به نام خداوند بخشنده مهربان

۹۶۵۰۶

دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ مدرک دکترای حرفه ای پزشکی

عنوان

بررسی میزان همراهی لنفوم های غیر هوجکینی با ویروس اپشتاین بار در استان کرمانشاه

اساتید راهنما

دکتر بابک ایزدی
استادیار

دکتر علی شهریاری احمدی
استادیار

استاد مشاور : **صدیقه خزاعی**

مسئول فنی آزمایشگاه

نگارش
امیر مهابادی

۱۳۸۷ /۴/ ۲

مهرماه ۱۳۸۶

۹۶۵۶

به نام خداوند بخشنده و مهربان

«سوگند نامه پزشکی»

وزارت بهداشت ، درمان و آموزش پزشکی

اکنون که با عنایات و الطاف بیکران الهی ، دوره دکترای پزشکی را با موفقیت به پایان رسانیده ام و مسؤولیت خدمت به خلق را به عهده گرفته ام، در پیشگاه قرآن کریم به خداوند قادر متعال که دانای آشکار و نهان است و نامش آرامش دلهای خردمندان و یادش شفای آلام دردمندان، سوگند یاد می کنم که همواره حدود الهی و احکام مقدس دینی را محترم شمارم .از تضییع حقوق بیماران بپرهیزم و سلامت و بهبود آنان را بر منافع مادی و امیال نفسانی خود مقدم دارم. در معاینه و معالجه حریم عفاف را رعایت کنم و اسرار بیماران خود را جز به ضرورت شرعی و قانونی فاش نسازم. خود را نسبت به حفظ کرامت حرفه پزشکی و حرمت همکاران متعهد بدانم و از آلودگی به اموری که با پرهیزگاری و شرافت و اخلاق پزشکی منافات دارد اجتناب ورزم. همواره برای ارتقاء دانش پزشکی خویش تلاش کنم و از دخالت در اموری که آگاهی و مهارت لازم را در آن ندارم خودداری نمایم . در امر بهداشت ، اعتلاء فرهنگ و آگاهی های عمومی تلاش نمایم و تأمین و حفظ و ارتقاء سلامت جامعه را مسؤولیت اساسی خویش بدانم.

نام و نام خانوادگی : [illegible]

امضاء

اقلیت های مذهبی به کتاب آسمانی خود سوگند یاد می کنند

تقدیم به :

مادر

مهربان و دلسوز م

که همواره مشوق من بوده است

و با تشکر فراوان از

همکارخوبم **خانم دکتر مریم شاهی**

و

دکتر سید قاسم میر بهاری

دکتراحمد فرامرزی

و دکتر مالک کنانی

دستیاران آسیب شناسی

و نیز

خانم تارا قنبری

و کلیه اعضای مرکز تحقیقاتی مولکولار پاتولوژی

که در انجام این طرح مشوق و راهنمای من بوده اند.

چکیده

مقدمه

لنفوم های غیر هوجکینی(NHL) یکی ازبدخیمی های شایع و مرگ بار در سراسر جهان می باشد، به طوری که پنجمین علت مرگ ناشی از بدخیمی در دنیا است.در این میان لنفوم های با درجه بالا (که شامل لنفوم بورکیت (BL) لنفوم لنفوبلاستیک (LL) و لنفوم ایمنوبلاستیک (IL) می باشد) به دلیل درگیری افراد با سن کم و امکان درمان قطعی در صورت تشخیص به موقع از اهمیت خاصی برخوردار می باشد. ضمن اینکه به دلیل ماهیت تهاجمی و رشد سریع در صورت تأخیر دردرمان با مرگ و میر بالایی همراه است.

از مدتها پیش نقش ویروس EBV به عنوان انکوژن مطرح بوده (مانند لنفوم بورکیت اندمیک) ومیزان همراهی آن با لنفوم بورکیت در مناطق مختلف دنیا متفاوت و تابع عواملی از قبیل وضعیت اجتماعی اقتصادی، سن ابتلا به ویروس، سیستم ایمنی بیمار و بیماری های همراه از قبیل مالاریا می باشد.

