

مقاله اصلی

تاریخ دریافت: ۸۸/۸/۳۰ - تاریخ بازنگری: ۸۹/۵/۶ - تاریخ پذیرش: ۸۹/۸/۱

مقدمه

لنفوم هوچکین نئوپلاسم بدخیم سلولهای B و کمتر T بوده و می تواند با انواع بیماری های خوش خیم و بدخیم اشتباه گردد. انواع مختلف این بیماری و بیماریهای قابل اشتباه با آن سیر، پیش آگهی و درمان متفاوت دارند. امروزه استفاده از روش های تشخیصی پیشرفته مثل استفاده از رنگ آمیزهای ایمنوهیستوشیمی می تواند در افتراق انواع مختلف این لنفوم از یکدیگر و نیز سایر مواردی که با آن قابل اشتباه است، بسیار کمک کننده و مفید باشد.

روش کار

این مطالعه توصیفی مقطعی و گذشته نگر بر ۵۳ مورد از مواردی که در طی دوره ده ساله (فروردین ۷۴ تا فروردین ۸۴) در مرکز آسیب شناسی بیمارستان امام رضا (ع) تشخیص لنفوم هوچکین داده شده بود انجام شد. بررسی میکروسکوپی مجدد، رنگ آمیزی معمولی، اختصاصی و ایمنوهیستوشیمی جهت تایید یا رد تشخیص اولیه هم انجام گرفت. نتایج مشاهدات به کمک روش های آمار توصیفی و استنباطی و SPSS تجزیه و تحلیل شد.

نتایج

از ۵۳ مورد با تشخیص اولیه لنفوم هوچکین در بررسی های دقیق تر بعدی در ۴۷ مورد (۸۸/۷٪) لنفوم هوچکین تایید شد و در ۶ مورد (۱۱/۳٪) تشخیص به لنفوم غیر هوچکینی (۵ مورد لنفوم سلول بزرگ B باغلبه سلول T و یک مورد تشخیص احتمالی لنفوم سلول بزرگ آناپلاستیک) تغییر یافت.

در موارد تایید شده، لنفوم هوچکین میانگین سن ابتلا ۴۰ سال و به جز نوع اسکروز ندولر، در مردان (۲/۵ برابر) شایعتر بود. اکثر موارد لنفوم هوچکین از نوع با سلولاریته مخلوط (۳۹ مورد، ۵۴/۷٪) بود.

نتیجه گیری

با توجه به اینکه قبلا در ۶ مورد (۱۱/۳٪) با میکروسکوپ معمولی و بدون استفاده از ایمنوهیستوشیمی تشخیص اشتباه داده شده بود و از آنجایی که درمان و پیش آگهی لنفوم هوچکین با سایر بیماری هایی که با آن قابل اشتباه است، متفاوت می باشد، در تشخیص لنفوم هوچکین خصوصا نوع با فقدان لنفوسیتی و نوع ندولر با غلبه لنفوسیت استفاده از روش های تکمیلی مثل ایمنوهیستوشیمی جهت تایید تشخیص الزامی است

کلمات کلیدی: ایمنوهیستوشیمی، لنفوم، لنفوم هوچکین

۱ سعادت میر صدراپی
۲ مهدی فرزادینیا*
۳ فاطمه حیدری
۴ مهدی رحیمی
۵ هادی جباری نوقابی
۶ ثریا کاخی

- ۱- استاد پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
- ۲- استادیار پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
- ۳- متخصص پاتولوژی، کلینیکال و آناتومیكال
- ۴- متخصص پاتولوژی کلینیکال و آناتومیكال
- ۵- کارشناس آمار
- ۶- دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

* مشهد، بیمارستان امام رضا(ع)، دفتر گروه پاتولوژی

تلفن: +۹۸-۹۱۵۵۱۱۴۸۷۸

email: farzadniam@mums.ac.ir

لنفوم هوچکین ندولار با غلبه لنفوسیت تقسیم شده و مواردی که آشکارا به گروه خاصی تعلق نمی گرفتند توصیه شده که در گروه غیر قابل طبقه بندی قرار داده شوند (۸،۶). این طبقه بندی در سال ۲۰۰۸ مورد تجدید نظر قرار گرفت که در این ویرایش جدید (ویرایش چهارم) تغییرات زیر اعمال شده است:

Lymphocyte predominant (LP) cells جایگزین اصطلاح L&H, popcorn cells شد.

بیماران لنفوم هوچکین کلاسیک که قابل طبقه بندی در گروه خاصی نبودند در گروه mixed cellularity قرار گرفتند (۹). با توجه به انواع مختلف بافت شناسی لنفوم هوچکین، این لنفوم می تواند با انواع ضایعات خوش خیم و بدخیم در تشخیص افتراقی قرار گیرد. از ضایعات خوش خیم می توان لنفادیت های ویروسی خصوصا مونوکلئوز عفونی، لنفادیت های نکرروزان، بیماری خراش گربه، لنفادیت درماتوپاتیکی، مدیاستینیت فیروزان، توبرکلوز، ترانسفورماسیون پیشرونده مرکز زایگر (PTGC)^۱ و شکل پلاسما سلی کاستلن را بیان کرد. در سر دیگر طیف ضایعات بدخیم قرار دارند که شامل لنفوم سلول T محیطی، لنفوم سلول B غنی از سلول T^۲, ALCL^۳، لنفوم فولیکولار، فیبرو هیستوسیتوم بدخیم، فیروسارکوم، لنفوم سلول بزرگ B میان سینه ای اولیه، کارسینوم های اندیفرانسیه مثل کارسینوم نازوفارنکس و ملانوم های متاستاز دهنده به گره لنفی را می توان نام برد (۷،۶،۲،۱۰-۱۴).

