

لنفوم ها به دو گروه اصلی (هوچکین و غیرهوچکین) تقسیم میشوند. این جلسه به بررسی لنفوم های هوچکین میپردازیم.

Hodgkin's lymphoma

اولین تعریف راجع به این بیماری توسط آقای توماس هوچکین (پاتولوژیست انگلیسی) در سال 1832 ارائه شد ولی امروزه این تعریف تغییرات زیادی از نظر **terminology** و اطلاعات بیماری پیدا کرده است. این لنفوم از نظر پاتولوژی و مورفولوژی یک ویژگی خاص دارد که وجود سلول هایی به نام رید-اشتنبک (**reed-sternberg**) است. این سلول ها معمولا اندازه درشت دارند که بین 15 - 40 میکرومتر میتواند متفاوت باشد. سلول **R.S** معمولا دو هسته ایست، که هسته ها تقریبا وضعیت قرینه و آینه ای دارند به همراه نوکلئول درشت و قرمز رنگ به نام "چشم جغد" که در یک زمینه از سلول های آماسی مثل لنفوسیت ها و ائوزینوفیل ها دیده میشوند. سلول **R.S** میتواند یک هسته ای ولی دو لوبه باشد.

فرم مونوکلنار = سلول هوچکین: سلول **R.S** یک هسته ای + نوکلئول برجسته قرمز رنگ + زمینه ای از سلول های آماسی
R.S: زمانی معتقد بودند که **Tcell** هستند ولی در نهایت منبع **Bcell** برای آنها ثابت شد که این **Bcell** ها دچار یکسری تغییرات شده اند.

✓ چرا باید لنفوم هوچکین را از غیر هوچکین افتراق دهیم؟

در هوچکین معمولا ابتلا در یک گانگلیون لنفاوی و یا زنجیره هایی از غدد لنفاویست که در یک ناحیه قرار گرفته اند و این درگیری به طور مجاورتی و قدم به قدم گسترش پیدا میکند و غدد لنفاوی که از لحاظ آناتومیکی مجاورند را درگیر میکند بنابراین سیر بیماری قابل پیش بینی است و تعیین **staging** در هوچکین خیلی با اهمیت است.

علائم هوچکین

معمولا در افراد بالغ و نوجوان و حتی در بچه ها هم دیده میشود ولی به طور " کلاسیک " بیمار هوچکین فرد جوانی است که سابقه " تب و تعریق شبانه " دارد و به همراه این دو علامت مهم میتواند دیگر علائم سیستمیک مثل کاهش وزن و خستگی را هم نشان دهد.

نکته: در هوچکین 2 جزء داریم

جزء نئوپلازی ← سلول های **R.S**

جزء غیر نئوپلازی ← سلول های آماسی (میتواند لنفوسیت باشد)

با تغییر میزان این دو جزء اشکال متفاوت از هوچکین ایجاد میشود.

تقسیم بندی هوچکین

بر اساس سه ویژگی انجام میشود

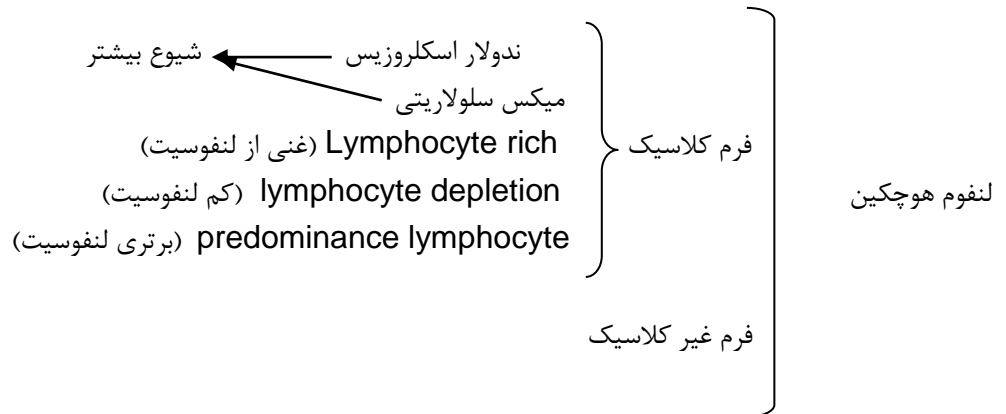
مورفولوژی و ریخت شناسی

ایمونوفنوتایپ

فراوانی سلول های **R.S**

از نظر ایمونوفنوتایپ به 5 گروه تقسیم میشوند که 4 تای آنها فرم کلاسیک اند (با ویژگی های ریخت شناسی مشخص و مشترک) و یک فرم غیر کلاسیک است.





فرم برتری لنفوسیت نباید با فرم غنی از لنفوسیت اشتباه شود چون سلول های نئوپلازی در این دو نوع از نظر " خصوصیات ایمونوفنوتایپی " با هم متفاوتند.

❖ ندولار اسکروزیس

نسبتا شایع و در برخی آمارها شایع ترین فرم هوچکین است. معمولا در هر دو جنس یکسان ولی طبق برخی آمارها در خانم ها بیشتر است. بیشتر غدد لنفاوی سرویکال و ناحیه مدیاستینال را درگیر میکند. بیمار ندولار اسکروزیس زن یا مرد جوانی است که با آدنوپاتی سرویکال و به خصوص توده ی مدیاستینال مراجعه میکند و علائم سیستمیک مثل تب و تعریق را هم دارد.

