

گزارش مورد بیماری

Case Report

گزارش یک مورد لنفوم بدخیم سلول آناپلاستیک از نوع سلول B

دکتر فاطمه حاج منوچهری*

A case of anaplastic large cell lymphoma (B cell type)

F. Hajmanochehri

□ Abstract

Malignant large cell lymphoma is a rare and new entity and its position in some classifications for example REAL classification is in the group of peripheral T-Cell/natural killer cells. This classification somehow must be modified since some of the lymphoma show B cell marker rather than T-cell marker.

This report presents a case of anaplastic large cell lymphoma (B cell type) in which a 70 year old man had cervical lymphadenopathy. Histological and immunohistochemical findings were evaluated.

Keywords : *Anaplastic Large Cell lymphoma , Lymphadenopathy , CD30*

□ چکیده

لنفوم بدخیم سلول بزرگ آناپلاستیک یک لنفوم بدخیم نادر است که جدیداً شناخته شده است. جایگاه این لنفوم در برخی طبقه‌بندی‌ها مثل REAL در گروه لنفوم‌های سلول T محیطی، سلول‌کشنده طبیعی است. البته به نظر می‌رسد باید تغییراتی در این طبقه‌بندی ایجاد شود زیرا برخی از انواع این لنفوم نشانگرهای سلول B را به جای سلول T بروز می‌دهند.

این مقاله به معرفی مرد ۷۰ ساله‌ای می‌پردازد که با لنفادنوپاتی گردنی مراجعه کرده و تحت بیوپسی قرار گرفته است. یافته‌های هیستولوژیک و ایمونوهیستوشیمی غده لنفاوی مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرد.

کلیدواژه‌ها : لنفوم بدخیم سلول بزرگ آناپلاستیک - لنفادنوپاتی

□ مقدمه :

سلول T است از آن به عنوان یک لنفوم نادر یاد می شود. (۱ و ۲ و ۶) در یک مطالعه که در سال ۱۹۹۵ تا ۱۹۹۸ بر روی لنفوم های غیر هوجکینی در هندوستان انجام شد این نوع بدخیمی ۴/۳ درصد موارد را تشکیل می داد. در همین مطالعه مشخص شد که لنفوم های سلول T در این کشور نسبت به کشورهای غربی فراوانی بیشتری دارد. (۷)

□ معرفی بیمار :

بیمار مردی ۷۰ ساله ساکن یکی از روستاهای قزوین و دامدار بود که در مهر ماه ۱۳۷۹ به علت لنفادنوپاتی گردنی در بیمارستان بستری شد. شروع بیماری از ۶ ماه قبل به صورت تدریجی و مراجعه به پزشک سه ماه قبل بوده است که تحت بیوپسی غدد لنفاوی قرار می گیرد. بیمار ۴۰ روز قبل از مراجعه مجدد تحت درمان سل قرار گرفته است که با توجه به عدم پاسخ درمانی و نکاتی در گزارش پاتولوژی، تحت بیوپسی مجدد قرار می گیرد. بیمار ۵ سال قبل سابقه تب مالت درمان شده داشته و خواهر فوت شده وی نیز به سل مبتلا بوده است. بیمار شکایت دیگری نداشت. علائم حیاتی و وضعیت عمومی طبیعی و در مدت چند روز بستری فقط یک مورد تب ۳۸ درجه گزارش شد. در معاینه های بالینی به جز لنفادنوپاتی در زنجیره خلفی گردن و فوق ترقوه ای به اندازه ۱ تا ۵ سانتی متر و یک لنفادنوپاتی حساس و قرمز رنگ به قطر ۳ سانتی متر در ناحیه زیر بغل چپ نکته ای یافت نشد.

به کارگیری روش های جدید مثل ایمونوهیستوشیمی، ساتیوژنتیک و هیبریداسیون درجا در رشته آسیب شناسی، منشاء تحول و بازنگری در شناخت و طبقه بندی ضایعه های نئوپلاستیک به خصوص لنفوم بدخیم شده است. لنفوم بدخیم سلول بزرگ آناپلاستیک یک لنفوم بدخیم نادر است که قبلاً جایگاه خاصی نداشت و اولین بار در سال ۱۹۸۵ این عنوان برای آن به کار برده شد. این لنفوم را می توان با توجه به خصوصیات مورفولوژیک جزء لنفوم های هیستوسیتیک منتشر در طبقه بندی راپاپورت، لنفوم های ایمونوبلاستیک در طبقه بندی فرمول کاری و لنفوم های سلول T محیطی، سلول کشنده طبیعی در طبقه بندی ریال (REAL 1994) قرار داد. (۱ و ۳ و ۶) این بدخیمی معمولاً بدون زمینه خاص ایجاد می شود، ولی ممکن است در زمینه مایکوزیس فونگوئیدوس، بیماری هوجکین، ایدز و برخی بیماری ها مانند آثریوسنتریک لنفادنوپاتی، لنفوماتوئید گرانولوماتوزیس و لنفوماتوئید پاپولوزیس پوستی ایجاد شود. (۶) این بدخیمی به دو شکل دیده می شود: یکی شکل سیستمیک که مهاجم تر است و با درگیری غدد لنفاوی، مغز استخوان، دستگاه تنفس و گوارش همراه است. دیگری شکل پوستی است که سیر آهسته تری دارد و ممکن است به طور خود به خود فروکش کند. این بدخیمی در همه گروه های سنی دیده می شود و ۲۰ درصد موارد در سنین زیر ده سال بروز می کند. (۸) لنفوم های سلول T ، ۱۰ تا ۲۰ درصد لنفوم های غیر هوجکینی را در ایالات متحده تشکیل می دهد و با توجه به این که این لنفوم بیشتر از نوع

