The diagnostic value of the cytohaematological study (study of peripheral blood smear and bone marrow) in fever of unknown origin

Dr. Feras Hussein[*]
Dr. Manhal Hussein[**]
Boshra Alhoushi[***]

(Received 28 / 7 / 2019. Accepted 8 / 9 / 2019)

□ ABSTRACT □

Background: Fever of unknown origin remains one of the most difficult challenges in the clinical medicine, and it needs long series of diagnostic investigations and tests. Blood smear and bone marrow aspiration are diagnostic tools in evaluating patients with unexplained fever

Objective: The role of peripheral blood smear and bone marrow aspiration in early causative diagnosis for fever of unknown origin .

Methods: This is a prospective descriptive study conducted in Tishreen University Hospital in Lattakia, Syria, over a period of one year (2017-2018). It has shown the experience of the haematology department in approaching the patients with fever of unknown origin. Blood smear was performed in every patient , and bone marrow aspiration had been done when blood smear was undiagnosed. Bone marrow biopsy had been done if it was necessary and to complete the haematological study. The diagnostic yields of these procedures in fever of unknown origin patients were determined.

Results: A total of 87 patients with classical fever of unknown origin were involved in the study, a definitive diagnosis could be achieved in 67(77%) patients, and 24 (27.6%) patients with infective aetiology had been found to be the most common cause of fever of unknown origin. The diagnostic yields of peripheral blood smear and bone marrow aspiration were 16% and 31% respectively. The bone marrow biopsy was useful in 11 (13%) patients. A specific diagnosis without haematological study could be achieved in 15(17%) patients, and increased to 64 % with cytohaematological study and to 77% with complete haematological study (with bone marrow biopsy) .

Conclusion: Peripheral blood smear and bone marrow examination had been shown good diagnostic yields in evaluating patients with fever of unknown origin for achieving a specific diagnosis or a diagnostic key of other diagnosis.

Key words: Fever, Blood smear, Bone marrow aspiration

[*] **Lecturer in the Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University.**[*]
Lecturer in the Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University.[**]
Graduate Student in the Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University.[***]

القيمة التشخيصية للدراسة الخلوية الدموية (دراسة اللطاخة المحيطية و نقي العظم) في الحمى مجهولة السبب

د. فراس حسين*

د. منهل حسين**

بشرى الهوشي ***

(تاريخ الإيداع 28 / 7 / 2019. قُبِل للنشر في 8 / 9 /2019)

□ ملخّص □

مقدمة: تبقى الحمى مجهولة السبب من أكثر التحديات صعوبة في الطب السريري، فهي تتطلب سلسلة طويلة من الإستقصاءات والاختبارات التشخيصية، وتعد اللطاخة الدموية المحيطية و بزل نقي العظم من الوسائل الاستقصائية المدرجة في تقييم مرضى الترفع الحروري غير المفسر.

هدف البحث: أهمية اللطاخة الدموية المحيطية و بزل نقي العظم في التشخيص السببي المبكر للحمى مجهولة السبب التقليدية.

الطرائق: دراسة مستقبلية وصفية تم إجراؤها في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال عام واحد (2017-2018) أظهرت تجربة شعبة أمراض الدم في مقاربة مرضى الحمى مجهولة السبب التقليدية. تم إجراء لطاخة دموية محيطية لكل مرضى الترفع الحروري غير المفسر و بزل نقي عظم عند عدم الوصول لتشخيص من اللطاخة، كما تم إجراء خزعة عظم و نقي عند الضرورة لاستكمال الدراسة الدموية. ثم تحديد الجدوى التشخيصية لهذه الإجراءات في الحمى مجهولة السبب.

النتائج: شملت الدراسة 87 مريضا لديهم حمى مجهولة السبب، تم الوصول إلى تشخيص نوعي عند 67 (77%) مريضاً و كانت الأسباب الإنتانية عند 24 (27%) مريضاً هي الأشيع في هذه الدراسة. بلغت الجدوى التشخيصية للطاخة الدموية المحيطية و بزل نقي العظم نسبة 16% و 31% على التوالي، واعتبرت خزعة العظم والنقي مشخصة عند11 (13%) مريضاً. تم الوصول إلى تشخيص نوعي بدون إجراء الدراسة الدموية عند 15 (17%) مريضاً، و مع إجراء الدراسة الدموية الخلوية زادت النسبة التشخيصية إلى 64%. و أما عند إجراء الدراسة الدموية المتكاملة (الدراسة الخلوية مع خزعة النقي) ارتفعت القيمة التشخيصية إلى 77%.

الخلاصة: إن فحص اللطاخة الدموية المحيطية و نقي العظم أظهر قيمة تشخيصية هامة في تقييم مرضى الحمى مجهولة السبب للوصول إلى تشخيص نوعي أو إلى مفتاح تشخيصي لمرض م

الكلمات المفتاحية: حمى، فلم دم، بزل نقي العظم.

* مدرس ، قسم الأمراض الباطنة، كلية الطب البشري، جامعة تشرين. Email: drfirashussein@yahoo.com

** مدرس ، قسم الأمراض الباطنة، كلية الطب البشري، جامعة تشرين. Email: manhal.hussein@gmail.com

*** طالبة دراسات عليا ، قسم الأمراض الباطنة، كلية الطب البشري، جامعة تشرين. Email: boshra.alhoushi@gmail.com

مقدمة:

تبقى الحمى مجهولة السبب Fever of unknown origin (FUO) من أكثر التحديات صعوبة في الطب السريري، وهي مشكلة تشخيصية تمثل عنواناً كبيراً للبحث عن تشخيص نوعي من قائمة طويلة من التشاخيص التفريقية. كما تشكل عبئاً اقتصادياً كبيراً على المرضى ومراكز الإستشفاء لأنها تتطلب سلسلة طويلة من الطرائق والوسائل التشخيصية للوصول إلى التشخيص النوعي. وبما أن اللطاخة الدموية المحيطية Peripheral blood smear وبزل نقي العظم Bone marrow aspiration يعدان من الوسائل الاستقصائية المدرجة في تشخيص الFUO، فقد تم إجراء هذه الدراسة الأولى من نوعها في مدينة اللاذقية لتحديد الدور التشخيصي لهذه الإجراءات في تقييم مرضى الترفع الحروري غير المفسر.

