معرفی یک مورد پولیپوز لنفوماتوی متعدد دستگاه گوارش و مروری بر مقالات

دکتر مهشیدهورمزدی *

چکیده

پولیپوز لنفوماتوی متعدد *(MLP)* گونه‌ای لنفوم نادر گوارشی است که بصورت پولیپهای متعدد در قسمتی از دستگاه گوارش بروز می‌کند و بر اساس تحقیقات اخیر آن را نوعی *Mantle zone lymphoma* می‌دانند.

گرچه برای آن پراکندگی جغرافیائی خاصی قائل نشده‌اند ولی گزارش مستندی از این بیماری در ایران یافت نشد. در این مقاله یک مرد ۲۹ ساله مبتلا به *MLP* معرفی شده‌است که این بیمار ازنظر غیرعادی بودن سن ابتلا نیز شایان توجه است.

کلید واژه‌ها: ۱- لنفوم خارج عقده‌ای ۲- پولیپوزلنفوماتوی متعدد *(MLP)* ۳- لنفوم اولیه گوارشی

مقدمه

لنفوم‌ها در حدود ۴۰ درصد موارد منشا خارج عقده‌ای *(Extranodal)* دارند.

یعنی از ارگانهایی غیر از عقده‌های لنفاوی ، طحال ، تیموس و حلقه‌والدیر منشاء می‌گیرند. دستگاه گوارش شایعترین محل بروز لنفوم خارج عقده‌ای است ، در اکثریت قریب به اتفاق موارد لنفوم‌های خارج عقده‌ای از نوع غیرهوچکینی هستند. لنفوم اولیه گوارشی از بافت لنفاوی مخاط روده = *(Gut associated lymphoid tissue GALT)* منشاء می‌گیرد. [۲]

معیارهای تشخیص لنفوم اولیه گوارشی در سال ۱۹۶۱ توسط *Dowson* چنین ارائه شده‌است.

۱- عدم وجود لنفادنوپاتی موضعی یا منتشر

۲- طبیعی بودن تعداد کل و شمارش افتراقی گلبول‌های سفید خون

۳- در هنگام لاپاراتومی یا اتوپسی ، تنها غدد لنفاوی گرفتار در شکم باید غدد لنفاوی مربوط به ناحیه گوارشی مبتلا باشند.

۴- کبد و طحال باید عاری از لنفوم باشد.

البته در عمل بدلیل تشخیص دیرهنگام و گسترش لنفوم نمی‌توان تمام معیارها را مشاهده کرد ، لذا بسیاری از پزشکان هنگامی که اولین علائم لنفوم ، مربوط به دستگاه گوارش باشد آن را لنفوم اولیه گوارشی تلقی می‌کنند. [۴]

لنفوم اولیه گوارشی در مغرب زمین ناشایع است، در حالی که یکی از شایعترین تومورهادر خاورمیانه محسوب می‌شود. در غرب اکثر موارد بیماری از معده شروع می‌شود، حال آنکه در منطقه ما شایعترین محل گرفتاری ایلئوم است. لنفوم روده در بیشتر موارد از لنفوسیت‌های *B* تشکیل دهنده بافت لنفاوی مخاطی منشا می‌گیرد و موارد معدودی مربوط به لنفوسیت‌های *T* هستند. تقسیم‌بندی لنفوم‌های اولیه گوارشی در جدول ۱ آمده‌است.

* استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران - پاتولوژیست

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 12:19 IRDT on Saturday July 7th 2012

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

جدول شماره ۱- تقسیم بندی لنفوم‌های اولیه گوارشی (غیر هوچکینی)

B - cell
1) Lymphoma of mucous associated lymphoid tissue (M A L A T)
a; Low grade B - Cell lymphoma of M A L T
b; High grade B - Cell lymphoma of M A L T
c; Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID);
Low grade, mixed or high grade
2) Malignant lymphoma (centrocytic lymphomatous polyposis)
3) Burkitt´s or Burkitt´s like lymphoma
4) Other types of low or high grade lymphoma corresponding to peripheral lymph node equivalents
T - cell
1) Enteropathy associated T - Cell lymphoma (E A T L)
2) Other types un associated with enteropathy