اسکلروز ← فیبروز ← نمای ندول ندول و توده های متعدد
نمای میکروسکوپی: باند فیبرو و الیاف کلاژن بافت لنفاوی را به ندول ها با حدود مشخص تقسیم میکند که ویژگی سلول های ندول وجود سلول لاکونار (lacuner) است. {لاکونا: حفره و فضای خالی}
در واقع در نمونه های بافتی این سلول ها که با فرمالین فیکس میشوند سیتوپلاسم اغلب اطراف هسته جمع میشود و فقط هسته در یک فضای خالی در زیر میکروسکوپ دیده میشود که نمای سلول لاکونار است. در اصل علت ایجاد این فضای خالی آرتیفکت هایی است که به هنگام تهیه بافت و برش اتفاق می افتد.
▪ نکته: سلول های لاکونار فرمی از اشکال سلولهای R.S اند، که خاص ندولار اسکروزیس میباشد. این سلول ها دارای هسته های بزرگ متعدد یا چند لوبه هستند که روی هم خوابیده اند به همراه هستک و سیتوپلاسم فراوان. این سلول ها میتوانند تک یا دو هسته ای باشند -

سلول های R.S و لاکونار دو مارکر خاص ایمونوفنوتایپی دارند که این دو مارکر برای تشخیص خود لنفوم هوچکین هم استفاده میشود (CD30 و CD15). این سلول ها CD15+ و CD30+ اند ولی Ag های Bcell و Tcell و CD45 و Ag شایع لکوسیت ها را بروز نمیدهند و در واقع این Ag ها روی لنفوسیت های زمینه ای رفته و رنگ میگیرند.

معمول ← میکس سلولاریتی	} وجود سلول "R.S کلاسیک" در
نامعمول ← ندولار اسکروزیس	
نادر ← برتری لنفوسیت	

است.

افتراق مونونوکلئوز و لنفوم هوچکین:

در مونونوکلئوز سلول ها لنفوسیت T اند که خیلی درشت و چند هسته ای اند و شکل های غیر معمول پیدا میکنند و در غدد لنفاوی هم میتوانند دیده شوند و اگر بیوپسی انجام دهیم در صورتی که فقط به شکل سلول توجه شود



هوچکین اشتباه شود. بنابراین برای جلوگیری از این اشتباه باید از مارکرهای CD15 و CD30 که در هوچکین + اند استفاده کنیم.

❖ **Mixed cellularity:** در افراد مسن (>50 سال) و جنس مذکر شایع تر است ولی میتواند در جوانان هم دیده شود. وقتی میگوییم "mixed" که سلول های R.S و آماسی در یک حد و به مقدار فراوان وجود داشته باشند، در این فرم زمینه "هتروژن" دیده میشود بدین معنا که سلولاریتی کاملاً متفاوت و مختلف از سلول های آماسی وجود دارد و این ها میتوانند انواع سلول های التهابی مثل Tcell و Bcell و بیشتر ائوزینوفیل و لنفوسیت و نوتروفیل باشد.

این فرم با EBV همراهی دارد و تا 70٪ موارد ژنوم این ویروس در میکس سلولاریتی یافت میشود.

➤ رابینز: این زیرگروه در مقایسه با زیرگروه اسکروز ندولار تمایل بیشتری به انتشار داشته و با تظاهرات سیستمیک همراه است.

❖ **Lymphocyte rich:** لنفوسیت ها خیلی ↑ و سلول های R.S ↓ اند.

❖ **Lymphocyte depletion:** تعداد لنفوسیت ها ↓ و R.S ↑ است. بدترین پیش آگهی را در اشکال HL دارد. مربوط به افراد مسن است و از آنجا که سیر بیماری بد است فرد در stage بالا مراجعه میکند. در افراد HIV+ دیده میشود. میتواند با EBV همراهی داشته باشد.

❖ Predominance lymphocyte

درصد آن بالا نیست (5٪). پیش آگهی عالی دارد. غدد لنفاوی در ناحیه کشاله ران، آگزیلارو سرویکال را میتواند درگیر کند ولی معمولاً به صورت یک ناحیه ی منفرد تا مدت ها باقی میماند.

در افراد جوان معمولاً دیده میشود ولی در بچه ها هم میتواند باشد. در این فرم سلول خاصی داریم به نام L&H واریانت (لنفوسیتیک و هیستوسیتیک واریانت) که دارای هسته مولتی لوبه و متورم مشابه "popcorn" است. این سلول که واریانتی از سلول R.S است بر خلاف آنها مارکرهای CD15 و CD30 را بروز نمیدهد ولی مارکر CD20 (شاخص لنفوسیت B) را نشان میدهد.

➤ رابینز: انواع L&H درون ندول های بزرگ حاوی سلول های B کوچک در حال استراحت به همراه تعداد متغیری از ماکروفاژها قرار دارند. سایر سلول های آماسی مانند ائوزینوفیل و نوتروفیل و پلاسماسل به تعداد کم هستند یا اصلاً وجود ندارند و "R.S کلاسیک" در اینجا بسیار نادر است.

یاد آوری: لنفوم هوچکین یک نئوپلاسم برخاسته از سلول های B مرکز زایا است.

• پاتوژنز هوچکین

بررسی های انجام شده نشان داده اند که سلول های R.S در فرم کلاسیک در صورتی که EBV + یا - باشد سطح بالای از NFkB (نوکلئار فاکتور kB) را که یک فاکتور نسخه برداری است، دارند. این فاکتور در حالت معمول پرولیفراسیون سلول ها را تحریک میکند و مانع از آپوپتوز و سیگنال های پرو آپوپتوتیک برای B سل ها میشود و آنها را پایدار نگه میدارد. و سطح بالای این فاکتور در این سلول ها خودش عاملی برای این نئوپلاسم و تکثیر است.

✓ سوال سلول های التهابی در لنفوم هوچکین از کجا می آیند؟

سلول های R.S یک سری سایتوکاین هایی مانند IL5 و IL13 و فاکتورهای رشد فیبروبلاستی را ترشح میکنند. به دنبال این ترشحات سلول های التهابی وارد زمینه میشوند و از طرفی خود سلول های التهابی هم فاکتورهایی ترشح میکنند که باعث میشود سلول R.S را در محل



خود نگه دارد و پایدار کند و باعث تحریک و پرولیفراسیون آن میشوند. در واقع مانند سیستمی است که در حال تبادل فاکتور رشد و بقا روی هم هستند. در یک طرف سلول R.S و در طرف دیگر سلول های التهابی مثل ائوزینوفیل و پلاسماسل و لنفوسیت های T، فیبروبلاست ها و حتی سلول های دندریتیک قرار دارند.

به عنوان مثال: IL5 توسط R.S ترشح میشود ← فراخوانی ائوزینوفیل ها ← ترشح لیگاند CD30 ← این لیگاند روی رسپتور CD30 اند و باعث تحریک رشد و بقای سلول RS میشود.