الحمى مجهولة السبب هي ارتفاع حرارة الجسم أعلى من 38.3 درجة مئوية في قياسين على الأقل منفصلين لمدة أكثر من 3 أسابيع دون وجود حالة عوز مناعي معروفة وعدم تحديد مصدر للحمى على الرغم من أخذ قصة سريرية مفصلة وإجراء فحص سريري دقيق و الاستقصاءات المخبرية و الشعاعية الأولية.[1]

ويطلق السريريون اسمFUO على كل مرض حموي بدون إمراضية واضحة، وغالباً تكون تظاهرة سريرية غير نموذجية لمرض شائع نوعاً ما أكثر من كونها تظاهرة لمرض نادر نسبيا ً[1].

وبالرغم من الأدوات الاستقصائية الحديثة والإمكانات العلاجية المتطورة وبالرغم من الشيوع المنخفض ل FUO تبقى إحدى التحديات الكبيرة في الطب، فقد تكون عرضاً لأكثر من200 مسبب، وفي البلدان غير المتطورة مازال شيوع الأمراض الإنتانية أكثر من الالتهابية والورمية [2]. ومن المفاجيء انه بالرغم من التقنيات التشخيصية وخصوصاً الوسائل التصويرية فإن الدراسات الحديثة ماتزال تشير إلى ازدياد نسبة ال FUO غير المشخصة قد يعزى إلى التطور الملحوظ في الوسائل الاستقصائية ولذلك فالأمراض التي اعتبرت سابقاً من ضمن أسباب الFUO حالياً تشخص باكراً قبل تطور ما يعرف بال FUO [3].

الإمراضية تعتمد على طبيعة المرض المستبطن، والإنذار أفضل في حال عدم الوصول إلى تشخيص لأن أغلب الحالات غير المشخصة تخفي وراءها غالباً أمراض التهابية أو مناعية مستبطنة[2]. وهناك أربعة أنواع ل FUO: التقليديدية Classical وهي موضوع الدراسة، المشفويةNosocomial ، الحمى مجهولة السبب بنقص العدلات Neutropenic FUO والحمى مجهولة السبب عند المرضى المخموجين بالإيدز.[4]

وقد تكون الأسباب الكامنة وراء الحمى مجهولة السبب:

* أسباب إنتانية: جرثومية، فطرية، طفيلية وفيروسية
* أسباب التهابية غير إنتانية: أمراض مناعية و رثوية جهازية، التهابات الأوعية، أمراض حبيبومية و متلازمات التهابية ذاتية.
* أسباب ورمية: خباثات دموية، أورام صلبة و أورام سليمة
* اضطرابات تنظيم الحرارة: مركزية ومحيطية. [1]

يعتبر إجراء **اللطاخة الدموية المحيطية** مهارة تشخيصية هامة في علم الدم والأورام، فاللطاخة الدموية تعتبر وسيلة فاصلة في التشخيص السريري للحمى مجهولة السبب من خلال دراسة التغيرات الخلوية الشكلية في الكريات البيض والحمر والصفيحات وربطها مع سببيات الحمى.[5]

وتعد **دراسة نقي العظم** من أشيع الإستقصاءات المطلوبة في حالات الحمى مجهولة السبب وبغض النظر عن وجود اضطراب في المشعرات الدموية، فهناك أكثر من 200 مسبب متعلق بالحمى مجهولة السبب، وقد تؤثر بعض هذه الحالات بشكل مباشر أو غير مباشر في نقي العظم[6].

أهمية البحث وأهدافه:

أهمية البحث:

تعد دراسة اللطاخة الدموية المحيطية من الإجراءات التشخيصية غير المكلفة مادياً المدرجة في استقصاء الحمى مجهولة السبب، ونظراً لسهولة إجراء الدراسة الدموية المحيطية بالنسبة للاستقصاءات الأخرى ولتقييم دورها ودور بزل نقي العظم عند مرضى الترفع الحروري غير المفسر تم اختيار هذا البحث.

أهداف البحث:

- تحديد أهمية الدراسة الدموية الخلوية (المحيطية والمركزية) في التشخيص السببي المبكر للحمى مجهولة السبب.
- التصنيف السببي للحمى مجهولة السبب.
- تصنيف أسباب الحمى مجهولة السبب حسب الشرائح العمرية.

عينة البحث

شملت هذه الدراسة مراجعي عيادة أمراض الدم، والمرضى المقبولين في شعبة أمراض الدم، ومرضى الاستشارات الدموية من الشعب كافة في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية الذين يعانون من ترفع حروري مجهول السبب ويحققون معايير الدخول في الدراسة في الفترة الممتدة بين شباط 2017 وشباط 2018.

معايير الاشتمال:

معايير الإدخال:

المرضى الذين يعانون من ترفع حروري مجهول السبب غير مفسر سريرياً مخبرياً أو شعاعيا، لمدة أكثر من ثلاثة أسابيع و يندرج ضمن إطار الحمى مجهولة السبب التقليدية.

معايير الإخراج:

- المرضى الذين لديهم ترفع حروري في إطار تثبيط تالي للعلاج الكيماوي أو لاستخدام مثبطات المناعة.
- المرضى الذين تطور لديهم ترفع حروري ضمن المشفى.

طرائق البحث ومواده:

دراسة وصفية لمجموعة حالات المرضى الذين لديهم ترفع حروري غير مفسر والمقبولين في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية بين عامي 2017–2018. بعد أخذ الموافقة المستنيرة من المرضى الذين تنطبق عليهم معايير الدخول في الدراسة على الدخول بالبحث، تم إجراء دراسة دموية محيطية (فلم دم) لكل مرضى الترفع الحروري غير المفسر، ودراسة مركزية (بزل نقي عظم) في حال عدم الوصول لتشخيص من الدراسة المحيطية، وتلوين أفلام الدم والبزل بملون رايت ودراستها خلوياً تحت المجهر، وعند الضرورة تم إجراء خزعة عظم ونقي لاستكمال الدراسة الدموية،

بالإضافة للإستقصاءات الروتينية المخبرية والشعاعية و الإستقصاءات النوعية التي من شأنها أن تدعم التوجه التشخيصي أو تثبته(تنميط مناعي، دراسة كيمائية نسيجية، واختبارات مصلية للفيروسات والطفيليات و المناعيات).

النتائج والمناقشة:

النتائج:

شملت عينة الدراسة جميع مرضى الترفع الحروري غير المفسر المقبولين في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية بين عامي 2017 و2018. بعد استبعاد15 حالة منها7 حالات وفاة في الأيام الأولى للدراسة وقبل إجراء الدراسة الدموية وكان التوجه التشخيصي الأولي نحو الإنتانات الصاعقة (داء البريميات، التهاب الكبد الصاعق، انفلونزا الخنازير، حمى الضنك، الإيدز)، و8 حالات فقدت من الدراسة بسبب عدم استكمال الإستقصاءات اللازمة، بلغ العدد الكلي للمرضى 87 مريضاً(45 ذكر، 42أنثى) وكانت أعمارهم تتراوح بين 14 و80 سنة.