اساس این طبقه‌بندی بر مبنای شباهت مورفولوژیک و ایمونولوژیک سلولهای تومور با لنفوسیت‌های طبیعی در قسمت‌های مختلف بافت لنفاوی مخاطی است. بافت لنفاوی مخاطی شامل سه بخش مجزا می‌باشد:

۱- فولیکول‌های لنفاوی که بطور طبیعی در پلاک‌های پی‌یر *(peyers patch)* و به تعداد کمتر در کولون یافت می‌شوند. فولیکول‌ها ممکن است در اثر تحریک ایمونولوژیک مداوم در مناطقی که بطور طبیعی یافت نمی شوند ظاهر گردند.

۲- سلولهای پراکنده لنفورتیکولار در آستر مخاطی

۳- سلولهای لنفوسیت *T* داخل اپی تلیالی *(Intra epithelial lymphocytes)* هر فولیکول لنفاوی خود از سه قسمت هیستولوژیک تشکیل شده‌است:

الف) مرکز زایگرکه دارای سلولهایی است بنام سلولهای مرکز فولیکولی *(Follicular center cell)* و یا *Centrocytes*)

ب) ناحیه پرتراکم اطراف مرکز زایگر بنام *Mantle zone*

ج) بیرونی ترین لایهٔ معمولی اطراف فولیکول که تراکم لنفوسیتی کمتر دارد بنام *Marginal zone*

مارکرهای مهم ایمونولوژیک هر سه نوع سلول در ذیل آمده‌است:

Follicular center cell (centrocyte) sIgM+ و CD10+ , CD5-

Mantle zone cell sIgM+ , SIgD+ , CD10- , CD5+

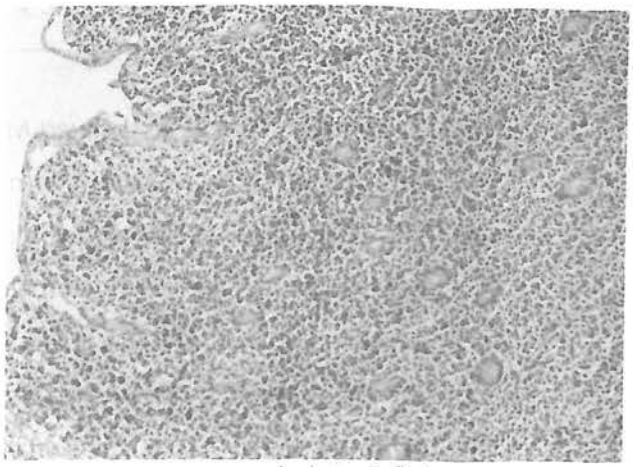
Marginal zone lymphocyte sIgM+ , or IgA_1+

به عنوان مثال لنفوم *MALT* از سلولهای ناحیه مارژینال منشاء گرفته و خصوصیات ایمونولوژیک مشابهی با آن دارد ولی پولیپوز لنفوماتو از سلولهای ناحیه *Mantle zone* ناشی می‌شود لذا علائم و پیش‌آگهی آن با لنفوم *MALT* متفاوت است.[1]

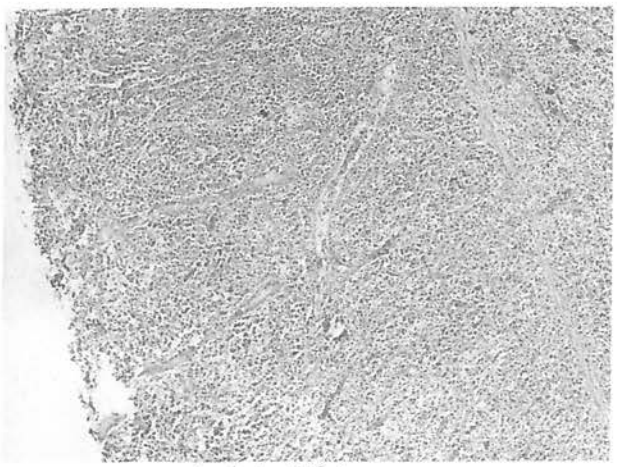
معرفی بیمار

بیمار مرد ۲۹ ساله‌ای است که به دلیل درد شکم و علائم انسداد روده مراجعه کرده‌است. بیماری وی از ۹ ماه قبل بصورت شکم دردهای متناوب و اسهال آغاز شده‌بود. طی مراجعه قبلی در کولونوسکپی زخمهای ناپیوسته مخاطی مشاهده شده‌بودکه جواب آسیب شناسی از بیوپسی مخاط روده فقط التهاب مزمن مخاط بدون تغییرات نئوپلاستیک را