مواد و زوش ها

پس از بررسی پرونده های موجود در شبکه کانسر استان کرمانشاه، نمونه های مورد نظر بررسی و در نهایت ۲۰ نمونه بلوک پارافینی انتخاب گردید. از نمونه ها پس از قالب گیری پارافینی مجدد لام تهیه شد و سپس DNA ازآن استخراج گردید. غلظت DNA به دست آمده با اسپکتروفوتومتری تعیین شد. سپس بر روی Total DNA از نظر وجود EBV آزمایش PCR انجام و محصولات آن جهت ردیابی وجود ویروس الکتروفورز گردید.

نتایج

از مجموع ۲۰ نمونه پارافینی، ۵ مورد(۲۵%) BL، ۲ مورد (۱۰%) LL و ۱۳ مورد(۶۵%) IL بودند. در نهایت ۵ نمونه (۲۵%) از لحاظ وجود DNA ویروس EBV مثبت شدند که شامل ۳ نمونه (۲۳/۱%) ازIL و ۲ نمونه (۴۰%) از BL بودند. تعداد نمونه های مثبت LL صفر(۰%) بود. ازمجموع ۲۰ نمونه ۱۲ نمونه (۶۰%) مرد و ۸ نمونه (۴۰%) زن بودند که ۳ نمونه از مردان(۲۵%) و ۲ نمونه از زنان (۲۵%) مثبت شدند.

کلید واژه : لنفوم های غیر هوجکینی، ویروس EBV، لنفوم بورکیت، PCR

فهرست مطالب

فصل اول : مقدمه

۱-۱) لنفوم..... ۱

۱-۱-۱) طبقه بندی بدخیمی های لنفوئید..... ۱
۱-۱-۲) ایمنولوژی..... ۴
۱-۱-۳) اتیولوژی و اپیدمیولوژی..... ۵
۱-۱-۴) لنفوم بورکیت..... ۸
۱-۱-۵) لنفوم لنفوبلاستیک..... ۱۱
۱-۱-۶) لنفوم منتشر سلول B بزرگ..... ۱۲

۱-۲) ویروس اپشتای بار..... ۱۷

۱-۲-۱) بیولوژي سلول..... ۱۷
۱-۲-۲) عفونت اولیه..... ۱۸
۱-۲-۳) فعالیت مجدد ویروس مخفي..... ۱۸
۱-۲-۴) سیستم آنتی ژنی..... ۲۰
۱-۲-۵) تشخیص آزمایشگاهی..... ۲۲
۱-۲-۶) سرولوژی..... ۲۳
۱-۲-۷) تفسیر نتایج..... ۲۵
۱-۲-۸) اپیدمیولوژی..... ۲۵
۱-۲-۹) درمان و کنترل..... ۲۹
۱-۲-۱۰) عفونت مزمن و شدید EBV ۳۴
۱-۲-۱۱) درمان EBV ۳۵

۱-۳) اهداف و فرضیات..... ۳۷

فصل دوم : مواد و روش ها

۲-۱)وسایل ،دستگاهها وکیتها و مواد شیمیایی مورد استفاده..... ۳۸

۲-۱-۱)ابزار و دستگاهها..... ۳۸
۲-۱-۲)مواد وترکیبات شیمیایی..... ۳۹
۲-۱-۳) کیت ها ورنگها..... ۴۰
۲-۱-۴) بافرLysis Buffer..... ۴۰
۲-۱-۵)بافر10X TBE(Tris-borate)..... ۴۱
۲-۱-۶) بافرTE..... ۴۱

۲-۲)برداشت نمونه ها..... ۴۳

۲-۳)انجام آزمایشات..... ۴۳

۲-۳-۱) تهیه لام..... ۴۳
۲-۳-۲) استخراج Total DNA وبررسی های لازم..... ۴۶
۲-۳-۳)آزمایش PCR..... ۴۷
۲-۳-۴)الکتروفورز..... ۴۸

فصل سوم : نتایج و نمودارها

۳-۱) نتایج جمع آوری بلوک های بافتی..... ۴۹

۳-۲) نتایج تشخیص پاتولوژی..... ۴۹

۳-۳) نتایج استخراج DNA ۵۶
۳-۳-۱) اسپکتروفوتومتری..... ۵۶
۳-۳-۲) نتایج الکتروفورز..... ۵۷
۳-۳-۳) نتایج PCR ۵۷

۳-۴) نمودارها..... ۶۳

فصل چهارم : بحث

۴-۱) بحث..... ۶۹

منابع و ماخذ..... ۷۴

مقدمه

۱-۱) لنفوم:

بدخیمی های سلولهای لنفوئید طیفي از بی سروصداترین تا مهاجم ترین بدخیمی هاي انسانی است. خاستگاه این سرطانها سلولهای سیستم ایمنی درمراحل مختلف تمایز است که منجر به ایجاد محدوده وسیعی از یافته های مورفولوژیک و ایمنولوژیک و بالینی می شود.

