

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِيْمِ



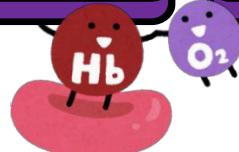
Pathology

Final | Lecture 2

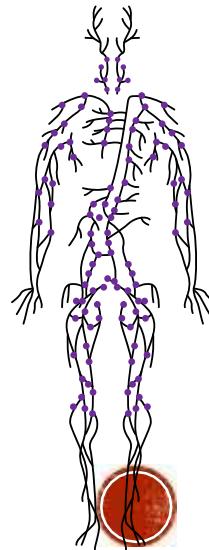
Acute Leukemia & Histiocytic Neoplasms

Written by: Shaimaa Almaraziq

Reviewed by: Salwa Alawi



وَقُلْ رَبِّ أَذْخِنِي مُدْخَلَ صَدْقٍ وَأَخْرِجِنِي مُخْرَجَ صَدْقٍ وَاجْعَلْ لِي مِنْ لَدُنْكَ سُلْطَنًا نَصِيرًا
ربنا آتنا من لدنك رحمة وهيئ لنا من أمرنا رشدًا



Pathology of hematolymphoid system

Acute Leukemia

Histiocytic tumors

Professor Tariq Aladily
Department of Pathology
The University of Jordan
tnaladily@ju.edu.jo



School of Medicine

لِهِ لَهُ ذَنْتْ شُجَاعَةً يُنْكَشَّ مِنْ الظَّاهِرَيْنَ



هذه الصورة تشرح آلية حدوث (Pathogenesis) مرض الليمفيا النخاعية الحادة (AML – Acute Myeloid Leukemia). أي كيف تكون وتنشر على المستوى الجزيئي.

الشرح المبسط

PATHOGENESIS

- Mutations in genes of transcription factors required for maturation and differentiation of myeloblasts (**they don't mature**)
- Additional mutations in tyrosine kinase pathways (RAS) (most common)
- Epigenetic mutation is common (20%); mutation in isocitrate dehydrogenase (IDH) produces an oncometabolite that blocks enzyme of epigenome and interferes with myeloblast differentiation

السبب الرئيسي: الطفرات الجينية (Mutations)

◆ 1.

خلل في جينات عوامل النسخ (Transcription factors):

* هذه الجينات مسؤولة عن نضوج وتمثيل خلايا النخاع (myeloblasts) إلى خلايا دم طبيعية ناضجة.

* عندما يحدث فيها طفرة → الخلايا لا تنضج (they don't mature) وبقى خلايا غير مكتملة تسمى blasts.

* هذه الخلايا تراكم في نخاع العظم ومنع إنتاج خلايا الدم الطبيعية → فقر دم، نزيف، وعدوى.

Remember

Epigenetic factors: factors that control DNA transcription

٤. "Epigenetic factors" توضيح مصطلح
هي عوامل لا تغير تسلسل الـDNA نفسه،
لكنها تحكم في عملية نسخ الجينات (transcription)
أي فهي مدي "تشغيل أو إيقاف" الجينات داخل الخلية.
فحين تتعطل، تغير طريقة قراءة الجينات مما يؤدي إلى السرطان.

٥. الطفرات الإيجينيتية (Epigenetic mutations)
حدث في حوالي 20٪ من الحالات.
من أهمها طفرة في إنزيم (IDH).
isocitrate dehydrogenase (IDH) oncometabolite (ناتج سرطاني).
* هذه الطفرة تنتج مادة تسمى AML (ناتج سرطاني).
* هذه المادة تتبيّط إنزيمات تقطّع عمل الجينات (epigenetic enzymes).
ما يمنع تمثيل خلايا النخاع ويُبقّيها في شكل غير ناضج (blasts).

التأثير	نوع الطفرة	الخلاصة:
توقف نضوج الخلايا (بنقي (blasts))	توقف نسخ الجينات (Transcription factor mutation)	
انقسام مفرط للخلايا	تحفيز نمو الخلايا (Tyrosine kinase (RAS) mutation)	
تعطيل تنظيم الجينات ومنع التمايز	تعديل مفهوم الجينات (Epigenetic (IDH) mutation)	

٦. النتيجة النهائية:
ترافق خلايا نخاعية غير ناضجة في النخاع العظمي → AML

٧. طفرات إضافية في مسار التيروزين كيناز (Tyrosine kinase pathway – RAS):
* هذه الطفرات هي الأكثر شيوعاً (most common).
* تؤدي إلى زيادة انقسام الخلايا (proliferation) بشكل غير منضبط.
* النتيجة: الخلايا السرطانية تتكاثر بسرعة كبيرة.