طبق مطالعات متعددی که انجام شده تشخیص لنفوم هوچکین از موارد فوق گاه بسیار مشکل بوده و تشخیص تومور در بررسی میکروسکوپی به تنهایی نمی تواند بدون اشتباه باشد. خصوصا در برخی از موارد خاص این لنفوم مثل LDHL^۴ و NLPHL^۵ که بدون کمک روش های ایمنو هیستوشیمی نمی توان به تشخیص قطعی رسید (۱۵،۱۴،۱۲،۱۰).

لنفوم هوچکین یک نئوپلاسم بدخیم لنفوسیت های B است که مشخصه بافت شناسی آن سلولهای ریداشتتبرگ در زمینه ای از سلولهای التهابی واکنشی شامل لنفوسیت، پلاسما سل، ائوزینوفیل و... می باشد. بر خلاف نظریات قبلی که آن را تغییر بدخیم یک ضایعه واکنشی می دانستند، امروزه در طبقه بندی سازمان بهداشت جهانی آن را یک لنفوم حقیقی سلولهای لنفوسیت B مرکز زایگر می دانند. تقریبا سالانه ۷۵۰۰ مورد جدید لنفوم هوچکین در امریکا تشخیص داده می شود. در ایالات متحده امریکا و اروپای غربی لنفوم هوچکین سرطانی شایع در بالغین جوان است و بروز آن به ۳/۵ مورد در هر ۱۰۰ هزار نفر جمعیت در سال می رسد (۲،۱).

در ژاپن و کشورهای آسیایی بروز آن کمتر بوده و لنفوم هوچکین ۲۰ تا ۳۰ درصد همه لنفوم ها را تشکیل می دهد (۲). در رابطه با سن منحنی توزیع سنی دو گانه است. اولین قله این منحنی در سنین بین ۱۵ تا ۳۴ سال و دومین قله آن بعد از ۵۴ سال می باشد. در کشورهای پیشرفته لنفوم هوچکین اسکروز ندولر شایع تر است در حالیکه در کشورهای در حال توسعه نوع با سلولاریته مخلوط شایعتر می باشد (۳-۵).

از نظر بالینی بر اساس نوع لنفوم هوچکین تظاهر بالینی و سن افراد مبتلا متفاوت است. اما تقریبا در ۹۰٪ موارد با بزرگی بدون درد گره های لنفی سطحی معمولا در ناحیه گردن ظاهر می شود و تب و تعریق شبانه و کاهش وزن (علائم B) در ۲۵٪ موارد دیده می شود (۶).

لنفوم هوچکین یکی از مباحث بسیار بحث برانگیز آسیب شناسی می باشد که با وجود آنکه انواع مختلف بافت شناسی و بالینی آن به خوبی شناخته شده است، هنوز مطالعات وسیعی در زمینه شناخت بهتر فنوتیپ، مشخصات مولکولی، هیستوژنز و مکانیسم ایجاد آن در تمام دنیا در حال انجام است (۷). از زمانی که این بیماری برای اولین بار توسط توماس هوچکین در سال ۱۸۳۲ شرح داده شد و در پی آن در سال ۱۸۹۸ و ۱۹۰۲ کارل اشتنبرگ و دورتی رید سلول مشخصه این لنفوم را توصیف نمودند انواع تقسیم بندی ها برای آن بیان شده است که آخرین آنها در سال ۲۰۰۱ توسط سازمان جهانی بهداشت ارائه شد که بر اساس آن لنفوم هوچکین به دو گروه لنفوم هوچکین کلاسیک و

¹ Progressivly Transformed Germinal Center

² T Cell Rich B Cell Lymphoma

³ Anaplastic Large Cell Lymphoma

⁴ Lymphocyte Depletion Hodgkin's Lymphoma

⁵ Nodular Lymphocyte Predominance Hodgkin's Lymphoma

بعدی مطالعه حاصل گردید. رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای CD15، CD30¹، CD3، و CD20 و در صورت لزوم EMA^۲ روی این نمونه ها انجام گرفت.

جهت رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی از آنتی بادی منوکلونال نوع موشی (Dacocytomation) استفاده شد. در ابتدا برش های ۴-۵ میکرونی از بلوک های پارافینی تهیه و بعد از دپارافینه کردن در گزین از طریق الکل و آب مقطر آبدهی انجام شد. قبل از رنگ آمیزی بازیابی اپی توپ های آنتی ژنی با استفاده از حرارت انجام شد. سپس بر اساس دستورالعمل کیت تجاری رنگ آمیزی صورت پذیرفت. جهت رویت سازی از کیت داکو (Dako Envision /HRP kit) استفاده گردید.