توزع مرضى الحمى مجهولة السبب حسب الجنس:

الجدول (1) توزع عينة 87 مريض حمى مجهولة السبب حسب الجنس.

الجنس	التكرارات	النسبة المئوية
ذكر	45	52
أنثى	42	48
المجموع	87	100

من الجدول السابق نلاحظ أن نسبة الذكور والإناث متقاربة في الدراسة ، وبإجراء اختبار كاي مربع تبين أن قيمة كاي مربع للاختبار تساوي 43.59 وهي أكبر من القيمة الجدولية الموافقة ل a= 0.05 وحدود حرية 1 في الجدول المرجعي الخاص ب كاي مربع و التي تساوي 3.84 ، ومستوى الدلالة a هو أقل من 0.05 أي أن هناك علاقة هامة إحصائياً بين الجنس والحمى مجهولة السبب.

توزع مرضى الحمى مجهولة السبب حسب مسبب الحمى:

الشكل (1) توزع عينة 87 مريض حمى مجهولة السبب حسب مسبب الحمى

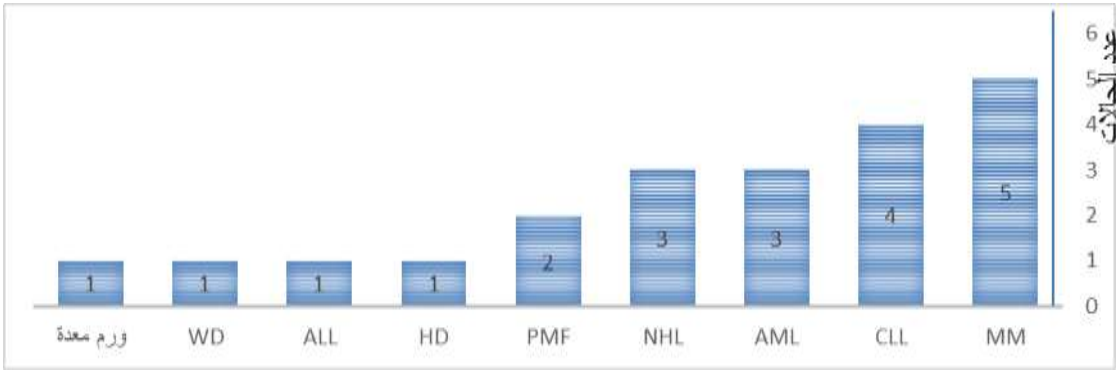
يتبين من الشكل السابق أن الأسباب الإنتانية هي أشيع مسببات الحمى مجهولة السبب.

توزع الأسباب الإنتانية للحمى مجهولة السبب:

الشكل (2) توزع عينة 24 مريض لديهم سبب إنتاني للحمى مجهولة السبب حسب نوع الإنتان.

يظهر الشكل السابق أن الإنتانات الفيروسية هي أشيع الأسباب الإنتانية للحمى مجهولة السبب.

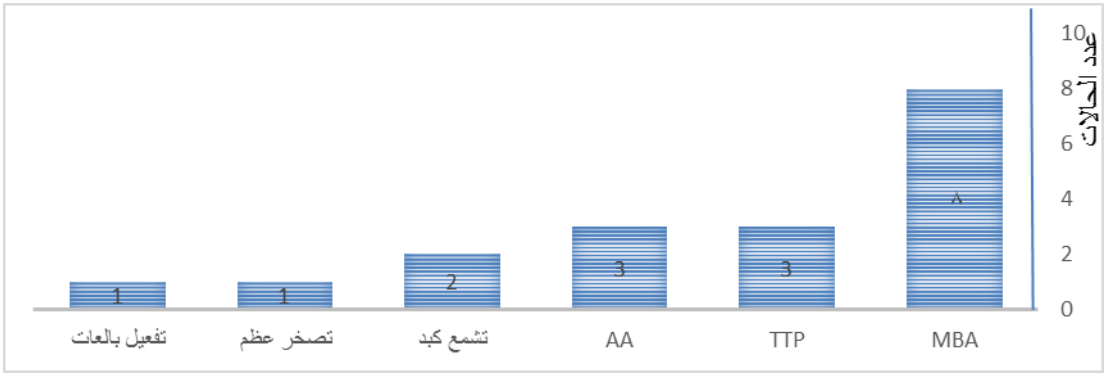
توزع الأسباب الورمية للحمى مجهولة السبب:



الشكل (3) توزع عينة 21 مريض لديهم سبب ورمي للحمى مجهولة السبب حسب المسبب الورمي.

يتبين من الشكل السابق أن الأورام الدموية وخصوصاً الورم النقوي العديد والابيضاض اللمفاوي المزمن هي اشيع المسببات الورمية للحمى مجهولة السبب.

توزع الأسباب الأقل شيوعاً للحمى مجهولة السبب:



الشكل (4) توزع عينة18 مريض لديهم أسباب غير شائعة للحمى مجهولة السبب.

يبين الشكل السابق أن أشيع الأسباب الأقل شيوعاً للحمى مجهولة السبب هو فقر الدم العرطل بعوز فيتامين ب 12 يليه فرفرية نقص الصفيحات الخثارية وفقر الدم اللا تنسجي

توزع عينة المرضى حسب العمر:

الجدول (2) توزع عينة 87 مريض حمى مجهولة السبب حسب الشرائح العمرية.

عمر المرضى	أقل من20	20-40	أكبر من 40
التكرار المشاهد	21	30	36
النسبة المئوية	24	35	41

من الجدول السابق نلاحظ أن حالات الحمى مجهولة السبب أشيع عند الأعمار المتقدمة، وبحساب قيمة كاي مربع نجد أنها تساوي 117.5 وهي أعلى من قيمة كاي مربع الجدولية الموافقة ل a=0.05 وحدود حرية 2 في الجدول المرجعي الخاص ب كاي مربع والتي تساوي (5.99)، ومستوى الدلالة a في دراستنا هو أقل من 0.05 ، أي أن هناك علاقة هامة إحصائياً بين الحمى مجهولة السبب والعمر.

العلاقة بين أسباب الحمى مجهولة السبب والعمر:

الجدول(3) توزع النسب المئوية لعينة 87 مريضا لديهم ترفع حروري غير مفسر وعلاقة العمر مع أسباب الحمى مجهولة السبب.

