بسم الله الرحمن الرحيم

Pathology

﴿وَقُل رَّبِّ أَدْخِلْنِي مُدْخَلَ صِدْقٍ وَأَخْرِجْنِي مُخْرَجَ صِدْقٍ وَاجْعَل لِّي مِن لَّدُنكَ سُلْطَانًا نَّصِيرًا﴾

ربنا آتنا من لدنك رحمة وهيئ لنا من أمرنا رشدًا

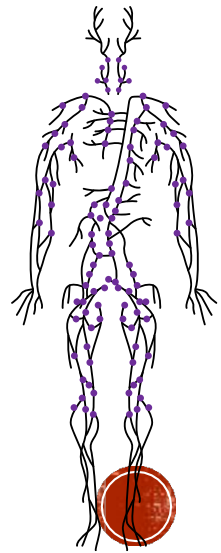
MID | Lecture #1

Polycythemia

Written by: Hala Al-Turman

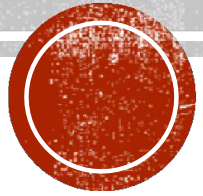
Reviewed by: Sara Qudaisat

فريق دوبامين العلمي - THE SCIENTIFIC TEAM OF DOPAMINE - APPROVED 0500371



POLYCYTHEMIA

DR. TARIQ ALADILY, MD
DEPARTMENT OF PATHOLOGY
THE UNIVERSITY OF JORDAN
TNALADILY@JU.EDU.JO



DEFINITION

1.Polycythemia:
هو زيادة في إجمالي كتلة خلايا الدم الحمراء (وليس العدد) فوق المعدل الطبيعي.
يتم تحديده بناءً على قيمة رقمية وليس على الأعراض.

- Polycythemia: Increase in total RBC **mass (not number)** above normal range, and is defined by a numerical value, not by symptoms.

2.Erythrocytosis:
هو زيادة عدد خلايا الدم الحمراء (أكثر من المعدل الطبيعي).

- Erythrocytosis: increased RBC s number (above the normal limit).

- In most cases, erythrocytosis will lead to polycythemia.

3.Polycythemia يمكن أن تكون مطلقة أو نسبية:

- Polycythemia can be either absolute or relative:

1) Relative polycythemia: secondary to decreased plasma volume (seen in cases of water deprivation, severe diarrhea, vomiting, and excessive use of diuretics); a decrease in plasma volume (fluid part of the blood) leads to a high concentration of RBCs and hemoglobin, and hence polycythemia.

•Polycythemia النسبية تحدث نتيجة لانخفاض حجم البلازما:
يتم ملاحظتها في حالات مثل نقص الماء في الجسم، الإسهال الشديد، القيء، والإفراط في استخدام مدرات البول.
إذا قل حجم البلازما (الجزء السائل من الدم)، يؤدي ذلك إلى زيادة تركيز خلايا الدم الحمراء والهيموجلوبين وبالتالي حدوث polycythemia.

ملاحظة:

عدد خلايا الدم الحمراء طبيعي ولكن حجم البلازما منخفض يؤدي إلى زيادة تركيز خلايا الدم الحمراء وبالتالي حدوث polycythemia

Normal RBC number but low plasma volume = high RBC concentration

ABSOLUTE POLYCYTHEMIA

Erythropoietin: a hormone produced by the kidney that stimulates bone marrow to produce RBCs.

عُرف polycythemia المطلقة بأنها الزيادة الحقيقية في كتلة (وتركيز) خلايا الدم الحمراء نتيجة لزيادة إنتاجها في نخاع العظام، بدلاً من انخفاض حجم البلازما.

2) Absolute (true) polycythemia: true increase in RBC mass (and concentration), secondary to increased RBC production by bone marrow rather than a decrease in plasma volume.

الخصائص الرئيسية:
حجم البلازما طبيعي ولكن يوجد زيادة في إنتاج خلايا الدم الحمراء مما يؤدي إلى تركيز عالٍ من خلايا الدم الحمراء

- Normal plasma volume but increase in RBC production = high RBC concentration
- Can be primary (no obvious cause for polycythemia, and the problem is within the bone marrow itself) or secondary (another obvious factor is causing polycythemia):

يمكن أن تكون polycythemia المطلقة:
1. أولية (Primary):
إنتاج خلايا الدم الحمراء بشكل مستقل عن أي سبب ظاهر، حيث تكون المشكلة في نخاع العظام نفسه.
هذه الحالة قد تنشأ من طفرة جينية.
يُطلق عليها Polycythemia Vera.