سپس تمام اسلایدهای رنگ آمیزی معمولی و ایمونوهیستوشیمی بررسی گردیده و نتایج مشاهدات به کمک روش های آمار توصیفی از قبیل جداول، نمودارها و شاخص های آماری توصیف شده و به کمک روش های آمار استنباطی تجزیه و تحلیل گردیدند. کلیه موارد برآورد حجم نمونه، توصیف، تجزیه و تحلیل مشاهدات به کمک نرم افزارهای آماری SPSS صورت گرفت.

نتایج

از مجموع ۵۳ مورد پس از بررسی با میکروسکوپ نوری، نور پلاریزه و ایمونوهیستوشیمی تکمیلی در ۴۷ مورد (۸۸/۷٪) تشخیص قبلی مبنی بر لنفوم هوجکین تایید گردید و در ۶ مورد (۱۱/۳٪) تشخیص تغییر پیدا کرد.

از این ۶ مورد در ۵ نمونه تشخیص لنفوم سلول B بزرگ غنی از سلول T (TCRLBCL)^۳ مطرح گردید که در این موارد سلولهای درشت بعد از ایمونوهیستوشیمی برای CD₃₀، CD₁₅ منفی و برای CD₂₀ به صورت غشایی مثبت بودند و سلولهای لنفوسیت زمینه هم برای CD₃ مثبت بودند و بنابراین تشخیص TCRLBCL داده شد. در یک مورد تشخیص احتمالی لنفوم سلول بزرگ آناپلاستیک (ALCL) داده شد. در این بیمار

لنفوم هوجکین بر اساس مرفولوژی سلولهای رید اشتبرگ، زمینه التهابی مشخص و ایمونوفنوتیپ سلولهای رید اشتبرگ تشخیص داده می شود. بروز CD₃₀ در تقریباً تمامی موارد کلاسیک (و درصد کمی از نوع با غلبه لنفوسیتی) و CD₁₅ در ۵۹ تا ۹۳٪ موارد کلاسیک مثبت است. CD₁₅ اختصاصی سلولهای رید اشتبرگ نبوده و ممکن است در گرانولوسیت ها، سلولهای آتیپیک در عفونت سیتومگالوویروس، تقریباً ۱۰٪ لنفوم با سلول درشت آناپلاستیک، لوسمی میلوئیدی حاد و تا ۶۰٪ کارسینوم ها نیز مثبت باشد (۱۶).

با توجه به همه این شواهد و نیز تفاوت مهم و اساسی در پیش آگهی و درمان انواع مختلف لنفوم هوجکین و نیز تفاوت فاحش بین پیش آگهی و درمان لنفوم هوجکین و لنفوم های غیرهوجکینی و یا سایر ضایعات قابل اشتباه با آن تشخیص صحیح و دقیق لنفوم هوجکین بسیار حائز اهمیت می باشد.

یکی از روش هایی که می تواند در این راستا بسیار مفید باشد، استفاده از رنگ آمیزیهای ایمونوهیستوشیمی است. هدف کلی نیز از این بررسی مشخص کردن ارزش ایمونوهیستوشیمی در تشخیص لنفوم هوجکین و مقایسه آن با روشهای مرسوم در نمونه های ده سال اخیر (از فروردین ۷۴ تا فروردین ۸۴) در بخش آسیب شناسی بیمارستان امام رضا (ع) بوده است.

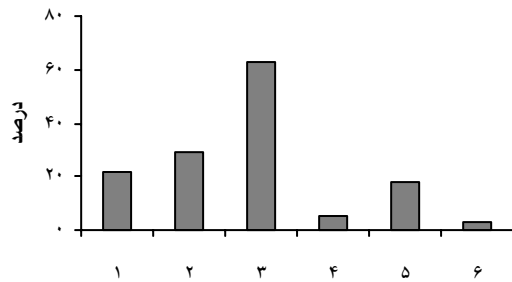
روش کار

در این مطالعه توصیفی مقطعی و گذشته نگر ابتدا بایگانی بخش آسیب شناسی بیمارستان امام رضا (ع) مشهد برای دستیابی به نمونه های بافتی لنفوم هوجکین مورد کاوش قرار گرفته و نمونه های مورد نظر مربوط به بیماران مبتلا به این بیماری که در طی ۱۰ سال گذشته (از تاریخ ۷۴/۱/۱ تا ۸۴/۱/۱) تشخیص داده شده بودند استخراج گردید. بازبینی مجدد اسلایدهای میکروسکوپی و در صورت لزوم برش مجدد و رنگ آمیزی هیستوشیمی در موارد لزوم انجام پذیرفت. تمام موارد لنفوم هوجکین با اسکروز ندولر توسط نورپلاریزه برای دیدن الیاف کلاژن با خاصیت انکسار نور مضاعف بررسی شدند. پس از تایید تشخیص های بافت شناسی در مجموع از بین ۴۳۱۴۶ هزار بیوپسی ارسال شده در طی این دوره زمانی ۵۳ نمونه برای مراحل

