

کمبود پلاکت و کمبود گلبولهای سفید می شود که هر کدام باعث علائم خاص خود می شود. (مکانیسم ایجاد و جزئیات این علائم در ادامه شرح داده خواهد شد.)

نکته: سلول بنیادی در هر جایی از مسیر تمایز و تکثیر می تواند متوقف شده و دچار malignant proliferation شود. پس اگر در رده ی میلوئید یا لنفوئید متوقف شود هیچ کدام از سلول های نوتروفیل و ائوزینوفیل و بازوفیل و مونوسیت و گلبول قرمز و پلاکت و همچنین لنفوسیت های B و T ساخته نمی شوند. در این حالت BM فقط سلولهای "بلاست" را می سازد و تمامی دیگر رده ها ساپرس می شوند.

لوسمی شامل دو نوع حاد و مزمن است که از لحاظ علائم بالینی و طول عمر بیمار بسیار متفاوت اند.

در انواع حاد لوسمی (ALL و AML) که پاتوژنز آنها بصورت افزایش لنفوبلاست ها و میلوبلاست هاست، علائم قطعا و به سرعت ظاهر می شود اما گاه آنقدر غیر/اختصاصی است که فرد ممکن است به پزشکی غیر از هماتولوژیست مراجعه کند. این تظاهرات می توانند بصورت ناگهانی و در عرض یک ماه، یک هفته یا حتی چند روز ظاهر شوند و در صورت عدم درمان به موقع، بیمار را بسیار سریع از پا در آورند!

انواع مزمن (CLL و CML) به علت اینکه

افزایش سلولهای طبیعی بدن هستند، آنقدر آهسته و بی سروصدا کار خود را انجام می دهد که ممکن است فرد چند دهه مبتلا به بیماری باشد اما خودش خیر نداشته باشد و به پزشک هم مراجعه نکند. گاه حتی فرد تا آخر عمر هم، متوجه نمی شود! (حتما از طریق اتوپسی پی به این موضوع برده اند). گاهی هم اتفاقی و به علل دیگر کشف می شود.



نکات خارجی:

ALL = Acute Lymphoblastic
(lymphocytic or lymphoid) Leukemia
AML = Acute Myeloid (Myelogenous)
Leukemia, or Acute Nonlymphocytic
Leukemia (ANLL)
CLL = Chronic
Lymphocytic (Lymphoid) Leukemia
CML = Chronic Myelogenous
(Myeloid) Leukemia, also known as
Chronic Granulocytic Leukemia (CGL)



"به نام او که نامش آرامش وجود است"¹

طرح درس:

➤ لوسمی های حاد

• تعریف

• علائم کلی

AML

❖ تعریف

❖ علائم بالینی

❖ تظاهرات آزمایشگاهی

❖ تقسیم بندی

ALL

❖ تقسیم بندی

❖ علائم بالینی

توجه توجه: قسمت های با عنوان "نکات خارجی"، "صرفا جهت اطلاع" و نکاتی که از رفرنس استخراج شده است، تنها برای درک بهتر موضوع مطرح شده و در کلاس عنوان نشده اند پس نیازی به یادگیری آنها نیست!

*راهنمای جزوه:

مغز استخوان = Bone Marrow (BM)

در این جلسه به توضیح انواع لوسمی های حاد (Acute Leukemia) می پردازیم.

مقدمه: لوسمی

لوسمی (leukemia) شامل اختلال در stem cell سازنده ی سلول های خونی است که باعث افزایش پرولیفراسیون یک سلول نفوپلاستیک فاقد عملکرد می شود. افزایش این سلول ها باعث کاهش تعداد سلول های دارای عملکرد در BM می شود.

Leukemia is a type of cancer of the blood or bone marrow characterized by an abnormal increase of immature white blood cells called "blasts".²

صرفا جهت اطلاع: لوسمی به معنای White Blood گلبولهای سفید (نابالغ یا بالغ اما غیر طبیعی) افزایش یافته اند.

حاد ← شامل لنفوئیدی و میلوئیدی

لوسمی

مزمن ← شامل لنفوئیدی و میلوئیدی

نکته: علائم لوسمی به 2 علت ایجاد می شود:

1. افزایش سلول های غیر طبیعی و فاقد عملکرد

2. کاهش تعداد سلول های دارای عملکرد که باعث آنمی شدید،

¹ همانگونه که مستحضرد این جزوه جهت رفاه حال مرفهان تبلت دار عزیز بدین شکل

طراحی شده است ©

² <http://en.wikipedia.org/wiki/Leukemia>



*چرا BM ساپرس می شود؟ زیرا بلاستهای سرکش دیگر درجهت تولید سلولهای طبیعی قدم برمی دارند و آنقدر خودخواه شده اند که فقط به فکر افزایش تعداد خودشان هستند، در نتیجه جا و امکانات کافی برای زندگی و زاد و ولد سلولهای طبیعی باقی نمی ماند و یکی یکی تلف می شوند؛ و ما شاهد آنمی، کاهش پلاکت و کاهش WBC های طبیعی هستیم.

✚ علائم ناشی از ساپرس شدن BM و کاهش گلبولها:

- کمبود پلاکت: خونریزی های بی علت، خونریزی از بینی بدون ضربه خوردن، کبودی و اکی موز، بزرگی طحال

- کاهش گلبول قرمز: ضعف و بیحالی، سرگیجه، درد سینه و تنگی نفس هنگام راه رفتن

- کاهش WBC: ضعف سیستم ایمنی، عفونت های غیر معمول (مثلا مداومت آفت دهان و چرک گلو) یا عفونت هایی که به درمان پاسخ نمی دهند، تب

✚ علائم به علت افزایش بلاست های خون:

- Bone pain شدید و Bone tenderness

مخصوصا در ALL به علت پرولیفراسیون شدید بلاست ها در BM بطوریکه با مسکن های بسیار قوی ساکت می شود.

- کاهش هوشیاری، تشنج و سردرد به علت افزایش ویسکوزیته خون و همچنین بزرگ بودن بلاست ها و

گیر کردن در میکروواسکولار های مغزی

- علائم ریوی شامل تنگی نفس و درد سینه و خونریزی از ریه به علت گیر کردن بلاست ها در عروق کوچک جدار آئولهای ریه

نکته مهم: به علائم ناشی از گیر کردن سلولهای بلاست بزرگ در عروق کوچک و ایجاد علائم مغزی و ریوی، Leukostasis گفته می شود. (یعنی به علت استاز یا ایست لکوسیت ها بوجود می آید). این استاز باعث ایجاد علائم ناشی از سکتة مغزی و گاه کشنده و همچنین درد سینه، تنگی نفس و خونریزی از ریه می شود. این موارد جزو اورژانس های هماتولوژی-اونکولوژی هستند زیرا در صورت عدم درمان سریع بیمار را طی چند ساعت از بین خواهند برد.

✚ علائم به علت انفیلتراسیون سلولهای لوسمی در

ارگانهای مختلف بدن:

- بزرگی غدد لنفاوی در گردن و کشاله ران و داخل شکم بخصوص در ALL

- علائم عصبی، تشنج، کاهش هوشیاری، همی پلژی و پاراپلژی به علت انفیلتراسیون در CNS

صرفا جهت اطلاع: این نکات جهت اشاره به این موضوع بود که اساسا lymphoid, lymphocytic, lymphoblastic و ALL نامگذاری تفاوتی ندارند. (البته دانستن این موضوع بد نیست که در واقع لنفوبلاستیک صحیح تر است چرا که در این نوع لوسمی سلولهای "لنفوبلاست" پرولیفره می شوند.) اما در نامگذاری CLL تنها از lymphocytic و lymphoid استفاده شده است زیرا در این نوع سرطان خون لنفوسیت های طبیعی پرولیفره می شوند نه لنفوبلاست ها!

در ضمن myeloid و myelogenous هم تفاوتی ندارند.

پس زمان مراجعه ی بیمار، بسته به نوع سلول گرفتار شده و میزان درگیری BM علائم متفاوت است.

لوسمی حاد

لوسمی حاد یک abnormality در stem cell هاست که باعث افزایش غیرقابل کنترل تعداد "بلاست" های hematopoietic (شامل میلو بلاست و لنفوبلاست) بصورت حاد و سریع در BM می شود. این پرولیفراسیون غیرطبیعی منجر به تظاهرات کلینیکی و متابولیکی متنوع خواهد شد که در ادامه به تفصیل توضیح داده می شود.

لنفوئیدی (ALL)

میلوئیدی (AML)

لوسمی حاد

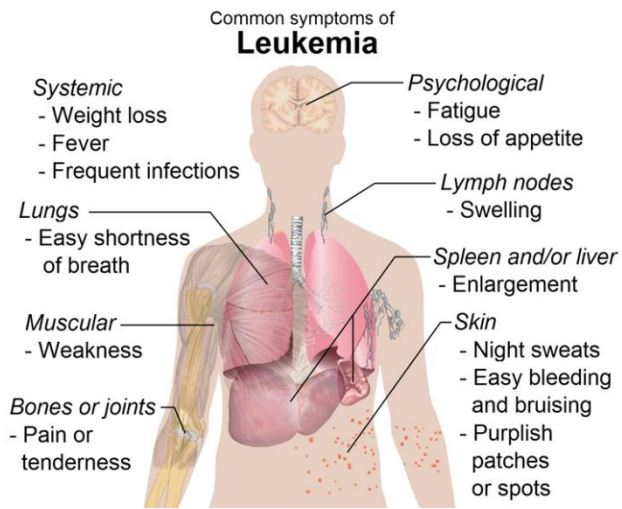
میزان شیوع:

در بالغین (اغلب بین 20 تا 50 سال) 85٪ موارد لوسمی، از نوع AML است (چرا؟ نمی دانم!). cure این افراد بندرت و معمولا با پیوند BM امکان پذیر است. (استاد فرمودند علت جواب کمتر به درمان در بالغین تغییرات ژنتیکی است! که بنده متوجه منظور ایشان نشدم.) امکان عود هم در بالغین بیشتر از کودکان است. همچنین پروگنوز با افزایش سن ضعیف تر می شود. برخلاف AML که در بالغین شایعتر است، ALL اغلب در اطفال دیده می شود. این لوسمی دارای پروگنوز بسیار بهتری در بچه هاست، بطوریکه گاهی cure و عمر طولانی حتی بدون نیاز به پیوند در این کودکان امکان پذیر است.

علائم بالینی

گفتیم در لوسمی ↑ سلولهای غیرطبیعی باعث ساپرس BM و ↓ سلولهای خونی طبیعی می شود. همچنین این افزایش می تواند منجر به انفیلتراسیون در ارگانها شود.





شکل 2- علائم لوکمی

تظاهرات آزمایشگاهی

در خون محیطی فرد شاهد این موارد هستیم:

- ✓ افزایش یا کاهش WBC (*در واقع گلبولهای طبیعی در BM و خون کاهش یافته و بلاست ها در BM زیاد شده اند. حال ممکن است بلاست ها به خون محیطی وارد نشده باشند یا آنقدر زیاد باشند که وارد خون هم بشوند و ما به اشتباه آنها را WBC طبیعی بشماریم*) پس افزایش WBC در واقع یک خطای انسانی است! دقت کنید! بلاست ها افزایش یافته

اندا

✓ کاهش پلاکت

✓ کاهش RBC و Hb

پس این بیماران اغلب با پان سائتوپنی و علائم آن مراجعه می کنند

*یک سوال تکراری اما مهم: بالاخره در لوسمی حاد افزایش WBC را در خون داریم یا کاهش!؟

بستگی به نوع آن متفاوت است. همیشه در لوسمی های حاد افزایش تعداد بلاست ها و جایگزین شدن BM با آنها را داریم در نتیجه تمام رده های سلولهای خونی کاهش یافته است. حال ممکن است این بلاست ها به خون وارد نشوند و یا در نوع کمتر شایع (20-30٪) افزایش بلاست ها آنقدر شدید باشد که BM جای کافی برای اقامت همه ی آنها را نداشته پس عذرشان را می خواهد و تعداد اضافی را بیرون می کند. بلاستهای بیچاره هم چاره ای ندارند جز اینکه در خون رها شوند و در انتظار که دست سرنوشت آنها را به کدامین ارگان خواهد برد. در این حالت افزایش بلاست ها در خون به اشتباه افزایش گلبولها ی سفید خوانده می شود. (زیرا به علت شباهت سائیزی با لوکوسیتها)

بعنوان لکوسیت شمارش می شوند.) البته گاهی هم اینها اگر طبیعی است در حد 5000-6000 که گمراه کننده

- Leukemic meningitis ناشی از درگیری عروق مننژ که باز هم باعث سردرد و تشنج و کاهش هوشیاری می شود.
- Gingival hypertrophy (هایپرتروفی لثه)، لق شدن دندان ها و خونریزی، حتی قبل از تظاهر در CBC که در AML بخصوص نوع مونوسیتیک شایعتر است.
- دل درد ناشی از hepatosplenomegally
- علائم شکم حاد و وجود توده های متفاوت در شکم در جراحی

شکل 1- هایپرتروفی لثه²

علاوه بر این علائم تظاهرات متابولیکی ناشی از سایتوکاین ها (اینترلوکین ها) هم وجود دارند مثل:

- کاهش وزن
- تب طولانی مدت بدون علت

سوال: آیا ممکن است در لوسمی حاد فردی با تظاهرات آنمی مراجعه کند؟ بله این امکان وجود دارد. اما گاهی آنقدر روند بیماری، حاد است که بیمار از گلبول های قرمز زودتر فوت می کند (⊖) (همانطور که میدانید طول عمر RBC ها 120 روز است)

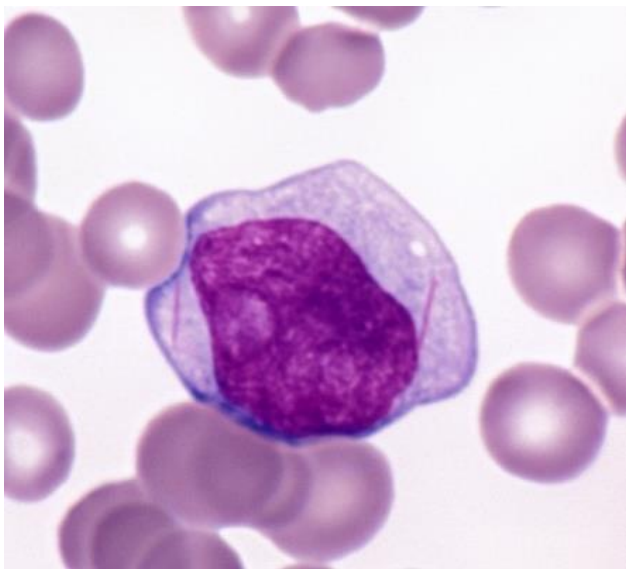
نکته: پس دریافتیم گاهی علائم در جاهای غیر معمولی ایجاد می شود که اصلا مشخص نمی کنند علت یک بیماری خونی ست.

³ با توجه به در اختیار گذاشته نشدن اسلایدها همه ی شکل ها از اینترنت تهیه شده است!

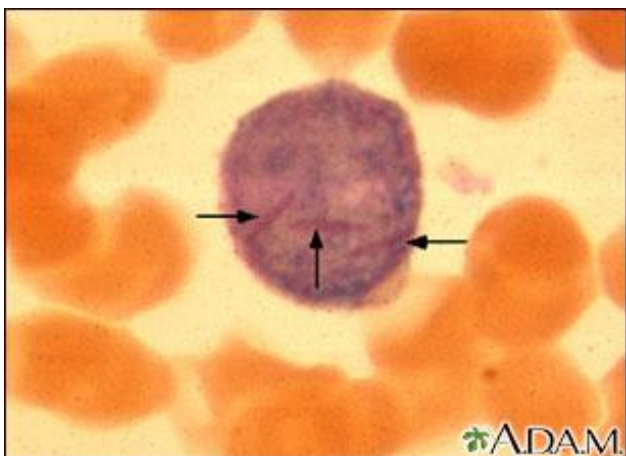
نکته بسیار مهم: وجود Auer rod*⁵ در بلاست یک معیار Characteristic برای AML است یعنی با دیدن آن زیر میکروسکوپ 100% تشخیص AML می دهیم.

Auer rod* چیست؟

گرانول ها در سیتوپلاسم سلول های میلو بلاست به هم چسبیده، تشکیل ساختارهایی شبیه چوب کبریت می دهند؛ که به آنها Auer rod می گویند و برای AML معیاری کاملاً تشخیصی است چون این ساختارها فقط در میلو بلاست ها ایجاد می شوند؛ نه در لنفوبلاست ها.



شکل 3-Auer rod داخل میلو بلاست



شکل 4- Note multiple Auer rods which are found only in acute myeloid leukemias, either myeloblastic or monoblastic. These rods consist of clumps of azurophilic granule material

با میکروسکوپ دقیقتر (!) نگاه کنیم درمیابیم که این سلولها بلاست های بدخیم هستند نه لکوسیت های طبیعی!

Aleukemic Leukemia* : (لوسمی بی لوسمی)

لوسمی ای است که نوع و تعداد WBC ها در خون کاملاً طبیعی بوده، هیچ بلاست بدخیمی یافت نمی شود و همه چیز آرام است؛ اما اما در فونکسیون BM سلولهای بلاست بدخیم دیده می شوند. (پس چرا اصلاً بهش لوسمی میگن!!!)

نکته: بلاست های خون یا $BM < 20\%$ ← تشخیص لوسمی و هرچه بیشتر باشد شدت لوسمی بیشتر است.

تشخیص AML Vs. ALL

روش های تشخیصی:

- بررسی مورفولوژی سلولها با آسپیراسیون از خون و BM یا بیوپسی از BM (مشاهده یا رنگ آمیزی)
- فلوسایتومتری
- Cytogenetic study (که بیشتر جهت تعیین پروگنوز و درمان است).⁴

صرفاً جهت اطلاع: تفاوت آسپیراسیون و بیوپسی: آسپیراسیون با سوزن و از استخوانهای پهن مثل استرنوم، ایلیاک، مهره ها، جمجمه و دنده ها انجام می شود. پس زمانی که مغز استخوان فیروز شده باشد این کار امکان پذیر نیست و بیمار نیازمند بیوپسی است. بیوپسی، جراحی و بردن قسمتی از استخوان پهن است. برای این عمل استرنوم و ستیغ های ایلیاک مکانهای مناسبی است اما posterior iliac crest بهترین و ایمن ترین مکان برای انجام هر دوی این اقدامات است. مورفولوژی: از روی برخی خصوصیات سلولها زیر میکروسکوپ می توان نوع لوسمی را تشخیص داد. صرفاً جهت اطلاع:

❖ برخی معیارهای suggestive برای ALL:

- کروماتین Dense
- افزایش نسبت هسته به سیتوپلاسم در سلول
- سیتوپلاسم بازوفیل

❖ برخی معیارهای suggestive برای AML:

- گرانول
- نوکلئول prominent
- هسته ی loose (شل)



و این لوسمی قطعاً AML است پس نیازی به استفاده از روشهای بعدی نیست. (البته یکی دیگر از اساتید محترم گفتند بهتر است تمام روشها را به عنوان مدرک انجام دهیم.)

AML

نوعی اختلال پرولیفراتیو در رده ی میلوئیدی که انواع مختلفی را شامل می شود.