	أقل من20	20-40	أكبر من 40
انتانية	8	13	7
ورمية	3	5	16
التهابية	0	2	0
مناعية	1	0	1
أخرى	6	7	8
غير مشخصة	6	8	9
المجموع	%24	%35	%41

من الجدول السابق يتبين أن أشيع أسباب الحمى مجهولة السبب عن الأعمار أقل من 20 سنة هي الأسباب الأنتانية، و عند الأعمار أكبر من 40 هي الأسباب الورمية.

القيمة التشخيصية للدراسة الدموية في الحمى مجهولة السبب:

الجدول(4) القيمة التشخيصية للطاخة الدموية المحيطية وبزل نقي العظم وخزعة العظم والنقي عند عينة 87 مريضاً لديهم ترفع حروري غير مفسر.

القيمة التشخيصية	موجبة%	مشخصة%	غير مشخصة%
اللطاخة المحيطية	45.97	16.09	37.94
بزل نقي العظم	25.28	31.03	24.13
خزعة العظم والنقي	0	12.64	16.06

يظهر الجدول السابق أن أهمية اللطاخة المحيطية في التوجه التشخيصي بنسبة 45.97% أعلى من أهميتها في الوصول إلى تشخيص نوعي والتي بلغت 16.09%، بينما بزل نقي العظم أظهر قيمة تشخيصية هامة في الوصول إلى تشخيص نوعي بنسبة 31.03%.

حساسية و نوعية الدراسة الدموية في الحمى مجهولة السبب:

الجدول(5) حساسية ونوعية اللطاخة الدموية المحيطية وبزل نقي العظم وخزعة العظم والنقي في الحمى مجهولة السبب.

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-
Blood smear	%67	%80	%91	%42	3.36	0.41
Bone marrow	%89	%65	%83	%75	2.56	0.16
Biopsy	%66	%100	%100	%76	∞	0.33

يتبين من الجدول السابق أن نوعية اللطاخة الدموية أعلى من حساسيتها في الحمى مجهولة السبب وحساسية بزل النقي أعلى من نوعيته، ونوعية عالية للخزعة.

مناقشة النتائج والمقارنة مع الدراسات العالمية:

النتائج و المناقشة:

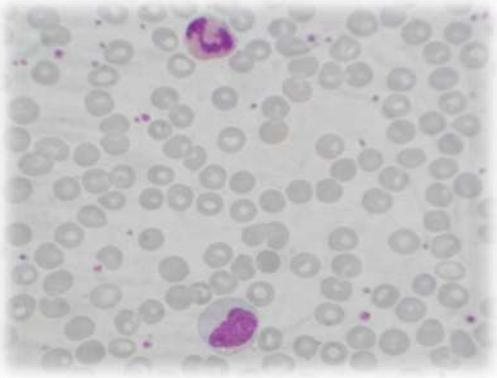
شملت الدراسة 87 مريضاً من مراجعي عيادة أمراض الدم، و المرضى المقبولين في شعبة أمراض الدم، ومرضى الإستشارات الدموية من الشعب كافة في مستشفى تشرين الجامعي من مختلف الأعمار والأجناس والذين لديهم ترفع حروري غير مفسر ويحققون معايير الدخول في الدراسة، و بعد أخذ القصة السريرية المفصلة وإجراء الفحص السريري الدقيق والإستقصاءات الأولية:

◄ تم إجراء **لطاخة محيطية** لكل المرضى **(87 مريض)** :

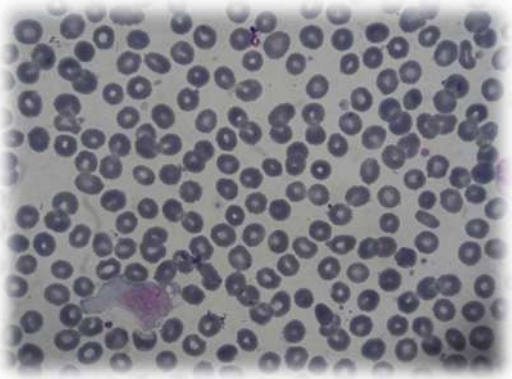
تم الوصول إلى تشخيص نوعي عند 14 (16%) مريض (داء وحيدات النوى /4 /، ملاريا/ 1/ ، ابيضاض نقوي حاد/1/ ، فرفرية نقص الصفيحات الخثارية /3/، فقر دم انحلالي مناعي ذاتي /1/، فقر دم عرطل/4/)

تم التوجه التشخيصي من خلالها عند 40 مريض (46 %). (وجود ظاهرة الرولو، لمفاويات مفعلة، لمفاويات مصورية وعدلات سمية مفجاة)

وهذه الصور المأخوذة عن المجهر لأهم حالات ال FUO التي تم فيها الوصول إلى تشخيص نوعي من خلال اللطاخة الدموية المحيطية:

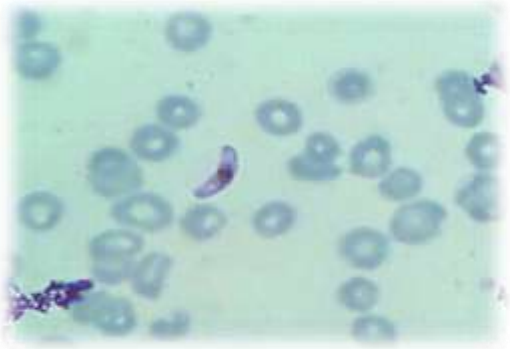


صورة (1) لطاخة دموية طبيعية



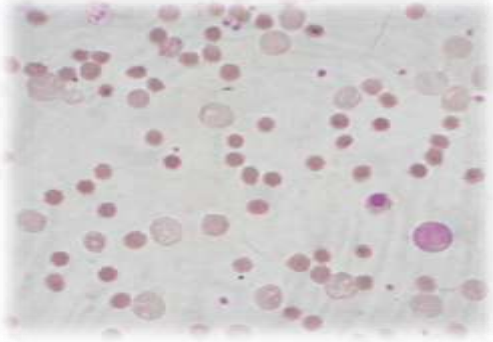
صورة(2) إنتان فيروسي

لطاخة دموية عند حالة FUO تبين وجود خلية لمفاوية مفعلة بشكل نموذجي



صورة(3) ملاريا

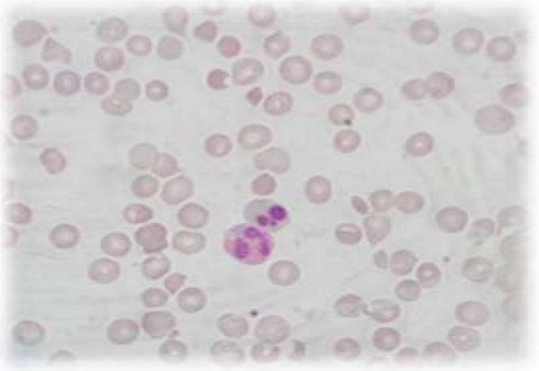
لطاخة دموية عند حالة FUO تظهر طفيلي الملاريا بطور الأعراس gematocyte خارج الكريات الحمر