¹ Cluster of Differentiation

² Epithelial Membrane Antigen

³ T Cell Rich Large B cell lymphoma



نمودار ۱- توزیع فراوانی نوع بافت شناسی لنفوم بعد از رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی در ۵۳ مورد نمونه لنفوم مورد بررسی

از نظر میکروسکوپی در موارد لنفوم هوچکین و غیر هوچکین بعد از بررسی با میکروسکوپ نوری و رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی، تشخیص در ۶ مورد (LRHL (۱۱/۳٪، در ۳۹ مورد (MCHL (۵۴/۷٪^۲، در ۲ مورد (LDHL (۳/۸٪، در ۵ مورد (TCRBCL (۹/۴٪ و در یک مورد (LCL (۱/۸٪ بود و هیچکدام از نمونه های بررسی شده NLPHL نبودند (نمودار ۱).

نوع میکروسکوپی بعد از ایمونوهیستوشیمی در ۵۳ مورد نمونه لنفوم هوچکین مورد بررسی

- ۱- لنفوم هوچکین با غلبه لنفوسیت
- ۲- لنفوم هوچکین ندولار اسکروزیس
- ۳- لنفوم هوچکین سلول مخلوط
- ۴- لنفوم هوچکین با کاهش لنفوسیت
- ۵- لنفوم با سلول B غنی از سلول T
- ۶- لنفوم سلول درشت آناپلاستیک

در بین ۴۷ مورد هوچکین تایید شده با ایمونوهیستوشیمی ۳۸ نفر مرد (۷۰/۲٪) و ۱۴ نفر زن (۲۹/۸٪) بودند. میانگین سن درگیری ۳۵ سال و بیشترین میزان درگیری در سن ۴۰ سال بود. کم سن ترین بیمار مبتلا ۵ ساله و مسن ترین آنها ۷۶ ساله بود.

تشخیص اولیه لنفوم هوچکین با کاهش لنفوسیت (LDHL) داده شده بود. در بررسی مجدد با میکروسکوپ نوری و با توجه به واکنش مثبت قوی در ایمونوهیستوشیمی سلولهای درشت برای CD30 و CD3 و عدم رنگ پذیری برای CD15 و CD20 و EMA تشخیص لنفوم غیر هوچکین و به احتمال بیشتر ALCL داده شد (تصویر ۱، ۲). در بین موارد تایید شده به عنوان لنفوم هوچکین نیز در ۵ مورد تشخیص اولیه لنفوم هوچکین ندولر با غلبه لنفوسیتی (NLPHL) بود که بعد از رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی سلولهای درشت برای CD30 و CD15 مثبت و برای CD20 و CD3 منفی بودند، بنابراین تشخیص در این موارد به LRHL^۱ تغییر یافت. از بقیه موارد با تشخیص لنفوم هوچکین بعد از ایمونوهیستوشیمی در ۴ مورد (۸۵٪) سلولهای هوچکین و ریداشنبرگ برای CD20 هم مثبت بودند (جدول ۱).

جدول ۱- موارد با تغییر تشخیص بعد از بازبینی مجدد لام های میکروسکوپی و رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی در ۵۳ مورد نمونه لنفوم مورد بررسی

تعداد	تشخیص قبل از ایمونوهیستوشیمی	تشخیص بعد از ایمونوهیستوشیمی
۱	لنفوم هوچکین با غلبه لنفوسیتی	لنفوم سلول B بزرگ غنی از سلول T
۱	لنفوم هوچکین با غلبه لنفوسیتی	لنفوم سلول B بزرگ غنی از سلول T
۱	لنفوم هوچکین با سلولارته مخلوط	لنفوم سلول B بزرگ غنی از سلول T
۱	لنفوم هوچکین با غلبه لنفوسیتی	لنفوم سلول B بزرگ غنی از سلول T
۱	لنفوم هوچکین با غلبه لنفوسیتی	لنفوم سلول B بزرگ غنی از سلول T
۱	لنفوم هوچکین	لنفوم با سلول درشت آناپلاستیک
۶	مجموع	

² Mixed Cellularity Hodgkin's Lymphoma

¹ Lymphoma Rich Hodgkin's Lymphoma

آمریکا و اروپای غربی این لنفوم، سرطانی شایع بوده در حالیکه در ژاپن و کشورهای آسیایی بروز کمتری دارد (۲،۱). از نظر سن منحنی توزیع سنی آن دوگانه است. اولین قله این منحنی در سنین بین ۱۵ تا ۳۴ سال و دومین قله آن بعد از ۵۴ سال می باشد. در کشورهای پیشرفته لنفوم هوجکین اسکروز ندولر شایع تر است در حالیکه در کشورهای در حال توسعه نوع با سلولاریته مخلوط شایعتر می باشد (۳-۵). به جز نوع اسکروز ندولر این لنفوم در مردان شایعتر بوده و نسبت مرد به زن ۱/۳ تا ۲/۵ برابر می باشد (۴،۶).