نکته: در گذشته به دلیل اینکه HL خیلی اوقات قابل درمان بوده است به آن Hodgkin's disease می گفتند ولی امروزه تاکید میشود که Hodgkin's lymphoma بیان شود.

4 تفاوت کلی بین لنفوم هوچکین و غیر هوچکین

1. در هوچکین اغلب گروهی از غدد یک ناحیه منفرد درگیر هستند (مثلا فقط ناحیه سرویکال) ولی در غیر هوچکین بیمار با آدنوپاتی در نواحی مختلف مراجعه میکند.
2. در هوچکین انتشار به صورت مجاورتی و مرحله به مرحله اتفاق می افتد (ابتدا غدد لنفاوی بعد طحال بعد کبد بعد مغز استخوان) ولی در غیر هوچکین این قانون وجود ندارد و در نوع large B cell لنفوم درگیری اکسترا ندولار خیلی شایع است.
3. درگیری غدد لنفاوی مزانتر و حلقه ی والدیر که در غدد لنفاوی اوروفارنکس (لوزه ها و آدنوئیدها) هست در NHL شایع است ولی در HL غیر معمول است.
4. در HL درگیری اکسترا نودال خیلی نادر است (مثلا خیلی خیلی نادر است که فردی با لنفوم هوچکین روده مراجعه کند) ولی در NHL درگیری اکسترا نودال داریم مثل درگیری ناحیه ایلئو سکال در بورکیت لنفوما.

Approach هوچکین

از آنجا که انتشار HL به صورت مرحله به مرحله است تعیین staging بیمار اهمیت میابد به این ترتیب:

- 1) در قدم اول بیمار باید کامل معاینه فیزیکی شود
- 2) تصویر برداری در سه قسمت شکم، لگن و سینه انجام شود
- 3) بیوپسی مغز استخوان (BM) که معمولا دو طرفه انجام میشود

Staging هوچکین (طبقه بندی Ann Arbor)

Stage 1 فقط یک ناحیه یا یک گانگلیون لنفاوی و یا فقط یک عضو یا بافت خارج لنفاوی منفرد درگیر است.

Stage 2 2 ناحیه یا چند ناحیه لنفاوی درگیر ولی در یک طرف دیافراگم باشد.

➤ رابینز: همراه با درگیری محدود اعضا یا بافت های خارج لنفاوی مجاور

Stage 3 2 ناحیه یا چند ناحیه لنفاوی درگیر ولی در 2 طرف دیافراگم باشد.

➤ رابینز: که ممکن است به همراه درگیری طحال یا درگیری عضو یا ناحیه خارج لنفاوی مجاور به صورت خود محدود و یا هر دو باشد.

Stage 4 درگیری در تمام قسمت ها منتشر میشود و کانون های متعددی در یک یا چند عضو و یا بافت خارج لنفاوی

بدون درگیری لنفاوی) مثل مغز استخوان و اکسترا لنفاتیک هم درگیر میشود و بیمار همزمان با درگیری کبد و طحال مراجعه میکند.



➤ رابینز: بیماران جوان تر با زیرگروه های مطلوب تر اغلب در مراحل بالینی 1 و 2 بوده و معمولاً تظاهر سیستمیک ندارند و مبتلایان با بیماری پیشرفته 3 و 4 با احتمال بیشتری عوارض سیستمیک مثل تب، کاهش وزن، خارش و کم خونی خواهند داشت.

✓ سوال: بیمار مبتلا به HL تحت رادیوتراپی و شیمی درمانی قرار گرفت ولی بعد از مدتی با بدخیمی دیگری مراجعه کرد چرا؟

پروتکل های رادیوتراپی ریسک کانسره های دیگر مثل ملانوم و ریه را در بیماران HL افزایش میدهند ولی در کل در مقایسه با NHL خیلی بهتر به درمان جواب میدهند و حتی برخی ساب تایپ های هوچکین کامل به درمان جواب میدهند. این نتایج باعث شد تلاش در جهت تولید رژیم های درمانی جدید انجام شود تا استفاده از پرتو درمانی به حداقل برسد.

▪ نئوپلاسم های رده میلوئید

نئوپلاسم هایی با منشا سلول های هماتوپوئیتیک (سلول های بنیادی خون ساز) هستند که درگیری در myeloid stem است. در مسیر میلوئید تولید اریتروئید و پلاکت ها WBC ها را با هم داریم. بنابراین در این نئوپلاسم ها تمام این سه رده درگیر میشوند.

لوسمی میلوبلاستیک حاد که خیلی شبیه ALL است

اختلالات میلوپرولیفراتیو مزمن

سندرم های میلو دیسپلاستیک "MDS"

3 گروه اصلی در این نئوپلاسم ها وجود دارند:

❖ لوسمی میلوبلاستیک حاد AML

بیماری با سیر حاد و پرسرو صدا و سلول های کاملاً نابالغ است. در این بیماری block در مراحل اولیه ی تمایز رده ی میلوئید ایجاد میشود و اشکال تمایز نیافته (بلاست) در مغز استخوان افزایش میابد و جایگزین اجزاء طبیعی آن میشوند و معمولاً در گردش خون محیطی هم وارد میشوند. نتایج رشد بلاست ها در BM، آنمی و ترومبوسایتوپنی و نوتروپنی است. معمولاً در افراد میانسال (<50) و بالغین دیده میشود و در اطفال کمتر است مگر برخی فرم های آن که در اطفال شایع تر است. علائم به خاطر جایگزینی BM با بلاست های لوسمیک رخ میدهد. خستگی و رنگ پریدگی و خون ریزی غیر طبیعی و عفونت در بیمارانی که به تازگی تشخیص داده شده اند و بعد از چند هفته از آغاز علائم مراجعه کرده اند دیده میشود و اسپلنومگالی و لنفادنوپاتی در مقایسه با ALL کمتر بوده و به ندرت AML خود را به صورت یک توده مجزا نشان میدهد.

طبقه بندی:

AML تقسیم بندی های متنوعی دارد. تقسیم بندی WHO امروزه متداول تر است که این تقسیم بندی در جایی کاربرد دارد که بتوان بررسی های کاربوتاییبی و سایتوژنیک انجام داد.

