العصبي اللاإرادي والرئة.[3]

إن التظاهرات الجلدية موجودة في الداء النشواني الجهازي البدئي، ويعتقد ان المادة النشوانية تترسب على الجلد حتى في غياب العلامات الجلدية، وهي غالباً متعلقة بالنزوف الجلدية وهي حبرية، أو كدمية، التي تنتج عن المادة النشوانية في جدران الأوعية الجلدية، أما باقي العلامات الجلدية فهي قليلة الشيوع، وهنا تكمن أهمية تسجيل حالتين نقدمهما في هذه الدراسة المصغرة عن العلامات الجلدية في الداء النشواني الجهازي البدئي AL.[4,5]

الكلمات مفتاحية: الداء النشواني الجهازي البدئي– الجلد

* أستاذ مساعد – كلية الطب– جامعة تشرين–اللاذقية–سورية.

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (36) العدد (5) 2014
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (36) No. (5) 2014

Primary Systemic Amyloidosis & Skin

Dr. Fouz Hassan*

(Received 23 / 9 / 2014. Accepted 26 / 10 / 2014)

□ Abstract □

Systemic Amyloidosis is classified into primary, secondary and familial. Primary systemic amyloidosis (AL-Amyloidosis) may be idiopathic or myeloma-associated. It is the amyloidosis composed of immunoglobulin light chains. It involves kidney, heart, liver, peripheral nerves, autonomic nervous system and sometimes lungs. Skin involvement may be seen in AL Amyloidosis. Cutaneous manifestation depends upon the site of amyloid deposition. Skin involves other than those related to intracutaneous haemorrhage manifesting in the form of petechiae, purpura and ecchymoses due to infiltration of blood vessel walls by amyloid deposits that is not very common. Here we are presenting two cases of AL amyloidosis with atypical skin involvement.

Keywords: Primary Systemic Amyloidosis; Skin

* **Assistant professor; Faculty of Medicine, University of Tishreen, Lattakia, Syria.**

مقدمة:

تطلق تسمية الداء النشواني على التظاهرات والأذيات الناجمة عن ترسب بروتينات غير ذوّابة (المادة النشوانية) على مستوى أنسجة أجهزة الجسم لدرجة تراكمية ستؤدي إلى تأذي في وظائفها.

يمكن أن يكون هذا الترسب موضعاً على الجلد فيسمى الداء النشواني الجلدي، وهو لا يحمل إنذاراً سيئاً لكن يسبب بعض العلامات الجلدية المميزة وهي ليست موضوع عرضنا هذا وتحدث بسبب ترسب مواد نشوانية أو بروتينات شبيهة بالمادة النشوانية بآلية مجهولة على مستوى الأدمة (الحزاز النشواني، الداء النشواني الجلدي البقعي،..).[5,6]

الداء النشواني الجهازي:

الداء النشواني الجهازي: يقسم إلى ثلاثة أنواع أساسية:[5,6]

- الداء النشواني الجهازي البدئي Primary Systemic Amyloidosis:

يحدث الخلل الاستقلابي على مستوى نقي العظم بشكل بدئي حيث يترافق مع اعتلال للخلايا البلازمية، وأحياناً يكون مرافقاً للورم النقوي العديد، ويطلق عليه عادة تسمية AL للدلالة على بروتين المادة النشوانية الناتجة عن الأضداد خفيفة السلسلة Light– chain التي تنتجها الخلايا البلازمية المعتلة.

- الداء النشواني الجهازي الثانوي Secondary Systemic Amyloidosis:

وهو يحدث كاختلاط لبعض الأمراض الالتهابية المزمنة، مثل الداء الرثياني، التهاب العظم والنقي، الجذام ...الخ. ويسمى أيضاً بالداء النشواني AA وهو الشكل الأكثر شيوعاً.

- الداء النشواني العائلي Familial (Hereditary) amyloidosi:

وهو شكل نادر، يبدو أنه مرتبط بطفرة على الصبغي 5، غالباً ما يصيب الكلية.

موضوع دراستنا اليوم هو التظاهرات الجلدية غير النموذجية لدى مرضى الداء النشواني الجهازي البدئي.