AML Classification

دو نوع تقسیم بندی برای لوسمی ها مطرح است:

WHO(2 FAB(1

FAB (French-American-British) classification (1

یک روش قدیمی تقسیم بندی براساس مورفولوژی و Cytochemical study است که البته هنوز کاربرد دارد (با اینکه طبقه بندی WHO جدیدتر است). این نوع تقسیم بندی شامل مراحل M0 تا M7 است که هر کدام ویژگی های منحصر به خود را دارد. در ادامه به شرح این روش می پردازیم: صرفاً جهت اطلاع: در جدول صفحه 209 هاریسون اینگونه آمده:

- M0: لوسمی با حداقل تمایز
- M1: لوسمی میلو بلاستیک بدون بلوغ
- M2: لوسمی میلو بلاستیک با بلوغ
- M3: لوسمی پرو میلو سیتی هایپرگرانولر
- M4: لوسمی میلو مونوسیتی
- M4E0: گونه: افزایش انوزینوفیل های مغز استخوان
- M5: لوسمی مونوسیتی
- M6: اریترولوسمی (بیماری DiGuglielmo)
- M7: لوسمی مگا کار یوبلاستیک

Undifferentiated blasts which can't ← M1, M0

Be diagnosed as AML or ALL

NO granules

MPO negative

CD13 and CD33 positive

نکته: در M1 ممکن است **MPO positive** شود اما خیلی بندرت.

نکته: در رنگ آمیزی MPO گرانولها رنگ می گیرند پس هر جا گرانول وجود داشته باشد مثبت و هر جا نباشد تست منفی گزارش می شود. از آنجا که دیدن گرانول ها به نفع تشخیص

AML است پس مثبت بودن MPO هم به نفع AML منفی بودن آن چیزی را رد نمی کند. (به عبارتی تشخیص منفی نیست)

نکته: این تشخیصی بودن بدان معنا نیست که الزاماً در تمام لوسمی های میلوئیدی چنین نمایی دیده می شود. گرچه اگر نباشد به نفع ALL است اما باز هم تشخیص قطعی نمی دهیم.

100% AML ← + Auer rod

ALL یا AML یا ← - Auer rod

پس اگر

در صورت عدم مشاهده ی Auer rod می توان از رنگ آمیزی های خاصی برای گرانول ها استفاده کرد که اگر + باشد تشخیص AML بیشتر مطرح است:

- Myeloperoxidase (MPO)
- سودان بلک

برخلاف این دو رنگ آمیزی. در دو نوع زیر + بودن مطرح کننده ی احتمال بیشتر برای ALL است:

- PAS (Robbins): به علت وجود گرانولهای گلیکوژنی
- سیتوپلاسمی در لنفوبلاست ها)
- اسید فسفاتاز

*روش بررسی مورفولوژی و رنگ آمیزی معمولاً 20 تا 30٪ خطا دارد و زیاد قابل اعتماد نیست.

Flowcytometry: تشخیص قطعی لوسمی با بررسی CD

markers سطح سلول ها به روش فلوسایتومتری انجام می شود زیرا هر سلول هماتوپویتیک مارکر خاص خود را دارد:

AML ← CD33 و CD13 (روی سطح تمام میلو بلاستها)

گلیکوفورین مارکر تشخیصی برای AML M6 (روی سطح اریتروبلاست ها)

Platelet antigen تشخیصی برای AML M7 (روی سطح مگا کار یوبلاست ها)

توجه: اگر نفهمیدید نگران نباشید! توضیحات انواع لوسمی میلوئیدی در ادامه ی جزوه منتظر شماست!

ALL ← CD20, CD19, CD10, CD3, ⁶TdT. بعضی از

این مارکرها اختصاصی برای لوسمی T-cell و برخی B-cell هستند. (متأسفانه در این قسمت به علت نامفهوم بودن سخن

استاد و متناقض بودن مطالب جزوه های سر کلاس، این بنده ی ناچیز نتوانست مشخص کند که کدام مارکر برای کدام نوع

لوسمی لنفوئیدی است گرچه استاد هم فرمودند که مهم نیست. در ضمن هاریسون هم نظری در این رابطه نداشت.)

نکته: اگر در مرحله اول (مشاهده زیر میکروسکوپ) در بلاست ها Auer rod دیدیم، این بلاست ها قطعاً میلو بلاست

Terminal doxy transferase: robbins⁶ (آنزیمی که به صورت اختصاصی

در پیش سازهای B و T بیان می شود و در بیش از 95٪ موارد یافت می شود.)



←M2

- ✓ گرانول و Auer rod ممکن است دیده شود
- ✓ **MPO positive** * (اگر گرانول داشتیم)

←M3 یا Acute promyelocytic leukemia (APL) (مهم)

این نوع AML از لحاظ تظاهرات و پروگنوز کمی متفاوت است. در این نوع لوسمی مرحله ایست سلولی بعد از بلاست (یعنی پرومیلویت) است.

نکته: همانطور که می دانید ترتیب مراحل اینگونه است:

Promyeloblast → promyelocyte → myelocyte →
metamyelocyte → band cell → PMN

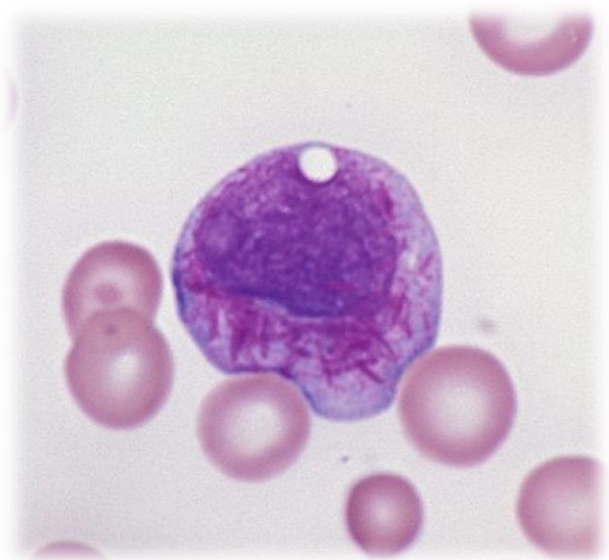
پرومیلویت یک سلول پراز گرانول است. همچنین در این سلولها صدها عدد Auer rod به هم چسبیده اند و نمایی شبیه دسته جارو ایجاد کرده اند!!

به این سلولهای های خاص که برای این نوع لوکمی کاملا

تشخیصی است Faggot cell می گویند. (در دیگر انواع AML چنین سلولهایی وجود ندارد)



شکل 5- دسته جارو!!



شکل 6- faggot cell واقعی

این نوع لوکمی از انواع دیگر پیش آگهی بهتری دارد اگرچه عوارض و مورتالیتی در یک ماه اول بیشتر است! شاید این گفته به نظر متناقض بیاید اما دقت کنید: علت مورتالیتی بیشتر در ماههای اول این است که این گرانول ها حاوی ماده ای به نام annexin5



هستند که فعال کننده ی آبخار انعقادی است. پس در صورت دژنره شدن سلول (در کموتراپی هم دژنره شدن این سلول ها را داریم) و آزاد شدن این ماده به داخل خون ایجاد انعقاد منتشر داخل عروقی می کند. این انعقادها سبب خونریزی های متعدد و شدید از عروق کوچک مغز و ریه شده و درنهایت باعث محو بیمار از صحنه می شود. اما در صورتیکه بیمار این فاز حاد را تحت مراقبت بگذراند، امکان Cure (درمان قطعی) بدون پیوند BM بسیار بیشتر از دیگر انواع لوسمی میلوئیدی است. صرفا جهت اطلاع: قطعا می دانید که DIC با انعقادهای مکرر سبب کاهش پلاکت و دیگر دست اندر کاران انعقاد در صحنه شده، سبب خونریزی می شود.

پس در M3 داریم:

- ✓ Auer rod
- ✓ **MPO positive** * (حتما)
- ✓ Faggot cell
- ✓ پیش آگهی طولانی مدت بهتر

یک نکته ی خارجی اما جالب: همانطور که گفتیم دیدن فاگوت سل برای AML M3 کاملا تشخیصی است. پس با دیدن این سلول در لام بلافاصله درمان را آغاز می کنیم. چرا؟ تا از وقوع DIC جلوگیری کنیم. دقت کنید که درمان این نوع خاص از لوسمی در ابتدا شیمی درمانی نیست چراکه شیمی درمانی باعث دژنره شدن پرومیلوبلاست ها شده و سبب DIC می شود. درمان قطعی (cure) با ویتامین آ امکان پذیر است و سپس استفاده از شیمی درمانی. مکانیسم استفاده از ویتامین آ در ادامه ی جزوه توضیح داده می شود. پس علت پروگنوز بهتر همین درمان ساده و قطعی است.^۷

←M4 myelomonocytic leukemia

- ✓ میلوبلاست ↑

- ✓ مونوبلاست ↑

- ✓ **MPO positive** * (گاهی)

نکته: M4Eo (ائوزینوفیلیک) ← واریانته از M4 است. که علاوه بر این دو مورد درصد ائوزینوفیل هم در BM ↑ میابد. خصوصیات:

- ✓ پیش آگهی بهتر

- ✓ لنفادنوپاتی گردنی و آگزیلار و شکمی

←M5 acute monoblastic leukemia

- ✓ یعنی ایست سلولی در مرحله ی مونوبلاست اتفاق

- افتاده ← ↑ مونوبلاست ها

- ✓ Auer rod نداریم

- ✓ **MPO negative**



✓ گاهی باعث فیبروز BM می شود و در نتیجه آسپیراسیون به سختی انجام پذیر است.

✓ MPO negative

نکته: M6 و M7 کمتر شایع هستند و پیش آگهی بسیار بدتری دارند، خصوصا M7.

نکته: هر بیماری درگیر کننده ی BM می تواند باعث کاهش تمام رده های سلولی شود. مثل TB, metastasis و ...

نکته ی بعدی: هرچه تعداد بلاست ها در خون محیطی فرد مبتلا به لوسمی بیشتر باشد **پروگنوز بدتر** است زیرا نشان از aggressive بودن بیماری است بطوریکه BM آنقدر درگیر شده که بلاستها جای کافی نداشته اند و بیرون ریخته اند. (که قبلا توضیح داده شد!)

2 WHO classification

براساس اختلالات ژنتیکی و از طریق مطالعات cytogenetic

انجام شده که از نظر کلینیکی، درمانی و پروگنوز اهمیت دارد.

امروزه در تمام بیماران با تشخیص لوسمی نمونه برداری از BM انجام می شود تا تحت مطالعات سایتوژنتیک قرار بگیرند.

اختلالات یافت شده در این افراد شامل ترانسلوکاسیون،

inversion، حذف، و سایر انواع موتاسیون هاست، که در هر

مورد درمان و پیش آگهی متفاوت است. پس معیار تعیین کننده

ی پروگنوز و درمان **Cytogenetic** است نه مورفولوژی سلولی و علائم بالینی.

موتاسیونهای کروموزومی:

○ اگر در فرد مبتلا به لوسمی $t(8;21)$, $t(15;17)$ و یا

$inv(16)$ (inversion کروموزوم 16) یافت شود

پروگنوز فرد **بهتر** است و علاج حتی بدون پیوند BM امکان پذیر است.

○ اما در صورت ایرادهای دیگر پیش آگهی خوب نیست

مثل $abnormal\ 3q$ یا $deletion(5q)$.

○ اختلال در کروموزوم های 5 و 7 حاکی از پروگنوز

بسیار بد بیماری است و حتما نیازمند پیوند BM است.

نکته: از نظر تطابق با سیستم FAB کاشف به عمل آمده است که

همراهی M2 با $t(8;21)$ و M3 با $t(15;17)$ و M4Eo با

$inv(16)$ بیشتر است، به همین علت است که M2, M3

M4Eo پروگنوز بهتری دارند. البته این بدان معنا نیست که

حتما هر بیماری با مورفولوژی M2, M3 یا M4 دارای این نوع

ترانسلوکاسیونها است. پس ممکن است مثلا بیماری با مورفولوژی

قطعی M3 ترانسلوکاسیون $t(15;17)$ را نداشته باشد.

نکته: احتمالا میدانید که در AML، لنفادنوپاتی و ارگانومگالی غیر معمول است و این علائم غالبا در ALL دیده می شود. اما در واریانت ائوزینوفیلیک M4، لنفادنوپاتی و ارگانومگالی و در نوع M5، لنفادنوپاتی علامت شایعی است.

نکته مهم: مشخصه کلینیکی M4, M5 ناشی از \uparrow مونوسیت \leftarrow 4 علامت:

✓ انفیلتراسیون و هایپر تروفی لته

✓ درگیری مغز و مننژ

این دو علامت در این دو نوع لوسمی میلوئیدی شایعتر است چرا؟

زیرا مونوسیت ها قادرند به تمام اعضای بدن خصوصا مغز و

ارگانهای رتیکولو اندوتلیال مهاجرت کنند.

*مسلما میدانید که خیلی از مشکلات دیگر از قبیل اشکالات

دندانی هم می توانند سبب هایپر تروفی لته شوند پس با دیدن

چنین علامتی ناگهان جوگیر نشوید.

✓ کراتینین \uparrow

✓ پتاسیم \downarrow

در داخل مونوسیت ها لیزوزیم وجود دارد که پس از آزاد شدن،

هنگام دفع از ادرار به توبولهای کلیه آسیب زده و باعث افزایش

کراتینین و افزایش دفع K می شود. (استاد درباره مکانیسم این

عارضه توضیحی ندادند.)

\leftarrow M6 erythroleukemia

یعنی سلول در مرحله ی اریتروبلاست متوقف شده شروع به

پرولیفراسیون می کند. در BM اریتروبلاست را زیاد می بینیم که

به تشخیص کمک میکند اما diagnostic نیست.

✓ Auer rod ندارد.

✓ گرانول ندارد.

✓ MPO negative

این افراد قویا نیازمند فلوسایتومتری هستند تا توسط مارکر

گلیکوفورین که مخصوص M6 است، تشخیص داده شوند. پس

این مارکر **Diagnostic** است. (این مارکر فقط در سطح

اریتروبلاست ها بیان می شود.)

نکته: در این افراد گاهی تست های غیرمربوط + می شود مثلا:

تست کومبس، تست؟ (نوعی تست روماتوئیدی)، تست های

اتوایمیونیتی. که همه ی این موارد گمراه کننده است و اهمیت

درمانی ندارد.

\leftarrow M7 megacarioblastic

که سلول در مرحله ی مگاکاریوبلاست (precursor پلاکت ها)

ایست کرده شروع به پرولیفراسیون می کند. پس خون محیطی و

BM پر از پلاکت های غیرطبیعی و به درد نخور (در

واقع همان مگاکاریوبلاستها) است. مشخصات:



موتاسیون های ژنی:

- نشاندهنده ی پروگنوز ضعیف: موتاسیونهای
Ft3, MLL (PTD)
 - نشاندهنده ی پروگنوز خوب: موتاسیونهای NPM-1,
CEBPA and ?
- حاصل جمع این معیارها تعیین پروگنوز است و در صورت ضعیف بودن فرد کاندیدا برای پیوند می شود. (استاد جدول خوبی در اسلایدها داشتند که امتیاز هر معیار برای پیش آگهی را نشان میداد که به ما ندادند!)
- این عوامل هم ضعیف کننده ی پروگنوز هستند:
- لوسمی ثانویه به MDS
 - لوسمی ثانویه به داروها
 - سن < 45 سال
 - Reticulocyte count ↑ (بالای 100000)

داروی این نوع لوسمی ویتامین A ست. (در صورتی که سایر لوسمی ها دارویی برای علاج قطعی ندارند چون بیماریزایی آنها با این جزئیات هنوز کشف نشده است) البته آنالوگی از این ویتامین با نام All Trans Retinoic Acid (ATRA) که برای وارد شدن به هسته سلول نیازی به لیگاند ندارد. پس وارد سلول شده و باعث ادامه ی روند ساخت گلبولها می شود.

صرفا جهت اطلاع: از آنجا که طول عمر نوتروفیل ها 6 ساعت است، درمان با ATRA به سرعت تومور را پاکسازی می کند.

نکته: دقت کنید که گفتیم تمام لوسمی های با مورفولوژی M3, t(15;17) را ندارند. در این موارد دادن ویتامین A بی فایده است چون پاتوژنز مشخص نیست.

علائم بالینی

علاوه بر علائم کلی قبلی این دو علامت هم در AML دیده می شود:

- Granulocytic Sarcoma (chloroma): وقتی سلولهای بلاست زیاد باشند ممکن است بخواهند یک دور همی (مهمانی) بگیرند. پس دور هم جمع شده، بصورت توده هایی بزرگ در بدن نمایان می شوند. مشخصات این توده ها:

1. جا و مکان نمی شناسند و ممکن است در هر نقطه ای از بدن تشکیل جلسه دهند. از جمله بالای کلاویکول، شکم، اطراف مهره های کمر و حتی سینوس ها. (مکانهای درگیری اغلب شامل: پوست، غده ی لنفاوی، دستگاه گوارش، بافت نرم و بیضه هاست).⁹
2. در تمام انواع AML میتواند دیده شود البته با شیوع بیشتر در M2 (درباره ی علت این امر توضیحی داده نشد!)
3. این علامت حتی ممکن است بر وجود لوسمی در خون مقدم شود! یعنی ممکن است فردی بدون هیچ علائم غیرطبیعی در خون و حتی حتی BM با شکایت توده در بدن مراجعه کند اما بعد از بیوپسی از این توده ها ماهیت پلیدشان آشکار شده و تشخیص لوسمی حادی که به زودی تظاهرات خود را آشکار خواهد کرد، مطرح می شود. (به نظر شما چطور امکان دارد هنوز تعداد بلاستهای استخوان و خون نرمال باشد اما توده تشکیل شود!؟)

نکته: secondary AML یعنی لوسمی ثانویه به برخی بیماریها یا داروها. خصوصا داروهای شیمی درمانی. بعنوان مثال فردی 4-5 سال قبل به علت یک کانسر تحت شیمی درمانی قرار گرفته و درمان شده اما بعد از چندین سال با لوسمی مراجعه می کند. نکته مهم این است که پروگنوز این بیماران بسیار ضعیف تر از مبتلایان اولیه است. (به نظر شما علت چیست!؟)

نکته مهم: استاندارد درمان "M3 همراه با t(15;17)" با بقیه

لوسمی ها متفاوت است چون پاتوژنز متفاوتی دارد. در این نوع لوسمی t(15;17) باعث موتاسیون در ژن PML/RAR α می شود. پروتئین حاصل از این موتاسیون باعث جلوگیری از ورود ویتامین A به پرومیلوسیت ها شده (در واقع موتاسیون در لیگاند ویتامین A اتفاق می افتد). در نتیجه مانع از پرولیفراسیون و سبب ایست سلولی در این مرحله می شود و فرد مبتلا به لوسمی میلوئیدی می شود.

نکته ی خارجی جهت تفهیم بهتر: این جابجایی باعث الحاق ژن گیرنده ی آلفا اسید رتینوئیک (RARA) بر روی کروموزوم 17 با ژن PML بر روی کروموزوم 15 می شود. این ژن الحاقی پروتئین الحاقی PML/RAR α را تولید می کند که تمایز میلوئید را در مرحله ی پرومیلوسیتی متوقف کرده و احتمالا این کار را از طریق مهار عملکرد گیرنده های اسید رتینوئیک طبیعی انجام می دهد.⁸

نکته: همانطور که میدانید ویتامین A برای پرولیفراسیون سلولی نیاز است.



براساس این مارکرهای سطحی طبقه بندی انجام می شود.

(یادگیری آنها اهمیتی ندارد)

تغییرات ژنتیکی در ALL زیاد دیده می شود.

شایعترین موتاسیون در بالغین (حدود 20٪ ALL ها) $t(9;22)$ یا همان کروموزوم فیلادلفیای معروف است. (زیرا اولین بار در فیلادلفیا کشف شد. اگر در مشهد کشف می شد، ترانسلوکاسیون کروموزوم مشهد شایعترین موتاسیون بود.) وجود این کروموزوم نشاندهنده ی پروگنوز بسیار بد و مورتالیتی بالای بیماران است. این افراد اندیکاسیون قطعی پیوند هستند گرچه گاهی این هم چاره ساز نیست.