در این مطالعه از نظر جنسی از ۴۷ مورد با تشخیص تایید شده لنفوم هوجکین بعد از ایمونوهیستوشیمی، ۳۳ نفر مرد و ۱۴ نفر زن بودند. (نسبت مرد به زن ۲/۳) که تقریباً با بقیه مطالعات همخوانی داشت (۲،۶،۱۰).

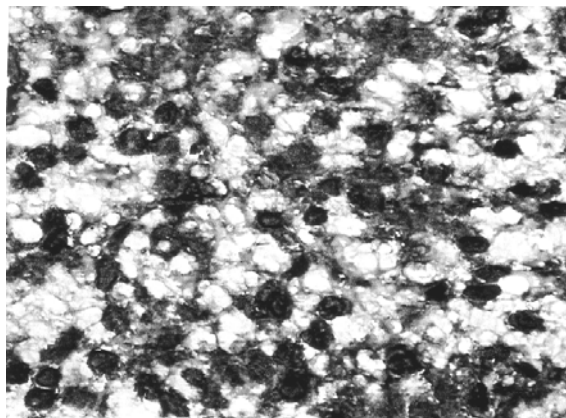
شایع ترین نوع لنفوم هوجکین نوع سلولاریته مخلوط بود که در سایر کشورهای در حال توسعه و در مطالعه ای که دکتر ایرج در دانشگاه تبریز انجام داده است نیز اینگونه می باشد (۱۸).

در این مطالعه شایعترین سن بروز لنفوم هوجکین ۴۰ سالگی بود و بر حسب نوع در LRHL متوسط سنی ۲۳/۳ سال، در نوع MCHL ۳۹/۴ سال، در نوع LDHL ۵۱ سال و در نوع NSHL ۲۴ سال بود. در مطالعه دکتر ایرج نیز متوسط سنی ۳۱/۸ بود که تقریباً مشابه با این نتایج است (۱۸).

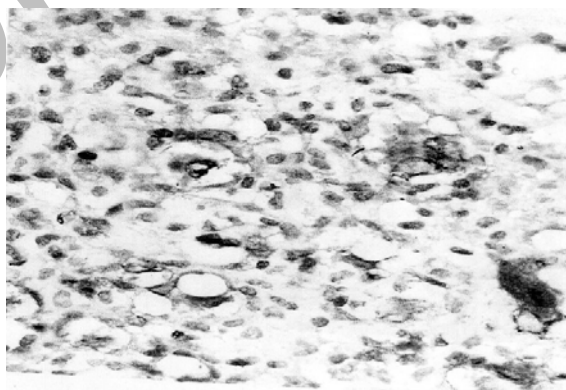
در مورد علائم بالینی ۶۹/۸٪ با لنفادنوپاتی و ۳۰/۲٪ با لنفادنوپاتی، تب و تعریق و سایر علائم مراجعه کرده بودند که با مطالعات قبلی مطابقت دارد (۵،۶،۱۰،۱۹).

همان طور که ذکر شد در ۶ مورد بعد از ایمونوهیستوشیمی تشخیص تغییر نمود که در ۵ مورد تشخیص ابتدائی، LRHL بود که بعد از ایمونوهیستوشیمی با پانل CD15، CD3، CD20، CD30 سلولهای درشت که در زمینه ای از لنفوسیت های T واکنشی بودند برای CD15 و CD30 منفی شدند. در حالی که قطعاً برای CD20 مثبت گردیدند و سلولهای زمینه برای CD3 مثبت شدند و بنابراین برای آنها تشخیص TCRBCL داده شد.

از نظر علائم بالینی از ۴۷ مورد لنفوم هوجکین تایید شده بعد از رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی ۳۲ مورد (۶۸ درصد) با لنفادنوپاتی و ۱۵ (۳۲ درصد) مورد با لنفادنوپاتی، تب، کاهش وزن یا تعریق و غیره مراجعه کرده بودند که تحت عنوان کلی لنفادنوپاتی و غیره بیان شده اند.



شکل ۱- شماره بیوپسی ۱۳۸۲۸۶ با تشخیص احتمالی ALCL، رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی با CD3



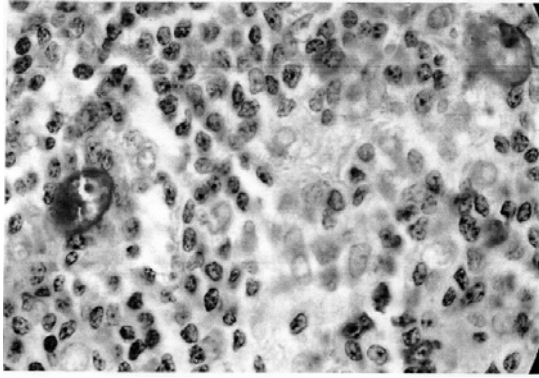
شکل ۲- شماره بیوپسی ۱۳۸۲۸۶ با تشخیص احتمالی ALCL، رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی با CD30

در نهایت با توجه به اینکه از کل ۵۳ مورد با تشخیص اولیه لنفوم هوجکین ۴۷ مورد (۸۸/۷٪) با ایمونوهیستوشیمی تایید شد، حساسیت ایمونوهیستوشیمی تکمیلی ۸۸/۷٪ تعیین شد. به دلیل اینکه همه موارد بررسی شده تشخیص اولیه لنفوم هوجکین داشتند، محاسبه اختصاصیت این روش مقدور نبود.

