

۹۵۳۲

دانشگاه ملی ایران

دانشکده پزشکی

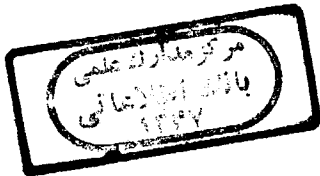
پایان نامه برای دریافت درجه تخصصی در رشته پاتولوژی

موضوع :

مفهوم جدید لنومها و بیماری هوچکین

استاد راهنما :

جناب آقای دکتر رضا سلطانی نسب



نگارش :

دکتر عزت متمم

مرداد ماه ۲۵۳۶

باسپاس فراوان از استاد ارجمند جناب آقای دکتر سلطانی نسب  
که همواره از راهنمایی‌ها و محبت‌های گرانبهایشان برخوردار  
بوده‌ام .

## فهرست مندرجات

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	مفهوم جدید لنفوما و بیماری هوچکین
۳	اتیولوژی
۴	مورفولوژی
۵	از نظر ماکروسکوپی
۸	لنفوم اولیه دستگاه گوارش - نزالتران، طیال، پرست
۱۰	علائم بالینی
۱۲	از لحاظ مرحله پیشرفت بیماری
۱۳	علائم آزمایشگاهی
۱۹	چگونگی تبدیل لنفوسیتها غیر فعال به فعال
۲۰	مراحل تبدیل لنفوسیت به ایمونوبلاست در مراکز فولیکولی
۲۲	منشاء مرکز فولیکولی لنفوم
	سیر تحولی لنفومهای غیر هوچکین و ارتباط بین نوع سلول
۲۳	و فرم هیستولوژیک
۲۴	پرولیفراسیون ایمونوبلاستیک - سارکوم ایمونوبلاستیک
۲۵	موضع لنفومهای هیستئوسیتیک در تقسیم بندی فونکسیونل
۳۰	مقایسه تقسیم بندی راپاپورت با لوکس و کالینز
۳۲	بیماری هوچکین
۳۴	اشکال هیستولوژیک هوچکین
۳۷	از نظر ماکروسکوپی
۴۰	اتیولوژی و پاتوژنی هوچکین
۴۲	انتشار بیماری
۴۷	درمان بیماری هوچکین
۴۹	خلاصه نتیجه
—	منابع مورد استفاده

## مفهوم جدید لنفومها و ایمان هوچکین

تومورهای اولیه عقده های لنفاوی بنام لنفوم خوانده میشوند . نفو -  
پلاسم های سیستم لنفورتینولر شامل لنفومهای غیرهوچکین و بیماری هوچکین  
می باشند .

### NONHODGHIN LYMPHOMA :

---

این تومورها یا از لنفوسیتها سرچشمه می گیرند یا از هیستوسیتها و یا  
از سلولهای رتیکولر اولیه . ممکن است لنفوم از دو پایه نوع سلول تشکیل  
شده باشد و یا نیز هر لنفوم ممکن است ندولر یا منتشر باشد . البته فرمهای  
ندولر لنفوم به فرم منتشر تبدیل میشوند ولی فرم منتشرندولر نمی گردد . اغلب  
لنفومها اول بشکل ندولر شروع میشوند و دیر یا زود به فرم منتشر تبدیل  
می گردند . بعضی از انواع لنفوم (حتی لنفوسیتیک کاملاً "دیفرانسیه") از اول  
بصورت منتشر شروع میگردند .

تقسیم بندی لنفومها :

تقسیم بندی جدید لنفومها که در سال ۱۹۶۶ توسط هنری راپاپورت

Rappaport ارائه گردیده عبارتست از :

1. Lymphocytic Lymphoma

Well differentiated(WD) or poorly diff.(PD)each nodular or diffuse.

2. Histiocytic lymphoma nodular or diffuse

3. Mixed lymphoma nodular or diffuse

4. Stem cell lymphoma undifferentiated(Including Burkitt's L).

اغلب لنفومها اول بشکل ندولر شروع میشوند و دیر یا زود به فرم

منتشر تبدیل می گردند . بعضی از انواع لنفوم (حتی لنفوسیتیک کاملاً -

دیفرانسیه ) از اول بصورت منتشر شروع میگردند . اشکال Mixed لنفوم

درحقیقت عبارتند از مخلوط یک لنفوم-Poorly Differentiated Lympho-  
cytic

و یک لنفوم Histiocytic و یا یک لنفوم Stem cell که سلولها

آن در دو جهت دیفرانسیاسیون پیدا کرده اند . لنفوم هیستئوسیتیک خالص

درحقیقت همان رتیلولوم سل سارکوما ی تقسیم بندی سابق است .

