الفهرس

1. المقدمة 1
2. تاريخ علاج البهاق 3
3. تصنيف البهاق 10
4. الوبائية..... 14
5. الآليات / الفيزيولوجيا المرضية 16
6. الشدة التأكسدية..... 17
7. التنشيط المناعي 22
8. الخلفية الوراثية 25
9. عوامل الخطر..... 27
10. التشخيص..... 28
11. التشريح المرضي 31
12. التحري 31
13. التشخيص المجهري الالكتروني لمرض البهاق 32
14. الوقاية 39
15. التدبير 43
16. العلاجات الناشئة 48
17. الروكسولوتينب..... 48
18. استنتاجات بشأن الدليل الجوهري للفعالية 51
19. الخصائص الدوائية..... 52
20. تقييم الصيدلة السريرية..... 53
21. استقلاب الروكسولوتينب..... 54
22. التداخلات الدوائية لروكسولوتينب 55
23. الجرعات 56

الحالة السريرية 57
المراجع 70

الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

بعنوان:

البهاق: نظرة شاملة على الآليات الجينية والمناعية والعلاجات القديمة و الجديدة

بإشراف:

أ.د. محمود الغفري

إعداد الطلاب:

ياسر عمار الهفل أحمد حسن الحمادي

2025-2026

الملخص

يعرف البهاق على أنه اضطراب جلدي شائع يتميز بزوال تصبغ الجلد، ويقدر انتشاره بنسبة 0.5–2% من السكان في جميع أنحاء العالم، ويتميز المرض بالفقدان الانتقائي للخلايا الصباغية مما يؤدي إلى ظهور لطاخات بيضاء طباشيرية نموذجية غير متقشرة. أحرز في السنوات الأخيرة تقدم كبير في فهم إمراضية البهاق الذي يصنف الآن بوضوح على أنه أحد أمراض المناعة الذاتية. على العموم غالباً ما يتم تجاهل البهاق باعتباره مشكلة تجميلية، على الرغم من أن آثاره يمكن أن تكون مدمرة نفسياً، وغالباً ما يكون لها عبء كبير على الحياة اليومية. يرتبط البهاق بتعدد الأشكال في الجينات المشاركة في الاستجابة المناعية وتكوين الميلانين، إلا أن العوامل البيئية مطلوبة لحصول المرض الظاهر. بشكل عام يكون التشخيص سريرياً ولا يلزم إجراء اختبارات مخبرية أو خزعات. يهدف التدبير السريري إلى وقف إزالة تصبغ الجلد، اعتماداً على مدى انتشار المرض. تشمل الأساليب العلاجية الجديدة تحفيز تمايز الخلايا الصباغية وتكاثرها من خلال المضاهئات الهرمونية المحفزة للخلايا الصباغية ومن خلال هندسة الخلايا الجذعية للبشرة.

Abstract

The disease is characterized by the selective loss of melanocytes which results in typical nonscaly, chalky-white macules. In recent years, considerable progress has been made in our understanding of the pathogenesis of vitiligo which is now clearly classified as an autoimmune disease. Vitiligo is often dismissed as a cosmetic problem, although its effects can be psychologically devastating, often with a considerable burden on daily life. This review summarizes the current knowledge on vitiligo and attempts to give an overview of the future in vitiligo treatment. Vitiligo is associated with polymorphisms in genes involved in the immune response and in melanogenesis. However, environmental factors are required for the development of manifest disease. In general, the diagnosis is clinical and no laboratory tests or biopsies are required. Clinical management aims to halt depigmentation, depending on the extent of disease. New therapeutic approaches include stimulation of melanocyte differentiation and proliferation through α-melanocyte-stimulating hormone analogues and through epidermal stem cell engineering.

1. مقدمة:

في عالم الأمراض الجلدية، يبرز البهاق كظاهرة فريدة تثير الفضول العلمي والاهتمام الإنساني على حد سواء. إنه ذلك اللغز الطبي الذي يحمل في طياته قصة إنسانية عميقة، وقصة علمية مثيرة، وقصة تحدٍ وإصرار. البهاق ليس مجرد فقدان للصبغة الجلدية، بل هو رحلة إنسانية معقدة، ورحلة علمية شائقة، تتقاطع فيها العواطف مع الحقائق، والمعاناة مع الأمل.

إذا تأملنا جلد الإنسان بنظرة فنية، سنجده لوحة طبيعية بديعة، رسمتها أنامل الخالق بألوان متناغمة، ودرجات متدرجة، تختلف من إنسان لآخر، لكنها تظل في النهاية جزءاً من هويته وجماله الفريد. وفي وسط هذه اللوحة البشرية المتنوعة، يظهر البهاق كتوقيع خاص، أو كظل فني مختلف، يذكرنا بتنوع الطبيعة وغرابتها الجميلة. إنه ذلك التحدي الذي يجعل من حامله إنساناً استثنائياً، يحمل على جلده قصة مختلفة، ترويها بقع بيضاء كالثلج، تتوزع كمجموعة نجوم في سماء الليل.

من الناحية العلمية، يمثل البهاق أحد أكثر الألغاز الطبية إثارة للاهتمام. كيف تختفي الخلايا الصبغية فجأة؟ ولماذا يهاجم الجهاز المناعي خلايا الجسم نفسه؟ وما هي العوامل التي تحدد انتشار البقع واتساعها؟ أسئلة كثيرة حيرت العلماء لقرون، ولا تزال الأبحاث مستمرة لكشف أسرار هذا المرض الغامض.

لقد تحول البهاق من مجرد حالة جلدية إلى نموذج مثير لدراسة آليات المناعة الذاتية، وعلاقة الجلد بالجهاز العصبي، وتأثير العوامل النفسية على الصحة الجسدية. إنه لوحة علمية معقدة، ترسمها فرشاة البيولوجيا الجزيئية، وتلونها عوامل وراثية وبيئية ونفسية متشابكة.

لقد شهدت رحلة علاج البهاق تطوراً مذهلاً، من العلاجات التقليدية البسيطة، إلى العلاجات الحديثة المعقدة. من الأعشاب والوصفات الشعبية، إلى العلاج الضوئي والليزر والزراعات الجلدية. ومن العزلة الاجتماعية، إلى الدعم النفسي والمجتمعي. لقد أصبح البهاق اليوم قصة أمل وتحدٍ، وليس مجرد قصة معاناة واستسلام.

في هذا البحث الشامل، سنقوم برحلة علمية متعمقة في عالم البهاق، نستكشف فيها أحدث ما توصل إليه العلم في تشخيص هذا المرض وعلاجه. سنغوص في أعماق الجلد، ونراقب الخلايا الصبغية وهي تختفي، ونراقب

الخلايا المناعية وهي تهاجم، ونراقب خلايا الجلد وهي تتغير. سنستخدم أحدث التقنيات العلمية، وأدق الوسائل التشخيصية، لنفهم هذا اللغز المحير.

سنتناول في هذا البحث:

- الأسس البيولوجية والمناعية للبهاق
- أحدث طرق التشخيص والتقييم
- الاستراتيجيات العلاجية المتطورة
- الجوانب النفسية والاجتماعية
- الأمل المستقبلي في العلاج

وراء كل بقعة بيضاء، هناك إنسان يحمل قصة، ووراء كل حالة، هناك عائلة تبحث عن أمل، ووراء كل علاج، هناك طبيب يبحث عن حل. هذا البحث ليس مجرد مجموعة من المعلومات العلمية، بل هو رسالة أمل لكل من يعاني من البهاق، ورسالة تقدير لكل من يساعد في رحلة العلاج، ورسالة شكر لكل العلماء والباحثين الذين لا يتوقفون عن البحث عن حلول.

إن دراسة البهاق تذكرنا بأن الجمال الحقيقي ليس في لون الجلد، بل في نقاء القلب، وليس في uniformity المظهر، بل في uniqueness الشخصية. وتذكرنا بأن التحديات الصحية ليست نهاية المطاف، بل محطات في رحلة الحياة، تزيدنا قوة وتجعلنا أكثر إنسانية.

بهذه الروح، وبهذه الرؤية، نبدأ رحلتنا في هذا البحث، سائلين المولى عز وجل أن يوفقنا في تقديم ما يفيد ويمتع، ويقدم الأمل ويبث الطمأنينة، ويساهم في فهم أعمق وعلاج أفضل لهذا المرض الغامض الجميل.

2. تاريخ علاج البهاق:

يعد البهاق (Vitiligo) أحد أقدم الأمراض الجلدية التي عرفتها البشرية، حيث تزامنت محاولات علاجه مع تطور الحضارات القديمة. كانت الرحلة التاريخية لعلاج هذا المرض رحلة متطورة من الاعتماد على النباتات والسحر والطقوس الدينية إلى العلاجات الطبية المعقدة القائمة على الأدلة العلمية. يقدم هذا البحث تحليلاً شاملاً لهذه الرحلة، مع التركيز على التطورات الرئيسية في التشخيص والعلاج.

- **العصور القديمة (قبل الميلاد – القرن الخامس الميلادي)**
  - **الحضارة المصرية القديمة**

- **أوراق البردي (مثل بردية إيبرز، 1500 ق.م)** :كانت أولى التسجيلات المعروفة للبهاق، حيث ميزت بين أمراض الجلد البيضاء، ووصفت استخدام نبات **الأمِّي مَاجُوس (Ammi majus)** الذي ينمو في وادي النيل.
- **العلاج** :استخدم المصريون بذور هذا النبات بشكل موضعي أو فموي مع التعرض للشمس، في ما يعتبر أول شكل من أشكال **العلاج الكيميائي الضوئي.(Photochemotherapy)**



نبات الأمِّي مَاجُوس(Ammi majus)

❖ **الحضارة الهندية القديمة**

- **النصوص الهندوسية (مثل أثارفا فيدا، 1400 ق.م)** :ذكرت البهاق بأسماء مثل "كيلاس" و"سفيترا" وقدمت علاجات متطورة.
- **النباتات المستخدمة:**
  - **باواتشي :(Psoralea corylifolia)** وهو الأكثر شهرة، حيث كان يُستخدم مع التعرض للشمس.



نبات الباوتشي

  - **التين :(Ficus carica)** لاحتوائه على مركبات السورالين.
  - **مالابو :(Ficus hispida)** وهو نوع من التين.
- **الطقوس** :جمع العلاج بين المستحضرات العشبية والصلوات والطقوس الدينية، مما يعكس الاعتقاد بوجود أسباب روحية للمرض.

❖ **<u>الحضارة اليونانية والرومانية</u>**

- **هيبوقراط** :لم يميز بدقة بين البهاق والأمراض الجلدية الأخرى مثل الجذام.
- **سيلسوس (القرن الأول الميلادي)** :هو أول من استخدم مصطلح "فيتيليغو "(Vitiligo) في كتابه "دي ميديسينا"، ومن هنا اشتق الاسم الحديث للمرض.

➢ **العصور الوسطى (القرن السادس – الخامس عشر الميلادي)**

❖ **العالم الإسلامي**

- **ابن البيطار (القرن الثالث عشر)** :في كتابه "مفردات الأدوية"، وصف علاج البهاق ("البرص") باستخدام بذور نبات **الأطريلال (Ammi majus)** مع التعرض لأشعة الشمس، موثقاً استمرار التقنيات المصرية القديمة.
- **القبائل البربرية** :في شمال أفريقيا، استخدمت قبيلة "بن شويرب" نفس النبات كعلاج شائع.

❖ **أوروبا في العصور الوسطى**

- **السياق الديني** :ساد خلط كبير بين البهاق والجذام، خاصة بسبب الترجمة الخاطئة لكلمة "زورات" في الكتاب المقدس إلى "الجذام الأبيض". هذا أدى إلى وصمة اجتماعية قوية ورفض للمصابين.
- **العلاجات** :سيطرت العلاجات الشعبية والتعاويذ السحرية في ظل غياب المعرفة الطبية المنهجية.

الفصل الثالث: العصر الحديث المبكر (القرن السادس عشر – الثامن عشر)

❖ **عصر النهضة والاستكشاف**

- **إعادة اكتشاف المعرفة** :بدأت المعارف الطبية القديمة، بما في ذلك أعاب ابن البيطار والنصوص الهندية، بالانتقال إلى أوروبا.
- **التصنيف** :حاول الأطباء تمييز البهاق عن الأمراض الجلدية الأخرى، لكن التقدم في العلاج كان محدوداً.

❖ **النظريات الأولية**

- **النظرية العصبية** :بدأت تظهر فرضيات تربط البهاق بخلل في الجهاز العصبي، خاصة مع ملاحظة الحالات القطاعية (Segmental Vitiligo) التي تتبع أنماطاً تشبه توزيع الأعصاب.

➢ **القرن التاسع عشر: بداية العلم الحديث**

❖ **التصنيف والوصف السريري**

- **التقدم في الأمراض الجلدية** :أصبح البهاق معترفاً به ككيان مرضي مستقل عن الجذام وغيره من الأمراض.
- **مصطلح اللوكوديرما** :شاع استخدام مصطل "اللوكوديرما" كمرادف للبهاق، مما سبب بعض اللبس في الأدبيات الطبية.

❖ **الدراسات النسيجية الأولى**

- **المجهر** :سمح الفحص المجهري للبشرة بتأكيد حقيقة أساسية :**اختفاء الخلايا الصباغية (Melanocytes)**من البشرة في مناطق البهاق. هذا حول التركيز من مجرد تغير اللون إلى فقدان الخلايا المنتجة للصبغة.

➢ **القرن العشرين – الطفرة العلاجية**

❖ **عصر السورالين: إحياء العلاج القديم**

- :**1938**العالم كوسكي يدرس التهاب الجلد الضيائي النباتي، مثيراً الاهتمام بتفاعلات النباتات مع الضوء.
- :**1941–1947**في القاهرة، قام فريق د. فهمي بعزل المركبات الفعالة من نبات **الأمّي مَاجُوس** وسماها **أمويدين، أميدين، ماجودين.**
- **أواخر الأربعينيات** :د. المصطفى أول من استخدم البلورات النقية للميثوكساسالين (8-MOP) مع الشمس لعلاج البهاق.

- **السبعينيات** :مع تطور مصابيح الأشعة فوق البنفسجية طويلة الموجة(UVA) ، وُلد **نظام PUVA)بسورالين (UVA** + كعلاج قياسي. لقد كان تحسيناً علمياً للعلاج النباتي الشمسي القديم.

❖ **الكورتيكوستيرويدات والعلاجات المثبطة للمناعة**

- **الخمسينيات فصاعداً** :أصبح استخدام **الكورتيكوستيرويدات الموضعية** ركيزة أخرى للعلاج، خاصة للبقع المحدودة، مما يعكس تبني نظرية المناعة الذاتية كسبب رئيسي.

- **الثمانينيات والتسعينيات** :إدخال **مثبطات الكالسينيورين الموضعية** (مثل التاكروليمس) كبديل أكثر أماناً للستيرويدات في المناطق الحساسة مثل الوجه.

❖ **العلاج الضوئي المتطور**

- **تسعينيات القرن العشرين** :برز **العلاج بالأشعة فوق البنفسجية بضيق الحزمة (NB-UVB)** كبديل أكثر أماناً وفعالية منPUVA ، ليصبح حجر الزاوية في علاج الحالات المنتشرة.

❖ **العلاجات الجراحية: استعادة اللون**

- **1964**:بهل يطبق أولى طرق **الترقيع الجلدي**.

- **1971**:فالابيلا يقدم **الترقيع البشروي باستخدام الفقاعات**.

- **1983**:نفس العالم يطور **التطعيم الدقيق**.

- **1992**:نقطة تحول مع استخدام **معلقات الخلايا الصباغية** (بواسطة غوتييه) و **زراعة الخلايا الصباغية المختبرة** (بواسطة أولسون وجوهلين). هذا مثل نقلة من نقل الأنسجة إلى نقل الخلايا.

❖ **فهم الفيزيولوجيا المرضية**

- ترسخت نظرية **المناعة الذاتية** مع اكتشاف الأجسام المضادة للخلايا الصباغية.

- برزت نظريات **الإجهاد التأكسدي** و **النظرية العصبية**، مما وسع فهم المرض.

➢ **القرن الحادي والعشرين: التخصص والدقة**

❖ **التصنيف والتوافق الدولي**

- **2007:** فرقة العمل الأوروبية للبهاق (VETF) تضع تعريفات وتصنيفات موحدة.
- **2011–2012:** مؤتمر فيتيليغو العالمي للإجماع (VGICC) يبسط التصنيف إلى:

1. **بهاق/بهاق غير قطاعي(NSV)**
2. **البهاق القطاعي(SV)**
3. **البهاق المختلط(MV)**
4. **بهاق غير مصنف**

❖ **العلاجات المستهدفة والجديدة**

- **مضادات مستقبلات جاناكينوس (JAK inhibitors):** مثل التوفاسيتينيب والروكسوليتينيب، تمثل طفرة في علاج البهاق من خلال تثبيط المسارات المناعية المحددة المسؤولة عن هجوم الخلايا التائية على الخلايا الصباغية.
- **الأفاميلانوتايد (Afamelanotide):** نظير لهرمون تحفيز الخلايا الصباغية(α–MSH) ، يُزرع تحت الجلد لتحفيز إنتاج الخلايا الصباغية ونشاطها، وغالباً ما يستخدم مع العلاج الضوئي لتعزيز فعاليته.
- **التقنيات الضوئية الدقيقة** :مثل **ليزر الإكسيمر(308 nm)** ، الذي يسمح بتسليط الضوء على البقع الصغيرة بدقة عالية، مما يقلل التعرض غير الضروري للجلد السليم.

❖ **الطب التجديدي والخلايا الجذعية**

- **الخلايا الجذعية للخلايا الصباغية** :تُبشر الأبحاث حول الخلايا الجذعية الموجودة في بصيلات الشعر بإمكانيات هائلة لإعادة تصبغ أكثر استقراراً وطبيعية.

- **تقنيات زراعة الخلايا المحسنة** :أصبحت عمليات نقل الخلايا أكثر كفاءة من حيث التكلفة والوقت، مع تحسين وسائل نقل الخلايا وزراعتها.

❖ **النهج الشامل والمستقبلي**

- **إدارة المحفزات** :التركيز على تجنب المحفزات المعروفة مثل الإجهاد، حروق الشمس، والملامسة للمواد الكيميائية (ظاهرة كوبنر).
- **العلاجات المركبة** :أصبح الجمع بين العلاجات) مثل + NB–UVB الستيرويدات الموضعية + الجاك (inhibitorsهو المعيار لتحقيق أفضل النتائج.
- **الرعاية النفسية** :أصبح الدعم النفسي ومعالجة الوصمة جزءاً أساسياً من خطة العلاج الشاملة، مع التركيز على جودة الحياة.

