

Pathology

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Final | Lecture 2

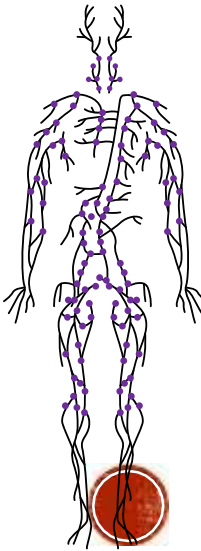
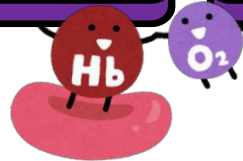
﴿وَقُلْ رَبِّ أَدْخِلْنِي مُدْخَلَ صِدْقٍ وَأَخْرِجْنِي مُخْرَجَ صِدْقٍ وَاجْعَلْ لِي مِنْ لَدُنْكَ سُلْطَانًا نَصِيرًا﴾

ربنا آتانا من لَدُنْكَ رحمةً وهيئ لنا من أمرنا رشداً

Acute Leukemia & Histocytic Neoplasms

Written by: Shaimaa Almaraziq

Reviewed by: Salwa Alawi



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



لله الحمد أنت شجاع بني كنت من الظالمين

- In contrast to erythroid cell disorders, Most WBC disorders are neoplastic.
- Acute leukemia (with its 2 types: myeloid & lymphoblastic) is the most aggressive WBC disorder.

ما هي AML؟
هي سرطان حاد يبدأ في الخلايا الجذعية المكونة للدم في نخاع العظم، خاصة الخلايا المكونة لسلسلة الخلايا البيضاء الحبيبية (myeloid lineage).
تؤدي إلى تراكم خلايا غير ناضجة تُسمى blast cells، تعيق إنتاج خلايا الدم الطبيعية

ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML)

الانتشار:

- Occur at all age groups, but more common in elderly

بالمقارنة:

- ♦ AML = أكثر في الكبار
- ♦ ALL (acute lymphoblastic leukemia) = أكثر في الأطفال

In contrast to acute lymphoblastic leukemia (ALL), which occurs at all age groups, but more common in children.

الخصائص (Features):

• مرض متنوع (Heterogenous): له أنواع فرعية متعددة حسب الشكل، والمورثات، والمستضدات

- Heterogonous (with many subtypes), diagnosis is made by morphologic, immunophenotypic (the antigens they express) and karyotype (chromosomes) studies (searching for mutations)

التطور والإنذار (Prognosis):

• يعتمد على الطفرات الجينية الموجودة في الخلايا.

• بعض الطفرات تعني استجابة جيدة للعلاج، وأخرى تدل على مقاومة وسوء إنذار.

- Prognosis depends most importantly on type of mutations (molecular and cytogenetic studies)

الأعراض (Symptoms):

• تتطور بسرعة خلال أسابيع قليلة.

- Symptoms are accelerated, become significant within few weeks

- Bone marrow becomes rich in “blasts” instead of normal mature cells, as a result,

سببها نقص خلايا الدم الطبيعية (Cytopenia) لأن الخلايا السرطانية تملأ نخاع وتمنع تكوين الخلايا السليمة

Symptoms are related to **cytopenia**: anemia, thrombocytopenia and neutropenia

ما الذي يحدث في نخاع العظم؟

• يصبح النخاع غنيًا بـ الخلايا الأرومية (blasts) بدلًا من الخلايا الناضجة.

• هذه الخلايا غير قادرة على أداء الوظائف المناعية أو الدموية.

- Myoblasts mostly remain confined to the BM and peripheral blood (in contrast to ALL), so

Involvement of LN, spleen and solid organs is rare. When occurs, it is called myeloid sarcoma (acute monoblastic leukemia)

الانتشار إلى الأعضاء:

• عادة تبقى الخلايا داخل نخاع العظم والدم فقط.

• نادرًا ما تنتشر إلى العقد اللمفاوية أو الطحال أو الأعضاء الصلبة.

• وإذا حدث ذلك، يُسمّى Myeloid Sarcoma (ورم نخاعي سرطاني).

التشخيص يتم عبر:

1. الفحص المجهرى

(Morphologic): رؤية الخلايا

غير الناضجة (myeloblasts).

2. التحليل المناعي

(Immunophenotypic): لمعرفة

نوع المستضدات على سطح

الخلايا.

3. التحليل الجيني

(Karyotype / Molecular):

لتحديد الطفرات الجينية المسؤولة

الأعراض	نوع النقص
تعب، شحوب، ضيق نفس	نقص كريات الدم الحمراء (Anemia)
نزيف، كدمات	نقص الصفائح (Thrombocytopenia)
التهابات متكررة	نقص الكريات البيضاء الطبيعية (Neutropenia)



الخصائص	الخلايا
معدل عدد في الحقل (تقريباً عدد 100000)	العظم
نمو في الدم	الدم
طفرات جينية في نخاع العظم	نخاع العظم
قدوم نوبت الهبات	الطحال
نقص الخلايا - الخلايا - الخلايا	الطحال
نقص عنق الدم	الطحال
نقص عنق الدم ونخاع العظم	الطحال

هذه الصورة تشرح آلية حدوث (Pathogenesis) مرض اللوكيميا النخاعية الحادة (AML – Acute Myeloid Leukemia)، أي كيف تتكون وتنتشر على المستوى الجزيئي.