نکته: این موتاسیون در CLL هم دیده می شود. اما واقعا جالب است بدانید در اینجا کروموزوم فیلادلفیا نشاندهنده ی پروگنوز خوب است!

اما یک موتاسیون که با پروگنوز خوب بیمار همراه است، $t(12;21)$ است که در کودکان شایعتر است. به همین علت اکثر کودکان کوچک مبتلا درمان شده و عمر طولانی دارند. نوع mature B-cell یا L3 قدیمی معمولا با $t(8;14)$ یا $t(8;29)$ (دومی را مطمئن نیستم درست شنیده باشم) همراه است. که این موارد هم با پروگنوز ضعیف همراه است. نکته مهم: در کودکان مبتلا به ALL، هایپردیپلوئیدی^۱ با پروگنوز بهتری همراه است. (علت؟!)

علائم بالینی

مشابه AML است با این تفاوت که ALL علاقه ی بسیار زیادی به درگیری مغز و بیضه ها دارد. علت این علاقه ی شدید هم مشخص نیست!

نکته: به علت درگیری شایع مغزی شیمی درمانی داخل نخاعی حتما باید در این بیماران انجام شود.

به این ترتیب حتی ممکن است شروع علائم با سردرد باشد که پزشک پس از آسپیراسیون تعداد زیادی بلاست در خون و CSF مشاهده خواهد کرد.

*مواردی که باعث ضعیف شدن پروگنوز می شود شامل:

- I. سن <30 سال
- II. $WBC < 30,000$ (در نوع B-cell)
- III. $WBC < 100,000$ (در نوع T-cell)
- IV. بهبودی دیررس در طی دوران کموتراپی
- V. وجود این موتاسیونها: $t(9;22)$ و $t(4;11)$ و $t(1;19)$

این افراد نیازمند درمان سریع هستند چون BM هم به زودی درگیر خواهد شد.

- Leukemia Cutis: ضایعات پوستی ناشی از انفیلتراسیون سلولهای بلاست در لایه ی درم پوست. بیشتر در Monocytic AML بخصوص M5 دیده می شود. (درباره ی علت اینکه چرا در M5 شایعتر است توضیحی داده نشد.)

ALL

- شایعتر در اطفال (گرچه در بالغین هم دیده شده.)
- پروگنوز ضعیف تر در بالغین
- تظاهرات مختصری با AML تفاوت دارد.
- وجود لنفوبلاست در خون محیطی
- \uparrow Reticulocyte count
- گاهی حتی مراجعه با آلوکمیک لوکمیا
- درگیری لثه کمتر
- درگیری مغز بسیار بیشتر
- دارای دو نوع اولیه یا ثانویه به کموتراپی
- پروگنوز بدتر در نوع ثانویه

ALL classification

1) FAB: تقسیم بندی براساس مورفولوژی که قدیمی و منسوخ شده است.

- ALL L1 \leftarrow دارای بلاست های کوچک و یکدست. در کودکان شایعتر
- ALL L2 \leftarrow حاوی بلاستهای بزرگتر و با سایزهای متفاوت. در بالغین شایعتر
- ALL L3 \leftarrow نوع بورکیت یا mature WHO (2): براساس فلوسایتومتری و مارکرهای سلولی

براساس B-cell یا T-cell و early یا mature بودن به 4 دسته تقسیم می شوند. در این قسمت استاد عزیز مطالبی را زمزمه فرموده و در پایان اظهار داشتند: "اینا برا شما مهم نیس." پس از بررسی های شبانه روزی حدس زدم که احتمالا استاد این چنین فرموده اند:

T-cell نابالغ $\leftarrow TdT, CD3^+$
T-cell بالغ

B-cell نابالغ $\leftarrow TdT, CD19^+$

B-cell بالغ $\leftarrow CD19^+, 22, \text{ surface Ag}$



VI. افزایش ؟ در PCR بعد از درمان

نکته درمانی: پیوند BM در AML می تواند از خود فرد یا شخص دیگری باشد اما در ALL, دهنده باید حتما شخص دیگری باشد (خواهر یا برادر) و پیوند از استخوانهای دیگر خود فرد امکان پذیر نیست. (چرا واقعا استاد؟؟ توضیح این موضوع نیازمند یک کلاس دوساعته است که از حوصله ی این بحث خارج می باشد!!)

موفق باشید...

عقل قاصر است از تفسیر برخی حوادث
در قالب منطق
تنها شور می خواهد دیدن زیبایی در
اوج زشتی
تنها عشق می خواهد بردن اسماعیل
به قربانگاه
و تنها عشق می خواهد سربریدن
فرزند به دست خویش

و حسین همان ابراهیم بود که با
دست خویش نه یک فرزند که تمام
اهلش را قربانی کرد,
اما کدامین هدف چنین قربانی بزرگی
می طلبد؟!

و زینب همان عاشق بود
همان که زیبایی را در سر بریده ی
برادر می دید
همان که زیبایی را در غلبه ی جان
گداز حق بر باطل می دید
همان کسی که تنها شور می دید و
عشق می دید...

و عاشورا از آن حوادث بود
از آن حوادثی که تنها عشق قادر به
درک آن است
از آن حوادثی که عقل را به عمق آن
راهی نیست
و از آن حوادثی که زمین تا ابد
فراموش نخواهد کرد

آری عاشورا از آن حوادث
بود... هست... و خواهد بود....

نگارنده: نگارمقدس



بدخیمی های لنفوئیدی

بدخیمی (malignancy) های لنفوئیدی از کانون های لنفاتیک منشا می گیرند که در هر جایی از بدن (غدد لنفاوی، لنف دستگاه گوارشی، تیروئید، غدد بزاقی و ...) می توانند باشند. لنفوسیت هایی که در این کانون ها قرار دارند در صورت مستعد بودن می توانند ترانسفورماسیون malignant پیدا کنند. اگر منشا این بدخیمی ها از مغز استخوان باشد به آن leukemia، و اگر منشا آنها از کانون های لنفاتیک خارج از مغز استخوان باشد به آن lymphoma می گویند.

لنفوم بعد از سرطان ریه، breast، پروستات و معده پنجمین سرطان شایع است. شیوع لنفوم با افزایش سن بیشتر می شود، بنابراین در بالغین شایع تر است (۱ در ۱۰۰/۰۰۰). ابتلا به لنفوم نسبت به گذشته شایع تر شده است که سه دلیل برای آن مطرح می شود:

۱- افزایش طول عمر افراد

۲- افزایش شیوع HIV

۳- افزایش نقص ایمنی های اکتسابی به دلیل افزایش پیوند عضو و همچنین استفاده از سرکوب کننده های ایمنی (به عنوان مثال، برای درمان بیماری های کلاژن واسکولار)

در مسیر تکامل سلول های لنفوئیدی، مراحل مختلفی وجود دارد که بدخیمی ممکن است در هر کدام از این مراحل ایجاد شود. به همین دلیل براساس اینکه این بدخیمی از کدام سلول، کدام کانون لنفاوی، کدام بافت و کدام ارگان منشا می گیرد انواع مختلفی لنفوم وجود دارد. اما در کل، لنفوم ها به دو نوع Hodgkin و Non-Hodgkin تقسیم می شوند. در کشورهای آمریکایی حدود ۱۱٪ بدخیمی ها Hodgkin و حدود ۸۹٪ Non-Hodgkin هستند که در ایران نیز تقریباً همین آمار صادق است.

انتشار لنفوم هوچکین از طریق لنفاتیک است و تا یک کانون را درگیر نکرده باشد نمی تواند ناحیه مجاورش را درگیر کند. مثلاً اگر ناحیه فوقانی گردن را درگیر کرده باشد ابتدا به ناحیه تحتانی گردن، بعد به مדיاستن و سپس هیل ریه می آید و بعد وارد شکم می شود. اما در انواع غیر هوچکین، انتشار از طریق خون است و می تواند به هر جایی برود. مثلاً بعد از گردن، ناحیه اینگوئینال را درگیر کند. این مسئله در درمان بیماران بسیار مهم است. برای فردی که لنفوم غیر هوچکین حتی در مراحل اولیه دارد، باید درمان سیستمیک انجام دهیم ولی در فردی که لنفوم هوچکین دارد اگر در مراحل اولیه باشد می توانیم درمان محدود به ناحیه درگیر را انجام دهیم.

لنفوم غیرهوچکین :

ریسک فاکتورها و علل بیماری :

۱- نقص سیستم ایمنی: مهمترین ریسک فاکتور است که می تواند ارثی، یا اکتسابی باشد. از انواع اکتسابی می توان HIV (تا ۱۰۰ برابر ریسک لنفوم را افزایش می دهد) و مصرف داروهای ایمونوساپرسیو را نام برد.

۲- ویروس ها:

الف) EBV (مهمترین): به دنبال آن لنفوم بورکیت، لنفوم هوچکین، لنفوم های بعد از پیوند، لنفوم های CNS و لنفوم های خارج غدد لنفاوی حفره بینی (NK/T cell های حفره ی نازال) ایجاد می شود.

ب) HTLV₁ که Adult T-cell lymphoma/leukemia ایجاد می کند.

۳- باکتری ها: H. pylori (مهمترین) که MALToma (معمولاً با منشا معده) ایجاد می کند.

۴- مواد شیمیایی: ضد آفت ها، حلال ها، حشره کش ها، کودهای شیمیایی و نیترات ها

۵- بیماری های اتوایمیون: سندرم شوگرن (بیش از همه)، آرتریت روماتوئید (RA) و SLE (خیلی کم)



۶- Radiation: افرادی که در معرض حوادث راکتورهای اتمی (چرنوبیل) و یا بمب‌های اتمی (هیروشیما و ناگازاکی) بوده‌اند و در زمان کوتاهی در معرض دوز بالایی از اشعه قرار گرفته‌اند دچار آنمی آپلاستیک و یا تغییرات سایتوزنتیک و مولکولی می‌شوند که طی چند سال (حدود ۳ تا ۵ سال) باعث ایجاد malignancy هایی مانند لوسمی حاد و یا لنفوم‌ها می‌شود. همچنین رادیوتراپی‌های گردن، به خصوص در کودکان، یک ریسک فاکتور مهم به حساب می‌آید.

ایمونولوژی :

بیشترین لنفوسیت در خون افراد سالم T-Cell ولی بیشترین بدخیمی لنفوئیدی مربوط به B-cell است. حدود ۷۵٪ لوسمی‌ها و ۹۰٪ لنفوم‌ها از B-cell منشا می‌گیرند. به طور معمول هرچه بدخیمی از سلول نارس‌تری منشا گرفته باشد، بیماری مهاجم‌تر است. اما موارد استثنا هم وجود دارد: مثلاً لنفوم‌های فولیکولار، که در آن‌ها CD10 مثبت می‌شود، از سلول‌های نارس‌تری منشا می‌گیرند ولی سیری آهسته و indolent دارند. یا برخلاف آن، لنفوم بزرگ‌تری که از سلول بالغ‌تری منشا می‌گیرد ولی سیری بسیار aggressive دارد (مهاجم‌ترین نوع لنفوم). نکته: معمولاً مرحله‌ی ترانسفورماسیون یک سلول به سلول بدخیم نشان دهنده‌ی مرحله‌ای که ضایعه ژنتیکی رخ داده نیست. زیرا به جز اختلال ژنی، به وجود محیط مستعد و ریسک فاکتورهای دیگر نیز نیاز است تا سلول به سمت بدخیمی پیش برود. به طور مثال در لنفوم فولیکولار، t(14:18) داریم. این translocation در همان سلولی که malignant transformation پیدا کرده، ایجاد نشده بلکه در چند مرحله قبل‌تر، که سلولی تمایز نیافته بوده، ایجاد شده و با قرار گرفتن در معرض محیط مستعد به بدخیمی تبدیل شده است.

تقسیم بندی :

تقریباً نزدیک به ۴۰ نوع لنفوم شناخته شده که لنفوم‌های B-cell, T-cell peripheral و هوچکین دارای بیشترین انواع هستند. در تقسیم بندی جدید WHO، لنفوم‌های غیر هوچکین به دو دسته‌ی کلی T-cell lymphoma و B cell lymphoma تقسیم می‌شوند. هر کدام از این دو دسته در سه گروه aggressive, indolent و highly aggressive جای می‌گیرند که به سیر بیماری اشاره دارد.

جدول زیر تفاوت‌های کلینیکی در مسیر indolent و aggressive را نشان می‌دهد که باید یاد بگیرد زیرا در برخورد با بیمار بسیار مهم هستند.

	Indolent NHL	Aggressive NHL
Proportion	40% - 50%	50% - 60%
Growth	Slow	Fast
Description	Often no symptoms at diagnosis; diagnosis can be accidental in many cases	Symptoms are likely before diagnosis and progress is relatively quick
Treatment	Because growth is slow, treatment is sometimes not needed immediately	Because growth is fast, treatment is often needed straight away
Outcome	Responds very well to treatment, however eventual relapse is likely. Despite this, patients can live normally for many years	Responds very well to treatment, more likely to be cured

نکته: دلیل پاسخ بهتر لنفوم‌های aggressive به درمان، حساسیت بیشتر سلول‌های نارس به کموتراپی است.



انواع لنفوم غیر هوچکین:

این جدول مهم است و باید کامل حفظ شود.

TABLE 1. Non-Hodgkin lymphoma types

Type	Examples
B-CELL LYMPHOMAS	
Low-grade (indolent)	<ul style="list-style-type: none"> Follicular lymphoma Lymphoplasmacytic lymphoma (also known as Waldenström macroglobulemia) Marginal zone lymphoma (such as primary splenic lymphoma and MALT lymphoma) Small lymphocytic lymphoma
Intermediate-grade (intermediate)	<ul style="list-style-type: none"> Diffuse large B-cell lymphoma Mantle cell lymphoma Small noncleaved-cell non-Burkitt lymphoma
High-grade (aggressive)	<ul style="list-style-type: none"> Burkitt lymphoma Lymphoblastic B-cell lymphoma
Virally associated	HHV-8 associated primary effusion lymphoma
T-CELL LYMPHOMAS	
Low-grade (indolent)	<ul style="list-style-type: none"> Cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma Cutaneous T-cell lymphoma Large granular lymphocytosis
Intermediate-grade (intermediate)	Extracutaneous anaplastic large cell lymphoma
Peripheral T cell	<ul style="list-style-type: none"> Angioimmunoblastic lymphoma Hepatosplenic lymphoma Intestinal lymphoma Nasopharyngeal lymphoma Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified Primary subcutaneous
High-grade (aggressive)	T-cell lymphoblastic lymphoma
Virally associated	HTLV-1 leukemia/lymphoma
Key: HHV-8, human herpesvirus type 8; HTLV, human T-cell lymphoma virus; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue.	

نکات جدول:

- این اسامی براساس کانون لنفاتیکی است که لنفوم از آن منشا می‌گیرد.
- علائم و سیر (Small lymphocytic lymphoma) SLL کاملاً مشابه CLL (Chronic lymphocytic leukemia) است و فقط از نظر منشا متفاوت اند که SLL از غدد لنفاوی و CLL از مغز استخوان منشا می‌گیرد.
- شایع ترین لنفوم در کشورهای غربی لنفوم فولیکولار است ولی در کل کشورها Large B cell شایع ترین است.
- ۹۰٪ لنفومها از نوع B cell است که در کشورهای غربی بیش از ۵۰٪ از آنها را Follicular و Diffuse large B cell lymphoma و lymphoma تشکیل می‌دهند.
- اگر Cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoid) تظاهرات سیستمیک پیدا کند، Sézary Syndrome نامیده می‌شود.
- Peripheral T-cell lymphoma ها جزو شایع ترین لنفومهای T-cell در کشورهای غربی هستند که دو نوع Angioimmunoblastic و Non otherwise specified (NOS) بین آنها شایع‌ترند.
- Lymphoblastic B-cell lymphoma و Lymphoblastic T-cell lymphoma تقریباً مشابه ALL هستند (سیر، سن ابتلا، پاسخ به درمان و...) فقط همان طور که می‌دانید منشا متفاوتی دارند.



- HTVL₁ leukemia/lymphoma (Adult T-cell leukemia/lymphoma) نیز سیر highly aggressive دارد.
- در مناطق اندمیک (ایران، ژاپن و ...)، شایع‌ترین لنفوم T-cell همان HTVL₁ leukemia/lymphoma است.
- لنفوم فولیکولار وابستگی زیادی به life style دارد و در ایران، بر خلاف کشورهای غربی، حدود ۴-۲٪ بیشتر نیست. ولی لنفوم نوع diffuse large B cell lymphoma همان طور که پیش تر ذکر شد، تقریباً در تمام دنیا شایع‌ترین است (حدود ۳۰٪).
- لنفوم بورکیت به دو نوع تقسیم می‌شود:
 - (۱) اندمیک ← بیشتر در مناطق آفریقایی دیده می‌شود. به صورت توده‌های فکی است و EBV در ایجاد آن نقش دارد.
 - (۲) اسپورادیک ← بیشتر در مناطق آمریکایی دیده می‌شود.

Translocation های کروموزومی:

همانطور که گفتیم در بدخیمی‌ها، translocation های کروموزومی مختلفی صورت می‌گیرد. در لنفوم بورکیت، t(8:14) داریم که ژن C-MYC از کروموزوم ۸، مجاور ژن زنجیره IgM از کروموزوم ۱۴ قرار می‌گیرد و باعث افزایش بیان ژن C-MYC می‌شود. در Large T-cell lymphoma، t(2:5) داریم و ژن NPM از کروموزوم ۵، مجاور ژن ALK از کروموزوم ۲ قرار می‌گیرد که ایجاد یک ژن کایمیریک و به دنبال آن یک پروتئین کایمیریک می‌کند که با فسفریلاسیون، در سلول ایجاد malignant transformation می‌کند. تقریباً ۵۰٪ لنفوم‌ها هیچگونه یافته‌ی سیتولوژیکی ندارند.

نکته: t(14:18) از همه شایع‌تر است زیرا بیشتر در لنفوم‌های Follicular و Large cell دیده می‌شود که از همه شایع‌ترند.

نوع لنفوم	اختلال	ژن درگیر
Follicular	t(14:18)	Bcl2-IgH
Anaplastic large T cell	t(2:5)	ALK
Burkitt	t(8:14)	C-MYC
Mantle cell	t(11:14)	BCL1-IgH
MALT	t(11:18)	Apl2/Malt1
DLCL	t(3:14)	Bcl6
DLCL	t(17:--)	P53
Lymphoplasmacytoid	t(9:14)	PAX5-IgH

نکته: در بچه‌ها شایع‌ترین لنفوم‌ها به ترتیب Small non cleaved cell lymphoma (Burkitt)، lymphoblastic T-cell و Large cell lymphoma هستند.

علائم:

- ۱- **لنفادنوپاتی:** شایع‌ترین علامت است که ممکن است محیطی باشد و در ظاهر بیمار دیده شود، مثلاً در گردن، ولی گاهی ممکن است محیطی نباشد (مدیاستینال، پارائورتیک و ...) که معمولاً از طریق اثرات فشاری خود را نشان می‌دهند. در لنفادنوپاتی مدیاستینال، با بزرگ شدن گره‌های لنفاوی به احشا مجاور فشار می‌آید. اگر فشار روی ورید اجوف فوقانی باشد ایجاد superior vena cava syndrome می‌کند. رگ را می‌بندد و درناژ لنفاوی سر و گردن همان طرف را مختل می‌کند. همچنین باعث ادم و پرخونی صورت، فشار روی تراشه و ایجاد تنگی نفس، فشار روی عصب recurrent laryngeal و خشونت صدا و فشار روی عصب فرنیک و فلج دیافراگم می‌شود.