رحلة علاج البُهاق هي نموذج مذهل لتطور الطب. لقد انتقلنا من طقوس غامضة تعتمد على نباتات تم التعرف عليها بشكل تجريبي، إلى فهم دقيق للآليات المناعية والجينية للمرض. من استخدام نباتات مثل **الأمِّي مَاجُوس** و **السُّرْغُول** تحت أشعة الشمس المصرية أو الهندية، إلى حقن **مثبطات الجاك** والعلاج بالليزر المتقدم، تظهر هذه الرحلة كيف يمكن للعلم أن يبني على حكمة الماضي لخلق مستقبل أكثر دقة وأملاً للمرضى. اليوم، لم يعد الهدف مجرد إعادة التصبغ، بل تحقيق استقرار للمرض وعلاج شامل للإنسان ككل.

3. تصنيف البهاق

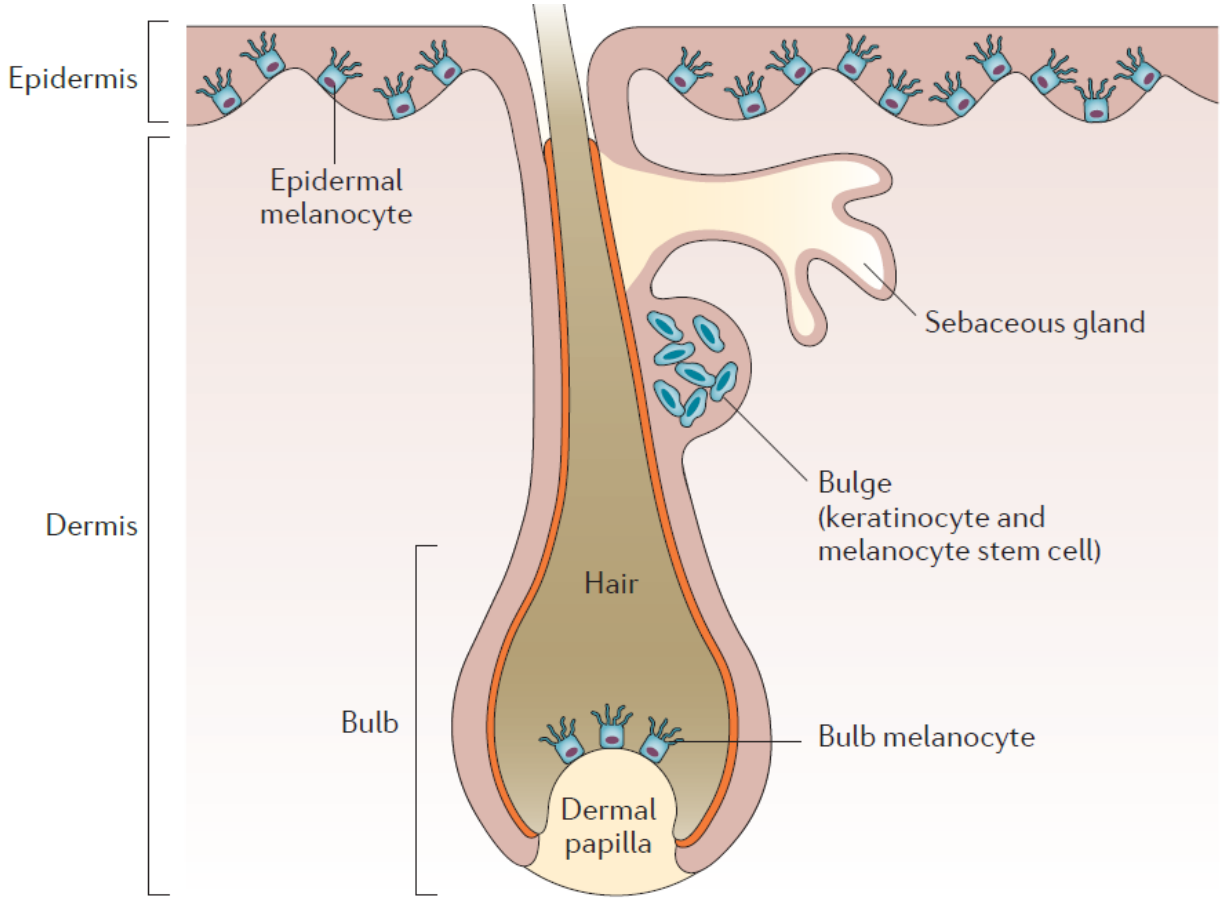
يعرف البهاق على أنه اضطراب مزمن مكتسب يصيب الجلد، وعلى الرغم من أن السبب الدقيق لا يزال قيد المناقشة إلا أن المرض ينتج عن الفقد الانتقائي للخلايا الصباغية، مما يؤدي بدوره إلى تخفيف الصباغ في المناطق المصابة من الجلد و/أو الغشاء المخاطي. يمكن العثور على سلائف الخلايا الصباغية في انتفاخ بصيلات الشعر؛ بينما تتواجد الخلايا الصباغية المتمايزة المنتجة للصبغة في الطبقات القاعدية للبشرة ومصفوفة الشعر (الشكل 1). اعتماداً على مسار المرض يتأثر الجلد والشعر بدرجات مختلفة، وسريرياً تظهر الآفات الجلدية على شكل بقع بيضاء حليبية غير متقشرة ذات حواف مميزة.

وفقاً للإجماع الدولي يصنف البهاق إلى ثلاثة أشكال رئيسية هي:

- البهاق غير المقطعي (أو ببساطة البهاق)؛
- البهاق المقطعي؛
- والبهاق المختلط (المربع 1).

يعتبر البهاق غير المقطعي الشكل الأكثر شيوعاً ويتميز ببقع بيضاء متناظرة ثنائية الجانب، وعادة ما تتوزع الآفات على شكل acrofacial (اليدين والقدمين، الوجه) أو مبعثرة بشكل متناظر على كامل الجسم، وتتطور بشكل غير متوقع بمرور الوقت. يبقى الشعر الموجود على الجلد المصاب مصطبغاً في البداية ولكن بعد فترة طويلة قد يحدث ابيضاض الشعر (بياض الشعر)، وتعد مساهمة الخلايا الصباغية غير الجلدية مثل الخلايا الصباغية للعين والقوقعة أمر غير مثبت بعد. يمثل البهاق المقطعي 5% إلى 16% من حالات البهاق الكلية ويظهر توزعاً أحادي الجانب، يتطابق كلياً أو جزئياً مع مقطع جلدي، من نمط يمكن التعرف عليه ولكن يصعب تشخيصه. تكون البداية عادة في سن مبكرة مقارنة بالبهاق غير المقطعي وتشمل بسرعة خزان الخلايا

الصباغية الجريبية (الشكل 1) مما يؤدي إلى ابيضاض الشعر. لا يمكن التنبؤ بمسار البهاق غير المقطعي، في حين أن البهاق المقطعي عادة ما يبدأ بشكل مفاجئ مع استقرار سريع على مدى بضعة أشهر بعد إزالة التصبغ الجزئي أو الكامل للجزء المصاب. يُظهر البهاق من النوع المختلط شمولاً مقطعياً في البداية، ولكن يتبع عادةً بمرحلة ثانية من ظهور بقع البهاق ثنائية الجانب.

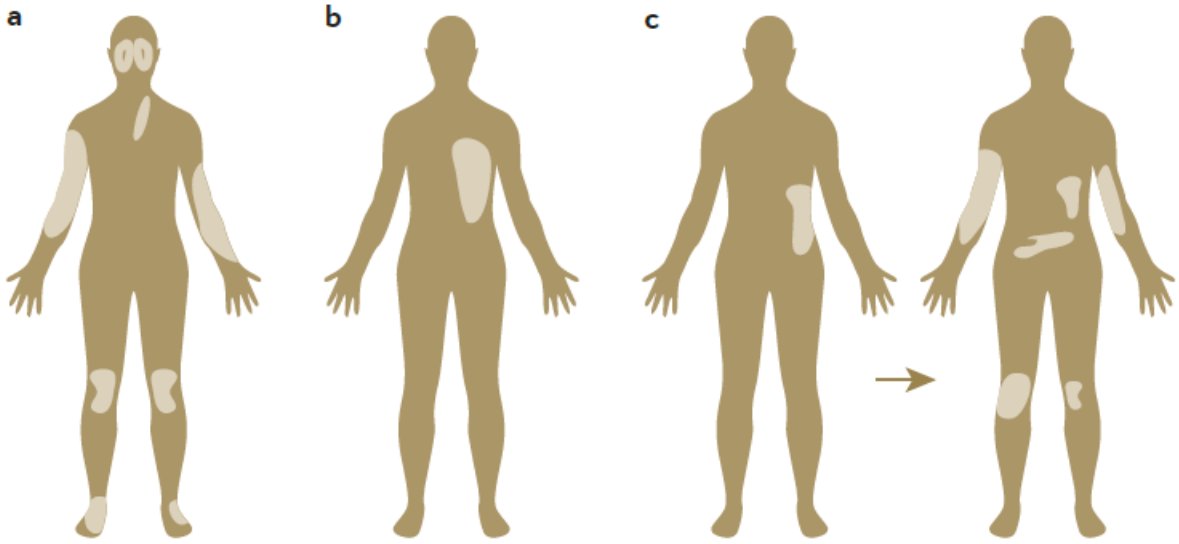


الشكل 1. وحدة بصيلات الشعر. يظهر التوزيع التشريحي للخلايا الصباغية المتمايزة وغير الناضجة. تتواجد الخلايا الجذعية للخلايا الصباغية في انتفاخ الجريب الشعري، الذي يقع بجوار الغدة الدهنية، بينما توجد الخلايا الصباغية المتمايزة في الحليمة والبشرة.

المربع 1. تصنيف المؤتمر العالمي لقضايا البهاق

يمكن تصنيف البهاق إلى ثلاثة أنواع رئيسية: البهاق غير المقطعي، البهاق المقطعي والمختلط (كما هو موضح في الشكل التالي الأجزاء الظلية a، b، c على التوالي).

يمكن أن يكون للبهاق غير المقطعي أنماط مختلفة، ويمكن أن يظهر في الغالب على الأغشية المخاطية والوجه (في أكثر من موقعين) والأنماط المعممة. تشمل الأنماط المعممة معظم أجزاء الجسم (البهاق الشامل)، بينما يمكن أن يكون البهاق الجزئي أحادي أو ثنائي الجانب. بالنسبة للنوع المختلط فله بداية تشبه البهاق المقطعي ولكنها تتطور بعد ذلك إلى البهاق غير المقطعي.



الجدول 1. تصنيف البهاق

أنواع البهاق	الأنواع الفرعية
البهاق غير المقطعي	بؤري الغشاء المخاطي الوجه والأطراف معمم أنواع نادرة من البهاق (ابيضاض الجلد النقطي، البهاق ناقص الصباغ، البهاق الجرابي)
البهاق المقطعي	بؤري وحيد القطاع ثنائي أو متعدد القطاع
المختلط	تزامن البهاق المقطعي وغير المقطعي ويصنف حسب شدة البهاق المقطعي
غير مصنف	بؤري في البداية، متعدد البؤر غير متناظر، غشاء مخاطي (موقع واحد)،



الشكل 2. البهاق المعمم، ثنائي، متناظر في كثير من الأحيان، لطاخات أو بقع ناقصة الصباغ.



الشكل 3. بهاق شامل، زوال تصبغ كامل أو شبه كامل للبشرة.

4. الوبائية

يعد البهاق أكثر اضطرابات إزالة الصباغ شيوعاً في جميع أنحاء العالم (الجدول 2)، وقد أجريت أكبر دراسة وبائية عام 1977 في جزيرة بورنهولم في الدنمارك حيث وجد أن المرض يصيب 0.4٪ من السكان، كذلك تم الحصول على نتائج مماثلة بالنسبة للسكان الذين يغلب عليهم السود في جزر الهند الغربية الفرنسية. بشكل عام يبلغ معدل الانتشار المقدر في جميع أنحاء العالم 0.5% إلى 2% ولكن تم الإبلاغ عن قمم تصل إلى 8.8% في الهند، وربما تتعلق بإدراج إزالة التصبغ المحرض كيميائياً، بالإضافة لذلك تشير التقارير الواردة من المكسيك واليابان أيضاً إلى ارتفاع حالات البهاق، وتؤكد دراسة شملت عدداً كبيراً من السكان الصينيين والتي بالتالي ربما تجاوزت تحيز الاختيار للدراسات القائمة على المستشفيات، انتشاراً إجمالياً بنسبة 0.6%، مع انتشار أقل للشكل المقطعي (2.5% من الانتشار الكلي) وانتشار أعلى للبهاق البؤري (36%) مما ورد في دراسات أخرى. يمكن للاختلافات في تصنيف المرض، ونقص الاختبارات المخبرية البسيطة، وتنوع السكان وعدم اتساق التقارير من قبل المرضى أن تفسر هذا التباين في البيانات الوبائية؛ علاوة على ذلك قد تُعزى

الاختلافات بين بيانات الانتشار وبيانات الحدوث إلى ارتفاع معدل الإبلاغ في البلدان التي تكون فيها الوصمة الاجتماعية والثقافية كبيرة أو يكون لدى السكان بشرة داكنة وبالتالي آفات أكثر بروزاً.

تحدث معظم حالات البهاق غير المقطعي بشكل متقطع (بصورة إفرادية)، ولحوالي 15%–20% من المرضى قريب أو أكثر من الدرجة الأولى مصابين بالبهاق، ويتأثر البالغون والأطفال من كلا الجنسين بشكل متساوٍ، إلا أن النساء تطلب العلاج بشكل متكرر أكثر وربما يعزى ذلك نتيجة لعبء اجتماعي أكبر. يزيد الانتشار مع تقدم العمر (0.5% للأطفال أقل من سنة واحدة، 1% من 1 إلى 5 سنوات، 2.1% من 5 إلى 12 سنة). تم تأكيد هذه النتيجة في مراجعة أبلغت عن معدلات انتشار من 0.06% إلى 2.3% في عموم السكان ومن 0% إلى 2.2% عند الأطفال. يحدث البهاق عادة عند الشباب الذين تتراوح أعمارهم بين 10 سنوات و30 سنة، على الرغم من أنه يمكن أن يحدث في أي عمر (الجدول 2). تظهر حوالي نصف الحالات قبل سن 20 عاماً، وحوالي 70% إلى 80% قبل سن 30 عاماً، كذلك يعد ظهور المرض قبل سن 12 عام أمر شائع، مع وجود 32% إلى 37% من المرضى ضمن هذه الفئة العمرية، على الرغم من أن الدراسات السابقة ذكرت 25%. يميل البهاق المقطعي إلى الحدوث في سن أصغر قبل سن 30 سنة في 87% من الحالات وقبل سن 10 سنوات في 41.3%.

الجدول 2. وبائية البهاق

المعيار	القيمة	التعليقات
الانتشار		
عامة السكان	%2.28–0.06	تختلف القيم حسب الدراسة
الأطفال	%2.6–0	البدء قبل 12 سنة
الهند	%8.8	قيمة عالية ربما بسبب إدراج إزالة التصبغ الكيميائية والسامة
النسبة حسب الجنس		
الانتشار نساء: ذكور	1:1	–
طلبات العلاج نساء: ذكور	1:2	المزيد من طلبات العلاج للنساء، ربما بسبب وصمة العار الاجتماعية المتزايدة
بدء المرض		
الطفولة والبهاق المبكر	%80–70	%30–10 سنة
البهاق غير المقطعي	أي عمر	–
البهاق المقطعي	الشباب	يبدأ قبل 12 سنة

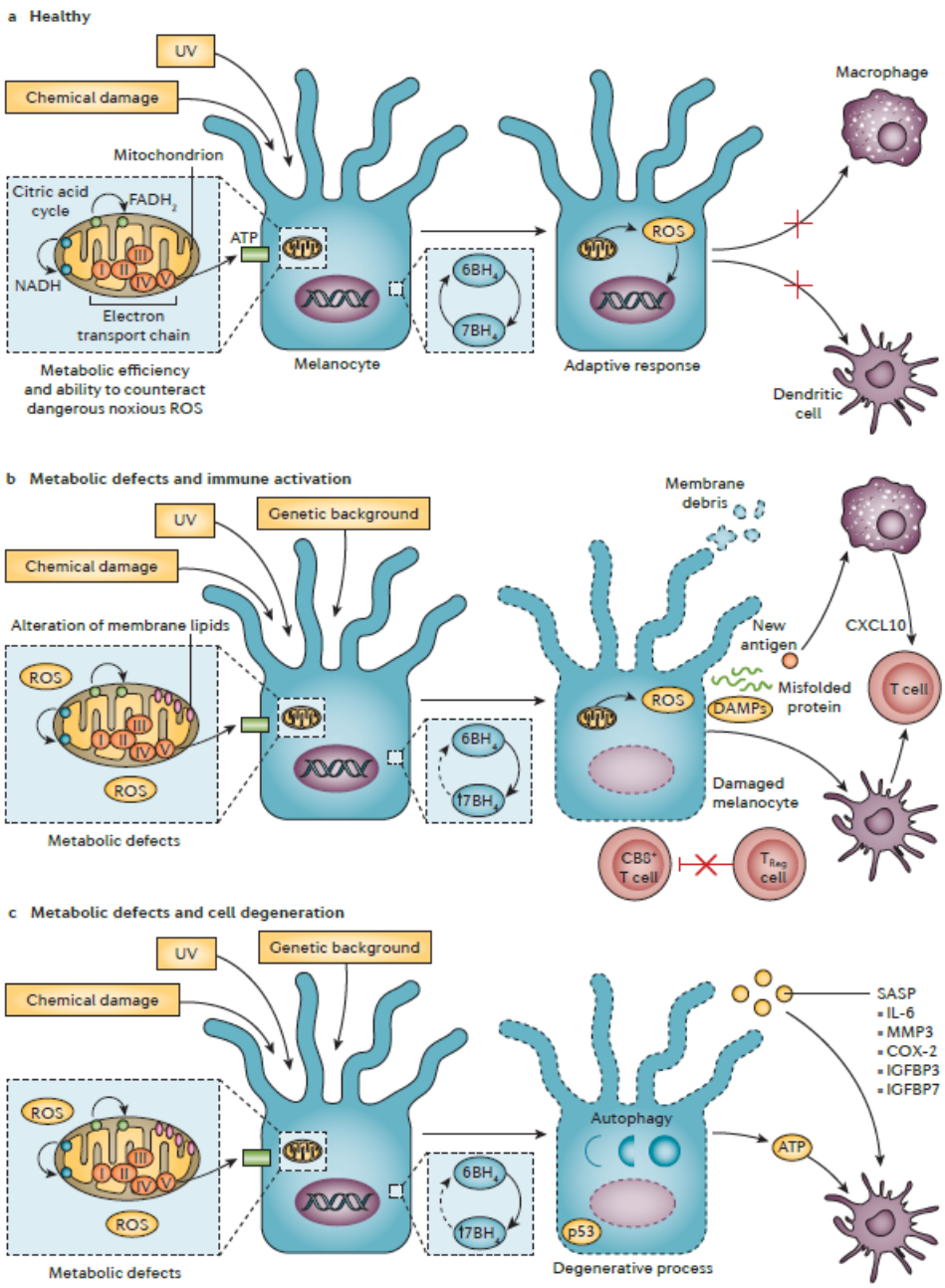
5.الآليات ـ الفيزيولوجيا المرضية

يتميز البهاق بفقدان الخلايا الصبغية الوظيفية، وقد تساهم آليات متعددة في هذا الخسارة كالشذوذات الاستقلابية، والشدة التأكسدية، وتوليد وسائط التهابية، وانفصال الخلايا واستجابات المناعة الذاتية؛ ولا تزال المساهمة الإجمالية لكل من هذه العمليات قيد المناقشة. تعتبر وجهة النظر الموحدة أن الخلل الجوهري في الخلايا الصباغية يشكل الحدث الأولي، وفي هذا النموذج يؤدي الإجهاد التأكسدي في الخلايا الصباغية إلى استجابة التهابية موضعية وتنشيط عمليات المناعة الفطرية، والتي تولد لدى الأشخاص ذوي الاستعداد الوراثي المسبق للمناعة الذاتية، استجابات مناعية سامة خلوية نوعية للخلايا الصباغية. بالإضافة لذلك قد تشارك العديد من العمليات في الفقد التدريجي للخلايا الصباغية وهي إما تنطوي على هجوم مناعي، أو تنكس الخلايا وانفصالها. كان يُعتقد أن الآليات المسببة للإمراضية الكامنة وراء البهاق غير المقطعي والمقطعي متميزة بسبب