طبقه بندی WHO بر اساس رده ی سلولی و بلوغ و ژنتیک سلول ها، AML را به 4 گروه تقسیم میکند:

(1) AML هایی که همراهی با یکسری اختلالات ژنتیکی دارند که پروگنوز بیماری را پیش بینی کرده و به درمان کمک میکند. مثل:

t(8:21) و inversion 16 و t(15:17) {translocation}

(2)

AML هایی با دیسپلازی که بسیاری از آنها از سندرم میلودیسپلاستیک ناشی میشوند و

آگهی بدی دارند.



▪ نکته: MDS و اختلالات میلو پرولیفراتیو مزمن میوانند به AML تبدیل شوند.

3) AML هایی که به دلیل درمان قبلی ایجاد میشوند. مثلاً به هر دلیلی مریض داروهای سایتوتوکسیک و شیمی درمانی دریافت کند.

نکته: AML های وابسته به درمان بدترین پیش آگهی را دارند.

4) AML هایی که در سه گروه قبلی نباشند در این دسته قرار میگیرند و بر اساس خط قالب تمایزی که تومور بروز دهد به دسته های فرعی تقسیم میشوند.

تقسیم بندی ایده آل AML بر اساس 4 ویژگی انجام میشود:

مورفولوژی

ALL: PAS+

AML: PAS- & MPO+

هیستوشیمی: همان رنگ آمیزی MPO (میلو پراکسیداز) و PAS است که در

ایمونوفنوتاایپ: بروز شاخص های ایمونولوژیک مثل CD13,14,15 در AML

➤ رابینز: CD33 بر روی سلول های بنیادی چند ظرفیتی بروز میکند ولی بر روی سلول های پیش ساز میلوئید هم حفظ میشود. این شاخص ها در افتراق AML از ALL و شناسایی AML هایی با حداقل تمایز کاربرد دارد.

مطالعات کاربوتاییپی: امروزه اهمیت خیلی زیادی پیدا کرده است.

AML هایی که در افراد جوان ایجاد میشود همراه با $t(8:21)$, $t(15:17)$, $inv16$ است که پیش آگهی بهتری دارند و AML هایی که به دنبال MDS ایجاد میشود همراه با مونوزومی کروموزوم 5 یا 7 است که پیش آگهی بدتری دارند و AML هایی که به دنبال دارو یا درمان خاص ایجاد میشوند چون تماس با موادی دارند که باعث آسیب DNA میشود از نظر درمان و پیش آگهی خیلی ضعیفند.

✓ سوال: چرا در AML، $t(15:17)$ مهم است؟

چون نتیجه ی این t ایجاد ژن و پروتیین ترکیبی است که یک بخش آن ژن رتینوئیک اسید رسپتور آلفا (RARA) روی کروموزوم 17 است که در کنار ژن PML روی کروموزوم 15 قرار میگیرد. ژن الحاقی پروتیین الحاقی PML/RARA را ایجاد میکند که باعث بلاک در تمایز میلوئید در مرحله پرو میلوئیت میشود و این عمل را از طریق مهار عملکرد نرمال گیرنده های اسید رتینوئیک آلفای طبیعی انجام میدهد. حال اگر ما از دارویی استفاده کنیم که جلوی این مهار را بگیرد مثلاً از دوزهای فارماکولوژیک داروی "ATRA" (All-trans retinoic acid) آنالوگ ویتامین A استفاده کنیم. سلول های پرو میلوئیتی که تجمع پیدا کرده بودند با این دارو سریعاً به سمت نوتروفیل تکامل میابند و چون عمر نوتروفیل ها 6 ساعت است بنابراین زود از بین میروند و به طور ناگهانی شمارش WBC بیمار پایین میفتد و علائم بهبود پیدا میکند.

نکته: AML ها بدون جابه جایی RARA به ATRA پاسخ نمیدهد.

تقسیم بندی (French-American-British) FAB: این تقسیم بندی عملی و پرکتیکال است و اتفاق نظر

میباشد. از قدیم وجود داشته و امروزه هم کاربرد دارد.



بر این اساس AML از Mo تا M7 به 8 گروه تقسیم میشود. ملاک های این تقسیم بندی:

1. میزان تمایز سلول بلاست در جهت میلوئید
2. رده های بلاست به کدام سمت میروند. مثلا در M4 که میلومونوسیتیک است یعنی تمایز به سمت مونوسیت هم وجود دارد.

_ در این تقسیم بندی از Mo تا M2 بر اساس میزان تمایز و از M3-M7 بر اساس میزان رده ی بلاست های لوکمیک است.

M0: آنتی ژن های MPO معمولا در این ها منفی است و تشخیص این که اینها میلوبلاست هستند با فلوسایتومتری انجام میشود یعنی مارکرهای رده ی میلوئید مثل CD13, 14, 15 مثبت میشوند.

M1: تمایز وجود ندارد ولی درصد زیادی از بلاست ها immature اند، وقتی سلول ها بالغ تر میشوند گرانول های آزروفیل در داخل سلول ها دیده میشود که "مشخصه تمایز میلوئید" است. در این مرحله میلوبلاست های MPO+ بیشتر از 3٪ است.

M2: تمام مراحل تمایز میلوئید تا گرانولوسیت به طور واضح دیده میشود، در اینجا t(8:21) را میبینیم.

M3: "لوسمی پرومیلوسیتیک"

مقدار پرومیلوسیت ها در این مرحله خیلی بالاست و در افراد جوان تر هم میتواند دیده شود، احتمال DIC در اینجا زیاد است. این نوع همراهی با t(15:17) دارد که خاص "لوسمی پرومیلوسیتیک حاد" است. وجود این translocation برای تشخیص و درمان لازم است.

M4: "لوسمی میلومونوسیتیک"

در بیمار هر دو تمایز میلوئید و مونوسیت با هم دیده میشود. گروهی از آنها inv16 را دارند که پیش آگهی را بهتر میکند. میتوانند با ائوزینوفیلی همراه باشند.