لنفادنوپاتی شکم معمولاً علامتی ایجاد نمی‌کند چون هرچه گره لنفاوی بزرگ شود، شکم نیز می‌تواند expansion پیدا کند. لنفادنوپاتی لگن هم معمولاً بدون علامت است ولی بعضاً بزرگ شدن گره‌های لنفاوی ناحیه فمورال روی عروق لنفاتیک و یا وریدها فشار آورده و باعث ادم گوده گذار (لنفاتیک) و غیر گوده گذار (وریدی) اندام تحتانی می‌شود.

۲- احساس خستگی

۳- بی‌اشتهایی

۴- راش های پوستی (مخصوصاً در لنفوم‌های T cell)

۵- B symptoms: علائمی که ممکن است در هر بیماری که لنفوم دارد مشاهده شوند، شامل:

۱- تب (بالای ۳۸ درجه و مداوم)

۲- کاهش وزن (بیش از ۱۰٪ وزن بدن در ۶ ماه اخیر)

۳- تعریق شبانه شدید (که باعث خیس شدن لباس بیمار شود)

نکته: بعضی از لنفوم‌ها اکسترانودال هستند یعنی از کانون‌های لنفاتیک خارج غدد لنفاوی منشا می‌گیرند و علائم وابسته به همان ارگان را ایجاد می‌کنند. از جمله:

✓ MALT: اغلب از معده منشا می‌گیرد و علائم گوارشی مانند درد یا خونریزی GI ایجاد می‌کند.

✓ CNS: ایجاد علائم عصبی

✓ استخوان: ایجاد درد و توده استخوانی

✓ تیروئید: بزرگ شدن غده تیروئید

✓ غدد بزاقی: بزرگ شدن غدد بزاقی

تشخیص های افتراقی:

- عفونت های ویرال (ایجاد لنفادنوپاتی ژنرالیزه می‌کنند) مانند CMV.

- توکسوپلاسموز

- بیماری های کلاژن واسکولار (SLE)

- عفونت های باکتریال (کمتر) مثل توبرکلوز و بروزسلوز

- Still's disease

* کدام گره لنفاوی را باید بیوپسی کنیم؟

برای بیوپسی باید به مواردی مانند سائز تومور، سن بیمار، پیشرفت بیماری و علائم همراه توجه کنیم. مثلاً اگر لنفادنوپاتی عفونی یا ویرال باشد ظرف دو تا سه هفته خود به خود بهبود می‌یابد و نیازی به بیوپسی نیست. در malignancy ها علائمی مانند کاهش وزن و تعریق شبانه داریم که بسیار مهم است و توصیه به بیوپسی می‌شود.

تست های تشخیصی:

تست های خونی، کبدی، ویرال، imaging (رادیوگرافی، MRI, PET, CT scan)، بیوپسی (برای هیستوپاتولوژی، مطالعه سائتوزنیک،

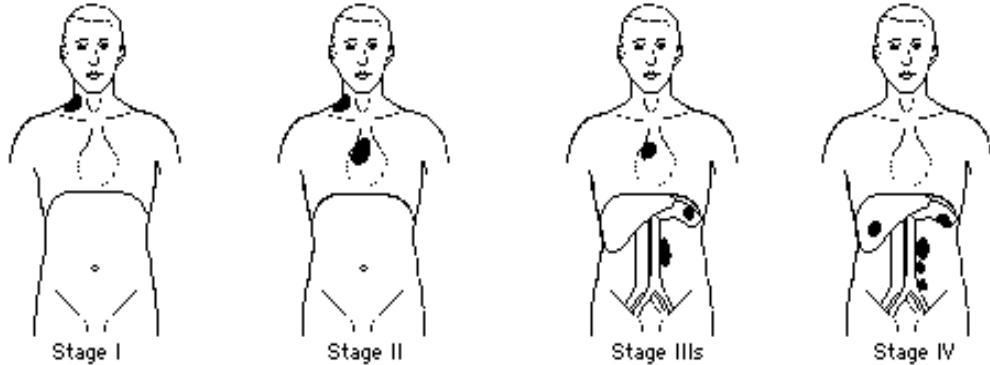
مولکولار، ایمونوهیستوشیمی یا همان CD مارکر ها)، مطالعه کبد (با CT scan) و مغز استخوان (برای تمام بیماران) و CSF

(در لنفوم‌های high grade و یا پاراورتبرال) لازم هستند.



Ann Arbor Staging: برای تعیین پروگنوز (staging) از Ann Arbor system استفاده می‌کنیم که به صورت زیر است:

- Stage 1 - یک کانون لنفاوی در یک طرف دیافراگم درگیر است.
 Stage 2 - دو کانون لنفاوی یا بیشتر در یک طرف دیافراگم درگیر هستند.
 Stage 3 - چند کانون لنفاوی در دو طرف دیافراگم درگیر هستند.
 Stage 4 - چند کانون لنفاوی به همراه یک ارگان خارج لنفاتیک، مثل کبد، درگیر هستند.



Stage I: single lymph node region or single extralymphatic site (Ie)
 Stage II: two or more sites, same side of diaphragm or one contiguous extralymphatic site (IIe)
 Stage III: both sides of diaphragm or spleen (IIIe) or contiguous extralymphatic sites (IIIe)
 Stage IV: diffuse involvement of extralymphatic sites ± nodal disease

Stage subdivision: A-asymptomatic B-unexplained weight loss >10% in 6m and/or fever and/or night sweats

Extralymphatic = tissue other than lymph nodes, thymus, spleen, Waldeyer's ring, appendix & Peyer's patches

شاخص‌های پیش‌آگهی:

عواملی که پروگنوز را بدتر می‌کنند: بالا بودن سن بیمار، بالا بودن LDH، بد بودن حال عمومی بیمار، مرحله ۳ و ۴ Ann Arbor و درگیری بیش از یک کانون لنفاتیک. Survival پنج ساله: Stage 1 ← ۷۳٪ Stage 4 ← ۲۶٪

لنفوم هوچکین:

بدخیمی با ترانسفورماسیون لنفوسیت‌های B و گسترش از طریق عروق لنفاتیک. مهمترین محل شروع درگیری مدیاستن و یا قاعده گردن است. افتراق از non-Hodgkin از طریق سلولهای Reed-Sternberg (سلولهای بزرگ چند هسته‌ای) که اختصاصی هوچکین هستند. بیشترین شیوع در ۱۵-۴۰ سالگی است و دو پیک سنی ۱۵-۲۵ سال و ۳۵-۴۵ سال دارد.

ریسک فاکتورها: نقص ایمنی- ویروس‌ها (EBV) - باکتری‌ها - تماس با مواد شیمیایی

انواع:

۱- Nodular lymphocytic predominant Hodgkin lymphoma: CD₁₅ و CD₃₀ منفی و CD₄₅ و CD₂₀ مثبت هستند.

۲- Classic Hodgkin lymphoma: CD₁₅ و CD₃₀ مثبت هستند.

۳- Classic شامل ۳ نوع:

✓ Nodular sclerosing: شایع‌ترین در کشورهای غربی (۶۰-۷۰٪)

✓ Mixed cellularity: شایع‌ترین در کشورهای آسیایی (۴۵-۵۰٪) زیرا EBV که در پاتوژنز آن نقش دارد در کشورهای آسیایی

شایع است.

Lymphocytic predominant ✓



:Staging

مانند Non-Hodgkin lymphoma است ولی چون از لحاظ درمانی متفاوت است، Stage ها را به دو گروه limited و advanced تقسیم کرده اند.

Limited: IA, IIA, mass < 10cm

Advanced: III, IV, B symptoms, mass > 10 cm

منظور از A عدم وجود B symptom است.

نکته: اگر بیمار B symptom را داشته باشد حتی اگر در I stage باشد از حالت limited خارج شده و advance می‌شود.

Bulky tumor: توموری که mass > 10 cm داشته باشد و بیش از $\frac{1}{3}$ قطر (عرضی) قفسه سینه را اشغال کند.

:Approach

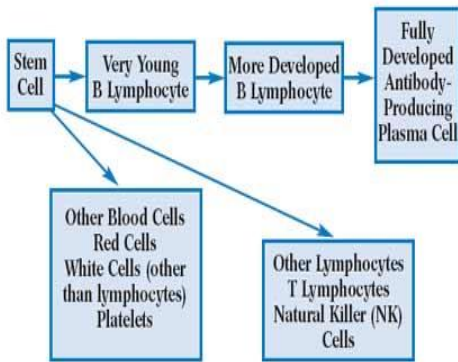
شرح حال، معاینه فیزیکی، پاتولوژی، آزمایش خون و سرولوژی، تست‌های کبدی و کلیوی، الکتروفورز، رادیوگرافی‌های متعدد برای staging (که در هوچکین (درمان و پروگنوز) بسیار مهمتر از غیر هوچکین (فقط پروگنوز) است) و CT scan. در هوچکین به بررسی CSF اصلاً نیاز نداریم و مغز استخوان هم در شرایطی که بیمار آنمی و لوکوسیتوز داشته باشد یا بیماری خیلی advanced باشد نیاز است.

علائم:

B symptoms - خستگی - خارش پوست - Rash -

نگارش و تایپ: رویا عامل





پلاسماسلها از کجا می آیند؟

ما در مغز استخوان دو دسته سلول داریم: سلول های لنفوئیدی که پیش ساز لنفوسیت های B و T هستند و سلول های میلوئیدی که پیش ساز بقیه سلول های خونی هستند. سلول B که رسیده و mature همیشه و توانایی تولید آنتی بادی را پیدا میکند و در نهایت تبدیل به یک پلاسماسل می شود.

بحث ما در این جلسه درباره اختلالات پلاسماسل است.

دیسکرازی پلاسماسل دو خصوصیت مشترک دارند که ما آن ها را در یک گروه میگذاریم:

۱. تکثیر غیر قابل کنترل پلاسماسلها
۲. سنتز و ترشح گاما گلوبولین هموزن بدون تحریک آنتی ژنی خاص (در شرایط طبیعی برای ترشح ایمونوگلوبولین ها تحریک آنتی ژنی لازم است).

اسامی دیگری نیز برای اختلالات پلاسماسل استفاده میشود که شامل:

- ✓ منوکلونال گاماپاتی
- ✓ پاراپروتئینمی ها
- ✓ دیس پروتئینمی

بیماری هایی که در زیر مجموعه اختلالات پلاسماسلی قرار میگیرند عبارت اند از:

- ✓ مالتیپل میلوما (مهمترین)
- ✓ ماکروگلوبولینمی والدن استروم
- ✓ آمیلوئیدوز اولیه
- ✓ بیماری زنجیره سنگین
- ✓ منوکلونال گاماپاتی خوشخیم (MGUS) (شایع ترین)

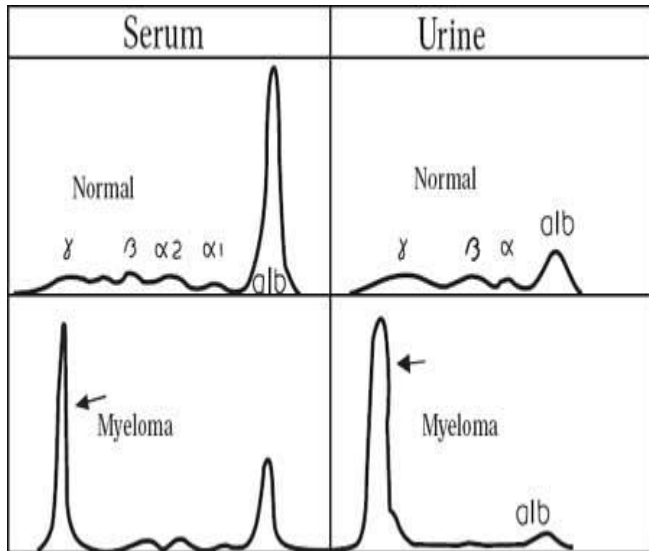
ایمونوگلوبولینها

برای اینکه درباره مولتیپل میلوما توضیح دهیم بهتر است بحثی راجع به ایمونوگلوبولین ها داشته باشیم. آنتی بادیهای سرم یک گروه هتروژن از پروتئینها بنام ایمونوگلوبولین که توسط پلاسماسل ها تولید می شوند. دارای 3 گروه ساختمانی متنوع:

۱. **ایزوتایپ**: معمولا انواع اصلی آنتی بادی در گونه خاص در تمام افراد یک گونه یکسان است. مثلا همه ما IgG داریم که از دو زنجیره سبک و دو زنجیره سنگین تشکیل شده. دارای 5 ایزوتوپ زنجیره سنگین شامل: G, M, A, D, E و دو ایزوتوپ زنجیره سبک: کاپا و لامبدا
۲. **آلوتیپ**: آنتی بادیهایی که اختلاف کوچک بین افراد یک گونه در توالی اسید آمینه آنها در یک Ig مشابه دارند. مثلا اختلاف بین دانشجویان یک کلاس
۳. **ایدیوتایپ**: Ig دارای خصوصیت خاص بوده و توسط یک کلون از سلولهای تولیدکننده آنتی بادی تولید میشود. مثلا در هر سلول از بدن ab خاص خودش را دارد. در جریان بدخیمی های منوکلونال تمام سلولهایی که تولید می شوند یک نوع سلول هستند، پس آنتی بادی تولید شده هم یک نوع خواهد بود که در جریان منوکلونال گاماپاتی ها مانند مالتیپل میلوما دیده می شوند.

ممکن است بر حسب اینکه کولون سلولی ما توانایی تولید چه چیز را داشته باشد و میزان اختلال توده بدخیمی، میتواند یک ایمونوگلوبولین کامل باشد با تمام آن خصوصیات یا یک جزء از آن باشد یا فقط زنجیره آن





باشد. این پروتئین ها هموژن (همگن) هستند و در میدان الکتریکی در یک نقطه رسوب میکنند و تشکیل یک پیک بلند و نوک تیز میدهند که به آن مونوکلونال گاماپاتی میگوییم. این پیک تحت عنوان جزء M شناخته میشود.

چرا میگوییم جزء M؟ دو روایت وجود دارد. یا M اول مونوکلونال یا شکل دو پیک ایجاد شده در الکتروفورز برای آلبومین و پروتئین گاما که شکلی شبیه M ایجاد میکند.

مونوکلونال گاماپاتی را در الکتروفورز طبیعی پروتئین های سرم میتوان دید. در الکتروفورز طبیعی الکترون های سرم یک پیک طبیعی برای آلبومین داریم که معمولا بلندتر از بقیه است (در سمت راست شکل). بعد از آن به ترتیب آلفا-1، آلفا-2، بتا-1 و بتا-2 و گاما را داریم. گاما معمولا گنبدی شکل است. بیماری که دچار مالتیپل میلوما یا مونوکلونال گاماپاتی شده است به جای پیک گنبدی یک پیک بلند نوک تیز ایجاد میکنند (در سمت چپ شکل). مهم این است که پیک نوک تیز باشد اگر گنبدی باشد یا در مناطق مختلف باشد به آن پلی کلونال آنتی بادی می گویند. توجه کنید که به صورت جبرانی بقیه پروتئین های سرم بخصوص آلبومین کم می شود. در شکل زیر در سمت بالا الکتروفورز طبیعی پروتئین های ادرار رو مشاهده میکنید که به همان ترتیب الکتروفورز سرم آلبومین آلفا بتا گاما میباشد. در الکتروفورز افراد مبتلا به مالتیپل میلوما که زنجیره سبک را در ادرار دفع بکنند یک پیک را در آنجا به صورت بلند در ناحیه گاما میبینیم که میتواند از نظر تشخیصی ارزشمند باشد.

نکته: پیک در ناحیه گاما چه در سرم باشد و چه در ادرار ارزش تشخیصی دارد.

خصوصیات جزء M شامل:

- رسوب در سرما (اگر IgM باشد)
- فعالیت کلد آگلوتینین علیه گلبول قرمز (باعث بهم چسبیدن می شود)
- تولید فیبریل های آمیلوئید و رسوب در بافت های مختلف
- افزایش ویسکوزیته (مهم)
- توانایی تشکیل کمپلکس با سایر پروتئین های سرم مثلا می توانند با فاکتور های انعقادی باند شده و فعالیت آنرا مختل کند و یا بطور کلی باعث افزایش ویسکوزیته شوند. (در موارد نادر)

نکته: ممکن است یک جز از این ایمونوگلوبولین مونوکلونال که معمولا زنجیره سبک است وارد ادرار شده و در ادرار بنام پروتئین بنس جونز (Bence jones pr) شناخته شود. (تشخیص با الکتروفورز)

نکته: خاصیت مهم جزء M ویسکوزیته است. در حالت طبیعی ما یک سری عواملی در خون داریم از جمله گلبول سفید و پروتئین های خون که ویسکوزیته خون را باعث میشوند. افزایش ویسکوزیته خون باعث افزایش مقاومت خون میشود و باعث انسداد میکروواسکولر و اتساع عروقی در ته چشم ویا در عروق مغز و یا در اندام ها علائم به صورت پارستزی و سردرد و سرگیجه. به طور مثال در جریان لوسمی با افزایش گلبول سفید ما شاهد افزایش ویسکوزیته هستیم. اگر ویسکوزیته آب 1 باشد ویسکوزیته خون 1.4 است. یعنی گر انرژی بیشتری نسبت به آب دارد. یعنی که خب ...!!!!

نکته: بیشترین ویسکوزیته را کدام ایمونوگلوبولین میتواند ایجاد کند؟ آی جی ام. به همین دلیل است که ما افزایش ویسکوزیته را در خود مالتیپل میلوما کمتر داریم ولی در ماکروگلوبولینمی والدن استروم که همراه با افزایش آی جی ام باشد بیشتر میبینیم. زیرا حجم این مولکول زیاد است و افزایش ویسکوزیته بیشتری را ایجاد میکند.



اتیولوژی و پاتوژنز بیولوژی:

علائم چگونه به وجود می آیند؟

یک نقص ژنتیکی اکتسابی در DNA یک سلول منفرد لنفوئیدی منجر به ایجاد مولتیپل میلوما میشود.

این نقص ژنتیکی به دو گروه تقسیم میشود: 1- اولیه 2- ثانویه

وقتی که این اولیه ها ایجاد میشوند هنوز بیماری مالتیپل میلوما نداریم. یک سری تغییراتی در سلول های بیمار میتوانیم داشته باشیم

اما بیماری واضح و مشخص مالتیپل میلوما را نداریم. تا زمانی که تغییرات ژنتیکی ثانویه ایجاد شود و بر روی و ایجاد بیماری واضح کند.

✓ اختلالات اولیه شامل: 1- درگیری کروموزوم 14q32 که باعث کاهش بازخوانی IgH
2- حذف کروموزوم 13

✓ اختلالات ثانویه شامل: مثل بازچین (C-Myc, N RAS, K RAS2 (rearrangement)

🔑 نکته: ترانسلوکیشن های ثانوی معمولاً پیچیده تر هستند.