الشرح المبسط

PATHOGENESIS

السبب الرئيسي: الطفرات الجينية (Mutations)

1.

خلل في جينات عوامل النسخ (Transcription factors):

• هذه الجينات مسؤولة عن نضوج وتمييز خلايا النخاع (myeloblasts) إلى خلايا دم طبيعية ناضجة.

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

◆ هذه الخلايا تتراكم في نخاع العظم وتمنع إنتاج خلايا الدم الطبيعية → فقر دم، نزيف، وعدوى.

- 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

Remember

Epigenetic factors: factors that control DNA transcription

توضيح مصطلح "Epigenetic factors":
هي عوامل لا تغير تسلسل DNA نفسه، لكنها تتحكم في عملية نسخ الجينات (transcription)، أي في مدى "تشغيل أو إيقاف" الجينات داخل الخلية. فحين تتعطل، تتغير طريقة قراءة الجينات مما يؤدي إلى السرطان.

3.

الطفرات الإبيجينية (Epigenetic mutations):

• تحدث في حوالي 20% من الحالات.

• من أهمها طفرة في إنزيم isocitrate dehydrogenase (IDH).

• هذه الطفرة تنتج مادة تسمى oncometabolite (ناتج سرطاني).

◆ هذه المادة تثبط إنزيمات تنظم عمل الجينات (epigenetic enzymes).

• مما يمنع تمايز خلايا النخاع ويحبسها في شكل غير ناضج (blasts).

الخلاصة:

التأثير	نوع الطفرة
توقف نضوج الخلايا (نقى blasts)	Transcription factor mutation
انقسام مفرط للخلايا	Tyrosine kinase (RAS) mutation
تعطيل تنظيم الجينات ومنع التمايز	Epigenetic (IDH) mutation

النتيجة النهائية:

تراكم خلايا نخاعية غير ناضجة في النخاع العظمي → AML

2.

طفرات إضافية في مسار التيروسين 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

واللهم ومساكنك برو العيش بعد الموت، ومساكنك لذة النظر في وجهك،
والشوق إلى لقائك في غير ضراء مضرة، ولا فتنة مضلة، اللهم زينا بزينة
الإيمان، واجعلنا قهراً محبتين
للمؤمنين



الصورة تشرح تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO Classification) لمرض اللوكيميا النخاعية الحادة (AML – Acute Myeloid Leukemia) وهو تقسيم يعتمد على سبب المرض وطبيعة الطفرات في الخلايا. إليك الشرح المبسط

WHO-CLASSIFICATION

أنواع AML حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO):

1. Therapy-related AML

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

• السبب: هذه العلاجات تؤذي الخلايا الجذعية في نخاع العظم وتسبب طفرات تؤدي إلى السرطان.

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

■ 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.

◆ 2. AML with common recurrent cytogenetic mutations
• هنا يكون السبب طفرة جينية معروفة ومتكررة (cytogenetic mutation) مثال:
• t(8;21)
• inv(16)
• Promyelocytic Leukemia وهي الحالة الخاصة بـ t(15;17)
• عندما توجد طفرة معروفة، يُسمى النوع باسم الطفرة نفسها.
• مثال: AML with t(15;17).

■ AML with myelodysplasia: occurs de novo or complicates MDS (slow) Rapidly

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

• قد تظهر من تلقاء نفسها (de novo) أو نتيجة تحول مرض سابق اسمه Myelodysplastic Syndrome (MDS).
• هنا هذا النوع الخلايا تنتج ببطء (slow) مقارنة بالأنواع الأخرى.

• خلايا غير طبيعية لكنها لا تنتشر بسرعة أو بكميات كبيرة: AML هو المرحلة المبكرة من MDS.
• أي أنها خلية (neoplastic) لكن بعد لم تتحول بعد إلى AML كامل

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)

◆ 4. AML – Not Otherwise Specified (NOS)
• يُستخدم هذا التصنيف عندما لا ينطبق أي نوع من الأنواع السابقة.
• يعتمد التشخيص هنا على العدد:
• إذا كان هناك 20% أو أكثر من الخلايا الأرومية (blasts) في الدم أو نخاع العظم → تشخيص AML.
• إذا كان العدد أقل من 20% ولكن مرتفع قليلاً (مثلاً 19%) → يُسمى MDS وليس AML.