M5: "لوسمی مونوسیتیک"

به دو نوع A و B تقسیم میشود. فقط لوسمی مونوسیتیک است. در اینجا چون تمایز به سمت مونوسیت دارند و مونوسیت ها هم تمایل به انفیلتره شدن به داخل بافت دارند، بیمار با علائمی مثل تورم لثه (نمایی مانند هایپرتروفی هسته ایجاد میکند) و ارگانومگالی و آدنوپاتی مراجعه میکند.

در نوع M5B: وقتی تمایز بیشتر به سمت مونوسیت ها میرود به بلاست ها مونوبلاست میگوییم که هسته چند لوبه، چین خورده و روی هم خوابیده دارد و شبیه مونوسیت است، به همین دلیل لنفوم مونوسیتیک گویند. در خون محیطی هم مونوبلاست و پرو مونوسیت را داریم.

M6: "اریترو لوکمیا"

تمایز به سمت اریتروئید دارد. در سنین بالا دیده میشود. شیوع زیادی ندارد.

M7: تمایز در مسیر مگا کاریوسیت هاست. نکته ی مهم همراهی این فرم با "فیبروز مغز استخوان و سندرم داون"



بنابراین در بچه هایی با سندرم داون ریسک M7 بالاتر است.

- نکته: فیبروز مغز استخوان در لوسمی سلول مویی از انواع NHL هم وجود داشت و در آنجا باید BM آسپیراسیون انجام میدادیم.
- رابینز: تورم لته در M5 و M4 وجود دارد که سلول های نئوپلازی وارد لته شده باعث خو نریزی میشوند.

تشخیص AML:

برای تشخیص باید حداقل 20٪ سلول های مغز استخوان میلو بلاست باشد. بنابراین برای تشخیص ، آسپیراسیون مغز استخوان در کنار خون محیطی لازم است. این میلو بلاست ها از نظر شکل و مورفولوژی خیلی شبیه لنفوبلاست ها اند.

بلاست: سلولی که هسته درشت و سیتوپلاسم کمی دارد ، میتواند نوکلئول دار باشد.

میلو بلاست: پیش ساز گرانولوسیت هاست. هسته درشت و کروماتین هسته ای نسبتا باز و ظریفی دارد، میتواند 3 تا 5 عدد نوکلئول داشته باشد و سیتوپلاسمش گرانول های آزرروفیل قرمز رنگ دیده میشود. در واقع این گرانول ها به شکل ساختمان های خاص میله ای شکل مجزای قرمز رنگ یا سوزنی شکل به نام Auer rods نمایان میشود که در M3 به مقدار زیاد در سیتوپلاسم دیده میشود و اصطلاحا گفته میشود multiple auer rods دارند. در سایر زیر گروه های AML مونوبلاست و اریترو بلاست و مگا کار یو بلاست غلبه دارد.

سندرم های میلودیسلستیک "MDS":

واژه ی دیسپلازی در هر جایی به کار رود به معنی بد تکثیر پیدا کردن است. در این سندرم رده ی میلوئید تمایز و تکثیر داردولی به صورت دیسپلاستیک و دیس ارگانیزه. در اینجا سلول stem دچار مشکل است و این سلول های تولید شده قبل از آنکه به محیط برسند از بین میروند و ایجاد "پان سایتوپنی" میکنند. به عبارتی میلوپوئز به صورت غیر موثر انجام میشود که باعث پان سایتوپنی در خون محیطی میشود و در بیوپسی BM رده های دیسپلاستیک دیده میشود، که ظرفیت تمایز به گویچه های قرمز و گرانولوسیت و پلاکت را به صورت غیر موثر و مختل حفظ میکند.

بنابراین مغز استخوان معمولا پر سلول بوده و یا تعداد سلول های آن طبیعی است.

- نکته : فردی که MDS دارد چون از نظر ژنتیکی وضعیت unstable دارد میتواند دچار موتاسیون هایی شده و در نهایت به AML تبدیل شود.

بیشتر موارد نهان زاد و اولیه بوده که در افراد بالای 50 سال دیده میشود (ولی MDS در افراد جوان هم میتواند باشد)

این سندرم دو فرم دارد

Therapyrelated : تعدادی از MDS ها به دنبال رادیوتراپی یا داروهای ژنوتوکسیک رخ

میدهند که پیش آگهی بدتری دارند.



یافته های میکروسکوپی:

1- در رده ی اریترئوئید: الف: پیش سازهای مگالوبلاستوئید میبینیم. (در کم خونی مگالوبلاستیک هم دیده میشوند) که سلول هایی درشتند و در واقع سلول های نارس اریترئوئیدی اند که چند هسته ای میباشند و هسته ها از نظر ارتباطات هسته ای غیر عادی اند. ب: سلول های به نام "رینگ سیدروبلاست" میبینیم. سیدروبلاست ها همان اریتروبلاست های هستند که آهن در داخل میتوکندری هایشان دارند که قابل رنگ آمیزی است. حال اگر این میتوکندری به صورت حلقه در اطراف هسته قرار بگیرند در رنگ آمیزی آهن نمایی ایجاد میشود که رینگ سیدروبلاست نامیده میشود.

2- در رده ی گرانولوسیت: هم از نظر گرانول ها و هم از نظر هسته ها غیر طبیعی هستند.

3- در رده ی مگاکاریوسیت: الف: گاهی کوچک میشوند ← میکرومگاکاریوسیت

ب: یک هسته ای میشوند.

ج: در حالت معمول هسته ی چند لوبه دارند که اگر لوب ها از هم جدا شوند غیر عادی خواهد بود.

به طور خلاصه یک عدم هماهنگی در تمایز هسته و سیتوپلاسم نشانه ی دیس اریتروپوئز است.

➤ **رابینز:** گاهی جدا کردن نئوپلاسم های میلوئید از یکدیگر دشوار است چون MDS و اختلالات میلو پرولیفراتیو اغلب تبدیل به AML میشوند و تعدادی از نئوپلاسم ها هم خصوصیات میلو دیسپلاستیک و میلو پرولیفراتیو دارند، این ارتباطات نزدیک به این دلیل است که تمام نئوپلاسم های میلوئید از سلول های بنیادی خون ساز منشا میگیرند. در MDS جابه جایی عموماً وجود ندارد در حالی که از دست رفتن یا کسب کامل کروموزوم یا بخش هایی از آن شایع است.