صورة(4) فقر دم مناعي ذاتي

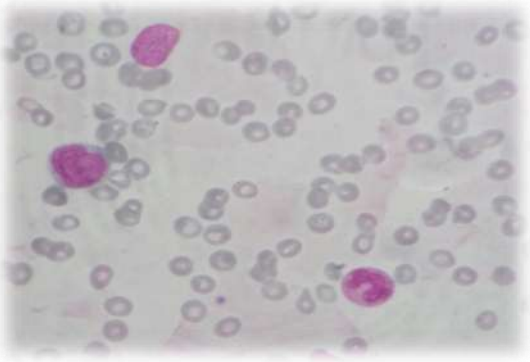
لطاخة دموية عند حالة FUO تبين وجود أرومات حمراء وكريات حمراء مكورة وشبكيات

مصدر الصور: تصوير الباحثة



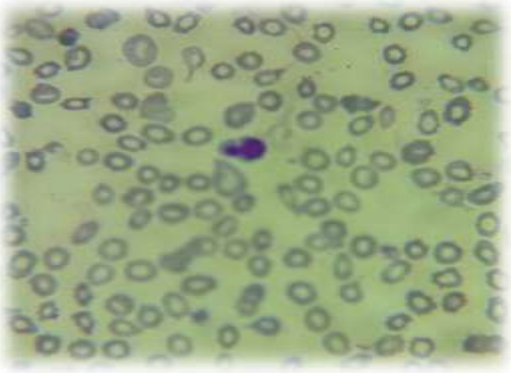
صورة(5) فرفرية نقص الصفيحات الخثارية

لطاخة دموية عند حالة FUO تبين وجود كريات حمراء مجزأة و منواة وشبكيات



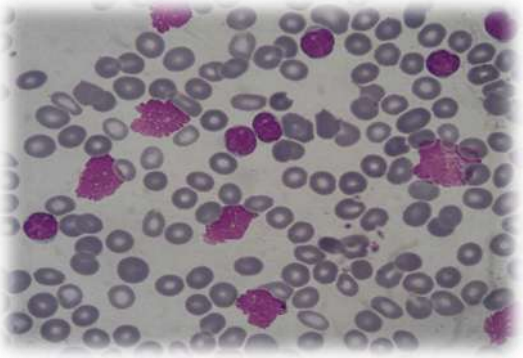
صورة(6) ابيضاض نقوي حاد

لطاخة دموية عند حالة FUO تبين وجود كريات بيضاء غير ناضجة مع تعداد دم طبيعي



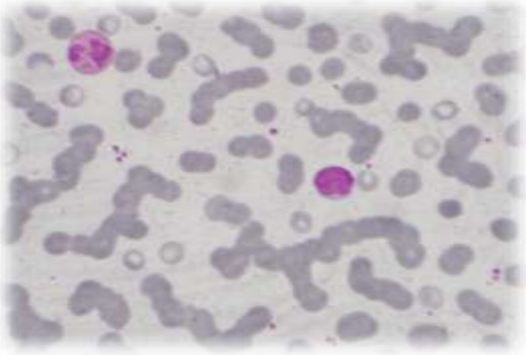
صورة (7) توليف نقي بدئي

لطاخة دموية عند حالة FUO تبين وجود زيادة ملحوظة في الكريات الحمر الدمعية والمنواة



صورة(8) ابيضاض لمفاوي مزمن

لطاخة دموية عند حالة FUO تبين وجود خلايا لمفاوية ناضجة بالإضافة لخلايا smudge



صورة (9) ظاهرة الرولو

لطاخة دموية عند حالة FUO تبين ظاهرة الرولو في الورم النقوي العديد

صورة(10) فقر دم عرطل

لطاخة دموية عند حالة FUO تبين وجود عدلات زائدة التفصص وكريات حمراء بيضوية كبيرة الحجم ودمعية

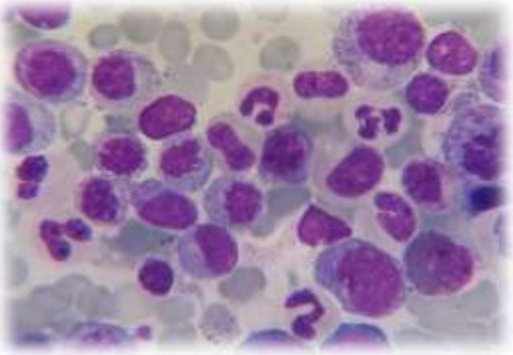
مصدر الصور: تصوير الباحثة

◄ وأما بالنسبة **لبزل نقي العظم** فقد تم إجراءه عند **70 مريض** من أصل 87 مريض:

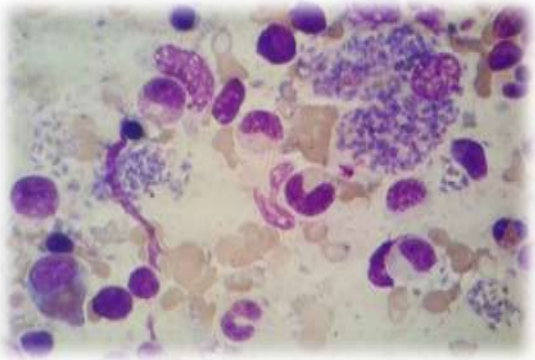
تم الوصول إلى تشخيص نوعي عند 27 مريض (31%) من مجموع مرضى الدراسة تنوعت بين الورم النقوي العديد/3/ حالات، الابيضاض اللمفاوي المزمن/4/، ابيضاض نقوي حاد /3/، لمفوما لاهودجكن/2/، لمفوما هودجكن/1/، داء فالدنشتروم/1/، نقائل من ورم معدة/1/، تصخر عظم/1/، متلازمة تفعيل البالعات/1/، فقردم عرطل /8/، و لشمانيا حشوية/2/.

