

تقييم مرض ابيضاض الدم اللماوي المزمن التظاهرات السريرية ، الموجودات المخبرية ، المضاعفات والمعالجة خبرة مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية

الدكتور ميخائيل جرجس *

الدكتور رياض جالق *

فاطمة فران **

(قبل للنشر في 2004/1/29)

□ الملخص □

- شملت هذه الدراسة الإحصائية (30) مريضاً مصاباً بابيضاض الدم اللماوي المزمن راجعوا مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية بين عامي 1999-2002. كانت نتائج البحث كالتالي :
- (76%) من المرضى كانوا من الذكور ، نسبة إصابة الذكور إلى الإناث 3:1، (83%) من المرضى كانوا بأعمار فوق (50 سنة) ، وتراوحت الأعمار ما بين (38-75) سنة حيث بلغ العمر الوسطي للمرضى عند وضع التشخيص (62,9) سنة .
 - لقد كانت ضخامة العقد اللماوية السطحية وضخامة الطحال والكبد أكثر الموجودات السريرية شيوعاً عند وضع التشخيص حيث وجدت بالنسب التالية: 53% ، 40% ، 26% ، على الترتيب.
 - كانت أهم الموجودات المخبرية ثبوتاً وفي كل المرضى كثرة اللماويات في الدم المحيطي وفي نقي العظم 66% من المرضى كان لديهم ارتشاح نقي العظم باللمفاويات بنسبة تفوق 50% عند وضع التشخيص .
 - اعتبر تعداد اللماويات المطلق في الدم < 10000 / مم³ مع وجود نسبة لمفاويات في نقي العظم ، 30% كافيّاً لإثبات التشخيص. وفي حال كان تعداد اللماويات المطلق في الدم > 10000 / مم³ وجب عندها إجراء التتميط المناعي لتأكيد التشخيص.
 - تم إجراء التتميط المناعي لللمفاويات الجائلة في الدم لـ (12) مريضاً ، كانت أكثر الواسمات إيجابية (CD45) ، (CD19) ، (CD23) ، (CD20) ، (CD5) ، (CD22) ، وبالنسب التالية وعلى الترتيب: (91%) ، (66%) ، (58%) ، (50%) ، (25%) .
 - مثلت الأحماج أهم المضاعفات شيوعاً (خاصة ذوات الرئة) ووجدت بنسبة 16% .
 - صنف المرضى في ثلاث مجموعات علاجية:
 - المجموعة الأولى: مراقبة وانتظار وضمت 4 مرضى.
 - المجموعة الثانية: المعالجة التقليدية وضمت 23 مريضاً ،
 - المجموعة الثالثة: المعالجة الحديثة وضمت 3 مرضى.

* أستاذ مساعد في قسم الأمراض الباطنة ، كلية الطب ، جامعة تشرين ، اللاذقية ، سورية .

** طالبة دراسات عليا في قسم الأمراض الباطنة ، كلية الطب ، جامعة تشرين ، اللاذقية ، سورية.

Evaluating Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Clinical Manifestations, Laboratory Findings, Complications and Treatment. Experience of Al-Assad University Hospital in Lattakia

Dr. Michael Jerjes*
Dr. Riad Jalek*
Fatemah Farran**

(Accepted 29/1/2004)

□ ABSTRACT □

This statistical study included (30) patients with CLL, who had been admitted at Al-Assad University hospital in Lattakia between 1999-2002, The results of this research were:

- (76) percent of the patients were males, male to female ratio was 3.3: 1, (83) percent of the patients were over (50) years old, the range of ages was from 38 to 75 years with a median age at diagnosis of (62,9) years.
- The most commonly abnormal Findings on physical examination at the time of initial diagnosis were lymphadenopathy, splenomegaly and hepatomegaly presented in 53%, 40%, 26%, of patients respectively.
- The most evident abnormalities among laboratory findings were lymphocytosis in the blood and the bone marrow, presented in all patients, (66) percent of the patients had infiltrative bone marrow with lymphocytes accounting for more (50) percent of all nucleated cells at the time of initial diagnosis.
- Absolute lymphocyte count in the peripheral blood $> 10,000/\text{mm}^3$ and bone marrow lymphocytes accounting for > 30 percent were enough for diagnosis in patients with an absolute lymphocyte count $< 10,000/\text{mm}^3$, lymphocyte phenotyping was required.
- Phenotype of circulating lymphocytes was performed in (12) patients, the most positive markers were: (CD45, CD19, CD23, CD20, CD5, CD22) presented in (91%, 91%, 66%, 58%, 50%, 25%,) of patients respectively.
- The most common complication was infection (specially pneumonia) presented in (16) percent of patients.
- Patients were classified in three groups for therapy:
 - first group: watch and wait. It included (4) patients
 - Second group: traditional therapy. it included (23) patients.
 - Third group: new agents. it included (3) patients.

*Professor Assistant At The Department Of Internal Medicine, Faculty Of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

**Postgraduate Student At The Department Of Internal Medicine, Faculty Of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

الفصل الأول:

التظاهرات السريرية البدئية:

يتميز CLL بطيف واسع من الأعراض والاضطرابات السريرية عند وضع التشخيص .

الأعراض: 25% من المرضى يكونون بصحة جيدة تماماً عندما يكتشف تعداد دم روتيني وجود كثرة لمفاويات مطلقة ، 10-20 % يحضرون بأعراض B النموذجية للمفوما [3] ومعظم المرضى يستشيرون الطبيب بسبب وجود عقد لمفاوية متضخمة غير مؤلمة وأحياناً تتمثل التظاهرات البدئية بالعوز المناعي المكتسب الذي يتجلى بالانتانات المتكررة ، أو بالمضاعفات المناعية الذاتية أو بعدم تصنع الكريات الحمر الصرف أو بفرط التأثر بعضات الحشرات خاصة البعوض.

الموجودات الفيزيائية :

اعتلال العقد اللمفاوية: وهو الاضطراب الأكثر ثباتاً لدى إجراء الفحص الفيزيائي. قد يكون معمماً أو موضعياً ويتراوح حجم العقد المتضخمة من بضعة مليمترات إلى حجم البرتقالة.

ضخامة الطحال: الطحال هو العضو اللمفاوي الثاني من حيث تواتر الضخامة ، تتراوح الضخامة من طحال يجس بصعوبة إلى آخر يشغل كامل الجانب الأيسر من البطن وهو عادة غير مؤلم .

ضخامة الكبد: بشكل عام لا يتضخم الكبد كثيراً في ال CLL وغير مؤلم عادة.

الموجودات في أعضاء أخرى: إن أي نسيج لمفاوي قد يكون متضخماً عند وضع التشخيص. يوصف أحياناً التهاب كبد وكلية غشائي تكاثري (MPGN) ويبدو أنه ظاهرة نظيرة ورمية .

الاضطرابات المخبرية:

- **كثرة اللمفاويات:** إن كثرة اللمفاويات في الدم المحيطي وفي نقي العظم هي أكثر ما يستحق الملاحظة. وقد اعتبر العدد المطلق لللمفاويات الأعلى من 10000/م³ العتبة للتشخيص ، وفي حال كون تنميط اللمفاويات واضحاً أنه من نموذج B-CLL فيمكن وضع التشخيص مع تعداد لمفاويات مطلق < 5000/م³ فقط [4] .
قد يلاحظ عند وضع التشخيص وجود فقر دم ونقص صفيحات وعادة ما يكونا بدرجة خفيفة نسبياً كما قد يلاحظ انخفاض الخضاب عن 11غ/دل وانخفاض الصفيحات عن 100000/م³ في حوالي 20% من المرضى عند وضع التشخيص وهذا ينبئ بإنذار سيئ عموماً .

- **اختبار ضد الغلوبولين المباشر (كومبس):** قد يكون إيجابياً بعض الوقت خلال سير المرض في 35% من الحالات لكن فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي يحدث في 11% من الحالات فقط [5] .

- **نقص الصفيحات المناعي الذاتي:** يشخص على أرضية وجود عدد غير كاف من النواءات في نقي العظم مع نقص تعداد الصفيحات في الدم [5] .

