

• لنفوم های غیر هوچکینی ✓ نئوپلاسم های سلول های B و T نابالغ

لوسمی / لنفوم لنفوبلاستیک سلول پیش ساز B و T (لوسمی / لنفوم لنفوبلاستیک حاد - ALL):

در این اختلال، سلولها نابالغ هستند. تظاهر آن هم به صورت لوسمی و هم به صورت لنفوم است. لوسمی / لنفوم سلول های پیش ساز B و T از لحاظ مورفولوژی و علائم بالینی مشابه هم هستند و فقط ایمونوفنوتیپ می تواند آن ها را از هم افتراق بدهد.

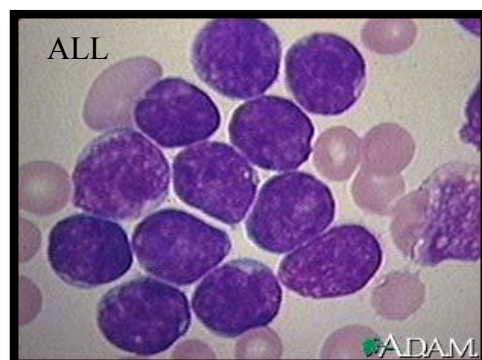
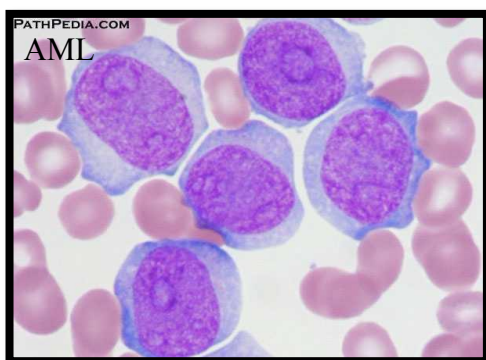
◀ **سیر بالینی و شیوع:** توموری مهاجم و پر سروصداست. به عنوان یک اصل کلی، در تومورهای aggressive، کموتراپی بسیار موثر واقع می شود. این تومور معمولاً خاص اطفال و نوجوانان (عمدتاً زیر 15 سال) است اما می تواند بزرگسالان را نیز درگیر کند. ALL شیوع بالایی حتی در کشور ما دارد و رفرنس ها آن را به عنوان شایع ترین کانسر در اطفال در نظر گرفته اند (2500 مورد هر سال در آمریکا).

85٪ موارد ALL مرتبط با پیش سازهای B-cell هستند. همانطور که می دانید تکامل B-cells در مغز استخوان (BM) است لذا انتظار می رود بیش تر علائم این بدخیمی به صورت لوسمی باشد. البته این اختلال، می تواند کم کم تیموس را نیز درگیر کرده و منجر به بروز لنفوم شود. هنگامی که پیش سازهای T-cell عامل ایجاد بدخیمی هستند، علائم معمولاً به صورت لنفوم بروز می کند. در این حالت، سن بیماران معمولاً بالاتر بوده (پسران 14-15 ساله) و با توده ای در مدیاستن (به دلیل درگیری تیموس که مکان تمایز آن هاست)، مراجعه می کنند.

◀ **مورفولوژی:** اندازه لنفوبلاست ها نسبت به سلول های بالغ طبیعی بزرگ تر است. کروماتین متراکم می باشد و می تواند یک یا دو نوکلئول دیده شود. سیتوپلاسم جزئی است که حتی در برخی موارد مشاهده نمی شود. در داخل سیتوپلاسم، گرانول های آزروفیل وجود ندارد و به جای آن محتوای گلیکوژنی دیده می شود که با رنگ آمیزی (PAS (Periodic Acid Schiff قابل تشخیص است. این سلول ها می توانند وارد خون شده و در اسمیر خون محیطی نیز یافت شوند. وقتی این بلاست ها حداقل 25٪ سلولاریته BM را تشکیل دهند؛ تشخیص ALL برای مریض گذاشته می شود.

نکته: مهم ترین بیماری که در تشخیص افتراقی با ALL قرار می گیرد، لوسمی میلو بلاستیک حاد (AML) می باشد. افتراق این دو به دلیل درمان های متفاوت، حائز اهمیت است. در AML:

- 1- میلو بلاست ها، کروماتین غیر متراکم تر و روشن تری دارند.
- 2- نوکلئول ها متعددتر و مشخص تر است.
- 3- سیتوپلاسم بیش تر و محتوای گرانول های آزروفیل است.
- 4- غیر از روش های ایمونوفنوتیپ، می توان از رنگ آمیزی نیز برای افتراق این دو استفاده کرد که لنفوبلاست ها در ALL، رنگ PAS و میلو بلاست ها در AML رنگ میلوپراکسیداز را - به دلیل داشتن گرانول های آزروفیل - به خود می گیرند (شکل 1-6).



شکل 1-6: مقایسه سلول های نئوپلازیک در ALL و AML

◀ **تغییرات کاربوتاییبی:** از جمله تغییرات مهم در ALL، هایپر دیپلوئیدی می باشد که به معنای وجود

بیش از 50 کروموزوم در هر سلول است. هایپر دیپلوئیدی پیش آگهی بدخیمی را بهتر می کند. وجود این اختلال



کروموزومی روی عملکرد فاکتورهای نسخه برداری اثر می گذارد و در نتیجه یک توقف در تمایز سلول های رده لنفوئید رخ می دهد و سلول ها، نابالغ باقی می مانند. این سلول ها شروع به تکثیر سریع کرده و طبیعا آنچه را که برای هماتوپوئز لازم است، مصرف می کنند و جلوی خونسازی نرمال را می گیرند. از دیگر تغییرات کاربوتاییبی، وجود کروموزوم فیلادلفیاست که با پیش آگهی بد بیماری همراه است.