أنماطها السريرية المختلفة، ووفقاً لذلك بالنسبة للشكل المقطعي تم تفضيل فرضية عصبية أو فسيفساء جسدية somatic mosaicism، على أية حال تشير البيانات الحديثة إلى تداخل في الإمراضية الالتهابية للبهاق المقطعي وغير المقطعي، حيث ينتج كلاهما عن عملية متعددة الخطوات تتضمن الإطلاق الأولي للسيتوكينات المسببة للالتهابات والببتيدات العصبية، التي تسببها إصابة خارجية أو داخلية، مع التوسع اللاحق للأوعية الدموية والاستجابة المناعية.

6. الشدة التأكسدية

يتم دعم الدور الممرض للشدة التأكسدية من خلال زيادة مستويات أنواع الأكسجين التفاعلية ROS (reactive oxygen species) في الجلد المصاب وغير المصاب بالآفات سواء في الزجاج أو في الجسم الحي، كذلك تؤدي أنواع الأكسجين التفاعلية أيضاً إلى ضعف في التعبير أو نشاط نظام ارتباط NADH (nicotinamide adenine dinucleotide) الأكسدة. تكون مستويات كاتلاز البشرة منخفضة، ربما نتيجة لإلغاء التنشيط المتواسط بـ H2O2 لموقع ربط النيكوتيناميد الأدينين ثنائي النوكليوتيد (NADH) للإنزيم، حيث أن تعبير mRNA للكاتلاز لم يتغير. كما تتغيير إنزيمات مضادات الأكسدة الأخرى thioredoxin reductase و thioredoxin، glutathione peroxidase، glutathione reductase، superoxide dismutases، وإنزيمات إصلاح methionine sulfoxide reductases A/B في جلد مريض البهاق، مما يشير إلى أن توليد ROS يسبب تغييراً واسع النطاق لنظام مضادات الأكسدة.



الشكل 4. الخلايا الصباغية وبيئتها. a| في الجلد السليم: تنتج الميتوكوندريا الطاقة بكفاءة، ويتم تعديل المسارات الاستقلابية – كاستقلاب البيوبترين – وفقاً للطلب وتكون متوازنة بشكل جيد. بعد الإجهاد الخارجي كالتعرض للأشعة فوق البنفسجية UV (ultraviolet) أو الأذية الكيميائية يتم إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية ROS بطريقة منظمة بإحكام وتكون بمثابة مراسلات مفيدة داخل خلوية. تتكيف الخلايا الميلانينية مع هذه الضغوط دون تنشيط الخلايا المناعية، وتبدأ التغيرات الفيزيولوجية مثل إنتاج الميلانين أو تنشيط كينازات، ولا يتأثر بقاؤها. b| في البهاق: تظهر الخلايا الصباغية عيوباً استقلابية، مما يؤدي إلى عدم توازن الحالة الثبات ويجعل التعامل مع الضغوطات الإضافية أمراً صعباً. تؤدي مستويات ROS المرتفعة التي تعد السمة المميزة لإلغاء تنظيم المسارات النشطة، إلى أذية الإنزيمات الرئيسية وتزيد من تعريض المسارات الاستقلابية

المهمة للخطر، على سبيل المثال في الميتوكوندريا. كذلك يتأثر أيضاً اصطناع وإعادة تدوير البيوترين مما يؤدي إلى مزيد من الإجهاد التأكسدي وأذية الخلايا. تعمل هذه التغييرات في سياق الخلفية الجينية الحساسة على تنشيط سلسلة إشارات تبدأ بالإنتاج المفرط لـ ROS، وتنشط استجابة البروتين غير المطوي (التي تحدد وتستجيب لتراكم البروتينات غير المطوية أو المطوية بشكل خاطئ). يتم إطلاق حطام الغشاء والأنماط الجزيئية المرتبطة بالأذية DAMPs (damage-associated molecular patterns) وتنشيط البالعات والخلايا التغصنية، ويتبع ذلك التنشيط الذي يحركه السيتوكين والكيموكين للخلايا التائية المساعدة TH17 (TH17) واختلال الخلايا التنظيمية TReg (T regulatory). c| يمكن أن يؤثر تنكس الخلايا الصباغية أيضاً على عمليات البلعمة الذاتية ويسبب إطلاق ATP ويحرض من خلال الإفراط في التعبير p53 على النمط الظاهري الإفرازي المرتبط بالشيخوخة SASP (senescence associated secretory phenotype) كالإنترلوكين -IL 6 (interleukin-6)، MMP3 (matrix metalloproteinase 3)، COX-2 (cyclooxygenase-2)، و IGFBP3 (insulin-like growth factor-binding protein 3) و IGFBP7). تنشط SASPs الخلايا التغصنية.

عواقب الشدة التأكسدية. يضر الإجهاد التأكسدي بوظيفة البروتينات الخلوية ولبيدات الغشاء، ويعد البروتين المرتبط بالتيروزين TRP1 (tyrosine-related protein 1) أحد البروتينات المتضررة ويعتبر ضرورياً لاصطناع الميلانين. يمكن أن يؤدي التعديل الموجه بالشدة التأكسدية لمعقد TRP1-calnexin إلى تقليل ثبات TRP1 مع الإنتاج اللاحق لوسائط الميلانين السامة. تؤدي تعديلات الموقع النشط (الارتباط) لإنزيم dihydropteridin reductase في العصارة الخلوية إلى تغيير اصطناع البيوبترين وتدويره. كذلك يعمل تعديل وتعطيل acetylcholinesterase على استمرارية الأذية التأكسدية للجلد، بالإضافة لذلك تؤثر تغييرات الأكسدة والإرجاع في لبيدات الغشاء على الأساسات اللبيدية lipid rafts، مما يضر بوظيفة المستقبلات الغشائية، ونقل الإلكترون وإنتاج ATP في الميتوكوندريا.

تم الإثبات أن هذا الخلل في حالة توازن المؤكسدات ومضادات الأكسدة في البهاق تؤدي إلى زيادة حساسية الخلايا الصباغية للمنبهات الخارجية المحرضة للأكسدة، وبالتالي مع مرور الوقت إلى حالة ما قبل الشيخوخة، لوحظ كذلك انفصال الخلايا الصباغية المتسبّبة بالإجهاد عند حدود الأذية، وربما يفسر هذا الاكتشاف ظاهرة Koebner (أي تحريض آفات جديدة بصدمات طفيفة للجلد) الملاحظة في مرضى البهاق. على عكس التصاق

الخلايا الكيراتينية – الكيراتينية الذي يعتمد على الجسيمات الرابطة desmosomes، لا يتضمن تفاعل الخلايا الصباغية والكيراتينية هياكل لاصقة محددة وإنما يتضمن جزيئات الالتصاق البسيطة مثل الإنتغرينات والكاديرين. بالنسبة للجلد الذي يبدو طبيعياً من الناحية السريرية لمرضى البهاق، ينخفض التعبير عن الكاديرين ويزداد الجزيء المضاد للالتصاق تيناسسين tenascin؛ فلذلك في جلد مرضى البهاق يمكن للاحتكاك المزمن تنشيط الخلايا الظهارية، حيث تستشعر هذه الخلايا القوى الميكانيكية وتحولها إلى إشارات كيميائية حيوية مما ينتج عنه إجهاد داخل الخلايا وتغيير تعبير الكادرين.

الملف الاستقلابي في الجلد غير المصاب بالآفات. تم تحديد عدة مصادر لتوليد ROS (المربع 2) ولكن السبب الرئيسي للإجهاد التأكسدي في البهاق غير مفهوم تماماً، وبالنظر إلى أن عيب جوهري عام يحدث في خلايا البهاق، فإن النمط الظاهري البيولوجي والخصائص الاستقلابية للخلايا المشتقة من الجلد الطبيعي المظهر قد تساعد في توضيح الإمراضية. بشكل عام تتميز البشرة غير المصابة عند المرضى بإلغاء تنظيم استقلاب البيوبترين، ويرجع ذلك بشكل أساسي إلى زيادة إنتاج 6– تتراهيدروبيوبتيرين و7–تتراهيدروبيوبتيرين؛ ويمكن أن يؤدي هذا إلى تثبيط فعالية الإنزيمات المضادة للأكسدة واصطناع الميلانين، وزيادة إنتاج الكاتيكول أمينات مما يعزز الإجهاد التأكسدي.

تُظهر الخلايا الصباغية من الجلد غير المصاب بالآفات نقل شاذ للإشارة كفرط نشاط بروتين كيناز المنشط بالميتوجين MAPK (mitogen-activated protein kinase) والبروتين الرابط لعنصر استجابة AMP الحلقي CREB (cyclic AMP response element-binding protein) وتعديلات لببتيدات الغشاء. علاوة على ذلك ربما كنتيجة للإجهاد التأكسدي داخل الخلايا، فإنها تفرط في التعبير عن p53 وبعض الجينات المستهدفة، ويستحث هذا التعبير النمط الظاهري الإفرازي المرتبط بالشيخوخة SASP (senescence-associated secretory

phenotype) الذي يتميز بإنتاج الإنترلوكين IL-6 (interleukin-6)، ومصفوفة ميتالوبروتيناز k3 وCOX-2، وIGFBP3 وIGFBP7. يمكن أن يكون هذا المظهر الجانبي قبل الشيخوخة نوعياً للخلايا الصباغية، مما قد يفسر عدم وجود شيخوخة واضحة سريرياً للجلد بأكمله، وتفترض الفرضية الحالية لمرض البهاق أن الأذية التنكسية تؤدي إلى ضعف أو فقدان الخلايا الصباغية وحدها، ومن المثير للاهتمام أن إخلال تنظيم البروتين p53 يرتبط بالحماية من سرطان الجلد غير الميلانيني، حيث قد يسهل p53 إصلاح أذية DNA، الأمر الذي يحافظ على استقرار الجينوم، ويمكن أن يحفز إنتاج POMC (pro-opiomelanocortin) الذي يمكن أن يعدل جنبا إلى جنب مع SIRT1 (NAD-dependent protein deacetylase sirtuin 1) وFOXO1 (forkhead box protein O1)، توازن الطاقة وعمليات الاستقلاب للخلية. في الواقع يعاني مرضى البهاق من انخفاض معدل الإصابة بسرطان الجلد على الرغم من التصبغ الخفيف أو الغائب لآفاتهم، فيما يعد الأشخاص ذوي البشرة الفاتحة أكثر عرضة للإصابة بسرطانات الجلد غير الميلانينية.

الميتوكوندريا. تؤدي مجموعة كبيرة من المسارات الاستقلابية إلى توليد غير مضبوط لـ ROS (المربع 2)، إلا أن موقع إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية غير واضح، لكن تم اقتراح الميتوكوندريا كمصدر رئيسي لـ ROS كونها تتوسط في الشيخوخة المرتبطة بالإجهاد التأكسدي وتتحكم في موت الخلايا المبرمج في الخلايا السليمة. على العموم لا تزال آلية تأثير عيوب الميتوكوندريا على الاستقلاب ومصير الخلية في البهاق قيد المناقشة، لكن تشير عدة سطور من الأدلة إلى أن الميتوكوندريا تعتبر المفتاح في التوسط في اختلال وظائف الخلايا الصباغية: حيث تعمل مثبطات المسام الانتقالية للميتوكوندريا على تقليل مستويات ROS وموت الخلايا، وفقدان كمونات الغشاء، وتغيير نمط شحم القلب والتعبير المعقد لسلسلة الجهاز التنفسي، وزيادة كتلة الميتوكوندريا.

المربع 2. المصادر المحتملة لـ ROS في البشرة

- عامل النمو المحول β وعامل نمو البشرة وعامل النمو المشتق من الصفائح الدموية
- الأشعة السينية والأشعة فوق البنفسجية UV (ultraviolet A) بنوعيها UVA وUVB
- الأورثوكينول والباركوينول
- الفينولات
- العامل المنخر للورم TNF
- NADPH أوكسيداز (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)
- صانعات أكسيد النيتريك Nitric oxide synthases
- MAO A (Monoamine oxidase A)
- الستيروئيدات العطرية، الإستروجين، البروجسترون والأندروجينات
- الكزانتين أوكسيداز
- الأكسدة الضوئية للبيوبترين
- فينيل ألانين هيدروكسيلاز
- تيروزين هيدروكسيلاز
- سلسلة نقل الإلكترون

7. التنشيط المناعي

قد تبدأ الخلايا الصباغية المجهدة استجابات مناعية من خلال عدة آليات، ومن الجدير بالذكر ارتباط البهاق بأمراض المناعة الذاتية الأخرى كالتهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي والداء السكري من النوع الأول، والتي تنطوي جميعها على الإجهاد الخلوي والمناعة الفطرية واستجابات الخلايا التائية التكيفية. كذلك يتم دعم دور

المناعة الذاتية في البهاق من خلال وجود أضداد الخلايا الصباغية، والارتباط مع تعدد الأشكال في المواقع المناعية، ووجود ارتشاحات بارزة للخلايا التائية والتعبير الخلوي، والارتباط بأمراض المناعة الذاتية الأخرى.

تفعيل المناعة الفطرية. في حالة البهاق من المرجح أن تبدأ العملية بتنشيط الخلايا المناعية الفطرية التي تستشعر إشارات الإجهاد المحرضة خارجياً أو داخلياً الصادرة عن الخلايا الصباغية وربما الخلايا الكيراتينية. ترتشح الخلايا القاتلة الطبيعية إلى الجلد المصطبغ بشكل طبيعي لمرضى البهاق، مما يشير إلى أن هذه الخلايا تمثل المستجيب المبكر لإجهاد الخلايا الصباغية، بالإضافة إلى ذلك يتسبب الإجهاد الناجم كيميائياً بقيام الخلايا الصباغية البشرية بإفراز إكسوزومات exosomes تحتوي على مستضدات نوعية للخلايا الصباغية وDAMPs. تنشط هذه الإكسوزومات الخلايا المتغصنة القريبة وتحفز نضوجها إلى خلايا فعالة تقدم المستضد. تطلق الخلايا الصباغية للبهاق والخلايا الصباغية الطبيعية المجهدة كيميائياً بروتين الصدمة الحرارية HSP70 (heat shock protein 70)، الذي ينبه ارتشاح الخلايا التغصنية ويزيد من سوء التصبغ في نموذج الفأر للبهاق. تراكم الخلايا الصباغية المجهدة البروتينات غير المطوية في الشبكة الإندوبلازمية وتنشط استجابة البروتين غير المطوي UPR (unfolded protein response) من خلال ثلاث مسارات: سيرين/تريونين- بروتين كيناز/إندوريبونوكلياز IRE1، EIF2AK3 (eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3)، وعامل النسخ ATF6α المعتمد على cAMP. على العموم تخفف هذه الاستجابة التماثلية الضرر وتعزز بقاء الخلية؛ لكن أثناء الإجهاد المطول تموت الخلايا أو تبقى تطلق إشارات تحفز المناعة التي تعطل التحمل المناعي.

المناعة التكيفية. تساهم خلايا $CD8^+$ T السامة الخلوية النوعية للخلايا الصباغية بشدة في تدمير الخلايا الصباغية، ومن الجدير بالذكر أن لمرضى البهاق أعداد أكبر من الخلايا التائية $CD8^+$ T السامة للخلايا في

الدم مقارنة بالشواهد الأصحاء. ترتبط هذه الأرقام بنشاط المرض ويمكن لخلايا $CD8^+$ T المعزولة من مرضى البهاق تحديد وقتل الخلايا الصباغية البشرية الطبيعية في الزجاج. علاوة على ذلك تم العثور على أعداد كبيرة من خلايا $CD8^+$ T في الآفات وتعد هذه الخلايا ضرورية وكافية لقتل الخلايا الصباغية. تُظهر الخلايا التائية المرتشحة المعزولة من خزعات آفات البهاق إثراءً بالخلايا التي تتعرف على مستضدات الخلايا الصباغية، وعندما أعيد إدخال هذه الخلايا في الجلد غير المصطبغ بشكل طبيعي لنفس المريض، فإنها تهاجر إلى الخلايا الصباغية وتحدث موت الخلايا المبرمج. لم تكن الخلايا التائية المستنفدة لـ CD8 قادرة على قتل الخلايا الصباغية في حين كان التجمعات المنقاة من CD8 أكثر فعالية.