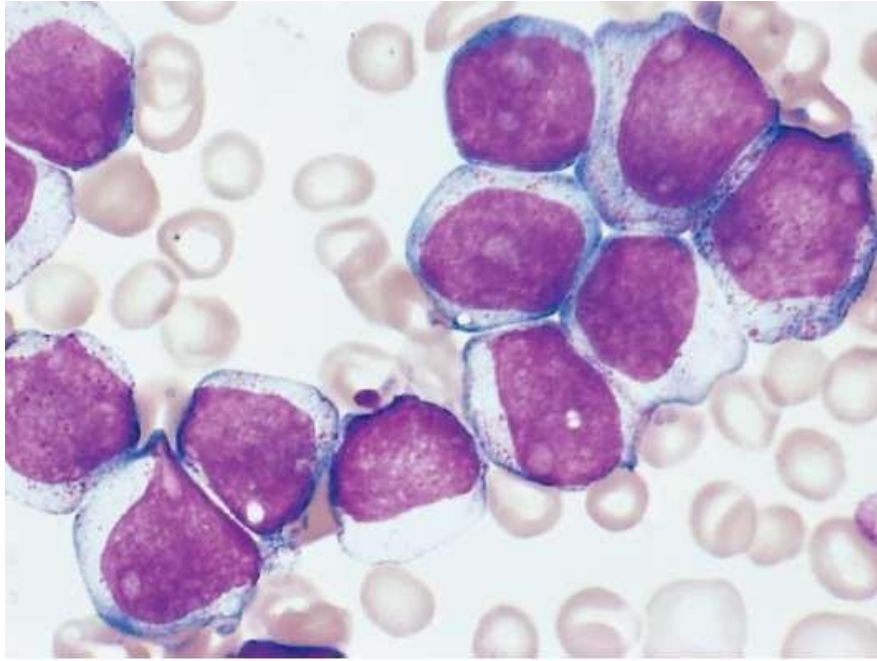
If less than 20% but still elevated (e.g. 19%), we call this: MDS .

الإنذار	سرعة المرض	السبب	النوع
سيئ جداً	سريع	بعد علاج كيميائي/إشعاعي	Therapy-related AML
يعتمد على الطفرة	سريع	طفرات جينية محددة	AML with recurrent mutation
متوسط إلى سيئ	بطيء	تطور من MDS أو تلقائي	AML with myelodysplasia
يعتمد على الحالة	متغير	لا ينتمي للأنواع السابقة	AML – NOS

6 الخلاصة:
• أهم معيار لتشخيص AML هو وجود > 20% خلايا blast في نخاع العظم أو الدم.
• أقل من 20 blasts إذا كان عدد ال AML بعد المرحلة المبكرة من MDS.

هذه الصورة والشرح يخصان الخلايا الأرومية النقوية (Myeloblasts) وهي الخلايا المميزة في ابيضاض الدم النقوي الحاد (AML – Acute Myeloid Leukemia).

خليتا نوضح النقاط المهمة ببساطة



🔍

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

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

• النواة فيها نويات بارزة (Prominent nucleoli) → الميزة الواضحة في الخلايا الأرومية (immature cells).
• السيتوبلازم يحتوي على حبيبات دقيقة (Fine granules) تحتوي على إنزيم Myeloperoxidase (MPO).

- 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 قضبان وردية صغيرة تشبه الإبر تظهر في السيتوبلازم.

• تمثل ترسب إنزيم peroxidase، وتُعتبر علامة مميزة لـ AML (خاصة subtype M2).

- 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.

الواسمات المناعية (Markers):

• CD34 → يوجد فقط في الخلايا غير الناضجة (blast cells).

• MPO, CD13, CD33 → علامات مميزة للخلايا النقوية (Myeloid lineage).



- Sometimes: monoblast, erythroblast, megakaryoblast, **myeloblast is the most common.**

أنواع الأرومات الممكنة:

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

🔍 الخلاصة:

الصورة تُظهر خلايا Myeloblasts المميزة لمرض Acute Myeloid Leukemia (AML):

• خلايا كبيرة غير ناضجة

• نواة كبيرة بشبكة كروماتين ناعمة ونويات بارزة

• حبيبات + أحياناً Auer rods في السيتوبلازم

• موجبة لـ MPO, CD13, CD33, CD34

📌 هذه الشريحة تتحدث عن النتائج (Outcome) في مرض اللوكيميا النقوية الحادة (Acute Myeloid Leukemia – AML)

OUTCOME

النتيجة العامة (Prognosis):
غالبًا سيئة (Generally poor)

◆ أقل من 30% من المرضى يستجيبون بشكل جيد للعلاج الكيميائي التقليدي (standard chemotherapy).
◆ لأن المرض عدواني (aggressive disease) ويتطور بسرعة.

Standard therapy

- Generally poor, <30% responds to chemotherapy (aggressive disease)

- Worse than ALL
◆ أسوأ من ALL: مقارنةً بـ اللوكيميا اللمفاوية الحادة (ALL).
◆ (worse prognosis) عادةً يكون أسوأ في التوقعات AML خاصة عند كبار السن.

- P53 mutation: more worse outcome
◆ الطفرات وتأثيرها على النتيجة:
◆ P53 mutation تعني تلف في جين حماية الخلايا من السرطان → (more worse outcome) لأن الخلايا تصبح مقاومة للموت المبرمج (apoptosis)
◆ تسبب نتيجة أسوأ

- IDH inhibitors are new promising drugs

IDH: isocitrate dehydrogenase

العلاج الحديث:
◆ IDH inhibitors (مثبطات إنزيم isocitrate dehydrogenase)
◆ نوع جديد من الأدوية المستهدفة (targeted therapy).
◆ تُستخدم لعلاج المرضى الذين لديهم طفرة في جين IDH.
◆ لأنها تمنع تراكم المركبات المسرطنة وتساعد على استعادة تمايز الخلايا.

