

## گزارش یک مورد نادر پاسخ‌دهی میاستنی گراو به درمان لمفوم لمفوبلاستیک Precursor T Cell

دکتر محسن فروغی پور<sup>۱</sup>، دکتر حمیدرضا رضیعی<sup>۲</sup>، دکتر سید حسین فتاحی معصوم<sup>۳</sup>، دکتر فاطمه همایی<sup>۴</sup>،  
دکتر محمود رضا کلانتری<sup>۵</sup>، دکتر پیمان پترام فر<sup>۶</sup>، دکتر محمد رضا عباس زادگان<sup>۷</sup>

### چکیده

پیش زمینه و هدف: هدف این گزارش، اثبات نوعی ارتباط بین لنفوم لمفوبلاستیک و میاستنی گراو است. معرفی بیمار: مرد ۲۳ ساله‌ای با علائم میاستنی گراو، ۱۵ ماه پس از اثبات تشخیص و درمان میاستنی دچار لنفوم لمفوبلاستیک مدیاستن از نوع سلول پیش ساز T گردید. در ابتدا بیماری با علائم کلاسیک و شواهد الکترومیوگرافیک میاستنی بروز نمود و پس از گذشت ۱۵ ماه، کریز میاستنی و توده مدیاستینال ناشی از لنفوم ظاهر گردید. زیر گروه لنفوم با استفاده از ایمونوهیستوشیمی مشخص شد. لنفوم فاقد علائم پر خطر بود و پاسخ خوبی به درمان با رژیم CHOP داد. بعلاوه، درمان لنفوم سبب بهبود علائم میاستنی نیز گردید. بحث: این تخفیف در علائم می‌تواند مؤید ارتباط قابل توجهی بین میاستنی و لنفوم لمفوبلاستیک مدیاستن باشد.

**کل واژگان:** میاستنی گراویس، لنفوم لنفوبلاستیک، پیش ساز سلول T

مجله پزشکی ارومیه، سال پانزدهم، شماره اول، ص ۶۰-۵۵، بهار ۱۳۸۳

آدرس مکاتبه: مشهد - دانشگاه علوم پزشکی مشهد، بیمارستان قائم، بخش داخلی اعصاب، دکتر محسن فروغی پور

تلفن: ۷۲۶۱۴۳۴

- ۱- استادیار گروه داخلی اعصاب، بیمارستان قائم، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
- ۲- دستیار رادیولوژی انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
- ۳- دانشیار گروه جراحی توراکیس، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
- ۴- استادیار گروه اونکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
- ۵- استادیار گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
- ۶- دستیار داخلی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
- ۷- استادیار گروه ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

## مقدمه

بود (شکل ۴). رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی نشان دهنده منشاء T این سلول‌ها بود. درگیری مغز استخوان یا مایع مغزی نخاعی وجود نداشت. آنتی‌بادی‌های ضد HTLV1 در سرم منفی بودند و آنتی ژن HTLV1 نیز در PCR سلول‌های بدخیم مشاهده نگردید.

شیمی‌درمانی با رژیم (سیکلوفسفامید، وین کریستین، دو کسوروبیسین و پردنیزولون)<sup>۴</sup> آغاز گردید. تاکنون، ۵ دوره شیمی‌درمانی صورت گرفته و بیمار شواهدی از عود نشان نداده است. جالب توجه این که علائم میاستنی بیمار نیز به طرز چشمگیری با شیمی‌درمانی کاهش یافته‌اند و بیمار درمان مستینون خود را به یک قرص هر سه تا چهار روز کاهش داده است.

## مواد و روش

### (۱) تست تنسیلون:

پس از تزریق وریدی ۱۰ میلی گرم ادروفونوم هیدروکلراید (۱)، ۳، ۶ میلی گرم با فاصله ۴۵ ثانیه، بهبود علامتی بارزی در توان عضلانی مشاهده گردید. در حین تست، آتروپین برای درمان عوارض دارویی هم چون بلوک یا توقف قلبی در دسترس بود (۲).