- **قد تصادف ندرة المحبيبات .**

- **قد يوجد نقص في الغاماغلوبولين عند وضع التشخيص في 8% من الحالات وقد ترتفع هذه النسبة لتبلغ ثلثي المرضى خلال سير المرض [6] .**

أسس التشخيص :

الشروط التشخيصية الدنيا تتضمن :

- تعداد اللفاويا في الدم المحيطي $< 10000/3\text{م}$ مع زيادة في تجمعات اللفاويا الصغيرة والتي تبدو ناضجة من الناحية الشكلية .
- نقي العظم سوي الخلوية إلى مفرط الخلوية مع تعداد لفاويات يفوق نسبة 30% من مجموع الخلايا المنواة.

في حال كان التعداد المطلق للفاويات بين 5000 و $10000/3\text{م}$ يصبح التتميط المناعي واجب الإجراء [4]

التشخيص التفريقي :

هناك العديد من الاضطرابات التكاثرية للفاوية الخبيثة الشبيهة ب CLL وهي :

- 1- اللفوما اللفاوية صغيرة الخلايا .
- 2- لمفوما خلايا مانتل .
- 3- اللفوما اللفاوية المصورية .
- 4- الالبيضاخ بالخلايا المشعرة .
- 5- الالبيضاخ باللفاويا المحببة الكبيرة .
- 6- الفطار الفطرائي .
- 7- الالبيضاخ بلمفوما خلايا T لدى البالغين .
- 8- الالبيضاخ بسليفة اللفاوية .
- 9- ابيضاخ الدم اللفاوي المزمن بخلايا T .

الفصل الثاني

الحدوث والوبائيات :

يعتبر ابيضاخ الدم اللفاوي المزمن أكثر الالبيضاخات شيوعاً ، ونسبة إصابة الذكور إلى الإناث 1,7:1 مع ارتفاع نسبة الحدوث بين البيض مقارنة بالسود. يعد CLL مرض المتقدمين في السن حيث يبلغ العمر الوسطي عند التشخيص 70 سنة ، تزداد نسبة الحدوث بسرعة مع التقدم بالسن بعد عمر الخامسة والخمسين. إن حدوث CLL منخفض للغاية في الصين واليابان بينما نسبة حدوثه في إفريقيا قريبة من نسبة حدوثه في البلدان الغربية. لا يوجد عوامل خطر واضحة سواء بيئية أو مهنية.

الحيويات المناعية :

الخلايا الخبيثة في B-CLL هي خلايا من النسيلة B أحصرت في طريق تمايزها عند مرحلة وسطية ما بين سليفة B وبين الخلية B الناضجة [7].

تتميط اللفاويات في B-CLL :

هناك ثلاثة ملامح تنميطية مميزة لخلايا B في B-CLL وهي :

- مستويات منخفضة جداً من الغلوبولين المناعي الغشائي السطحي هذا الغلوبولين غالباً IgM أو IgM, IgD وسلسلة خفيفة واحدة فقط إما كابا أو لمبدا.

- وجود واحد أو أكثر من المستضدات المرافقة لخلايا B المثبتة بالأضداد وحيدة النسيلة CD19, CD20, CD21 and CD24
- وجود المستضد CD5 المرافق للخلايا T [8].

ويستخدم حالياً نظام النقاط (scoring system) لتشخيص الـ CLL وفق الجدول المبين أدناه [9]:

نظام النقاط المستخدم لتشخيص CLL		
النقاط	الواسم	
0	1	
سلبى	إيجابى	CD5
سلبى	إيجابى	CD23
إيجابى	سلبى	FMC7
وافر / معتدل	منخفض	SmIg
وافر	منخفض / سلبى	CD22

تتراوح النقاط اللازمة للتشخيص بين 5 في (CLL النموذجي) و0 (في CLL اللانموذجي) .
الوراثيات الخلوية :

لا يوجد شذوذ صبغي وحيد نوعي لـ CLL بالرغم من تكرار نماذج محددة مثل :

- تثلث الصبغيات 12, 3 , or 16 .
- خين (14q 13) del .
- خين (11q) del .
- خين (17p) del .
- إزفاء t(11,14) (q13; q32) [10]

الوراثيات الجزيئية:

- يساهم كلٌّ من bcl-2 مكون الورم البادئ و p53 الجين المثبط للورم في السلوك الحيوي للخلايا في B-CLL
- مكون الورم البادئ **bcl-2**: إن bcl-2 متفرد من بين مكونات الأورام البادئة كمثبط معروف لموت الخلية المبرمج (apoptosis) مؤدياً إلى إطالة عمر الخلية [11] .
- المورث المثبط للورم **p53**: يتوضع على الذراع القصير للصبغي 17 وهو يفقد فعاليته بوجود خين و/ أو طفرة نقطية في معظم الخلايا البشرية [12].
- خلل تنظيم الأنزيم القالب لـ $IL-1\beta$ المتواسط بالسيتوكينات: يعتبر الأنزيم القالب لـ $IL-1\beta$ (ICE) واحد من العوامل المنظمة الإيجابية للموت الخلوي. في خلايا B-CLL لم يلاحظ بوضوح تخفيض $IL-4, IL-12$ لـ ICE بينما ينخفض ICE بوضوح في اللماويات المأخوذة من الأشخاص الطبيعيين بتأثير $IL-4, IL-12$

الفصل الثالث

المراحل السريرية والتصنيف المرحلي :

لقد تم اقتراح العديد من أنظمة التصنيف المرحلي السريري من قبل الباحثين حول العالم سنذكر نظامي التصنيف الجاري استخدامهما بشكل واسع في الممارسة السريرية والبحثية وهما نظام Rai وزملاؤه ، ونظام Binet [4].

- نظام التصنيف المرحلي وفق Rai وزملائه :

المرحلة	الموجوات
0	كثرة اللمفاويات في الدم وفي نقي العظم
I	كثرة اللمفاويات وضخامة العقد اللمفاوية
II	كثرة اللمفاويات وضخامة حشوية
III	كثرة اللمفاويات وفقر الدم (Hb<11g/dl)
IV	كثرة اللمفاويات ونقص صفيحات (تعداد الصفيحات >10 ⁹ ×100/ل)

- نظام التصنيف المرحلي وفق Binet :

لقد أخذ هذا النظام بعين الاعتبار خمسة مواقع هامة للإصابة :
العقد اللمفاوية الرقبية ، الإبطية والإربية (سواء أكانت أحادية أو ثنائية الجانب فهي تعتبر ناحية واحدة) الطحال الكبد. وقد صنف المرضى تبعاً لعدد النواحي المصابة بالإضافة إلى وجود فقر دم (Hb<10g/dl) و/ أو نقص صفيحات (تعداد الصفيحات > 100000/مم³) كما يلي :

. المرحلة A: ضخامة عقد لمفاوية في أقل من 3 نواحي عقدية .

$$Hb < 10 \text{ غ/دل}$$

$$\text{تعداد الصفيحات} < 100000/\text{مم}^3$$

. المرحلة B: ضخامة عقد لمفاوية في 3 نواحي عقدية أو أكثر .

$$Hb < 10 \text{ غ/دل}$$

$$\text{تعداد الصفيحات} < 100000/\text{مم}^3$$

. المرحلة C: Hb > 10 غ/دل و/ أو .

$$\text{تعداد الصفيحات} > 100000/\text{مم}^3$$

الأسس الإنذارية في مجموعات المرضى منخفضي ومتوسطي الخطورة .

المرضى مرتفعو الخطورة (المراحل III,IV وفق Rai أو المرحلة C وفق Binet) .

يخضعون لسير سريري سريع نسبياً كما أنهم يفارقون الحياة خلال 4 سنوات تقريباً بينما سير المرض ليس موحداً في مجموعات الخطورة الأخرى فالمرضى منخفضو ومتوسطو الخطورة (المرحلة 0 ، المرحلتان I وII، على الترتيب) يختلف السير السريري لديهم فقد يكون سيراً حميداً حيث يبقى المرض كامناً لعدة سنوات أو عقود أو يكون متفاعلاً وبترافق ببقيا قصيرة .