ملاحظة: في هذه الحالة يكون مستوى إريثروبويتين (Erythropoietin) منخفضًا بسبب الاستجابة السلبية الناتجة عن وجود عدد كبير من خلايا الدم الحمراء

- Primary: autonomous, high RBC production by a bone marrow neoplasm that arose from a mutation. Polycythemia resulting from a bone marrow neoplasm is termed **polycythemia vera**, and is characterized by low erythropoietin as a result of the negative feedback response created by high numbers of RBCs.

2. ثانوية (Secondary):
- ناتجة عن نقص الأوكسجين في الدم (Hypoxia) الذي تكتشفه الكلى.
في هذه الحالة، تفرز الكلى كميات كبيرة من الإريثروبويتين مما يؤدي إلى زيادة في إنتاج خلايا الدم الحمراء.
ملاحظة: في polycythemia الثانوية، يكون مستوى الإريثروبويتين مرتفعًا على عكس الحالة الأولية.

- Secondary: caused by systemic hypoxia, which is sensed by the kidneys → kidneys secrete high amounts of erythropoietin → increased erythropoiesis. Therefore, unlike primary absolute polycythemia (polycythemia vera), secondary polycythemia is characterized by high erythropoietin. More on secondary polycythemia is on the next slide.

تحدث polycythemia الثانوية بسبب زيادة إنتاج خلايا الدم الحمراء كرد فعل لمسببات معينة. هذا الزيادة تكون نتيجة لعوامل تؤدي إلى نقص الأوكسجين في الدم مما يحفز إنتاج الإريثروبويتين (هرمون يُنتج في الكلى) وبالتالي زيادة إنتاج خلايا الدم الحمراء

SECONDARY POLYCYTHEMIA

أسباب polycythemia الثانوية:
1.التكيف مع نقص الأوكسجين:
•العيش في مناطق مرتفعة حيث مستويات الأوكسجين في الهواء أقل.
•أمراض القلب الزرقاء (الأمراض القلبية الخلقية التي تؤثر في قدرة القلب على ضخ كميات كافية من الدم، مما يؤدي إلى نقص الأوكسجين في الدم).
•الأمراض الرئوية المزمنة التي تؤدي إلى نقص الأوكسجين في الدم مثل انقطاع النفس أثناء النوم

Causes of secondary polycythemia can be:

- Adaptive (a physiological response to hypoxia) : living in high altitude (where atmospheric oxygen levels tend to be lower), cyanotic heart disease (congenital heart defects that prevent the heart from pumping enough blood, leading to systemic hypoxia), and chronic pulmonary diseases including sleep apnea.
- Paraneoplastic: renal cancer, liver cancer which may secrete erythropoietin and lead to polycythemia. Recall that paraneoplastic syndrome is when a tumor, whether benign or malignant, secretes a hormone. This hormone could be endogenous to the organ from which the tumor originated, or belonging to a completely different gland (ectopic secretion).

2.الأورام البارانويلاستيكية:
سرطان الكلى و سرطان الكبد يمكن أن يفرز إريثروبويتين (الذي يحفز إنتاج خلايا الدم الحمراء).
الورم البارانويلاستيكي هو عندما يفرز الورم (سواء كان حميدًا أو خبيثًا) هرمونًا يؤدي إلى زيادة إنتاج خلايا الدم الحمراء.
يمكن أن يكون هذا الهرمون مستقلاً (يتم إنتاجه من نفس الأنسجة التي نشأ منها الورم) أو مشتقًا من غدة مختلفة تمامًا (غدة خارجية)

SECONDARY POLYCYTHEMIA

Causes of secondary polycythemia can be:

1.التعاطي المخفي (Surreptitious):
بعض الرياضيين المحترفين (مثل العدائين لمسافات طويلة)
قد يتعاطون الإريثروبويتين أو حتى وحدات دم لتحسين أدائهم الرياضي.
هذه المواد تحسن توصيل الأوكسجين إلى العضلات
الهيكلية، مما يساعد في الأداء أثناء التحمل

- Surreptitious (meaning hidden, also known as blood doping): endurance athletes who take erythropoietin or even blood units to improve their athletic performance. This enhances oxygen delivery to skeletal muscles, which is particularly useful for long distance runners. These athletes exhibit high hemoglobin levels (polycythemia).
- Alcohol which causes both relative and secondary absolute polycythemia by different mechanisms: frequent urination (causing relative polycythemia because of fluid loss and leading to a high hemoglobin concentration), and depressed respiration (especially during sleep, leading to hypoxia).