### (۲) الکترومیوگرافی با تحریک مکرر:

در میاستنی به دنبال تحریک مکرر الکتریکی یک عصب محیطی، پاسخ عضله به تدریج کاهش می‌یابد که به صورت کاهش دامنه پتانسیل عمل عضلانی مشاهده می‌گردد (۲) پس از تزریق تنسیلون، پتانسیل‌های عمل مجدداً شروع به افزایش می‌کنند.

لمفوم لمفوبلاستیک با سلول T یکی از انواع لمفوم غیر هوچکین است که در آن درگیری مدیاستن و مغز استخوان شایع می‌باشد. این زیر گروه ارتباط نزدیکی با لوسمی لمفوبلاستیک حاد دارد. میاستنی گراو یک بیماری خودایمنی در محل اتصال عصب - عضله است و به ندرت با بدخیمی‌های خونی همراهی دارد. به خصوص موارد بسیار کمی از همراهی این بیماری با لمفوم لمفوبلاستیک تیموس گزارش شده است.

## شرح حال

بیمار مردی است ۲۳ ساله با سابقه افتادگی پلک چپ از تیر ماه ۱۳۸۰. در مرداد ماه همان سال، تشخیص میاستنی گراو مطرح و با تست تنسیلون و الکترومیوگرافی با تحریک مکرر (۳، ۵ و ۸ هر تز) به اثبات رسید. متعاقباً درمان با مستینون (۶۰ میلی‌گرم سه بار در روز) آغاز گردید. سی تی اسکن مدیاستن در این زمان نشان‌دهنده یک ندول در تیموس بود (شکل ۱). در مهر سال ۸۱، در حالی که هنوز بیمار تحت درمان با مستینون قرار داشت، علائم افزایش میاستنیک و تنگی نفس ظاهر گردید. در بررسی‌های انجام شده، در سی تی اسکن مدیاستن توده بزرگی مشاهده شد (شکل ۲). در زمان جراحی، توموری در پشت جناغ سینه دیده شد که همراه با توده‌های تومورال متعدد پراکنده در پلور مدیاستینال در هر دو طرف بود. از توده و کانون‌های پلورال چندین بیوپسی برداشته شد.

در بررسی بافت‌شناسی توده فوق، صفحات سلول بدخیم با درگیری وسیع نسج هم‌بندی - فیبرو و نسج چربی و پلور مدیاستینال با نمای طرح سرخپوستی<sup>۱</sup> و طرح آسمان پر ستاره<sup>۲</sup> مشاهده گردید (شکل ۳). انفیلترای بدخیم متشکل بود از لمفوبلاست‌هایی با اندازه متوسط و سیتوپلاسم اندک، که حاوی میتوز فراوان بودند. هسته دارای کروماتین گرانولر ظریف