إن الأساسين التي يمكن الاعتماد عليهما معاً لتحديد الإنذار هما :

- نموذج الارتشاح اللمفاوي في خزعة نقي العظم فإن كان من النموذج غير المنتشر ينبئ بسير كامن [13].

- زمن تضاعف اللمفاويات فعندما يكون زمن تضاعف اللمفاويات أكثر من 12 شهراً فهذا ينبئ بسير
كامن [14].

الاستحالات الخبيثة لـ CLL :

في نسب مختلفة من المرضى المصابين بـ CLL وعادة كحدث نهائي يستحيل CLL إلى اضطراب تكاثري
لمفاوي آخر. الاستحالات الأكثر شيوعاً هي كالتالي:

- ابيضاض الدم بسليفة اللمفاوية .
- اللمفوما B كبيرة الخلايا المنتشرة (متلازمة راختر).
- داء هدجكن .
- نقيوم متعدد .
- الحؤول إلى ابيضاض حاد.

الفصل الرابع

أسس المعالجة الحالية:

إن نقص الأدلة حول تأثير المعالجة في المرحلة المبكرة على مدة البقاء ونقص الدليل حول إمكانية حدوث
الشفاء بالطرق المتوفرة حالياً حدّد من استخدام المعالجة في المرحلة المبكرة وأدى إلى مقارنة محافظة في تدبير
CLL [15] لكن تطور عناصر أكثر جدّة ذات فعالية واضحة في علاج CLL تحديداً مماثلات البورين واغتراس
النقي الذاتي والغيري أدى إلى قفزة علاجية فمثل هذه المقارنات الشافية أصبحت الآن مبشرة لاسيما في المرضى
الأصغر سناً .

الاستطبابات العلاجية :

ينصح بالمعالجة للمجموعات التالية من المرضى [16]:

- فقر دم و/ أو نقص صفيحات (المراحل III,IV وفق Rai ، المرحلة C وفق Binet) .
- الأعراض المتعلقة بالمرض: الوهن ، التعرق الليلي ، نقص الوزن ، ضخامة عقد لمفاوية مؤلمة .
- تفاقم المرض الذي يتبين من خلال كثرة اللمفاويات المتزايد مع زمن تضاعف اللمفاويات أقل من 6 أشهر
، و/ أو تسارع ضخامة العقد اللمفاوية ، الطحال والكبد.
- فقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية و/ أو نقص الصفيحات المناعي الذاتي وهما ضعيفا الاستجابة
للمعالجة الستيروئيدية .
- تكرار الإنتان هو استطباب للمعالجة لكن ليس واضحاً فائدة المعالجات المتوفرة .

الأهداف العلاجية :

الهدف التقليدي لمعالجة CLL هو التلطيف حين كان المرضى يعالجون حتى زوال الأعراض أو حتى يتم ضبط الضخامة العقديّة أو الطحالية لكن مع توفر أنظمة علاج حديثة تحقق معدلات أكبر للهدأة التامة مع حدوث الشفاء السريري والجزئي أحياناً فقد تمت إعادة النظر في هذه الأهداف: [16]

تعريف الهدأة التامة :

- حتى تتحقق الهدأة التامة فلا بد من اجتماع كل مميلي :
- غياب الأعراض المتعلقة بال CLL .
- موجودات طبيعية عند الفحص الفيزيائي .
- تعداد اللمفاويات المطلق أقل من 4000/م³ .
- تعداد العدلات المطلق < 1500/م³ .
- تعداد الصفيحات < 100000/م³ .
- تركيز الخضاب < 11غ/دل .
- كثرة اللمفاويات في نقي العظم > 30% .
- غياب العقيدات اللمفاوية من خزعة نقي العظم [17].

تعريف الاستجابة الجزئية :

- تراجع ضخامة العقد ، الطحال ، الكبد بنسبة 50% على الأقل و .
- تعداد العدلات المطلق $\leq 1500/م^3$ أو .
- تعداد الصفيحات $\leq 100000/م^3$ أو .
- تركيز الخضاب ≤ 10 غ/دل أو .
- تحسن بنسبة 50% في تركيز الخضاب و/ أو تعداد الصفيحات عما كانا عليه قبل المعالجة [17] .

المعالجة الكيميائية :

لقد كان استخدام العناصر المؤكدة يمثل العمود الفقري للمعالجة الكيميائية في CLL مع أو بدون إضافة الستيروئيدات (cyclophosphamide, chlorambucil) أمّا والمعالجة الكيميائية الأكثر حداثة فهي مماثلات البورين ذات الفعالية القصوى كمعالجة بدئية أو ثانوية (pentostatine, cladribine, fludarabine) [18].

المعالجة الشعاعية :

الاستطباب الرئيسي للمعالجة الشعاعية في CLL هو وجود كتل لمفاوية ضخمة عرطلة تسبب أعراضاً انضغاطية ، خاصة في حال عدم الاستجابة للمعالجة الكيميائية. إن الخلايا اللمفاوية في CLL حساسة للغاية للإشعاع حيث تتراجع الكتل اللمفاوية بسرعة بعد المعالجة بالرغم من أن الاستجابة قد تكون مؤقتة .

طرق التشعيع المستخدمة :

- تشعيع الطحال: بما أن تشعيع الطحال عادة لا يؤدي إلى ضبط طويل الأمد لذلك فإن استئصاله هو الاختيار المفضل عندما تسمح حالة المريض [19].
- تشعيع كامل الجسم: لم يعد ينصح به .
- التشعيع خارج الجسم للدم: ليس له أي فعالية سريرية حقيقية.

فصادة الكريات البيض :

نادراً ما تكون ضرورية بالحاح في علاج CLL ما لم يتجاوز تعداد الكريات البيض 400000/م3 حيث تظهر الأعراض الناجمة عن زيادة الكثافة الكلية للدم وبنتيحة الفصادة يحدث ارتفاع واضح في الخضاب وتعداد الصفيحات مع انخفاض تعداد اللمفاويات كما يحدث تراجع في ضخامة الطحال والعقد اللمفاوية لكنه إجراء مريك ومكلف كما أن الانخفاض المستمر في تعداد البيض ليس شائعاً واستخدام المعالجة الكيمائية الفعالة بشكل مرافق ضروري للسيطرة طويلة الأمد على المرض [20].

استئصال الطحال :

في حال تعيد الضخامة الطحالية العرطلة ونقص الخلية على المعالجة الكيمائية عندها يصبح استئصال الطحال هو المقاربة المفضلة إن سمحت حالة المريض [21].

اغتراس نقي العظم :

يبدو أن اغتراس نقي العظم الذاتي آمن نسبياً إذا ما قورن مع اغتراس نقي العظم الغيري مع معدل نكس أقل في المرضى الذين أجري لهم الاغتراس كمعالجة داعمة أثناء الهدأة التامة وذلك عند المقارنة مع المرضى المصابين بمرض فعال والذين أجري لهم الاغتراس كعلاج إنقاذي. هناك برامج مكثفة لاستخدام خلايا جذعية غيرية أو ذاتية ستشكل أساساً هاماً للاستراتيجيات الشافية [22].

المعالجة المناعية :

إن توفر محوّرات الاستجابة الحيوية مثل الانترفيرون ألفا المأشوب أو الأنترلوكين-2 أدى إلى اختبار هذه العوامل في تدبير CLL لكن الفائدة كانت محدودة.

الأجسام الضدية وحيدة النسيلة :

تستهدف الأجسام الضدية وحيدة النسيلة مستضدات معينة على سطح الخلايا في CLL [23].

(Rituximab) Anti-CD20.

(campath-1H) Anti-CD52.

Anti-CD5.

Anti-CD19.

أهمية البحث :

يعتبر ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن أكثر أنواع ابيضاضات الدم انتشاراً خاصة عند المتقدمين في السن ولقد شهدت السنوات الأخيرة زيادة في تواتر تشخيص هذا المرض لا سيما بسبب التطور الحاصل في طرق تشخيصه. مما أثار الاهتمام بإجراء دراسة لتقييم مرضى CLL من حيث ظروف كشف المرض لديهم ونسب حدوث الأعراض والعلامات السريرية والاختلاطات بالإضافة إلى اللجوء عند الضرورة إلى فحوص مخبرية حديثة مؤكدة للتشخيص كالتميط المناعي.