وَسَبَبَ اللَّهُ مِنْ أَوْعِيَةِ النَّاسِ
اللَّهُمَّ وَإِنَّكَ بِرِّ الْعِيشِ بَعْدَ الْمَوْتِ، وَإِنَّكَ لَذَّةُ النَّظرِ لِي وَجْهُكَ،
وَالشَّوْقُ لِي لِقَاءِكَ فِي غَيْرِ ضَرَّاءٍ مَضَرُّةٍ، وَلَا فِتْنَةَ مَضَلَّةٍ، اللَّهُمَّ زِينْنِي
بِإِيمَانٍ، وَاجْعَلْنَا هُدَاءً مُهْتَدِينَ
اللَّهُمَّ اسْمِنْ

الصورة تشرح تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO Classification) لمرض الليمفيا النخاعية الحادة (Acute Myeloid Leukemia - AML). وهو تقسيم يعتمد على سبب المرض وطبيعة المفراء في الخلايا.
إليك الشرح البسيط

WHO-CLASSIFICATION

- Therapy related AML **-very poor prognosis-** : occurs after treatment with chemo or radiotherapy **they are harmful to BM stem cells.**
- AML with **common** recurrent cytogenetic mutation, **if present, its called by its name.**
- AML with myelodysplasia: occurs **de novo** or complicates MDS (**slow**)

◆ 3. AML with Myelodysplasia (MDS-related AML)

• قد تظهر من تلقاء نفسها (de novo) أو نتيجة تحول مرض سابق أسمه (pre-existing disease)

• في هذه النوع، الخلايا متئج ببطء (slow) مقارنة بالأنواع الأخرى.

• أي أنها خبيثة (neoplastic) لكن بعد لم تحول بعد إلى AML كمثل

أنواع AML حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO):

1. Therapy-related AML

• تحدث بعد العلاج الكيبيائي أو الإشعاعي (chemo أو radiotherapy).

• السبب: هذه العلاجات تؤدي للخلايا الجذعية في نخاع العظم وتسبب مفراء تؤدي إلى السرطان.

• الإنذار سيئ جداً (very poor prognosis) لأن المرض مقاوم للعلاج ويظهر بعد فترة من الشفاء من سرطان آخر

- ◆ 2. AML with common recurrent cytogenetic mutations
 - هنا يكون السبب طفرة جينية معروفة ومكتوبة
 - t(8;21)
 - inv(16)
 - t(15;17) وهي الحالة الخاصة بـ Promyelocytic Leukemia
 - عندما يوجد طفرة معروفة، يسمى الامر باسم المفراء المسمى.
 - مثل: AML with t(15;17)

Rapidly

MDS: The earliest phase of AML, it's neoplastic but does **not** release huge amounts of cells, can be distinguished by morphology.

- If any of the previous cases does not exist: AML-Not otherwise specified
- Diagnosis of AML: 20% blasts in peripheral blood or bone marrow (of nucleated cells)

If less than 20% but still elevated (e.g. 19%), we call this: MDS .

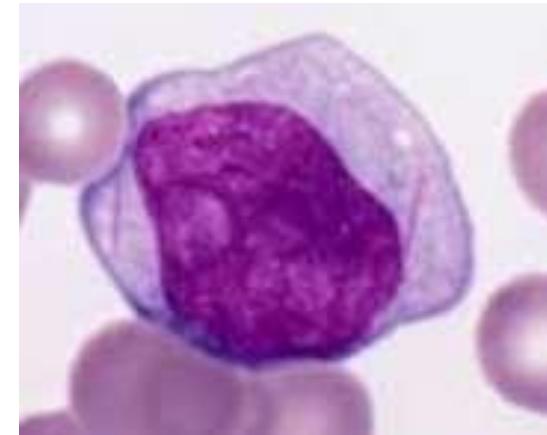
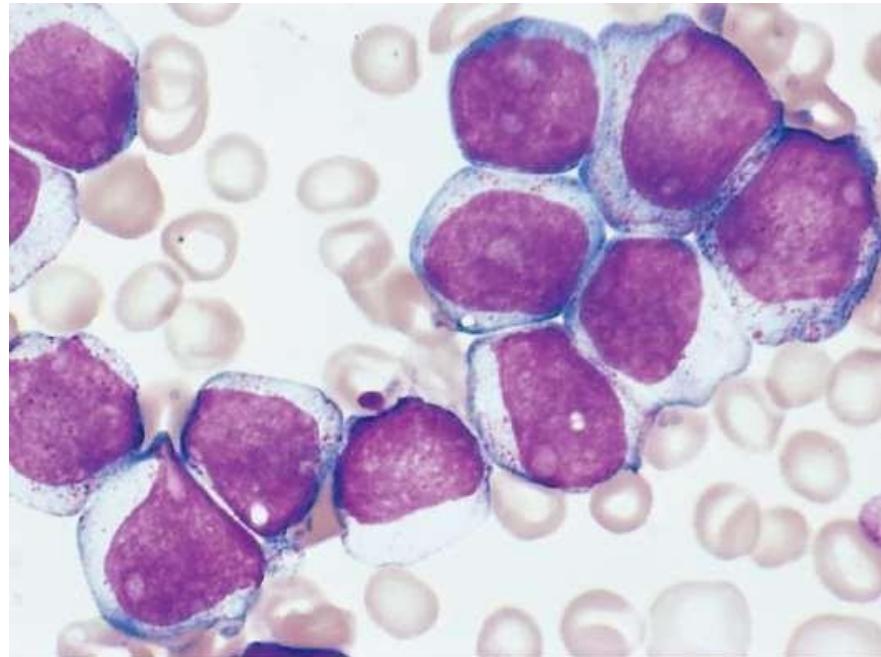
- ◆ 4. AML – Not Otherwise Specified (NOS)
 - يستخدم هذا التصنيف عندما لا يتتطابق أي نوع من الأنواع السابقة.
 - يعتمد التصنيف هنا على العدد:
 - إذا كان هناك 20٪ أو أكثر من الخلايا الأدوية (blasts) في الدم أو نخاع العظم → تصنف为 AML.
 - إذا كان العدد أقل من 20٪ ولكن مرتفع قليلاً (مثل: 19٪) → يسمى MDS وليس AML.