1- Indian File

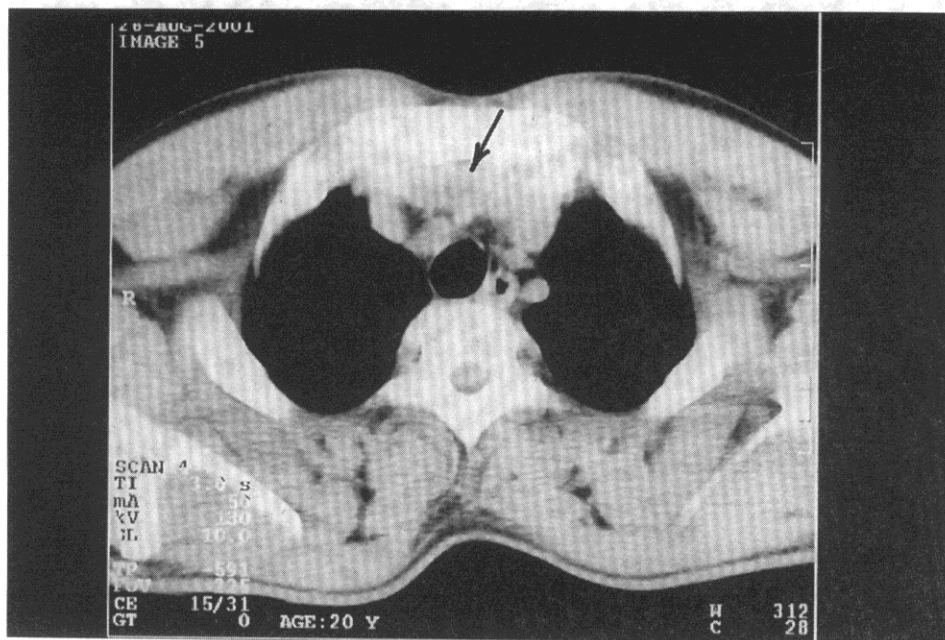
2- Starry Sky

3- Polymerase Chain Reaction

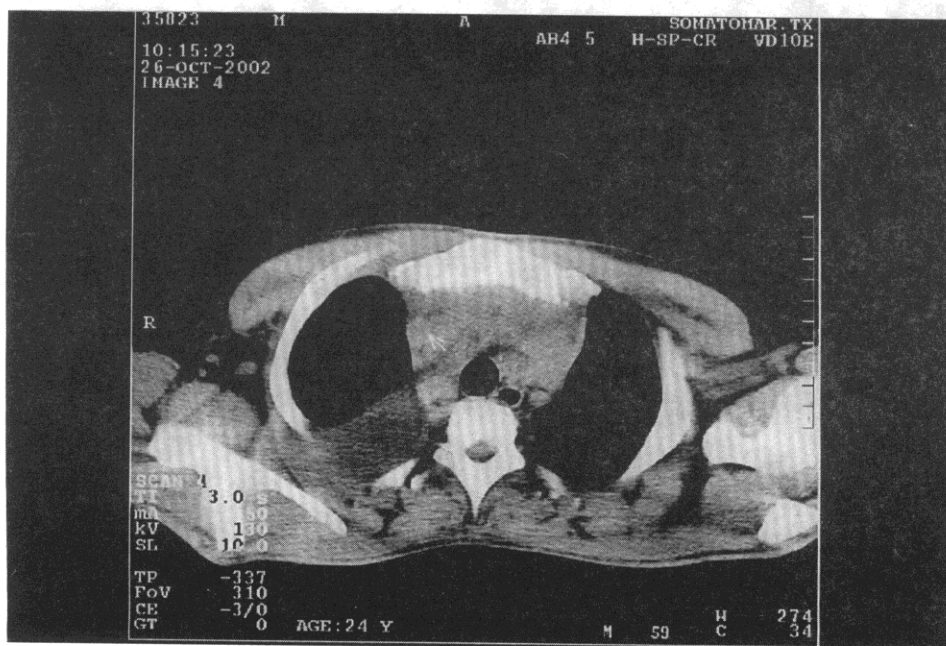
4- Cttop

دکتر محسن فروغی پور، دکتر حمیدرضا رضیئی، دکتر سیدحسین فتاحی معصوم، دکتر فاطمه همایی،