الخلاصة:

النتيجة	العامل
> 30% فقط	استجابة للعلاج الكيميائي
أسوأ	مقارنة بـ ALL
أسوأ نتيجة	طفرة P53
مثبطات IDH وإعادة	علاج حديث



- 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.

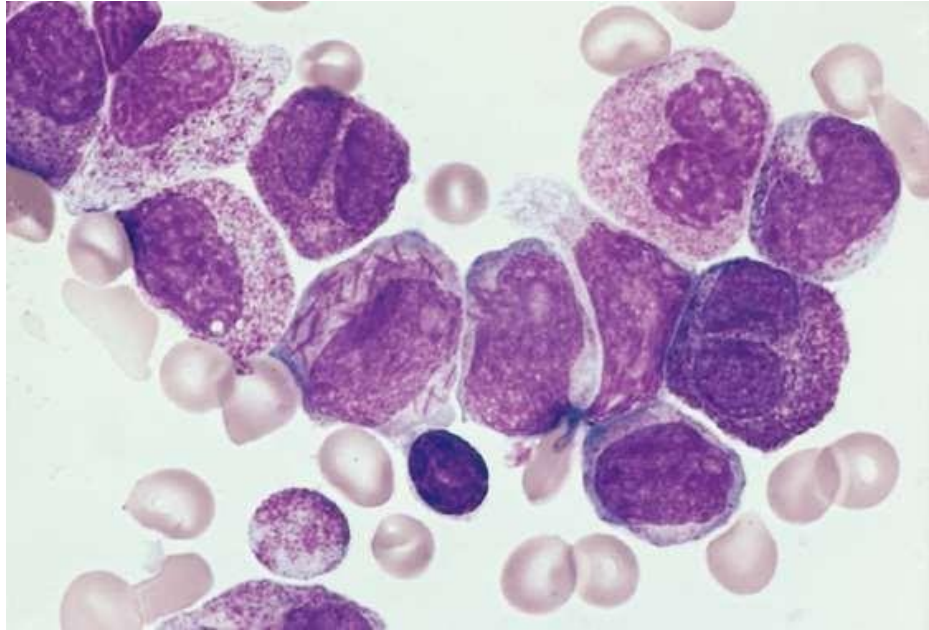
ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA

- Also called AML-M3 التعريف:
• هو نوع خاص من AML يتوقف فيه نضوج خلايا الدم عند مرحلة Promyelocyte (الخلايا ما تكمل نضوجها).
• لذلك تُرى في النخاع أو الدم خلايا تشبه promyelocytes وليست myeloblasts.
- Maturation is arrested at promyelocyte stage الصفات المجهريّة:
• الخلايا تحتوي على حبيبات كثيرة في السيتوبلازم (heavily granulated).
• تحتوي على Auer rods كثيرة (عصبي وريدية صغيرة).
• myeloblast لأنها مرحلة بعد) سلبي CD34.
- 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? الطفرة الوراثية المهمة:
• التبدل الكروموسومي t(15;17) (translocation)
— يدمج PML gene (كروموسوم 15) مع RARA gene (كروموسوم 17)
— ينتج بروتين غير طبيعي يمنع نضوج promyelocytes عن طريق تعطيل عمل حمض الريتينويك (vitamin A).
- 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.** العلاج:
• A شكل من فيتامين A → All-trans Retinoic Acid (ATRA)
— يجبر الخلايا على النضوج (يتغلب على الحصار)
• يستخدم مع Arsenic trioxide (زرنيخ)
— يكسر البروتين الطافر (toxic to oncoprotein).
— عند استخدامهما معاً، يعطيان تأثيراً قوياً ومتكاملاً (synergistic effect)
- Malignant promyelocyte secrete tissue factor, causing DIC (**special for this leukemia**) مضاعفة خاصة وخطيرة:
• الخلايا الخبيثة تُفرز Tissue Factor
— يُحفّز (Disseminated Intravascular Coagulation) DIC
— أي تجلطات منتشرة وتُزيد شديداً قد يؤدي للموت
• (بعض علاجات مبرزة جداً لهذا النوع من اللوكيميا)



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

الخاصية	Acute Promyelocytic Leukemia (AML-M3)
مرحلة التوقف	Promyelocyte
الطفرة	t(15;17) → PML-RARA fusion
العلامة المناعية	CD34- (سلي)
العلاج	ATRA + Arsenic trioxide
المضاعفة المميزة	DIC
الفيتامين المهم	Vitamin A



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



الوصف المجهرى:

• الخلايا الموجودة هنا هي Promyelocytes خبيثة (malignant promyelocytes).
 • السيتوبلازم يحتوي على عدد كبير من الحبيبات (granules) ويغصني أوير (Auer rods)، وهي ترسبات من إنزيم myeloperoxidase وتُعد علامة مميزة للـ AML.
 • النواة عادةً تكون منقسمة أو مشقوقة (cleaved nuclei)، وأحياناً تظهر الخلية بنواتين (nuclei 2) بسبب خلل الانقسام الخلوي الناتج عن السرطان.
 • هذه الخلايا سالبة لـ CD34 (CD34 negative) 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.