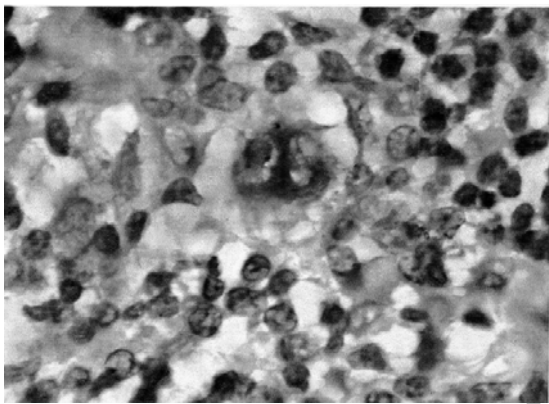
بحث

از نظر همه گیر شناسی سالانه ۷۵۰۰ مورد جدید لنفوم هوجکین در امریکا تشخیص داده می شود. در ایالات متحده

¹ Nodular Sclerosis Hodgkin's lymphoma



شکل ۳- شماره بیوپسی ۱۱۴۷۰، سلول ریداشتنبرگ رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی با *CD15*



شکل ۴- شماره بیوپسی ۱۱۴۷۰، سلول ریداشتنبرگ، رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی با *CD30*

موردی که بعد از ایمونوهیستوشیمی تشخیص *ALCL* به احتمال زیاد برای آن مطرح گردید گره لنفی گردن مردی ۲۸ ساله بود که تشخیص اولیه آن *LDHL* بود. بعد از انجام ایمونوهیستوشیمی سلولهای درشت برای *CD30* و *CD3* قویا مثبت شدند در حالی که برای *CD15*، *CD20* و *EMA* منفی بودند. به علت عدم دسترسی به مارکر *ALK* این رنگ آمیزی را نتوانستیم انجام دهیم و بنابراین اگر چه لنفوم هوچکین برای بیمار رد شد اما نمی توان با قطعیت *ALCL* را تأیید کرد. قابل ذکر است که در لنفوم آناپلاستیک با سلول بزرگ *EMA* در تمام موارد بروز نمی یابد و در ۶۸٪ موارد مثبت می باشد (۲).

سلولهای این لنفوم برای *CD30* به طور قوی مثبت هستند به همین دلیل به آن لنفوم *Ki-1* مثبت هم گفته می شود در حالیکه برای *CD15* منفی هستند.

TCRBCL نوعی لنفوم لنفوسیت‌های بزرگ *B* است که می تواند با لنفوم هوچکین از نظر میکروسکوپی بسیار قابل اشتباه باشد. طبق تقسیم بندی WHO^۱ موارد با کمتر از ۱۰٪ سلول نئوپلازیک *B* بزرگ در این دسته قرار می گیرند. در این لنفوم سلولهای زمینه اکثریت سلولها را تشکیل داده و سلول *T* واکنشی هستند (۶، ۱۰، ۱۷، ۲۰، ۲۱). علاوه بر لنفوسیت های *T* ممکن است جمعیتی از هیستوسیت ها نیز وجود داشته باشد به همین جهت به آن لنفوم سلول *B* بزرگ غنی از سلول *T* و هیستوسیت هم گفته می شود. این لنفوم خصوصا با *NLPHL* قابل اشتباه است. گرچه از نظر زیست شناختی و ریخت شناسی به هم شبیه هستند و احتمالا در یک امتداد هستند ولی از نظر علائم بالینی و درمان کاملا متفاوت می باشند. بیماران *TCRBCL* اغلب در مراحل بالاتر مراجعه می کنند و پیش آگهی بدی دارند در حالی که سیر بیماری در *NLPHL* بطئی و پیش آگهی آن بسیار خوب است بنابراین تشخیص افتراقی این دو از یکدیگر بسیار مهم می باشد (۲، ۶، ۱۰، ۲۲). ترکیب سلولهای زمینه تومور در این دو لنفوم متفاوت است در *NLPHL* زمینه از لنفوسیت های *B* کوچک و سلولهای *T* مثبت برای *CD3* و *CD57* که ایجاد روزت در اطراف سلولهای *L & H* می کنند، تشکیل می گردد. سلولهای دندرتیک فولیکولار ایجاد شبکه گسترده در بافت نئوپلازیک *NLPHL* می کنند در حالی که سلولهای زمینه در *TCRBCL* سلولهای *T* بوده، روزت در آن نادر و شبکه سلولهای دندرتیک فولیکولار در آن دیده نمی شود (۶، ۱۰، ۲۰، ۲۲، ۲۳). در این مطالعه از ۵ مورد از مواردی که تشخیص بعد از ایمونوهیستوشیمی *TCRBCL* داده شد، در ۲ مورد تشخیص اولیه *NLPHL*، ۲ مورد *LRHL* و در ۱ مورد *MCHL* بود. سلولهای نئوپلازیک در لنفوم هوچکین کلاسیک برای *CD30* و *CD15* مثبت است (شکل شماره ۳ و ۴) و در ۲۰٪ موارد برای *CD20* هم می تواند مثبت باشد (۴، ۵) در حالیکه در *CRBCL* سلولهای نئوپلازیک برای *CD20* مثبت ولی برای *CD15* و *CD30* منفی هستند (۳، ۲۲، ۲۴).