دکتر محمودرضا کلاتتری، دکتر پیمان پترام فر، دکتر محمدرضا عباس زادگان

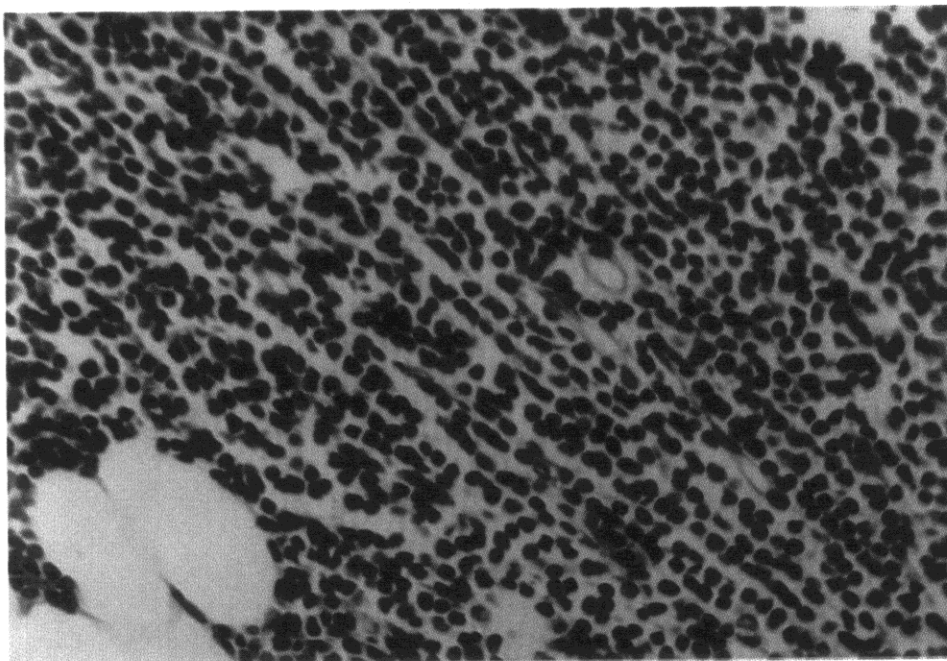


شکل ۱: سی تی اسکن قفسه صدري نشان دهنده توده مدياستينال قدامی مطابق با ندول تیموس در زمان بروز بیماری.

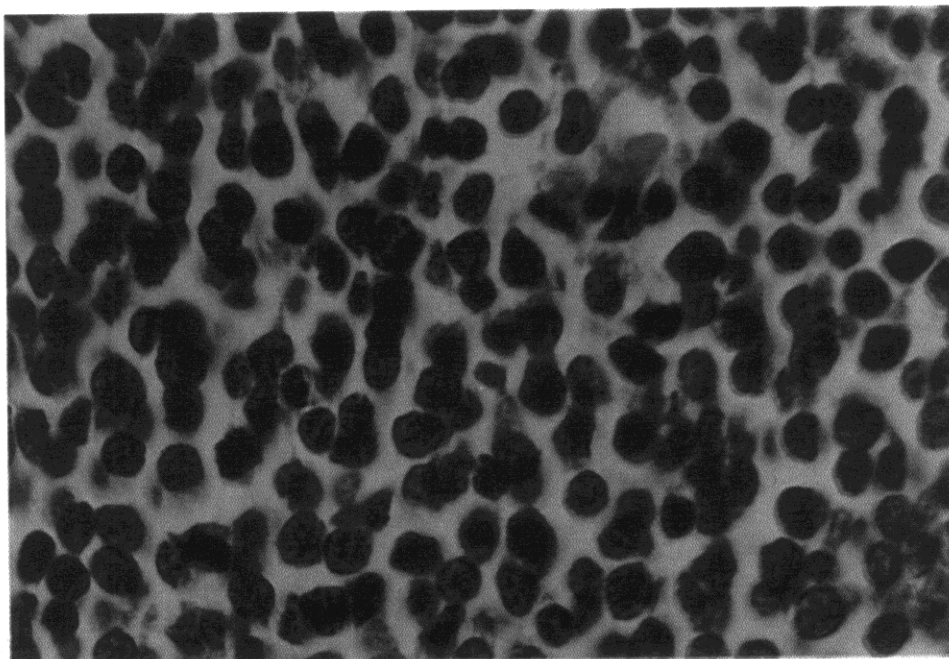


شکل ۲: سی تی اسکن قفسه صدري نشان دهنده توده مدياستينال قدامی همراه با افیوژن پلور سمت راست در عود.