تم التوجه التشخيصي عند 22 مريض (25%) من مجموع مرضى الدراسة. (نقي فقير بشدة، نقي مفرط الخلوية ، زيادة ناسجات، زيادة مصوريات، زيادة أورومات نقوية ، زيادة حامضات)

وهذه الصور المأخوذة عن المجهر لأهم حالات ال FUO التي تم فيها الوصول إلى تشخيص نوعي من خلال بزل نقي العظم في هذه الدراسة:

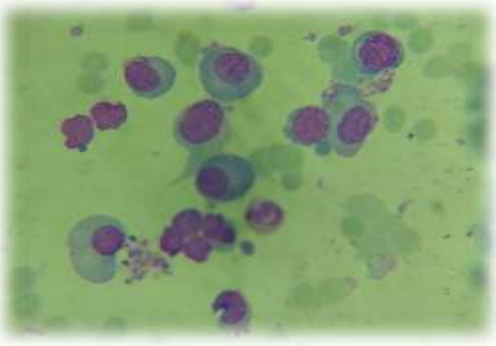


صورة (11) بزل نقي عظم طبيعي



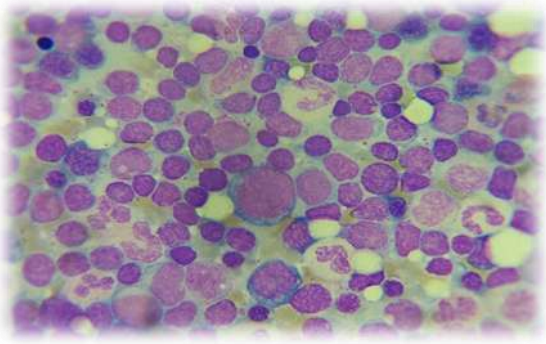
صورة (12) لشمانيا حشوية

لطاخة بزل نقي عظم عند حالة FUO تبين وجود طفيليات اللشمانيا Amastigotes داخل البالعات وخارجها في نقي العظم



صورة(13) ورم نقوي عديد

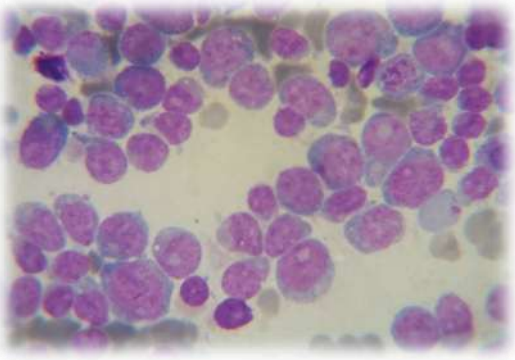
لطاخة بزل نقي عظم عند حالة FUO تظهر ارتشاح نقي العظم بالمصوريات الشاذة



صورة(14) ابيضاض لمفاوي مزمن

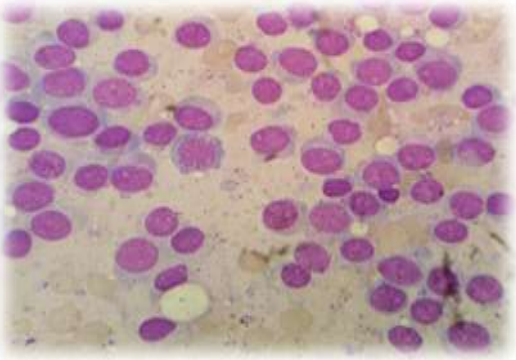
لطاخة بزل نقي عظم عند حالة FUO تبين ارتشاح نقي العظم بلمفاويات صغيرة الحجم ناضجة

مصدر الصور: تصوير الباحثة



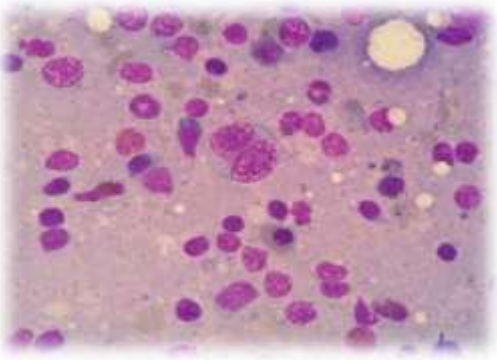
صورة (15) ابيضاض نقوي حاد

لطاخة نقي عظم عند حالة FUO تظهر ارتشاح نقي العظم بالأرومات الابيضاضية النقوية.



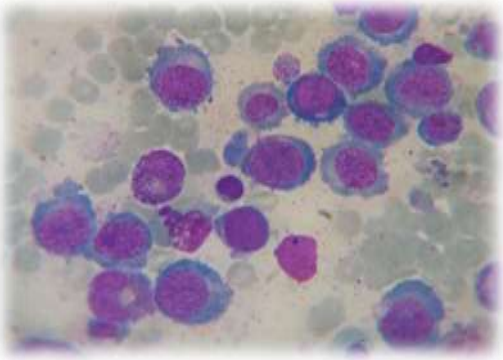
صورة(16) داء فالدنشتروم

لطاخة نقي عظم عند حالة FUO تظهر ارتشاح نقي العظم باللمفاويات واللمفاويات المصورية.



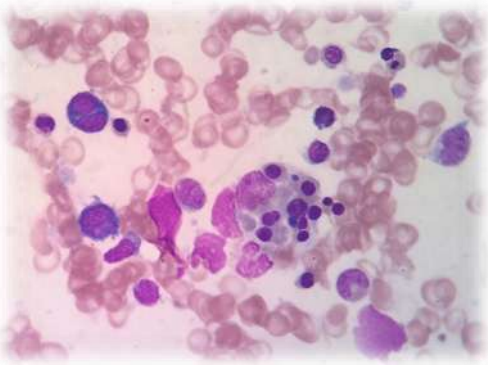
صورة (17) لمفوما هودجكن

لطاخة نقي عظم عند حالة FUO تبين ارتشاح نقي العظم بخلايا ريدستنبرغ (عين البومة).



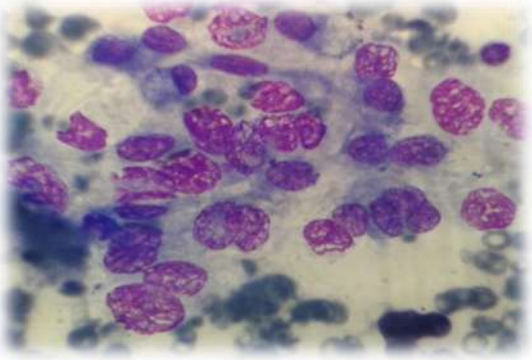
صورة(18) فقر دم عرطل

لطاخة نقي عظم عند حالة FUO تظهر زيادة ملحوظة في الأرومات الحمراء العرطلة.