ملخص الجدول:

الإنذار	سرعة المرض	السبب
سي جذا	سرع	بعد علاج كيبيائي/إشعاعي
يعتمد على الطفرة	سرع	طفرات جينية محددة
متغير	بطيء	تطور من MDS أو تلقائي
يعتمد على الحالة	غير	لا ينتمي للأنواع السابقة

• المعايير لتشخيص AML هو وجود > 20٪ خلايا blast في نخاع العظم أو الدم.
• إذا كان عدد الـ blasts 20٪ أو أقل من ذلك، فإن المرض يُسمى MDS.

هذه الصورة والشرح يخصان الخلايا الأرومية النامية (Myeloblasts) وهي الخلايا المبكرة في ابيضاض الدم النقوي الحاد (AML - Acute Myeloid Leukemia).
خلينا نوضح النقاط المهمة ببساطة



• الموقف المجهري (Morphology):
• خلايا كبيرة الحجم (Large cells)

• نسبة نواة إلى سينتوبلازم عالية (High N/C ratio) → يعني النواة كبيرة مقارنة بالسينتوبلازم.
• الكروماتين رقيق وشاحب (Fine, pale chromatin) → يدل على أن الخلية غير ناضجة

- Morphology: large cells, high N/C ration, fine granules in cytoplasm mostly containing myeloperoxidase, fine chromatin (**pale immature nuclei**), prominent nucleoli (normal mature cells don't contain nucleoli).

Auer Rods:

عصي أو قصبات وردية صغيرة تشبه الإبر تظهر في السينتوبلازم.
• تمثل ترسب إنزيم peroxidase لـ AML (M2 subtype)

- Auer rods: small pink rods (**needles**) present in cytoplasm, represent peroxidase enzyme
- Myeloblasts express CD34, myeloperoxidase (MPO), CD13, CD33
- CD34 is only expressed in immature “blast” cells.**
- Sometimes: monoblast, erythroblast, megakaryoblast, **myeloblast is the most common.**

أنواع الأورامات الممكنة:

- Myeloblast (الأكثر شيوعاً)
- Monoblast
- Erythroblast
- Megakaryoblast

• الخلاصة:

الصورة تُظهر خلايا المبكرة لمرض Myeloblasts (AML):
• خلايا كبيرة غير ناضجة
• نواة كبيرة بشبكة كروماتين ناعمة ونوبات بارزة
• حبيبات + أحياناً Auer rods في السينتوبلازم
• موجبة لـ MPO, CD13, CD33, CD34



急性髓性白血病 (AML) 的预后 (Outcome) 在于治疗结果 (Treatment outcome)。

OUTCOME

预后 (Prognosis):
一般不良 (Generally poor).

• 少于 30% 的患者对化疗有良好反应。
• 诊断为侵袭性白血病 (aggressive disease)。

Standard therapy

- 一般不良，少于 30% 对化疗有反应 (aggressive disease)

比 ALL 差:
• 比 ALL 差。
• AML (worse prognosis).
• 特别是老年患者。

- 比 ALL 差

P53 变异：导致细胞凋亡 (apoptosis)。
• P53 变异 → 细胞凋亡。

- P53 变异：更差的预后

- IDH 抑制剂是新希望药物

IDH: isocitrate dehydrogenase

治疗新药：
• IDH 抑制剂 (isocitrate dehydrogenase inhibitors)。
• 靶向治疗 (targeted therapy)。
• 用于治疗 IDH 变异的患者。
• 阻止肿瘤生长。

عامل	نتيجة
استجابة للعلاج الكيميائي	> 30%
مقارنة بـ ALL	أسوأ
P53	أسوأ نتائج
علاج حديث	مثبطات IDH واعدة



- Promyelocyte is the next cell after the myeloblast.
- Promyelocytes are heavily granulated (much more granules than myeloblasts).
- They are CD34 negative.
- Vitamin A is important for myeloid cell maturation.

ACUTE PROMYEOCYTIC LEUKEMIA

- Also called AML-M3
 - Maturation is arrested at promyelocyte stage
 - Leukemic cells appear similar to promyelocytes **instead of myeloblasts** (heavy cytoplasmic granules, numerous Auer rods, negative for CD34)
 - Carry recurrent mutation: t(15;17) fusion between PML gene (chrom 15) with alpha retinoic acid receptor (RARA) on chrom 17. Chimeric fusion gene produces a protein that blocks promyelocyte maturation by inhibiting the action of retinoic acid?
 - All trans-retinoic acid (ATRA), a **high dose** vitamin A analogue, overcomes this block **and force the cell to mature**. Effect is synergistic with arsenic trioxide (**toxic**) (degrades oncoprotein). If they're given together they may cause synergistic effects.
 - Malignant promyelocyte secrete tissue factor, causing DIC (special for this leukemia)
- التعريف:**
هو نوع خاص من AML يتوقف فيه نضوج خلايا الدم عند مرحلة Promyelocyte (الخلايا ما تكمل نضوجه).
ذلك تُرى في النخاع أو الدم خلايا تشبه promyelocytes وليست myeloblasts.
- الصفات المجهريّة:**
- الخلايا تحتوي على حبيبات كثيرة في السيتوبلازم (heavily granulated).
 - تحتوي على أوريرود (Auer rods) كثيرة (عصبي وردية صفيرية).
 - CD34 لاثها مرحلة بعد سلبي myeloblast.
- الطفرة الوراثية المهمة:**
- التبدل الكروموسومي (translocation) t(15;17)
 - يدمج PML gene (クロモソム 15) مع RARA gene (クロモソム 17)
 - ينتج بروتين غير طبيعي يمنع نضوج promyelocytes عن طريق تعطيل عمل حمض الريتينوكين A (vitamin A).
- العلاج:**
- شكل من فيتامين A → All-trans Retinoic Acid (ATRA)
 - يُغير الخلايا على النضوج (تعطيل على الحسارة)
 - يسخدم مع Arsenic trioxide (زرنيخ)
 - يكسر البروتين المطافر (oncoprotein) toxic to oncoprotein.
 - عند استخدامهما معاً، يعطيان تأثيراً قوياً ومتكملاً synergistic effect.
- الزنخ**
- مساعنة خاصة وخطيرة:**
- Tissue Factor (الخلايا الغشائية تُفرز DIC (Disseminated Intravascular Coagulation) — يُجلط
- أي محلقات متشرقة ونزيف شديد قد يؤدي الموت — إفراز عالمة مميزة جداً (الذئب من الكلبيات).
- 