گزارش یک مورد نادر پاسخ دهی میاستنی گراو به درمان لمفوم لمفوبلاستیک Precursor T Cell



شکل ۳: سلول های تومورال بانماری طرح سرخپوستی.



شکل ۴: انفیلتراى يکنواخت سلولهای دارای اندازه متوسط با حدود منظم هسته، کروماتین ظریف و میتوزهای متعدد.

### ۳) ایمنووهیستوشیمی:

طبق روش آویدین - بیوتین صورت گرفت (جدول ۱).

جدول ۱: آنتی بادی‌های به کار رفته و نتایج ایمنووهیستوشیمی

نتیجه	منبع	بادتن
مثبت	DAKO	LCA
مثبت	DAKO	CD3
مثبت	DAKO	CD4
مثبت	Cell Marque	CD99
مثبت	DAKO	CD20
مثبت	DAKO	Cytokrati (Cocktail)

### ۴) روش PCR:

برداشت پارافین از نسوج پارافینه با گزینن و سپس استخراج DNA با بافر پروتئیناز هضم‌کننده<sup>۱</sup> انجام گردید. PCR برای کشف ژن TAX و ویروس HTLV1 طبق روش مقالات قبلی انجام گرفت (۱).

### بحث

لمفوم لمفوبلاستیک اغلب بالغین جوان را مبتلا می‌سازد و بیشتر به صورت توده مدیاستن یا درگیری مغز استخوان بروز می‌نماید. میاستنی با ضعف عضلات خارج چشمی شروع شده و موجب افتادگی پلک و دوبینی می‌شود. در موارد شدیدتر، بیماری سبب دیسترس تنفسی خواهد گردید. درگیری تیموس به صورت هیپرپلازی در ۷۰-۸۰ درصد و تیموما در ۱۰ درصد بیماران دیده می‌شود (۲).

اگرچه همراهی لمفوبلاستیک و میاستنی گراو در این بیمار می‌تواند اتفاقی باشد، اما به نظر می‌رسد ارتباط زمانی بین بروز دو بیماری و پاسخ دادن میاستنی به درمان لمفوم نوعی ارتباط را مطرح می‌نماید. همراهی بین نئوپلاسم‌های اپی تلیال تیموس و میاستنی گراو به خوبی شناخته شده است اما به ندرت ارتباطی بین میاستنی و بدخیمی‌های خونی گزارش گردیده است. در یک

گزارش، موردی از لمفوبلاستیک سلول تی توصیف شده است که ابتدا با لمفوم لمفوبلاستیک مدیاستینال بروز کرده و در عود لوکمیک، شواهد میاستنی مشاهده گردیده است (۱). همچنین، میاستنی گراو پس از پیوند استخوان آلوژنیک نیز گزارش شده است (۶). گزارشی که بیش از همه به بیمار مورد بحث شبیه است، مشاهده لمفوم لمفوبلاستیک در مردی ۶۰ ساله پس از بروز میاستنی گراو می‌باشد (۸). در مقاله دیگر، در بیمار مبتلا به لمفوم لمفوبلاستیک و میاستنی گراو، از آنتی بادی‌های ضد گیرنده استیل کولین به عنوان تومور مارکر استفاده شده و کاهش آن پس از درمان کموتراپی به اثبات رسیده است (۹). در کل، جدا از نادر بودن همراهی این دو بیماری، به نظر می‌رسد نوعی رابطه علت - معلولی بین این دو بیماری در مقاله حاضر و در مرور سایر مقالات منتشره وجود داشته باشد.