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 12:19 IRDT on Saturday July 7th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]



فتوگرافی شماره ۱



فتوگرافی شماره ۲

فتوگرافی شماره ۱ و ۲- تصاویر آسیب شناسی نمونه برداشته شده

مطرح می‌کرد. از آن پس بیمار تحت درمان با پردنیزولون و سولفاسالازین قرارمی‌گیرد. ابتدا اسهال بیمار قطع می‌شود ولی بعدها خونریزی ودفع لخته از مقعد پدیدار می‌شود. بیمار ۳ ماه بعد از مراجعه اول بدلیل علائم انسداد بستری می‌شود. وی در این مدت ۲۰ کیلوگرم کاهش وزن داشته‌است. در معاینه لنفادنوپاتی و تب نداشت ، شکم بیمار متسع و دردناک بود و توده‌ای نرم و نامنظم در ربع تحتانی راست شکم لمس می‌شد.

آزمایشات بیمار آنمی‌نورموکروم نورموسیتر خفیف و لوکوسیت‌های در حد طبیعی ، سرعت رسوب گلبولی ۶۰ و ۱۰۵ را نشان داد.

در رادیوگرافی‌ها اتساع ژژونوم و فقدان گاز در کولون مشاهده گردید که به نفع انسداد روده باریک بود. در حین عمل مقداری مایع کدر درون صفاق به همراه توده بزرگی در قسمت میانی ژژونوم با پرفوراسیون روده دیده شد. کبد و طحال طبیعی و چند غدد لنفاوی مزانتر نیز درشت‌تر از حد معمول بود. در بررسی آسیب‌شناسی ۷ توده پولیپوئید به قطر ۱/۵-۰/۵ سانتی‌متر درون لومن مشاهده شد. یک پرفوراسیون به همراه اگزودا در سطح ژژونوم وجودداشت. تشخیص آسیب شناسی تومور روده *Multiple lymphomatous polyposis* و بیوپسی کبد *Non specific reactive hepatitis* گزارش شد.

بیمار دو هفته پس از عمل دچار نارسائی حاد کلیوی *(A T N)* شد و علیرغم درمان درگذشت .

بحث

پولیپوز لنفوماتو *(Multiple lymphomatous polyposis)* بیماری نادری است که اولین بار در سال ۱۹۶۱ بوسیله *Cornes* شرح داده شد. دراین بیماری تومورهای پولیپوئید متعدد طول قابل توجهی از دستگاه گوارش را در یک یا چند سگمان مختلف گرفتار می‌کنند. پیشتر گمان می‌رفت که همه انواع لنفوم اعم از هوچکینی و غیرهوچکینی ممکن است بدین گونه تظاهر نمایند ولی در سال ۱۹۸۴ *Isaacson* و همکارانش نشان دادند که پولیپوز لنفوماتو از نوع *Mantle zone lymphoma* محسوب می‌شود و بخاطر پیش‌آگهی بد بایستی آن را از سایر انواع لنفوم‌های اولیه گوارشی افتراق داد.[۱]

پولیپوز لنفوماتو روده بسیار نادر است . در بررسی ۱۱۷ بیمار با لنفوم روده فقط ۲/۶ درصد از نوع *MLP* بوده‌است.[۶]

عده‌ای از مؤلفان برای پولیپوز لنفوماتو پراکندگی جغرافیایی خاصی قائل نشده‌اند. [۵] این درحالی است که در بعضی منابع وجود این بیماری در منطقه خاورمیانه با علامت سؤال نمایش داده‌شده‌است ،[۹] که ممکن است بدلیل عدم وجود گزارش مستند از این منطقه باشد. بررسی مقاله‌های چندسال اخیر نیز شواهدی برخلاف این نظر ارائه نکرد.