النقطة المهمة تشخيصياً:

• وجود خلايا فيها حبيبات كثيرة + نواة منقسمة = يشير بقوة إلى Acute Promyelocytic Leukemia (AML-M3).
 • هذه الخلايا تنتج مواد تُسبب DIC (Disseminated Intravascular Coagulation)، لذلك المرض خطير جداً ويحتاج علاج سريع بـ ATRA (vitamin A derivative).

الخلاصة:	التفسير
الخاصية	خبيثة Promyelocytes
نوع الخلايا	حبيبات كثيرة + Auer rods
المظهر	منقسمة أو مزدوجة
النواة	CD34-
الواسم المناعي	Acute Promyelocytic Leukemia (APL / AML-M3)
المرض المرتبط	



يعجز محمدكم أن يكسب كل يوم ألف حسنة؟ قال صلى الله عليه وسلم
 يسبح بفساءه سائل من جلساته كيف يكسب محمدنا ألف حسنة؟ قال
 "مائة تسبيحة فيكتب له ألف حسنة أو يحط عنه ألف خطيئة".

هذه الشريحة تشرح الأورام اللمفاوية البدئية للخلايا B و (Precursor B and T cell neoplasms) T وهي سرطانات تصيب الخلايا اللمفاوية 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 اللمفاوية أو المنصف).

في هذه الحالة يكون T-cell type أكثر شيوعاً من B-cell type (T > B).

يمكن أن يبدأ في نخاع العظم أو الأنسجة، وإذا نشأ في الأنسجة نسميه 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 السرطانية في الدم وتؤثر على نخاع العظم.

مما يكون B-cell type أكثر شيوعاً من T-cell type (B > T).

- Acute lymphoblastic leukemia when circulates peripheral blood and involve bone marrow (B>T) **B is more common.**

النوع B-ALL هو أكثر سرطان شيوفاً عند الأطفال (childhood malignancy).

- B-ALL is the most common **childhood** malignancy.

الخلايا الليمفية هي lymphoblasts (الخلايا اللمفاوية غير الناضجة جداً).

أورام عدوانية وسريعة النمو (aggressive).

تعبير عن العلامات الناعية:

CD34 (علامة للخلايا غير الناضجة).

TDT (Terminal deoxynucleotidyl transferase) وهي إنزيم خاص بالخلايا اللمفاوية البدئية.

- 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:

الملاحظات	الشيوع	الموقع	العمر	النوع
قد تنتشر إلى الدماغ، الخصية، الطحال	أكثر شيوعاً	نخاع العظم والدم	الأطفال	B-ALL
يظهر كتورم في المنصف (mediastinal mass)	أقل شيوعاً	الغدة الزعترية (Thymus)	المراهقين (خصوصاً الذكور)	T-ALL

الخلاصة:

إذا كان الورم في الدم ونخاع العظم → Leukemia (B-ALL شائع)

إذا كان الورم في الأنسجة الصلبة → Lymphoblastic lymphoma (T أكثر شيوعاً)

ملا النوعين عدوانية، وأساس المرض هو تكاثر الخلايا اللمفاوية 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

السبب الأساسي (General mechanism):

• يحدث خلل أو طفرات في الجينات التي تتحكم في نضوج خلايا الـ blasts (الخلايا البدائية).
• النتيجة: الخلايا تبقى غير ناضجة وتتقسم بسرعة → تراكم خلايا غير طبيعية (lymphoblasts) في نخاع العظم والدم.

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

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

1. في B-ALL (خلايا B البدائية):

• طفرة في جين PAX5:

هذا الجين مهم لتطور خلايا B، وعند حدوث طفرة، تفشل الخلايا في النضوج وتبقى غير مكتملة.

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

طفرات في مسار RAS و Tyrosine kinase

→ تؤدي إلى زيادة بقاء 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 (Childhood B-ALL):

• غالبًا لديهم فرط صبغي (Hyperdiploidy) أي أكثر من 50 كروموسوم (وهذا يعطي

إشارة جيدة — good prognosis).

• أو طفرة t(12;21) بين الجينات ETV6 و TUNX1 → تُنتج عامل نسخ جديد يسبب النمو

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 t(9;22) بين جيني ABL و BCR → يُكوّن

ما يُعرف بـ Philadelphia chromosome

→ ينتج بروتين تيروزين كيناز نشط دائمًا يسبب انقسامًا مستمرًا.

• يُعالج بدواء (Gleevec) Imatinib الذي يثبط هذا الإنزيم

2. في T-ALL (خلايا T البدائية):

• يوجد طفرة في جين NOTCH1 (في 70% من الحالات).

• هذا الجين ينظم نضوج خلايا T، وعند الطفرة → تنقسم الخلايا باستمرار دون توقف

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

كذلك طفرات في:

• عند فقدانه تتكاثر الخلايا أكثر — (مثبط ورمي) P_TEN

• CDKN2A — يعزز انقسام الخلايا (promotes cell cycle).