○ برخی ناهنجاری های کاریوتایپی شایع در MDS: مونوزومی کروموزوم 5 یا 7 و حذف 5q, 7q, 20q و تریزومی 8 است.

پروگنوز MDS:

در 10-40٪ موارد به سمت AML میروند که پروگنوز بدی دارند و سریعاً کشنده است، در موارد دیگر به دلیل سایتوپنی که وجود دارد بیمار دچار مشکلات متعددی مثل خون ریزی، آنمی، عفونت و ... میشود، به همین دلیل پیگیری افراد MDS کار سختی است و پاسخ به شیمی درمانی رایج معمولاً بد است، متوسط سن بقا 9 تا 29 ماه است و با افزایش بلاست های مغز استخوان و یا وجود اختلالات سایتوژنیک در زمان تشخیص، پروگنوز بدتر میشود.

اختلالات میلو پرولیفراتیو مزمن:

در اینجا روند بیماری مزمن است و تکثیر المان های تکامل یافته ی میلوئید را داریم که این تکثیر غیر قابل کنترل است.

بر خلاف AML در این جا بلوغ رخ می دهد و تمایز مشکلی ندارد ولی افزایش تکثیر و اختلال رشد یک یا چند المان خونی بالغ وجود دارد. بنابراین تعداد اریترئوئیدها و پلاکت ها ↓ و WBC ها در انواع مختلف این اختلالات ↑ میابند.



هم چنین موتاسیون در تیروزین کیناز (که از طریق فاکتورهای رشد تکثیر سلول و رشد آن را کنترل میکند) رخ داده و فعالیت آن زیاد میشود و باعث ایجاد سیگنالهای مداوم تقلید کننده ای میشود که در پاسخ به عوامل رشد خون ساز به طور طبیعی وجود دارند و نتیجه ی این موتاسیون این است که میلوپروولیفراسیون WBC, RBC و پلاکت باهم رخ میدهد، ولی در برخی اشکال علائم را فقط در یک گروه مبینیم.

علائم: در BM پرولیفراسیون به وجود می آید که باعث میشود این سلولهای نئوپلازی در جاهای مختلف مثل کبد و طحال و غدد لنفاوی قرار گیرند و باعث تحریک بیشتر تکثیر و خون سازی نئوپلاستیک خارج از مغز استخوان میشوند و یک سیکل معیوب را ایجاد میکنند و باعث میشوند فرد با اسپلنومگالی خیلی شدید و ارگانو مگالی و لنفادنوپاتی مراجعه کند. با گذشت زمان دو اتفاق رخ میدهد:

1- بیمار وارد فاز spent میشود که مغز استخوان دچار فیروز میگردد و فرد به سائتوپنی دچار میشود.
2- به AML تبدیل میشود (مثلا بیمار با CML که اختلال پرولیفراتیو مزمن است مراجعه میکند و چند سال بعد به AML تبدیل میشود).

نکته: در تمام اختلالات نئوپلازی رده ی اریترئوئید مکانیسم هایی که از طریق فاکتورهای رشد و سائتوکاین ها تولید و رشد و بقای RBC, WBC و پلاکت را کنترل میکنند مختل میشوند و هماتوپوئوز نرمال دچار اشکال میشود، این اختلالات گاهی به صورت بلاک در تمایزند و گاهی به صورت موتاسیون هایی که باعث تکثیر غیر وابسته به فاکتورهای رشد میشود. بنابراین از کنترل خارج میشود و نتیجه ی آن اختلالات میلوپروولیفراتیو است.

4 فرم اختلال میلوپروولیفراتیو

- CML
- پلی سائیمی ورا (PRV)
- میلو فیروز اولیه
- ترومبو سیتوز اساسی (essential)

لوسمی میلوئیدی مزمن "CML":

همه ی اختلالات میلوپروولیفراتیو در سنین میانسالی دیده میشوند. بیک بروز CML دو دهه ی 4 و 5 است ولی فرم juvenile هم دارد که خاص گروه سنی اطفال است.

▪ نکته ی مهم در CML، وجود t(9:22) است که نتیجه ی آن ژن ترکیبی به نام BCR_ABL است که در همه ی افراد CML وجود دارد. ولی در 85-90٪ موارد این ژن حاصل ترانسلوکاسیون 9:22 است که قسمتی از کروموزوم 9 به نام ABL مجاور با BCR روی کروموزوم 22 قرار میگیرد و کروموزوم فیلادلفیا که حاصل این ترانسلوکاسیون است بوجود می آید.

➤ **رابینز:** سایر اختلالات میلوپروولیفراتیو BCR_ABL منفی از نظر بالینی و ژنتیکی با یکدیگر همپوشانی دارند و جهش در تیروزین کیناز jak2 شایع ترین اختلال ژنتیکی دسته ی BCR_ABL منفی است که تقریبا در 100٪ پلی سائیمی ورا و 50٪ موارد میلو فیروز اولیه و ترومبو سائتوپنی اساسی دیده میشود.

این t در پیش سازهای گرانولوسیتی و اریترئوئیدی و مگاکاریوسیتی و سلول B و روی تعدادی از پیش سازهای سلول T وجود دارند که این نشانه ی منشا گرفتن CML از سلول های بنیادی خون ساز تغییر شکل یافته است به عبارتی اختلال در stem cell است. هر چند کروموزوم ph به شدت مشخصه ی CML است ولی در 25٪ بزرگسالان مبتلا به ALL سلول B و زیرگروه کوچکی از AML دیده میشود در ALL سلول B وجود این کروموزوم پیش آگهی را بدتر میکند.

با وجود اینکه t در رده های مختلف دیده میشود ولی به دلایل نامشخص علائم عمدتا مربوط به درگیری گرانولوسیت ها و مگاکاریوسیت هاست.