برخی از بدخیمی های سلولهای لنفوئید همیشه بصورت لوسمی تظاهر می یابند (یعنی درگیری اولیه مغز استخوان وخون) در حالیکه سایر بدخیمی ها بصورت لنفوم بروز می کنند (یعنی تومورهای توپر سیستم ایمنی).

البته ممکن است دیگر بدخیمی های سلولهای لنفوئیدبصورت لوسمی یا لنفوم تظاهر یابد. علاوه بر آن نمای بیمار ممکن است در طول آن تغییر کند یعنی بیماری که بنظر میرسد لنفوم دارد در مراحل بعدی تظاهرات لوسمی را بروز دهد. (۱)

۱-۱-۱) طبقه بندی بدخیمی های لنفوئید :

اولین بار اقاي توماس هوجکین يك مقاله در سال ۱۸۳۲ در مورد " بعضي از تظاهرات مرگبار غدد جذبي و طحال " منتشر نمود. او اولین کسي بود که متوجه شد لنفادنوپاتي ممکن است يك بيماري اوليه باشد و همواره ثانويه به عفونت يا كارسينوم ايجاد نمي شود.

در سال ۱۸۶۳ آقاي ويرشو اصطلاح آلوكمي و لنفوسارکوما را براي افتراق بيماري هاي لنفوپرولیفراتیو از لوكمي بكار برد. از آن زمان تا كنون اصطلاحات ديگري نيز براي غدد لنفاوي بكار مي رود مانند تومورهاي سارکوماتوز غدد لنفاوي، لنفوسارکوما، لنفوم بدخيم.(۲)

طبقه بندی بدخیمی های بافت لنفاوی بتدریج در طول قرن بیستم کامل شد. در ابتدا لوسمیها و لنفومها از یکدیگر افتراق داده شدند و برای هرکدام سیستم طبقه بندی جداگانه ای بوجود آمد. در ابتدا لوسمیها براساس میزان بقای متوسط به دوگروه حاد و مزمن تقسیم شدند و لوسمیهای مزمن به دوزیرگروه دارای منشاء لنفوئید و میلوئید تقسیم شدند. با این حال در سالهای اخیر گروهی از بیماریها مثل لنفوم فولیکولر ، لوسمی سلول مویی ، لنفوم سلول پوشاننده شناسایی شدند که قبلا همگی لوسمی لنفوئید مزمن بودند. معمولا لوسمیهای حاد بدخیمیهای سلول بلاست می باشند که خصوصیات تمایز اندکی دارند. با دستیابی به روشهای رنگ آمیزی شیمیایی سلول امکان تقسیم بندی این بدخیمیها از روی یافته های مشاهده شده در رنگ آمیزی به بدخیمیهای میلوئید و لوسمیهای حاد و لوسمیهای حاد سلولهای لنفوئید فراهم گردید.

لنفومهای غیر هوجکینی در اوایل قرن بیستم با شناسایی سلولهای ریداشتنبرگ از بیماری هوجکین متمایز شدند.

اولین تقسیم بندي سیستماتیک برای لنفومهای غیر هوجکینی در نیمه اول قرن بیستم بوسیله گال و مالوری (Gall & Mallory) انجام شد و لنفومهای غیر هوجکینی را به انواع فولیکولار غول آسا، لنفوسارکوما و سارکوم سلول مشبک تقسیم کردند. متاسفانه این سیستم نسبتا ساده غیر دقیق بوده و تنها بطور حاشیه ای درباره این بیمار مفید بود. (۳)

در دهه ۱۹۵۰ راپاپورت و همکارانش به اهمیت الگوی رشد در زیرگروهای لنفومهای غیر هوجکینی پی بردند و علاوه بر اندازه وشکل از الگوی رشد نیز بعنوان پایه ای برای یک طبقه بندی جدید استفاده کردند که با نمای بالینی بیمار تناسب بیشتری داشت. در دهه ۱۹۷۰ مشخص شد که لنفومهای غیر هوجکینی