2.الكحول:
الكحول يسبب polycythemia الثانوية عن طريق:
التبول المتكرر: الذي يؤدي إلى نقص السوائل وبالتالي زيادة تركيز الهيموغلوبين في الدم، ما يؤدي إلى polycythemia نسبية.
انخفاض التنفس، خاصة خلال النوم، مما يؤدي إلى نقص الأوكسجين في الدم

- Smoking which causes hypoxia.

3.التدخين:
التدخين يؤدي إلى نقص الأوكسجين في الدم، ما يسبب polycythemia الثانوية.

- In secondary polycythemia, regardless of the cause, you will see: high erythropoietin, no splenomegaly

الخصائص في polycythemia الثانوية:
في الحالات الثانوية، ترتفع مستويات الإريثروبويتين بشكل ملحوظ ولا توجد مستويات مرتفعة للهيموغلوبين بسبب عوامل خارجية
مثل نقص الأوكسجين أو التدخين

POLYCYTHEMIA VERA

Explanation on next page

- The most important cause of primary polycythemia
- Myeloproliferative neoplasm. Myelo : bone marrow, proliferative = production of a large number of cells (neoplastic).
- Mutation in tyrosine kinase JAK2 in bone marrow stem cells
- Normally acts in the signaling pathway of erythropoietin receptor and other growth factor receptors
- Hematopoietic cells become less dependent on growth factors
- Excessive proliferation of erythroid, myeloid cells and megakaryocytes (panmyelosis)
- Not only increase in RBCs but WBCs and other blood cells, although Erythrocytosis is most prominent, results in polycythemia
- Splenomegaly is common with all myeloproliferative diseases, including polycythemia vera (a primary polycythemia), but is not seen in secondary polycythemia.

أهم الأسباب لـ Polycythemia Vera:
1.أهم سبب في polycythemia الأولية:
•Neoplasm Myeloproliferative: (خلايا سرطانية) هو نوع من الأورام الخبيثة في نخاع العظام يُنتج عددًا كبيرًا من الخلايا.

2.الطفرة في جين JAK2:
تحدث الطفرة في جين Tyrosine kinase JAK2 في خلايا نخاع العظام الجذعية.
في الحالة الطبيعية، يعمل هذا الجين في مسار الإشارة لمستقبلات الإريثروبويتين والعوامل الأخرى المسؤولة عن نمو الخلايا

3.تأثير الطفرة:
تصبح خلايا الدم الجذعية أقل اعتمادًا على عوامل النمو، مما يؤدي إلى إنتاج مفرط لـ
خلايا الدم من خلايا دم حمراء، خلايا الدم البيضاء، وخلايا الميجاكاريوسايت (المسؤولة عن تكوين الصفائح الدموية).
يُعرف هذا التضخم في الخلايا بـ Panmyelosis

4.الزيادة في خلايا الدم:
ليس فقط زيادة في خلايا الدم الحمراء (Erythrocytes)، بل أيضًا في الخلايا البيضاء و خلايا الدم الأخرى، مما يؤدي إلى Polycythemia.
بشكل أساسي، تبرز زيادة في خلايا الدم الحمراء

5.الطحال المتضخم (Splenomegaly):
•تضخم الطحال هو شائع في جميع أمراض تكاثر الخلايا النخاعية، بما في ذلك Polycythemia Vera.
•وهذا لا يحدث في Polycythemia الثانوية (التي تحدث بسبب أسباب أخرى مثل نقص الأوكسجين)

POLYCYTHEMIA VERA

التعريف:
•Polycythemia Vera هو نوع من البوليسايثيميا الأولية (أي زيادة في حجم خلايا الدم الحمراء). هذه الحالة تحدث بسبب طفرة في خلايا الجذع في نخاع العظام.

السبب:
الطفرة تحدث في جين Tyrosine Kinase JAK2 في خلايا نخاع العظام الجذعية، وهذه الخلايا هي المسؤولة عن إنتاج خلايا الدم.