◀ **ایمونوفنوتیپ:** از شاخص های مهم وجود **TdT** است (چون سلول ها، نابالغ بودن هستند)، وجود مارکرهایی از جمله **CD19** (سلول B) و **CD3** (سلول T) است.

دو نکته (رابینز 2008):

- تعیین ایمونوفنوتیپ به دسته بندی تومورهای لنفوبلاستیک و افتراق آنها از **AML** کمک می کند.
- امروزه از کاربوتیپ تومور برای تعیین پروگنوز استفاده می شود.

◀ **علائم بالینی:** تظاهرات بالینی به علت سرکوب **BM**، عدم عملکرد نرمال آن و رشد سریع تومور می باشد.

1- اختلال در تولید پلاکت ← خونریزی از قسمت های مختلف مانند بینی (**epistaxia**)، مخاطات، کبود شدگی در اثر یک ترومای ناچیز،

2- اختلال در تولید **RBC** (آنمی) ← ضعف و خستگی،

3- اختلال در تولید **WBC** (از جمله نوتروپنی) ← تب و عفونت های مکرر،

4- رشد سریع لنفوبلاست ها در **BM** ← دردهای استخوانی (گاهی این سلول ها به پریوست انفیلتره می شوند)،

نکته: هر درد استخوانی در هر سنی باید کاملا ارزیابی شود. بنابراین اگر پسر بچه ای از دردهای استخوانی شاکی است نباید از آن به راحتی گذشت و به پای رشد و فعالیت بیش از حد کودک گذاشت.

5- درگیری اولیه معمولا به صورت لوسمی و ثانویه به آن درگیری تیموس و ایجاد توده ← لنفادنوپاتی ژنرالیزه و هیپاتواسپلنومگالی،

6- تمایل به درگیری سیستم عصبی ← تهوع، سردرد و استفراغ (این سلول ها می توانند مستقیما منژ را درگیر کنند و علائم مرتبط با فلج اعصاب کرانیال بدهند).

نکته: این علائم در **ALL** و **AML** مشترک است اما درگیری سیستم عصبی در اطفال (رابینز 2008) و **ALL** شایع تر است.

به طور کلی، **ALL** سیر پر سروصدایی دارد و از زمانی که بیمار دچار علائم می شود تا زمانی که به پزشک مراجعه می کند، کمتر از یک تا دو ماه طول می کشد.

◀ پیش آگهی:

- سن بین 2 تا 10 سال پروگنوز را بهتر می کند (سن کمتر از 2 و بیشتر از 10 تاثیر منفی دارد).
- زمانی که بیماران با شمارش خیلی بالای **WBC** (بالای 100 هزار) مراجعه کنند، پیش آگهی بدتر خواهد بود. گرچه مواردی هم هستند که بلاست ها در خون محیطی دیده نمی شوند لذا شمارش **WBC**، پایین گزارش می شود. به طور کلی، در بیمارانی با علائم ذکر شده، بعد از درخواست **CBC** و اسمیر خون محیطی، باید حتما اسپیراسیون **BM** انجام شود. اگر لنفوبلاست ها 25٪ سلولاریته **BM** را شامل شدند، تشخیص قطعی خواهد بود.
- وجود هایپر دیپلوئیدی ← در گروه سنی 2 تا 10 ساله به وفور یافت می شود و با پیش آگهی خوب بیماری همراه است.
- وجود **t(9;22)** یا همان کروموزوم فیلادلفیا (**Ph**) که خاص لنفوم میلو بلاستیک مزمن (**CML**) است اما می تواند در **ALL** هم دیده شود و پروگنوز را بدتر می کند. این ترانس لوکاسیون معمولا در گروه سنی بالاتری دیده می شود.

✓ **نئوپلاسم های سلول B بالغ (پریفرال)**

لنفوم لنفوسیتیک کوچک / لوسمی لنفوسیتیک مزمن (SLL/CLL)

مورفولوژی، فنوتیپ و ژنوتیپ این دو بیماری مشابه است.

◀ **سیر بالینی و شیوع:** **CLL** در افراد مسن انسیدانس بالایی دارد، و **SLL** کمتر شایع است. سیر بالینی آن بطئی و کند می باشد. بیمار تا 5-6 سال عمر می کند و معمولا به دلیلی غیر از این بیماری فوت می کند. در درصدی از افراد، **SLL/CLL** می تواند تبدیل به یک

لنفوم با سیر **aggressive** و تند (مثل لوسمی پرولنفوسیتیک) شود که در این حالت به آن سندرم **Richter** (ریختر) می گویند. طول عمر بیمار با سندرم ریختر، کم تر از یک سال خواهد بود.



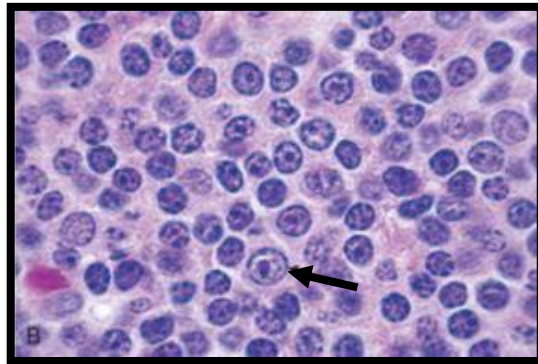
◀ **مورفولوژی:** در این اختلال، سلول ها بالغ هستند لذا اندازه آن ها به طور کلی کوچک است و شاید نسبت به لنفوسیت های معمولی اندازه بزرگ تر و هسته نامنظم تری داشته باشند. از ویژگی مهم SLL/CLL وجود سلول هایی به نام " **پرولفوسیت** " است که نابالغ ترند. هسته و نوکلئول درشت تر و کروماتین باز شده ای دارند (شکل 2-6). به دو دلیل احتمال مشاهده RBC های هسته دار، اسفرو و میکرواسفرو وجود دارد: 1- وجود سلول های نئوپلازیک در BM و رشد سریع آن ها که باعث ورود رده های نابالغ به خون محیطی می شود.