یکسری عوامل باعث افزایش شیوع مالتیپل میلوما میشوند، حتی ممکن است خود این نقائص اعث ایجاد این نقایص ژنتیکی شوند.
از جمله:

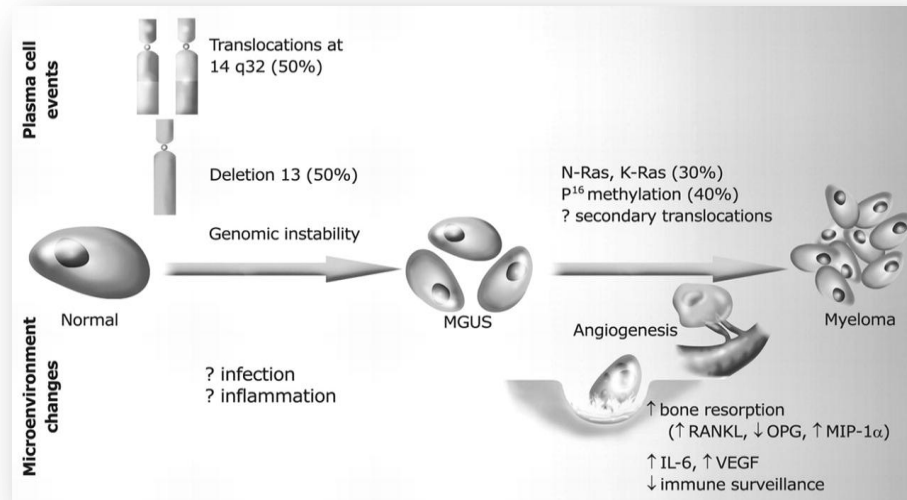
- بازماندگان انفجارهای هسته ای
- دربین کشاورزان
- کارگران صنایع چوب
- کارگران چرم سازی
- تماس با فرآورده های نفتی

شکل زیر به صورت شماتیک مطالب پیشین را خلاصه نشان می دهد: یک سلول پلاسماسل نرمال تحت تاثیر عوامل مختلف، عفونت های مختلف، مسائل شغلی و یا هر عامل ناشناخته دیگر دچار تغییر ژنتیکی (به صورت deletion یا translocation) میشود و به یک سلول غیرطبیعی تبدیل میشود و میتواند مقداری ایمونوگلوبولین به صورت طبیعی بیشتر بسازد. در اینجا ما شاهد یک (MGUS) monoclonal gammopathy of undetermined significance هستیم که بسیار شایع است (به طوری که اگر سن بالای 70 سال را بررسی کنیم حدود 10-12% افراد MGUS را دارند). اینها معمولاً به صورت تصادفی کشف میشوند. اگر هیچ تغییر سابتوژنتیک دیگری رخ ندهد بیمار مالتیپل میلوما نمیگیرد و در همین جا این پروسه متوقف می شود. اما اگر تغییر سابتوژنتیک ثانویه به هر دلیلی از جمله (30% KRAS و NRAS) و (40% P16 Methylation) و اختلالات ثانویه دیگر ایجاد شود سبب ایجاد یک سلول پلاسماسل کاملاً بدخیم میشود و ایجاد آنتی بادی و تکثیر سلول به مقدار خیلی زیاد میشود ما مالتیپل میلوما را به شکل واضح میبینیم.

تحت تاثیر برخی عوامل بیولوژیکی از جمله اینترلوکین ها (بخصوص IL-6 و VEGF) که توسط خود سلول های MGUS یا مالتیپل میلوما تولید میشود در محیط مغز استخوان آنژیوژنز رخ میدهد. اینترلوکین ها در تشدید بیماری و تولید تعداد بیشتری سلول های پلاسموسیتی بدخیم و تولید میزان زیاد ایمونوگلوبولین نقش دارد. IL-6 با تحریک آنژیوژنز سبب افزایش پرولیفراسیون خود مغز استخوان و سلول های پلاسماسیتی میشود. هم توسط پلاسماسل ها هم توسط سلول های microenvironment تولید میشود. از طرف دیگر یک سری فاکتور هایی توسط سلول ها تولید میشوند که اینها را تحت عنوان osteoclast-activating factor (OAF) میشناسیم. اینها یکسری سایتوکاین هایی هستند که با به هم زدن تعادل بین فعالیت استئوکلاست ها و استئوبلاست ها باعث افزایش جذب استخوانی میشوند.

BONE RESORPTION ↑ ← RANKL ↑, OPG ↓, MIP-1α ↓





میزان شیوع و بروز بیماری

➤ 15000 مورد جدید در سال

➤ با افزایش سن افزایش شیوع بیماری

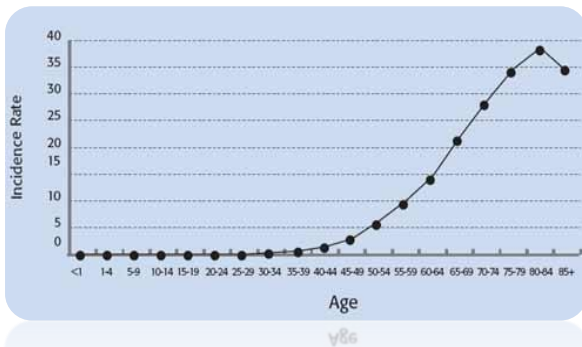
➤ متوسط سن حدود 68 سالگی

➤ بروز سالانه 4 مورد در 100 هزار نفر

➤ در مردان شایعتر و در نژاد سیاه دو برابر

➤ 1% بدخیمی سفید پوستان، 2-3% بدخیمی سیاه پوستان

➤ 13% بدخیمیهای هماتولوژیک در نژاد سفید



از سن 45-50 سال به بعد افزایش می یابد و ما پیک بیماری را در سن 70-80 سالگی داریم. در چند سال اخیر میبینم که در سنین پایین تر (مثلا 35-40 سالگی) هم مولتیپل میلوما دیده میشود و به نسبت گذشته بیشتر شده است.

پاتوفیزیولوژی علائم:

فردی که مبتلا به ام ام میشود مغز استخوان توسط پلاسماسل اینفلتره میشود. این سلول ها یکسری سایتوکاینهایی از جمله IL-6 و IL-1 آزاد میکند. IL-6 باعث بروز آنمی میشود. خود این اینفلتراسیون مغز استخوان نیز چون جای سلول های طبیعی را گرفته است. سلول های طبیعی خوب کار نمیکنند و سبب ایجاد آنمی میشود. بنابراین یک علامت مهم بیماران (بیش از 80% بیماران) آنمی است. از طرف دیگر آزاد شدن ساتوکاین ها و اینترلوکین ها و OAF ها باعث تخریب بافت استخوان میشود که خود سبب ایجاد درد استخوانی و هایپرکلسمی در بیمار میشود. خود microenvironment یا سلول های استومایی که در محیط هستند هم مجددا تولید مقدار زیادی IL-6 میکنند که روی سلول های پلاسماسیتی تاثیر دارند و باعث افزایش آنژیوژنز و پرولیفراسیون سلول های پلاسماسیتی میشوند. این سیکل به طور مداوم تکرار میشود مگر اینکه ما این سیکل را در یکجا بشکنیم و بیمار را درمان کنیم. از علائم دیگر بیمار میتوان به نارسایی کلیه (Renal Failure)، هایپروبیسکوزیتی و رسوب پروتئین ها در بافت ها به صورت آمیلوئیدوز اشاره کرد که همگی ناشی از افزایش تولید پروتئین های غیرطبیعی (مونوکلونال) است.

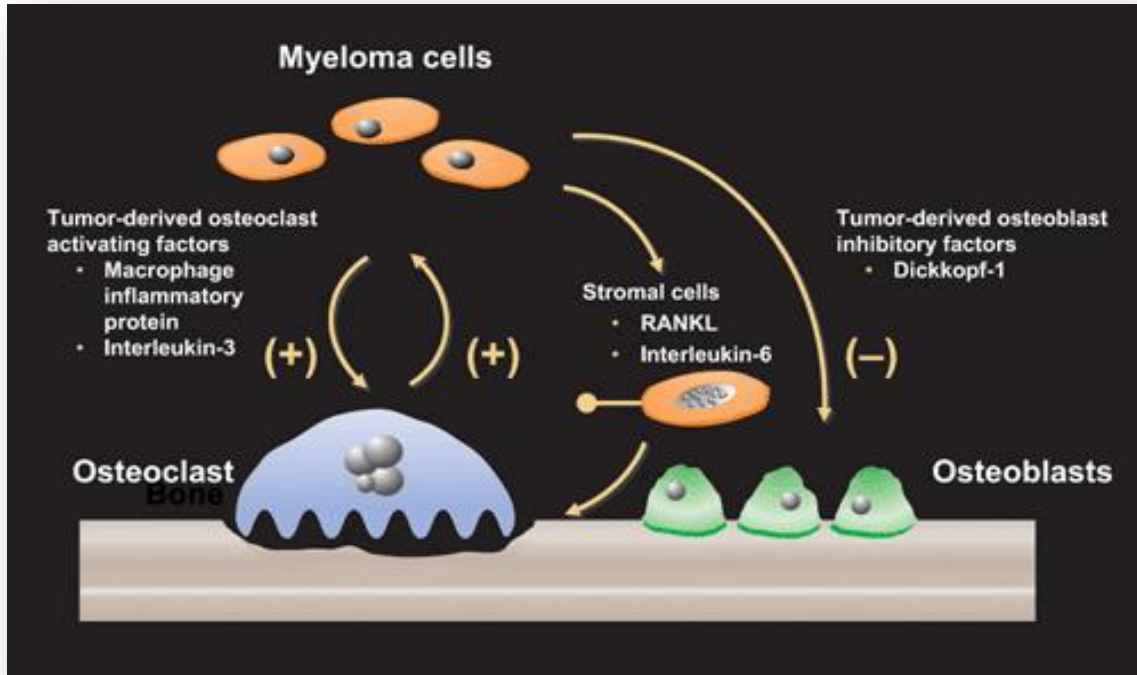
دفاع ایمنی میزبان هم مختل میشود زیرا پاسخ میزبان به افزایش ایمونوگلوبولین های غیرطبیعی، کاهش ایمونوگلوبولین های طبیعی بیمار است و بیمار مستعد عفونت میشود.



پاتوفیزیولوژی و تظاهرات کلینیکی

1- علائم استخوانی: تخریب استخوانی به علت افزایش جذب استخوان و عدم تعادل استئوبلاست و استئوکلاست و در واقع افزایش فعالیت استئوکلاست که سبب ایجاد یک استئوپروز شدید ژنرالیزه و ضایعات لیتیک (تخریب کننده) و خوردگی ها در استخوان ها که به عنوان "Punched Out" می‌شناسیم. ("punched out" lytic bony lesions)

نکته: چرا به این ها Punched Out می‌گوییم؟ این ها یک ضایعات کاملا مدور موضعی به صورت توده قابل لمس در استخوانها و مثل یک سوراخ گرد مشخص (شبیه سوراخی که با پانچ روی کاغذ ایجاد میکنیم) می باشند.



ضایعات استخوانی بیماران بعلت فعال شدن استئوکلاستها بوسیله OAF که توسط سلولهای میلومی تولید و ترشح میشود ایجاد میشوند. یکسری عوامل اثر مهاری بر روی فعالیت استئوبلاست ها دارند و یکسری فاکتورها (از جمله لنفوتوکسین IL-6 , و VEGF, TNF) اثر تحریکی بر روی فعالیت استئوکلاست ها دارند.

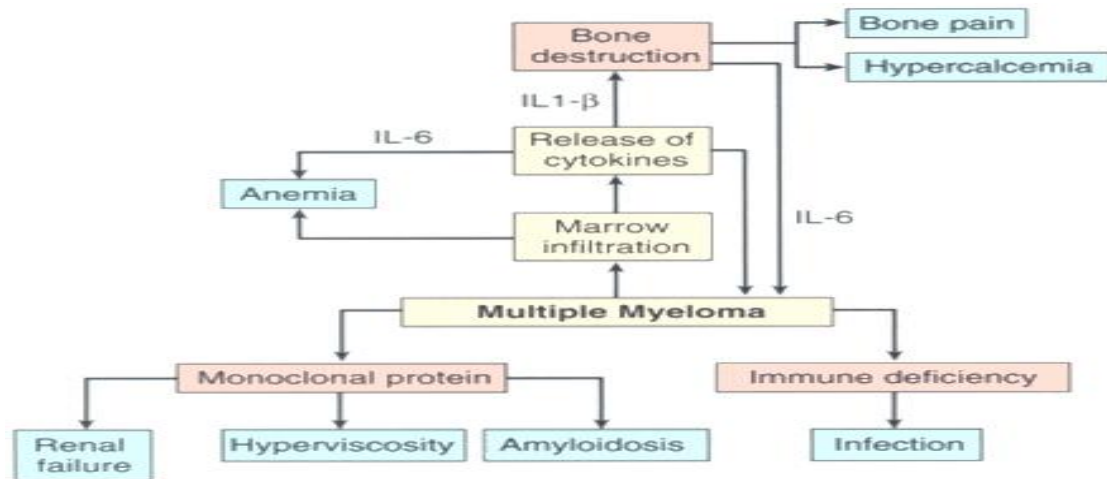
شایعترین شکایت بیماران دردهای استخوانی به صورت:

- دردهای روماتیک، مهاجر و متناوب
- بیشتر در استخوان های پهن مانند دنده ها، استرنوم و لگن و کمتر در اندامها
- حداکثر شدت آن در شبها و با حرکت تشدید می یابد

نکته: درد موضعی شدید نشانه شکستگی پاتولوژیک (چون پریوست نازک شده و اکسپنشن قسمت مدولا را دارید و استحکام استخوان به هم میخورد و از بین میرود و با یک ترومای کوچک دچار شکستگی میشود.)

نکته: استئوپروز شدید باعث شکستگی خودبخود میشود. در این بیماران به علت شکستگی های متعدد دنده و استرنوم شاهد تغییر شکل قفسه صدی و کوتاهی قد هستیم.





2- عفونت ها :

علت استعداد به عفونت:

- هیپوگاماگلوبولینمی (مهمترین علت)
- پاسخ آنتی بادی نامناسب
- کاهش CD4
- اختلال عمل گرانولوسیتها
- اختلال عمل کمپلمان

چه عفونت هایی در این افراد شایع هست؟ همان عفونت های معمول مانند عفونتهای باکتریایی، مالتیپل مومونیوپیلونفریت و ...
چه پاتوژن هایی بیشتر در این افراد ایجاد بیماری میکنند؟ همان پاتوژن های معمول. مثلاً در ریه پنوموکوک، در عفونت ادراری E.coli.

ولی میزان شیوع این عفونت ها در بیماری که مالتیپل میلوما دارد خیلی بیشتر از افراد نرمال است...

3- اختلالات کلیوی:

در 25% بیماران وبه علت :

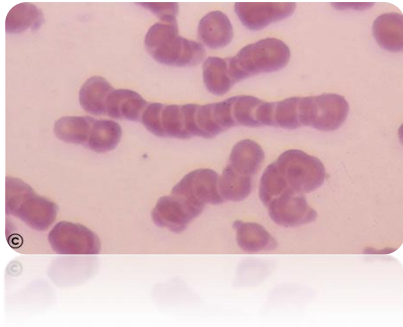
- هیپرکلسمی
- رسوب آمیلونید در گلوبرولها
- هیپراورسمی و سندرم لیز تومور
- پیلونفریتها
- ارتشاح پلاسما سل در کلیه
- آسیب توبول کلیه به علت دفع زنجیره سبک و ایجاد سندرم فانکونی یا اسیدوز توبولر تیپ 2
- نارسایی حاد کلیه (بخصوص به علت دهیدراتاسیون و هایپرکلسمی)

توضیح هیپراورسمی و سندرم لیز تومور: هر موقع یک توموری داریم سلول های تومورال به همان مقدار وقتی تومور به یک اندازه خاصی میرسد به سمت لیز تومور میرود و به همان مقدار که تولید میشود به همان مقدار هم تخریب سلول ها را داریم. در این هنگام یکسری یون های داخل سلولی آزاد میشوند مثل پتاسیم و فسفر که میتواند منجر به کاهش کلسیم هم بشود. با تخریب هسته سلول ها و متابولیسم DNA افزایش میزان اسید اوریک را در سرم داریم و بیمار هایپر اورسمیک میشود که میتواند منجر به نارسایی کلیه شود.



نکته: زنجیره سبک بری سلول های توبولار کلیه توکسیک و سمی هستند.





4- علائم خونی:

- **آنمی: ناشی از:**
سرکوب اریتروپوئز به علت سائتوکاین های مختلفی که از سلولها آزاد میشود. **چایگزینی مغز استخوان** به وسیله پلاسماسل ها و به ندرت ممکن است به واسطه همان ایمونوگلوبولین های غیر طبیعی که داریم **همولیز** داشته باشیم.
- **گرانولوسیتوپنی**
- **اختلالات انعقاد:** ترومبوسیتوپنی خیلی در مراحل اولیه بیماری شایع نیست در مراحل آخر بیماری داریم. اگر بیماری در مراحل اولیه دچار ترومبوسیتوپنی شد به این شک کنید که بیمار به علت وجود Ig غیرطبیعی دچار اختلالات انعقادی شده. مثلا Ig بر علیه گلیکوپروتئین های سطح پلاکت ها و یا Ig که به فاکتورهای مختلف انعقادی باند شود.

5- علائم عصبی:

- **هیپرکلسمی** (از یک خواب آلودگی ساده تا رفتن به کما)
- **هیپرویسکوزیته** (سردرد، سرگیجه، اختلال اکسیژن رسانی در موارد شدید و ایجاد اختلالات هوشیاری)
- **دردهای رادیکولر و اختلالات اسفنکتری به علت کلاپس مهرها** (درگیری استخوانهای پهن بیمار از جمله مهره ها که تحمل وزن را بر عهده دارد و در درگیری شدید مهره ها که کورتکس خیلی نازک شود مقاومت مهره ها کم شده و یک حرکت نابه جا، تحرک زیاد، حمل شیء سنگین میتواند سبب روی هم خوابیدن مهره و ایجاد کلاپس مهره ای و اعمال فشار روی اعصابی که از مسیر نخاع عبور میکنند و متعاقبا ایجاد درد های رادیکولر میکند. بر حسب اینکه روی کدام ریشه نخاعی فشار می آورد غیر از درد رادیکولر میتواند موجب پارستزی و اختلالات اسفنکتری (بی اختیاری ادراری و مدفوعی) برای بیمار ایجاد کند.
- **ارتشاح آمیلونید در اعصاب محیطی** (ایجاد مونونوروپاتی و یا پلی نوروپاتی)

علائم مربوط به جزء M:

Rouleaus formation: گلبول قرمز در حالت طبیعی به علت بار منفی که در سطح گلبول ها وجود دارد از هم دور میشوند و به هم نمی چسبند. ایمونوگلوبولین های غیر طبیعی بار سطح گلبولی را به هم میزنند و در نتیجه سلول ها به هم می چسبند که این به هم چسبیدن گلبول ها را "Rouleaus formation" می گویند.

افزایش **ESR: Ig** های غیر طبیعی باعث افزایش رسوب گلبولی میشوند.

سندرم هیپرویسکوزیته: به ترتیب به علت افزایش **IgA, IgG3, IgM** ایجاد میشود. افزایش ویسکوزیته همیشه همراه با علامت نیست تا زمانی که به 5-6 برابر حالت نرمال برسد و علائم را بروز دهد. علائم به صورت: سردرد، سرگیجه، اختلال بینایی، رتینوپاتی، خستگی، انسداد رگ و به دنبال آن خونریزی در رگ در میکروواسکولار

✚ نکته: به غیر از ایمونوگلوبولین های غیر طبیعی عوامل دیگر نیز میتواند برای بیمار ایجاد هیپرویسکوزیته کند. از جمله: پلی سیمی، لکوسیتوز شدید، هیپرفیبرینوژنمی



نوع جزء M بر حسب شیوع:

جزء M در اغلب موارد (بیش از 50%) IgG است. پس از آن به ترتیب IgA (22%) و IgD (2%) و IgM (0.5%) می باشد.