همانطوری که لوسمی های لنفوئید عقده های لنفاوی ، طحال و کبد را انفیلتراه

می کنند بعضی از لنفومها نیز در مراحل پیشرفته ایجاد لوسمی های لنفوئید

یا لوسمی Stem Cell مینمایند بدین ترتیب :

لنفوم	لوسمی
Lymphocytic W.D.	Chronic Lymphocytic
" P.D.	Acute Lymphoblastic
Histiocytic	Monohistiocytic (Schilling type)
Stem cell	Stem cell Leukemia

در حدود ۷ درصد لنفوما منجر به لوسمی می شوند .

بطور کلی باید دانست که لنفوما تومورهای اولیه عقده های لنفاوی هستند و لوسمی ها از پرولیفراسیون سلولهای لنفاوی در مغز استخوان سرچشمه می گیرند . در مراحل پیشرفته لوسمی های لنفوئید از روی مورفولوژی عقده های لنفاوی بسیار مشکل و اغلب غیر ممکن است که بگوئیم عقده ها بطور اولیه دچار لنفوم شده اند و یا بطور ثانویه بوسیله سلولهای لوسمیک انفیلتره گردیده اند .

### اتیمولوژی

مطالعات پرولیوژیک Graffi و Moloney و Dmochowski

در آمریکا و بررسی های اپیدمیولوژیک Burkitt و Barr و Epstein

در آفریقای مرکزی موید این است که در انسان نیز مانند حیوانات لنفوما در

اثر ویروس بوجود میآیند . آنتی ژنهای ویروس از نوع ویروس تب خـال  
 C- Type RNA Viruses در درون سلولهای لنفومها (در سلولهای  
 بورکیت و سلولهای لنفوم لنوسیتیک) و وجود آنتی بادیهای ضد این آنتی  
 ژنها در سرم خون افراد مبتلا فرضیه ویروسی بودن لنفومها و لوسمی های  
 لنفوئید را در انسان تقویت می کند .

شیوع لنفومها در افراد مبتلا به نقص ایمنولوژیک (Immune -  
 Deficiency) و همچنین وفور بیماریهای اتوایمون و سرطان در حیوانات  
 آزمایشگاهی (مخصوصاً در موشهای سیاه زلاند جدید) محققین را بر فرضیه  
 جدیدی هدایت کرده است و آن عبارتست از این که در اشخاص مبتلا به  
 کمبود آنتی بادی ویروسها خوب رشد کرده و موجب پیدایش  
 Forbidden Clones میگردند . این سلولهای لنفوئید ناخواسته از یک طرف  
 باعث آنتی گور سازی بر ضد آنتی ژنهای خودی شده و بیماریهای اتوایمون  
 را بوجود می آورند و از طرف دیگر موتاسیونهای مکرر این سلولها موجب ایجاد  
 سرطان (لنفومها) میگردند .

مورفولوژی : در تمام لنفومها در اول ادنیواتی بوجود میآید و  
 بتدریج هیپاتواسپلنومگالی و آلودگی بقیه ارگانها دیده میشود .

### از نظر ماکروسکوپی

گانگلیونهای مبتلا بزرگ شده و از يك تا ۱۵ سانتیمتر قطر ممکن است دیده شوند. با عقده ها بیکدیگر به نسوج اطراف چسبندگی ندارند مگر در موارد خیلی پیشرفته که چند گانگلیون بزرگ بهم پیوستگی پیدا میکنند. بافت لنفوی در مقطع کاملاً نرم سفید مایل به خاکستری بوده و منظره گوشت ماهی دارد. مناطق نکروز و خونریزی ممکن است دیده شوند و فرمهای ندولر ممکن است ندولر ریته مختصر در مقطع قابل رویت باشد.

### بطور میکروسکوپی

منظره بر حسب لنفوم متفاوت است. در لنفوم لنفوسیتیک که خوب دیفرانسیه باشد تمام عقده لنفاوی بوسیله لنفوسیتهای يك جور اشغال شده و چنانچه در ابتدای بیماری لنفوسیتهای نئوپلاستیک بصورت توده توده و ندولر در بینا بین بافت طبیعی عقده ها پرولیفراسیون پیدا کرده باشند بتدریج ندولر ریته از بین رفته و تمام عقده بطور منتشر در چارمیشود. این شکل هیستولوژیک را نمیتوان از انفیلتراسیون لوسمیک عقده لنفاوی افتراق کرد. در نوع لنفوم لنفوسیتیک که بطور ضعیف دیفرانسیه شده باشد عقده مبتلا بوسیله لنفوسیتهای کوچک متوسط و بزرگ اشغال شده و لنفوسیتهای



بزرگ همان لنفوبلاستها هستند که هسته آنها نوکلئول داشته کروماتین  
وزیکولراست و سیتوپلاسم سلول کم است . این شکل لنفوم هم در اول ندولر  
است و کم کم منتشر میشود .