الطفرة في هذا الجين تؤدي إلى التنشيط المستمر لمستقبلات الإريثروبويتين حتى في غياب الإريثروبويتين. هذا يؤدي إلى زيادة إنتاج الخلايا في نخاع العظام من خلايا الدم الحمراء، البيضاء و الصفائح الدموية (أو ما يسمى panmyelosis)

الآثار:
ينتج زيادة في عدد خلايا الدم الحمراء (RBCs) بشكل ملحوظ، لكن يتم أيضًا زيادة إنتاج خلايا الدم الأخرى.
الاختلاف في هذا النوع من البوليسايثيميا هو انخفاض في إنتاج الإريثروبويتين، وهو ما يعتبر من السمات المميزة لهذه الحالة

As mentioned on slide 4, polycythemia vera is a type of primary polycythemia caused by a neoplasm. It is caused by a mutation in tyrosine kinase JAK2 in bone marrow stem cells, which is important in the signaling pathway of the erythropoietin receptor. This mutation results in the permanent activation of the erythropoietin receptor (the signaling pathway proceeds even in the absence of erythropoietin). When hematopoietic stem cells are affected by this mutation, all types of blood cells are produced in large numbers (panmyelosis), with RBCs being produced the most. As previously mentioned, low erythropoietin is a characteristic of polycythemia vera.

Key words to look for with polycythemia vera: neoplasm, panmyelosis, low erythropoietin, splenomegaly, primary polycythemia, JAK2.

الكلمات الرئيسية:
•Neoplasm (ورم نخاع العظام).
•Panmyelosis (تضخم جميع أنواع خلايا الدم).
انخفاض الإريثروبويتين.
•JAK2.

التشخيص:
تضخم الطحال (Splenomegaly): شائع في جميع حالات الأورام النخاعية مثل Polycythemia Vera

SYMPTOMS OF POLYCYTHEMIA

Whether primary or secondary

الأعراض العامة:
1.التورد (الجلد الأحمر) و الزرقة (الجلد الأزرق):
الزرقة تحدث بسبب نقص الأوكسجين (نقص الأوكسجين الذي لا يمكن معالجته، خاصة في مرضى القلب)

- Plethora (red skin) / cyanosis (blue skin because of hypoxia that cannot be resolved, e.g. in patients with heart disease)

2. الصداع والدوخة:
بسبب ارتفاع ضغط الدم الناجم عن زيادة حجم خلايا الدم الحمراء

- Headache and dizziness (from hypertension resulting from the high RBC mass)

3.بطء الدورة الدموية:
يحدث خاصة في الدورة الدموية الدقيقة والأعضاء الحساسة مثل شبكية العين بسبب ازدحام خلايا الدم الحمراء. يؤدي هذا إلى رؤية ضبابية، إقفار الأنسجة (نقص الأوكسجين في الأنسجة)، و تنخر الأنسجة

- Slow circulation (especially in small circulation and delicate organs like the retina because of the crowdedness of RBCs) and hyperviscosity cause cyanosis, blurred vision, tissue ischemia and necrosis

4. التخثر أو النزيف:
الاختلال في وظيفة vWF (عامل فون ويلبراند) بسبب زيادة عدد خلايا الدم الحمراء قد يتداخل مع وظيفة الصفائح الدموية ونظام التخثر

- Thrombosis, or bleeding (disturbed function of vWF; high numbers of RBCs may also interfere with the function of platelets and the coagulation system)

في حالة البوليسايثيميا فيرا (Polycythemia Vera):

In polycythemia vera: similar symptoms plus:

أعراض مشابهة ولكن مع إضافات مثل:
5.الحكة (Aquagenic Pruritus):
الحكة عندما يتعرض الشخص للماء الساخن. البوليسايثيميا فيرا تؤدي إلى إنتاج كبير لخلايا الدم البيضاء (panmyelosis)، مما يسبب مجموعة متنوعة من الأعراض، بما في ذلك الحكة بسبب إفراز الهستامين من الخلايا القاعدية

- Pruritus (aquagenic, meaning itching when exposed to hot water). Recall that polycythemia vera causes panmyelosis, so WBCs are also produced in large amounts. Basophils in particular cause a variety of symptoms as they secrete histamine, one of which is pruritus.