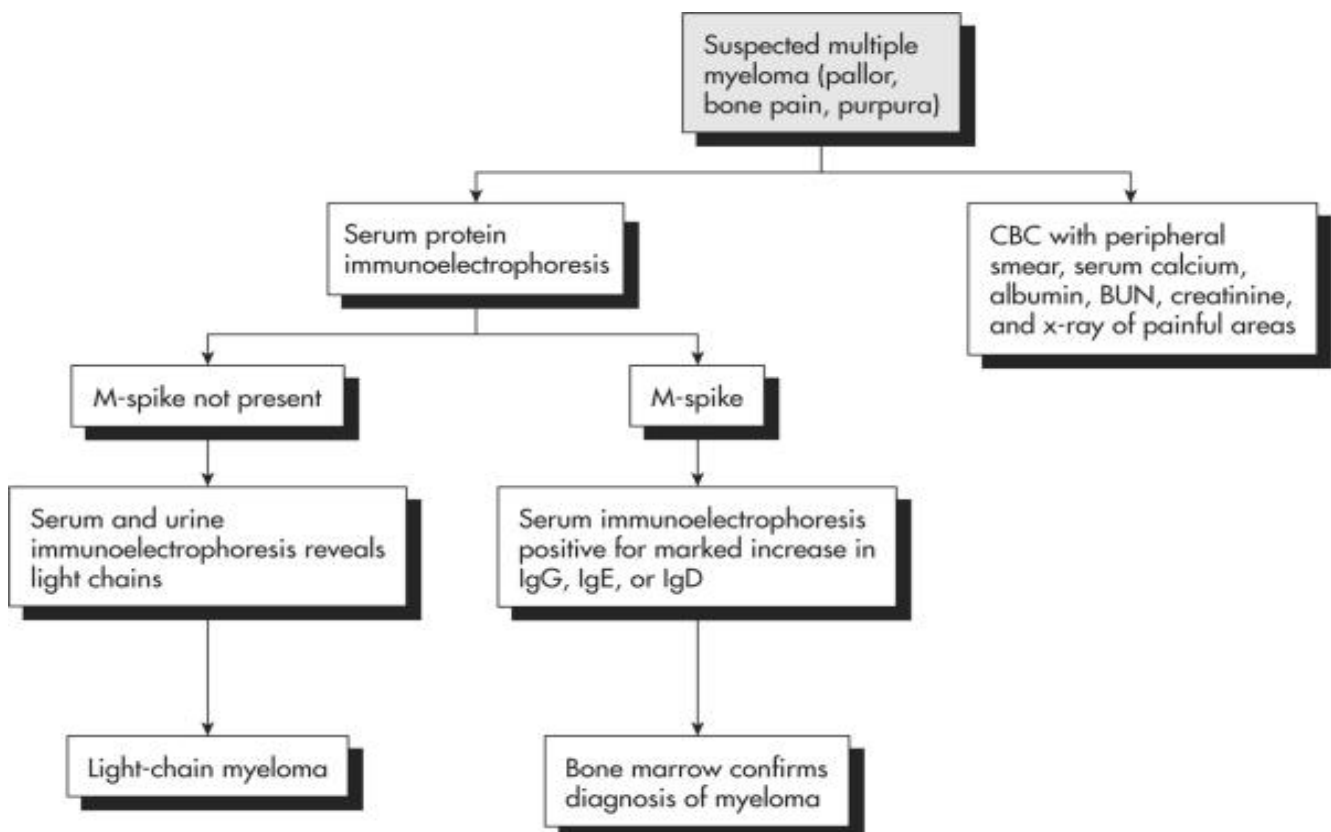
نوع جزء M	شیوع
IgG	52%
IgA	22%
Kappa only	9%
Lambda only	7%
Negative	6.5%
IgD	2%
Biclonal	1%
IgM	0.5%

نکته: bioclonal (ممکن است چندتا Ig با همدیگر باشند) = 1%

نکته: فقط زنجیره سبک (Kappa only) = 9%

نکته: هیچکدام از این زنجیره ها را در سرم و ادرار نبینیم. در مواردی که پلاسما سل های غیرطبیعی غیر ترشح کننده و nonsecretory هستند یعنی اصلا Ig تولید نمیکنند یا اگر تولید میکنند در داخل پلاسما می ماند و به خارج نمی فرستند. در بعضی موارد Ig که تولید می کنند فقط زنجیره سبک به مقدار خیلی خیلی کم تولید میکند و همین مقدار کم هم از طریق توپول های کلیه دفع میشود و متابولیزه میشود و در ادرار و سرم دیده نمیشود و Negative است که این حالت خیلی کم پیش می آید (زیر 1%). در اینجا که برای 6.5% negative ذکر شده nonsecretory ها هم در نظر گرفته شده.

Approach بیماری مولتیپل میلوما :



در صورتی که شخصی با سن بالا، درد استخوانی، آنمی و ESR بالا مراجعه کرد بخصوص اگر مرد باشد مشکوک شوید که multiple Myeloma دارد.

حالا چطور ثابت کنیم که شخص MM دارد؟ آزمایشات مختلف شامل CBC خون محیطی، ارزیابی کلسیم، آلبومین، کراتینین و BUN سرم و X-Ray از نواحی که درد دارند انجام میدهیم. از طرف دیگر یک الکتروفورز هم برای شناسایی پیک ایمونوگلوبولین برای بیمار درخواست میدهیم اگر پیک را داشتیم نمیتوانیم تشخیص قطعی بدهیم فقط میتونیم بگویم که پیک Ig بایستی برای بیمار ایمونوالکتروفورز درخواست کنیم. برای شناسایی نوع Ig



نداشت به سراغ ادرار بیمار میرویم تا شاید پیک را در ادرار مشاهده کنیم. اگر در ادرار هم پیک نداشت و شک ما قوی بود به سراغ مغز استخوان بیمار میرویم. پلاسماسل ها سلول هایی با هسته کناری، سیتوپلاسم بازوفیلی، یک هاله کوچک و روشن در اطراف هسته هستند. اگر این سلول ها بیش از 10% (بین 10-30%) در مغز استخوان وجود داشته باشند و ما پیک و ضایعات استخوانی را هم داشته باشیم بیماری مالتیپل میلوما برای بیمار تایید میشود. اگر پلاسماسل بیش از 30% در مغز استخوان باشد حتی دو یافته ی قبلی را هم نداشته باشیم باز هم میگوییم بیمار مالتیپل میلوما دارد.

نکته: مطالعاتی مثل CT-scan و MRI اطلاعات بیشتری از یک رادیوگرافی ساده برای مالتیپل میلوما به ما میدهد. در موارد بسیار خاص مثلا وقتی عوارض مولتیپل میلوما مانند شکستگی، فشار روی نخاع و فشار روی اعصابو .. را میخواهیم بررسی کنیم از این مطالعات تکمیلی استفاده میکنیم.

نکته: PET-scan میتواند mass تومورال را در مغز استخوان بیمار به ما نشان دهد.

مرحله بندی:

وسعت بیماری به چه مقدار است؟ اگر بیمار در مرحله یک بیماری باشد معمولا نیاز به درمان ندارد، خیلی علامتدار نیست و میتوانیم بیمار را follow بکنیم. در stage های بالای بیمار معمولا نیاز به درمان طولانی مدت دارند.

✓ مالتیپل میلوما در تقسیم بندی قدیمی:

- بر اساس میزان هموگلوبین، کلسیم، جزء M، درجهت درگیری اسکلتال و بار تومور به سه مرحله درجه پایین، متوسط و بالا تقسیم می شد.

- بر اساس عمل کلیه به دو زیر گروه: }
A کراتینین کمتر از 2
B کراتینین بیشتر از 2

- بر اساس B2 میکروگلوبولین: }
کمتر از 0.004 گرم در لیتر طول عمر 43 ماه
بیشتر از 0.004 }
14 ماه

✓ بر اساس تقسیم بندی جدید یا همان (ISS) سیستم مرحله بندی بین المللی:

- مرحله یک: }
3.5 mg/dl > β 2 microglobulin
3.5 g/dl < Alb serum

- مرحله دو: نه مرحله یک و نه مرحله سه
- مرحله سه: $5.5 \text{ mg/dl} < \beta 2 \text{ microglobulin}$

در مرحله یک بیمار پروگنوز خیلی خوبی دارد و ممکن است در خیلی موارد نیاز به درمان نداشته باشد. در مرحله دو در اغلب موارد و در مرحله سه همیشه بیمار به درمان نیازمند است.



فاکتورهای مؤثر در پیش آگهی:

- خصوصیات هیستولوژی و آنتیجی سلولی پلاسماسل ها (هر چقدر سلول های پلاسماسل نارس تر و آنتیجی تر باشد پروگنوز بیماری ضعیف تر است و هر چه از نظر مورفولوژیکی به یک پلاسماسل طبیعی نزدیکتر باشند پروگنوز بهتر است.)
- افزایش IL6 اورسپتوران
- اختلالات سیتوژنتیک (هر چه اختلالات ثانویه پیچیده تر باشد میتواند پیش آگهی ضعیفتر باشد.)
- حذفش دگیکروموزوم q13
- درصد پلاسماسل مغز استخوان
- Labeling Index بالا (doubling time تومور مد نظر است که هر چقدر doubling time تومور کوتاه تر باشد پروگنوز بدتر است.)
- وضعیت عملکرد بدن (مثلا مشکلات کبدی، کلیوی، قلبی، ... همگی پروگنوز را ضعیف تر میکند.)
- CRP
- (transforming growth factor beta)TFGB

➤ نکته: سطح CRP با میزان افزایش IL-6 ارتباط دارد.

تشخیص افتراقی:

- منوکلونال گاما پاتی خوشخیم (MGUS) ← مهمترین مورد!!
- ماکروگلوبولینمی والدن استروم
- پلاسماسیتوما ی خارج مغز استخوان
- پلاسماسیتوما ی منفرد استخوانی

پلاسموسیتوما گاهی ممکن است در نسج نرم و یا هر جای دیگری وجود داشته باشد. معمولاً یک توده منفرد تومورال موضعی ، بدون افزایش ایمونوگلوبولین، بدون تخریب های استخوانی، بدون پلاسماسل در مغز استخوان ، بدون هایپرکلسمی، بدون پیک مونوکلونالو بدون علائم هستند. درمان پلاسماسیتوما موضعی است (یا به صورت جراحی یا Radiation). این ها در حدود 3-5 % در طی زمان ممکن است تبدیل به مولتیپل میولوما بشوند ولی خودشان در ابتدا به ساکن علائم مالتیپل میولوما را ندارند.

➤ نکته: مالتیپل میولوما malignancy مغز استخوان است. پلاسماسیتوما یک توده منفرد تومورال استخوانی است. پلاسماسیتوما منفرد استخوانی در نسج نرم ، مثلاً در یک قسمتی از یک استخوان ایجاد میشود، نه در مغز استخوان ! چون اگر در مغز استخوان باشد چون مغز استخوان مثل گردش خون است میتواند نقاط دیگر بدن را هم درگیر کند.



ماکروگلوبولینمی والدن استروم:

ویژگی ها شامل:

۱. افزایش IgM
۲. افزایش کوزیتسز مخیلیبیشتر از مولتیپلمیولوما و افزایش پیک
۳. انفیلتراسیون نفوپلاسماسیتر در مغز استخوان (این سلول ها از نظر مورفولوژی با پلاسماسل فرق میکنند یک نمای مورفولوژی بین نفوسیت با پلاسماسل دارند. در واقع نفوسیت های پلاسماسایتوئیدی نام دارند.)
۴. بدخیمی نفوسیت B بنام نفوملنفوپلاسماسیتر
۵. ارگانومگالی (چون خصوصیات نفوسیتی را دارند سلول ها تمایل دارند که از مغز استخوان خارج شوند و در ارگان ها و غدد لنفاوی اینفیلتره شوند و ایجاد ارگانومگالی کنند. به طور مثال باعث افزایش سایز کبد و طحال می شوند و لنف آدنوپاتی پیدا میکنند.)
۶. ضایعات استخوانی (احتمالا OAF ها از این سلول ها خیلی آزاد نمی شوند.)

📌 نکته: بیماران ماکروگلوبولینمی والدن استروم هم علائم لیمفوما و هم بعضی علائم مولتیپلمیولوما را دارند.

❖ تظاهرات کلینیکی به دو علت:

۱ - ترشح پاراپروتیین IgM که منجر به:

- ✓ هیپرویسکوزیتی
- ✓ عوارض عروقی
- ✓ اختلالات انعقادی
- ✓ نروپاتی محیطی
- ✓ بیماری کلد آگلوتینین
- ✓ آنمی
- ✓ آمیلویدوز
- ✓ رسوب بافتی IgM
- ✓ گاه دارای فعالیت فاکتور روماتوئیدی و لوپوس آنتی کوآگلوانت و آنتی میلین

۲ - انفیلتراسیون نفوپلاسماسیتر در:

- ✓ مغز استخوان
- ✓ طحال و لنف نود
- ✓ کبد و ریه
- ✓ کلیه و گوارش
- ✓ چشم و CNS

📌 نکته: علائم گاهی دارای فعالیت فاکتور روماتوئید و لوپوس آنتی کوآگلوانت هستند ولی بیماری آن را ایجاد نمیکنند. یعنی آن آنتی بادی که داریم میتواند مشخصه یک روماتوئید فاکتور را داشته باشد ولی خود آن بیماری را ایجاد نمی کند. شاید به این دلیل که در سطح سرمی آنقدر زیاد نیستند.

❖ از نظر کلینیکی انسیدانس 1500 مورد در سال است و شروع بیماری تدریجی است.



- ❖ Symptom های بیماری شامل: ضعف و آنورکسی، تب، کاهش وزن، نوروپاتی محیطی، فنومن رینود
- ❖ Sign های بیماری شامل: نوروپاتی، ادمپایی، اختلالات عصبی از گيجي تا کما، تظاهرات خونی و پورپورا، هپاتواسپلنومگالی و لنفادنوپاتی، سوءجذب و دیاره (اسهال)، خونریزی غیرطبیعی، اختلال ریه
- ❖ اتیولوژی بیماری نامعلوم است و عوامل محیطی، فامیلی و ژنتیک گزارش شده است.
- ❖ تشخیص افتراقی بیماری مانند مولتیپل میلوما می باشد و شامل: MM، MGUS، NHL، CLL

علائم آزمایشگاهی:

- Peak منوکلونال IgM
- آنمی نرموکروم نرموسیتز
- افزایش ESR و اسید اوریک و LDH
- افزایش B2 میکروگلوبولین
- افزایش ویسکوزیته پلاسما
- زنجیره سبک کاپا در ادرار
- تغییرات رادیوگرافی قفسه صدري وسي تي اسکن
- بررسی CSF در صورت تغییر هوشیاری از نظر افزایش پاراپروتئین
- اسپیراسیون مغز استخوان انفیلتراسیون لنفو پلاسماسیتز
- فلوسیتومتری: Igm+, sIgD -/+CD5-, CD10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-
- اختلال کروموزومی شایع q6- در 40 تا 90 درصد

🚩 نکته: اکثرا شبیه همان مولتیپل میلوما است. فقط در فلومتری در این بیماران CD مارکرهاي B Cell را به آن ها میدهند اما CD مارکرهاي CLL را ندارند.

عوارض:

- سندرم هیپروویسکوزیته
- اختلال بینایی
- دیاره و سوء جذب
- اختلال کلیوی
- آمیلوئیدوز
- علائم خونریزی
- فنومن رینود
- افزایش استعداد به عفونت
- نارسایی قلبی
- افزایش انسیدانس لوسمی و لنفوم و میلودیپلازی

پیش آگهی:

- بیماری با سیر آهسته
- متوسط عمر 78 ماه
- فاکتورهای با پیش آگهی بد:
 - 1- سن بالای 65 سال
 - 2- هموگوبین کمتر از 10
 - 3- سطح آلبومین کمتر از 4
 - 4- افزایش بتا دو میکروگلوبولین



منوکلونال گاما پاتی خوشخیم (MGUS) :

بیمار هیچ علامتی ندارد . فقط يك چيك منوکلونال كه معمولاً کمتر از 3g/dl است و پيك خيلي بلندي نيست. پلاسماسل در مغز استخوان اين بيماران يا وجود ندارد يا در صورت وجود بيش از 5-6% نيست. حدود 10% ممكن است به طرف مالتیپل میلوما پيش بروند اما تعداد زيادي به حالت خاموش باقي ميمانند و يافته و علامتی نخواهند داشت.

توجه: از اين قسمت به بعد استاد توضیحي ارائه ندادند و اسلايدها براي مطالعه قرار گرفته است.

MGUS شایعترین دیسکرازی پلاسماسیتر با مشخصات:

- ✓ جزء M در ادرار و سرم بدون ساير اختلالات پلاسماسیتر
- ✓ ترشح ایمنوگلوبولین منفرد غیر بدخیم و با علت نامعلوم
- ✓ اغلب IgM و IgG
- ✓ 50% ترانسلوکیشن در ناحیه زنجیره سنگین در 14q32
- ✓ 2/3 اختلالات پلاسماسیتر را تشکیل می دهد
- ✓ 1% جمعیت بالای 50 سال و 3% جمعیت بالای 70 سال
- ✓ بيماري در مردان شایعتر است
- ✓ جزء M کمتر از 3g/dl
- ✓ کمتر از 10% پلاسما سل در مغز استخوان
- ✓ بنس جونز ادرار مختصر یا بدون آن
- ✓ فقدان ضایعه لیتیک استخواني
- ✓ بدون آنمی , هیپیرکلسمي , نارسايي کلیه یا آسیب ساير ارگانها

تستهای آزمایشگاهی لازم:

- تستهای کلیوي-کلسیم-اسیداوریک- LHD
- CBC و CPR و B2 میکروگلوبولین
- الکتروفورز سرم و ادرار
- اندازه گیری کمی ایمنوگلوبولین
- اندازه گیری میزان تکثیر پلاسماسل
- بررسی زنجیره سبک سرم
- بررسی رادیوگرافي و اسکلتال سوروي
- اسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان
- تعیین labeling index

عوارض:

- پی گیری از نظر تبدیل شدن به مالتیپل میلوما-آمیلوئیدوز و ماکروگلوبولینمی و الدن استروم
- افزایش ریسک ترومبوآمبولي

پی گیری:

- در صورت تشخیص با جزء M کمتر از 3g/dl
- تکرار آن 3 ماه بعد و در صورت ثابت بودن تکرار هر 6 ماه
- در صورت تغییر علائم کلینیکی بررسی سریع لازم است



پروکنوز:

ریسک تبدیل به سایر اختلالات لنفوپرولیفراتی

سطح ایمنوگلوبولین در زمان تشخیص درپیش آگهی دخالت دارد: }
 جزء M کمتر از 0.5 g/dl ← 14% پیشرفت
 جزء M بیش از 2.5 g/dl ← 41% پیشرفت

نکته: Labeling Index بالا نشانه فعالیت بیماری است و وجود پلاسماسل در خون محیطی نشانه پیشرفت بیماری است.