يعتبر الداء النشواني ذو السلسلة الخفيفة Light- chain (AL) الشكل الجهازي الأكثر شيوعاً بين كل أنماط الأدواء النشوانية، وهو يترافق مع اعتلال مستبطن بالخلايا البلازمية على مستوى نقي العظم. يصعب في كثير من الأحيان تشخيص المرض بسبب تنوع أعراضه وغموضها.[2,3,5]

وهو إما أن يكون مترافقاً مع اعتلال للخلايا البلازمية على مستوى نقي العظم بشكل بدئي، أو مرافقاً للورم النقوي العديد Multiple Myeloma.

ويطلق عليه تسمية AL وتدل A للداء النشواني Amyloidosis، و L للسلاسل الخفيفة Light– chain المميزة للأضداد المنتجة من قبل الخلايا البلاسمية المصابة. إذاً AL تصف البروتين ذا السلاسل الخفيفة لكنها

لا تصف بالضرورة النمط الظاهري، وينتج عنه ترسباً لهذه البروتينات غير الذوابة، أو أشدافاً منها على مختلف أنسجة الجسم بما فيها العضلات الملساء، المخططة، الأنسجة الضامة في جدران الأوعية الدموية والأعصاب المحيطية.

سريرياً: يصاب كلا الجنسين، وغالباً ما تبدأ الإصابة مع بدء العقد السادس للحياة، وعلى الرغم من تحسن العلاج إلا أنه لا يزال يحمل إنذاراً سيئاً على الحياة، أكثر أجهزة الجسم إصابةً هي الكلية، القلب،

والجهاز الحركي والعصبي، ويكون الجلد هدفاً أيضاً للمرض بنسبة أقل، حيث تحدث الإصابة الجلدية في 30-40% من الحالات.

إن نمط AL من الداء النشواني نمط نادر، يحدث بنسبة 1/100000 في المملكة المتحدة، لكن تحدث الأذية المخاطية فيه بنسبة 40% من الحالات.وفي دراسة في مركز الدراسات وعلاج الداء النشواني في بوسطن 1999 كانت نسبة الآفات الجلدية لدى مرضى الداء النشواني الجهازي البدئي 28%، وكانت الآفات الجلدية مبكرة بشكل ملحوظ، وحتى كانت المظهر الأساسي للمرض في بعض الحالات.، حتى ظهور علامات القصور الوظيفي في الأجهزة الأخرى.

الداء النشواني والجلد:[3,4,5,6,7]

ترتبط الإصابة الجلدية في معظم الأحوال بترسب المادة النشوانية في الجلد وبشكل خاص على مستوى جدران الأوعية الدموية الجلدية، لذلك نجد أن معظم العلامات الجلدية الكلاسيكية وعائية أو نزفية، ويمكن لهذه العلامات الجلدية أن تفتتح المشهد السريري أحياناً، وتشمل:

-الفرفريات، النمشية، الكدمية على الجلد والمخاطيات تنتج عن النزوف ضمن الأدمة، وهي تحدث عفوياً أو تالية للرض، خاصةً على الطيات اللينة من الجلد مثل الجفنين، الإبط، السرة ومنطقة العجان.

-إن الارتشاح المباشر بالجلد بالمادة النشوانية يمكن أن يسبب ظهور عقيدات تحت الجلد ولويحات، توصف بأنها ناعمة شمعية مصفرة، ونزفية غالباً، وتظهر خاصةً في أماكن الثنايا والسطوح العاطفة والوجه والمخاطيات. وهي يمكن أن تتبع مسير أوعي دموية في الجلد، كما أن ترسب هذه المواد يمكن أن يعطي مظهراً صلابياً للجلد على الوجه والأيدي والأقدام.

-الحاصّة، أحد مظاهر الداء النشواني الجهازي على الجلد، وهي إما بقعية أو متجانسة .

-أذيات الاظافر: انحلال أظافر، وحتى تحطم الظفر الكامل سجل ضمن سياق الداء النشواني الجهازي كعلامة وحيدة على الجلد.

-تبدلات اغتذائية وعصبية على الجلد بسبب ارتشاح الأعصاب المحيطية بالمادة النشوانية مثل القرحات الرضية الكدمات الاخماج الجلدية التالية للأذية الاغتذائية.