أهداف البحث :

يهدف البحث إلى ما يلي :

- دراسة توزع المرض بحسب الجنس والعمر .
- دراسة ظروف كشف المرض .
- دراسة نسب الأعراض والعلامات السريرية والموجودات المخبرية عند وضع التشخيص .

- اللجوء عند الضرورة إلى التتميط المناعي كطريقة حديثة مؤكدة للتشخيص .

الدراسة العملية :

مادة البحث:

شملت الدراسة (30) مريضاً من مراجعي مشفى الأسد الجامعي باللاذقية خلال السنوات الثلاثة من 1999 حتى 2002 والذين شخض لهم المرض حينها أو كان مشخضاً فيما سبق وراجعوا المشفى لمتابعة أو مراقبة العلاج أو لتدبير المضاعفات وذلك بالرجوع إلى الاستمارات الأولية للمرضى عند وضع التشخيص.

طريقة الدراسة:

تمت الدراسة بتسجيل معطيات على استمارة خاصة موحدة ومن ثم القيام بدراسة إحصائية لهذه المعطيات وصولاً إلى تسجيل نتائج البحث في خلاصة موجزة .

وسائل الدراسة :

استندت وسائل الدراسة إلى ما يلي :

- القصة السريرية .
- الفحص السريري .
- الفحوص المخبرية: تعداد عام وصيغة ، كومبس المباشر ، رحلان البروتينات الكهربائي ، كيمياء عامة ، دراسة بزلالة نقي العظم ، التتميط المناعي .
- الفحوص المتممة: صورة الصدر البسيطة ، إيكو البطن ، ct.scan للبطن .

الاسم والشهرة: **العمر :** **الجنس :**
ظروف الكشف:

- فحص روتيني للدم .
- ضخامة عقد لمفية سطحية .
- أحد المضاعفات الخمجية .
- أحد المضاعفات المناعية الذاتية: فقر انحلال مناعي ذاتي .
- نقص صفيحات مناعي ذاتي .

- فقر دم .
- أحد أعراض B النموذجية.

سريرياً :

- ضخامة عقد لمفية سطحية .
- ضخامة عقد لمفية عميقة / تكشف بصورة الصدر أو إيكو البطن أو c.scan البطن .
- ضخامة طحال ، كبد ، لوزتين .
- ارتشاح جلدي

مخبرياً :

- تعداد عام وصفية .
- كوميس المباشر .
- دراسة بزالة نقي العظم .
- التتميط المناعي للخلايا اللمفاوية .
- رحلان بروتينات الدم .

المضاعفات :

- الأخماج .
- المضاعفات الدموية: فقر انحلاي مناعي ذاتي.
- نقص صفيحات مناعي ذاتي.
- قصور نقي العظم.
- الاستحالة الغزنية: تحول المرض إلى لمفوما (متلازمة Richter) .
- الاستحالة إلى ابيضاض لمفي حاد .
- ترافق المرض مع ورم آخر (رئة ، ثدي ، مبيض) .

مناقشة النتائج :

النتائج التي توصلنا إليها حسب هذه الدراسة وفق أهداف البحث المبينة سابقاً نعرضها كالتالي :

(آ). **توزع المرضى حسب الجنس:** من بين الحالات المرضية الـ (30) التي شملتها الدراسة كان عدد الذكور (23) أي بنسبة 75.9، وكان عدد الإناث (7) أي بنسبة 23.1، حيث كانت نسبة إصابة الذكور إلى الإناث 1 / 3.3 وهذا يظهر أن الـ CLL يصيب الذكور بنسبة أعلى من الإناث .

وعند مقارنة هذه النتيجة مع نسب الدراسات العالمية المعروفة وهي 1/2 ومع معطيات برنامج ترصد الوبائيات التابع للمعهد القومي للسرطان في الولايات المتحدة حيث كانت النسبة 1/1.7 ، نجد أن نسبة إصابة الذكور/ الإناث لدينا أعلى كما هو مبين في الجدول رقم (1) :

جدول رقم (1) يبين توزع المرض حسب الجنس

النسبة في الدراسات المقارنة	نسبة إصابة الذكور / الإناث في الدراسة الحالية	عدد الإناث	عدد الذكور	مجموع المرضى
1/2	1/3.3	7	23	30

(ب). **توزع المرضى حسب العمر:** وزعت الحالات المرضية الـ (30) إلى مجموعتين عمريتين:

1- **المجموعة الأولى:** المرضى ذوو الأعمار تحت (55) سنة .

2- **المجموعة الثانية:** المرضى ذوو الأعمار فوق (55) سنة .

باعتبار أن نسبة حدوث المرض تزداد بسرعة مع التقدم بالسن بعد عمر الخامسة والخمسين حيث كان عدد مرضى المجموعة الأولى (5) مرضى فقط وبنسبة 16 % بينما كان عدد مرضى المجموعة الثانية (25) مريضاً وبنسبة 83 % وقد كانت هذه النتائج موافقة للدراسات العالمية ومع معطيات برنامج ترصد الوبائيات التابع للمعهد القومي للسرطان في الولايات المتحدة (SEER) كما هو مبين في الجدول رقم (2) :

جدول رقم (2) يبين توزع المرضى حسب العمر

النسبة المئوية في الدراسات المقارنة	النسبة المئوية في الدراسة الحالية	عدد المرضى	المجموعة العمرية
10 %	16 %	5	المجموعة الأولى > 55 سنة
90 %	83 %	25	المجموعة الأولى < 55 سنة

هذا وقد كانت أعمار المرضى في دراستنا تتراوح ما بين (38 - 75) سنة ومتوسط أعمارهم (62.9) سنة وعند المقارنة مع معطيات برنامج ترصد الوبائيات (SEER) نجد أن مجال الأعمار لدى مرضاهم أوسع من مجال أعمار المرضى في دراستنا كما أن متوسط الأعمار لديهم أعلى حيث تراوح مجال الأعمار لدى مرضاهم ما بين (30 - 79) سنة وبلغ متوسط الأعمار (70) سنة. كما هو مبين في الجدول التالي:

جدول رقم (3) يبين مجال ومتوسط أعمار مرضى CLL

مجال أعمار المرضى	المتوسط الحسابي لأعمار المرضى	
38 - 75 سنة	62.9 سنة	الدراسة الحالية
30 - 79 سنة	70 سنة	الدراسة المقارنة

ج. دراسة الظروف المختلفة لكشف الـ CLL في مرضانا :

لقد شكلت ضخامة العقد اللمفية السطحية السبب المباشر الرئيسي الذي وجّه إلى تشخيص الـ CLL وذلك عند (12) مريضاً وبنسبة (40%) بينما كان الفحص الروتيني للدم السبب المباشر الثاني في تشخيص المرض وكان ذلك عند (8) مرضى أي بنسبة (26%) وقد كانت أعراض B النموذجية (أحدها أو أكثر) السبب الثالث وذلك عند (7) مرضى وبنسبة (23%) بينما كان فقر الدم السبب المباشر في كشف المرض لدى (3) مرضى أي بنسبة (10%) وقد اكتشفت حالة واحدة (1) بسبب المضاعفات الخمجية أي بنسبة (3%) وحالة أخرى (1) بسبب فقر دم انحلاي بالمناعة الذاتية وبنسبة (3%) وهذه النتائج مبينة في الجدول رقم - 4 -

جدول رقم - 4 - يبين النسب المئوية لظروف الكشف المختلفة

ظروف الكشف	عدد المرضى	النسبة المئوية	النسب المقارنة
فحص روتيني للدم	8	26%	
ضخامة عقد لمفية سطحية	12	40%	50 - 80%
أحد المضاعفات الخمجية	1	3%	
فقر انحلاي بالمناعة الذاتية	1	3%	
فقر دم	3	10%	
أحد أعراض B النموذجية أو أكثر	7	23%	10 - 20%

وقد كان المرض لا عرضياً في (3) حالات من أصل الـ (30) حالة أي بنسبة 10% بينما كان عدد المرضى العرضيون (27) مريضاً أي بنسبة 90% . وعند المقارنة مع معطيات برنامج ترصد الوبائيات (SEER) حيث كانت الحالات اللاعرضية تمثل 25% أما العرضية فقد مثلت 75% نجد أن نسبة المرضى اللاعرضيين لدينا أقل كما أن نسبة المرضى العرضيين لدينا أكثر. ونلخص ما سبق في الجدول التالي:

جدول رقم - 5 - يبين النسبة المئوية للحالات اللاعرضية والعرضية من الـ CLL

الحالات	عدد المرضى	النسبة المئوية	النسبة المقارنة
الحالات اللاعرضية	3	10%	25%
الحالات العرضية	27	90%	75%

ونقصد بالحالة اللاعرضية هي الحالة التي يتظاهر فيها المرض بكثرة لمفاويات في الدم والنقي دون أي أعراض أو علامات أخرى .