خورشید با همه نور و انرژی اش شروع کرده به تابیدن و منتظر مونه تا سوار موج های گرم و پر از زندگی اون بشیم. به روی خورشید، به روی هر زندگی ای که جواب سلام خورشید رو داده و بیدار شده بخند. به همه آدما، درختا، پرنده ها و به هوایی که هست تا ما باشیم، لبخند بزن. یادت باشه امروز به روز از زندگی توئه که دیگه هیچ وقت تکرار نمی شه، پس تا می تونی شاد باش

نگارش و تایپ:

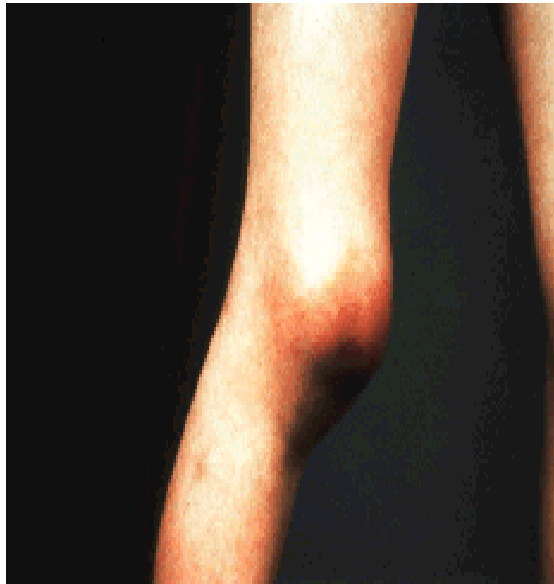
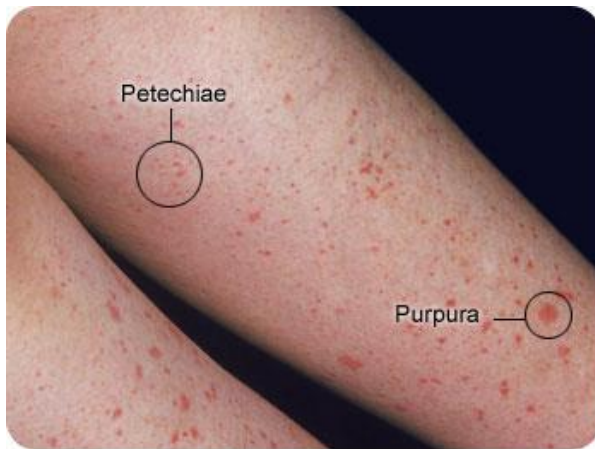
مریم شکری

و

محمد سبحان شیخ عندلیبی



علایمی مثل پتشی petechiae، پورپورا purpura، اکیموز ecchymosis، هماتوم hematoma، خون ریزی مفصلی joint hemorrhage(hemarthrosis)، thigh muscle bleeding نشان دهنده اختلال هموستاز هستند.



هموستاز

Heme=blood Stasis=to halt

ترمیم زخم رگ های خونی، جلوگیری یا توقف خونریزی و برگرداندن خون به درون سیستم عروقی توسط هموستاز انجام میشود. هموستاز از سیستم های پلاکتی، عروقی، فیبرینولیتیک، انعقادی و مهارکننده انعقاد تشکیل شده است. که اختلال در هر کدام از این 5 سیستم میتواند سبب مقادیر متفاوت و کنترل نشده ی خونریزی یا تشکیل لخته گردد.

در حالت طبیعی مکانیسم های بدن، هموستاز را در حالت نرمال نگه میدارد. به طور کلی اختلال هموستاز به علت های زیر ممکن است روی دهد:

1- اختلال در عروق

2- اختلال در پلاکت

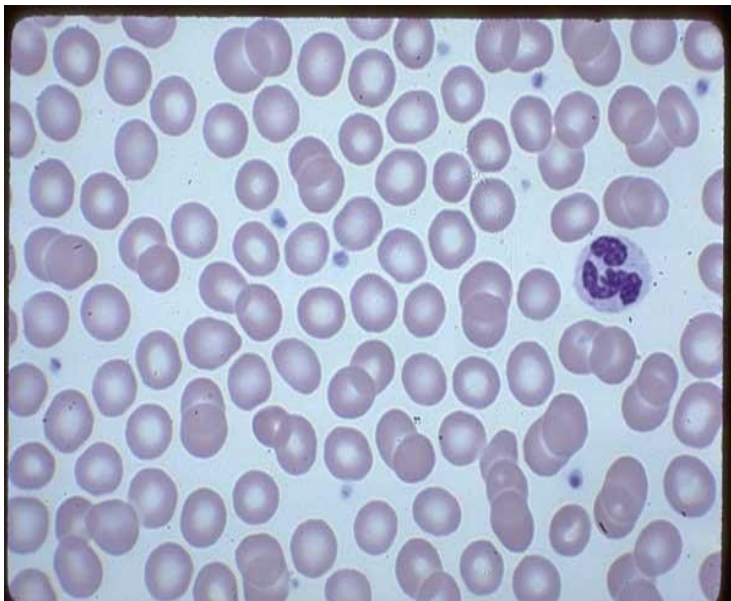
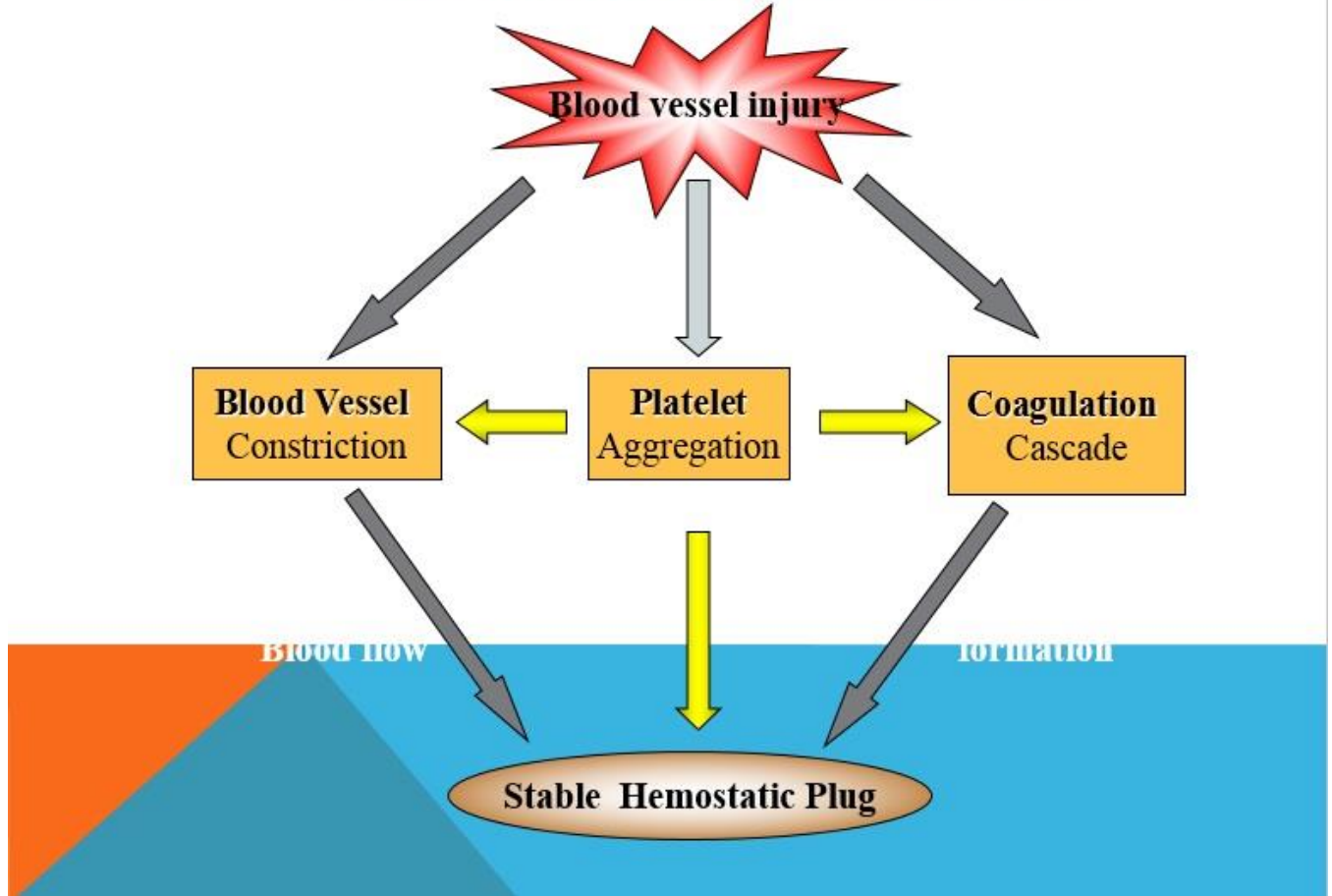
3- اختلال در پروتئین های انعقادی

4- اختلال در ترمز های انعقادی

5- وجود یکسری آنتی بادی هایی که به عنوان ترمزهای غیرطبیعی مسیر انعقادی عمل میکنند.



HEMOSTASIS OVERVIEW



نقص های دیواره عروق

- Simple purpura (easy bruising)
- Senile purpura (پورپورای افراد مسن است)
- کمبود ویتامین C
- عفونت های ویروسی و باکتریال
- آمیلوئیدوز
- بیماری های ارثی مثل سندرم مارفان

1. بیماری با پلاکت 100000 مراجعه مینمایند و معاینه وی یافته غیرطبیعی ندارد.
2. بیمار فوق لکه های خونریزی پوستی دارد.
3. بیمار خانم جوان با کم خونی بعلت خونریزی های غیرطبیعی ماهیانه مراجعه نموده است.

پلاکت

ذره کوچکی به اندازه 2 تا 3 میکرون است. (در تصویر بالا می بینید)



جزو پروتئین های حاد التهابی است در نتیجه در هر التهاب میتواند افزایش یابد. همچنین تحت تاثیر عوامل هورمونی نیز میباشد. مثلا در خانم ها در شروع منس، پلاکت پائین است و هنگام تخمک گذاری افزایش میابد. در کسی که MI کرده است، مقدار پلاکت کاهش میابد. پلاکت سلول هایی بدون هسته هستند که از مگاکاریوسیت ها در مغز استخوان تولید میشوند. طول عمری حدود 9 تا 10 روز دارند و در طحال تخریب میشوند (طحال قبرستان پلاکت است!) و مقدار آن: $150-440 \times 10^9 / L$ میباشد.

پلاکت ها از میکروتوبول، میتوکندری، گلیکوژن، گرانول، Cytoskeleton و پروتئین های متصل شونده تشکیل شده اند.

✓ ترومبوپویتین (Thrombopoietin-TPO)

تولید پلاکت را تنظیم میکند و سبب تکثیر مگاکاریوسیت ها میگردد. TPO در کبد، طحال و کلیه تولید میشود.

بررسی مغز استخوان در سطح لام:

وقتی تعداد مگا کاریوسیت ها:

- | | |
|---|---|
| کمتر از 2 باشد ← کاهش یافته است. (decrease) | } |
| بین 2-3 باشد ← کافی است. (adequate) | |
| بین 3-5 باشد ← افزایش یافته است. (increase) | |
| بیشتر از 5 باشد ← فراوان است. (plentiful) | |

علت کاهش پلاکت در بیماری که افزایش مگا کاریوسیت در مغز استخوان دارد، افزایش مصرف است. در صورت کاهش پلاکت، ترومبوپویتین (که معادل اریتروپویتین در خون سازی است) افزایش پیدا میکند و سبب افزایش مگا کاریوسیت میشود.

در ترومبوسیتوپنی اولیه (essential thrombocytopenia) هم افزایش مگا کاریوسیت و هم افزایش پلاکت (به علت افزایش تولید) داریم. وقتی بیماری مراجعه میکند با پلاکت پایین 2 حالت دارد: این پلاکت پایین یا واقعی است یا کاذب! حالت کاذب زمانی است که پلاکت ها به هم بچسبند و زیر میکروسکوپ یا توسط دستگاه شمرده نشوند، باید توجه داشت که هم تعداد و هم عملکرد پلاکت باید بررسی شود.

یکی از روش های بررسی عملکرد پلاکت: bleeding time (BT) است. معمولا در آزمایشگاه ها برای محاسبه ی BT با یک سوزن روی لاله گوش میزنند و مدت زمانی را که طول میکشد تا خون منعقد شود، محاسبه میکنند ولی روش درستی نیست، زیرا به تکنیسین آزمایشگاه و عمق زخم ایجاد شده بستگی دارد.

برای محاسبه درست BT از ؟ که 3 سوزن دارد و 3 سوراخ به یک اندازه روی لاله گوش فرد ایجاد میکند، باید استفاده کرد.

مقدار نرمال BT : 2-8 minutes

نمیتوان به طور قطعی بیان کرد که کسی که BT پایینی دارد، مستعد خونریزی است یا فردی که BT نرمال دارد، مستعد خونریزی نیست!!!!

بیماری که علائمی مثل Senile purpura ، Factitious purpura ، Henoch-schonlein purpura ، Vasculitis ، Paraprotie naenias ،

Purpura Fulominas ، Embolic purpura مراجعه میکند، چگونه بررسی میشود؟

(به واسکوئیت هایی که همراه با پورپورا مراجعه میکند، واسکوئیت Henoch-schonlein گفته میشود.)

باید بررسی کنیم که اختلال عروق است یا اختلال پلاکت و یا اختلال انعقادی!

هم چنین باید بررسی کرد که اختلال ارثی است یا اکتسابی!

تظاهرات معمول همانطور که قبلا ذکر شد : پتشی، پورپورا، هماتوم، خونریزی مفصلی و Traumatic bleeding است
در نتیجه حتما باید از بیمار شرح حال گرفته شود.



گاهی اوقات با علائم دیگری مراجعه میکند مثل : هماچوری، هماتمز، ملنا، اختلال منس (خیلی شایع است) ، اپی ستاکسی، خونریزی رترو پریتون، خونریزی در جدار عضله پسوآس، خونریزی مغزی، خونریزی رتین، دفع خلط خونی (هموپتزی).....

در خانمی که با اختلال هموستاز به صورت افزایش خونریزی ماهیانه مراجعه میکند، شایعترین بیماری، بیماری ون ویلبراند است.

اگر پلاکت :

$100000/L <$ باشد ← در معرض خونریزی قرار ندارد.

بین $50000-100000/L$ باشد ← ریسک خونریزی خود به خودی ندارد/ممکن است در اثر تروما یا جراحی دچار خونریزی شود.

بین $20000-50000$ باشد ← ممکن است کمی خونریزی خود به خودی داشته باشد/در اثر تروما یا جراحی دچار خونریزی وسیعی میشود.

بین $10000-20000$ باشد ← دچار خونریزی خود به خودی میشود/در ریسک خونریزی وسیع قرار دارد.

$5000-10000 <$ باشد ← تهدید کننده حیات است.

البته فقط وابسته به این اعداد نیست و عوامل دیگری نیز دخیلیند، برای مثال: فردی که لوسمی دارد نسبت به فردی که آنمی آپلاستیک دارد با پلاکت برابر (10000) بیشتر در معرض خونریزی است زیرا در فرد مبتلا به آنمی آپلاستیک، محیط پلاکت سالم است و همان مقدار کم پلاکت عملکرد مناسبی دارد اما در فرد مبتلا به لوسمی، محیط سمی است و در نتیجه پلاکت عملکرد مناسبی ندارد. پس می توان نتیجه گرفت که غیر از تعدا د پلاکت، عملکرد آن نیز از اهمیت ویژه ای برخوردار است و باید بررسی شود.
اختلال مادرزادی عملکرد پلاکت:

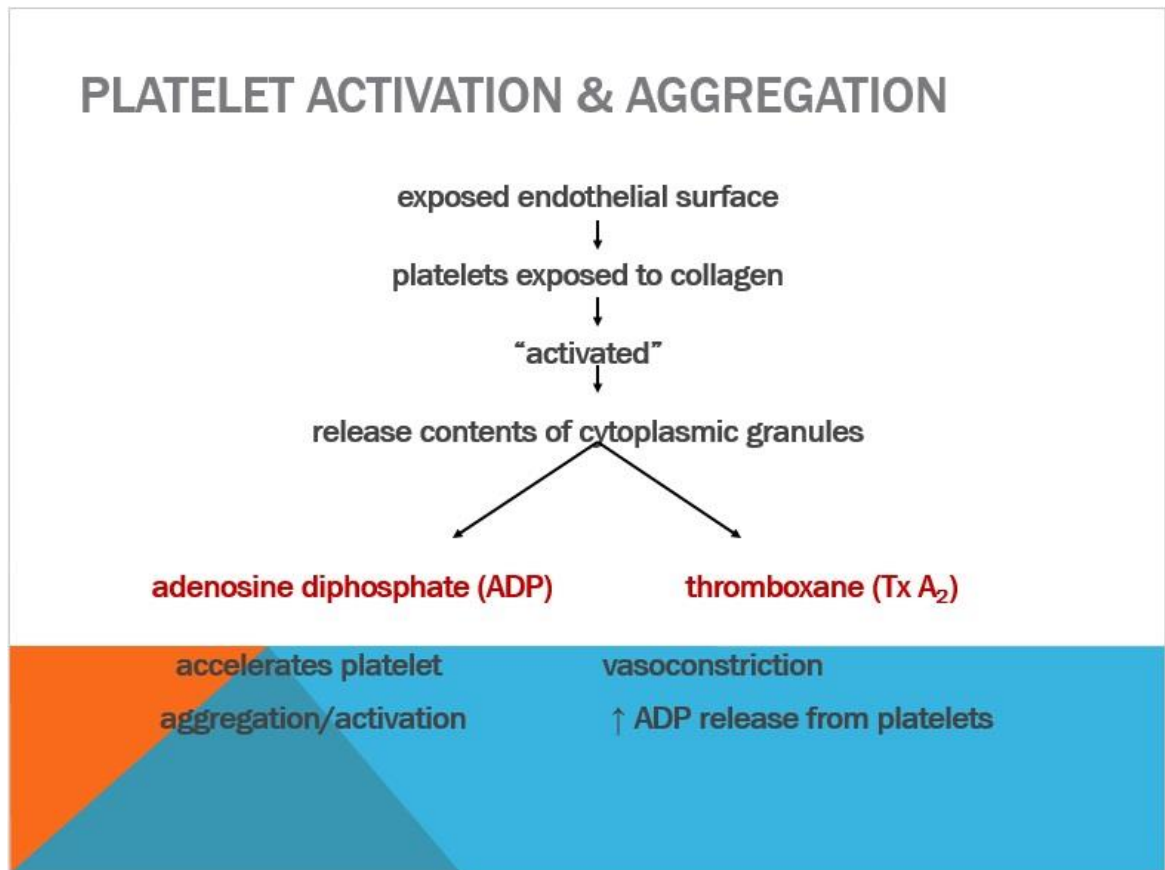
بیماری برنارد-سولیر }
بیماری گلانزمن (glanzmann) }
بیماری های اختلال ترشچی پلاکت }
اختلال اکتسابی عملکرد پلاکت:

در مصرف کننده های اسپیرین }
در بیمار اورمیک }

◀ اختلالات مادرزادی عملکرد پلاکت:

وقتی دیواره عروق صدمه میبیند، اندوتلیال Expose میشود و در نتیجه یکسری مواد تولید میکند که سبب جذب پلاکت ها به محل آسیب میشود. پلاکت ها در محل آسیب به کلاژن ها متصل و در نتیجه فعال میشوند و سبب جذب پلاکت های دیگر و تشکیل میخ پلاکتی میگردد. پلاکت فعال شده، گرانول های سیتوپلاسمیک خود را آزاد میکند که شامل آدنوزین دی فسفات (ADP) و ترومبوکسان A2 (TXA2) است. ADP سبب تسریع فعال شدن و چسبیدن پلاکت ها میشود. TXA2 سبب انقباض عروق و افزایش رها سازی ADP از پلاکت میشود. آسپرین تولید TXA2 را مهار میکند.





در سطح پلاکت رسپتور های گلیکوپروتئینی (GP) به نام های Ia ، IIa ، Ib ، IIb و... وجود دارد.

رسپتور GP IIb_IIIa سطح پلاکت به فیبرینوژن می چسبد و سبب اتصال محکم پلاکت به ساب اندوتلیوم می شود. در بیماری گلانزمن، مقدار این GP کم است!

رسپتور GPIIb/IX سطح پلاکت توسط فاکتور ون ویلبراند (VWF) به دیواره عروق متصل می شود و کمبود آن سبب بیماری برنارد-سولیر (Bernard-soulier) می شود.