(Disseminated intravascular coagulation: widespread thrombosis and severe bleeding till death)

الخاصة Acute Promyelocytic Leukemia (AML-M3)

مرحلة التوقف Promyelocyte

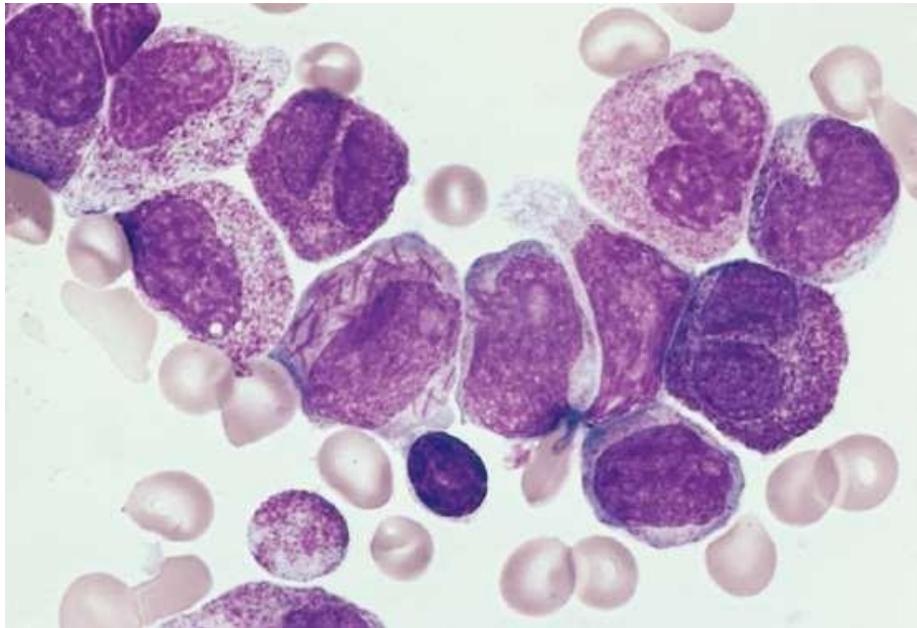
الطفرة t(15;17) → PML-RARA fusion

(سلبي)– CD34 العلامة المنشائية

العلاج ATRA + Arsenic trioxide

المضاعفة المميزة DIC

Vitamin A الفيتامين المهم



- We can observe 2 nuclei because of the malignancy.
- CD34 Negative.

٦

الوصف المجهرى:

الخلايا الموجودة هنا هي Promyelocytes خبيثة (malignant promyelocytes).

وهي ترسيبات من إنزيم myeloperoxidase وتحد عادة مميزة لـ AML.

النواة عادة تكون منقسمة أو مشقوقة (cleaved nuclei)، وأحياناً تظهر الخلية بتوأمين (2 nuclei) بسبب خلل الانقسام الخلوي الناتج عن السرطان.

هذه الخلايا سالية لأن مرحلة الـ promyelocyte تأتي بعد مرحلة الـ myeloblast (وهي المرحلة التي تكون CD34 موجبة).

■ APL: malignant promyelocytes show numerous cytoplasmic granules and Auer rods. The nuclei are commonly cleaved.

٧

النقطة المهمة تشخيصياً:

وجود خلايا فيها حبيبات كثيرة + نواة منقسمة = يشير بقوة إلى Auer rods.

Acute Promyelocytic Leukemia (AML-M3) وهذا الخلايا تتبع مواد تسبّب (A. ATR (vitamin A derivative) DIC (Disseminated Intravascular Coagulation).