2- تولید اتوآنتی بادی علیه RBC و پلاکت ← ایجاد آنمی همولیتیک و تحریک شدید خون سازی.

نکته ①: سلول های نئوپلازیک در SLL/CLL ماهیت شکننده ای (**fragile**) دارند لذا ممکن است در هنگام تهیه لام گستره خون محیطی، گسیخته شوند که به این سلول ها اصطلاحاً، **smudge** (لکه ای) می گویند.

نکته ②: مکانیسم ترومبوسیتوپنی در ALL، رشد و تکثیر بیش از حد سلول های نئوپلازیک و در SLL/CLL تولید Ab علیه پلاکت هاست.

نکته ③: انفیلتراسیون سلول های B نئوپلازیک را می توان در کبد و فضای پورت مشاهده کرد.



شکل 2-6: مشاهده پرولفوسیت با هسته مرکزی در SLL/CLL که با فلش مشخص شده است.

◀ **ایمونوفنوتیپ:** مارکرهای B-cells از جمله CD19 و CD20 و حتی Ig های سطحی (زنجیره سبک و سنگین)، CD5 (که به طور معمول مربوط به لنفوسیت T است اما در SLL/CLL نیز دیده می شود)،

◀ **علائم بالینی و تشخیص:** بیمار معمولاً فرد مسنی است که با تظاهرات زیر مراجعه می کند:

- 1- علائم غیر اختصاصی نظیر ضعف، بی حالی، کاهش وزن و بی اشتها،
- 2- نقص ایمنی همورال به دلیل تولید آنتی بادی های (Ab) غیر طبیعی توسط سلول های نئوپلازیک ← بروز عفونت های مکرر،
- 3- ساخته شدن اتوآنتی بادی علیه RBC و پلاکت ها ← آنمی همولیتیک اتوایمیون و ترومبوسیتوپنی،
- 4- ممکن است (در 50-60٪ موارد- رابینز 2008) تظاهر اولیه به صورت لنفادنوپاتی ژنرالیزه و هپاتواسپلنومگالی باشد (در لنفوم لنفوسیتیک کوچک) در این صورت، ساختمان طبیعی گره لنفاوی به دلیل اشغال لنفوسیت ها به طور کامل از بین می رود که به آن Effacement (زدودن) می گویند.

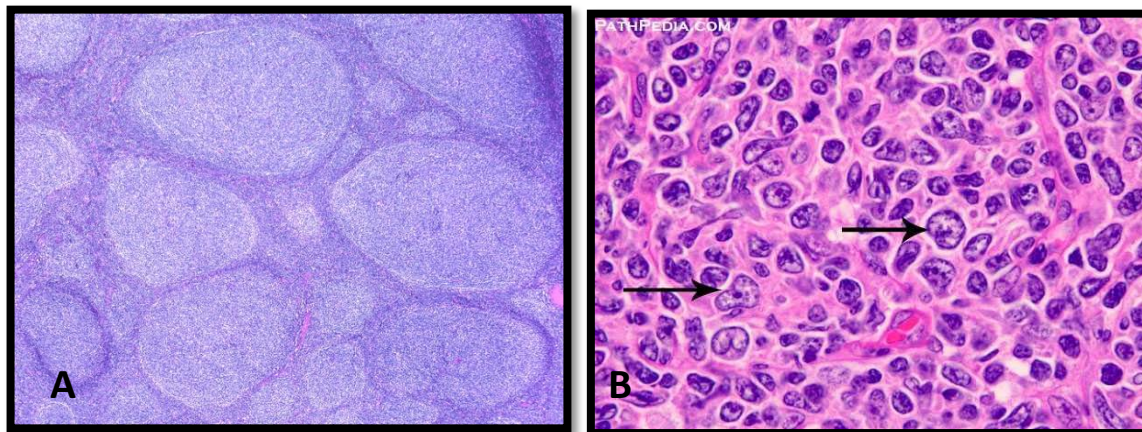
اولین اقدام در این بیماران، درخواست CBC است که درصد WBC را بالا گزارش می کند. سپس با استفاده از اسمیر خون محیطی مورفولوژی سلول ها را بررسی می کنیم. اگر در خون محیطی بیماری با علائم ذکر شده، لنفوسیتوز بیش از 4000 سلول در هر میلی متر مکعب مشاهده شود، گفته می شود بیمار مبتلا به CLL است (مشاهده کم تر از 4000 سلول به نفع SLL). در آخر نیز اسپیراسیون BM انجام می دهیم.

لنفوم فولیکولار:

◀ **سیر بالینی و شیوع:** معمولاً سیر آن بطئی است. در افراد میانسال و همچنین جوان دیده می شود و در میان indolent ها شایع است.



◀ **مورفولوژی:** منشا آن از سلول های B مراکز زایگر و طرح رشدی آن به صورت ساختمان های فولیکولار **back to back** و متراکم است (شکل 3A-6). اندازه سلول های نئوپلاسمی غالب کمی بزرگتر از لنفوسیت معمولی است و دارای هسته های نامنظم و شیار دار (cleaved) هستند (سلول های شبه سنتروسیتی - (شکل 3B-6)). گاهی اوقات همراه این سلول ها، سلول های شبه سنتروبلاست (دارای 2-3 نوکلئول با موقعیت محیطی) هم دیده می شود. شایان ذکر است در برخی از نئوپلاسم ها، جمعیت غالب، سلول های شبه سنتروبلاست می باشد.