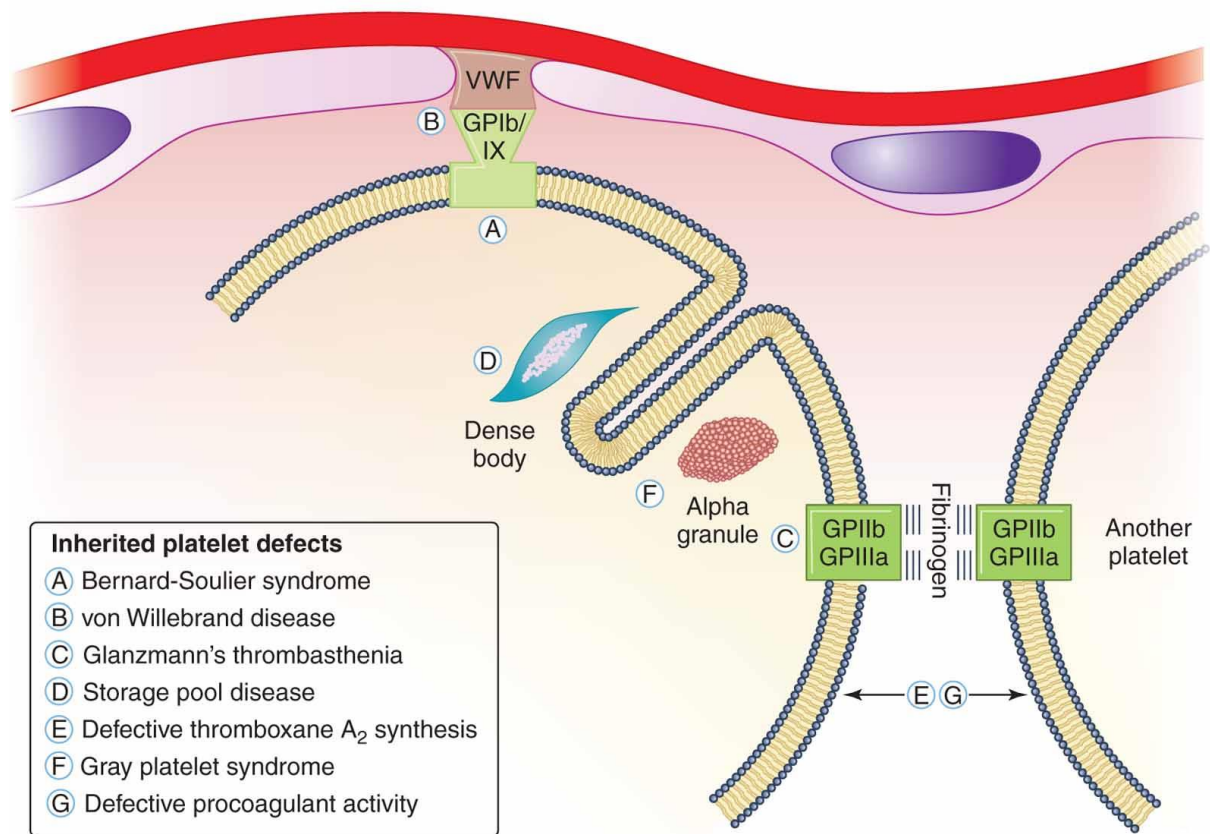
فاکتور ون ویلبراند (von Willebrand factor) یک پروتئین بزرگ با وزن 400 هزار تا 20 میلیون است که سبب اتصال پلاکت با واسطه GPIIb/IX به دیواره عروق می شود و هم چنین حامل فاکتور 8 است.

در نتیجه در بیماری ون ویلبراند، اختلال فانکشن پلاکت و افزایش BT و هم چنین اختلال در مسیر انعقاد (مانند هموفیلی عمل می کند چون حامل فاکتور 8 است) وجود دارد.

برای تشخیص، در آزمایشگاه از دو تست استفاده می کنند. اولین تست، تست aggregation است که در این تست موادی مثل ADP و کلاژن که محرک چسبندگی هستند، به پلاکت ها اضافه می شوند. اگر چسبندگی صورت نگرفت به این معناست که فرد بیماری گلانزمن دارد. دومین

تست، تست adhesion است که در آن از ماده ای به نام Ristocetin cofactor که نوعی بیوتیک است استفاده می کنند. اگر پس از اضافه کردن این ماده، چسبندگی صورت نگرفت نشانه ی ابتلای فرد به بیماری برنارد-سولیر است و اگر چسبندگی صورت گرفت، فرد مبتلا به بیماری گلانزمن است.





Inherited platelet defects

- (A) Bernard-Soulier syndrome
- (B) von Willebrand disease
- (C) Glanzmann's thrombasthenia
- (D) Storage pool disease
- (E) Defective thromboxane A_2 synthesis
- (F) Gray platelet syndrome
- (G) Defective procoagulant activity

اختلالات اکتسابی عملکرد پلاکت:

Drug induced: اسپیرین، NSAIDs

- بیماری های میلو پرولیفراتیو: تعداد پلاکت زیاد است اما اختلال عملکرد پلاکتی دارند. این بیماران بیشتر مستعد خون ریزی هستند.

:Thrombocytopenia

کاهش پلاکت می تواند به علل زیر باشد:

1- چسبندگی پلاکت ها (aggregation)

2- در حالت طبیعی در خانم ها، در شروع منس، پلاکت کاهش، در تخمک گذاری افزایش می یابد.

در 7٪ خانوم ها میزان این افت و خیز بیشتر شده به طوریکه در شروع منس به زیر 100 هزار می رسد و بیمار ممکن است دچار علائم

کاهش پلاکت مثل کبودی شود که 2 تا 3 هفته ی بعد به حالت نرمال برمی گردد. به این بیماری **Periodic thrombocytopenic purpura**

یا **cyclic thrombocytopenic purpura** می گویند. برای تشخیص شمارش پلاکت را در شروع منس، دو هفته بعد و شروع منس بعدی

انجام می دهیم.

این بیماری درمان خاصی ندارد و فقط توصیه های بهداشتی و پرهیز از برخی مواد غذایی که حاوی مواد نگهدارنده و افزودنی ها هستند مثل

چیپس، پفک، سوسیس و کالباس و... را به او یاد اور می شویم. مواد نگهدارنده و رنگ های مصنوعی سبب اختلال عملکرد پلاکت می

شوند. وایتکس و سفید کننده ها هم اثرات ضد پلاکتی دارند و سبب اختلال عملکرد پلاکت می شوند.

❖ گاهی کاهش پلاکت اولین علامت بیماری لوپوس است. لوپوس (SLE) یک بیماری اتو ایمنی است که سبب تخریب همه ی بافت های

بدن می شود. در نتیجه حتما باید از فردی که با پلاکت پایین مراجعه می کند تست های تشخیصی لوپوس

(ANA, ds DNA) گرفته شود.



3- کمبود واقعی پلاکت که به علل زیر است:

(1) اختلال در مغز استخوان

(2) افزایش مصرف

(3) هایپر اسپلنیسم hyper splenism

+ اختلال در مغز استخوان می تواند ارثی باشد یا اکتسابی:

- ارثی: سندرم TAR (thrombocytopenic Absence Radius)

بیمار به طور مادر زادی کمبود پلاکت و فقدان استخوان رادیوس دارد.

- اکتسابی:

✓ ایدیوپاتیک

✓ دارو ها: داروهای شیمی درمانی و سیتوتوکسیک، تیازید ها، الکل

✓ تومور ها: لوسمی، میلوما، تومور های متاستاتیک، کارسینوما

✓ کمبود اسید فولیک و B12

+ هایپر اسپلنیسم همیشه مترادف اسپلنومگالی نیست. در هایپر اسپلنیسم، عملکرد طحال افزایش یافته است که در این حالت طحال ممکن است بزرگ باشد یا نباشد.

هایپر اسپلنیسم می تواند اولیه باشد یا در جریان بیماری لنفوما (Lymphomas)، بیماری کبدی یا مالاریا باشد.

+ افزایش مصرف پلاکت در اثر افزایش تخریب:

✓ ITP یا idiopathic thrombocytopenic purpura یا immune thrombocytopenic purpura

✓ عفونت های ویروسی: HIV, EBV

✓ عفونت های باکتریال: باکتری های گرم منفی

✓ (Disseminated intravascular coagulation) DIC

- وقتی بیماری با علائم کمبود پلاکت مراجعه میکند و در آزمایش هم فقط پلاکت پایین است، برای تشخیص علت کاهش پلاکت، بهترین راه، گرفتن شرح حال است:

_ اگر تب و لرز داشته باشد ← نشانه ی بیماری عفونی است مثل بروسلا، هیپاتیت، HIV و...

_ ضعف، سستی، بی حالی، درد استخوان و ← تظاهرات لوسمی

_ مصرف داروها: تیازید ها، داروهای شیمی درمانی، مواد مخدر...

_ بیماری های شغلی: برای مثال خانمی که در آزمایشگاه، در یک فضای بسته و بدون تهویه مناسب کار میکند مستعد انمی اپلاستیک و کاهش پلاکت می شود.

❖ اگر در آزمایشات و بالین بیمار، هیچ چیز به نفع هیچ چیز پیدا نکردیم!! تشخیص ITP است. به این معنا که ITP با رد سایر علل تایید میشود.

وقتی مشخص شد که بیمار مبتلا به ITP است باید مغز استخوان را بررسی کنیم. در مغز استخوان تنها یافته افزایش مگا کاربو سیت ها است.

اما وقتی فرد جوان و مبتلا به ITP است، نیاز به بررسی استخوان نیست و فقط او را با همان تشخیص ITP درمان میکنیم.

نکته مهم: برای بیمار ITP، تست لوپوس را حتما انجام می دهیم. (تظاهرات اولیه لوپوس ممکن است با ITP باشد)

پرسش: برای بیماری 25 ساله با کاهش پلاکت و بدون علامت تشخیصی دیگر کدام تست را در خواست نمیکنیم؟

1- مطالعه لام خون محیطی 2- تست ANA, ds DNA 3- bone marrow aspiration

جواب: گزینه 3، زیرا اسپیراسیون خون محیطی برای افراد مسن در خواست می شود.



✓ علل سیتو پنی

+ اکتسابی

: Immune

- ✓ ایدیوپاتیک
- ✓ عفونت ها: HIV, CMV, EBV
- ✓ داروها: sulfamethoxazole, trimethoprin, rifampin, quinine, quinidine, ...
- ✓ اختلالات لنفولیفراتیو
- ✓ بیماری های اتو ایمنیون: بیماری های کلاژن واسکولار
- ✓ بعداز تزریق خون post-transfusion purpura

:Non-Immune

- ✓ عفونت ها
- ✓ DIC
- ✓ HUS (Hemolytic-Uremic Syndrome)
- ✓ TTP (Thrombotic thrombocytopenic Purpura)
- ✓ بیماری های حاملگی: سندرم HELLP و Preeclampsia/eclampsia
- ✓ Massive transfusion: یعنی فردی در کمتر از 24 ساعت به اندازه کل حجم خورش، خون دریافت کند.
- ✓ Gestational thrombocytopenia: ترومبوسیتوپنی بارداری
- ✓ در خانم حامله به علت افزایش حجم، مقدار پلاکت به طور نسبی کاهش میابد
- ✓ هایپر اسپلنسیسم مرتبط با لوسمی یا آنمی

❖ 3 مشخصه سندرم HELLP: H

1. Hemolytic anemia: آنمی همولیتیک ← افزایش billirubin indirect و افزایش Retic.count و....
2. Elevated Liver enzyme: SGOT و SGPT افزایش یافته
3. Low Platelets: پلاکت پایین

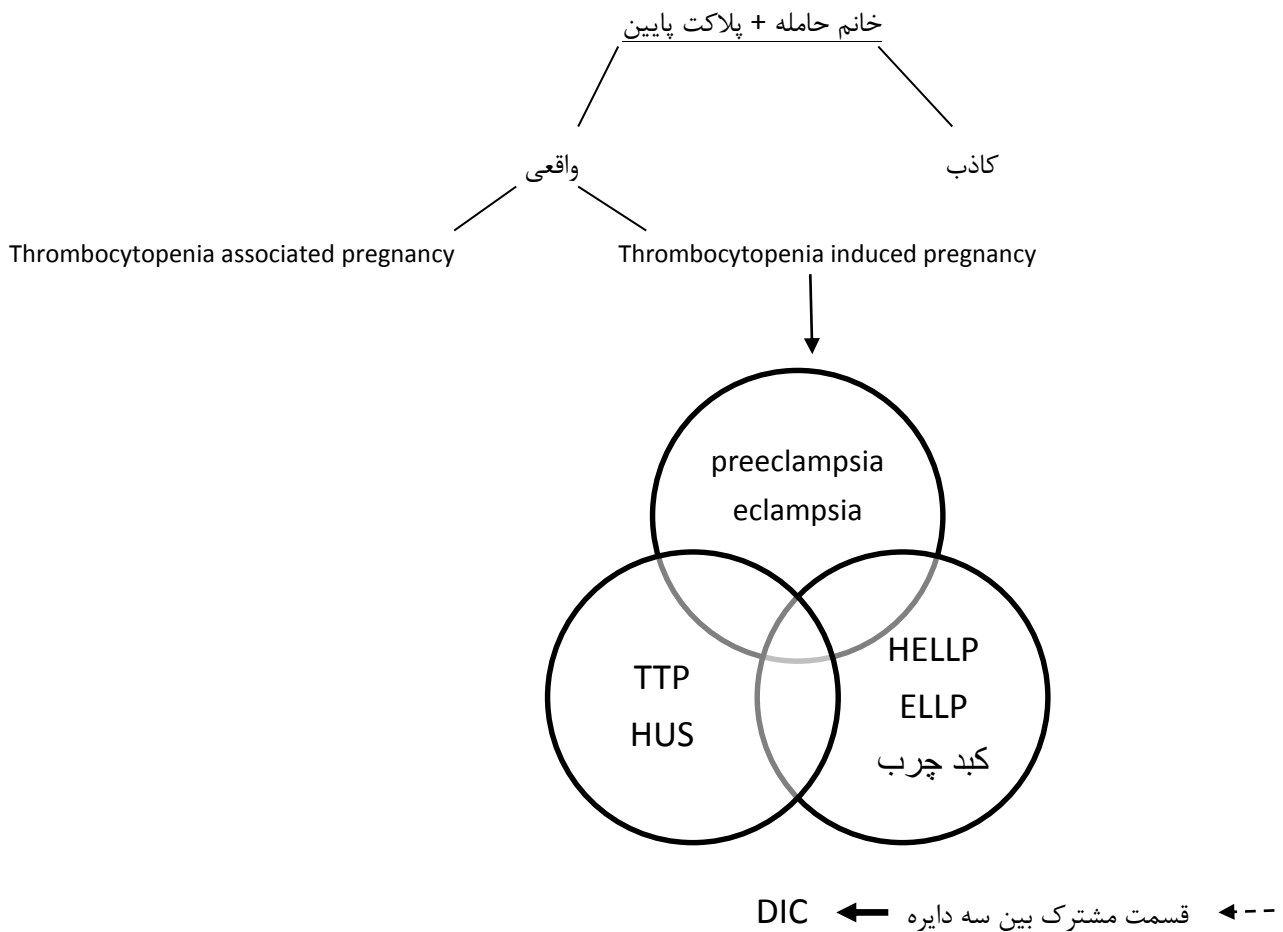
❖ سندرمی به نام سندرم ELLP نیز داریم

Elevated Liver enzyme }
Low Platelets }

❖ وقتی خانم حامله ای با پلاکت پایین مراجعه میکند، این پلاکت پایین یا واقعی است یا کاذب (به علت چسبندگی پلاکت)!!!

اگر واقعی باشد، 2 حالت وجود دارد: 1- ترومبوسیتوپنی همراه با حاملگی 2- حاملگی سبب افت پلاکت شده
علل ترومبوسیتوپنی همراه با حاملگی مثل فرد معمولی است یعنی: دارو، لوپوس و....





ITP ❖

یک بیماری اتو ایمیون است که سبب کاهش پلاکت میشود. در این بیماری به علت ناشناخته، آنتی بادی علیه رسپتور GP IIb-IIIa سطح پلاکت ساخته میشود که با آن باند شده و در طحال گیر می افتد.

ITP 2 نوع است:

- 1- حاد: خود محدود شونده است و بیشتر اطفال را درگیر میکند. (95٪) چون خود به خود بهبود میابد نیاز به درمان وجود ندارد، در صورت لزوم کورتیکواستروئید تجویز میشود که این دارو سبب کاهش سنتز ایمنوگلوبین و کاهش عملکرد سیستم منوسیت-ماکروفاژ میشود. معمولاً بعد از یک عفونت ویروسی ایجاد میشود. در 60٪ بیماران در عرض 4 تا 6 هفته خوب میشوند.
- 2- مزمن: در بالغین دیده میشود (معمولاً 40-20 سال). درمان آن مشکل تر از حاد است. خانم ها 3 برابر آقایان مبتلا میشوند.

در خون محیطی: کاهش تعداد پلاکت و رویت پلاکت غول آسا (giant)

(به علت کاهش پلاکت، مگاکاریوسیت ها پرکار شده و پلاکت غول آسا میسازد)

جالب است بدانید که بیشتر در فصل بهار و اوایل پاییز تظاهر میکند، هرچند که هنوز علت آن ناشناخته است.

کودک مبتلا به ITP ممکن است بهبود یابد ولی چندین سال بعد با ITP مزمن مراجعه کند. همچنین ممکن است که کودک مبتلا اصلاً بهبود نیابد و بیماری چندین سال طول بکشد.

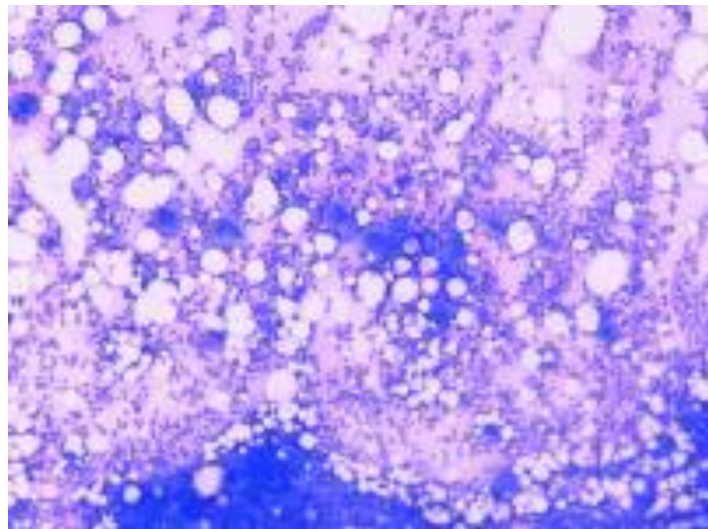


تظاهرات بالینی ITP :

پتشی، پورپورا، اکیموز، خونریزی مخاطی، اختلالات منس، به ندرت خونریزی ته چشم و خونریزی مغزی!!!
تشخیص:

پلاکت پایین، BT طولانی، در اسمیر خون محیطی: Large Platelets ، افزایش مگا کاربوسیت ها در مغز استخوان، آنتی بادی علیه GP IIb-IIIa (که آزمایش در دسترسی نیست و در حالت معمول انجام نمیشود).

از بیمار شرح حال میگیریم. در معاینه فیزیکی فقط پتشی، پورپورا و خونریزی مخاط مشاهده میشود.
در CBC ترومبوسیتوپنی داریم و (MPV(Mean Platelets Volume) بالا است.
ممکن است بیمار به علت خونریزی، آنمی هیپوکروم میکروسیتیک هم داشته باشد.



افزایش مگا کاربوسیت های مغز استخوان در ITP

آموزش را در خانواده.....

دانش را در جامعه.....

و.....

بینش را در تفکرات تنهایی می آموزند.....

فریدریش نیچه

نگارش: مهتاب شهنازی نیا

تایپ: داود آفریده ☺