نکته: اگر CML به لوسمی حاد تبدیل شود در اغلب موارد به AML تبدیل میشود ولی میتواند به سمت ALL



پاتولوژی:

پیش سازهای طبیعی رده ی میلوئید به سیگنال های عوامل رشد و گیرنده های آنها جهت رشد و بقا وابسته اند ولی در ابتلای این پیش سازها به CML این وابستگی به شدت کم میشود، علت این امر سیگنال های ذاتی تولید شده توسط ژن BCR-ABL است که اثرات فعال شدن گیرنده ی رشد را تقلید میکنند. بنابراین برای رشد و بقا دیگر وابسته به فاکتورهای رشد نمی باشد و سلول مرتب در حال تکثیر است. سیر اولیه بیماری توسط خون سازی بیش از حد مشخص میشود و عامل این تکثیر بیش از حد فاکتورهای رشد نمیباشند بلکه سیگنال های تولیدی کروموزوم ph اند که گیرنده فاکتور رشد را تحریک میکنند.

در CML وجود BCR_ABL و در پلی سیتمی ورا وجود Jak2 باعث وابستگی به فاکتور رشد میشوند که در رده های متعدد وجود دارند ولی تاثیرات رشد عمدتاً روی گرانولوسیت ها و مگا کاریوسیت ها در CML و رده ی اریتروئید در پلی سیتمی ورا است. Rate تکثیر که زیاد میشود تعداد WBC بیشتر از 100 هزار در میکرو لیتر میرسد و سلول های نابالغ وارد خون محیطی میشوند و در اسمیر خون محیطی نمای جالبی مانند مغز استخوان دیده میشود. سلول های نوتروفیل و متا میلو سیت و میلو سیت و بازوفیل و ائوزینوفیل هم ↑ میابند. معمولاً کمتر از 5٪ میلو بلاست هم میبینیم. پلاکت ها هم ↑ میابند و ترومبوسیتوز میبینیم. ولی این سلولها اختلال عملکرد دارند بنابراین "ریسک ترومبوز و خون ریزی" در این افراد زیاد میشود.

نکته: ائوزینوفیلی را میتوان در جریان حساسیت و آلرژی ها هم دید ولی "نوتروفیلی" علامت مهمی است که باید به آن توجه کرد. ➤ **رابینز:** پولپ قرمز طحال بزرگ و نمایی شبیه مغز استخوان پیدا میکند که علت آن خون سازی وسیع خارج مغز استخوان است این تکثیر در حال افزایش اغلب باعث اختلال خون رسانی موضعی و انفارکتوس طحال میگردد.

علائم بالینی CML:

در این بیماری علائم سیستمیک مثل آنمی، خستگی و ضعف و کاهش وزن و هایپومتابولیسم دیده میشود. علامت خیلی مهم آنها اسپلنومگالی huge است که طحال حتی تا لگن هم کشیده میشود. (بیمار با بزرگی و پری شکم مراجعه میکند). سیر طبیعی CML همواره آهسته است و حتی بدون درمان بقای متوسط 3 ساله دارند. بعد از یک دوره ی غیر قابل پیش بینی تقریباً 50٪ بیماران وارد فاز accelerated میشوند که علائم شدیدتر میشود و آنمی و ترومبوسایتوپنی افزایش میابد. **توجه:** درست است که پلاکت ها در خون محیطی زیادند ولی فاقد عملکرد میباشند بنابراین علائم ترومبوسایتوپنی را میبینیم.

بیمار وارد فاز spent شده و به سمت فیبروز وسیع استخوان پیش میرود
(وضعیت مشابه میلو فیبروز اولیه) ← شیوع کمتر

تبدیل به لوسمی حاد میشود که blastic crisis نام دارد که هم میتواند به دنبال فاز Accelerate و هم خود به خود ایجاد شود. بیمار اغلب AML است ولی میتواند ALL هم باشد. ← شایع تر

به تدریج 2 اتفاق می افتد

پلی سیتیمی ورا PRV:

پرولیفراسیون و بلوغ سه رده ی اریتروئید و گرانولوسیت و مگا کاریوسیت تحت تاثیر است و اصطلاحاً "پان میلو ز" میگویند که علائم آن عمدتاً مربوط به ↑ توده ی RBC است. {HCT < 60٪ و RBC به 6 تا 10 میلیون میرسند}

اختلال در اینجا "point mutation" روی تیروزین کیناز Jak2 است که وضعیتی مشابه با t(9:22) رخ میدهد. سطح EPO یافته است ولی علی رغم این کاهش تکثیر بالاست که به خاطر این است که hypersensitivity رشد در کلون نئوپلازی مشاهده میشود.



پلی سایتمی ورا را باید از پلی سایتمی ناشی از تغلیظ خون افتراق داد.

علائم:

وقتی RBC ↑ ← ویسکوزیته خون و حجم خون هم ↑ میابد ← استاز رخ میدهد ←

- 1- ریسک ترومبوز افزایش میابد که باعث انفارکتوس در ارگان های مختلف مثل قلب و طحال و کلیه میشود
- 2- در 1/3 افراد خونریزی رخ میدهد که به دلیل اختلال در عملکرد پلاکت ها و اتساع بیش از حد عروق است. این خون ریزی اغلب مجرای گوش و اوروفارنکس و مغز را مبتلا میکند.
- 3- اسپلنومگالی (طحال از وزن نرمال 150 گرم به حدود 1 کیلوگرم و حتی گاهی 2 و 3 کیلو هم میرسد)
- 4- کبد بزرگ و اغلب حاوی کانون هایی از خون سازی خارج مغز استخوان است.

➤ **رابینز:** شایع ترین جهش **Jak2** تعویض والین- فنیل آلانین در جایگاه 617 است که به سرعت وابستگی سلول های خون ساز را به عوامل رشد و بقا کاهش میدهد که مطرح کننده اساس بیماری زایی در اینجاست.

هیستوسیتوز سلول لانگرهانس:

نسبتا نادر است. پرولیفراسیون کلونال، سلول های لانگرهانس را درگیر میکند که سلول دندرتیک بالغ اند و در ارائه Ag به لنفوسیت ها نقش دارند و در پوست و بافت های دیگر حضور دارند.

از نظر مورفولوژی: سیتوپلاسم روشن فراوان و واکوئله به همراه هسته ای که معمولا شیار دار است (مثل لوبیا) که اصطلاحا هسته ی **fold** و کلیوی شکل نامیده میشود. سلول های لانگرهانس فرمی از هیستوسیت میباشند. در گذشته به نام هیستوسیتوز گاما؟ مطرح بوده ولی امروزه "لانگرهانس سل هیستوسیتوزیس" نام دارد.