شکل 3-6: (A) طرح رشدی ندولار در لنفوم فولیکولار (B) سلولهای شبه سنتروسیت با هسته شیاردار

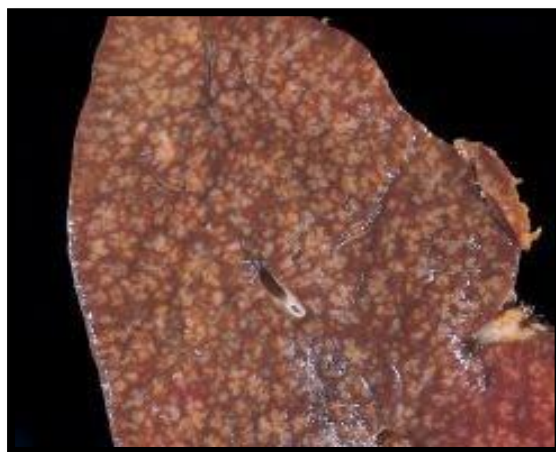
◀ **تغییرات کاربوتاییبی:** در بیش از 85-80٪ موارد لنفوم فولیکولار، t(14;18) وجود دارد. ژن BCL2 (B-cell lymphoma 2) که بر روی بازوی بلند کروموزوم 18 قرار دارد، طی ترانس لوکاسیون در کنار ژن زنجیره سنگین Ig در کروموزوم 14 قرار می گیرد. این قرار گرفتن، باعث افزایش بروز و بیان BCL2، مهار آپتوز و افزایش طول عمر سلول های نئوپلازیک می شود. لذا انتظار می رود ماکروفاژهای Tingible-body و نمای آسمان پر ستاره در لنفوم فولیکولار مشاهده نشود.

نکته: در افتراق هیپرپلازی و لنفوم فولیکولار می توان از بروز BCL2 نیز استفاده کرد که در هیپرپلازی بیان نمی شود.

◀ **ایمونوفنوتیپ:** مارکرهای B سل، افزایش بروز BCL2.

به منظور تشخیص لنفوم فولیکولار، از Ab علیه BCL2 استفاده می شود. در حالت عادی فقط نواحی منتل به رنگ قهوه ای در می آید (یعنی مثبت از نظر وجود BCL2) اما در یک لنفوم فولیکولار، همه قسمت ها به رنگ قهوه ای در می آیند. این جمله بدین معناست که در حالت نرمال نیز BCL2 بیان می شود اما بروزش در این بدخیمی افزایش می یابد.

نکته: برش ماکروسکوپی طحال در خیلی از لنفوم هایی که سیر بطئی دارند (مانند لنفوم فولیکولار، لنفوم منتل سل و...) به صورت ندولار است. در حالی که درگیری طحال، در بدخیمی های aggressive، همراه با یک mass حجیم است (شکل 4-6).



شکل 4-6: برش ماکروسکوپی طحال در لنفوم فولیکولار



◀ **علائم بالینی:** تظاهر آن معمولا به صورت لنفادنوپاتی ژنرالیزه بدون درد است. به علت سیر آهسته لنفوم های فولیکولار، BM نیز به هنگام تشخیص، مبتلاست. درگیری های اکسترا نودال (مانند درگیری دستگاه گوارش) در این بدخیمی غیر معمول است (برخلاف لنفوم های منتشر سلول B بزرگ). در حدود 40٪ موارد لنفوم فولیکولار می تواند تبدیل به یک لنفوم مهاجم شود که در واقع لنفوم منتشر سلول B بزرگ است.

لنفوم های منتشر سلول B بزرگ:

◀ **سیر بالینی و شیوع:** این نئوپلازی که سیر مهاجمی دارد؛ اختلال شایعی است به طوری که می توان گفت در میان لنفوم های B سل، شایع ترین بدخیمی است. هم در بالغین و هم در اطفال دیده می شود.

نکته (رابینز 2008): این گروه مهم ترین نوع لنفوم بزرگسالان بوده و مسئول تقریبا 50٪ لنفوم های غیر هوچکینی (NHL) می باشد.

◀ **مورفولوژی:** طرح رشدی منتشر دارد. سلول های نئوپلازیک، هسته های درشت (4-3 برابر یک لنفوسیت طبیعی) با نوکلئول های متعدد محیطی و یا مرکزی و کروماتین باز دارند (شکل 5-6). می توانند انقدر تغییر شکل پیدا کنند که با سلول های غول پیکر رید-اشترنبرگ که مشخصه لنفوم هوچکین است و نوکلئول های چشم جغدی دارد، اشتباه شوند. در این مواقع باید به سراغ ایمونوفنوتیپ، ایمونوهیستوشیمی و حتی کارهای ژنتیک رفت.

◀ **ایمونوفنوتیپ:** مارکرهای سطحی B سل ها از جمله CD10، **افزایش بروز BCL6** که جلوی تشکیل مراکز زایگر گرفته می شود. t(14;18) نیز در 20 تا 10٪ این لنفوم ها دیده شده است لذا نتیجه گرفته اند که این نئوپلازی ها در واقع همان لنفوم فولیکولری بوده اند که تبدیل به لنفوم منتشر سلول B بزرگ شده اند.

◀ **علائم بالینی:** Diffuse large B-cell lymphoma ساب تایپ های مختلفی دارد:

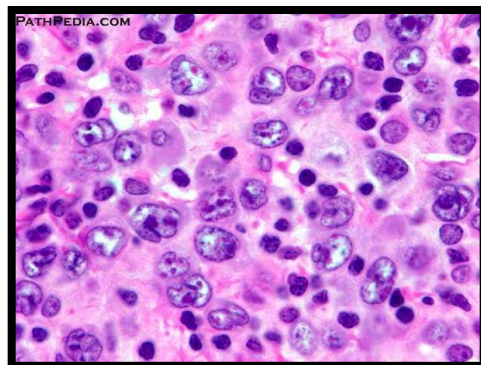
- 1- در افرادی با نقص ایمنی T-cells (گیرنده عضو پیوندی، ایدز و...) که دچار **عفونت با EBV** شده اند.
- 2- primary effusion lymphoma: تظاهر آن از ابتدا به صورت تجمع مایع (افیوزن) در فضاهای پلورال، پریکاردیال و پریتوئن است. گاهی افیوزن به دنبال بدخیمی ها از جمله لنفوما دیده می شود اما در این نوع خاص، بیمار به طور اولیه با تجمع مایع در فضاهای سوم مراجعه می کند. ویروس هرپس سارکوم کاپوزی (**HHV-8**) با این ساب تایپ همراهی دارد.
- 3- mediastinal large B-cell lymphoma: معمولا در خانم های جوان دیده می شود که با شکایت توده مدیاستن مراجعه می کنند. تمایل به درگیری احشا شکمی و CNS دارد.