SYMPTOMS OF POLYCYTHEMIA

أعراض إضافية:

In polycythemia vera: additional findings:

1. Peptic ulcer as histamines produced by basophils also increase stomach acidity.
   1. القرحة الهضمية:
   تحدث بسبب إنتاج الهيستامين من قبل الخلايا القاعدية، مما يزيد من حمضية المعدة
2. Secondary gout, which is associated with neoplasms of the bone marrow as the high turnover rate of RBCs produces high levels of uric acid (recall nucleotide metabolism) which precipitate in joints and soft tissue (arthritis, kidney stones, tophi)
   2. النقرس الثانوي:
   يرتبط مع الأورام الخبيثة في نخاع العظم. مع ارتفاع معدل تجدد خلايا الدم الحمراء، يتم إنتاج حمض اليوريك بمستويات عالية، مما يؤدي إلى ترسبه في المفاصل و الأنسجة الرخوة (مثل التهاب المفاصل، حصى الكلى، و التوفة)
3. Occurs in old adults as do most tumors
   3.تحدث هذه الأعراض عند كبار السن مثلما يحدث مع معظم الأورام
4. Chronic disease (cancer is always chronic)
   4. الأمراض المزمنة:
   السرطان يعتبر دائمًا مرضًا مزمنًا
5. Treated using phlebotomy (drawing blood from a vein) to decrease the patient's hemoglobin concentration
   5.العلاج باستخدام الفلبوتومي:
   إجراء سحب الدم من الوريد لتقليل تركيز الهيموغلوبين في الدم
6. Spent phase: a phase that occurs after an interval of 10 years of symptoms, hematopoietic cells die and bone marrow becomes fibrotic, hematopoiesis shifts to spleen and splenomegaly exacerbates.
   6.المرحلة المستهلكة (Spent Phase):
   تحدث بعد فترة من 10 سنوات من الأعراض، حيث تموت خلايا نخاع العظم ويصبح نخاع العظم مترسبًا (عسير المرونة)، مما يؤدي إلى تضخم الطحال وزيادة حالة الطحال
7. Rarely and after a long time some patients enter the blast phase/crisis, where the accumulation of more mutations over time leads to the transformation from polycythemia vera into acute myeloid leukemia, which is a much more aggressive disease. It is classified as high grade with visible myeloblasts (very immature).
   7. المرحلة الحادة:
   بعد طول الزمن، بعض المرضى يدخلون المرحلة الحادة/crisis، حيث يحدث تراكم للطفرات الجينية في الخلايا، مما يؤدي إلى تحول من البلوغ الدموي إلى سرطان الدم النقوي الحاد (AML)، وهو أكثر عدوانية وله خلايا المايلو بلاست غير الناضجة

نتائج الفحوصات المخبرية في البوليسايثيميا (Polycythemia)

LABORATORY FINDINGS OF POLYCYTHEMIA

1. ارتفاع مستوى الهيموغلوبين:
أعلى من 16.5 جرام/ديسيلتر في الرجال، 16 جرام/ديسيلتر في النساء

يجب أن يكون هذا المستوى مستمرًا لتشخيص البوليسايثيميا فيرا.

- High hemoglobin concentration (>16.5 g/dL in men, 16 in women) and high hematocrit (>49% in men, 48% in women). These numbers must be persistent in order to diagnose the patient with polycythemia vera. However, slightly lower values may be accepted if the patient has iron deficiency.

قد تقبل القيم المنخفضة قليلاً إذا كان المريض يعاني من نقص الحديد

- High RBCs count (erythrocytosis!)

2. ارتفاع عدد خلايا الدم الحمراء (إريثروسيتوزيس):
ارتفاع عدد خلايا الدم الحمراء هو سمة رئيسية في البوليسايثيميا.

يمكن أن تخفي نتائج الاختبارات إذا تطور نقص الحديد، حيث يكون هناك عدد كبير من خلايا الدم الحمراء مع محتوى منخفض من الهيموغلوبين، مما يسبب تشويشًا في نتائج الاختبارات المخبرية

- These tests might be masked if iron deficiency develops, high RBC number but low iron thus low Hb content in each RBC, masking laboratory tests **NOT** symptoms

3. في البوليسايثيميا فيرا: نتائج إضافية:

In polycythemia vera: additional findings:

ارتفاع عدد الكريات البيض (Leukocytosis)، بما في ذلك الخلايا القاعدية (Basophils)، وكذلك ارتفاع عدد الصفائح الدموية (Thrombocytosis)

- Leukocytosis (including basophils, as previously mentioned) and thrombocytosis are common

- JAK2 gene mutation: positive. This mutation occurs in almost all patients with polycythemia vera. Although it is also found in other diseases, it is most common in polycythemia vera.