الخلاصة	
الخاصة	التفسير
Promyelocytes خبيثة نوع الخلايا	حبيبات كثيرة + نواة منقسمة
المظاهر	Auer rods +
النواة	منقسمة أو مزدوجة
CD34- الواسم المنشائي	المرض المرتبط
Acute Promyelocytic Leukemia (APL / AML-M3)	

أعجزكم أن يكتب كل يوم ألف حسنة؟ قال صلي الله عليه وسلم
 يسوع: فسائل سائل من جلساته كيف يكتب أهدا ألف حسنة؟ قال
 .”مائة قسيمة فيكتب له ألف حسنة أو يحط عنه ألف خطينة“



هذه المريحة تشرح الأورام المقاويم البدنية للخلايا B و وهي سرطانات تصب الخلايا المقاويم غير الناضجة (lymphoblasts).
إليك التوضيح المبسط

الأنواع الرئيسية (Types 2):
1.Lymphoblastic lymphoma
2.Acute lymphoblastic leukemia (ALL)

PRECURSOR B AND T CELL NEOPLASMS

2 types

- ☞ 1. Lymphoblastic lymphoma:
 * يحدث عندما يظهر الورم في نسيج صلب (مثل العقد المقاويمية أو المخسوف).
 * في هذه الحالة يكون T-cell type أكثر شيوعاً من (T > B).
 * يمكن أن يبدأ في نخاع العظم أو الأنسجة، وإذا نشأ في الأنسجة تسمى lymphoblastic lymphoma

- Lymphoblastic lymphoma when occurs in solid tissue (T>B) **T is more common.**
- It can arise in the bone marrow or in the tissue. When it arises in tissues then we call this case: lymphoblastic lymphoma.

- ☞ 2. Acute lymphoblastic leukemia (ALL):
 * عندما تنتشر الخلايا المسرطنية في الدم وتؤثر على نخاع العظم.
 * هنا يكون B-cell type (B > T) أكثر شيوعاً من T-cell type.

- Acute lymphoblastic leukemia when circulates peripheral blood and involve bone marrow (B>T) **B is more common.**
- B-ALL is the most common **childhood malignancy**.
- Neoplastic cells are lymphoblasts, the most immature lymphoid cell. Aggressive neoplasms, express CD34 and TDT Terminal deoxynucleotidyl transferase
- **T-ALL** is less common, presents in **adolescents**, involving **Thymus (the most common site)**, more common in boys
- **B-ALL** tends to disseminate to solid organs (brain, testis, spleen)



T-ALL مقابل B-ALL:

النوع	العمر	الموقع	الشبيوه	الملاحظات
B-ALL	الأطفال	الدماغ، الخصية، نخاع العظم والدم	أكتر شيوعاً	قد تنتشر إلى الدماغ، الخصية، نخاع العظم والدم
T-ALL		الثيال	أقل شيوعاً	يظهر ككتور في المتنصف (mediastinal mass)

الخلاصات:
 * إذا كان الورم في الدم ونخاع العظم → شانت (B-ALL) Leukemia
 * إذا كان الورم في الأنسجة المصليه → أكثر شيوعاً (T) Lymphoblastic lymphoma
 * كل الورم عنوانين، وأساس المرض هو تكاثر الخلايا المقاويم غير الناضجة (lymphoblasts).



- AML can affect all age groups, but more common in elderly.
- ALL can affect all age groups, but more common in children and teenagers.

PATHOGENESIS

- Mutations in transcription factors for genes responsible for maturation of blasts

- In **B**-LL, mutation in **PAX5** gene

السبب الأساسي (General mechanism):

يحدث خلل أو طفرات في الجينات التي تحكم في نضوج خلايا الـ blasts (الخلايا البائية).

النتيجة: الخلايا تبقى غير ناضجة وتنقسم بسرعة → تراكم خلايا غير طبيعية (lymphoblasts) في نخاع العظم والدم.

1. في **B-ALL** (خلايا **B** البائية):
• طفرة في جين **PAX5**:
هذا الجين مهم لتطور خلايا **B**. وعند حدوث طفرة، تفشل الخلايا في النضوج وتبقى غير مكتنة.

- Mutations in RAS signaling and tyrosine kinase proteins promoting cell survival (**in both AML & ALL**)

طفرات في مسار **RAS** و **Tyrosine kinase** → تؤدي إلى زيادةبقاء الخلايا على قيد الحياة وانقسامها السريع.
• تحدث في كل من **AML** و **ALL**.

- Most childhood B-ALL have hyperdiploidy (>50 chromosomes) (**has a good prognosis**) and $t(12;21)$, involving ETV6 & TUNX1 genes, creating new transcription factor

في **الأطفال** **B-ALL**: غالباً لديهم فرط صبغية (Hyperdiploidy)، أي أكثر من 50 كروموسوم (هذا يعني إنذاراً جيداً — good prognosis). أو طفرة (12;21) بين الجينات **ETV6** و **TUNX1** → تُنشئ عامل نسخ جديد يسبب التنمو غير الطبيعي

- Adult B-ALL exhibits $t(9;22)$ between ABL and BCR Genes **in Philadelphia chromosome**, similar to chronic myeloid leukemia CML (will be discussed later), creating a new tyrosine kinase (imatinib)

في **البالغين** (**Adult B-ALL**): يحدث انتقال (9;22) بين جيني **ABL** و **BCR**. **Philadelphia chromosome** ما يُعرف به **مُنذراً جيداً** — good prognosis. ي辦法 بروتين **تيروزين كامباز شنس دامانا** يسبب انقساماً مستمراً. **مُعالجاً** بدواء **Imatinib (Gleevec)**

- **T-ALL** shows mutation in **NOTCH1** gene (70% of cases), **PTEN** gene (tumor suppressor) and **CDKN2A** (promotes cell cycle)

2. في **T-ALL** (خلايا **T** البائية):
• يوجد طفرة في جين **NOTCH1** (في 70% من الحالات).
• هذا الجين ينظم نضوج خلايا **T**. وعند الطفرة → تقسم الخلايا باستمرار دون وقف.