د- دراسة الموجودات السريرية عند وضع التشخيص ونسبها المئوية :

من خلال دراسة الحالات المرضية الـ (30) تبين أن أكثر الموجودات السريرية تواتراً عند وضع التشخيص كانت ضخامة العقد اللمفية السطحية حيث تمت مشاهدتها في (16) حالة أي بنسبة (53 %) تلتها ضخامة الطحال في (12) حالة أي بنسبة (40 %) ثم تلتها ضخامة الكبد في (8) حالات بنسبة (26 %) وقد تبين وجود ضخامة عقد لمفية عميقة (باستخدام إيكو البطن و CT.scom للبطن) في (6) مرضى بنسبة 20 % ، أما ضخامة اللوزتين فقد شوهدت في حالتين (2) أي بنسبة (6.6) . ولم يشاهد ارتشاح جلدي لدى أي من الحالات وهذا مانوضحه في الجدول التالي :

جدول رقم 6 - يبين النسب المئوية للموجودات السريرية عند وضع التشخيص

الموجودات السريرية	عدد المرضى	النسبة المئوية	النسبة المقارنة
ضخامة عقد لمفية سطحية	16	53 %	50 - 83 %
ضخامة عقد لمفية عميقة	6	20 %	
ضخامة طحال	12	40 %	25 - 50 %
ضخامة كبد	8	26 %	20 - 25 %
ضخامة لوزتين	2	6.6 %	
ارتشاح جلدي	0	0	> 5 %

هـ). دراسة الموجودات المخبرية لدى المرضى عند وضع التشخيص :

أجريت لمرضى الدراسة الـ (30) كافة الفحوص الدموية والمصلية اللازمة وفق ما ورد في وسائل البحث باستثناء التمييط المناعي الذي أجري لـ (12) مريضاً فقط .

وتبين من دراسة نتائج هذه الفحوص أن أهم الموجودات المخبرية ثباتاً في جميع الحالات هي كثرة اللعفاويات حيث كان العدد المطلق للمفاويات بين (5000 - 10000 / مم³) في ثلاث حالات فقط وبنسبة (10 %) بينما تجاوز الـ 10000 في بقية الحالات الـ (27) أي بنسبة (90 %) وتراوح العدد المطلق للمفاويات ما بين 5000 و 300000 / مم³. أما التعداد العام للكريات البيض فقد كان أقل من (10000) في حالتين وأكثر من 100000 / مم³ في (5) حالات وقد تراوح التعداد العام للكريات البيض ما بين 8000 / مم³ و 400 ألف / مم³. وكان عدد الحالات التي انخفض فيها تركيز الخضاب عن 11 غ % (8) حالات وبنسبة 26 % . كما انخفض تعداد الصفيحات عن 100 ألف / مم³ في حالة واحدة فقط أي بنسبة 3 % وكان اختبار ضد الغلوبولين المباشر (كومبس) إيجابياً في حالتين وبنسبة 6 % أما نقص لاغلوبولين فقد شوهد في 3 حالات وبنسبة 10 % .

وبالنسبة للاضطرابات في كيمياء الدم فقد لوحظ ارتفاع في حمض البول عن 6 مغ % في (5) مرضى وبنسبة (16.5 %) . بالنسبة للبروتينات الكلية كان هناك انخفاض طفيف لدى بعض المرضى وكذلك بالنسبة للألبومين . وقد لوحظ وجود ارتفاع في LDH في (5) مرضى وبنسبة (16.5 %) .

الخمائر الكبدية كانت ضمن الحدود الطبيعية في كل المرضى وكذلك تركيز الـ Ca (الكالسيوم) . وبنسبة لسرعة التثقل فقد كان هناك ارتفاع طفيف خلال الساعة الأولى في (27) حالة باستثناء (3) حالات حيث كانت سرعة التثقل فوق الـ (100) في الساعة الأولى . كل ما سبق تم تلخيصه في الجدول رقم 8 -

جدول رقم - 8 - يبين النسبة المئوية للموجودات المخبرية

النسبة في الدراسة المقارنة	النسبة المئوية	عدد المرضى	
	% 10	3	العدد المطلق للمفاويات > 10 آلاف
	% 90	27	العدد المطلق للمفاويات < 10 آلاف
	% 6	2	تعداد البيض العام > 10 آلاف
< 30 %	% 16	5	تعداد البيض العام < 100 ألف
% 20	% 26	8	Hb > 11 غ %
	% 3	1	تعداد الصفيحات > 100 ألف
	%6	2	كومبس المباشر إيجابي
% 8	% 10	3	نقص لاغلوبولين
	% 16	5	# حمض البول عن 6 مغ %
	% 16	5	# LDH < 325
	% 10	3	# ESR < 100 % في الساعة الأولى

و .) دراسة نقي العظم عند مرضى CLL عند وضع التشخيص :

يعتبر بزل نقي العظم مؤكداً للتشخيص عندما تكون نسبة الخلايا للمفاوية فيه أكثر من 30 % بالنسبة لجميع الخلايا المنواة .

في دراستنا كان ارتشاح نقي العظم بنسبة (30 - 50 %) موجوداً عند (10) مرضى أي بنسبة (33 %) بينما كان ارتشاح نقي العظم بنسبة (< 50 %) موجوداً عند (20) مريضاً وبنسبة (66 %). وهذا ما نوضحه في الجدول رقم - 9 -

جدول رقم (9) يبين النسب المئوية لارتشاح النقي بالمفاويات عند التشخيص .

النسبة المئوية	عدد المرضى	
%33	10	ارتشاح نقي العظم بنسبة 30-50%
%66	20	ارتشاح نقي العظم بنسبة < 50%

ز)- دراسة المضاعفات لدى مرضى CLL ونسبها المئوية :

نتيجة لتقصي المضاعفات عند مرضى دراستنا وجدنا أن الأحماج (نوات الرئة) كانت هي المضاعفة الرئيسية من حيث نسبة الحدوث ، فقد وجدت في (5) مرضى أي بنسبة 16% تلاها فقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية عند مريضين وبنسبة 6,6% ، بينما حدثت الاستحالة الغرنية عند مريض واحد ونسبة 3%. أما باقي المضاعفات والمبينة في استمارة المرضى لم تصب أيًا من مرضانا حتى إجراء هذا البحث. والجدول التالي يوضح المضاعفات ونسبها المئوية :

النسبة المقارنة	النسبة المئوية	عدد المرضى	المضاعفات
	16%	5	الأخماج
10-5%	6,6%	2	فقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية
15-3%	3%	1	الاستحالة الغرنية
0	0	0	باقي المضاعفات

ج). دراسة تصنيف مرضانا وفق نظام Rai :

لقد تبين بعد دراسة الحالات المرضية أن (4) مرضى من أصل (30) مريضاً يمكن تصنيفهم في المرحلة 0 وفق نظام Rai للتصنيف أي بنسبة 13%. كما ينضوي تحت المرحلة I (4) مرضى وبنسبة 13% ، أما العدد الأكبر من المرضى وهو (13) مريضاً كانوا في المرحلة II وبنسبة 43% ، وفي المرحلة III كان هناك (8) مرضى وبنسبة 26% ، أما المرحلة الأخيرة IV فقد شملت مريضاً واحداً أي بنسبة 3% وهذا موضح في الجدول التالي :

جدول رقم (10) يبين النسب المئوية لتوزيع المرضى وفق مراحل نظام Rai للتصنيف .