همگی تومورهای لنفوسیت ها هستند و از سلولهای B,T مشتق می شوند. این امر منجر به پیدایش طبقه بندی لنفوم ها بر اساس یافته های ایمنولوژیک شد، از جمله طبقه بندی لوکس کولینز (Lukes Collins) در ایالات متحده و نیز طبقه بندی کیل (kiel) که توسط لنرت (lennert) و همکارانش در اروپا انجام گردید. در تلاش جهت یکسان سازی واژه ها و ارتباط بین متخصصین آسیب شناسی و متخصصین بالینی درسال ۱۹۸۲، Working formulation پیشنهاد شد.

طبقه بندي Working formulation (WF) بر اساس درجه بافت شناسي لنفوم هاي غير هوجكيني را به سه دسته پايين، بينابيني، بالا طبقه بندي نمود كه بيشتر با ميزان بقاي بيمار مرتبط است. البته اين طبقه بندي بيشتر بر اساس مورفولوژي سلولها و نه بر پايه ايمنوفنوتيپ يا تكنيك هاي ژنتيك مولكولي استوار است.

بر اساس این طبقه بندی لنفوم های غیر هوجکینی به سه دسته درجه پایین، متوسط و بالا تقسیم بندی شدند. (۴)

در سال ۱۹۹۴ طبقه بندي REAL (Revised European American Lymphoma) انواع خاصي از لنفوم هاي سلول B يا سلول T را بررسي نمود. در اين روش ، گروه بندي لنفوم ها بر اساس ريخت شناسي سلولها كمتر ارزشمند است و تشخيص بر اساس نماهاي باليني بيماري، ايمنوفنوتيپ و يافته هاي ژنتيكي استوار مي باشد. (۲)

دردودهه گذشته افزایش فهم انسان از سیستم ایمنی و ناهنجاریهای ژنتیکی همراه با لنفومهای غیر هوجکینی منجر به شناسایی چندین نوع لنفوم شده است که پیش از این ناشناخته بودند. شناسایی این لنفومهای جدید و دارای تظاهرات بالینی مهم باعث طرح پیشنهاداتی برای تغییر طبقه بندیهای موجود شده است. پیشنهاد جدید بخشی از پایه طبقه بندی سازمان جهانی بهداشت برای بدخیمیهای لنفوئید محسوب می شود. این طبقه بندی اطلاعات مورفولوژیک، بالینی، ایمنولوژیک وژنتیک را در بر می گیرد و سعی میکند لنفوم های غیر هوجکینی و دیگر بدخیمی های

لنفوئيد را به گروههای بالينی/آسيب شناختي تقسيم كند كه از اهميت بالينی و درمانی برخوردار است. (۱)

سازمان جهاني بهداشت (WHO) اصول تشخيص طبقه بندي REAL را تغيير داد بطوريكه طبقه بندي WHO از ريخت شناسي نيز جهت تشخيص نئوپلاسم هاي خوني استفاده مي كند.

مطالعات بالينی نشان داده اند كه اين سيستم جديد از نظر بالينی حائز اهميت است و نسبت به سيستم های مورد استفاده قبلی دقت تشخيص بالاتری دارد.

در سه دهه اخير نه تنها روشهاي ايمنوپاتولوژي و ژنتيك مولكولي در تعريف اين بيماري ها تكامل داشته است بلكه درمان شفابخش در بسياري از بيماران مبتلا به NHL نيز پيشرفت نموده است. (۳)

۲-۱-۱) ايمنولوژی :

تمام سلول های لنفوئيد از يک واحد خون ساز مشترک مشتق می شوند. بر اثر فعال شدن پی در پی و با نظم و ترتيب مجموعه ای از عوامل نسخه برداری ، سلول مذكور ابتدا مامور ايجاد دودمان لنفوئيد می شود و سپس سلول های B و T بوجود می آيند. منشا حدود ۷۵% تمام لوسمی های لنفوئيد و ۹۰% تمام لنفوم ها سلول B است. زمانی كه يک سلول نوآرايی ژن ايمنوگلوبولين خود را آغاز می كند، مامور ايجاد سلول B می شود همچنين سلول پس از مهاجرت به تيموس و نوآرايی ژن های گيرنده آنتی ژن سلول T تمايز پيدا كرده و سلول T را بوجود می آورد. (۳)