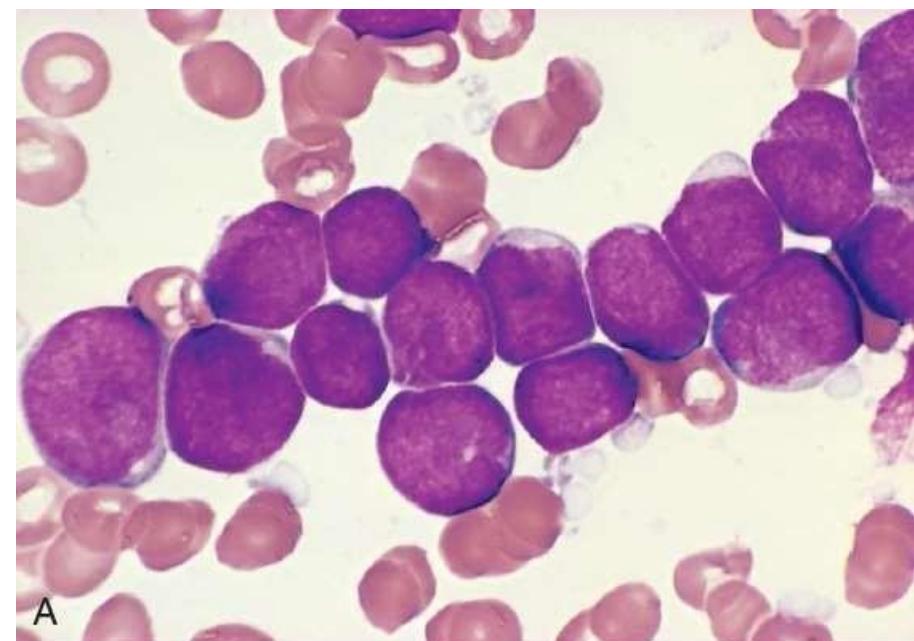
كلك طفرات في:
• **PTEN**: عند فقدانه يكتاثل الخلايا أكثر — (شبيه بورمي).
• **CDKN2A**: يعزز انقسام الخلايا — (promotes cell cycle).

النتيجة	المصادر	الجينات المتأثرة	ال النوع
خلال عمر نادحة لكنها ستحجب للعلاج	إنذار جيد	PAX5, $t(12;21)$, Hyperdiploid	B-ALL (طفولى)
مقاييس أعلى للعلاج	إنذار سقا	$t(9;22)$ — BCR-ABL	B-ALL (البالغين)
في المراهقين، يسبب الفقد	عدوى وسرع	NOTCH1, PTEN, CDKN2A	T-ALL

MORPHOLOGY OF ALL

1. الشكل المجهري للخلايا (Blasts):
الخلايا كبيرة الحجم (Large blasts)
تحتوي على نسبة نواة إلى سينتوبلازم مرتفعة جداً (High N/C ratio)
→ أي أن معظم الخلية نواة والليل منها سينتوبلازم.
2. صفات النواة:
الクロماتين مفتوح (open chromatin) (لأن المادة الوراثية غير مكتبة بعد (ليل على عدم المخصوص))
ـ يظهر باهت (pale) (لأن المادة الوراثية غير مكتبة بعد (ليل على عدم المخصوص))
3. صفات السينتوبلازم:
ـ السينتوبلازم غير بنيبي (not granular) (وهذا أهم نقطة تميز ALL عن AML (لأن خلايا ALL تحتوي على حبيبات وplets).
ـ أحياناً موجودة (Auer rods) (ظهور كثافة بيضاء داخل النواة (white dots))

- Blasts are large, high N/C ration **higher than in myeloblasts**
- Chromatin is open (pale)
- Nucleolus sometimes present (**White dots**)
- Cytoplasm is not granular

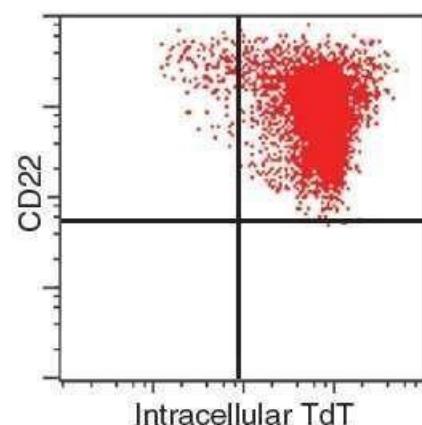


الخلاصة:

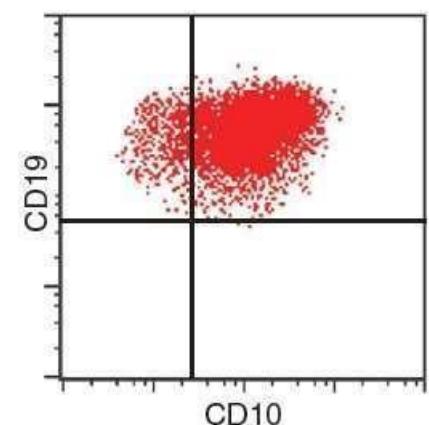
الميزة	الوظيف في ALL
الحجم	كبير
N/C ratio	مرتفع جداً
الクロماتين	فاتح (مفتوح)
النواة	أحياناً موجودة (نقطة بيضاء)
السينتوبلازم	غير بنيبي
Auer rods	غائبة