لنفوم منتشر سلول B بزرگ می تواند درگیری نودال و **اکسترنودال** به صورت ایجاد یک توده بدهد. به عنوان مثال در طحال نمای یک mass حجیم با حدود مشخص را خواهیم داشت (برخلاف لنفوم فولیکولار، SLL/CLL، لنفوم منتل سل و...).

نکته ① (رابینز 2008): شایع ترین مناطق درگیری خارج گرهی، **مجرای گوارشی و مغز** است.

نکته ②: در اوروفارنکس، ناحیه ای به نام **Waldier's ring** وجود دارد که در واقع همان بافت لنفوئیدی-آدنوئیدها و تونسیل ها- است. در اغلب موارد در جریان diffuse B-cell lymphoma درگیری این ناحیه مشاهده می شود که مارکر خوبی برای افتراق لنفوم هوچکین و نان هوچکین است.

☞ این لنفوم در صورت عدم درمان، به شدت کشنده است. چون ماهیت aggressive دارد به خوبی به درمان جواب می دهد (بهبودی کامل در 60-80٪ بیماران).



شکل 5-6: لنفوم منتشر سلول B بزرگ

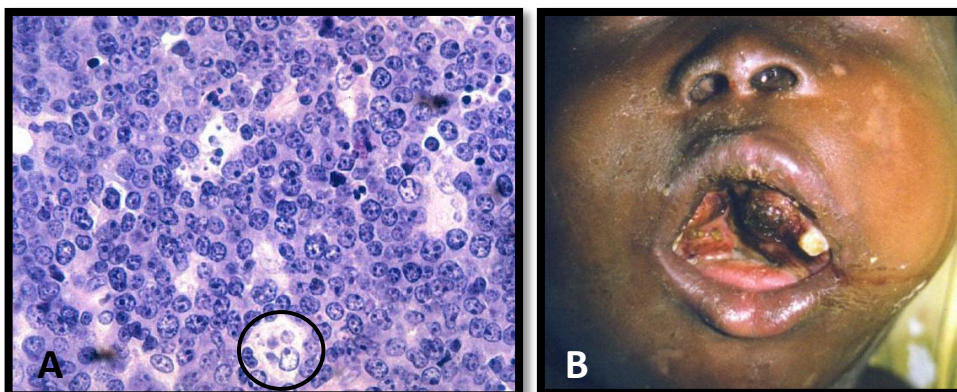
لنفوم بورکیت:

- ◀ **سیر بالینی و شیوع:** لنفوم بورکیت یک تومور با درجه بالا و از جمله نئوپلاسم های انسانی با سریع ترین رشد می باشد (رابینز 2008). اختلال شایعی است و حدود 30٪ نان هوچکین لنفوماها را در اطفال به خود اختصاص می دهد.
- ◀ **مورفولوژی:** توموری با میتوز بسیار بالاست. سلول های نئوپلازیک از لنفوسیت طبیعی بزرگ تر هستند. کروماتین باز به همراه نوکلئول های متعدد (3 تا 4 عدد) دارند. در بین سلول ها فضاهای روشنی وجود دارد که در واقع ماکروفاژهای Tingible body هستند که به علت تکثیر بالا و از بین رفتن تعدادی از این سلول های نئوپلازیک، به منطقه آمده اند تا این سلول های مرده را فاژ کنند (نمای starry sky در تمام سه فرم لنفوم بورکیت بر خلاف لنفوم فولیکولار - (شکل 6A-6)).
- ◀ **تغییرات کاربوتاییپی:** ترانس لوکاسیون های متعددی ناحیه c-myc را درگیر کرده که به طور شایع t(8;14) مطرح است (البته می تواند ترانس لوکاسیون کروموزوم 8 با 2 و یا 22 نیز باشد). نتیجه تمام این ترانس لوکاسیون ها، افزایش بروز پروتئین myc است.

📍 صرفاً جهت اطلاع!

ژن myc بر روی کروموزوم 8 قرار دارد. از نقش های آن می توان به: کنترل بیان 15٪ از کل ژن های انسانی و همچنین تنظیم ساختار کروماتین اشاره کرد. موتاسیون این ژن منجر به بیان غیر قابل کنترل بسیاری از ژن هایی می شود که در تکثیر سلول نقش دارند. علاوه بر لنفوم بورکیت، این جهش در سرطان های سرویکس، کولون، پستان، ریه و معده نیز شناسایی شده است.