سن ابتلا بین ۴۳ تا ۸۲ سالگی و سن متوسط ۶۱ سالگی است و حدود ۹۰-۶۰ درصد بیماران مرد هستند. [۳] نکته قابل توجه در مورد سن ابتلا به بیماری اینکه در هیچیک از گزارش‌هایی که مطالعه شد بیماری تا این حد جوان معرفی

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 12:19 IRDT on Saturday July 7th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

نشده‌بود.

تمامی بخشهای دستگاه گوارش از معده تا رکتوم ممکن است مبتلا شود. گرفتاری مری بسیار نادراست و یکی از شایعترین محل‌های درگیری ایلئوسکال می‌باشد. در اکثر موارد *MLP* بخش‌های محدودی از لوله گوارشی حاوی پولیپ هستند البته مواردی با درگیری منتشر گوارشی نیز گزارش شده‌است.[۶]

اندازه پولیپ‌ها از چند میلی‌متر تا ۴ سانتی‌متر متغیراست و اغلب آنها بدون پایه‌اند گرفتاری غدد لنفاوی ناحیه‌ای و دور دست بطور شایع بخصوص در مراحل آخر بیماری دیده می‌شود. *MLP* تمایل زیادی به درگیری اعضای غیرگوارشی، ازجمله خون محیطی، کبد، طحال، مغزاستخوان و غدد لنفاوی دارد.[۳]

سیر علائم بالینی کوتاه مدت و معمولاً کمتر از ۲ سال است. علائم گوارشی فوقانی و تحتانی از جمله: تهوع، استفراغ، تغییر وضعیت اجابت مزاج، درد شکم، سوء جذب، آنتروپاتی با دفع پروتئین، خونریزی گوارشی، انسداد جزئی یا کامل روده و توده قابل لمس شکمی می باشد. کاهش وزن و تب نیز نمونه‌هایی از دیگر علائم بالینی بیماری می‌باشند، بخصوص تب، که ممکن است علامتی دال بر عمومی شدن لنفوم باشد. در برخی بیماران آسیت در اثر گرفتاری صفاق یا بسته شدن مجاری لنفاوی بوجود می‌آید و عده‌ای از بیماران مبتلا به پولیپوز لنفوماتو متعدد بعلت سوراخ شدن ویا انسداد روده دچار شکم حاد جراحی می‌شوند.[۴]

در بررسی های بعمل آمده برای ارائه مدلی از چگونگی ایجاد پولیپ‌های متعدد دستگاه گوارش در پولیپوز لنفوماتو تئوری لانه گزینی *(Homing)* لنفوسیت‌ها بواسطهٔ گیرنده‌های خاص مطرح شده‌است. برای اثبات این نظریه در یک تحقیق جالب از انفوزیون سلولهای توموری ویژه به بدن موش استفاده شده است که منجر به پدیدارگشتن توده‌های پولیپ مانند متعدد در دستگاه گوارشی موش گردید.[۸]

درگزارش نادری از ابتلاء همزمان به ایدز و *MLP* تأثیر سیتوکین‌های مختلف مخصوصاً اینترلوکین - ۶ و اینترلوکین - ۱۰ در تکثیر لنفوسیت‌های *B* مورد توجه قرار گرفته‌است. اعتقاد مؤلف در این مقاله بر عدم تأثیر مستقیم لنفوژنز ویروس *HIV* و ارتباط بین *MLP* و ایدز از طریق رها سازی سیتوکین‌ها عنوان شده‌است.[۷]

در بررسی میکروسکوپی پولیپ‌ها ارتشاح مخاطی لنفوسیت‌های نئوپلاستیک باعث آتروفی چین‌ها وتحلیل رفتن عضله مخاطی می‌شود. وقوع اروزیون در مخاط کمتر دیده می‌شود و تخریب غدد مخاطی شایع است ولی ضایعه لنفوایی‌تلیال بندرت مشاهده می‌گردد. طرح رشد سلولها با درشت‌نمایی کم بصورت ندولار یا آمیخته‌ای از ندولار و منتشر است. با درشت نمایی بیشتر سلولهای لنفوسیتی یکسان با اندازه‌های کوچک تا متوسط و هسته شکافدار و سیتوپلاسم اندک مشاهده می‌شوند. ممکن است لنفوسیت‌های بزرگ نیز به تعداد بسیار کم وجود داشته‌باشند که باقیماندهٔ مراکز زایگر لنفاوی بوده و نئوپلاستیک محسوب نمی‌شوند.[۱] براساس معیار مورفولوژیک پولیپوز لنفوماتو را طبق دسته‌بندی گروه *Kiel* بعنوان:

Low grade lymphoma, centrocytic type و برمبنای طبقه بندی *Working formulation* بصورت: *Diffuse smali cleaved cell lymphoma (Intermediate grade)* می‌توان تلقی کرد. هرچند از لحاظ مورفولوژیک *MLP* در دسته‌بندی کیل در گروه *Low-grade* قرار می‌گیرد، ولی توجه به این نکته از کمال اهمیت برخوردار است که پیش‌آگهی پولیپوز لنفوماتو بسیار بد بوده و حتماً باید بعنوان یک *High grade B cell lymphoma* درمان شود.[۲ و ۱]

ممکن است پولیپوز لنفوماتو در بیوپسی‌های کوچکی که توسط اندوسکوپ برداشته‌می‌شود با لنفوم از نوع *MALT* اشتباه شود. لنفوم *MALT* یک لنفوم با درجه بدخیمی کم متشکل از سلولهای شبیه سانتروسیت است که از *Marginal zone* منشاء می‌گیرد و از جهات ذیل با پولیپوز لنفوماتو متعدد متفاوت است:

۱) لنفوم *MALT* عموماً محدود به یک ارگان است.

۲) لنفوم *MALT* در اکثر موارد همراه *Immunocytoma* است در صورتی که *MLP* از سلولهای یکسانی تشکیل شده‌است.

۳) در نوع *CD5,MALT* منفی است و ایمونوگلوبولین‌های سطحی لنفوسیت‌ها از نوع *IgM* یا *IgA* است و *IgD* دیده

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 12:19 IRDT on Saturday July 7th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

نمی‌شود.[۱]

MLP ممکن است با هیپرپلازی ندولار لنفاوی *(Lymphoid nodular hyperplasia)* اشتباه شود. در این پدیده که بیشتر در بچه‌ها و افراد جوان دیده می‌شود پولیپ‌های متعدد گوارشی ظهور می‌کند که در نمای میکروسکوپی بصورت فولیکولهای لنفاوی متعدد با مراکز زایگر فعال و وسیع می‌باشد.[۱]

در پولیپوز لنفوماتو متعدد مارکرهای لنفوسیت *B* مثل *CD20* ، *CD22* ، *CD19* در مورد سلولهای نئوپلاستیک مثبت می‌شود. باید دانست که در رنگ‌آمیزی اختصاصی برای مارکرهای لنفوسیت *T* می‌توان سلولهای *T* غیرسرطانی را به تعداد محدود بین سلولهای *B* تومورال مشاهده کرد. مثبت شدن *IgM* و *IgD* سطحی (هردو) به همراه *CD5* (بصورت ضعیف) مؤید این فرضیه است که سلولهای تومورال از *Mantle zone* منشا می‌گیرند.

بدلیل طرح ندولار قبلاً تصور می‌شد که پولیپوز لنفوماتو از سلولهای مرکز زایگر منشاء می‌گیرد ولی مثبت شدن مارکر *CDW 32 (KB 61)* نشان می‌دهد که سلولهای توموری نمی‌توانند از نوع سلولهای مرکز فولیکولی باشند.