موت الخلايا الصباغية. إن الآلية الدقيقة المسؤولة عن موت الخلايا الصباغية في الآفات مثيرة للجدل، وقد تم اقتراح آليات للموت الخلوي المبرمج كالإفراط في التعبير عن الريبونوكلياز T2، مما يسهل الفعالية المحرضة للموت الخلوي المبرمج للعامل المرتبط بمستقبلات TNF 2، والتعبير غير المنظم لـ SIRT1، وزيادة إطلاق HSP70 المحرض، والموت الخلوي المبرمج الناجم عن الخلايا التائية $CD8^+$ T. على أية حال تعتمد معظم هذه الدراسات على البيانات المخبرية لكن لا يزال هناك نقص في الدليل الواضح على موت الخلايا المبرمج في الجسم الحي. على أية حال تنص الفرضية البديلة على أن انخفاض التعبير عن جزيئات الالتصاق والإجهاد التأكسدي يؤدي إلى انفصال الخلايا الصباغية وفقدانها.

8. الخلفية الوراثية

أوضحت الخلفية الوراثية لحدوث البهاق في دراسات متعددة، لكن المخاطر الجينية ليست مطلقة، فللتوائم أحادية اللواقح على سبيل المثال توافق 23% فقط بالنسبة للمرض؛ كذلك تم الإبلاغ عن نسب مماثلة لأمراض المناعة الذاتية الأخرى مثل الذئبة الحمامية والسكري من النوع الأول، لكنها أقل من خطر الإصابة بالصدفية والتهاب الجلد التأتبي الملحوظ عند التوائم. بالإضافة لما سبق تؤثر العوامل العشوائية أو البيئية الإضافية على التسبب في مرض البهاق وتؤثر على نفاذ الاستعداد الوراثي للبهاق.

تدعم الدراسات الجينية آليات المناعة باعتبارها العملية الكامنة وراء البهاق، وبشكل عام تزيد الطفرات في الجينات المشاركة في كل من المناعة الفطرية والتكيفية من خطر الإصابة بالبهاق (الجدول 3)، لكن تم تحديد تعدد الأشكال في الجينات غير المناعية أيضاً كعوامل خطر كالجينات النوعية للخلايا الصباغية TYR (الجين المشفر للتيروزيناز) وMC1R (الجين المشفر لمستقبل الميلانوكورتين 1)، وإن كلاهما من مستضدات الخلايا التائية ويساهمان في إنتاج الميلانين، وبالتالي قد تساهم طفرات هذه الجينات في الإجهاد الخلوي. تم في الآونة الأخيرة وصف التعبير متعدد الأشكال لـ MTHFR (الجين المشفر لـ methylene tetrahydrofolate reductase، الذي ينظم مستويات الهوموسيستين) في مرضى البهاق، وتتفق هذه النتيجة مع ارتفاع المستوى البلازمي للحمض الاميني الهوموسيستئين عند مرضى البهاق. يمكن أن تساهم القابلية العالية للهوموسيستين للإجهاد التأكسدي في أذية الخلايا الصباغية في البهاق. يعد XBP1P1 (X-box binding protein 1) أيضاً جين مرتبط بالمرض، ويبدي دور مركزي في تخفيف استجابة البروتين غير المكشوفة، وقد يؤدي أيضاً إلى حدوث التهاب ناتج عن الإجهاد في الجسم الحي، كذلك تم الإبلاغ عن العديد من التعدد الشكلي للنيوكليوتيدات المفردة في جين الكاتلاز CAT مما قد يضعف وظيفة الإنزيم.

الجدول 3. بعض المواضع الصبغية المشتبه بدورها في البهاق

الصبغي	الجين	البروتين	الدور
p13.21	PTPN22	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 22	إشارة الخلايا التائية
p31.31	FOXD3	Forkhead box protein D3	منظم العرف العصبي والخلايا الصباغية
q33.22	CTLA4	Cytotoxic T lymphocyte protein 4	التثبيط الخلايا التائية المتواسط بـ CD80 وCD86
q14.311	TYR	Tyrosinase	منظم تكوين الميلانين
q1214	GZMB	Granzyme B	الموت المتواسط بالليمفاويات التائية القاتلة للخلايا

بالإضافة لما سبق فمن المثير للاهتمام أن خطر الإصابة بالبهاق يرتبط عكسياً بخطر الإصابة بسرطان الجلد – فالمرضى المصابون بالبهاق محميون نسبياً من الإصابة بسرطان الجلد، وإن مجموعة فرعية من مرضى سرطان الجلد الذين يظهرون هدأة تلقائية أو استجابة ناجحة للعلاج يصابون بالبهاق نتيجة لذلك. يشترك البهاق وسرطان الجلد بمستضدات الخلايا التائية CD8، وهي ملاحظة ساهمت في تطوير علاجات جديدة ومبتكرة للميلانوما. أخيراً تمنح المتغيرات الأليلية المرتبطة بالبهاق الحماية مباشرة من سرطان الجلد والعكس صحيح، بالتالي يدل هذا على أن الاستجابات المناعية في البهاق والميلانوما متشابهة وتستهدف مستضدات مماثلة ويوحي بأن المناعة الذاتية للبهاق تتطور بسبب فشل تقييد الآليات المتأصلة التي تهدف إلى السيطرة على تكاثر الخلايا الصباغية. يتم دعم أهمية آليات المناعة بشكل أكبر من خلال ارتباط البهاق مع الهالة الوحمية halo naevus التي تكون شامة محاطة بمنطقة شبيهة بالهالة ناقصة الصباغ مصحوبة بارتشاح كثيف للخلية المناعية في الأنسجة.

بشكل عام تدعم البيانات التجريبية الأذية المتأصلة والارتباط الوثيق بين الإجهاد التأكسدي والاستجابات المناعية، فعلى سبيل المثال يُظهر التحليل النسيجي للآفات المتطورة تعبيراً عن NALP1 (البروتين 1 الذي

يحتوي على مجالات NACHT وLRR وPYD) و IL-1 والكتلاز؛ علاوة على ذلك ترتبط مستويات التعبير عن haemoxygenase 1 في البلازما بمرحلة نشاط المرض ومستويات IL-2؛ ولكل هذه العوامل دور في كل من الاستجابات للتوتر وتحفيز المناعة الفطرية. باختصار كشفت الدراسات الجينية والتجريبية والسريرية عن مسارات مهمة في إمراضية البهاق وحددت أهدافاً لتطوير علاجات جديدة.

9. عوامل الخطر

توجد مخاطر وراثية واضحة للإصابة بالبهاق سواء بشكل معزول أو بالمشاركة مع الاضطرابات الصماوية الالتهابية المرتبطة بالمناعة التي يمكن أن تظهر مع اضطرابات المناعة الذاتية للغدة الدرقية، والنوع الأول من السكري وضمور المعدة المناعي الذاتي. تحدث الحالات العائلية على شكل نمط غير مندلي يوحي بنمط وراثة معقد، ويزداد خطر الإصابة بالبهاق لدى أقارب المريض من الدرجة الأولى بمقدار عشرة أضعاف مقارنة بالأفراد غير المرتبطين من عامة السكان من نفس الخلفية العرقية، بينما للأقارب الأبعد مخاطر أقل. تميل حالات البهاق العائلية إلى الحدوث في سن أصغر من الحالات المتفرقة، مما يدعم أيضاً أهمية المخاطر الوراثية للبهاق. اقترحت العديد من عوامل الخطر المختلفة مثل التعرض للأشعة فوق البنفسجية UV، الإجهاد الفيزيائي أو الحراري المتكرر، والتعرض للمواد الكيميائية (خاصة الفينولات أو الكاتيكول) بأنها تساهم في البهاق، لكن لا تزال البيانات الوبائية محدودة.

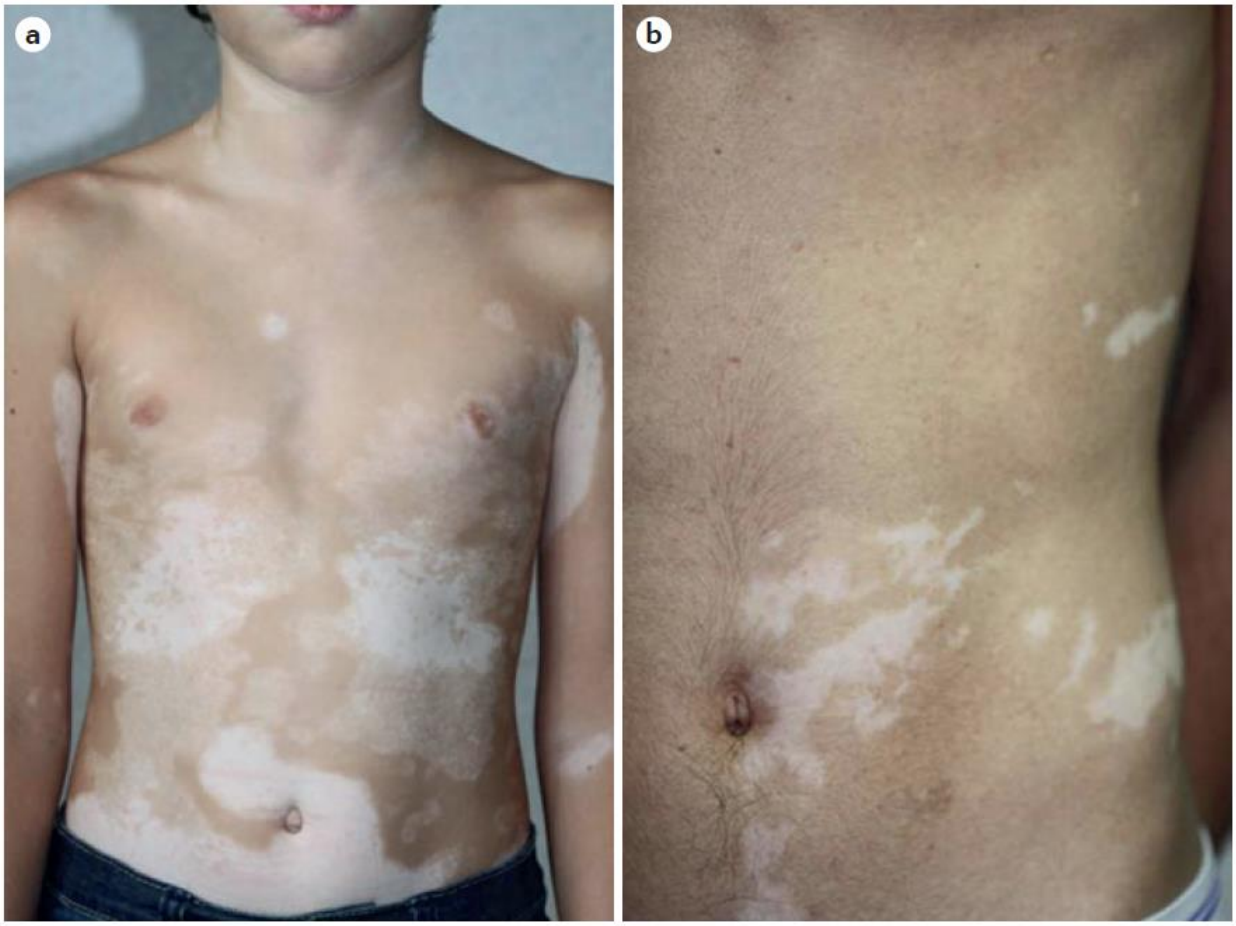
تهيئ بعض المتحورات الجينية المرتبطة بزيادة خطر الإصابة بالبهاق أيضاً لاضطرابات المناعة الذاتية الشائعة الأخرى، كما تتحكم العديد من جينات خطر البهاق (الجدول 3) في مسارات المناعة والالتهابات، ويتوافق عدد قليل منها مع مضادات الخلايا الصباغية. من بين الاضطرابات الالتهابية المرتبطة بالمناعة تسود أمراض الغدة الدرقية (داء غريفز وداء هاشيموتو)، كما يشيع كل من الثعلبة، الداء السكري من النوع 1، الصدفية

والتهاب الجلد التأتبي أيضاً في عيادات البهاق؛ على أية حال فإن الحالات الأخرى مثل فقر الدم الخبيث، الذئبة الحمامية، أو داء أديسون نادرة، لكنها لا تزال تحدث بشكل متكرر لدى مرضى البهاق أكثر من عامة السكان. تم في الآونة الأخيرة الكشف عن الاستعداد للأمراض التأتبية في البهاق في مرحلة الطفولة، على النقيض من ذلك يقلل البهاق من خطر الإصابة بسرطان الجلد الميلانيني وغير الميلانيني. على أية حال لا تزال الأهمية السريرية لإزالة التصبغ لدى مرضى الميلانوما غير واضحة تماماً، يمكن لمرضى الورم الميلانيني أن يظهروا تبييض للجلد قبل الكشف عن سرطان الجلد مع تظاهر سريري يشبه البهاق. تتمثل العلامة التفاضلية الوحيدة بوجود أجسام مضادة ضد MART1 (melanoma antigen recognized by T cells 1) في إزالة التصبغ المرتبطة بالورم الميلانيني ولكن ليس في البهاق. بالإضافة لما سبق تعد الروابط البيولوجية بين البهاق وسرطان الجلد وسرطانات الجلد الأخرى معقدة، وتوضح أهمية التداخل الجلدي بين الخلايا من خلال التلامس المباشر خلية–خلية وإطلاق الوسائط.

10. التشخيص

يعتبر تشخيص البهاق بغض النظر عن نوعه السريري واضحاً ولا يتطلب اختبارات مخبرية مؤكدة في معظم الحالات حيث تكون الخلايا الصباغية غائبة عن الآفات ويمكن تقييم ذلك بشكل غير جراحي عن طريق الفحص المجهري متحد البؤر في الجسم الحي، أو عن طريق خزعة الجلد بحيث يلاحظ ندرة أو عدم وجود الخلايا الصباغية عند استخدام واسمات نوعية. عادة ما يتطور البهاق غير المقطعي ببطء، بينما يتطور البهاق المقطعي بسرعة خلال فترة زمنية مدتها ستة أشهر ليغطي جزء يشبه الكتلة ويستقر تلقائياً (المربع 1). يمكن أن يشبه البهاق المختلط الشكل غير المقطعي، وعادة ما تكون الآفات من النوع المختلط عادة أكثر مقاومة للعلاج، وفي حال تحسنت الآفة بعد العلاج بالضوء فإن البهاق غير المقطعي هو التشخيص المحتمل. ربما

يتم إقلال الإبلاغ عن البهاق المختلط، علاوة على ذلك توجد أشكال أخرى نادرة أو غير قابلة للتصنيف من البهاق.



الشكل 5. التظاهر النموذجي للبهاق. a: بهاق غير مقطعي يتميز ببقع بيضاء متناظرة ثنائية الوجه مع نمط وجهي وعلى الأطراف أو يشمل الجسم بأكمله، تظهر الآفات تطوراً غير متوقع بمرور الوقت. b: يتميز البهاق المقطعي بتوزع أحادي الجانب للآفات وغالباً ما يتداخل مع قطاعات جلدية، يظهر بدء مفاجئ واستقرار سريع. يُظهر البهاق المختلط نمط مقطعي في وقت مبكر من تطور المرض، لكن يتطور بمرور الوقت إلى بهاق غير مقطعي مع آفات ثنائية.



الشكل 6. التشخيص التفريقي للبهاق. a: يتميز التصلب البدائي بحدوث مترافق لكل من الشذوذات الجلدية، والاختلاجات، وتأخر النمو، وأمراض الرئة والكلى. b: يتميز نقص التصبغ حسب إيتو بنقص تصبغ على طول خطوط بلاشكو (الخطوط التي تمثل أنماط النمو لتطور الجلد الطبيعي). c: تتميز نخالية ألبا ببقع ناقصة التميلن، وليست فاقدة للميلانين بشكل كامل، وبقع متقشرة ذات حواف ريشية. d: يحدث داء الفطريات المبرقشة عن طريق عدوى .*Malassezia* spp وتتميز ببقع ناقصة التصبغ غير منتظمة لدى الأشخاص ذوي البشرة السمراء ؛ وتشمل بشكل رئيسي الصدر والذراعين والوجه والرقبة وأحياناً تكون مصحوبة بالحكة. e: يحدث اللمع عند الولادة ولكن يصبح عند الأفراد ذوي الأنماط الضوئية المنخفضة مرئياً فقط بعد التعرض لأشعة الشمس. يتميز بناصية بيضاء ونزع تصبغ بطني.

يساعد فحص Wood بمصباح UV على الكشف بشكل أفضل عن الفقدان البؤري للخلايا الصباغية وشدة نقص التصبغ خاصة في المناطق السمراء tanned للأشخاص ذوي البشرة الفاتحة (مثل الوجه) أو في المناطق ذات التصبغ المنخفض لدى الأشخاص ذوي البشرة الداكنة (مثل راحة اليد). علاوة على ذلك للجلد الملتهب جانب توهجي حليبي تحت ضوء مصباح UV، الأمر الذي لا تتم ملاحظته في حالات نقص التصبغ الأخرى المكتسبة. قد تتوافق هذه الميزة مع التراكم المحلي للبترينات. لا تعد الخزعة أو الاختبارات الأخرى ضرورية إلا لاستبعاد الاضطرابات الأخرى، ويجب التمييز بين البهاق غير المقطعي وأمراض أخرى من نقص التصبغ

(شكل 4)، والأهم من الميلانوما التي كما نوقش أعلاه يمكن أن يسبب إزالة التصبغ. يوجد في البهاق المقطعي منطقة واحدة فقط عند معظم المرضى، ولكن يتأثر في بعض الأحيان قسمان أو أكثر. تعد الوحمة زائلة الصباغ (المعروف أيضاً باسم وحمة ناقصة التصبغ) تشخيص تفاضلي شائع للبهاق المقطعي، لكن تحتوي الوحمات عادةً على عدد طبيعي أو أقل من طبيعي للخلايا الصباغية مع انخفاض مستويات الميلانين. نادراً ما يتم تشخيص نقص الصباغ الجزئي أو نقص الميلانين حسب ايتو على أنه البهاق (الشكل 4b).