در شکل لنفوم هیستئوسیتیک که سابقاً " بنام رتیکولرسل ساگومانا" دیده  
شده تومور از هیستئوسیت‌های متغیرال شکل تشکیل شده بعضی از سلول‌ها  
سیتوپلاسم کم داشته و برخی سیتوپلاسم وسیع و روشن دارند در تعدادی از  
این سلول‌ها زرات فاکوسیت شده در سیتوپلاسم دیده میشود . هسته بعضی  
از هیستئوسیت‌ها لوبیائی و لوبوله‌ولی اکثر هسته ای کشیده و بیضی یا گرد دارند  
و برخی سلول‌ها چند هسته دارند ، همه این سلول‌ها ماده رتیکولین ساخته  
و در اطراف خود رسوب میدهند ، ( بارنگ آمیزی نقره الیاف رتیکولین بخوبی  
دیده میشوند ) در شکل مخلوط لنفوم هم پروفلیفراسیون لنفوسیت‌ها و لفسو  
بلاستها و هم از یاد هیستئوسیت‌های نئوپلاستیک بچشم میخورد . در لنفوم  
Stem cell که تومور بورکیت نوعی از آنست بلاستهای اولیه ( سلول‌های  
رتیکولر ) با هسته های درشت و نوکلئول واضح دیده میشود . این نئوپلاسم  
پیشرفت سریع دارد ، تقریباً همیشه منتشر است و در بینابین سلول‌های رتیکولر  
اولیه تعدادی هیستئوسیت با خاصیت ماکروفاژیک دیده میشود ، این

هیستوسیتها سیتویلاسمی وسیع و روشن دارند و به تومور منظره Starry sky  
میدهند .

منظره Stairy sky با اینکه اول در لنفوم بورکیت شرح داده  
شده مخصوص این لنفوم نبوده و در سایر انواع لنفوم چه ندولرو چه دیفیوز  
ممکن است دیده شود ولیکن این منظره در لنفوم بورکیت خیلی مشخص تر است  
بقیه لنفومهاست و نیز در بورکیت است که هیستوسیتها خاصیت فاکروفاژیک  
واضح دارند . علاوه بر علامت فوق لنفوم بورکیت دارای خصوصیات زیر  
می باشد :

۱- شروع آن از بافت لنفاوی خارج از عقده ها و بیش از ۹۰ درصد

در استخوانهای فك .

۲- شیوع آن در آفریقای مرکزی .

۳- ارتباط آن با هوای گرم ، بارندگی زیاد و وجود پشه های Aedes

۴- شیوع آن در بچه های سنین ۲ تا ۱۴ و بیشتر در حدود ۵ سالگی .

۵- وجود آنتی بادی موج و ثابت برضد ویروس Epstein Barr

۶- پیشرفت سریع و گرفتاری تخمدانها ، کلیه ها و تیروئید .

۷- جواب سریع به شیمیوتراپی و ایمونوتراپی .

غیر از لنفوم بورکیت لنفومهای دیگری هستند که از خارج از عقده های

لنفاوی شروع میشود یا بعبارت دیگر Extranodal هستند . مهمترین

این لنفوما عبارتند از :

- ۱- لنفوم اولیه مدهه .
- ۲- لنفوم اولیه روده با یا بدون تولید زنجیره های سنگین پلی پپتید .
- ۳- لنفوم اولیه استخوان .
- ۴- لنفوم اولیه طحال .
- ۵- لنفوم اولیه پوست .
- ۶- میکوزفونگوئید .
- ۷- سندرم سزاری .

اغلب این ضایعات سیری کند داشته و پرونوستیک نسبتاً "بهتری دارند تا لنفومهای ندال . هر یک از این ضایعات یک بیماری خاصی را تشکیل میدهند که در زیر خلاصه ای از آنها ذکر میشود :

لنفوم اولیه دستگاه گوارش

در هر سنی دیده میشود ولی بیشتر در سنین جوانی است . این

لنفوما در روده باریک و خصوصاً "در ایلتوم که پلاکهای پیر زیاد است بیشتر دیده میشود .

معدده و رکتوم و سکوم در درجات بعدی قرار دارند . اغلب لنفومهای اولیه<sup>۱</sup> لوله گوارش نمای لنفوسارکوم و رتیکولو سارکوم دارند و بندرت بصورت هوچکین و یا پلاسموسیتوم می باشند .

مقطع لنفومها سفید و نرم و انسفالوئید است . پیش آگهی لنفومهای معدده از کارسینوم این عضو بهتر است و بطور کلی پیش آگهی لنفومهای اولیه لوله گوارش با پیش آگهی بقیه لنفومها فرقی ندارد .