شیمی‌درمانی تهاجمی برای لمفوم لمفوبلاستیک می‌تواند بقای طولانی مدت بدون بیماری ایجاد کند. سه رژیم اصلی شیمی‌درمانی که در این بیماری به کار رفته، عبارتند از CHOP، ProMACE-MOPP و پروتکل استانفورد NCOG. شیمی‌درمانی با رژیم CHOP غالباً به عنوان رژیم استاندارد القایی<sup>۲</sup> به کار می‌رود و میزان پاسخ آن در یک گزارش حدود ۱۷٪ (۱۳) و در مقاله‌های دیگر بیشتر ذکر گردیده است (۵). در بالغان دچار لمفوم لمفوبلاستیک که با مرحله ۱ یا ۲ مراجعه کرده بودند، پیش آگهی بسیار خوبی گزارش شده است. در این بیماران، درمان با رژیم CHOP، متوتر کسیت داخل نخاعی، رادیوتراپی سیستم عصبی مرکزی و شیمی‌درمانی نگهداری با متوتر کسات و مرکاپتوپورین باعث ۹۵٪ پاسخ‌دهی در عرض ۵ سال به صورت رهایی از عود بوده است (۳، ۵). در بیمار مورد بحث، رژیم CHOP و سپس رادیوتراپی پروفیلاکتیک سیستم عصبی مرکزی و پس از آن کموتراپی نگهدارنده به عنوان سیاست درمانی انتخاب شده است.

1- Proteinase K Digestion Buffer

2- Induction

## References

- 1- Abbaszadegan MR, Gholamin M: Prevalence of human T lymphotropic virus type 1 among blood donors from Mashhad, Iran. *J Clin Microbiol*, 2003, Jun; 41(6): 2593-5.
- 2- Rapper AH; In: "Raymond D. Adams and Maurice Victor, Adams and Victor's Principles of Neurology. 7<sup>th</sup> ed, New York, McGraw-Hill, 2001: 1536-1553.
- 3- Armitage JO, Mauch PM, Harris NL, Bierman P: Non-hodgkin's Lymphoma; In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA: Cancer Principles and Practice of Oncology. 6<sup>th</sup> ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 2292-93
- 4- Fletcher CDM, Chan JKC Diagnostic Histopathology of Tumors. 2<sup>nd</sup> ed, London, Churchill Livingstone, 2000: 1134-38.
- 5- Coleman CN, Picozzi VJ Jr, Cox RS, et al: Treatment of lymphoblastic lymphoma in adults. *J Clin Oncol*, 1986, 4: 1428.
- 6- Dowell JE, Moots PL, Stein RS: Myasthenia gravis after allogeneic bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma. *Bone Marrow Transplant*, 1999, Dec; 24(12): 1359-61.
- 7- Damjanov, L Lawrence MM Anderson's Pathology. 10<sup>th</sup> ed, Philadelphia, Mosby, 1996: 1181-82.
- 8- Liu KL, Herbrecht R, Tranchant C, Gasser B, Warter JM, Wihlm JM, Oberling F: Malignant thymic lymphoblastic lymphoma and myasthenia gravis: an exceptional association. *Nouv Rev Fr Hematol*, 1992, 34(2): 221-3.
- 9- Mortimer JE, Kidd P: Myasthenia gravis and lymphoblastic lymphoma antiacetylcholine receptor antibody as a tumor marker-a case report. *Nouv Rev Fr Hematol*, 1992, 34(2): 221-3.
- 10- Rosai JU: In "Akerman's Surgical Pathology". Vol 2, 8<sup>th</sup> ed, Philadelphia, Mosby, 1996: 1729-32.
- 11- Uner AH, Abali H, Engin H, Akyol A, Ruacan S, Tan E, Gullu I, Altundag K, Guler N: Myasthenia gravis and lymphoblastic lymphoma involving the thymus: a rare association. *Leuk Lymphoma*, 2001, Jul; 42(3): 527-31.
- 12- Bradley WG, Duroff RB, et al: Neurology in Clinical Practice. 3<sup>rd</sup> ed, Boston, Butterworth-Heinemann, 2000: 2167-2187.
- 13- Chenyc YC, et al: Adult lymphoblastic lymphoma in Taiwan: an analysis of treatment results of 26 patients. *Ann Hematol*, 2001, 80: 647-652.