② بررسی‌های پیرابالینی :

آزمایش کامل خون ، لام خون محیطی ، *ESR* و آزمایش‌های معمول بیمار طبیعی بود. رادیوگرافی قفسه سینه و سونوگرافی کبد و مجاری صفراوی نکته پاتولوژیکی را نشان نداد.

بیوپسی غده لنفاوی شامل دو غده به قطر حداکثر ۲ سانتی‌متر بود که هر دو سطح مقطع غیر عادی یعنی رنگ روشن‌تر و قوام نرم‌تر از عادی داشتند. غدد لنفاوی در بررسی میکروسکوپی به علت انتشار سلول‌های آتیپیک نمای طبیعی خود را به طور کامل از دست داده بودند. این سلول‌ها بزرگ‌تر از سلول‌های آندوتلیال بودند ، هسته‌ای با کروماتین پراکنده و یک یا چند هستک بزرگ داشتند و سیتوپلاسم آنها متوسط تا فراوان و آمفوفیلیک بود. ساختمان خاصی توسط سلول‌ها ساخته نشده بود ، ولی در برخی کانون‌ها چسبندگی سلول‌ها با ایجاد صفحه‌های سلولی همراه بود و کانون‌های کوچک و بزرگ نکروز در داخل غده لنفاوی به چشم می‌خورد. به این ترتیب تشخیص انفیلتراسیون بدخیم غده لنفاوی گزارش شد که منشاء آن می‌توانست در درجه اول یک لنفوم بدخیم و در درجه دوم یک کارسینوم تمایز نیافته باشد. جهت تأیید تشخیص ، رنگ آمیزی‌های ایمونوهیستوشیمی درخواست شد که نتایج آن بدین شرح بود : نشانگرهای ماهیت آنتی‌ژن مشترک لکوسیتی مثل *LCA* مثبت و نشانگر سلول اپی‌تلیالی (سایتوکراتین) منفی بود. نشانگر سلول *B* (*CD20*) در اکثر سلول‌ها مثبت بود و این سلول‌ها واکنش خفیف تا متوسطی برای *CD30* نشان می‌دادند. تنها برخی از لنفوسیت‌های زمینه برای *CD3* که نشانگر ماهیت

سلول‌های لنفوسیتی *T* و سلول‌کشنده طبیعی است ، واکنش مثبت نشان دادند. به این ترتیب تشخیص لنفوم بدخیم سلول بزرگ آناپلاستیک مطرح شد.

② بحث و نتیجه‌گیری :

مشخصه میکروسکوپی لنفوم بدخیم سلول بزرگ آناپلاستیک ، تمایل به درگیری سینوزوئیدها در مراحل اولیه و تمایل به چسبندگی سلول‌هاست. (۳ و ۶ و ۸) این موضوع از یک طرف و شکل سلول‌های لنفونیدی که به سلول‌های اپی‌تلیالی شباهت پیدا می‌کند از سوی دیگر تشخیص‌های افتراقی مانند کارسینوم تمایز نیافته ، ملانوم بدخیم و برخی سارکوم‌های نسج نرم را مطرح می‌کند. (۳ و ۸) نکته جالب این که آنتی‌ژن غشا اپی‌تلیالی (*EMA*) به صورت یک فنوتیپ انحرافی در برخی از این لنفوم‌ها دیده می‌شود ، ولی منفی بودن نشانگر سایتوکراتین و مثبت بودن نشانگر آنتی‌ژن مشترک لکوسیتی تأییدکننده ماهیت لنفونیدی این نئوپلاسم است. مشخصه دیگر این نئوپلاسم واکنش ایمونوفنوتیپی آن است ، به طوری که نشانگر *CD30* یا *KI* که توسط یک آنتی‌بادی مونوکلنال خاص به نام *BerH2* شناخته می‌شود در این سلول‌ها مثبت است. به همین دلیل قبلاً به لنفوم بدخیم سلول آناپلاستیک ، لنفوم مثبت *KI* گفته می‌شد که البته بهتر است این نام‌گذاری انجام نشود. (۲ و ۶)