#### لنفوم اولیه مغز استخوان

ندولهای لنفاوی موجود در مغز استخوان ممکن است منشاء لنفومها باشند . این ندولها اگر بطور پراکنده نئوپلاستیک شوند لوسمی لنفوئید حاد بوجود می آورند و چنانچه در یک ناحیه پرولیفراسیون نئوپلاستیک پیدا کنند ، لنفوم مغز استخوان را بوجود می آورند گاه لنفوم و یا رتیکولوم سارکوما در قشر استخوان بوجود می آیند و منظره رادیولوژیک خاص لنفوم استخوان را ایجاد میکند .

#### لنفوم اولیه طحال

این لنفومها بیشتر بصورت رتیکولوسارکوم می باشند و پیش آگهی و پیشرفت آنها مثل رتیکولوسارکوم عقده های لنفاوی است ، سایر لنفومها نیز در طحال دیده میشود .

### لنفوم اولیه پوست

---

که نسبتاً نادر است و اغلب بطور ثانویه دیده میشود. از میان لنفومهای اولیه پوست Mycosis fungoides در درجه اول و هیستئوسیتیک لنفومادر درجه دوم دیده میشود. گرفتاری پوست بوسیله لنفوم لنفوسیتیک یا بیماری هوجکین نشانه ای از یک بیماری پیشرفته است.

### SEZARY SYNDROM

### سندرم سزاری

---

نادر است و بصورت Generalized exfoliative dermatitis می باشد و شبیه تظاهرات اولیه میکوزفونگوئید یا سایر اشکال لنفوما بوده و در خون محیطی سلولهای مونونوکلئوآتی پیک بنام Sezary cells وجود دارد.

### علائم بالینی

---

لنفومها معمولاً با بزرگ شدن تدریجی یک یا چند عقده لنفاوی شروع میشوند. عقده های مبتلا بدون درد و بدون چسبندگی می باشند و حال عمومی بیمار مدتها خوبست یعنی نه تب می کند، نه بی اشتهائی و کم خونی و نه کمبود وزن پیدا کرده است. در بعضی بیماران از شروع ادنیواتی تا ششماه بعد علائم بالینی واضحی وجود ندارد. این عقده ها اغلب از گردن شروع

میشوند . عقده های مدیاستن ، مزانتر ، زیربغل و کشاله را ندر درجات بعدی اهمیت قرار دارند . با پیشرفت لنفومها کبد و طحال بزرگ میشوند و احشاء دیگر نیز انفیلتره میگردند و بیمار بتدریج تب می کند . عرق شبانه دارد . کم خون و بی اشتها و لاغری شود . درجه ها دردهای استخوانی ممکن است وجود داشته باشد . پیش آگهی بیماری به عوامل زیر بستگی دارد :

۱- نوع لنفوم و اینکه ندولر است یا دیفیوز .

۲- مرحله پیشرفت در موقع تشخیص .

از نظر نوع لنفوم لنفوسیتیک ندولر کاملاً "دیفرانسیه بهترین پیش آگهی

را داشته و به ترتیب زیر پیش آگهی بدتر میشود :

— لنفوسیتیک ندولر خوب دیفرانسیه .

— لنفوسیتیک دیفیوز خوب دیفرانسیه .

— لنفوسیتیک ندولر کم دیفرانسیه .

— لنفوسیتیک دیفیوز کم دیفرانسیه .

— لنفوسیتیک هیستئوسیتیک مخلوط ندولر یا دیفیوز .

— لنفوم هیستئوسیتیک خالص .

— لنفوم با سلولهای اولیه (Stem cells)

هریک از لنفوماها ممکن است به لوسمی منجر گردد که در این صورت

پیش‌آگهی بد تر خواهد بود .

از لحاظ مرحله پیشرفت بیماری

Staging      زیرا که اول برای هوچکین پیشنهاد شده در مورد تمام

لنفوما صادق است بدین معنی که :

لنفوم مرحله ۱ - فقط عقده های يك ناحیه یا يك زنجیر لنفاوی گرفتار

است .

لنفوم مرحله ۲ - دو یا بیشتر نواحی گرفتارند ولیکن این نواحی یا در

بالا یا در پایین دیافراگم قرار دارند .

لنفوم مرحله ۳ - عقده های مبتلا هم در بالا و هم در پایین دیافراگم

قرار گرفته اند ولیکن بیماری محدود به عقده های لنفاوی طحال و حلقه والدیر

است .

لنفوم مرحله ۴ - علاوه بر یافت لنفاوی نامبرده احشاء مانند کبد ،

ریه و روده ، کلیه ، مغز استخوان و سیستم عصبی دچار است (در اتوپسی

بیماران لنفومی بیش از ۵۰ درصد موارد گرفتاری احشاء دیده میشود ) .

هریک از این مراحل به A (بدون علائم عمومی) و B (با علائم