11.التشريح المرضي

يمكن استطباب خزعة الجلد لاستبعاد الأمراض الأخرى، علاوة على ذلك فإن وجود ارتشاحات وحيدة النواة بسيطة للجلد أو البشرة على هامش آفات البهاق النشط مع الفقد المستمر للخلايا الصباغية ويمكن أن يكون له عواقب مهمة على قرارات التدبير. تشير نتائج الخزعة هذه إلى وجود مرض نشط ويستدعي علاجاً أكثر فعالية باستخدام عوامل موضعية أو جهازية معززة. بالإضافة إلى ذلك يمكن أن تكون الارتشاحات الالتهابية مضللة ويتم أحياناً تشخيصها بشكل خاطئ على سبيل المثال سرطان الغدد الليمفاوية للخلايا التائية الجلدية.

12.التحري

لا توجد طرق فحص متاحة للبهاق، وعندما يتم تشخيص المرض يتم مناقشة الفحص السريري أو المختبري للاضطرابات المرتبطة به. نظراً لحدوثه فكثيراً ما يتم البحث عن مرض الغدة الدرقية المناعي الذاتي عن طريق جس الغدة الدرقية، واختبارات وظائفها وقياس أضداد التيروغلوبولين وأضداد البيروكسيداز للغدة الدرقية. تكون الإناث والمرضى المصابين بالمرض لمدة أطول وشمول أكبر لسطح الجسم أكثر عرضة للإصابة بمرض الغدة الدرقية المناعي الذاتي، وبالتالي يجب فحص وظائف الغدة الدرقية وأضدادها بانتظام. لا يُنصح حالياً بالبحث عن فقدان الخلايا الصباغية في الأماكن غير الجلدية (مثل الأذن الداخلية أو العين) أو عواقبه الوظيفية، حيث

13. ➢ التشخيص المجهري الإلكتروني لمرض البهاق: تحليل متقدم للآليات المرضية والأنسجة

❖ مرض البهاق: التحدي التشخيصي

مثل البهاق (Vitiligo) تحديًا تشخيصيًا وعلاجيًا في مجال الأمراض الجلدية، حيث يُعتبر مرضًا مناعيًا ذاتيًا يتميز بفقدان الخلايا الصبغية (Melanocytes) وظهور بقع بيضاء ناصعة على الجلد. على الرغم من أن التشخيص السريري غالبًا ما يكون واضحًا، إلا أن الحالات غير النمطية والمبكرة تتطلب وسائل تشخيصية أكثر تقدمًا.

❖ دور المجهر الإلكتروني في الثورة التشخيصية

يأتي المجهر الإلكتروني (Electron Microscopy) كأحد هذه الوسائل المتقدمة، حيث يوفر رؤية دقيقة على المستوى الخلوي والتحت خلوي، مما يسمح بفهم أعمق للآليات المرضية وتغيرات الأنسجة المصاحبة للبهاق.

❖ أنواع المجاهر الإلكترونية المستخدمة:

- المجهر الإلكتروني النافذ(Transmission Electron Microscope – TEM)
- المجهر الإلكتروني الماسح(Scanning Electron Microscope – SEM)
- المجهر الإلكتروني الماسح البيئي(Environmental SEM)

➢ الأساسيات العلمية للمجهر الإلكتروني وتطبيقاته الجلدية

❖ المبدأ العلمي للمجهر الإلكتروني

يعتمد المجهر الإلكتروني على استخدام حزمة من الإلكترونات بدلاً من الفوتونات (الضوء) كما في المجاهر الضوئية التقليدية، مما يسمح بقدرة تحليل تصل إلى 0.1 نانومتر، مقارنة بـ 200 نانومتر في أفضل المجاهر الضوئية.

❖ تحضير العينات للفحص المجهري الإلكتروني

تمر العينات الجلدية بمراحل تحضير معقدة تشمل:

1. **التثبيت :(Fixation)** استخدام الجلوتارالدهيد وأربعة أكسيد الأسميوم للحفاظ على البنية الخلوية

2. **التجفيف :(Dehydration)** بإستخدام محاليل كحولية متدرجة التركيز

3. **الدمج :(Embedding)** في راتنجات إيبوكسية لقطع رقيقة

4. **التلوين :(Staining)** بأملاح اليورانيل والرصاص لتحسين التباين

❖ **الميزات النسبية لأنواع المجاهر:**

- **TEM:** مثالي لدراسة العضيات الداخلية والهياكل التحت خلوية
- **SEM:** ممتاز لدراسة السطوح والتشكل الخلوي
- **ESEM:** يسمح بفحص العينات بدون تجفيف كامل، محافظًا على البنية الطبيعية

➢ **المظاهر النسيجية الأساسية في البهاق بالمجهر الإلكتروني**

❖ **التغيرات في الخلايا الصبغية(Melanocytes)**

يكشف المجهر الإلكتروني النافذ عن:

- **تنكس الخلايا الصبغية** :تظهر الخلايا متضررة مع تغيرات تنكسية في الهيكل الخلوي
- **اختلال العضيات الخلوية** :تظهر الميتوكوندria منتفخة وغير منتظمة الشكل
- **تغيرات في الشبكة الإندوبلازمية** :توسع في cisternae مع انفصال الريبوسومات
- **شذوذ في أجسام جولجي** :تفتت وتفكك في الحويصلات

❖ **التغيرات في الميلانوسومات(Melanosomes)**

- **نقص في العدد** :انخفاض ملحوظ في عدد الميلانوسومات النشطة
- **تشوه في الشكل** :ميلانوسومات غير ناضجة ومشوهةstructurally
- **اختلال في التوزيع** :عدم انتظام في نقل الميلانوسومات إلى الخلايا الكيراتينية
- **تراكم شاذ** :تجمع الميلانوسومات في مناطق محددة مع غيابها في مناطق أخرى

- **الآليات المناعية والاستجابة الالتهابية**
  - **التسلل اللمفاوي(Lymphocytic Infiltration)**

يظهر المجهر الإلكتروني:

- **خلايا T المنشطة** :خلايا ليمفاوية متسللة حول الأوعية الدموية والأعصاب
- **التصاق الخلايا** :تفاعلات مباشرة بين الخلايا اللمفاوية والخلايا الصبغية
- **نشاط بلعمي** :بلعمة الخلايا الصبغية المتضررة من قبل الخلايا المناعية

❖ **علامات الموت الخلوي المبرمج(Apoptosis)**

- **تكثف الكروماتين** :تجمع المادة الوراثية على جانبي النواة
- **انكماش الخلية** :فقدان حجم الخلية مع الحفاظ على سلامة الغشاء
- **تشكل الأجسام apoptotic**: حويصلات تحتوي على مادة خلوية
- **ابتلاع الخلايا الميتة** :بلعمة الخلايا المبرمجة من قبل الخلايا المجاورة

- **التغيرات في الخلايا الكيراتينية والنسيج الداعم**
  - **الخلايا الكيراتينية(Keratinocytes)**

- **نقص الميلانوسومات** :انخفاض واضح في عدد الميلانوسومات المنقولة
- **تغيرات في desmosomes**: اختلال في الوصلات بين الخلايا
- **تنشيط مسارات الإجهاد** :زيادة في chaperones الجزيئية
- **تغيرات في الهيكل الخلوي** :إعادة تنظيم filaments الوسيطة

❖ **الغشاء القاعدي(Basement Membrane)**

- **عدم انتظام السماكة** :مناطق متغيرة السماكة مع فقدان الانتظام

❖ **التمييز عن النخالة المبرقشة(Tinea Versicolor)**

- **تفكك في اللامينا لوسيدا** :مناطق منفصلة في الطبقة الشفافة
- **تشوه في اللامينا** :**densa** تكثف غير منتظم في الطبقة الكثيفة
- **اختلال في** :**anchoring fibrils** ضعف في الألياف الرابطة

➢ **التغيرات في البنى التحت خلوية المتخصصة**

❖ **الميتوكوندريا والشبكة الإندوبلازمية**

- **تضخم الميتوكوندريا** :ميتوكوندريا متضخمة مع فقدانcristae
- **تكدس الميتوكوندريا** :تجمع غير طبيعي حول النواة
- **توسع الشبكة الإندوبلازمية** cisternae :متوسعة مع انفصال ريبوسومات
- **تشكل** :**vacuoles** فجوات داخل الهيولى تحتوي على حطام خلوي

❖ **الهيكل الخلوي(Cytoskeleton)**

- **تفكك filaments وسيطة** :اختلال في شبكة الكيراتين
- **إعادة تنظيم الأكتين** :تغير في توزيع الأكتين بالقرب من الغشاء
- **تغيرات في الأنابيب الدقيقة** :عدم استقرار في نظامmicrotubule
- **اختلال في الحركة الخلوية** :ضعف في نقل الحويصلات والعضيات

➢ **المقارنة مع الأمراض المشابهة مجهرياً**

❖ **التمييز عن النخالة البيضاء(Pityriasis Alba)**

- **البهاق** :غياب تام للخلايا الصبغية مع تغيرات تنكسية
- **النخالة البيضاء** :وجود خلايا صبغية ولكن مع نقص في إنتاج الميلانين

❖ **التمييز عن النخالة المبرقشة(Tinea Versicolor)**

- **البهاق** :عدم وجود fungal elements مع تغيرات مناعية
- **النخالة المبرقشة** :وجود خمائر Malassezia مع تغيرات التهابية محدودة

❖ **التمييز عن البهاق الكيميائي(Chemical Leukoderma)**

- **البهاق الكيميائي** :تنكس خلوي مباشر بدون استجابة مناعية واضحة

➢ **التطبيقات السريرية والتشخيصية**

❖ **تشخيص الحالات المبكرة**

يكشف المجهر الإلكتروني عن تغيرات تحت سريرية قبل ظهور البقع البيضاء سريرياً، مما يسمح بالتشخيص المبكر والتدخل العلاجي الأكثر فعالية.

❖ **تقييم شدة المرض ونشاطه**

- **مرحلة النشاط** :تسلل ليمفاوي كثيف مع موت مبرمج واضح
- **مرحلة الاستقرار** :غياب التسلل اللمفاوي مع تليف محدود
- **مرحلة التحسن** :ظهور خلايا صبغية جديدة مع إعادة تنظيم نسيجية

❖ **توجيه العلاج والتنبؤ بالاستجابة**

- **العلاج الضوئي** :تقييم استعادة الخلايا الصبغية ونشاطها
- **العلاج المناعي** :مراقبة التغيرات في الاستجابة الالتهابية
- **الزراعة الجلدة** :تقييم نجاح الطعوم ودمجها مع الأنسجة المضيفة.

- **الدراسات البحثية والاتجاهات المستقبلية:**
  - **الدراسات الحديثة والتطورات**
    - **دراسات التعبير البروتيني** :تحليل بروتينات الإجهاد والموت المبرمج
    - **أبحاث الميتوكوندريا** :دراسة علاقة الخلل الميتوكوندري بالإجهاد التأكسدي
    - **دراسات الهيكل الخلوي** :تحليل علاقة الهيكل الخلوي ببقاء الخلايا الصبغية
  - **التقنيات المتقدمة المرتبطة**
    - **المجهر الإلكتروني المناعي** :تحديد مواقع البروتينات المستهدفة
    - **المجهر الإلكتروني ثلاثي الأبعاد** :إعادة بناء البنى الخلوية
    - **المجهر الإلكتروني الماسح المبرد** :دراسة العينات بدون تثبيت كيميائي
- **الخلاصة والتوصيات**
  - **الفوائد التشخيصية الرئيسية**
    1. **الدقة التشخيصية** :تأكيد التشخيص في الحالات المشكوك فيها
    2. **الفهم الآلي** :كشف الآليات المرضية على المستوى التحت خلوي
    3. **التصنيف الدقيق** :تمييز الأنواع المختلفة للبهاق
    4. **التنبؤ بالمسار** :تقييم نشاط المرض واستجابته للعلاج
  - **التحديات والقيود**
    - **التكلفة العالية** :تتطلب أجهزة متطورة ومواد باهظة الثمن
    - **الوقت الطويل** :عملية تحضير العينات معقدة وتستغرق وقتاً
    - **الحاجة للخبرة** :تتطلب كوادر مدربة على تفسير الصور المعقدة

- **الطبيعة الغازية** :أخذ الخزعات قد يسبب تفاقم المرض في بعض الحالات

❖ **التوصيات المستقبلية**

1. **توحيد البروتوكولات** :تطوير بروتوكولات قياسية للفحص المجهري الإلكتروني
2. **الدراسات الطولية** :متابعة التغيرات المجهرية خلال العلاج
3. **الربط مع الجزيئيات** :دمج النتائج المجهرية مع الدراسات الجينية والبروتينية
4. **تطوير معايير** :وضع معايير تشخيصية مجهرية موحدة

14.الوقاية

لا توجد وقاية أولية من البهاق، فكما أسلفنا تفسر الوراثة جزءاً بسيطاً من تطور المرض، والمحفزات البيئية ليست معروفة بشكل كافٍ للوقاية الأولية أو تمكينها؛ على أية حال كثيراً ما تتم الدعوة إلى الوقاية الثانوية على سبيل المثال من خلال تجنب إجهاد الجلد للحد من ظاهرة كوبنر، لكن تشير الدلائل المتراكمة إلى أن الالتهاب الخفيف على حدود البقع ناقصة الصباغ يرتبط بتطور المرض وأن ظاهرة كوبنر ترتبط ارتباطاً وثيقاً بهذه المرحلة الالتهابية. تؤدي ظاهرة كوبنر إما إلى حدوث التهاب أو تعكس فقدان الخلايا الصباغية المعزز الناجم عن الضغط الميكانيكي والاحتكاك أثناء مرحلة الالتهاب التقدمي أو مرحلة التسارع من المرض، ومن الصعب قياس فعالية الحد من الإجهاد الميكانيكي بشكل معزول لأن التدخلات المتزامنة غالباً ما تستخدم كالستيروئيدات الفموية أو العلاجات الضوئية أو الأساليب المشتركة التي تهدف إلى وقف الالتهاب ومقاومة المرض. يمكن قياس قوة ظاهرة كوبنر من خلال درجة بسيطة تم التحقق منها تسمى بـ K-VSCOR ويجب نصح المرضى الذين حصلوا على درجات عالية بحزم لتجنب الإجهاد الميكانيكي.

‘

الجدول 4. التشخيص التفريقي للبهاق

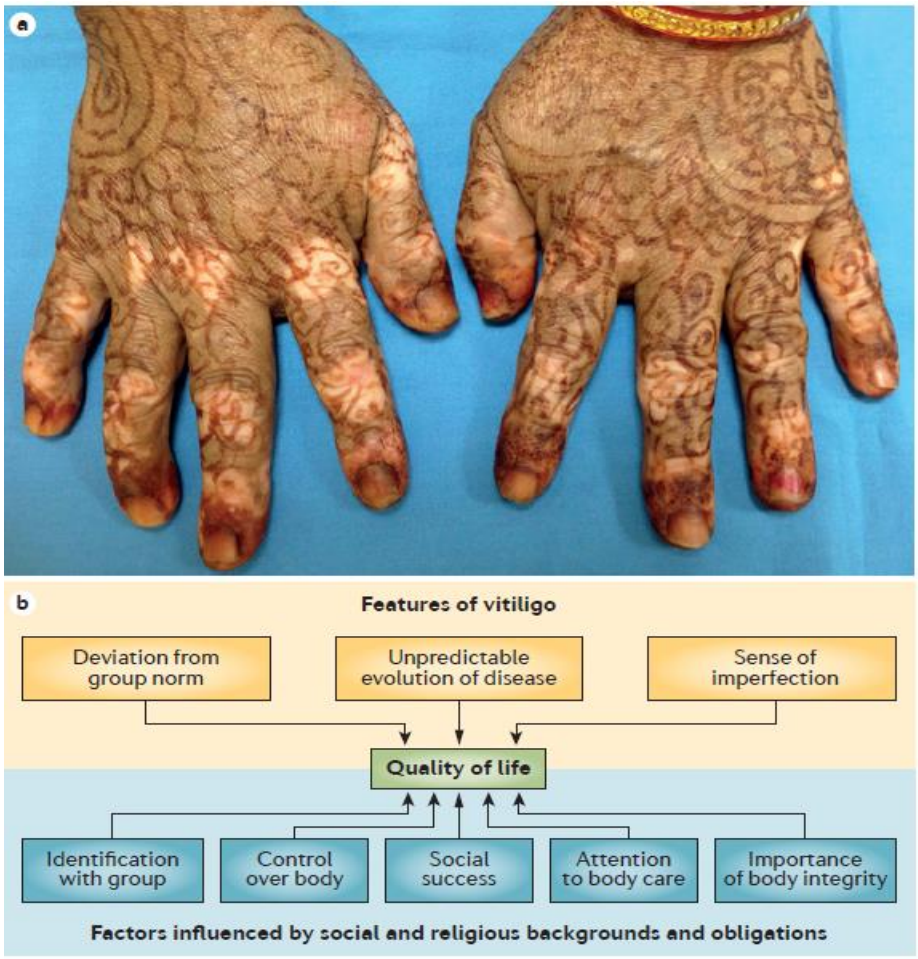
ابيضاض الجلد المحرض كيميائياً (المهني)
الفينولات ومشتقاتها الأخرى
تصبغ موضعي أو جهازي بفعل الأدوية
المتلازمات الجينية
نقص التصبغ حسب إيتو
اللمع
التصلب الحدبي

متلازمة Vogt-Koyanagi-Harada
متلازمة Waardenburg
متلازمة Hermanski-Pudlak
متلازمة Menke
متلازمة Ziprkowski-Margolis
متلازمة Griscelli
نقص التصبغ التالي للالتهاب
نخالية ألبا
التهاب الجلد التأتبي/التهاب الجلد التماسي التحسسي
الصدفية
الحزاز المسطح
تفاعلات الأدوية السامة
نقص التصبغ التالي للرضح (ندبة)
العلاج بالضوء والعلاج الإشعاعي
نقص التميلن المرتبطة بالأورام
ابيضاض الجلد المرتبط بسرطان الجلد
الفطار الفطراني
نقص التميلن المرتبط بالعدوى
جذام
النخالية المبرقشة
داء الليشمانيات
داء كلابية الذنب
داء اللولبيات (البنتا والزهري)
مجهول السبب
نقص الميلانين النقطي مجهول السبب
نقص التميلن المقلي التدريجي (أو المكتسب)

جودة الحياة

تشير جودة الحياة إلى الأداء البدني والحالة النفسية والتفاعلات الاجتماعية مع الآخرين، وتشمل العوامل الذاتية عادةً من منظور المريض؛ ومن الجلي أن للبهاق تأثير كبير على نوعية الحياة حيث يشعر العديد من المرضى بالتوتر والوصم بسبب حالتهم، فللجلد دور مركزي في العديد من جوانب الحياة، يتم الاعتناء به ورسمه وتزيينه وتغطيته (الشكل 5a). تعتبر سلامة الجلد مهمة في السياقات الثقافية والدينية والاقتصادية، ويمكن أن يؤثر أي تعديل للون أو جانب من جوانب الجلد على جودة حياة الفرد، فعلى سبيل المثال في بعض الأديان يؤثر لون البشرة على التوقعات بشأن مصير الروح بعد الموت. يمكن أن يعاني مرضى البهاق من تدهور غير متوقع في حالتهم مما يدفع الآخرين إلى الشك أو القلق بشأن مظهر المرضى، وكثيراً ما يؤدي البهاق إلى تدني احترام الذات وسلوكيات التجنب بسبب الخوف والتقييمات السلبية من قبل الآخرين. علاوة على ذلك تسود التناقضات بين فعالية العلاج وتقييم الطبيب وتوقعات المريض مما يسبب الإحباط للمريض وعائلته (الشكل 5b).