اگر چه بدخیمی های لنفوئید اغلب شکل ظاهری سطح سلول های لنفوئید را در مراحل خاصی از تمایز نگه مي دارند ولی این امر پیامدهای اندکی بدنبال دارد و مرحله تمایز لنفوم بدخیم ماهیت طبیعی آن را تعیین نمی کند. به عنوان مثال از نظر بالینی مهاجم ترین لوسمی لنفوئید، لنفوم بورکیت است که شکل ظاهری آن یک سلول بالغ B دارایIgm مرکز فولیکولی است.

به علاوه مرحله آشکار تمایز سلول بدخیم نشان دهنده مرحله ای است که در آن ضایعات ژنتیکی منجر به بدخیمی می شوند. مثلا لنفوم فولیکولارفنوتیپ سطح سلولی یک سلول مرکز فولیکولی را دارد ولی جابجایی کروموزمی مشخصه آن یعنی t(14→18) (که موقعیت کناری ژن ضد آپوپتوز سلولBCL-2 در مجاورت زنجیره سنگین ایمنوگلوبولین را در گیر می کند) باید مانند خطای موجود در روند نو آرایی ژن ایمنوگلوبولین در ابتدای حیات پدید آید. لوسمی های دارای فنوتیپ سطح سلول ایمنولوژیک سلولهای بدوی تر نسبت به سلولهای بورکیت دارند با ظاهر بالغ تر کمتر مهاجم هستند و بیشتر درمان قطعی می شوند.

ارزش اصلی تعیین فنوتیپ سطح سلولی در تشخیص افتراقی تومورهای لنفوئیدی است که با میکروسکوپ های نوری نمای یکسانی دارند. مثلا هیپرپلازی خوش خیم فولیکولار مشابه لنفوم فولیکولرمی باشد درحالیکه اثبات اینکه تمام سلول ها دارای یک ایزوتیپ زنجیره سبک ایمنوگلوبولین هستند قویا مطرح می کند که توده سلولی به جای اینکه پاسخ چند دودمانی به یک تحریک خارجی باشد یک تکثیر تک دودمانی است. (۳)

۳-۱-۱) اتیولوژی و اپیدمیولوژی :

در شروع قرن حاضر سالانه بیش از ۶۰۰۰۰ مورد جدید از NHL در ایالات متحده یافت میشود. بخشي از این افزایش ناشي از روند رو به ازدیاد تعداد

بيماران مبتلا به سندرم AIDS مي باشد. البته عوامل ديگري نيز در اين ميان دخيل هستند مانند عفونت هاي ويروسي خاص از جمله ويروس اپشتاين بار(EBV)، هپاتيت C (HCV)، ويروس هرپس انسانی شماره ۶ و۸-HHV) (6&8 و نيز هليكوباكترپيلوری، افزايش سن، جنس مذكر، داروها مثل فني توئين، متوتروكسات (MTX) و داروهاي سركوبگر ايمني، تاريخچه خانوادگي مثبت، بعضي مشاغل خاص وقرار گيري در معرض تابش آفتاب از جمله مهمترين عوامل مي باشند.

از سال ۱۹۷۰ تا ۱۹۹۶ سالانه ۳-۴ درصد به تعداد بيماران افزوده مي شد كه بيشتر ناشي از ايدز بوده ولي منحني بعضي از زيرگروههاي NHL از آن سال حالت كفه يا حتي نزولي دارند كه مي تواند به علت ابداع و پيشرفت روش درماني موثر ضد رتروويروسی (HAART) براي بيماران ايدزي باشد.