برای افتراق از سایر هیستوسیت های معمولی باید از روش های ایمونوفنوتایپی استفاده شود که در اینجا مارکرهای "CD1A و langerin" وجود دارد. سلول های لانگرهانس ساختمانی را در داخل سیتوپلاسم خود دارند به نام "اجسام Birbeck"، که ساختمان توپولار و **rod like** با انتهای متسع شبیه به راکت تنیس است. با میکروسکوپ الکترونی قابل مشاهده هستند.

لانگرین که پروتئین ترانس ممبران است در این گرانول ها وجود دارد و از **Ab** مربوط به آن میتوان برای شناسایی هیستوسیتوز سلول لانگرهانس استفاده کرد.

سه بیماری در این نئوپلاسم قرار دارد که از نظر شدت و جایگزینی متفاوت اند:

1) بیماری **letterev siwe**: بدترین فرم این نئوپلاسم است. در اطفال زیر 2 سال دیده میشود. بیماری مولتی فوکال و مولتی

سیستم است (یعنی چند ارگان را در چند جای مختلف درگیر میکند).

بیمار بچه ایست زیر 2 سال با ضایعات پوستی منتشر (به صورت درماتیت در پوست سر) (به خصوص) و در پوست شکم {به همراه عفونت های مزمن گوش و ترشح مداوم از گوش که همزمان بزرگی کبد و طحال هم دارد. لنفادنوپاتی و ضایعات ریوی و ضایعات مخرب استئولیتیک استخوان در مراحل بعدی بیماری دیده میشود.

این بیمار حتما باید تحت شیمی درمانی قرار بگیرد و به صورت نئوپلاسم با آن برخورد شود. سیر بیماری درمان نشده **letterev siwe** کشنده است، و با شیمی درمانی 50٪ بیماران 5 سال زنده میمانند.



(2) **گرانولوم ائوزینوفیلی:** اگر درگیری فقط در استخوان باشد (یک کانون یا چند کانون درگیر باشد).

چون همراه سلول های نئوپلازی، ائوزینوفیل ها هم زیاد شده اند به این نام خوانده میشود.

(3) Hand-schuller Christian Disease

تریاد خاصی دارد: 1- defect در استخوان سر خیلی شایع است.

2- دیابت بیمزه با درگیری هیپوفیز خلفی

3- اگزوفتالموس

هیستوسیتوز سلول لانگرهانس چند کانونی هم نام دارد. معمولا اطفال را مبتلا میکند.

طحال:

Accessory spleen ← در مواردی که اتوپسی متداول است در 20-35% افراد به صورت ساختمان های کوچک دیده میشود.

Splenomegaly ← بر اساس شدت به 3 گروه تقسیم میشود:

خفیف: وزن بین 150_500 گرم (مثلا در مونونوکلئوز عفونی)
متوسط: وزن 500-1000 گرم
حجیم: وزن بیشتر از 1000 گرم (در اختلالات میلو پرولیفراتیو، CLL، لوسمی سلول مویی و ...)

برای علت اسپلنومگالی چک لیستی بر اساس سن و شدت بیماری وجود دارد. به طور کلی طحال معمولا در طیف وسیعی از اختلالات سیستمیک درگیر میشود و تقریبا در تمام شرایط پاسخ طحال باعث بزرگ شدن آن میشود.

Hypersplenism

وضعیتی است که طحال به طور مزمن بزرگ میشود و اغلب تعداد زیادی از المان های خونی را بر میدارد و بیمار دچار آنمی، لکوپنی و ترومبوسایتوپنی میشود و اگر اسپلنکتومی انجام شود این وضعیت نرمال خواهد شد.

تیموس

هایپوپلازی تیموس = آپلازی تیموس: مشخصه سندرم دی جرج است و چون تیموس محل تمایز و تکامل لنفوسیت های T

است در هایپوپلازی تیموس نقص این سلول رخ میدهد. این افراد اغلب هایپو پاراتیروئیدیسم هم دارند.

هایپر پلازی تیموس: در جریان بیماری های خاص اتوایمیون دیده میشود. در اینجا افزایش فولیکول ها با مرکز زایگر را میبینیم (B سل ها)

▪ در میاستنی گراویس و لوپوس و اسکلرودرمی هم نمای هایپر پلازی فولیکول را داریم.

تیموما: تومور اولیه تیموس که منشا آن از سلول های اپیتلیال تیموس است. به 3 گروه تقسیم میشود:

تیپ 1- (تیموم خوش خیم): از نظر سیتولوژی و سیر بیماری خوش



مشخص و بدون تهاجم دارد.



تیپ 2 - (تیمومای میکرو انوازیو): از نظر سیتولوژی خوش خیم و سلول ها آرام و بدون بدخیمی اند ولی تهاجم به ارگان های اطراف دیده میشود.

تیپ 3 - (کارسینوم تیموس): از نظر سیتولوژی و تهاجم بدخیم است. ظاهر آن مانند کارسینوم است.

تیموم در افراد میانسال و سن بالا دیده میشود و میتواند همراه با اختلالات اتوایمیون و میاستنی گراویس و تومورهای متعدد باشد. از نظر مورفولوژی تیموم خوش خیم میتواند:

- الف - نمای مدولاری داشته باشد که سلول ها در این نئوپلاسم مشابه ناحیه مدولاری تیموس کشیده و spindled با طرح رشدی چرخشی است.
- ب - فرم mixed باشد که هم سلول های spindled و هم plumper (سلول ها گرد تر و چاق تر) دیده شود.
- ج - سلولها با هسته های درشت و گرد (plumper)

در تیموم در کنار سلول های بدخیم (سلول های توموری اپیتلیال) لنفوسیت های زمینه ای غیر نئوپلازی (سلول های T نابالغ) هم دیده میشود. در نمای طبیعی تیموس هم این زمینه ی لنفوسیت را به همراه سلول های اپیتلیال طبیعی میتوان دید.

**آسمان فرصت پرواز بلند
است ولی...
پرسش این است چه اندازه
کبوتر باشی**

نگارش: فاطمه قالیبافان

تایپ: هانیه زمانی