ملخص سريع:	النوع	الجينات المتأثرة	المعلمات	النتيجة
	B-ALL (طفولي)	PAX5, t(12;21), Hyperdiploidy	إنداز جيد	خلايا غير ناضجة لكنها تستجيب للعلاج
	B-ALL (بالغين)	t(9;22) — BCR-ABL	إنداز سيئ	مقاومة أعلى للعلاج
	T-ALL	NOTCH1, PTEN, CDKN2A	في المراهقين: يصبب اللدنة الكريغرية	شدواني وسريع

MORPHOLOGY OF ALL

1. الشكل المجهرى للخلايا (Blasts):
• الخلايا كبيرة الحجم (Large blasts)
• (High N/C ratio) تحتوي على نسبة نواة إلى سيتوبلازم مرتفعة جداً
→ أي أن معظم الخلية نواة والقليل منها سيتوبلازم.

• هذه النسبة أعلى من تلك الموجودة في Myeloblasts (خلايا AML)
• **Blasts are large, high N/C ratio higher than in myeloblasts**

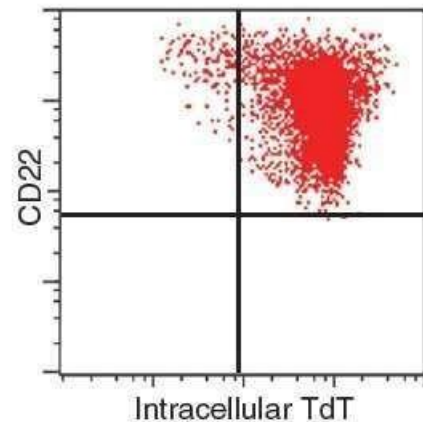
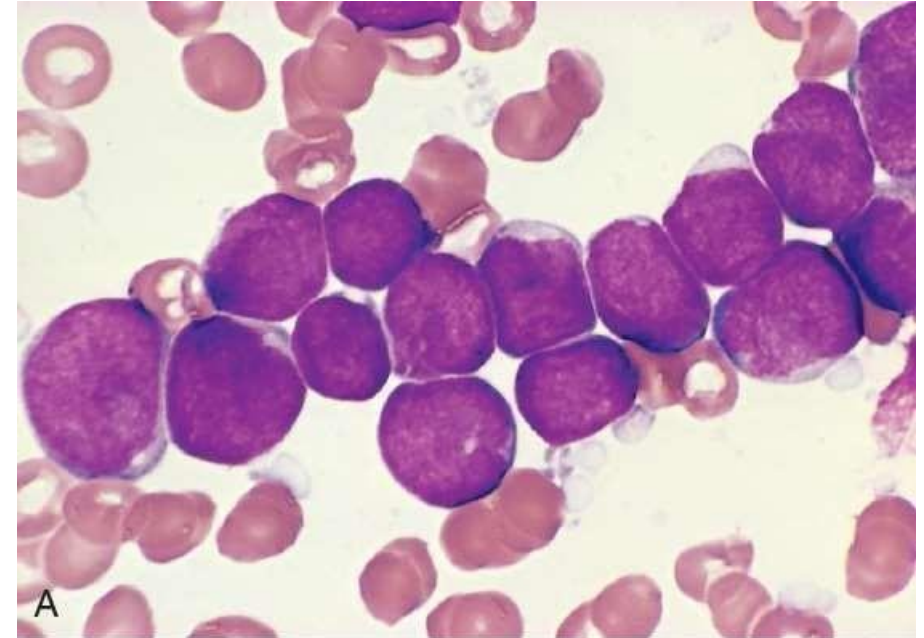
• **Chromatin is open (pale)**

• **Nucleolus sometimes present (White dots)**

• **Cytoplasm is not granular**

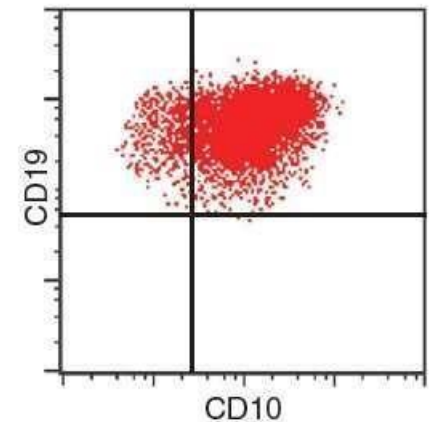
2. صفات النواة:
• الكروماتين مفتوح (open chromatin)
→ يظهر باهت (pale) لأن المادة الوراثية غير مكتثفة بعد (إفيل على عدم التضج).
• النوية (Nucleolus) أحياناً تكون موجودة
→ تظهر كنقطة بيضاء داخل النواة (white dots).

3. صفات السيتوبلازم:
• السيتوبلازم غير حبيبي (not granular)
→ وهذه أهم نقطة تميز ALL عن AML (لأن خلايا AML تحتوي على حبيبات Auer rods).