توجد عدة عوامل تؤثر على تأثير البهاق كالعمر عند بدء البهاق، والمدى، والتوزع، ووصمة العار، والضعف الجنسي، واحترام الذات ومفهوم الذات، وفعالية العلاج والتدبير الشامل؛ وفي هذا السياق يعد ظهور البهاق في سن المراهقة عامل خطر لضعف نوعية الحياة، ويمكن أن يكون للبهاق في مرحلة الطفولة تأثير طويل الأمد على تقدير الطفل لذاته ويمكن أن يترافق مع صدمة نفسية كبيرة، وقد لوحظ أن الأطفال المصابين بالبهاق يقيدون الأنشطة الرياضية لتجنب ارتداء الملابس التي تكشف عن بقع ناقصة الصباغ ويفوتون أياماً دراسية أكثر من نظائرهم الأصحاء. مع تقدم الأطفال في السن يسبب البهاق مزيداً من الإحراج والوعي الذاتي – حيث كان 95% من المراهقين (15 إلى 17 عاماً) منزعجين من البهاق مقارنة بـ 50% من الأطفال (من 6 إلى 14 عاماً).



الشكل 7. محددات جودة الحياة في البهاق. a: للجلد دور مركزي في عادات اجتماعية ودينية للعديد من الثقافات. b: غالباً ما يكون هناك عدم توافق بين الالتزامات الاجتماعية والثقافية والدينية، وإدراك سلامة الجسم المضطربة لدى مرضى البهاق. تتمثل الواجبات الاجتماعية الحالية التي قد يواجهها المرضى في تحقيق النجاح المهني، والعناية بالجسم، والتوافق مع معايير المجموعة، والحفاظ على السيطرة الكاملة على أجسادهم. من الصعب الاستجابة لهذه الالتزامات عندما يتأثر المظهر الجسدي كما هو الحال في البهاق، ونتيجة لذلك يعاني مرضى البهاق من الحكم من قبل الآخرين وتقدير الذات السلبي الذي يزداد سوءاً بسبب التطور غير المتوقع للمرض. يعاني المرضى من إحساس بالنقص وعدم الكفاية من حيث القدرة على اتباع المعايير الاجتماعية العالية والمستحيلة في بعض الأحيان.

يرتبط مدى الآفات التي تصيب الوجه والذراعين والساقين واليدين بانخفاض مؤشر جودة الحياة للأمراض الجلدية DLQI (dermatology life quality index)، ويتم حساب DLQI عن طريق إضافة درجة كل سؤال، وكلما ارتفعت النتيجة ازداد ضعف جودة الحياة. تبين أن الوصم يمثل العامل الأكثر تأثيراً في رفاهية المريض ونوعية الحياة المتصورة، أكثر من سن ظهور المرض أو مدته، وتختلف درجة الوصم بين الثقافات المختلفة وهو ما

يفسر بعض الاختلافات في مؤشر جودة الأداء والجودة الملحوظ بين البلدان. على سبيل المثال يرتبط البهاق بمؤشر DLQI من 6 في ماليزيا ومؤشر DLQI من 1 في إيطاليا. بالمقارنة مع المرضى الذين يعانون من أمراض جلدية أخرى مثل التهاب الجلد التأتبي فإن لمرضى البهاق سمات قلق أقل بشكل ملحوظ، وكذلك الأمر للقلق والاكتئاب، وكان للمرض تأثير عام أقل على نوعية الحياة. لم يؤثر وجود الآفات المرئية على النمط العام، الذي يربط ضعف نوعية الحياة بنشاط المرض أكثر من ارتباط المناطق المكشوفة، ويمكن تفسير ذلك من خلال المرضى الذين يعانون من عدم الراحة بسبب التقدم غير المضبوط للمرض بدلاً من ملاحظة الآفات في المناطق المرئية.

15.التدبير

لا يزال علاج البهاق من أصعب التحديات الجلدية، ومن الخطوات المهمة في تدبير البهاق الاعتراف أولاً بأنه ليس مجرد مرض تجميلي وأن هناك علاجات آمنة وفعالة متاحة؛ وتشمل هذه العلاجات العلاج بالضوء، مثبطات المناعة الموضعية والجهازية، والتقنيات الجراحية، والتي قد تساعد معاً في وقف المرض، وتثبيت الآفات الناقصة الصباغ، وتحفيز إعادة التصبغ.

يعتمد اختيار العلاج على عدة عوامل منها: النوع الفرعي للمرض، ومدى انتشار المرض ونشاطه، بالإضافة إلى عمر المريض، والنمط الضوئي، والتأثير على نوعية الحياة والدافع وراء العلاج. بشكل عام يستجيب الوجه والعنق والجذع والأطراف الوسطى بشكل أفضل للعلاج، في حين تكون الشفاه والأطراف البعيدة أكثر مقاومة. يظهر التصبغ في البداية في نمط حول الجريب أو على محيط الآفات. يعد العلاج لمدة 2–3 أشهر على الأقل مطلوباً لتحديد فعاليته، ويعد العلاج بالأشعة فوق البنفسجية العلاج الأكثر شيوعاً للبهاق ويرتبط بتحسن النتائج عندما يقترن بعلاج إضافي.

يتطلب التدبير نهج علاجي شخصي حيث يجب دائماً استشارة المرضى، كما أن معظم الخيارات العلاجية تستغرق وقتاً طويلاً وتتطلب متابعة طويلة الأجل، ومن الضروري تقديم نصائح حول التمويه التجميلي من قبل أخصائي التجميل أو ممرضة متخصصة ويمكن أن تكون مفيدة لمرضى البهاق الذي يؤثر على المناطق المكشوفة، وتشمل هذه مستحضرات التجميل ذات الأساس foundation ومنتجات التسمير الذاتي التي تحتوي على ثنائي هيدروكسي أسيتون الذي يوفر لوناً دائماً لمدة تصل إلى عدة أيام.

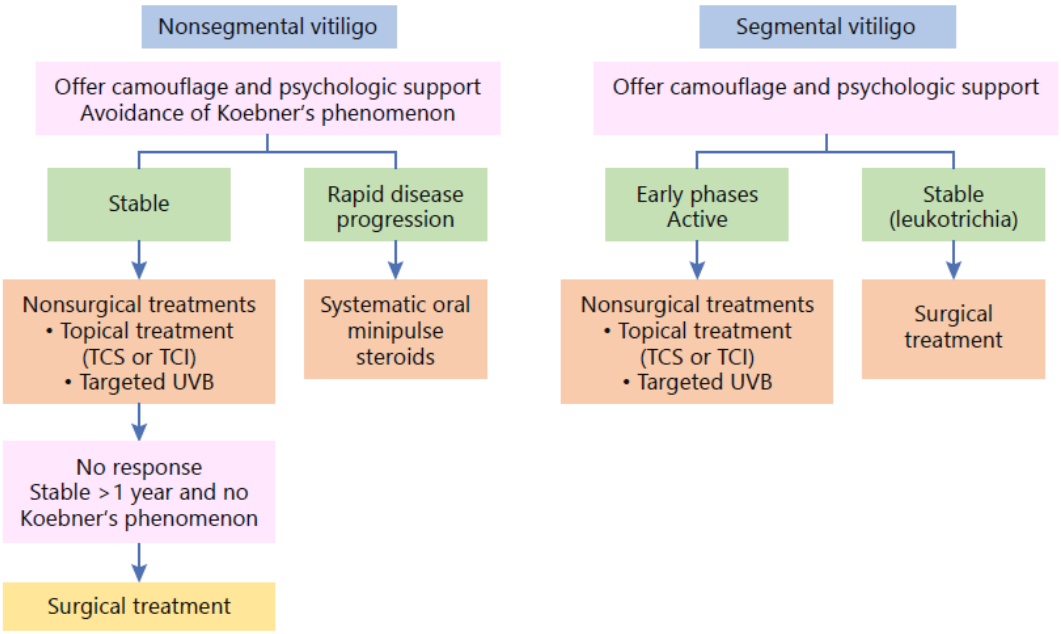
نشرت العديد من الدلائل الإرشادية لتدبير البهاق، ففي عام 2008 نشرت الجمعية البريطانية لأطباء الأمراض الجلدية مبادئ توجيهية سريرية سهلة الاستخدام لتشخيص وتدبير البهاق وتم وضعها بناءً على مراجعة كوكرين الأولى وإجماع الخبراء على البهاق الذي يعكس اختيار المريض والخبرة السريرية. أكدت مراجعات كوكرين لعامي 2010 و2015 على عدم وجود علاج للبهاق وعدم قدرة خيارات العلاج الحالية على الحد من انتشار المرض بطريقة دائمة، لكن معظم التجارب المجراة ذات الشواهد RCTs (randomized controlled trials) المشمولة في المراجعة كان لديها أقل من 50 مشاركاً، وخلصوا إلى أنه نظراً لعدم التجانس في تصميم التجارب والأعداد الصغيرة للمشاركين فلا يمكن تقديم توصيات سريرية صارمة.

أبلغت اللجنة الفرعية المعنية بالبهاق التابعة للمنتدى الأوروبي للأمراض الجلدية عن إرشادات لتدبير وعلاج البهاق بناءً على أفضل الأدلة المتاحة جنباً إلى جنب مع رأي الخبراء، وقد تم تصنيف العلاجات من خيارات الخط الأول إلى الرابع.

- الخط الأول: علاجات موضعية (الستيروئيدات القشرية السكرية ومثبطات الكالسينيورين)،
- الخط الثاني: العلاج بالضوء (NB-UVB (narrow-band ultraviolet B) وPUVA (psoralen وUVA)) والعلاج بالستيروئيدات الجهازية

- الخط الثالث: تقنيات التطعيم الجراحية
- الخط الرابع: علاجات إزالة الصباغ.

يوضح الشكل 6 خوارزمية مفصلة تلخص الأساليب العلاجية وتقترح نهجاً تدريجياً.



الشكل 8. خوارزمية العلاج للبهاق. TCS: الستيروئيدات القشرية الموضعية، TCI: مثبطات الكالسينورين الموضعية.

في البهاق غير المقطعي يمكن للمرضى تجربة تطور سريع للمرض مع انتشار لطاخات ناقصة الصباغ على مدى بضعة أسابيع أو أشهر، وهذا يتطلب تدخلاً عاجلاً مع الستيروئيدات الفموية بجرعات صغيرة، وهو علاج يتكون من إعطاء الستيروئيدات القشرية مرتين فقط في الأسبوع. في إحدى الدراسات أدت الإعطاء الفموي لبيتاميتازون أو ديكساميتازون (5 ملغ جرعة واحدة) على يومين متتاليين في الأسبوع لعدة أشهر إلى وقف تطور البهاق في 32 من 36 مريضاً مصابين بمرض نشط بعد 1–3 أشهر من العلاج.

استخدمت الستيروئيدات القشرية الموضعية TCS (Topical corticosteroids) منذ الخمسينيات من القرن الماضي لما لها من تأثيرات مضادة للالتهابات ومعدلة للمناعة، ولا توجد دراسات تقيم المدة المثلى للعلاج

باستخدام TCS، يقترح بعض المؤلفين تطبيقه على أساس يومي لمدة 2–3 أشهر بينما يقترح البعض الآخر مخططاً غير مستمر (تطبيق مرة واحدة يومياً لمدة 15 يوماً في الشهر لمدة 6 أشهر). بالنسبة للأشكال المحدودة من البهاق يتم الآن استخدام كل من TCS ومثبطات الكالسينيورين الموضعية TCIs (topical calcineurin inhibitors) على نطاق واسع كعلاجات أولية. يتم تطبيق TCIs بشكل عام مرتين يومياً.

تعتبر مثبطات الكالسينورين مجموعة من الأدوية التي تثبط فعالية إنزيم الكالسينورين في الجسم، ويعد الكالسينورين إنزيم يؤدي دور في تنظيم نشاط الجهاز المناعي، وعند تثبيطه ينخفض تأثير الجهاز المناعي وتقل استجابته المفرطة، وبالتالي يتم تقليل الالتهابات والتدخلات المناعية المفرطة المتعلقة بالبهاق. تشمل مثبطات الكالسينيورين الموضعية التي تستهدف منطقة الرأس والرقبة تاكروليموس (0.03% أو 0.1%) وpimecrolimus (1%) الذي يتمتع بتأثيرات جانبية أقل خاصة عدم وجود خطر الضمور. يمكن استخدام TCI مرتين في اليوم لمدة ستة أشهر على الأقل، كما يمكن تمديد مسار العلاج في حال ملاحظة نتائج إيجابية واضحة، وينصح المريض أثناء العلاج بالتعرض المعتدل للشمس يومياً.

نشرت مجموعة عمل البهاق مؤخراً مجموعة موحدة من التوصيات لعلاج البهاق بالضوء NB-UVB بناءً على وصف ممارسات خبراء العلاج بالضوء من جميع أنحاء العالم، وشمل ذلك بروتوكول الجرعات (بدء الجرعة عند 200 مللي جول/سم2 بغض النظر عن نوع الجلد، ثم زيادة بنسبة 10–20% لكل علاج)، وتكرار الإعطاء (الأمثل 3 مرات في الأسبوع)، والجرعات القصوى المقبولة (1500 مللي جول/سم2 للوجه 3000 مللي جول/ سم2 للجسم) الدورة والمتابعة؛ وقد أفادت أن الحد الأدنى لعدد الجرعات اللازمة لتحديد عدم الاستجابة كان 48 تعرض، وأنه بسبب وجود مستجيبين بطيئين فقد يكون هناك حاجة إلى 72 تعرض لتحديد عدم الاستجابة للعلاج بالضوء.

نظراً لخصائص السلامة الجيدة لكل من الأطفال والبالغين ونقص السمية الجهازية، فقد ظهر NB-UVB كعلاج أولي مفضل لمرضى البهاق الذي يشمل أكثر من 10% من مساحة سطح الجسم، وقد قارن التحليل الشمولي لعام 2017 لـ 35 دراسة عشوائية وغير عشوائية بما في ذلك 1428 مريض معدلات إعادة تصبغ NB-UVB وPUVA حسب مدة العلاج. بالنسبة لـ NB-UVB تم تحقيق إعادة تصبغ بنسبة ≥75% بنسبة 19 و36% من المرضى في عمر 6 و12 شهر من العلاج على التوالي، مقارنة بـ 9 و14% باستخدام PUVA. أكد هذا تفوق NB-UVB على PUVA واقترح استمرار العلاج بالضوء لمدة 12 شهراً على الأقل لتحقيق أقصى استجابة.

يمكن تقديم الأساليب الجراحية كخيار علاجي لمرضى البهاق المقطعي وغير المقطعي مع مرض مستقر بعد عام على الأقل من عدم الاستجابة الموثقة للتدخلات الطبية وغياب ظاهرة كوبنر، يمكن أيضاً أن يساعد اختبار الطعم المصغر minigraft لتقييم ثبات وانتشار الصبغة في موقع الآخذ وعدم حدوث ظاهرة كوبنر في موقع المتبرع بعد 2–3 أشهر لدى المريض. يتمثل الغرض من الزرع بنقل مخزون من الخلايا الصبغية السليمة إلى الجلد المصاب بالبهاق من أجل الانتشار والهجرة إلى مناطق إزالة التصبغ. تشمل التقنيات الجراحية المذكورة في الإرشادات الأوروبية ترقيع الأنسجة والطعوم الخلوية (زراعة الخلايا الصباغية الذاتية والطعوم الخلوية البشروية غير المزروعة). تشمل التقنيات الأخرى معلق البشرة المزروعة وزرع بصيلات الشعر. تستخدم الطعوم البشرية البشرة والأدمة المصطبغة غير المعالجة، ويتم زرعها في مناطق ناقصة الصباغ، وتعد مثالية لمعالجة المناطق الصغيرة. في المقابل تنطوي عمليات زرع الخلايا على معالجة أكثر تعقيداً للطعوم قبل الجراحة.

يجب فقط التفكير في علاج إزالة التصبغ للمناطق المتصبغة المتبقية في حالات مختارة مثل: البهاق المنتشر، والمعند، والمشوه، أو البهاق المرئي للوجه أو اليد. استخدم إيتر أحادي البنزيل للهيدروكينون (أحادي بنزون)

كعامل لإزالة الصباغ للمرضى المصابين ببهاق شديد منذ الخمسينيات من القرن الماضي. تشمل طرق تبييض الجلد الأخرى العلاج بالليزر والعلاج بالتبريد.