المرحل وفق نظام Rai للتصنيف	عدد المرضى	النسبة المئوية
0	4	13%
I	4	13%
II	13	43%
III	8	26%
IV	1	3%

ط)- دراسة الحالات المرضية وفق نظام Binet للتصنيف :

بعد تصنيف مرضانا وفق نظام Binet اتضح أن المرحلة A تضم العدد الأكبر من المرضى وهو (16) مريضاً أي بنسبة 52% ، أما المرحلة الثانية B فقد شملت (9) مرضى أي بنسبة 30%. كما تم تصنيف (5) مرضى ضمن المرحلة C وبنسبة 17%. وهذا ما يوضحه الجدول التالي :

جدول رقم (11) يبين النسب المئوية لتوزيع المرضى وفق مراحل نظام Binet للتصنيف .

المرحل وفق نظام Binet للتصنيف	عدد المرضى	النسبة المئوية
المرحلة A	16	52%
المرحلة B	9	30%
المرحلة C	5	17%

(ي) - دراسة العلاجات الكيميائية المطبقة على المرضى :

تم تقسيم المرضى من حيث المعالجة الكيميائية المطبقة إلى ثلاث مجموعات :

1- المجموعة الأولى: مجموعة المراقبة والانتظار: وهم مرضى المرحلة (0) وفق تصنيف Rai وكان عددهم

(4) مرضى أي بنسبة (13%) .

2- المجموعة الثانية: مجموعة المعالجة الكيميائية التقليدية والتي استخدم فيها:

الكلورامبوسيل مفرداً في (4 حالات) .

الكورنيكوستيروئيد مفرداً في (حالة واحدة) .

الكلورامبوسيل + الكورنيكوستيروئيد في (16 حالة) .

CHOP بشكل بدئي في (حالتين) .

CHOP بعد التعنيد على الكلورامبوسيل + الكلورينيكوستيروئيد في (7 حالات) .

COP بعد التعنيد على الكلورامبوسيل + الكلورينيكوستيروئيد في (حالة واحدة) .

3- المجموعة الثالثة: مجموعة المعالجة الحديثة والتي استخدم فيها الفلودارين Fludarabine ولم يتم تطبيقه

بشكل بدئي وإنما بعد فشل المعالجة التقليدية وكان ذلك في (3) مرضى .

(ك) - دراسة التمييز المناعي للخلايا اللمفاوية عند مرضى الـ CLL :

لا بد من توطئة نذكر فيها نبذة مبسطة نعرف فيها التمييز المناعي :

يشير التمييز المناعي إلى تقنية التعرف على المستضدات المتوضعة على الغشاء الخارجي للخلايا

وبالتالي تساعد في التعرف على الخلايا وتمييزها ويتم ذلك باستخدام أضداد خاصة ترتبط بشكل نوعي بجزء من

المستضد ، هذا الجزء يدعى epitope وهذه الأضداد تُرَوِّد بحامل صناعي.

وقد أطلق اسم التمييز المناعي على هذا الاختبار لسببين :

الأول: لأن الاختبار يعتمد على عمل الأضداد وهي أجسام مناعية .

الثاني: لأن هذه التقنية تستخدم بشكل أساسي للتعرف على الخلايا اللمفاوية والخلايا الأخرى المكونة للدم والتي

تشكل جزءاً من الجهاز المناعي .

يتم إظهار الارتباط بين الضد والمستضد وفق عدد من الطرق منها :

- التآلق المناعي: حيث يتآلق الحامل الصناعي المرتبط بالضد عند تعرضه لشعاع ذي تردد مناسب

وبذلك .

- Flow cytometry: إذا كانت العينة خلايا معلقة في سائل تمرر الخلايا عبر جهاز Flow

cytometer حيث تعرض الخلايا لحزمة من ضوء الليزر ، فإذا كانت هذه الخلايا تحمل الأضداد فسوف

تتألق وعندها يسجل الجهاز إشارة معينة

- الكيمياء النسيجية المناعية: أحياناً يتم التعرف على الخلايا الموجودة ضمن مقاطع نسيجية بواسطة

أجسام ضدية مرتبطة بأنزيمات. عندما يعرض المقطع النسيجي لركازة لونية مناسبة فإن الأنزيم المرتبط

بالأجسام الضدية يحول لون الركازة وتترسب الأجسام الضدية على الخلايا.

لقد تم إجراء التتميط المناعي لاثني عشر مريضاً (12) من أصل (30) مريضاً الذين هم مرضى الدراسة. وكانت نتيجة التتميط المناعي كالتالي :

المستضد (CD45) كان إيجابياً في 11 مريض ، أي بنسبة 91% ، وكان المستضد (CD19) إيجابياً في 11 مريض ، أي بنسبة 91% ، أما المستضد (CD23) فقد كان إيجابياً في 8 مرضى وبنسبة 66% ، كان المستضد (CD20) إيجابياً في 7 مرضى وبنسبة 58% ، وكان المستضد (CD5) إيجابياً في 6 حالات وبنسبة 50% ، والمستضد (CD22) كان إيجابياً في 3 حالات وبنسبة 25% ، وكان كل من المستضدات (cd 38) و (cd 32) و (cd 11b) إيجابية في حالتين وبنسبة (16%) أما المستضدات (cd11c) و (cd 15) و (cd 55) فقد كان كل منها إيجابياً في حالة واحدة وبنسبة 8% وهذا ما نوضحه بالجدول التالي :

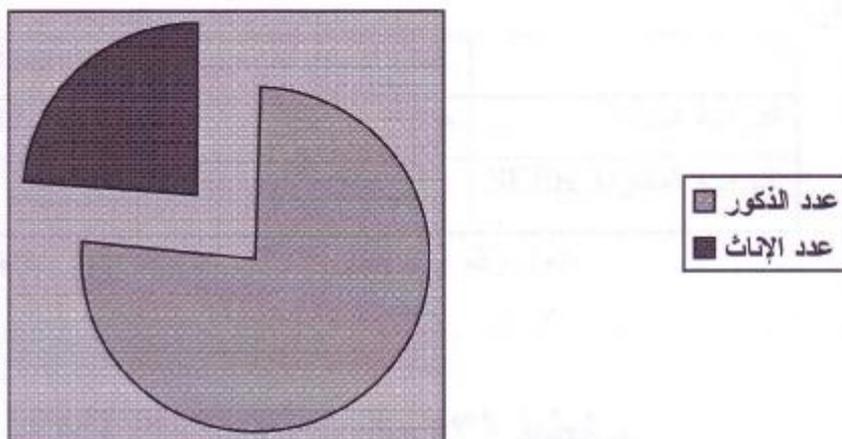
إيجابية واسمات الخلايا B	عدد المرضى	النسب المئوية
CD45+	11	91%
CD19+	11	91%
CD23+	8	66%
CD20+	7	58%
CD5+	6	50%
CD22+	3	25%
CD38+	2	16%
CD32+	2	16%
CD11b+	2	16%
CD11c+	1	8%
CD15+	1	8%
CD55+	1	8%

جدول يبين الواسمات الإيجابية لخلايا B في مرضانا ونسبها المئوية .