به همین ترتیب مثبت شدن پروتئین *BCL2* نیز که قبلاً مارکر اختصاصی سلولهای مرکز فولیکولی و لنفوم فولیکولار تلقی می‌شد هم در سلولهای طبیعی *Mantle zone* و هم در *MLP* مشاهده می‌شود. پس از لحاظ طرح ایمونوهیستوشیمیائی پولیپوز لنفوماتو را بایستی یک *Mantle cell lymphoma* دانست.[۶ و ۴، ۱]

همانطور که ذکر شد بدلیل پیش‌آگهی بد این بیماری پولیپوز لنفوماتو را باید بعنوان یک لنفوم با درجه بدخیمی بالا تلقی و درمان کرد. در بررسی *Ruppert , Smith* طول عمر متوسط بیماران ۱۸ ماه بوده ولی *O´brian* بقای سه سالهٔ بیماران خود را ۵۰ درصد ذکر کرده‌است ، بطورکلی طول عمر متوسط بیماران کمتر از ۳ سال برآورد می‌شود.[۳ و ۱]

در اینجا هم مانند سایر انواع لنفوم‌های اولیه گوارشی هنگامی که درگیری دیگر اعضا وجود نداشته باشد *(Stage I E)* برحسب تقسیم‌بندی *Ann - Arbor* روی لنفوم غیرهوچکینی) ، جراحی و برداشتن وسیع قسمت مبتلا و اشعه درمانی جنبه درمان قطعی دارد.[۳] ولی در نوع پیشرفته بیماری و درگیری قسمت‌های متعدد و موارد شکم حاد مثل سوراخ شدگی ، خونریزی شدید گوارشی و انسداد روده ، جراحی تسکینی *(palliative)* اجرا می‌شود.[۳]

بطور کلی شیمی درمانی در *MLP* بخصوص در مواردی که جراحی رادیکال امکان‌پذیر نیست طریقهٔ انتخابی محسوب می‌شود، لذا این بیماران باید به بخش شیمی درمانی ارجاع شوند تا به بخش جراحی . رژیم‌های مختلف درمانی برای این بیماران *C H O P* (سیکلوفسفامید، وینکریستین ، *Doxurobicin* و پردنیزون) و *COP* (سیکلوفسفامید، وینکریستین ، ، پردنیزون) و انواع متعدد دیگری ارائه شده‌است که برتری هیچکدام بر دیگری اثبات نشده‌است .[۴]

REFERENCES

1) Annelaverggne, et al.; Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract, Cancer, 1994, 74 (11) , 3042-50

2) James OD, OXFORD Textbook of pathology, MC Gee , 1992

3) Mynster B. et al ; Multiple lymphomatous polyposis of the colon and rectum; Scandinavian journal of gastroenterology , 1994 , 29(6), 545-49

4) Norum J. et al ; Multiple Lymphomatous polyposis of the gut ; Journal of clinical gastroenterology, 1994, 19 (2) , 132 -34

5) O´briain D.S et al ; Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract; American journal of surgical pathology, 1989, 13(8), 691-9

6) Smir B.N, Pulitzer R.D ; Multiple lymphomatous polyposis of the gut ; Journal of Clinical Gastroenterology , 1994, 19(2) , 139 -42

7) Stollman N., et al ; Intestinal lymphomatous polyposis in a patient with A I D S; American Journal of Gastroenterology , 1994, 89(52), 802-4

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 12:19 IRDT on Saturday July 7th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

8) Takemori H. et al ; The growth of mouse hybridoma cells between peyers patch lymphocyte and myeloma cell in the gastrointestinal tract ; A model for human , M L P of GI tract ; Tohoku-J-EXP Med 1993 , 170(3) , 197-205

9) Whitehead R. ; Gastrointestinal and oesophageal pathology , Churchill Livingston, 1990

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 12:19 IRDT on Saturday July 7th 2012

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

MULTIPLE LYMPHOMATOUS POLYPOSIS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT : A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

M.Hoormazdi, M.D.[*]

ABSTRACT

Multiple lymphomatous polyposis (M L P) is a rare type of gastrointestinal lymphoma presenting as multiple polyps involving large segments of the bowel. The lesions have been classified by immuno - histochemical methods as " Mantle Zone Lymphoma " .

According to our knowledge, no case of M L P has been reported in Iran.

The 29 years old male who presented in this paper, is the youngest patient that has been reported in medical literature.

Key words: 1) Extranodal lymphoma

2) Multiple lymphomatous polyposis (M L P)

3) Primary gastrointestinal lymphoma

[*] *Assistant Professor of Pathology , Iran University of Medical Sciences and Health Services*

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 12:19 IRDT on Saturday July 7th 2012

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]