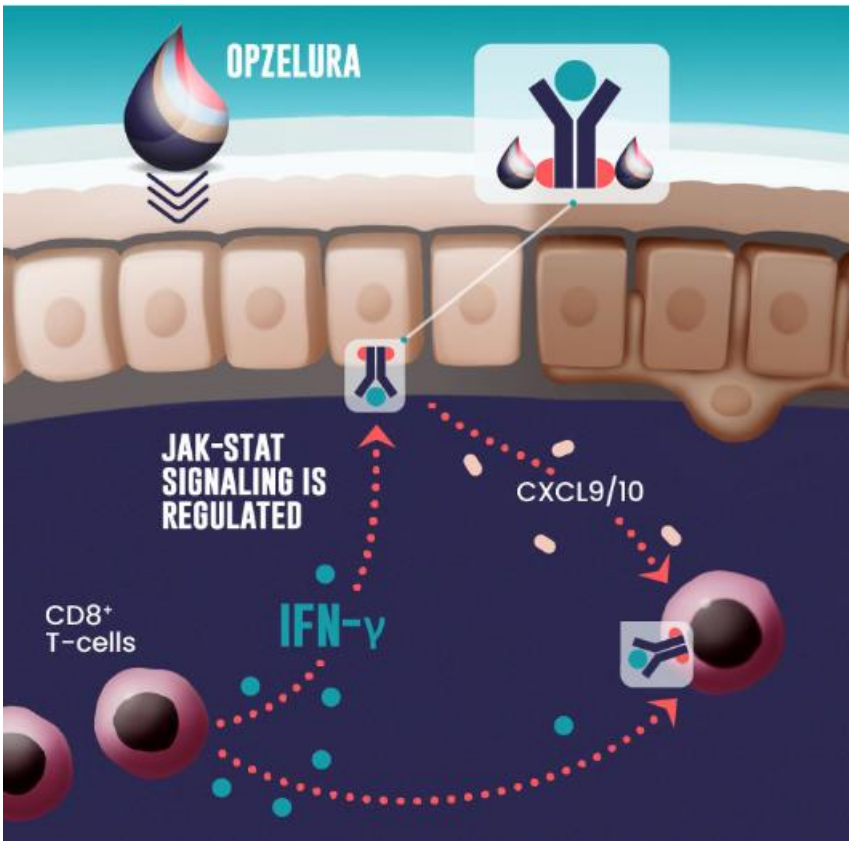
16. العلاجات الناشئة

يعد الأفاميلانوتيد Afamelanotide نظير اصطناعي قوي وطويل الأمد لهرمون تحفيز الخلايا الصباغية، وقد ثبت أنه يتآزر مع NB-UVB في تعزيز إعادة التصبغ. يتحكم البروستاغلاندين E2 في تكاثر الخلايا الصباغية عن طريق التأثيرات المنشطة والمعدلة للمناعة، وفي إحدى الدراسات التي أجريت على 56 مريض مصابين بالبهاق المستقر والمحدود، أدى العلاج بمشابه البروستاغلاندين E2 0.25 ملغ/غ مرتين يومياً لمدة 6 أشهر إلى إعادة التصبغ لـ 40 مريضاً، وقد كانت الاستجابة ممتازة لـ 22 مريض، واكتملت إعادة التصبغ لـ 8. كذلك أظهر بيماتوبروست Bimatoprost وهو نظير اصطناعي للبروستاغلاندين F2α معتمد للعلاج الموضعي للغلوكوما ونقص شعر الرموش، في تجربة مجراة ذات شواهد أنه يوفر إعادة تصبغ أكبر من العلاج بالموميتازون.

بالإضافة للعلاجات السابقة الذكر برز دواء جديد لعلاج البهاق وهو الروكسولوتينب Ruxolitinib وسيتم التركيز عليه في القسم التالي من البحث.

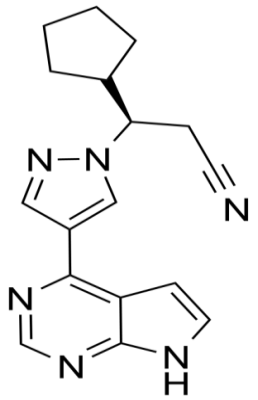
17. الروكسولوتيب

يثبط روكسوليتينيب JAK1 و JAK2 (Janus kinase) اللذين يتوسطان في إرسال إشارات للعديد من السيتوكينات وعوامل النمو المهمة لتكوين الدم والوظيفة المناعية، وتتضمن إشارات JAK توظيف محولات الإشارة ومنشطات النسخ STATs (signal transducers and activators of transcription) إلى مستقبلات السيتوكين، والتفعيل والترجمة اللاحقين لـ STATs إلى النواة مما يؤدي إلى تعديل التعبير الجيني.



الشكل 9. آلية تأثير Ozelura.

تؤدي الخلايا التائية المساعدة Th2 (T-helper 2) دور بارز في التسبب المعقد لالتهاب الجلد التأتبي AD (atopic dermatitis)، ويتضمن جلد الآفات مستويات متزايدة من سيتوكينات Th2 (IL-4، IL-13، IL-31)، ومن الجدير بالذكر اعتماد العديد من السيتوكينات الالتهابية (إنترلوكينات، إنترفيرون) على إشارات JAK-STAT، وبالتالي قد يكون لتعطيل هذه الإشارة إمكانات علاجية لعلاج الأمراض الالتهابية كالتهاب الجلد التأتبي.



الشكل 10. الصيغة الكيميائية للروكسولوتينيب.

يُسوَّق Ruxolitinib حالياً بأشكال جرعية فموية للاستطبابات التالية:

- علاج التليف النقوي MF (myelofibrosis) المتوسط أو عالي الخطورة، كالتليف النِقْوِيّ الأولي، وMF التالية لكثرة الحمر الحقيقية وMF التالية لكثرة الصفيحات الأساسية عند البالغين.
- علاج كثرة الحمر الحقيقية PV (polycythemia vera) للبالغين الذين لديهم استجابة غير كافية أو لا يتحملون هيدروكسي يوريا.
- علاج GVHD (graft-versus-host disease) الحاد المقاوم للستيروئيد للمرضى البالغين والأطفال بعمر 12 سنة فما فوق.

يتضمن التطبيق الجديد للدواء NDA (new drug application) معلومات عن كريم روكسوليتينب 0.75 و1.5%. تسعى شركة Incyte Corporation ("Incyte" أو "مقدم الطلب") للحصول على الموافقة على تركيز 1.5% لعلاج التهاب الجلد التأتبي الخفيف إلى المعتدل وتقترح تسويق المنتج تحت اسم الملكية "Opzelura". سيكون كريم روكسوليتينب أول منتج موضعي في فئة المنتج هذا وسيضيف إلى الأسلحة المحدودة للعلاج الموضعي غير الستيروئيدي لـ AD.



18. استنتاجات بشأن الدليل الجوهري للفعالية

قدم مقدم الطلب دليلاً جوهرياً على الفعالية من دراستين كافيتين ومضبوطتين جيداً (303) INCB 18424-303 و (304) INCB 18424-304، التي قيمت كريم روكسوليتينب بنسبة 1.5% لعلاج الأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 12 عاماً وما فوق مع التهاب الجلد التأتبي المعتدل، وقد كان كريم روكسوليتينب متفوقاً إحصائياً على السواغ الحامل في كلتا الدراستين في مجموعة السكان AD المستهدفة لنقطة النهاية الأولية، وهي نسبة الأشخاص الذين حققوا نجاحاً في التقييم العالمي للمحقق في الأسبوع 8 والذي تم تحديده على أنه درجة 0 أو 1 مع تخفيض درجتين على الأقل من خط الأساس: دراسة 303−253/136 (53.8%) مقابل 126/19 (15.1%)، ($p < 0.0001$)؛ دراسة 304−228/117 (51.3%) مقابل 118/9 (7.6%) على التوالي. كانت نتائج الفعالية لنقطة النهاية الأولية ونقاط النهاية الثانوية لمؤشر شدة ومنطقة الأكزيما EASI (Eczema Area and Severity Index) 75 و≤4 نقطة على مقياس التقييم العددي للحكة متسقة عبر الدراستين، وكانت تأثيرات العلاج قوية عبر طرق مختلفة.

19. الخصائص الدوائية

يسعى مقدم الطلب للحصول على الموافقة على كريم روكسوليتينب 1.5% (وزن/وزن) (OPZELURA) للعلاج الموضعي لالتهاب الجلد التأتبي والبهاق للأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 12 عاماً فما فوق. كما ذكرنا يعد روكسوليتينب هو أحد مثبطات JAK المعروف بتوسطه في نقل إشارة السيتوكينات الالتهابية ويسعى إلى علاج العديد من الاستطبابات الالتهابية كالصدفية. حصل مقدم الطلب على موافقة إدارة الغذاء والدواء FDA على روكسوليتينب فموياً (JAKAFI) لعلاج التليف النقوي، وكثرة الحمر الحقيقية، وGVHD.

بموجب اتفاقية عدم الإفشاء هذه قدم مقدم الطلب بيانات وتقارير دراسة لدعم كريم روكسوليتينب الموضعي 1.5% لعلاج الأشخاص المصابين بـ AD، وقد أجرى مقدم الطلب دراسة الاستخدام القصوى MUsT (maximal use study) لتقييم الحرائك الدوائية PK (pharmacokinetics) وسلامة التطبيق الموضعي مرتين يومياً BID لكريم روكسوليتينب بنسبة 1.5% للأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 13 عاماً أو أكبر مع إصابة ≤25% من مساحة سطح الجسم BSA (body surface area) من AD (دراسة INCB 18424-103). أظهرت نتائج MUsT أن التركيز البلازمي للروكسوليتينب كان قابلاً للقياس في جميع الأشخاص الذين تلقوا تطبيقاً موضعياً من كريم روكسوليتينب بنسبة 1.5%، وأن التعرض الجهازي له يميل إلى أن يكون أعلى لدى الأشخاص ذوي شمول أكبر بنسبة BSA. أجريت تجارب المرحلة 3 لتقييم كريم روكسوليتينب بنسبة 0.75% و1.5% للأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 12 عاماً فما فوق مع مشاركة تصل إلى 22% من مساحة سطح الجسم مع AD. أشار تقييم PK لروكسوليتينب في تجارب المرحلة 3 إلى أن التعرض الجهازي يميل إلى الزيادة مع زيادة نسبة مساحة سطح الجسم المعالجة وزيادة شدة المرض. اقترح مقدم الطلب قصر BSA إلى 20% في الملصق المقترح وهو أمر معقول لأنهم لم يدرسوا مشاركة أكبر في مساحة سطح الجسم في تجارب المرحلة

20.تقييم الصيدلة السريرية

الخصائص الدوائية والحركية الدوائية السريرية

الحرائك الدوائية لروكسوليتينب في ظل ظروف الاستخدام القصوى:

كانت دراسة INCB 18424-103 عبارة عن دراسة MUsT مفتوحة التسمية لتقييم كريم روكسوليتينب 1.5% المطبق على BSA ≥25% للبالغين والمراهقين (13 عاماً) المصابين بـ AD. كانت خطة الدراسة الأولية MUsT تسجيل الأفراد بما في ذلك 12 سنة من العمر، ولكن لم تتضمن الدراسة أي أفراد 12 سنة من العمر. لن يكون عدم وجود تجارب لمرضى يبلغون من العمر 12 عاماً مشكلة بسبب التشابه العام بين مريض يبلغ من العمر 12 عاماً و13 عاماً وحقيقة أن هناك 14 فرداً ضمن النطاق العمري الأدنى من 13 عاماً إلى 15 عاماً. يجب أن يوفر هذا تقييماً مناسباً للتعرض والسلامة الجهازيين وستكون النتائج قابلة للتطبيق على عمر 12 عام. تم تأجيل كفاية بيانات السلامة في السكان المراهقين من تجارب المرحلة 3 إلى السريرية. تم تسجيل مجموعه من 41 فرداً ضمنهم 20 بالغ و21 طفل (من 13 إلى 17 عاماً). كان لـ 28 شخص مشاركة ≥25% و<40% من مساحة سطح الجسم عند البدء، وكان للأفراد الـ 13 المتبقيين ≥40% من مساحة سطح الجسم مع مشاركة 90% كحد أقصى في مساحة سطح الجسم. تلقى الأشخاص الذين شملتهم الدراسة العلاج الموضعي لـ BID باستخدام كريم روكسوليتينب 1.5% لمدة 28 يوماً على مساحة سطح الجسم المصابة. تعتبر منطقة تطبيق الدواء بالحد الأقصى من مساحة سطح الجسم، وكان متوسط الكمية الكلية للجرعة المطبقة يومياً 20.2 غ وتراوحت من 2.4 غ إلى 75.2 غ. يرجع النطاق الكبير للجرعات إلى أن الجرعة تعتمد على مساحة سطح الجسم التي يتم تطبيق الدواء عليها.

تشير البيانات المتاحة إلى أنه لم يكن هناك تراكم للدواء بالجرعات المتعددة، وقد انخفض التعرض الجهازي لدى كل من البالغين والمراهقين خلال العلاج لمدة 28 يوماً، ومن المحتمل أن يكون شفاء المرض قد ساهم

في انخفاض التعرض الجهازي للروكسوليتينب في اليوم 28، وكان انخفاض تركيز روكسوليتينب في البلازما أكثر وضوحاً في مجموعة المرضى ذوي BSA ≥ 40% مقارنة بمجموعة المرضى مع <40٪ مساحة سطح الجسم. أظهرت التحليلات الإضافية التي أجراها هذا المراجع أن التعرض الجهازي لروكسوليتينب يزداد مع زيادة في مشاركة مساحة سطح الجسم عند البدء لكل من البالغين والمراهقين. بشكل عام ارتبطت مشاركة BSA الأكبر بكمية أكبر من الدواء المطبق (أي المكون الدوائي النشط، API) والتعرض الجهازي الأكبر لروكسوليتينب.

على الرغم من أن البيانات المتاحة تُظهر أن التعرض الجهازي للمراهقين كان أقل من البالغين، إلا أنه لا ينبغي إجراء مثل هذه الاستنتاجات لأن التعرض العالي لدى البالغين كان بسبب الدواء المطبق على مشاركة أعلى من مساحة سطح الجسم مقارنة بالمراهقين. في الممارسة السريرية يكون AD أكثر شيوعاً لدى الأطفال، وبالنسبة إلى BSA% مماثلة من مساحة سطح الجسم المعالجة، ومن المتوقع أن يكون التعرض الجهازي عند البالغين والمراهقين متشابهاً.

لم يلاحظ أي أثر ضار سريرياً، لكن أبدى فرد واحد انخفاض عابر في عدد العدلات في اليوم 15، ولكن تم حل هذا الحدث بحلول اليوم 28. أظهر الأشخاص ذوي BSA 90% من مساحة سطح الجسم أعلى تركيز بلازمي طوال فترة العلاج أكبر تغيير مقارنة بالقياس عند البدء في تعداد خلايا الدم والهيموغلوبين ولكن لم يتعرضوا لأي سمية دموية أو أحداث أمان. لم يكن هناك أي شخص يعاني من أي سمية دموية أو أحداث تتعلق بالسلامة في الدراسة.

21. استقلاب روكسولوتينيب

قام مقدم الطلب بفحص الاستقلاب في الزجاج لروكسولوتينب في دراسة DMB-07.02 باستخدام إنزيمات CYP المؤشبة البشرية وفي دراسة DMB-09.93 باستخدام ميكروسومات الكبد البشرية. أظهرت نتائج الدراسة أن

مستحضرات الإنزيم المؤشب لـ CYP1A2 وCYP2C9 وCYP2C19 وCYP2D6 وCYP3A4 تستقلب روكسولوتينب بنسبة 86% و60% و53% و82% و2% من التركيز الأولي للروكسوليتينيب المتبقي بعد 30 دقيقة من الحضن على التوالي. بوجود مثبط CYP3A4 (أي الكيتوكونازول) بقي 74% من المركب الأم، بينما كان لمثبطات CYP الانتقائية الأخرى تأثير ضئيل. تشير نتائج الدراسة إلى أن CYP3A4 يعد إنزيم CYP السائد المسؤول عن استقلاب روكسولوتينب.

يوجد ما لا يقل عن 5 مستقلبات معروفة لروكسولوتينب، لكن لم يجر مقدم الطلب تقييم المستقلبات في MUsT، ورداً على طلب المعلومات أشير إلى أن التراكيز البلازمية لمستقلبات روكسولوتينب كانت منخفضة مما يدعم سبب عدم تقييم المستقلب في دراسة PK ذات الاستخدام الأقصى. على الرغم من أن تقييم التعرض الجهازي للمستقلبات كان مرغوباً في ظل ظروف الاستخدام القصوى، فإن حقيقة أن الراعي يخطط للحد من BSA إلى ما لا يزيد عن 20% في الملصق وحقيقة أن التعرض الجهازي في MUsT للأفراد ذوي BSA% 40% أقل من أقل جرعة فموية مقدارها 5 ملغ.

22. التداخلات الدوائية لروكسولوتينب

تشير نتائج دراسات تداخل دواء–دواء في الزجاج إلى أن كريم روكسولوتينب 1.5% لا يثبط أو يحفز إنزيمات CYP ولا يثبط نواقل الأدوية، ومن ثم فإن تأثير روكسولوتينب على الأدوية الأخرى بسبب التداخلات الدوائية غير مرجح.

نظرًا لأن روكسولوتينب عبارة عن ركيزة لـ CYP3A4، فسيتم تصنيف هذا المنتج لتجنب الاستخدام المتزامن مع مثبطات قوية لـ CYP3A4.

الجرعات في مرضى القصور الكلوي أو الكبدي:

نظراً لأن BSA في الملصقات المعتمدة ستقتصر على 20% ومن المتوقع أن يكون التعرض الجهازي للأشخاص الذين قد يستخدمون المنتج وفقاً للعلامات المعتمدة أقل من أقل جرعة فموية قدرها 5 ملغ فلم يتم اقتراح أي توصيات محددة للجرعات للأشخاص المصابين باختلال كلوي أو كبدي.

23. الجرعات

يشمل نظام الجرعات المقترح تطبيق طبقة رقيقة من كريم روكسولوتينب 1.5% مرتين يومياً على المناطق المصابة عبر الطريق الموضعي إلى BSA لا تزيد عن 20%، حيث أن الحد الأقصى لـ BSA في تجارب المرحلة 3 لم يتجاوز 22% بناءً على بيانات متوسط استخدام الدواء في تجارب المرحلة 3، وقد أوصت الوكالة بأن تقتصر الجرعات الأسبوعية على 60 غ.

إلى جانب ذلك أظهرت مثبطات JAK نتائج واعدة في علاج البهاق، وإن روكسولوتينب في المرحلة الثانية من تجربة إثبات المفهوم، حيث تطبيق الكريم 1.5% موضعياً مرتين يومياً على 11 مريضاً بالغاً مصابين ببهاق يشمل ما لا يقل عن 1% من مساحة سطح الجسم لمدة 20 أسبوعاً، وقد حقق ثمانية من 11 مريض استجابة مع تحسن متوسط في مؤشر منطقة البهاق بنسبة 23%، وقد لوحظت أفضل استجابة في مرضى البهاق الوجهي، ثم تمت متابعة خمسة مرضى أكملوا التجربة بعد ذلك في 6 أشهر بعد توقف العلاج وحافظوا جميعاً على الاستجابة لمدة أقصاها> 40 أسبوع.