TdT+, CD19+, CD10+, CD22+ → B-ALL
الوسمات المئوية

4. التفاصيل المئوية (Flow cytometry):
ـ تستخدم تحديد نوع اللوكيميا (B) أو (T).
ـ في الصورة أقصى المرسدة:
ـ CD22+ TdT- في الجهة اليسرى: موجودة
ـ CD19+ CD10+ CD22+ في الجهة اليمنى: موجودة
ـ هنا يعني أن الخلايا هي B-ALL (خلايا B غير ناضجة)



Up + Right= positive for both TdT & CD22
➤ B-ALL



Up + Right= positive for both CD10 & CD19
➤ B-ALL

هذه المنشية تشرح الاعراض والعلامات السريرية (Clinical Features)
لمرضى
اللوكيميا المفاوية الحادة (Acute Lymphoblastic Leukemia - ALL) ◆
إلى الشخص بطرق مبسطة وواضحة

CLINICAL FEATURES

1. الاعراض الثانية عن غزو تissue المعلم (Bone marrow infiltration):
عندما تمتلئ تissue المعلم بالخلايا السرطانية (Blasts).
يُسبب انتشار خلايا المعلم في العظام → (الم في العظام) Anemia.
نفخ، شحوم، ضيق تنفس → (فقر الدم) Thrombocytopenia.
نزيف أو كدمات سهلة، وقد تكون مميتة → (نقص الصفات المموجة)

■ Anemia, thrombocytopenia -can be fatal-

- Bone pain 
يسبب انتشار المعلم بالخلايا السرطانية وضغطها على العظام → (الم في العظام) Bone pain.
- Lymphadenopathy and hepatosplenomegaly 
- Testicular enlargement 
تضخم الخصي (يسبب تضخم الخلايا السرطانية هناك) Testicular enlargement
- Mediastinal mass (T-ALL) 
ويم في المنصف (وسط المدبر) يضغط على الرئتين → صعوبة التنفس، الم صدر.
شائعاً أكثر في T-ALL / أنه ينشأ من خلايا الغدة الضرعية (Thymus) CNS involvement, that's why it's difficult to be treated 
 (chest mass, which compresses the lungs)
- CNS involvement, that's why it's difficult to be treated 

3. مضاعفات خطيرة:
تسبب الخلايا إلى أعضاء مصلبة (مثل الكبد أو الكلى) يودي إلى تلف الأعضاء، وقد يسبب الفوفة

■ Damage to solid organs secondary to leukemic infiltration leading to death

- Favorable prognostic factors in B-ALL: hyperdiploidy, low WBC count, age between 2-10 years 
- Poor prognostic factors in B-ALL: age < 2 years, age in adolescents or adults, WBC count >100k 
- It needs harder therapy than AML 

الملاع
يحتاج إلى علاج أقوى وأطول من AML (اللوكيميا المخاطية الحادة)
لأن ALL تميل إلى غزو الجهاز العصبي والنسائية الأخرى

4. العوامل التي تحدد الإنذار (Prognostic Factors):
B-ALL في (Favorable).
عمر إذار حيد موجود، أكبر من 50 كروموosome.
Hyperdiploidy.
Low WBC count.
Age between 2-10 years (أفضل عمر للاستجابة للعلاج).
(Poor prognosis):
أول إذار مبكر (أول إذار مبكر).
Age < 2 years.
High WBC > 100,000.
عند التشخيص.

اللهم صن وسل وبارك على هبنا محمد

هذه الشريحة تشرح مرض Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) - وهو ورم أو تكاثر غير طبيعي في خلايا لانغرهانس (dendritic cells)، وهي نوع من الخلايا التخسينية (Langerhans cells).
إليك التوضيح الكامل

LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS

Tumor

ما هو المرض؟

“ هو ورم ناتج عن تكاثر غير طبيعي لخلايا لانغرهانس (وهي خلايا متخصصة تمتص المنشدات - Antigen-presenting cells) . Neoplasm of dendritic cells ”

- Neoplasm of dendritic cells
- Langerhans cells express CD1a and Langerin
- **Langerin** is a transmembrane protein, attached to Birbeck granules (tennis racket shape under electron microscope)
- Proliferating Langerhans cells appear large and vacuolated, similar to macrophages (**histiocytes**)
- Pathogenesis: acquired mutation in serin/threonine kinase BRAF, leads to hyperactivity of this kinase

الخصائص المتميزة لخلايا لانغرهانس:

- ◆ ظهر علامات سطحية مميزة (Markers)
- ◆ CD1a
- ◆ Langerin (CD207) ←

بروتين شفاف مميز يوجد فقط في خلايا لانغرهانس

الخصائص المجهرياً: Birbeck granules.

◆ يرتبط بيئياً بداخل الخلية اسمها Langerin

◦ شبيه المضرب التنس (Tennis racket shape).

◦ وهي تغير العلامات التشخيصية المميزة للمرض.

شكل الخلية:

الخلايا المكتلة كبيرة:

◆ كبيرة الحجم (Large)

◆ تحدى على فووات (Vaculated cytoplasm)

◆ وتشبه أحياناً خلايا الليمف

histiocytes (macrophages)

لكن في الحقيقة ليست خلايا بلعومية، بل خلايا متخصصة مختلفة تماماً.