- ◀ **ایمونوفنوتیپ:** مارکرهای B-cell مرکز زایگر، عدم بروز پروتئین آنتی آپوپتوتیک BCL2 و به دنبال آن میتوز های فراوان و از بین رفتن سلول ها.
- ◀ **علائم بالینی:** لنفوم بورکیت تمایل به درگیری اکسترانودال دارد (مشابه لنفوم منتشر سلول B بزرگ). بدین معنی که پزشک معمولاً این بدخیمی را با بیوپسی لنفادنوپاتی سرویکال تشخیص نمی دهد. بنابراین برخلاف نام آن، درگیری غدد لنفاوی نادر است. سه فرم اصلی در این نئوپلازی دیده می شود: ① آفریقایی: اندمیک در آفریقا، ② اسپورادیک: در هر جایی از دنیا، ③ HIV-related. این سه فرم از نظر مورفولوژی مشابه هم ولی از لحاظ کلینیکی، وایرولوژی و ژنوتیپی با هم متفاوتند.
- در فرم اندمیک، بیمار معمولاً با توده ای در ناحیه خارج از غدد لنفاوی مانند استخوان فک (مندیبول و ماگزایلا)، احشای شکمی، تخمدان ها، کلیه و غدد آدرنال مراجعه می کند (شکل 6B-6). در فرم اسپورادیک که در ایران هم مشاهده می شود؛ علائم ابدومینال و درگیری دریچه ایلتوسکال شایع تر است (توده شکمی، انواژیناسیون). درگیری می تواند در ناحیه پریتونئ نیز باشد.
- نکته:** 100٪ موارد اندمیک لنفوم بورکیت، ارتباط قوی با EBV دارند (مشابه ارتباط لنفوم منتشر سلول B بزرگ با این ویروس). در اسپورادیک: 20٪ و در فرم HIV-related: 25٪ ارتباط بین عفونت با این ویروس و ایجاد لنفوم بورکیت یافت شده است.



شکل 6-6: (A) نمای آسمان پر ستاره در لنفوم بورکیت به علت وجود ماکروفاژ های Tingible-body (B) توده ای در ناحیه فک



دیسکرازی (نئوپلاسم) های پلاسما سلی:

← **سیر بالینی و شیوع:** نسبتا شایع است و 15٪ مرگ و میر های ناشی از لنفوم ها را به خود اختصاص می دهد. در افراد میانسال به بالا دیده می شود.

← **مورفولوژی:** شاید به کار بردن کلمه دیسکرازی از نئوپلاسم بهتر باشد چرا که در یک فرم از آن، هنوز نئوپلاسم ایجاد نشده است اما پتانسیل آن وجود دارد. اساس این بدخیمی، پرولیفراسیون نئوپلازیک پلاسما سل هاست که قابلیت تولید Ab مونوکلونال دارند. به این Ab های مونو کلونال، جزء M (M=myeloma component) نیز می گویند. این Ab قابل اندازه گیری بوده و وزن مولکولی بالایی دارد (بالای 60 هزار). بنابراین نمی تواند از ادرار دفع شود و در مایع اکسترا سلولار تجمع پیدا می کند. در پلاسما سل های نرمال، تولید زنجیره سبک و سنگین در حالت تعادل است اما در این بدخیمی ممکن است، علاوه بر Ig های کامل، مقدار اضافه تری زنجیره سبک یا سنگین تولید شود. این زنجیره های سبک که تحت عنوان پروتئین بنز- جونز شناخته می شود، می توانند از طریق ادرار دفع شوند.

نکته (رابینز 2008): شایع ترین جزء M عبارتند از IgG (60٪) و بعد IgA (25-20٪). حضور IgM, IgD یا IgE نادر است.

← **علائم بالینی:** دیسکرازی های پلاسما سل 6 فرم دارد: ① مالتیپل میلوما: درگیری چند کانون ② میلوما منفرد (solitary)

③ لنفوم لنفوپلاسما سیتیک: هم لنفوسیت و هم پلاسما سل. یعنی قابلیت تمایز به سمت تولید پلاسما سل و Ig نیز وجود دارد.

④ بیماری زنجیره سنگین: تولید مقدار زیاد Ig معمولاً از نوع A و یا G از دستگاه گوارش و تنفس.

⑤ آمیلوئیدوز اولیه (immunocyte associated amyloidosis): Ig ها می توانند درست مشابه آمیلوئید، علائم آمیلوئیدوز اولیه

را ایجاد کنند. ⑥ گاما پاتی مونوکلونال با اهمیت نامشخص (Monoclonal gammopathy of undetermined significance)

این فرم، پتانسیل تبدیل شدن به یک نئوپلاسم بدخیم را دارد. اگر الکتروفورز پروتئین های سرم در 3-1٪ افراد بالای 50 سال انجام

شود، M component بدون هیچ علامت دیگری مشاهده می شود. توصیه می شود، این بیماران هر 6 ماه یکبار یا سالیانه چک شوند

چرا که 1٪ این گاما پاتی ها می تواند سالانه تبدیل به نئوپلاسمی چون مالتیپل میلوما شود.

• حال به بررسی بیش تر دو فرم مهم از دیسکرازی های پلاسما سلی می پردازیم:

مالتیپل میلوما: شایع ترین فرم در این نئوپلازی است. معمولاً در آقایان مسن مشاهده می شود. مهم ترین ویژگی این بدخیمی افزایش

تعداد پلاسما سل های نئوپلازیک در BM (از 1٪ به 30-40٪ سلولاریته آن) و **ایجاد ضایعات لیتیک** در سیستم اسکلتال است (شکل 6-7A,B).

بقا و پرولیفراسیون این پلاسما سل ها وابسته به سایتوکاین هایی مانند **IL-6** است که از فیبروبلاست ها و ماکروفاژ های BM تولید

می شود. همانطور که می دانید، در استخوان استئوکلاست ها و استئوبلاست ها وجود دارند. به منظور تخریب و ایجاد ضایعات لیتیک در

استخوان، استئوکلاست ها نیز باید فعال شوند که این فعال شدن توسط سایتوکاین های مترشحه از پلاسما سل های نئوپلازیک صورت می

گیرد. در سطح استئوکلاست ها، رسپتوری به نام **RANK (Receptor activator of nuclear factor kappa-B)** وجود دارد. افزایش

بروز لیگاند **RANK** باعث تبدیل استئوکلاست های نابالغ به بالغ می شود. پلاسما سل های نئوپلازیک هسته های خارج مرکز و کروماتین با

نمای چرخ درشکه ای دارند و گاهی دو هسته ای می شوند. در سیتوپلاسم قطرات فراوانی حاوی Ig مشاهده می شود (شکل 6-7C).