الحالة السريرية

زار احدى مشافي دمشق شاب في مقتبلِ العمرِ، يحمل على جلدِه خارطةً من البقعِ البيضاءِ التي بدأت صغيرةً متفرقة، حتى أصبحت شاهداً صامتاً على معاناة استمرت لثلاثة أعوام. لم تكن هذه البقع مجرد تغير في اللون، بل كانت ندوباً في نفسيته، تقضم من ثقته بنفسه، وتدفعه للانكفاء والقلق، حتى أصبحت حاجزاً بينه وبين الحياة الاجتماعية التي تليق بشاب في مقتبل عمره.

الحالة التي بين أيدينا هي لعينة من آلاف الحالات التي يشخصها أطباء الجلد، لكنها تظل فريدة في تفاصيلها، فهي تمثل رحلة مرض "البهاق" بكل أبعادها: الطبية، والنفسية، والاجتماعية. البهاق، ذلك المرض المناعي الذاتي الغامض، الذي يقرر فيه جهاز المناعة محاربة الخلايا الصبغية المنتجة للميلانين في جسم صاحبه، ليترك بقعاً ناصعة البياض كالثلج على خريطة الجلد.

ما يميز هذه الحالة هو الطابع العائلي الواضح، حيث لا يحمل المريض عبء مرضه وحده، بل يشاركه في هذه الرحلة أمه وأخوه، مما يضيف بُعداً وراثياً يجعل من التشخيص أكثر وضوحاً، والمسار المتوقع للمرض أكثر قابلية للفهم. كما أن تقدم المرض وانتشاره السريع، مدفوعاً بعوامل نفسية كالإجهاد، جعله حالة تستدعي تدخلاً سريعاً وحاسماً، ليس فقط لوقف زحف تلك البقع، ولكن أيضاً لاستعادة اللون المفقود، والأمل المفقود معه.

معلومات عن المريض:

- **الجنس :**ذكر
- **العمر عند الزيارة الأولى** 22 **:**سنة
- **المهنة :**طالب جامعي – جامعة دمشق

- **الحالة الاجتماعية :**أعزب

- **تاريخ الدخول إلى المشفى 15 :**سبتمبر 2023 (للعلاج المكثف)

❖ **التاريخ الحالي للمرض**

بدأت رحلة المريض مع المرض قبل حوالي **ثلاث سنوات** (عند عمر 19 سنة). كانت البداية خفية وغير ملحوظة، حيث لاحظ ظهور بقعة بيضاء صغيرة بحجم عملة معدنية على الجلد السطحي للساعد الأيسر. كانت هذه البقعة:

- **غير مصحوبة بأي حكة أو ألم أو التهاب.**

- **ذات حدود واضحة ومحددة.**

- **ناصعة البياض،** مما جعلها تظهر بوضوح خاصة في فصل الصيف عندما يسمر الجلد المحيط.

مع مرور **الستة أشهر الأولى،** لاحظ المريض التالي:

1. **توسع البقعة الأصلية** بشكل بطيء ومحوري.
2. **ظهور بقع جديدة** منفصلة تماماً عن الأولى في مناطق أخرى، أهمها:
    - منطقة المرفقين (كلا الجانبين).
    - حول العينين (المنطقة المحيطة بالحجاج).
    - ظهر اليدين والأصابع.

بعد حوالي **سنة من البداية،** أصبح تقدم المرض أكثر وضوحاً وسرعة، خاصة بعد تعرض المريض لفترة من **الإجهاد الدراسي الشديد** (خلال فترة الامتحانات النهائية). بدأت البقع في:

- **الانتشار بشكل متماثل** إلى كلا الجانبين من الجسم (شكل متماثل).
- **الاندماج** مع بعضها البعض مشكلةً لطخات أكبر حجماً، خاصة في منطقة الظهر والصدر.
- **ظهورها في مناطق الاحتكاك** مثل الإبطين والأربية.

قبل حوالي **أربعة أشهر** من دخوله المشفى، وصلت نسبة انتشار البهاق إلى ما يقدر بـ **15-20%من مساحة سطح الجسم**، وفقاً لمقياس VASI (مؤشر نشاط وحدة البهاق). أصبح المرض مستقراً نسبياً من حيث ظهور بقع جديدة، لكن البقع القائمة استمرت في التوسع بشكل هامشي. كان الدافع الرئيسي لطلب الرعاية الطبية المتخصصة هو:

- **الآثار النفسية المدمرة :**حيث عانى من نوبات قلق واكتئاب، وانعدام الثقة بالنفس، وتجنب اللقاءات الاجتماعية.
- **الحساسية الشديدة للشمس :**حيث تصاب البقع البيضاء بحروق شمسية بسهولة عند التعرض للشمس.
- **رغبته في استعادة مظهره الطبيعي** قبل التخرج والدخول إلى سوق العمل.

3.التاريخ الطبي والجراحي والسوابق الدوائية

- **السوابق الطبية:**
  - **خلاف البهاق، لا يعاني المريض من أي أمراض جهازية مزمنة** مثل السكري أو ارتفاع ضغط الدم.
  - **ينفي المريض إصابته بأي أمراض مناعة ذاتية أخرى** مرتبطة بالبهاق بشكل شائع، مثل: فرط أو قصور الغدة الدرقية، الذئبة الحمامية، الثعلبة، أو فقر الدم.

- **لا يوجد تاريخ لالتهابات جلدية متكررة أو حساسية مفرطة.**

- **السوابق الجراحية :**لا يوجد.

- **السوابق الدوائية:**

  - **قبل الزيارة الطبية المتخصصة :**حاول المريض استخدام بعض **العلاجات الشعبية والكريمات العشبية** التي اشتراها من العطار لمدة 3 أشهر، دون أي فائدة ملحوظة، بل وقد تسببت في تهيج بسيط في الجلد في إحدى المرات.

  - **لا يتناول أي أدوية بانتظام** ولا يعاني من حساسية معروفة لأي دواء.

- **التاريخ العائلي**

يعتبر التاريخ العائلي في حالة ي.ع عاملاً مهماً وداعماً للتشخيص.

- **الأم :**تبلغ من العمر 52 عاماً، **تعاني من البهاق** منذ أن كانت في العقد الثالث من عمرها. بدأ مرضها ببقع صغيرة على اليدين وانتشر ببطء، وهو الآن مستقر. وهي تتلقى علاجاً موضعياً متقطعاً.

- **الأب :**يبلغ من العمر 58 عاماً، لا يعاني من أي أمراض جلدية.

- **الإخوة :**لديه أخت واحدة (تبلغ 25 عاماً) وأخ واحد (يبلغ 18 عاماً) .**أخوه الأصغر ظهرت لديه بقع صغيرة من البهاق على الركبتين منذ عام واحد،** مما يؤكد وجود نمط عائلي قوي.

- **تاريخ عائلي آخر :**ينفي المريض وجود تاريخ لأمراض مناعة ذاتية أخرى (كالسكري من النوع الأول أو أمراض الغدة الدرقية) لدى الأقارب من الدرجة الأولى والثانية.

5. الفحص السريري

أ. الحالة العامة :شاب يبدو بصحة جيدة، واعي، متعاون، لكنه يظهر عليه علامات التوتر والقلق الواضح أثناء الحديث عن حالته الجلدية.

ب. الفحص الجلدي المفصل (الفحص الأهم):

- **المناطق المصابة:**
  - **الوجه :**بقع حول العينين (محجر العين) وحول الفم.
  - **الأطراف العلوية :**ظهر اليدين، الأصابع، الساعدين، المرفقين (بشكل متماثل).
  - **الجذع :**بقع متفرقة على الصدر، البطن، والظهر، خاصة في مناطق الاحتكاك.
  - **الأطراف السفلية :**الركبتين، ظهر القدمين.
  - **المناطق الإبطية والأربية :**بقع متوسطة الحجم.
- **شكل الآفات:**
  - بقع بيضاء **ناصعة تماماً**)تشبه لون الطباشير.(
  - **ذات حدود حادة وواضحة** تفصلها عن الجلد الطبيعي.
  - **خالية تماماً من أي قشور أو حكة أو التهاب** في وقت الفحص.
  - **فقدان كامل للتصبغ** في مركز البقع، مع وجود **هالة من التصبغ الزائد** حول بعض البقع القديمة في الساعدين.

- **علامات خاصة:**

  - **علامة كوبنر الإيجابية :**لوحظ وجود بقع جديدة في مناطق تعرضت لاحتكاك أو خدش بسيط (مثل منطقة حزام البنطال).

  - **علامة الشعر الأبيض :**وجود خصلات من الشعر الأبيض (شيب) ضمن بعض البقع في فروة الرأس والحاجبين.

- **الأغشية المخاطية :**لا توجد إصابات في الشفاه أو الفم.

ج. الفحص العام :لا توجد تضخمات في الغدد اللمفاوية، لا يوجد درقات أو تضخم في الكبد أو الطحال. الفحص العصبي طبيعي.

❖ **الفحوصات والتحاليل**

لتأكيد التشخيص واستبعاد الأمراض الأخرى وإعداد خطة العلاج، تم إجراء الفحوصات التالية:

أ. الفحوصات الأساسية والتأكيدية:

❖ **فحص مصباح وود:(Wood's Lamp)**

- **النتيجة: إيجابية .**تحت ضوء مصباح وود، أصبحت البقع البيضاء **متألقة بلون أبيض-أزرق ناصع**، مما يؤكد فقدان الميلانين بشكل كامل ويساعد في تمييزها عن الأمراض المشابهة (مثل النخالة البيضاء التي لا تتألق بهذا الشكل).

❖ **الفحوصات المخبرية:**

- **تحليل صورة الدم الكاملة :(CBC)** ضمن المعدل الطبيعي.
- **تحاليل وظائف الغدة الدرقية :(TSH, T3, T4)** طبيعية. (هذا مهم لاستبعاد قصور أو فرط نشاط الغدة الدرقية المرتبط بالبهاق).
- **الأجسام المضادة للغدة الدرقية :(Anti-TPO)** سلبية.
- **مستوى فيتامين B12 في الدم :**طبيعي. (للاستبعاد فقر الدم الخبيث).
- **مستوى السكر في الدم :**طبيعي.

ب. الفحوصات المتقدمة (قبل العلاج الضوئي):

- **خزعة جلدية :(Skin Biopsy)** أُجريت خزعة من إحدى البقع في الساعد وأرسلت للفحص النسيجي.
  - **النتيجة النسيجية :فقدان كامل للخلايا الميلانينية في البشرة .**عدم وجود خلايا التهابية في الأدمة. هذه النتيجة **تؤكد تشخيص البهاق** وتستبعد الأمراض الالتهابية التي قد تسبب نقص التصبغ.

❖ **التشخيص النهائي :البهاق المعمم غير القطعي – (Generalized Non-Segmental Vitiligo) النوع الشائع.**

- **حالة النشاط :نشط،** كما يتضح من:

1. ظهور بقع جديدة خلال السنة الماضية.
2. توسع البقع القديمة.
3. وجود علامة كوبنر الإيجابية.

- **الاستقرار :غير مستقر،** حيث أن النشاط مستمر.

التشخيص التفريقي (الذي تم استبعاده):

- **النخالة البيضاء :(Pityriasis Alba)** بقع باهتة وليست ناصعة البياض، وعادة ما تكون مصحوبة بحكة وقشور خفيفة.
- **النخالة المبرقشة :(Tinea Versicolor)** تسببها فطريات، وتظهر على شكل بقع متقشرة يمكن كشطها، وتتألق بلون أصفر-أخضر تحت مصباح وود.
- **البهاق القطعي :(Segmental Vitiligo)** يظهر في منطقة واحدة من الجسم ولا يكون متماثلاً، وهو مستقر مبكراً.
- **البرص :(Albinism)** حالة خلقية وليست مكتسبة.

❖ **خطة العلاج والمتابعة في العيادة الخارجية (قبل الدخول)**

قبل اتخاذ قرار الدخول إلى المشفى، تم البدء بخطة علاج تحفظية لمدة 3 أشهر:

1. **العلاج الموضعي:**

- **مرهم كورتيكوستيرويد قوي :(Clobetasol Propionate 0.05%)** يوضع مرة يومياً مساءً لمدة 5 أيام متتالية ثم راحة يومين (لتقليل الآثار الجانبية مثل ضمور الجلد).

- **مثبطات الكالسينيورين :(Tacrolimus Ointment 0.1%)** يوضع مرتين يومياً في أيام الراحة من الكورتيزون، خاصة للوجه والمناطق الحساسة حيث يكون الكورتيزون القوي خطراً.

2. **المكملات الغذائية:**

- فيتامين.D
- مضادات الأكسدة) محتوية على.(Polypodium leucotomos

3. **نصائح عامة:**

- **استخدام واقي شمس عالي الحماية(+SPF 50)**
- **العلاج النفسي الداعم :**تمت إحالته إلى أخصائي نفسي للمساعدة في التعامل مع القلق والاكتئاب.

الاستجابة بعد 3 أشهر :لوحظ **استقرار جزئي** في انتشار المرض مع **استعادة طفيفة للون** في مركز بعض البقع القديمة (استرجاع التصبغ بشكل حلقي)، لكن الاستجابة كانت بطيئة وغير مرضية للمريض وللفريق الطبي نظراً لشدة انتشار المرض.

الدخول إلى المشفى والعلاج المكثف

بعد مناقشة الوضع مع المريض، تم اتخاذ قرار **دخوله إلى المشفى لمدة أسبوعين** لتلقي علاج مكثف وسريع.

- **التاريخ** 15 **:**سبتمبر 2023.
- **الهدف :**كبح النشاط السريع للمرض وتحفيز إعادة التصبغ بأقصى سرعة ممكنة.

البرنامج العلاجي داخل المشفى:

1. **العلاج الضوئي الكيميائي الجهازي:(PUVA Systemic)**

- **الدواء** 8-Methoxypsoralen **:**(حبوب) تؤخذ عن طريق الفم قبل الجلسة بساعتين.
- **الجلسات** 3 **:**جلسات أسبوعياً (الاثنين، الأربعاء، الجمعة).
- **الآلية:**
  - اليوم 1: تحديد الحد الأدنى للجرعة الضوئية.(MED)
  - تبدأ الجلسات بجرعة منخفضة من UVA وتزداد تدريجياً.
  - يتم تعريض المريض لأشعة UVA في كابينة خاصة بعد تناول الدواء.

2. **العلاج بالليزر إكسيمر:(Excimer Laser)**

- **الجلسات :**جلستان أسبوعياً (الثلاثاء، الخميس) للبقع الصغيرة والمناطق التي يصعب علاجها بالـ PUVA) مثل الوجه واليدين.(
- **الميزة :**دقة عالية في استهداف البقع دون التأثير على الجلد السليم.

3. **المتابعة الدقيقة:**

- مراقبة أي آثار جانبية فورية للعلاج (غثيان، حكة، حروق).
- فحص العيون قبل وبعد العلاج للاطمئنان على سلامة العدسة والشبكية.
- تقديم الدعم النفسي المستمر من قبل فريق المستشفى.

الاستجابة الأولية داخل المشفى :بعد أسبوعين 6) جلسات 4 + PUVA جلسات إكسيمر(، لوحظ:

- **توقف تام لظهور أي بقع جديدة.**
- **بداية ظهور نقط صغيرة بنية اللون (نقط الميلانين) داخل العديد من البقع،** خاصة في الجذع والوجه، وهي علامة مبشرة جداً على استعادة التصبغ.د

<u>التوصيات عند الخروج والمتابعة طويلة الأمد</u>

تم خروج المريض في مع وضع خطة متابعة شاملة:

1. **العلاج المستمر في العيادة الخارجية:**
   - **الاستمرار على جلسات PUVA** مرتين أسبوعياً في عيادة الأمراض الجلدية لمدة 3 أشهر قادمة.
   - **الاستمرار على الليزر إكسيمر** للبقع المتبقية.
   - **المواظبة على العلاجات الموضعية** (التاكروليمس) في أيام عدم وجود جلسات.
2. **الفحوصات الدورية:**
   - زيارة العيادة كل أسبوعين للفحص وتعديل جرعات العلاج.
   - إعادة تحاليل وظائف الغدة الدرقية وكبد كل 6 أشهر.

3. **العلاجات المستقبلية المحتملة:**

- في حال تحقيق استقرار كامل لمدة 6-12 شهراً دون استجابة كافية، يمكن مناقشة خيارات مثل **زراعة الخلايا الصبغية (Melanocyte Transplantation)** للبقع المستقرة التي لم تستجب للعلاج الضوئي.

4. **التثقيف والدعم:**

- تم تزويد المريض بمواد تثقيفية عن البهاق.
- تم تشجيعه على الانضمام إلى مجموعات الدعم للمرضى.
- **التأكيد على أن الهدف هو السيطرة على المرض وإعادة التصبغ وليس "الشفاء التام"**، حيث أن طبيعة المرض مزمنة وقد يكون هناك انتكاسات في المستقبل، خاصة مع الإجهاد.

❖ **نتائج علاج المريض :**

مع الالتزام بالعلاج المكثف والمتابعة المنتظمة، تحقيق استقرار تام للمرض واستعادة تصبغ ملحوظة (قد تصل إلى 70-80%) في غضون 12-18 شهراً من بداية العلاج المنهجي. العامل الأكثر تحدياً سيكون الحفاظ على هذه النتائج على المدى الطويل وإدارة العوامل المحفزة مثل الإجهاد.

12 المراجع

- Bergqvist, C., & Ezzedine, K. (2020). Vitiligo: a review. Dermatology, 236(6), 571-592.
- Leung, A. K., Lam, J. M., Leong, K. F., & Hon, K. L. (2021). Vitiligo: an updated narrative review. Current pediatric reviews, 17(2), 76-91.
- Picardo, M., Dell'Anna, M., Ezzedine, K. et al. Vitiligo. Nat Rev Dis Primers 1, 15011 (2015). https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.11
- Tavoletti, G., Avallone, G., Conforti, C., Roccuzzo, G., Maronese, C. A., Mattioli, M. A., ... & Alberti-Violetti, S. (2023). Topical Ruxolitinib: A new treatment for vitiligo. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.
- https://www.fda.gov/media/154307/download