صورة (19) متلازمة تفعيل البالعات

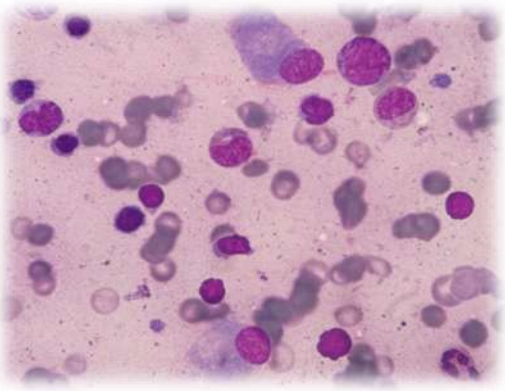
لطاخة نقي عظم عند حالة FUO تظهر البالعات وضمنها عناصر نقوية مبتلعة.



صورة (20) تقائل للنقي من سرطانة غدية في المعدة

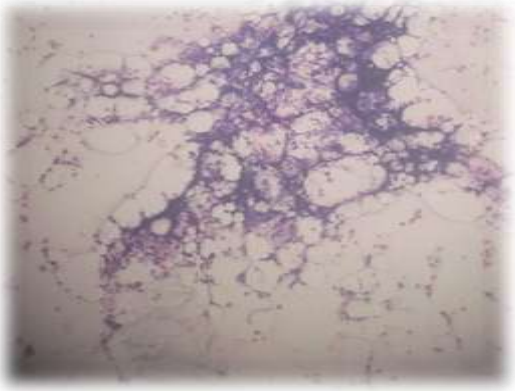
لطاخة نقي عظم عند حالة FUO تبين وجود عش ورمي من خلايا خارج نقوية.

مصدر الصور: تصوير الباحثة



صورة (21) تصخر عظم

لطاخة نقي عظم عند حالة FUO تظهر ارتشاح نقي العظم بالخلايا بانية العظم Osteoblasts واللي تشبه الخلايا البلازمية.



صورة (22) فقر دم لاتنسجي

لطاخة نقي عظم عند حالة FUO على التكبير المنخفض تظهر نقي فقير بالخلوية.

مصدر الصور: تصوير الباحثة

◄ تم إجراء **خزعة العظم والنقي** عند **25 مريض** من أصل 87 مريض.

تم الوصول إلى تشخيص نوعي عند 11 (13%)مريض من مجموع مرضى الدراسة، تنوعتِ بين الورم النقوي العديد/2/حالة، لمفوما لاهودجكن/1/، الابيضاض اللمفاوي الحاد/1/، تليف النقي البدئي/2/، فقر الدم اللامصنع /3/ ، نقائل من سرطانة غدية في المعدة/1/، تصخر عظم/1/.

* تم الوصول إلى تشخيص نوعي من الدراسة الدموية الشاملة (لطاخة محيطية وبزل نقي العظم وخزعة العظم والنقي) عند 60% من حالات الحمى مجهولة السبب.

تم الوصول إلى تشخيص نوعي بدون إجراء الدراسة الدموية عند 15(17%) مريض تنوعت بين: إنتان بالفيروس المضخم للخلاياعند/1/ مريض من خلال الدراسة المصلية للفيروس، لشمانيا حشوية /1/ من خلال استئصال طحال تشخيصي، سل عقدي في /3/ حالات وداء المقوسات/1/ من خلال خزعة عقدة لمفية، حمى مالطية/2/ وحمى تيفية/1/ من خلال اختبار فيدال و رايت، ذئبة حمامية جهازية /1/ والتهاب أوعية /2/ من خلال الدراسة المصلية، تشمع كبد/2/ من خلال خزعة كبد، و متلازمة دريسلر(التهاب تامور مناعي) /1/ تم تشخيصها سريريا.

و مع إجراء الدراسة الدموية الخلوية (لطاخة دموية16% مع بزل نقي 31%) زادت النسبة التشخيصية إلى 64 %. و أما عند إجراء الدراسة الدموية المتكاملة (الخلوية مع خزعة النقي) ارتفعت القيمة التشخيصية إلى 77%.

*لا يمكن المقارنة بين أهمية اللطاخة المحيطية وبزل نقي العظم وخزعة العظم والنقي في هذه الدراسة لأن لكل منها أهميته الخاصة حسب كل حالة سريرية وما تفرضه اللحظة السريرية والموقف السريري. وتتبع القيمة التشخيصية الهامة من تكامل هذه الإستقصاءات معاً للوصول إلى تشخيص نوعي، أو إلى مفتاح سريري لتشخيص ما، أو لتضييق لائحة التشخيص التفريقي.

* وفي **المقاربة السببية** لأسباب الحمى مجهولة السبب تبين أن أشيع أسباب الحمى مجهولة السبب هي الأسباب الإنتانية 24 حالة (28%) وعلى رأسها الإنتانات الفيروسية (13 حالة)، و جاءت الأورام في المرتبة الثانية من مسببات الحمى مجهولة السبب 21 حالة (24%) وفي مقدمتها الورم النقوي العديدعند 5 حالات والابيضاض اللمفاوي المزمن عند 4 حالات، وتم تشخيص حالة واحدة ورم صلب (سرطانة غدية في المعدة) من خلال نقائله إلى نقي العظم.

وبالنسبة للأمراض المناعية والالتهابية فكانت لها النسبة الأقل في هذه الدراسة ولم تتجاوز نسبة 2% لكل منهما، وقد يفسر ذلك بتوافر الاستقصاءات اللازمة والتفكير بها وتشخيصها قبل اعتبارها حمى مجهولة السبب.

وأما الأسباب الأقل شيوعاً للحمى مجهولة السبب فقد بلغت 18 حالة (21%) وفي مقدمتها فقر الدم العرطل 8حالات (والذي يتم فيه إفراز عال للستوكينات الالتهابية بسبب تكون الحمر اللا فعال وإجهاض الكريات الحمراء ضمن النقي مما يسبب ترفع حروري مرافق) .

لم يتم الوصول إلى تشخيص نوعي في 22 حالة (25%) منهم من غاب لديهم الترفع الحروري بشكل كامل ومنهم من يعاني منه بشكل معاود على فترات.