¹ World Health Organization

LDHL یکی از اشکالی است که احتمال اشتباه در تشخیص آن زیاد است ولی امروزه با روش های ایمونوهیستوشیمی این احتمال بسیار کاهش یافته است. بنابراین به نظر می رسد با توجه به شباهت بسیاری از ضایعات گره لنفی با لنفوم هوچکین و درصد نسبتا بالای اشتباه تشخیصی لنفوم هوچکین با غیرهوجکین خصوصا در نوع LDHL و NPLHL و تفاوت درمان و پیش آگهی آنها بهتر است برای موارد مشکل تشخیص لنفوم هوچکین خصوصا دو نوع فوق حداقل از یک پانل ایمونوهیستوشیمی شامل CD3, CD15, CD20, CD30 استفاده کرد. همان طور که بررسی حاضر نیز مشابه سایر مراکز پزشکی در کشورهای پیشرفته این موضوع را تایید کرد. این مطالعه تنها در مواردی بود که تشخیص اولیه لنفوم هوچکین داشت و بر لنفومهای غیرهوجکینی بررسی انجام نشد. مطالعه این گروه شاید بتواند مواردی از لنفوم هوچکین را که به اشتباه در گروه لنفوم غیرهوجکین قرار گرفته اند شناسایی نماید.

نتیجه گیری

با توجه به اینکه قبلا در ۶ مورد (۱۱/۳٪) با میکروسکوپ معمولی و بدون استفاده از ایمونوهیستوشیمی تشخیص اشتباه داده شده بود و از آنجا که درمان و پیش آگهی لنفوم هوچکین با سایر بیماریهایی که با آن قابل اشتباه است، متفاوت می باشد، در تشخیص لنفوم هوچکین خصوصا نوع با فقدان لنفوسیتی و نوع ندولر با غلبه لنفوسیت استفاده از روش های تکمیلی مثل ایمونوهیستوشیمی جهت تائید تشخیص الزامی است. چرا که در بسیاری از مراکز پزشکی مهمترین و بیشترین اشتباهات تشخیصی بیشتر در دو نوع فوق بوده است.

تشکر و قدردانی

این مقاله نتیجه پایان نامه تحقیقاتی به شماره ت-۱۷۶۷ سرکار خانم دکتر حیدری بوده و با حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام پذیرفته است که لازم است از این معاونت محترم تشکر و قدردانی شود.

از نظر سیتوزنتیک (P23;P35) T(2;5) که باعث ایجاد ژن فیلژن NPM-ALK می شود، اختلال ژنتیک اصلی می باشد. این جابجایی و بقیه جابجایی های درگیر کننده کروموزوم 5q32 میتواند به وسیله واکنش ایمونوپراکسیداز برای پروتئین ALK-1 شناسایی شود.

لنفوم سلول بزرگ آنابلاستیک برای EMA CD30, ALK و مارکرهای سلول T یا B مثبت می شود در حالیکه هوچکین برای CD15 و CD20 مثبت اما برای CD45 و ALK منفی می باشد (۱۱، ۱۲، ۲۵).

میزان اشتباهات تشخیصی لنفوم هوچکین در بررسی هایی که از روش های جدید جهت تشخیص لنفوم هوچکین استفاده نموده اند، از ۱۳٪ تا ۴۷٪ ذکر شده است که اکثر این تشخیص های اشتباه را موارد لنفوم غیر هوچکین تشکیل داده است (۱۲، ۱۷، ۲۴).

در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۲ توسط آقای لیستنسکی^۱ در دانشگاه آلباما در بیرمنگهام انجام شد از ۳۶۲ مورد با تشخیص لنفوم هوچکین در ۱۱ مورد تشخیص بعد از ایمونوهیستوشیمی لنفوم غیر هوچکینی بود (۱۲). در مطالعه مشابه در سال ۲۰۰۱ در فرانسه از ۷۷ مورد با تشخیص اولیه لنفوم هوچکین بعد از بررسی مجدد و با به کار گیری ایمونوهیستوشیمی با پانل CD15، CD30، CD20، CD45، EMA، ALK-1 و ... ۴۶ مورد لنفوم غیر هوچکینی تشخیص داده شد که فقط ۱۲ مورد آن ALCL بودند (۱۷). در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۲ در چین انجام شده از ۵۶ مورد لنفوم هوچکین بعد از بررسی ایمونوهیستوشیمی ۸ مورد لنفوم غیر هوچکینی و یک مورد تومور متاستاتیک تشخیص داده شد که از ۸ مورد NHL، ۶ مورد آن TCRBCL و ۲ مورد ALCL بودند (۱۴). همان طور که ذکر شد در این مطالعه نیز ۶ مورد بعد از ایمونوهیستوشیمی تشخیص تغییر نمود که در ۵ مورد تشخیص بعد از ایمونوهیستوشیمی برای آنها تشخیص TCRBCL داده شد. و در یک مورد نیز بعد تشخیص ALCL مطرح گردید.