But actually they're totally different from each other's

الخلاصة السريعة:

العنصر	التوضيح
نوع الخلايا	خلايا تغصنية (Dendritic cells)
العلامات المميزة	CD1a و Langerin (CD207)
البنية المميزة	Birbeck granules
الطفرة الجينية	BRAF mutation
شكل الخلايا	كبيرة، فيها فووات، تشبه البلعومية
الطبيعة	ورم (Neoplastic proliferation)

الصورة تشرح نوع من LCH
 • Multisystemic LCH
 • وهو الشكل الأخطر وأكثر انتشاراً في الجسم
 • ويعرف أيضاً باسم Letterer-Siwe disease
 • إليك التوصيات

MULTISYSTEMIC LCH

٦

١. الفئة العمرية:
 • يحدث غالباً عند الأطفال الصغار جداً (> سنتين) أي عند الرضيع (infants).
 • هذا الشكل من المرض عاوني جداً (aggressive).

- Occurs mostly in children less than 2 years (**infants**)

- Multiple cutaneous lesion, composed of LCs
- Hepatosplenomegaly and lymphadenopathy
- Pulmonary lesions
 - اصابة الرئتين بتكاثر هذه الخلايا، مما يسبب مشاكل تنفسية.
- Osteolytic lesions
 - افات عظمية مدمرة (تؤدي إلى شفاف أو كسر في العظام).
- Extensive bone marrow infiltration leads to pancytopenia **then death**
- Treated with chemotherapy

٤. العلاج:
 • يُعالج بالعلاج الكيميائي (Chemotherapy) بسبب انتشاره في أجهزة متعددة.

الخلاصة السريعة:	
النقطة	Multisystemic LCH
العمر	أقل من سنتين
الأماكن المصابة	الجلد، الكبد، الطحال، الرئتين، العظام، نخاع العظم
المضاعفات	وفاة → Pancytopenia
الاسم الآخر	Letterer-Siwe disease
العلاج	Chemotherapy

٣. التأثير على نخاع العظم:
 • Extensive bone marrow infiltration
 • تغزو خلايا لغرنهايس نخاع العظام، مما يمنع إنتاج خلايا الدم الطبيعية.
 • هذا يؤدي إلى Pancytopenia (نقص شامل في ملايين الدماء، الأيض، والصفات).
 • في النهاية يؤدي إلى الوفاة (death) إذا لم يعالج



الخاصة	Unisystem LCH
الاسم الآخر	Eosinophilic granuloma
عدد الأعضاء المصابة	عضو واحد فقط
المكان الأكثر شيوعاً	العظام (خصوصاً الجمجمة)
الأعراض	الموضعي أو لا أعراض
الشكل الخاص	Hand-Schüller-Christian triad (DI + Exophthalmos + Skull lesion)
العلاج	جراحة أو علاج كيميائي

- Under the microscope, the neoplastic dendritic cells attract other normal WBCs leading to mass formation, this mass consists heavily of these neoplastic cells + normal inflammatory cells like eosinophils and neutrophils.

UNISYSTEM LCH

ما هو Unisystem LCH

هو تكاثر غير طبيعي لخلايا لانغرهانس في عضو واحد فقط (ليس عدة أعضاء، مثل النوع الأساسي).
يُسمى أيضاً "Eosinophilic granuloma". لكن الاسم خاطئ جزئياً لأنه ليس التهاباً حقيقياً بل ورم (neoplastic condition).

- AKA eosinophilic granuloma **although it's a misnomer since it is a neoplastic condition not inflammatory**
- Affects a single organ, most commonly **bone**, then skin, lung, stomach
- Can be unifocal (**usually asymptomatic**) or multifocal (**symptomatic**)
- Unifocal is commonly asymptomatic, can cause pain
- Multifocal unisystem disease presents in children, commonly affects calvaria bone (**base of the skull**), extends to pituitary gland causing diabetes insipidus, exophthalmous (Hand-Schuller-Christian triad).
- Proliferating LCs are admixed with numerous eosinophils, lymphocytes, plasma cells and neutrophils
- Treatment: unifocal: surgical excision, multifocal: chemotherapy, sometimes spontaneous regression

1. أماكن الإصابة:
 * يصيب عضو واحد فقط غالباً يكون العظم (Bone) — وهو المكان الأكثر شيوعاً.
 * ثم الجلد، الرئة، أو المعدة أحياناً.

2. الأعراض داخل Unisystem LCH:
 • عادة بدون أعراض (asymptomatic) أو يظهر المرض في العظم.
 • متعدد العظام (multifocal):
 * تسبب آلام وآلام (symptomatic).
 * غالباً تصيب الأطفال، خصوصاً عظام الجمجمة (calvaria).

3. الشكل الخاص (Hand-Schüller-Christian disease):
 • هو الشكل متعدد العظام (multifocal) في الأطفال.
 * يصيب قاعدة الجمجمة ويؤدي إلى الحالة الخلقية (pituitary).
 1. Diabetes insipidus (ADH).
 2. Exophthalmos (bulging eyes).
 3. Lytic bone lesions (tuberculosis).
 4. Hand-Schüller-Christian triad (متخلصاً من الأعراض الأخرى).
 * هذه التلازمة تُعرف باسم لانغرهانس (Langerhans cells).
 * الخلايا المكتاثرة (Langerhans cells) تتخلص بخلايا مناعية أخرى مثل: Eosinophils Lymphocytes Plasma cells Neutrophils.
 * وهذا يعني شكل LCH يعني بالإوزينوفيل في المحسن المجهري.

النوع	العلاج
Unifocal	(Surgical excision)
Multifocal	(Chemotherapy)
أحياناً	(Spontaneous regression)



Pathology Quiz 2



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			