علائم بالینی مالتیپل میلوما ناشی از رشد سریع پلاسما سل های نئوپلازیک همراه با تولید مقادیر زیادی Ig است که خصوصیات فیزیکی و

شیمیایی غیر عادی دارند، از جمله: ① وزن مولکولی بالا که اصطلاحاً به آن **ها ماکروگلوبولین** گفته می شود. ② کرایوگلوبولینمی به معنای

رسوب Ig در درجه حرارت پایین که منجر به ایجاد کهیر در هوای سرد و پدیده رینود خواهد شد، ③ اتصال به فاکتور های انعقادی و پلاکت

ها ← احتمال بروز خونریزی، ④ ایجاد چسبندگی در خون و کندی جریان خون ⑤ ایمنی هومورال در این بیماران ساپرس می شود.

نکته: رسوب Ig ها که منجر به کندی جریان خون می شود، می تواند در عروق رتین و همچنین عروق مغزی نیز رخ دهد (حتی بعضاً پارگی

آن ها) لذا انتظار می رود در این موارد، بیمار مبتلا به مالتیپل میلوما با تظاهرات نورولوژیک- سرگیجه و حتی کری- و اختلال دید مراجعه

کند.

ممکن است بیمار با شکایت دردهای استخوانی مراجعه می کند و یا اینکه به دنبال یک ترومای ناچیز، شکستگی های زیادی در ستون فقرات

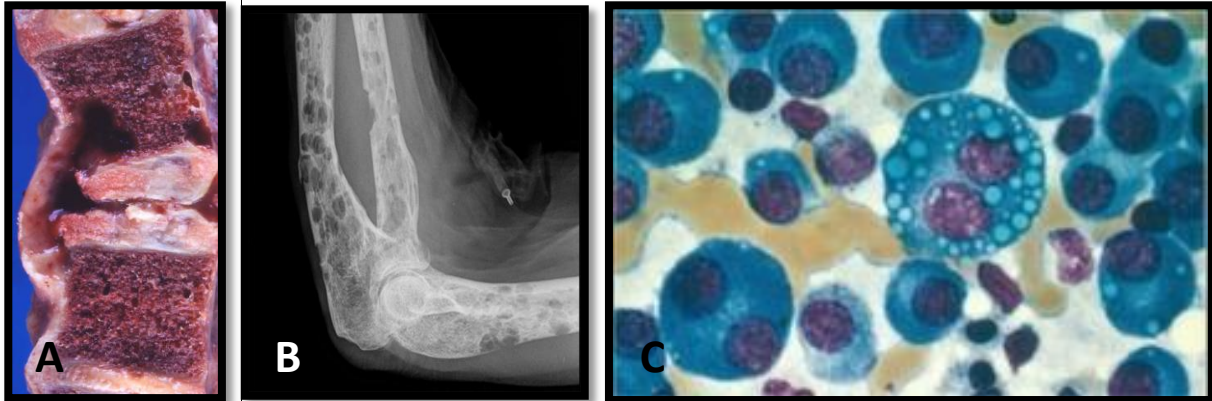
و استخوان های دیگر وی ایجاد شده باشد. در 50٪ افراد مبتلا، کلیه ها به علل مختلف که شامل موارد زیر هستند، درگیر می شود:

① پروتئین های بنز- جونز که از ادرار دفع می شوند، هم خاصیت توکسیک دارند و هم می توانند با ایجاد کست توپولار باعث

انسداد شوند.



- ② همان طور که گفته شد، یک فرم از مالتیپل میلوما، آمیلوئیدوز اولیه است که زنجیره های سبک اضافی در گلوبول ها و یا انترستیس با خصوصیات آمیلوئید رسوب می کنند.
- ③ به علت مختل شدن ایمنی هومورال، بیمار مستعد عفونت های مختلف از جمله پیلونفریت است.
- ④ **هایپیرکلسمی** به علت جذب استخوان و افزایش فعالیت استئوکلاستی که می تواند روی کلیه نیز اثر بگذارد. از طرف دیگر خود هایپیرکلسمی می تواند باعث علائمی چون گیجی، اختلالات CNS و حتی کُما شود.
- تشخیص این بیماری می تواند با رادیوگرافی از کل سیستم اسکلتال و پیدا کردن ضایعات لیتیک به اندازه های $1-4 \text{ mm}$ باشد (ضایعات گرد و با حدود sharp که اصطلاحاً **punch out** گفته می شود).
- پیش آگهی خوبی ندارد و معمولاً بیمار نمی تواند خیلی خوب تحمل کند (طول عمری در حد 3-4 سال).



شکل 6-7: (A,B) آسپیراسیون BM. قطرات متعدد حاوی Ig در سیتوپلاسم پلاسماسل ها (C) ضایعات لیتیک متعدد در جریان مالتیپل میلوما که اصطلاحاً ضایعات منگنه ای (punch out) گفته می شود.

لنفوم لنفوپلاسموسیتیک: سلول ها هم خصوصیات لنفوسیت، هم پلاسماسل و هم بینابین (هیبرید) را دارند. شبیه SLL رفتار می کند با این تفاوت که تمایز پلاسماسل هم داریم. سیر آن معمولاً indolent است. در لنفوم لنفوپلاستیک برخلاف مالتیپل میلوما درگیری استخوان به صورت ضایعات لیتیک وجود ندارد اما سلول ها می توانند در BM، غدد لنفاوی و مکان های مختلف دیده شوند. خصوصیت مهم لنفوم لنفوپلاسموسیتیک، وجود ماکروگلوبولین هایی، معمولاً از نوع IgM است که منجر به سندرم هایپروویسکوزیتی می شود (ماکروگلوبولینمی Waldenström).