Up + Right= positive for both TdT & CD22

➤ B-ALL



Up + Right= positive for both CD10 & CD19


➤ B-ALL

الخلاصة:	
الميزة	الوصف في ALL
الحجم	كبير
N/C ratio	مرتفع جداً
الكروماتين	فاتح (مفتوح)
النوية	أحياناً موجودة (نقطة بيضاء)
السيتوبلازم	غير حبيبي
Auer rods	غائبة
الواسمات المناعية: TdT+, CD19+, CD10+, CD22+ → B-ALL	

4. الفحوص المناعية (Flow cytometry):
تُستخدم لتحديد نوع اللوكيميا (B أو T).
في الصورة أسفل الشريحة:
• الجهة اليسرى: موجبة لـ TdT و CD22
• الجهة اليمنى: موجبة لـ CD10 و CD19
→ هذا يعني أن الخلايا هي B-ALL (خلايا B غير ناضجة)

CLINICAL FEATURES

1. الأعراض الناتجة عن غزو نخاع العظم (Bone marrow infiltration):

- عندما تمتلئ نخاع العظم بالخلايا السرطانية (blasts)، لا يستطيع إنتاج خلايا دم طبيعية .
- Anemia (فقر الدم) → تعب، شحوب، ضيق تنفس → (فقر الدم).
- Thrombocytopenia (نقص الصفائح الدموية) → قد تكون مميتة → (نقص الصفائح الدموية).

■ Anemia, thrombocytopenia -can be fatal-


- Bone pain . Bone pain (آلام في العظام) → (آلام في العظام) يسبب امتلاء نخاع العظم بالخلايا السرطانية وضغطها على العظام.

- Lymphadenopathy and hepatosplenomegaly . 2. انتشار المرض خارج نخاع العظم (Extrabone involvement):
Lymphadenopathy & Hepatosplenomegaly
تضخم الغدد الليمفاوية، والكبد، والطحال بسبب تسرب الخلايا الليمفاوية إليها.

- Testicular enlargement  Testicular enlargement
تضخم الخصيتين (بسبب ترسب الخلايا السرطانية هناك).

- Mediastinal mass (T-ALL)  Mediastinal mass (في T-ALL)
ورم في الخلف (وسط الصدر) يضغط على الرئتين → صعوبة تنفس، ألم صدري.
(شائع أكثر في T-ALL لأنه ينشأ من خلايا الغدة الزعترية Thymus)

- CNS involvement, that's why it's difficult to be treated  CNS involvement (إصابة الجهاز العصبي المركزي)
يمكن أن تصل الخلايا إلى الدماغ أو الحبل الشوكي → صداع، تقيؤ، شلل أعصاب.
لذلك علاجه صعب لأن بعض الأدوية لا تغير الحاجز الدموي الدماغي.

- Damage to solid organs secondary to leukemic infiltration leading to death  3. مضاعفات خطيرة:
تسرب الخلايا إلى أعضاء صلبة (مثل الكبد أو الكلى) يؤدي إلى تلف الأعضاء وقد يسبب الوفاة.

- 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. 

العلاج:
"يحتاج إلى علاج أقوى وأطول من AML (اللوكيميا النخاعية الحادة) لأن ALL تنيل إلى غزو الجهاز العصبي والأنسجة الأخرى"

4. العوامل التي تحدد الإندثار (Prognostic Factors):
B-ALL في (Favorable) عوامل إندثار جيد:
+Hyperdiploidy (وجود أكثر من 50 كروموسوم)
+Low WBC count (عدد خلايا دم بيضاء قليل)
+Age between 2-10 years (عوامل إندثار "جيد")
أو عمر المراجعة: < 2 years
عند التشخيص High WBC > 100,000



اللهم صل على سيدنا محمد وعلى آله وصحبه وسلم وبارك على نبينا محمد

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

LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS

Tumor

ما هو المرض؟

هو ورم ناتج عن تكاثر غير طبيعي لخلايا لانغرهانس (وهي خلايا مناعية تُعرض المستضدات - antigen-presenting cells).
ذلك يُعتبر Neoplasm of dendritic cells.

▪ Neoplasm of dendritic cells

▪ Langerhans cells express CD1a and Langerin

الخصائص المناعية لخلايا لانغرهانس:
تُظهر علامات سطحية مميزة (Markers):

◆ CD1a

◆ Langerin (CD207) ← بروتين غشائي مميز يوجد فقط في خلايا لانغرهانس.

الخصائص المجهرية (Ultrastructure):

• Langerin يرتبط ببنية مميزة داخل الخلية اسمها Birbeck granules.

◦ تُرى بالـجهر الإلكتروني.

◦ شكلها مثل مضرب التنس (Tennis racket shape).

◦ وهي تعتبر العلامة التشخيصية المميزة للمرض.

▪ **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**)

شكل الخلايا:

• الخلايا المتكاثرة تكون:

◆ كبيرة الحجم (Large)

◆ تحتوي على فجوات (Vacuolated cytoplasm)

◆ يُشبه أحياناً خلايا البلعمة (macrophages) لذلك تُسمى أحياناً histiocytes.

لكن في الحقيقة ليست خلايا بلعية، بل خلايا تغصنية مختلفة النشأ.