طفرة جين JAK2:
إيجابية: تحدث هذه الطفرة في معظم المرضى الذين يعانون من البوليسايثيميا فيرا. رغم أنها موجودة أيضًا في أمراض أخرى، إلا أنها أكثر شيوعًا في البوليسايثيميا فيرا

- Low erythropoietin level

انخفاض مستوى الإريثروبويتين (Erythropoietin):
عادة ما يكون هناك مستوى منخفض من الإريثروبويتين في البوليسايثيميا فيرا.

- Hypercellular bone marrow with panmyelosis

Pan: all

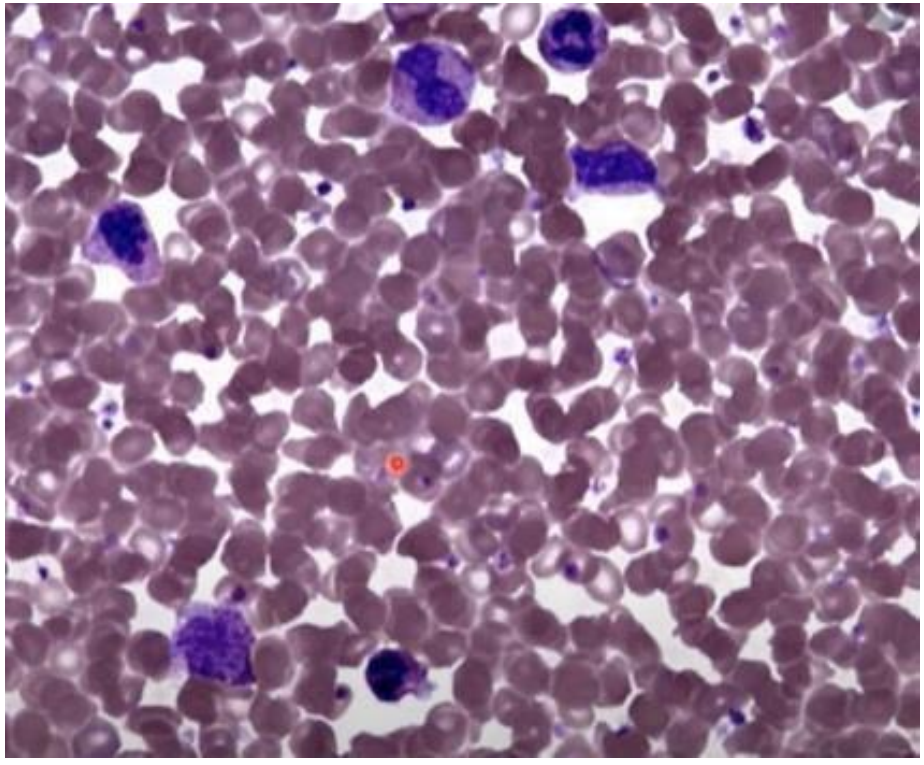
نخاع العظام ذو الخلايا الكثيفة مع الـ "بانمايلوسيس":
بانمايلوسيس: زيادة إنتاج جميع خلايا الدم في نخاع العظام (خلايا الدم الحمراء، والبيضاء، والصفائح الدموية)

هذه صورة لفحص مسحة دم محيطية في حالة البوليسايثيميا.

تكتل خلايا الدم الحمراء (RBCs):
تظهر في الصورة خلايا الدم الحمراء وهي معبأة ومكدسة جنبًا
إلى جنب بشكل كثيف جدًا، ما يجعل حدود الخلايا غير واضحة

عدم وضوح شكل الخلايا:
في الوضع الطبيعي، تكون خلايا الدم الحمراء مقعرة من
الجانبين (biconcave)، ولكن هنا في الصورة، بسبب
التكدس الشديد للخلايا، يصعب تمييز شكل الخلايا الفردية
وشكلها المقعر

النتيجة في البوليسايثيميا:
هذا التكتل يعكس الزيادة الكثيفة في عدد خلايا الدم الحمراء، وهو من
السمات المميزة للبوليسايثيميا، حيث يكون هناك كثافة غير طبيعية
للخلايا الحمراء بسبب إنتاجها الزائد في نخاع العظام



Compact, crowded, dense RBCs. A single RBC's contouring and biconcave shape cannot be seen.

- Peripheral blood smear in polycythemia: packed RBCs, boundaries can't be seen

Quiz

For any feedback, scan the code or click on it.

Corrections from previous versions:

Versions	Slide # and Place of Error	Before Correction	After Correction
V0 → V1			
V1 → V2			