لنفوم هاي با درجه بالا : شامل لنفوم كوچك غير شكافدار (بوركيت و شبه بوركيت)(SNCL) و لنفوم لنفوبلاستيك(LL) مي باشد كه كمتر از ۳% كل موارد NHL را شامل مي شوند. در بيشتر موارد اين دسته از لنفوم ها در سنين پايين بروز مي كنند. البته اصول درماني اين گروه در بچه ها شبيه بالغين است به اين ترتيب كه در مورد SNCL از دوزهاي كوتاه مدت و بالاي سيكلو فسفامايد استفاده مي شود ولي درمان LL شبيه ALL است. هر دو نوع لنفوم ذكر شده نيازمند پروفيلاكسي CNS نيز مي باشند. (۲)

نحوه بروز لنفوم های غیر هوجکینی در زیرگروههای مختلف از نظرجغرافیایی متفاوت است. مثلا لنفومهای سلول T در اسیا شایعتر است ولی زیرگروههای خاصی از لنفوم های سلول B نظیر لنفوم فولیکولار در کشورهای غربی شایعترند. شماری از عوامل محیطی نیز در وقوع لنفوم های غیر هوجکینی دخیل هستند که از جملهٔ آنها عوامل عفونی، تماس های شیمیایی و بیماری های عفونی می باشند. شواهد مطرح کننده ایتولوژی عفونی لنفوم های غیر هوجکینی در

سالهای اخیر گسترش یافته اند. نمونه هاي فراواني از نقش ويروس در ايجاد تومورها در حيوانات آزمايشگاهي وجود دارد. جهت بررسي اثر بيماريزايي تحقيقات مختلفي سالها انجام شد كه ناموفق بودند. در نهايت بعد از تلاشهاي فراوان، ما در حال حاضر شش ويروس را مي شناسيم كه در ايجاد تومورها نقش دارند كه شامل EBV، HHV-8، HCV، ويروس هپاتيت B (HBV)، ويروس پاپيلومای انسانی (HPV)و ويروس آلوده كننده لنفوسيت T انسانی (HTLV) مي باشد. البته در بيشتر موارد نقش ويروس در ايجاد بدخيمي غير مستقيم و پيچيده است. (۲)

ویروس EBV با پیدایش لنفوم های بورکیت در افریقای مرکزی و وقوع لنفوم غیر هوجکینی مهاجم در کشورهای غربی در بیماران دارای سرکوب سیستم ایمنی همراهی دارد. عفونت EBV با وقوع لنفوم های سلول NK/T نازال خارج گرهی در آسیا و آمریکای جنوبی ارتباط قوی دارد.

از بین لوسمیها به نظر میرسد که L3 یا لوسمی بورکیت که در کودکان کشورهای درحال توسعه رخ میدهد، با عفونت ویروس EBV در دوران شیرخوارگی اهمیت دارد. (۵)

در مورد بیماری هوجکین نیز علاوه بر عفونت حاصل از HIV ، ارتباط بین عفونت با ویروس EBV با بیماری هوجکین نیز به اثبات رسیده است. تکثیر تک دودمانی یا چند دودمانی از سلولهای آلوده به EBV در ۲۰-۴۰% بیماران مبتلا به بیماری هوجکین منجر به طرح پیشنهاداتی مبنی بر وجود ایتولوژیک در بیماری هوجکین دارد. از بین بدخیمی های لنفوئید; لنفوم بورکیت، لنفوم پس از پیوند اعضاء، لنفوم منتشر سلول B بزرگ با درگیری اولیه CNS، بیماری هوجکین و لنفوم گرهی سلول NK/T، نوع نازال با ویروس EBV ارتباط دارد. (۵)

۴-۱-۱) لنفوم بورکیت:

این گروه از لنفوم ها شامل این موارد می باشند:
۱- لنفوم بورکیت آندمیک(آفریقایی) ۲- لنفوم بورکیت اسپورادیک(غیر آندمیک)
۳- یک گروه از لنفوم های مبهم در افراد مبتلا به HIV . لنفوم های بورکیت در تمام این گروه ها از نظر بافت شناسی مشابه یکدیگر هستند اما از نظر بعضی خصوصیات بالینی ، ژنوتیپی و ویروس شناسی با هم تفاوت دارند. (۳)
لنفوم بورکیت در بالغین ایالات متحده بیماری نادری است و کمتر از یک درصد لنفوم های غیر هوجکینی را تشکیل میدهد ولی در بین لنفوم های غیر هوجکینی دوران کودکی حدود ۳۰ درصد موارد را شامل میشود. از بین لوسمی ها ALL نوع L3 که بخش کوچکی از لوسمی های حاد دوران کودکی و بلوغ را تشکیل می دهد شبیه به لنفوم بورکیت می باشد. ویژگی های آن شامل میانگین سنی: ۳۱ سال ، ۳۰% NHL های دوران کودکی ۸۹% افراد مذکر، ۲۲% علایم B ، ۳۳% درگیری مغز استخوان ، ۱۱% درگیری دستگاه گوارش و بقای ۵ ساله ۴۵% می باشد.
از لحاظ ریخت شناسی در بافت های درگیر ارتشاح منتشر سلول های لنفوئیدی با اندازه متوسط، به قطر ۱۰-۲۵ میکرومتر با هسته گرد یا بیضی با کروماتین خشن، هستک های متفاوت و سیتوپلاسم متوسط کمی بازوفیلی یا آمنوفیلیک مشاهده می شود. اندازه هسته تقریبا معادل هسته یک ماکروفاژ خوش خیم در بین سلول های تومور می باشد. به طور نمادین ضریب میتوزی وهمچنین میزان مرگ اپوپتوتیک سلول های توموری بالا است که منجر به ایجاد تعداد زیادی ماکروفاژ بافتی می شود که بقایای هسته ای را بلعیده اند. این ماکروفاژهاي خوش خیم در بین سلول های تومورال سیتوپلاسم فراوان شفافی دارندو نمای مشخص آسمان پر ستاره (Starry Sky) به تومور میدهند. در بیماران با درگیری مغز استخوان در

آسپیراسیون مغز استخوان سلول های تومورال دارای هسته ای با کروماتین کمی فشرده، دو تا پنج هستک مشخص و سیتوپلاسمی به رنگ آبی حاوی واکوئل های شفاف سیتوپلاسمی می باشند.

از لحاظ ایمنوفنوتیپ این تومور دارای سلول های B بالغ می باشد که شاخص های سطحی مثل Igm ، یک نوع زنجیره سبک کاپا یا لامبدا، CD19، CD20 ، CD10، CD16 را بروز می دهند که فنوتیپی کاملا مشابه سلول های B با تکثیر سریع در مناطق تیره مراکز زایگر طبیعی دارند. (۱)

در تمام اشکال لنفوم بورکیت جابجایی ژن C-Myc در کروموزوم شماره ۸ وجود دارد. موقعیت ژن دیگری که با کروموزوم ۸ جابجایی انجام می دهدمعمولا جایگاه ژنی t(8→14) میباشد ولی ممکن است جایگاه مربوط به زنجیره سبک کاپا(یعنی t(2→8)) یا زنجیره سبک لامبدا (t(8→22)) نیز وجود داشته باشد. نقاط شکست کروموزومی در جایگاه Igm در BL اسپورادیک معمولا در نواحی مربوط به تعویض نوع ایمنوگلوبولین می باشد(Ig class switch) در حالیکه نقاط شکست در BL آندمیک بیشتر در توالی های مربوط به 5′V(D)J اتفاق می افتد و این نشان دهنده تفاوت های جزئی در ساز و کارهای زمینه ساز آنها می باشد. تصور می شود که جابجایی های درگیرکننده مناطق ژنی مربوط به تغییر نوع ایمنوگلوبولین(class switching) به علت اشتباهاتی است که در هنگام تغییر نوع ایمنوگلوبولین رخ می دهد در حالی که تغییرات کروموزومی مربوط به توالی های مناطق نزدیک V(D)J ممکن است در هنگام اتصال یا از طریق شکست های ناشی از هیپرموتاسیون سوماتیک ژنهای ایمنوگلوبولین بوجود اید. اساسا تمامی تومورهای آندمیک بطور نهفته الودگی با ویروسEBV را نشان میدهند.

ابتلا به این عفونت در ۲۵% تومورهای اسپورادیک مشاهده میشود. بررسی های مولکولی نشان داده اند که شکل اپی زومال DNA ویروس EBV در تمامی

سلولهای توموری در بیماران وجود دارد و این مساله گویای وجود عفونت قبل از تغییر شکل سلولی است. در حالیکه نقش مستقیم EBV در بروز لنفوم تایید شده است اما درمورد تومورهایی که از نظر EBV منفی میباشند هنوز سئوالاتی مطرح است. مثلا : آیا عوامل عفونی دیگری نیز در این تومورها نقش دارند؟ آیا بعضی جهش ها در ژنهای سرنوشت ساز ژنوم میزبان اثرات پروتئین های تغییرشکل دهنده EBV در رشد و تمایز سلولی را تقلید میکنند؟ (۱)