¹ Listinsky

References:

- 1- Armitage JO, Longo DL. Malignancies of lymphoid cells. In: Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: Mc Graw- Hill; 200.p. 641- 650.
- 2- Iochim H, Ratech H. Hodgkin lymphoma. In: Iochim H, Ratech H. Lymph Node Pathology. 4thed. New York: Lippincott Williams & wilkins; 2009.p.327- 348.
- 3- Fraga M, Sanchez L, Forteza, Forteza J, García-Rivero A, Piris MA. T cell rich B cell lymphoma is a disseminated aggressive neoplasm differential diagnosis from Hodgkin's lymphoma. *Histopathology* 2002; 41:216- 29.
- 4- Karimi M, Yarmohammadi H, Ghavanini AA, Kumar PV. Epidemiological surveillance of pediatric Hodgkin's disease in southern Iran. *Med Sci Monit* 2002; 8:572-575.
- 5- Almars NM. Hodgkin's lymphoma in North Jordan. *Saudi Med J* 2004; 25:1917-1921.
- 6- Rosai J. lymph node. In: Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9th ed. New York: Mosby; 2004.p.1917- 1930.
- 7- Pileri SA, Ascani S, Leoncinil L, Sabattini E, Zinzani PL, Piccaluga PP, et al. Hodgkin's lymphoma the pathologist viewpoint. *J Clin Pathol* 2002; 55:162-176.
- 8- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European American Classification of lymphoid neoplasm. *Blood* 1994; 84:1361-1392.
- 9- Schnitzer B. Hodgkin Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23:747-768.
- 10- Chan J. Tumors of the lymphoreticular system. In: Diagnostic histopathology of tumors. 2th ed. London: Churchill Livigstone; 2000. p. 112- 128.
- 11- Kadin M. Hodgkin's lymphoma. In: Dabbs D. Diagnostic Immunohistochemistry: diagnostic, theranostic and genomic applications. 3rd ed. Philadelphia: Saunders – Elsevier ; 2009.p.135- 145.
- 12- Listinsky CM. A practical approach to diagnosis to the diagnosis of Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2002; 117:76- 94.
- 13- Charafé E. Characterization of Hodgkin's lymphoma like undifferentiated carcinoma of the nasopharynged type as a particular UCNT Subtype mimicking Hodgkin's lymphoma. *J Oncol* 2003; 23:97- 103.
- 14- Liu Y, Zhung H, Liao X. Immunophenotype and differential diagnosis of Hodgkin's lymphoma. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2002; 23:524-527.
- 15- Kansal R, singleton TP, Ross CW, Finn WG, Padmore RF, Schnitzer B.. Follicular Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2002; 117:29- 35.
- 16- Higgins RA, Blankenship JE, Kinney MC. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132:441-461.
- 17- Gazal D, Andre H, Mounier N. Pathologic and clinical features of 77 Hodgkin's lymphoma patients treated in a lymphoma protocol. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:297-306.
- 18- Iraj Ak. Hodgkin's disease: assessment of treatment and survival rates in Iran. *Asian Pac Cancer Prev* 2004; 5:379- 382.
- 19- Jose BO, Koerner P, Spanos WJ, Paris KJ, Silverman CL, Yashar C, et al. Hodgkin's lymphoma in adult. *J ky Med Assoc* 2005; 103:15-7.
- 20- Boudova L, Torlakovic E. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma with nodular resembling T cell rich B cell lymphoma: differential diagnosis. *Blood* 2003; 102:3753-3756.
- 21- Rudiger T, Ott G, Ott MM. Differential diagnosis between classic Hodgkin's lymphoma, T- cell – rich – B – cell lymphoma by immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1184-1191.
- 22- Aki H, Tuzune N, Seniz O, et al. T cell rich B cell lymphoma: a clinicopathologic study of 21 cases. *Leukemic Research* 2004; 28(3): 229- 236.
- 23- Browne P, Petrosyan k, Hernandez A, Chan JA. The B cell transcription factors BSAP, Oct -2 and BOB and the pan B cell markers CD₂₀, CD₂₂, and CD₇₉ are useful in the differential diagnosis of classical Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2003; 120:767-777.
- 24- Achten R. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin's Lymphoma and T cell histiocyte rich large B cell lymphoma. *Haematol Pathol* 2004; 10:385- 393.
- 25- Vassallo J, lamant L, Brugieres L, Gaillard F, Campo E, Brousset P, et al. ALK positive Anaplastic large cell lymphoma mimicking Nodular sclerosis Hodgkin's lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:223- 228.