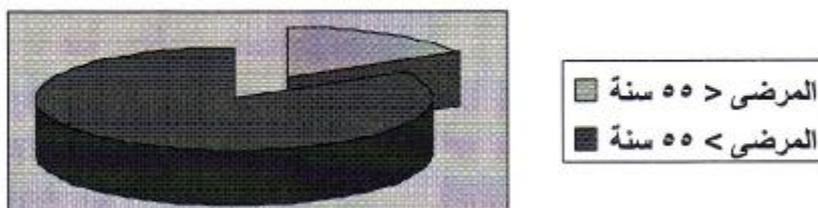
المقترحات والتوصيات

- شهدت السنوات القليلة الماضية زيادة في تواتر تشخيص CLL وكان هناك تنوع في المظاهر التي أدت إلى كشف المرض لذلك يجب التفكير والتوجه لهذا المرض في الحالات التالية خاصة لدى المرضى ذوي الأعمار فوق (55) سنة :
 - وجود ضخامة في العقد اللمفاوية السطحية .
 - وجود فقر دم غير مفسر .
 - وجود أحد أعراض B النموذجية .
- لم تعد وسائل الاستقصاء التقليدية مثل دراسة الدم المحيطي ويزالة النقي كافية لحسم التشخيص فلا بد من اللجوء إلى وسائل استقصاء أكثر دقة وحسماً كالتميط المناعي بالإضافة إلى الدراسات الصبغية والجزيئية .
- أتمنى أن يعقب هذه الدراسة الشاملة عن الـ CLL دراسات أخرى معمقة حول التتميط المناعي لدى مرضى الـ CLL وحول العلاجات الحديثة ومدى فعاليتها وبما تحققه من استجابات تامة أو جزئية مع ذكر حالات الشفاء في حال حصوله.

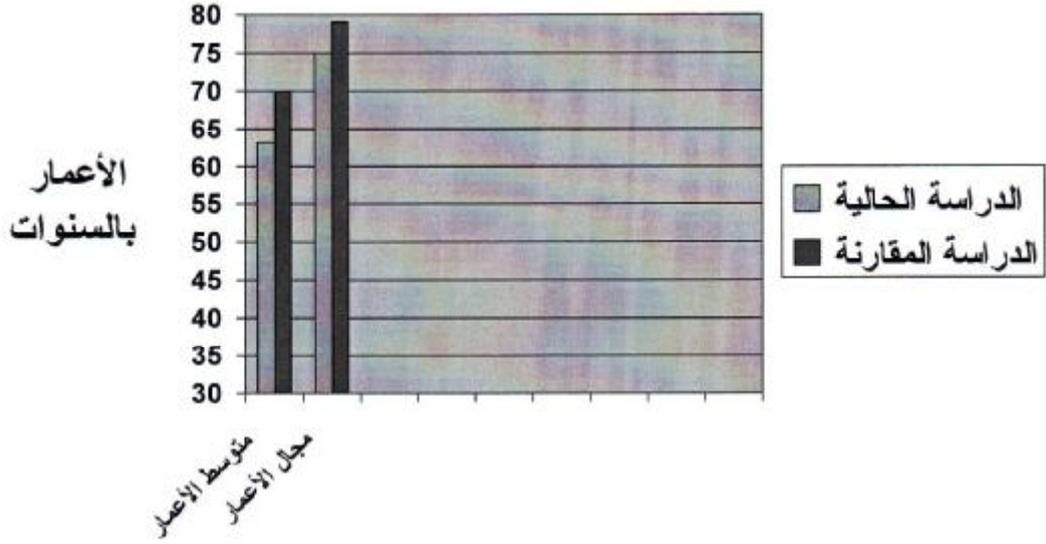
مخطط (1) نسبة إصابة الذكور إلى الإناث



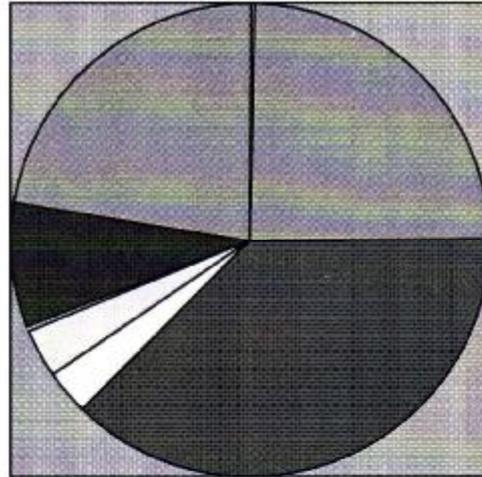
مخطط (2) توزيع المرضى وفق العمر



مخطط (٣) متوسط و مجال أعمار المرض

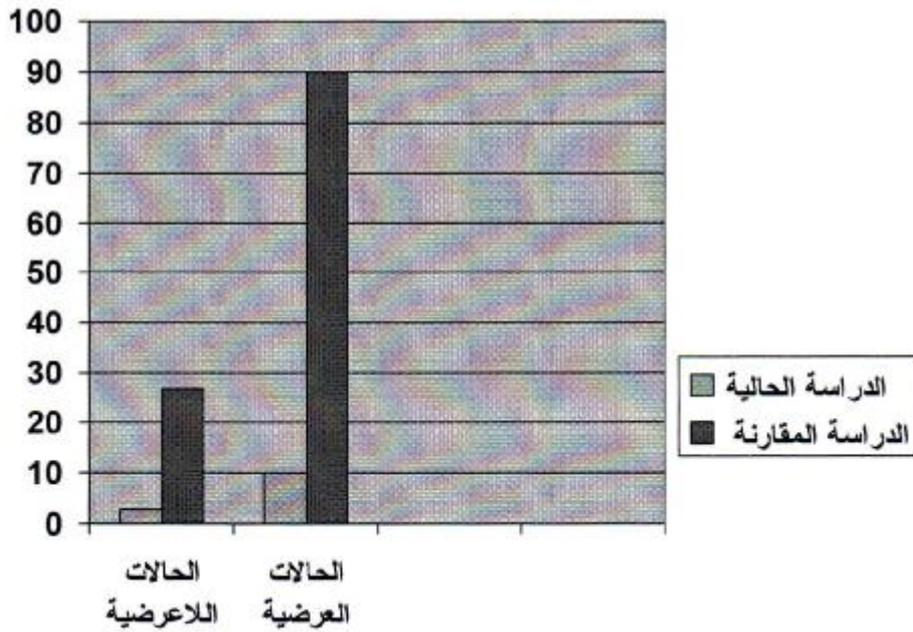


مخطط (٤) ظروف كشف cII المختلفة ونسبها

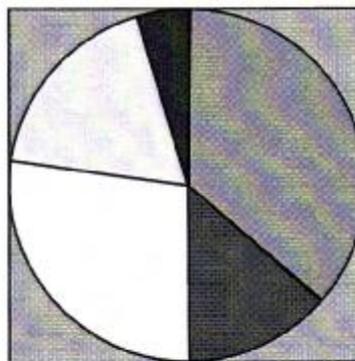


- | | |
|-----------------------|------------------------------|
| فحص روتيني للدم | ضخامة عقد لمفية سطحية |
| أحد المضاعفات الخمجية | فقر الحلاشي بالمناعة الذاتية |
| فقر دم | أحد أعراض النموذجية |

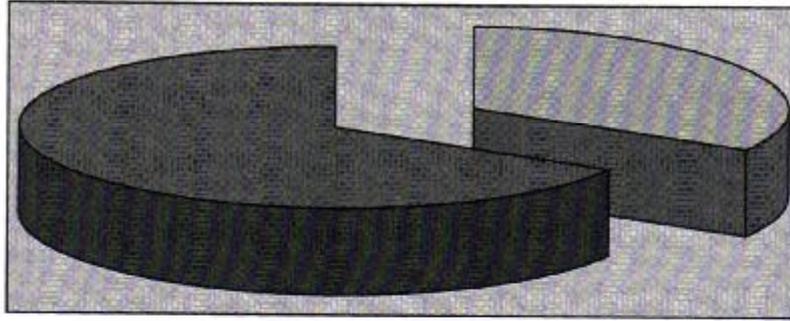
مخطط (5) الحالات اللاعرضية والعرضية في الدراسة الحالية والمقارنة