-تبدلات لونية مثل الشحوب بسبب فقر الدم المرافق لكن يمكن أن يحدث أيضاً لدى أشخاص ذوي خضاب طبيعي، وهو يمكن أن يعزى لارتفاع بيليروبين مرافق، أي يرقان إما أن يتلو إصابة كبدية أو نزفية بسبب ارتشاح الأوعية بالمادة النشوانية.

-الآفات الهدفية سجلت أيضاً تظهر حول بقع Campell de Morgan النزفية.

أهمية البحث وأهدافه:

على الرغم من ندرة الداء النشواني الجهازي البدئي، إلا أنه من الأمراض الخطيرة وسيئة الإنذار، ويزداد تدريجياً وصف العلامات الجلدية المرافقة لهذا الداء، تكمن أهمية تسجيل مثل هذه الحالات إلى تسليط الضوء على ضرورة الأخذ بعين الاعتبار كل العلامات الجلدية مهما كانت قليلة لدى المرضى، وعدم التردد بإجراء الخزع الجلدية اللازمة لحسم التشخيص خاصةً في هذا الداء.

طرائق البحث ومواده:

تسجيل حالتين سريريتين من الداء النشواني الجهازي البدئي من مرضى الاستشفاء في مشفى الأسد الجامعي، تم وصف علامات جلدية نادرة الحدوث لدى إحداها، والأخرى تم تشخيص الداء النشواني الجهازي المرافق للورم النقوي العديد اعتباراً من الخزعة الجلدية. وتم للمريضين إجراء خزع جلدية وتحاليل مخبرية واستشارات اختصاصية أخرى.

العرض:

نقدم فيما يلي حالتين سريريتين تستحقان التسجيل بالأدب الطبي للداء النشواني الجهازي والعلامات الجلدية المسجلة لدى كلا المريضين:

الحالة الأولى:

مريض عمره 65 سنة، راجع من أجل استشارة جلدية لآفات نازّة مزمنة في الطيات الإبطية والعجانية بالقصة المرضية كان المريض قد قبل للاستشفاء من أجل قصور كلوي مزمن ضمن سياق الداء النشواني الجهازي المرفق للورم النقوي العديد مشخصاً منذ سنة قبل قبوله للاستشفاء، وطلبت الاستشارة الجلدية حيث بالفحص تبين وجود اندفاعات فقاعية نازّة حمامية ومغطاة أحيانا بقشور متعطنة تملأ الطيات الإبطية وحول الشرج والمغبنية، ويذكر المريض أن الآفات قديمة منذ عدة أشهر، وكان قد وصف له عدة معقمات ومراهم موضعية مضادة للفطور، إضافة لذلك كان المريض يشكو من ظهور اندفاعات تنبتية متثأللة على الطيّة الإليوية حديثة التشكل.

بسوابق المريض سكري منذ عدة سنوات تعالج بخافضات السكر الفموية، وتطور لديه قصور كلوي منذ عدة أشهر، أما القصة الدوائية فشملت مركبات جذر الآزول وخافض سكر و Furosemide

بالفحص العام كان هناك ارتفاع توتر شرياني، وذمة انطباعية بالساقين ،الفحص الجلدي اظهر العلامات التالية: اندفاعات نازّة متعطنة على الطيات مترافقة مع اندفاعات ثؤلولية الشكل على الطيّة الإليوية، ويلاحظ أيضاً فرفرية كدمية نوعية مع وذمة وارتخاء الجفنين وحطاطات شمعية على الجفنين، المخاطية الفموية واللسان طبيعي.

أجري للمريض مجموعة من التحاليل التي أظهرت ارتفاع بالسكر، والبولة والكرياتينين، نقص البومين ونقص خضاب شديد.

تم إجراء الخزعة الجلدية للدراسة النسيجية بعد وضع الاحتمالات التالية:

- داء هيلي هيلي.
- داء كرون.

- وسل حول الفوهات

وكانت نتيجة الخزعة أبدت الخزعتان ترسبات لمادة نشوانية شديدة في الأدمة، مع تحلم شديد في البشرة وفرط تقرن يشبه ما يشاهد بالثآليل، لكن ترسب المادة النشوانية الملحوظ أدى إلى استبعاد تشخيص الثآليل حيث لا يوجد الخلايا الملعقية المميزة لها ووضع تشخيص الداء النشواني الجلدي.