با توجه به مثبت بودن نشانگر سلول *B* و منفی بودن نشانگر سلول *T* و سلول‌کشنده طبیعی ، ماهیت *B* سلول‌های نئوپلاستیک تأیید می‌شود و این برخلاف طبقه‌بندی ریال است که آن را جزء لنفوم‌های سلول *T*

بدخیم سلول بزرگ آناپلاستیک به عنوان یک تومور نادر می‌تواند در تشخیص افتراقی ضایعه‌های خوش خیم هیستوسیتیک و ضایعه‌های بدخیم مثل کارسینوم تمایز نیافته قرار گیرد که بررسی ایمونوهیستوشیمی در این مورد مفید است. نکته دیگر آن که با وجود ارائه طبقه‌بندی‌های متعدد و جدید برای انواع لنفوم‌ها هنوز جایگاه برخی از آن‌ها مثل لنفوم سلول بزرگ آناپلاستیک CD30 مثبت از نوع سلول B نامشخص است.

مراجع:

1. Cotran Ramzi S. *Pathologic basis of disease*. 6th ed, Philadelphia, WB Saunders, 1999; 652-4
2. Henry K. *Thymus, Lymph Nodes, Spleen and lymphatics*. 3rd ed, Edinburg, Churchill Livingstone, 1992, 803-6
3. Jaffe Elaine Sarkin. *Surgical pathology of the lymph nodes and related organs*. 2nd ed, Philadelphia, WB Saunders, 1995, 360-2
4. Kuran KK. *Aspiration cytology of malignant lymphoma associated with granuloma and granuloma like feature*. *cancer* 1998; 84 (2): 84-91
5. Lai R et al. *Sinusoidal CD30 positive large B cell lymphoma, a morphological mimic of anaplastic large cell lymphoma*. *Mod Pathol* 2000; 13 (3): 223-8
6. Lee Richard G. *Wintrobe's clinical*

قرار می‌دهد. (۱) در یک مطالعه انجام شده بر روی لنفوم‌های سلول بزرگ آناپلاستیک CD30 مثبت، ۱۱ مورد یافت شد که نشان‌گرهای سلول B مثل CD20 در آن‌ها مثبت بود و از آن به عنوان لنفوم سلول بزرگ B سینوزوئیدی و CD30 مثبت یاد شده است که در ۸ مورد واکنش مثبت برای کیناز لنفوم آناپلاستیک وجود نداشت. البته این نشان‌گر در ۸۰ تا ۸۵ درصد از لنفوم‌های سلول بزرگ آناپلاستیک دیده می‌شود و به همین دلیل آن‌ها را *Alkoma* می‌نامند. (۵) این کیناز محصول یک چسبندگی بین کروموزم ۲ و ۵ است که باعث می‌شود ژن نوکلئوسمین (یک فسفوپروتئین هسته‌ای) و ژن کیناز لنفوم آناپلاستیک (یک تیروزین کیناز) به دنبال هم قرار گیرند و توسط یک آنتی‌بادی مونوکلنال به نام *Anti-Alk* در برش‌های پارافینی قابل جستجو است. (۹)

در ارتباط با وجود ضایعه گرانولوماتوز در نمونه اول بیمار، قابل ذکر است که ضایعه‌های گرانولوماتوز می‌توانند به صورت همراه و یا تقلیدکننده در انواع بدخیمی‌ها از جمله لنفوم‌های سلول بزرگ وجود داشته باشند. (۴) البته به دلیل عدم انجام کشت از نمونه بیمار، نمی‌توان وجود آن را به طور قطعی رد یا تأیید نمود.

وجود کانون‌های نکروز در این لنفوم که یک یافته شایع است و شباهت سلول‌های نشوپلاستیک به هیستوسیت و یا وجود هیستوسیت‌های واکنشی زیاد در یکی از انواع این لنفوم می‌تواند ماهیت ضایعه را مخفی نماید و تشخیص یک ضایعه هیستوسیتیک و گرانولوماتوز خوش خیم همراه با نکروز مثل سل را مطرح سازد. (۲ و ۶) می‌توان نتیجه گرفت که لنفوم

hematology. 9th ed , Philadelphia , Lee and Febgiger 1993 , Vol 2 , 2093-2102

7. Naresh Kn et al. *Disturbation of various subtypes of non-hodgkin's lymphoma in India. Ann oncol 2000 ; 77 (Supp 11) : 63-7*

8. Rosai Yuan. *Ackerman's surgical pathology. 8th ed , st louis , mosby , 1996 ,*

Vol 2 , 1728-9

9. Trinei M. *A new variant anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion protein in a case of ALK positive anaplastic large cell lymphoma. Cancer Res 2000 , 60 (4) : 793-8*