لنفوم سلول جبه ای (Mantle cell):

- ◀ **سیر بالینی و شیوع:** معمولاً سیر بطئی دارد. خیلی شایع نیست و به طور معمول در افراد میانسال به بالا (دهه 50 به بعد) دیده می شود. شیوع آن در مردان کمی بیش تر است. این لنفوم را معمولاً بر اساس خصوصیات ژنتیکش تشخیص می دهند.
 - ◀ **مورفولوژی:** سلول های نئوپلازیک کوچک (مشابه SLL) اطراف بقایای مراکز زایگر، طرح رشدی مشابه سلول های منتل را دارند. برخی از سلول ها می توانند شیاردار باشند (cleaved). پرولنفوسیت های موجود در CLL/SLL در اینجا وجود ندارند اما این لنفوم نیز می تواند وارد فاز بلاستیک و aggressive شود.
 - ◀ **ایمونوفنوتیپ:** بروز CD5 (مشابه CLL/SLL)، سطح بالای **سیکلین D1** که از آن به عنوان مارکری برای تشخیص لنفوم منتل سل استفاده می شود. طی t(11;14) ژن سیکلین D1 که روی کروموزوم 11 وجود دارد، در کنار ژن زنجیره سنگین Ig قرار می گیرد. در نتیجه سطح بالایی از آن بیان شده که باعث تشدید و تحریک ورود سلول از فاز G1 به فاز S خواهد شد.
- نکته:** ویژگی خاصی که در این نان- هوچکین لنفوما دیده می شود این است که در داخل روده بزرگ، ضایعات متعدد پولیپ مانند ایجاد می شود که به آن *Lymphomatoid polyposis* می گویند.



لنفوم ناحیه مارژینال (MALToma)

اولین بار در جایی غیر از غدد لنفاوی- در اپی تلیوم GI و غدد بزاقی- مشاهده شد. بنابراین تظاهر آن بیش تر خارج گرهی است. سه ویژگی مهم این بدخیمی که ارتباط واضحی با MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) دارد، عبارتند از:

- 1 در بافت هایی دیده می شود که تحریکات مزمن التهابی در آن رخ می دهد،
- 2 تا مدت های طولانی می توانند در این نواحی بدون انتشار باقی بمانند (به این معنی که سیستمیک شدنش، دیررس است.)،
- 3 برخی اوقات، درمان بیماری اولیه می تواند باعث پرفت MALToma شود. به عنوان مثال درمان آنتی بیوتیکی H. pylori.

لوسمی سلول موئی (Hairy cell leukemia):

◀ سیر بالینی و شیوع: بیماری شایع نیست. در افراد مسن (متوسط سن 55 سال) و در مردان شایع تر است (حدوداً 5 برابر در برخی آمارها).

◀ ایمونوفنوتیپ: مارکرهای B سلی و CD103، CD11c که دو مورد آخر اختصاصی برای hairy cell leukemia است.

چند ویژگی مهم دارد: (1) بیمار با اسپلنومگالی از نوع huge مراجعه می کند.

(2) در بررسی خون محیطی، B سلول هایی با زواید مو مانند یافت می شود که در میکروسکوپ فاز کنتراست، واضح تر دیده می شود.

نکته مهم: درگیری اولیه در BM است (لوسمی). این سلول ها در BM به صورت کاملاً فشرده قرار گرفته اند؛ از طرفی رشد بافت فیبروی زمینه ای به گونه ایست که اجازه نمی دهد هنگام اسپیراسیون، پارتیکل BM خارج شود. لذا اصطلاح **dry tap** را برای آن به کار می برند یعنی چیزی توسط سوزن بیرون آورده نشد. در این حالات باید بیوپسی کرد که قسمتی از بافت مغز استخوان، cut می شود.

✓ نئوپلاسم های T سل پریفرال:**: Mycosis fungoides and Sézary syndrome**

◀ سیر بالینی و شیوع: در افراد مسن دیده می شود (دهه 6 به بالا). مبنای آن، سلول های CD4⁺ هستند که در زیر پوست، لنفوم ایجاد می کنند.

◀ مورفولوژی و علائم بالینی: ممبران هسته ای در T سل های نئوپلازیک، چین و شکن هایی مشابه آنچه که در مغز است، دارند (cerebriform). همین سلولها با همین خصوصیت در خون محیطی نیز یافت می شوند که به آن سلول سزاری می گویند. در این حالت باعث اریترودرمی ژنرالیزه می شوند (سندرم سزاری). پس سندرم سزاری فرمی کلینیکی mycosis fungoides است که 3 فاز دارد:

(1) patch stage (pre-mycotic): patch ناحیه وسیعی در سطح پوست که با تغییر رنگ از بافت اطراف جدا می شود و دیامتر آن حتماً بیش از 1^{cm} است. در این مرحله بیمار با این ضایعات اریتماتو قسمت های مختلف اندام، تنه و پشت مراجعه می کند.

(2) plaque stage: زمانی که ضایعه کمی برجسته شود که به آن پلاک می گویند. معمولاً پوسته دهنده است.

(3) nodular (tumor) stage

: Adult T-cell leukemia/ lymphoma

◀ سیر بالینی و شیوع: سیر آن بسیار کشنده است. در برخی نواحی از ژاپن و کارائیب به صورت اندمیک و فرم اسپورادیک آن در خیلی از جاها از جمله مشهد دیده شده است. در افراد بالغ شایع تر است.

◀ ایمونوفنوتیپ: مارکرهای T-cell. هسته ها شبیه گل شبدرد و چند لوبه است.

◀ علائم بالینی: ضایعات پوستی، هیپاتواسپلنومگالی، دردهای استخوانی، هایپرکلسمی و ضایعات عصبی مثل پاراپارزی اسپاستیک. چون هم به صورت لوسمی و هم به صورت لنفوم بروز پیدا می کند لذا شانس مشاهده این سلول های بدخیم در خون محیطی وجود دارد.

نکته مهم: رترو ویروس **HTLV-1** در بروز این فرم از لنفوم خیلی مهم است.



سالم و شاد باشین... همیشه.

نگارش و تایپ: فرزانه اکبری