مناقشة هذه الحالة: تكمن أهمية هذه الحالة في تنوع العلامات الجلدية، وتسجيل علامات جلدية نادراً ما سجلت سابقاً في الأدب الطبي لدى هذه المجموعة المرضية، وهي التنبتات ثؤلولية الشكل، والحطاطات الشمعية على الجفنين.

الحالة الثانية:

مريضة 55 سنة، تعاني من قصور قلب أيسر مزمن، راجعت طبيب الأمراض الجلدية من اجل اندفاعات حمامية على الأطراف السفلية مترافقة مع فقاعات وقرحات مزمنة ومتكررة

وضعت على علاج بالبنسيلين الوريدي دون أي تحسن.

الحالة العامة: تعب عام، نقص شهية ونقص وزن منذ عدة أشهر.

الفحص العام: نجد زلة تنفسية، سعال، قصة احتشاء عضلة قلبية منذ عدة أسابيع، خراخر رئوية وخبب قلبي

بالفحص الجلدي نجد فقاعات متكررة على الساقين والأرداف، مع تقرحات شديدة ووذمة وحمامى وتبدلات لونية موضعة

تحاليل المريضة أبدت: سكر مرتفع، بولة مرتفعة، وكرياتينين فقر دم شديد وارتفاع سرعة التثفل ونقص ألبومين.

الاستشارة الهضمية والتنظير الهضمي أظهر وجود تقرحات قلاعية لكن دون علامات نسيجية نوعية.

بفحص الدم ظاهرة rouleux إيجابية ،إيكوغرافي ضخامة كبد وطحال.

الخزعة النسيجية أبدت وجود ترسبات لمادة نشوانية غازية للأدمة وجدران الأوعية الدموية الجلدية وكان التشخيص الداء لنشواني الجهازي.

مناقشة الحالة الثانية: تكمن أهمية هذه الحالة في أنه تم تشخيص الداء النشواني الجهازي لدى المريضة اعتباراً من الآفات الجلدية، من المؤكد أن هذه المريضة قد تعرضت للتقصير في المتابعة في البدء وتأخر في التشخيص، لكن بالأخذ بعين الاعتبار السوابق الهامة التي عانت منها من الإصابة القلبية، والكلوية، والرئوية، ثم فيما بعد إيجابية علامة rouleaux النوعية التي دعمت تشخيص الورم النقوي العديد، كل هذا كان يستدعي الاشتباه بقوة بالداء النشواني الجلدي، لكن لم يثبت التشخيص ويؤكد إلا بعد إجراء الخزعة الجلدية.

المناقشة:

تشكل الحالتان السابقتان رغم قلة العدد، نموذجاً هاماً على تنوع وغنى العلامات الجلدية في هذا المرض النادر (الداء النشواني الجهازي البدئي) الذي على ما يبدو إنه مرض يستطيع أن يأتي بألف لون وشكل، وتشكل الحالة الأولى حالة سريرية تستحق أن تسجل بالأدب الطبي لوجود علامات جلدية نوعية نادرة الحدوث وهي: الحطاطات الشمعية على الجفنين، التنبتات الثؤلولية، والإصابة المذحية على الطيات.

التحدي الكبير أيضاً وما يطرح التساؤل هو أنه في كثير من الأحيان يصعب وضع التشخيص، ويبدو أن الخزعة الجلدية والتي تعتبر إجراءً سهلاً جداً، يمكن أن تكون بديلاً هاماً عن إجراءات أكثر صعوبةً وكلفةً لوضع التشخيص، هذا إذا كان حظ المريض جيداً بظهور العلامات الجلدية بشكل مبكر، علماً أن بعض الدراسات أشارت إلى فائدة الخزعة الجلدية بكشف المادة النشوانية المترسبة حتى من جلد سليم أحياناً.