▪ Pathogenesis: acquired mutation in serin/threonine kinase BRAF, leads to hyperactivity of this kinase

الآلية المرضية (Pathogenesis):

• تسبب طفرة مكتسبة في جين BRAF (نوع Serine/Threonine kinase).

• هذه الطفرة تسبب فرط نشاط الإنزيم (hyperactivity) → انقسام غير مضبوط للخلايا.

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 (شكل مضرب تنس)
الطفرة الجينية	BRAF mutation
شكل الخلايا	كبيرة، فيها فجوات، تشبه البلعمية
الطبيعة	ورم (Neoplastic proliferation)

المصورة تشرح نوع من (LCH) Langerhans Cell Histiocytosis يسمى
 ♦ Multisystemic LCH — وهو الشكل الأكثر انتشاراً في الجسم —
 ويُعرف أيضاً باسم Letterer-Siwe disease.
 إليك التوضيح

MULTISYSTEMIC LCH

6
 1. الفئة العمرية:

يحدث غالباً عند الأطفال الصغار جداً (أقل من سنتين) أي عند الرضع (infants).
 «هذا الشكل من المرض عدواني جداً» (aggressive)

Occurs mostly in children less than 2 years (infants)

Multiple cutaneous lesion, composed of LCs

2. المظاهر السريرية (Clinical Features):

• Multiple cutaneous lesions

➤ تظهر بقع أو طفح جلدي منتشر مكون من خلايا لانغرهانس المتكاثرة (Langerhans cells).

Hepatosplenomegaly and lymphadenopathy

• Hepatosplenomegaly

➤ تضخم الكبد والطحال بسبب تسرب الخلايا المرضية إليهما.

• Lymphadenopathy

➤ تضخم العقد الليمفاوية.

Pulmonary lesions

• Pulmonary lesions

➤ إصابة الرئتين بتكاثر هذه الخلايا، مما يسبب مشاكل تنفسية.

Osteolytic lesions

• Osteolytic lesions

➤ آفات عظمية مدمرة (تؤدي إلى ضعف أو كسر في العظام).

Extensive bone marrow infiltration leads to pancytopenia then death

3. التأثير على نخاع العظم:

• Extensive bone marrow infiltration

➤ تغزو خلايا لانغرهانس نخاع العظم، مما يمنع إنتاج خلايا الدم الطبيعية.

«هذا يؤدي إلى Pancytopenia (نقص شامل في خلايا الدم الحمراء، البيضاء، والصفائح).

➤ في النهاية يؤدي إلى الوفاة (death) إذا لم يُعالج

Treated with chemotherapy

4. العلاج:

يُعالج بـ العلاج الكيميائي (Chemotherapy) بسبب انتشاره في أجهزة متعددة.

الخلاصة السريعة:	
التنقطة	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



الخلاصة السريعة:	
Unisystem LCH	الخاصية
Eosinophilic granuloma	الاسم الآخر
عضو واحد فقط	عدد الأعضاء المصابة
العظام (خصوصًا الجمجمة)	المكان الأكثر شيوعًا
ألم موضعي أو لا أعراض	الأعراض
Hand-Schüller-Christian triad (DI + Exophthalmos + Skull lesion)	الشكل الخاص
جراحة أو علاج كيميائي	العلاج

- 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 لانجرهانس في عضو واحد فقط (ليس عدة أعضاء مثل النوع السابق).
 يُسمى أيضًا Eosinophilic granuloma.
 لكن الاسم خاطئ جزئيًا لأنه ليس التهابًا حقيقيًا 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 وغالبًا يكون:
 ◆ العظم (Bone) — وهو الموقع الأكثر شيوعًا.
 ◆ ثم الجلد، الرئة، أو المعدة أحيانًا.

2. الأنواع داخل LCH Unisystem:
 • Unifocal (واحدة):
 عادة بدون أعراض (asymptomatic) أو فقط ألم موضعي في العظم.
 • Multifocal (عدة بؤر في نفس العضو):
 • "تسبب أعراض واضحة (symptomatic).
 • غالبًا تصيب الأطفال، خصوصًا عظام الجمجمة (calvaria).

3. الشكل الخاص (Hand-Schüller-Christian disease):
 • هو الشكل متعدد البؤر (multifocal) في الأطفال.
 • يصيب قاعدة الجمجمة ويمتد إلى الغدة النخامية — يسبب:
 1. Diabetes insipidus (بسبب نفس الجيوب)
 2. Exophthalmos (تورم العينين)
 3. Lytic bone lesions (تقرؤ في العظام)
 ➤ هذه الثلاثة تُعرف باسم Hand-Schüller-Christian triad.
 4. الشمس المجرية:
 • الخلايا المتكاثرة (Langerhans cells) تختلط بخلايا مناعية أخرى مثل:
 Eosinophils
 Lymphocytes
 Plasma cells
 Neutrophils
 • وهذا يعطي شكل granuloma غني بالايوزينوفيل في الفحص المجهرية.



5. العلاج:	
النوع	العلاج
Unifocal	الاستئصال الجراحي (Surgical excision)
Multifocal	العلاج الكيميائي (Chemotherapy)
أحيانًا	يختفي تلقائيًا (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			