مخطط (6) الموجودات السريرية عند وضع التشخيص ونسبها المئوية

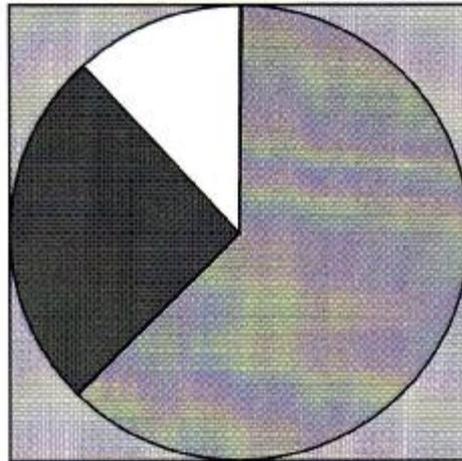


مخطط (٧) النسبة المنوية لارتشاح نقي العظم
بالمفاويات عند وضع التشخيص



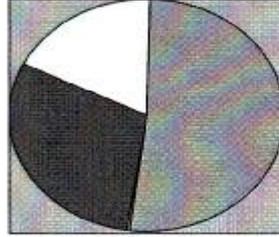
ارتشاح نقي العظم بنسبة $< 50\%$ ■ ارتشاح نقي العظم بنسبة 30-50%

مخطط (٨) المضاعفات ونسبها المنوية



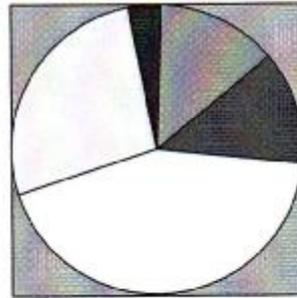
الاستحالة الغزالية □ فقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية ■ الأخماج ■

مخطط (٩) توزع المرضى وفق Rai عند وضع التشخيص ونسبه المنوية



المرحلة C □ المرحلة B ■ المرحلة A ■

مخطط (١٠) توزع المرضى وفق Binet عند وضع التشخيص ونسبه المنوية



المرحلة IV ■ المرحلة III □ المرحلة II □ المرحلة I ■ المرحلة ٠ ■

Syrian Atomic Energy Commission, Damascus , P. O. BOX: 6091 Tel.: 6111926
 Immunophenotyping Report (for research use)

Patient: **Khadija shebon** Date of Col: **9/8/2003** Specimen: **P. Blood** Sex: **F** Report: **5/8/2003**
 Physician: **Prof. Dr. M. Georges** Lab Record: **7** H. Diagnosis: **7** Age:

Phenotypic	% Positive	#/5000	Phenotype	% Positive	#/5000	Phenotypic	% Positive	#/5000
analyzed cells		5000	% cells gated		80	4000 % viable gated		97
CD45 negative gated	0.42	16.8	CD45 dim gated	1.35	54			388
MYELOID MARKERS								
CD33 total	17.26	690.4	CD19 total	74.16	2966.4	CD3 total	6.66	266.
CD13 total	45.76	1830.4	CD19+Lambda+Kappa-	1.32	52.8	CD3+CD4+CD8-	3.7	14
CD13+CD33+CD11B+	0.2	8	CD19+kappa+Lambda-	67.74	2709.6	CD3+CD8+CD4-	1.58	63.
CD13+CD33+CD11B-	0.04	1.6	CD19+IgD+IgM+	65.36	2614.4	CD3+CD4+CD8+	0.64	25.
CD11b total	16.02	640.8	CD19+IgD+IgM-	1.44	57.6	CD3+CD4-CD8-	0.74	29.
CD34 total	1.74	69.6	CD19+IgM+IgD-	0.44	17.6	CD3+CD23+	0.2	
CD34+CD38-HLADr-	0.26	10.4	CD19+CD5+	68.64	0.15567552	CD4 total	6.92	276.
CD34+CD38-HLADr+	0.12	4.8				CD8 total	6.16	246.
CD34+CD38+HLADr-	0.64	25.6	CD20 total	79.06	3162.4	CD5 total	81.38	3255.
CD34+CD38+HLADr+	0.12	4.8	CD20+CD22+CD11c+	16.94	677.6	CD7 total	7.3	29
CD34+CD19+CD5-	0.2	8	CD20+CD22+CD11c-	17.98	719.2	CD7+CD2+CD56-	4.18	167.
CD34+CD19-CD5+	0.42	16.8	CD20+CD23+CD3-	77.84	3113.6	CD2 total	18.1	72
CD34+CD41+	0.16	6.4	CD20+CD10+	0.06	0.00013608	CD2+CD7-CD56-	10.84	433.
CD34+CD71+	0.38	15.2	CD22 total	36.24	1449.6	CD2+CD56+CD7+	2.28	91.
CD38 total	17.5	700	OTHER MARKERS					
CD11c total	51.88	2075.2	CD23 total	83.16	3326.4			
OTHER MARKERS								
HLADr total	50.78	2031.2	CD103 total	0.84	33.6			
CD41 total	4.22	168.8	CD10 total	13.98	559.2	OTHER MARKERS		
CD71 total	41.72	1668.8	CD25 total	23.58	943.2	CD56 total	4.28	171.
CD32 total	18.12	724.8	CD16 total	16.48	659.2	CD16+CD32-CD6	2.3	9.
			CD64 total	4.62	0.01047816			

Phenotype and interpretation : **The abnormal population has an immunophenotype that is consistent with B-cell lymphoproliferative disease most likely CLL >>>The abnormal cell population is: CD45+HLADr+ CD20+CD22+Kappa+CD19+CD5+CD23+ CD38-IgM+IgD+**

المراجع:

.....

1. EAST R, 1998 – clinical hematology (principles, procedures, correlation), second edition; chapter:37:482-485.
2. HARRIS N, JAFFE E, DIEBOLD J, 1997 – world health organization classification of Neoplastic disease of hematopoietic and lymphoide tissues, Virginia, 17;3835.
3. CHESON B, BENETT J, RAI K, 1988 – guidelines for clinical protocols for CLL. Am J hemato;29:152.
4. RODAK B, 1995 – Diagnostic hematology; partv: 352-353.
5. DIEHL L, KETCHUM L, 1998 – Autoimmune Disease and CLL. Semin oncol; 25:80.
6. MORRISON V, 1998 – The infection complication of CLL. semin oncol; 25:98.
7. FAIS F, GHIOTTO F, HASHIMOTO S, 1998 – CLL B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors; 102:1515.
8. BALDINI L, CRO L, CORTELEZZI A, 1990 – The immunophenotypes in "classical" B – cell in CLL, 66:1738.
9. MATUTES E, et al, 1994 – the immunological profile of B – cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL, leukemia 1994; 8:1640.
10. JULISSON G, GAHRTON G, 1993 – Cytogenetics in CLL and related disorders, 6:821.
11. HOCKENBERY D, NUNEZ G, et al,1990 – Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. Nature 1990; 348:334.
12. CORDONE I, MASI S, etal, 1998-p53 expression in B-cell CLL: A marker of disease progression and poor prognosis. Blood 1998; 91:4342.
13. LIPSHVTZ M, MIR R et al, 1980- Bone marrow biopsy and clinical staging in CLL. cancer 1980; 46:1422.
14. MOLICA S, ALBERTI A, 1987- Prognostic value of lymphocyte doubling time in CLL. Cancer 1987; 60:2712.

15. KEATING M, SCOUROS M, et al, 1988- multiple agent chemotherapy in CLL. *Leukemia* 1988; 2:157.
16. CHESON B, BENNETT J, et al, 1988- guidelines for clinical protocols for CLL. *Hematol* 1988; 29:152.
17. Chronic lymphocytic leukemia: recommendation for diagnosis, staging, and response criteria- 1989. International workshop on CLL. *Ann intern med*; 110:236.
18. RAI K, PETERSON B, et al, 2000- fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for CLL. *N Engl J Med* 2000; 343:1750.
19. CHISESI T, CAPNIST G, 1991- splenic irradiation in CLL. *Eur J haematol* 1991; 46:202
20. COOPER I, DING J et al, 1979 – intensive leukapheresis in the management of cytopenias in patients with CLL. *Am J Hematol*; 6:387.
21. PEGOURIE B, SOTTO J, et al, 1987 – splenectomy during CLL. *Cancer*; 59:1626.
22. KHOURI I, KEATING M, et al, 1994- Autologous and allogeneic bone marrow transplantation for CLL. *J clin oncol*; 12:748.
23. HUH D, VON SCHILLING C, et al, 2001- Rituximab therapy of patient with of B- cell CLL. *Blood*; 98:1326.
24. D.M.Knowles, *Immunophenotypic Markers in Neoplastic Hematopathology*, 2 cd edition 2001, p. 93 -190.