إن الداء النشواني مرض نادر، يحمل إنذاراً سيئاً. وتظاهرات المرض الجلدية متنوعة، ويمكن أن تكون العلامة الوحيدة الظاهرة لمرض مستبطن ويستعد ليهاجم المريض، لذلك تكمن أهمية المرض بالنسبة لطبيب الجلدية الممارس الذي يمكن أن يساعد في أحيان كثيرة في كشف المرض كما حدث في الحالة الثانية

يمكن أن يحمل الجلد مفاتيح التشخيص الخفية، حيث بفحوص قليلة ومناسبة يمكن أن يوضع التشخيص مبكراً مما يساعد على تحديد الإنذار مستقبلاً.

تشبه حالة المريض الأول الذي ظهرت لديه اندفاعات تنبتية ثؤلولية الشكل الحالة التي نشرها Schiera وزملاؤه[7]، حيث سجل الباحث وجود تنبتات ثؤلولية في الطيات لدى مريضه، وكان قد ذكر أن مثل هذه الآفات الثؤلولية قد سجلت مرتين فقط قبل ذلك في الأدب الطبي.

كما أن هذه الحالة أيضاً تقارن بحالة وصفت حديثاً من قبل Susheel Kumar وزملاؤه[8]، تتحدث عن وجود حطاطات شمعية على مستوى الجفنين لدى مريض مصاب بالداء النشواني الجهازي البدئي.

وقد سجل في دراسات كثيرة[9] ضرورة إجراء الخزعة الجلدية في حال الاشتباه بالداء النشواني الجهازي، خاصةً في حال وجود آفات على الجلد، وحتى في حال عدم وجودها، حيث يوجد دوماً احتمال لترسب المادة النشوانية في الجلد وتحت طيات الأظافر والمخاطية، لأنها يمكن أن تكون حاسمة للتشخيص كما حدث في الحالة الثانية.

الاستنتاجات والتوصيات:

إن الداء النشواني الجهازي AL مرض نادر، يحمل إنذاراً حياتياً سيئاً، تتنوع مظاهره السريرية ضمن متلازمات جهازية تختلف بحسب الجهاز المصاب، لكن يمكن للعلامات الجلدية أن تكون العرض الظاهر الوحيد، وأحياناً العرض الوحيد المشخص كما في الحالة الثانية، لذلك فإن طبيب الجلدية الممارس يحمل أيضاً على عاتقه مسؤولية تشخيص مثل هذه الأمراض الخطيرة والهامة، حين يأتي المرض بعلامات جلدية موجهة تحمل مفتاح التشخيص حينها لا بد من إجراء الخزعة الجلدية التي تأتي مشخصة بشكل مؤكد، ولهذا أهمية كبيرة في وضع تشخيص مبكر وتحسين الإنذار إلى حدٍّ ما، مما يدعونا إلى إعطاء العلامات الجلدية الأهمية البالغة والمسارعة بإجراء الخزعة من أجل وضع التشخيص المبكر وندعو لاستمرار توثيق مثل هذه الحالات.

المراجع:

1. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. N Engl J Med. 1997;337:898–909.
2. Rajkumar V, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatments. Mayo Clin Proc 2006; 81: 693-03.
3. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clinic Proc 2003; 78: 21-33.
4. Requena L, Requena C, Kutzner H. Manifestaciones cutáneas en pacientes con mieloma múltiple. Actas Dermatol 2002; 2: 35-50.
5. Sanchorawala V. Light-chain (AL) amyloidosis: diagnosis and treatment. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 1331-41.
6. Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc 2005; 80: 1371-82.
7. Fernandez-Flores A. Cutaneous amyloidosis: a concept review. Am J Dermatopathol. 2012;34:1–14.
8. Schreml S, Szeimies RM, Vogt T, Landthaler M, Schroeder J, Babilas P. Cutaneous amyloidoses and systemic amyloidoses with cutaneous involvement. Eur J Dermatol. 2010;20:152–60.
9. Schiera A et al, Perianal condyloma-like lesions in multiple myeloma associated amyloidosis; Eur J Dermatol. 2004 May-Jun;14(3):193-5.
10. Susheel Kumar et al, Skin Involvement in Primary Systemic Amyloidosis, Mediterr J Hematol Infect Dis. 2013; 5(1).
11. Chun-Yu Huang Skin Biopsy Gives the Potential Benefit in the Diagnosis of Systemic Amyloidosis Associated With Cardiac Involvement, *Arch Dermatol*. 1998;134(5):643-645.