*أظهرت اللطاخة الدموية المحيطية حساسية ونوعية عالية في الحالات الإنتانية وتحديداً الفيروسية، بينما أظهر البزل حساسية ونوعية عالية للخباثات الدموية الارتشاحية.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

» دراسة (CHO et al, 2015) التي تم إجراؤها في شمال تايوان والتي شملت 126 مريضا أصغر من 18 سنة لديهم حمى مجهولة السبب ، وأظهرت أن الأسباب الإنتانية للحمى مجهولة السبب هي الأكثر شيوعاً عند الأعمار أقل من 18 سنة وبنسبة 27% من كل الحالات وفي مقدمتها داء وحيدات النوى الإنتاني، وهذا يوافق دراستنا بالنسبة للشريحة العمرية الأقل من 20 سنة حيث كانت الأسباب الإنتانية وتحديداً الفيروسية هي الأشيع، ولكن بنسبة لا تتجاوز 8 % من مجموع مرضى الدراسة.[7]

» دراسة (ADRIAN *et al*,2014) التي أجروها في شمال أمريكا على أهمية اللطاخة الدموية المحيطية وقيمتها التشخيصية شملت 334 مريضاً، أظهرت أن فحص اللطاخة المحيطية أدى لتقييم أبعد في التشخيص (توجه تشخيصي) عند 40.8% من الحالات، وهي أخفض بقليل من النسبة في دراستنا والتي بلغت 45.97% ، بينما المرضى الذين لم يتم إجراء اللطاخة المحيطية لديهم لم تتجاوز نسبة التشخيص 10%.[5]

» دراسة (DUTA *et al*,2013) التي أجروها في الهند والتي شملت 52 مريضاً لديهم حمى مجهولة السبب .وأظهرت أن القيمة التشخيصية لبزل نقي العظم 15.4% وهي أقل من القيمة التشخيصية للبزل في دراستنا(31%)، والقيمة التشخيصية البزل والخزعة 38.6% بينما في دراستنا وصلت إلى (44%)، وكانت دراسة النقي هي الوسيلة الوحيدة للتشخيص عند 25.6%.[8]

» دراسة (JhA *et al*,2013) التي أجروها في بخارى في نيبال لمدة سنة شملت 57 مريضاً لديهم حمى مجهولة السبب كلاسيكية، تم الوصول إلى تشخيص نوعي عند 42% من الحالات من خلال دراسة النقي بالبزل والخزعة، وكانت أشيع الموجودات هي الخباثات الدموية، وهي تقارب النسبة التي وصلنا اليها في دراستنا (44%)كقيمة تشخيصية للبزل والخزعة معاً، وأما أشيع الموجودات في دراستنا كانت الأمراض الانتانية يليها الخباثات الدموية.[9]

» دراسة(Girard *et al*,2009) التي تم إجراؤها في ليون في فرنسا والتي شملت 130 مريض لديهم ترفع حروري مجهول السبب وتم إجراء فحص نقي عظم، وأظهرت النتائج أن القيمة التشخيصية لدراسة نقي العظم 23.7% وهي أقل من النسبة التشخيصية في دراستنا والتي بلغت 44%. وأشيع أسباب الحمى كانت الخباثات الدموية وفي مقدمتها اللمفومات بينما في دراستنا كانت الأسباب الإنتانية هي الأشيع.[10]

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

• للدراسة الدموية الخلوية دور تشخيصي هام في مقاربة مرضى الترفع الحروري غير المفسر من خلال الوصول إلى تشخيص نوعي، إيجاد مفتاح تشخيصي للوصول إلى تشخيص ما، أو من خلال تضييق لائحة التشخيص التفريقي.

• بلغت القيمة التشخيصية للدراسة الدموية الخلوية (لطاخة محيطية مع بزل نقي عظم) 47%

• الإمراضية الإنتانية هي أشيع مسببات الحمى مجهولة السبب وفي مقدمتها الإنتانات الفيروسية.

• تحتل الخباثات الدموية المرتبة الثانية في مسببات الحمى مجهولة السبب وخصوصاً الورم النقوي العديد والابيضاض اللمفاوي المزمن.

• أظهرت اللطاخة الدموية المحيطية نوعية وحساسية عالية للإنتانات المسببة للحمى مجهولة السبب وخاصة الإنتانات القيروسية، بينما بزل نقي العظم أظهر حساسية ونوعية عالية للخباثات الدموية وأفات النقي الارتشاحية

التوصيات:

• ينصح بإجراء دراسة دموية خلوية (لطاخة دموية محيطية وبزل نقي عظم) عند كل مرضى الترفع الحروري غير المفسر.

• توفير كل الاستقصاءات اللازمة غير المتوفرة حالياً لدينا و التي تدعم الوصول إلى التشخيص النوعي كزرع بزالة النقي، التنميط الفيروسي والPCR .

• إجراء دراسات وأبحاث عن أهمية اللطاخة الدموية المحيطية وبزل نقي العظم في حالات الحمى مجهولة السبب غير التقليدية (المشفوية، الحمى مجهولة السبب بنقص العدلات والحمى مجهولة السبب عند مرضى الإيدز).

المراجع:

1-KASPER,D.; FAUCI,A. *et al*.2017, *Harison ' s Infectious diseases*.19th.ed, New York,1328. 129-136p.

2-KARANIKAS, G.; KERSCHBAUMER, A;WINKLER, S.;ALETAHA, D.2016, *Fever of unkown origin revised*. *The central European Journal of Medicine*,

3- CHO, C.Y.*et al*.2015, *Clinical analysis of fever of unknown origin in children.* ScienceDirect, *Journal of microbiology*. Taiwan,

4-SHANTARAM, V.; NARENDA, A. *Approach to the patient with fever of unknown origin. India, Sciencedirect.*

5-ADRIAN, R. ; OSSWALD, M. ; SHAMWAY, N.M.2014, *Peripheral blood smear utilization within a Military Hematology/Oncology fellowship program*. ASH : Blood(124:5980). Sciencedirect.

6- JHA, A; ADHIKARI, R.C; SANDRA, R. 2013, *Bone marrow evaluation in patients with fever of unknown origin*. *Journal of pathology of Nepal* .
7- CHO, C.Y.*et al*. *Clinical analysis of fever of unknown origin in children.* ScienceDirect, *Journal of microbiology*. Taiwan, 2015
8- DUTTA, A.K.; SOOD, R.; SINGH, U.B. *et al*.2013, *Diagnostic application of conventional and newer bone marrow examination techniques in fever of unknown origin*. India,14(1) ;23-7,
9- JHA, A.; SARDA, R. Z.2013, *The value of bone marrow examination in pyrexia of unknown origin*e. *Journal of pathology of Nepal*,447 -451.
10- GIRARD, C. et al. *2009, Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin*. Pubmed, France