لنفوم بورکیت آندمیک و اسپورادیک هردو در بچه ها و بالغین جوان به فراوانی دیده می شود و حدودا ۳۰% NHLهای دوران کودکی را در ایالات متحده شامل می گردد. اکثریت تومورها در مناطق خارج گره لنفاوی ظاهر می شوند. لنفوم بورکیت آندمیک غالبا بصورت یک توده درفک پایین (mandible) تظاهر می یابد و با تمایلی غیر عادی ممکن است احشاء شکمی خصوصا کلیه ها، تخمدان ها و غدد فوق کلیوی را نیز درگیر کند. برخلاف آن، لنفوم بورکیت اسپورادیک اغلب بصورت توده شکمی با درگیری ناحیه ایلئوسکوم و صفاق تظاهر می کند. درگیری BM و خون محیطی بخصوص در موارد آندمیک نادر است. به طور تیپیک بیماری به سرعت پیشرفت می کند و تمایل به درگیری CNS دارد. ارزیابی اولیه علاوه بر بررسی های لازم برای مرحله بندی همیشه باید شامل یک بررسی مایع مغزی نخاعی نیز باشد تا وجود درگیری CNS رد شود. به محض شک به لنفوم بورکیت بلافاصله باید تشخیص گذاشته شود و بررسی به منظور مرحله بندی سریعا صورت پذیرد. لنفوم بورکیت سریع ترین تومور مهاجم انسان است و هرگونه تاخیر در شروع درمان می تواند اثر معکوس بر پیش آگهی بیمار بگذارد.

درمان لنفوم بورکیت در بالغین و کودکان باید طی ۴۸ ساعت پس از تشخیص اغاز شود و شامل رژیم های شدید شیمی درمانی ترکیبی با تجویز دوزهای بالای سیکلو فسفامایدمی باشد. درمان پیشگیرانه CNS ضروری است و در تمام

رژیمهای درمانی جدید جای دارد. لنفوم بورکیت یکی از نخستین سرطان هایی است که نشان داده شده با شیمی درمانی قابل معالجه است. امروزه، در صورتی که درمان موثر به طرز صحیحی انجام گیرد می توان در ۷۰-۸۰% کودکان و بالغین جوان انتظار داشت که بیماری علاج یابد . عموما درمان نجات بخش در بیمارانی که درمان آنها با شکست مواجه شده است ، غیر موثر است که این امر نشانگر اهمیت درمان اولیه در بیماران است. (۱)

۵-۱-۱) لنفوم لنفوبلاستیک(Lymphoblastic lymphoma) :

لنفوم لنفوبلاستیک گروهی از نئوپلاسم ها میباشد که متشکل از پیش سازهای لنفوسیت های B یا T بنام لنفوبلاست هستند. نمای بالینی بیماری شبیه ALL میباشد. بیماری به طور تیپیک با نشانه های نارسایی مغز استخوان نظیر رنگ پریدگی، خستگی ، خونریزی ، تب و عفونت وابسته به سیتوپنی خون محیطی تظاهر می کند. شمارش کامل سلول خون محیطی معمولا کم خونی و ترومبوسیتوپنی را نشان می دهد ولی بر اساس تعداد سلول های بدخیم در خون ممکن است کلونی ، شمارش طبیعی لکوسیت ها یا لکوستوز وجود داشته باشد. مناطق خارج گرهی اغلب در بیمارانی که بیماری آنها با لوسمی تظاهر می یابند درگیر می شوند که این درگیری می تواند به صورت لنفاد نوپاتی مدیاستن ، درگیری CNS ، بزرگ شدن بیضه ها و یا ارتشاح جلدی تظاهر یابد.

در بیشتر موارد پیش ساز این لنفوم بدخیم سلول B است که از لحاظ مورفولوژي نیزبه ALL شباهت دارد. این بیماري بیشتر در سنین خردسالي یا نوجواني وجود دارد و معمولا لنفادنوپاتي گردن، مغز استخوان، CNS و تومورهاي پوستي در ناحیه سروصورت بروز مي کند. این تومور هرگز لنفادنوپاتي مدیاستن ایجاد نمي کند. (۲)