فصلنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال سیزدهم، شماره ۴، صفحه ۲۹۸ - ۲۹۳ (زمستان ۱۳۸۹)

گزارش یک مورد لنفوم سلول مانتل با پولیپوز متعدد لنفوماتوز

سیدمسعود طبیب[۱*]، محمدرضا روانبد[۲]، سید محمد ولی‌زاده[۱]، محمدرضا فرزانه[۳]

[۱] بخش گوارش، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی بوشهر
[۲] بخش خون، انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی بوشهر
[۳] بخش آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی بوشهر

چکیده

پولیپوز متعدد لنفوماتوز با حضور پولیپ‌های متعدد در سگمان طویلی از دستگاه گوارش مشخص می‌شود. بیش از ۷۵ درصد موارد منشاء از سلول‌های B قبل از مرکز ژرمینال "سلول‌های B منطقه مانتل" و کمتر از ۲۵ درصد موارد منشاء از سلول‌های B مرکز ژرمینال دارند. بنابراین پولیپوز متعدد لنفوماتوز، گروه هتروژنی است که شامل لنفوم سلول مانتل و لنفوم فولیکولر می‌شود. در این مقاله یک ملوان ۷۵ ساله را که با درد شکمی، اسهال خونی، آنمی فقر آهن و بزرگی غدد لنفاوی اینگوینال و فمورال به ما ارجاع داده شده‌بود، معرفی می‌کنیم. حضور پولیپوز روده‌ای در بررسی‌های کولونوسکوپیک و آندوسکوپیک و یافته‌های پاتولوژی و ایمونوهیستوشیمی بر روی نمونه‌های بافتی که نشانگر لنفوم سلول B با فعالیت تکثیری متوسط (۵۰ درصد) و تکثیر ندولر لنفوسیت‌های کوچک بود، در حضور مثبت بودن مارکرهای CD5، CD20، CD43 و منفی بودن مارکرهای CD3، CD10، CD23 بیانگر این بود که یافته‌های فوق منتج از حضور لنفوم سلول مانتل به همراه پولیپوز متعدد لنفوماتوز می‌باشد.

واژگان کلیدی: لنفوم سلول مانتل، پولیپوز متعدد لنفوماتوز، لنفوم غیرهوجکین، پولیپوز

دریافت مقاله: ۸۹/۵/۱۰- پذیرش مقاله: ۸۹/۷/۷

* بوشهر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

Email :mohamadsalehtabib@yahoo.com

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

مقدمه

لنفوم سلول مانتل (MCL)[1] جزء لنفوم‌های غیرهوجکینی بالغ با منشاء سلول B می‌باشد که هفت درصد لنفوم‌های غیرهوجکینی در آمریکا و اروپا را شامل می‌شود (۱ و ۲). میزان بروز با افزایش سن بیشتر می‌شود و سن متوسط در هنگام تشخیص ۶۸ سال می‌باشد (۳). درصد بیماران ابتدا با بزرگ شدن غدد لنفاوی و ۲۵ درصد دیگر با بیماری خارج از غدد لنفاوی مراجعه می‌کنند (۴). لنفوم سلول مانتل می‌تواند قسمت‌های مختلف دستگاه گوارش را مبتلا نماید؛ که شامل معده (۵۷ درصد)، دئودنوم (۵۲ درصد)، ایلئوم و ژژنوم (۸۷ درصد)، کولون (۹۰ درصد) و رکتوم (۶۹ درصد) می‌باشد (۵). گاهاً در این بیماران پولیپوز روده‌ای با ابتلای کولون و روده باریک گزارش شده است (۶ و ۷). بزرگ شدن طحال در غیاب بزرگ شدن غدد لنفاوی نادر نمی‌باشد ولی ابتلای سیستم عصبی مرکزی نادر بوده و معمولاً همراه با مرحله لوکمیک بیماری است (۸ و ۹). در یک سوم بیماران علائم B که شامل تب، تعریق شبانه و کاهش وزن است، دیده می‌شود. الگوی ابتلای بافتی می‌تواند به‌صورت منتشر، ندولر، ناحیه مانتل و یا آمیزه‌ای از هر سه باشد و در اکثر موارد سلول‌های لنفوئید با سایز کوچک تا متوسط و هسته‌های اندک نامنظم یا شکاف‌دار با هستک نامحسوس رؤیت می‌شود (۱۰).

سلول‌های MCL غلظت بالایی از IgM و IgD سطحی با زنجیره سبک لامبدا را نمایش می‌دهند. این سلول‌ها همچنین آنتی‌ژن‌های رده سلول‌های B از جمله CD19 و CD20، همچنین CD5 و FMC7 را نمایش می‌دهند. ندرتاً برخی موارد سلول‌ها CD5 منفی یا CD23 مثبت هستند (۱۱ و ۱۲). رنگ‌آمیزی هسته برای سیکلین D1 (BCL-1) در بیش از ۹۰ درصد موارد مثبت می‌شود. از جمله در مواردی که CD5 منفی هستند (۱۳ و ۱۴). رؤیت سیکلین D1 در هسته سلول‌های نئوپلاستیک توسط روش ایمونوپراکسیداز جهت افتراق MCL از سایر لنفوم‌های سلول B درجه پائین از جمله لوسمی لنفوسیتیک مزمن/ لنفوم لنفوسیتیک با سلول کوچک، لنفوم فولیکولار و لنفوم لنفوپلاسماسیتیک و لنفوم طحالی منطقه مارژینال کمک کننده می‌باشد (۱۵).

نمایش بیش از حد سیکلین D1 قویاً در ارتباط با t(۱۱؛۱۴)(۱۳؛q۳۲)، ترانس لوکاسیون بین لوکوس سیکلین D1 (PRAD1، CCND1، BCL-1) و لوکوس زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین (IgH)، است. این ترانس لوکاسیون برای MCL اختصاصی نمی‌باشد و در میلوم مولتیپل و به‌ندرت در سایر بدخیمی‌های لنفوئیدی نیز رؤیت شده است (۱۶). نمایش کنترل نشده ژن سیکلین D1 حاصل ترانس لوکاسیون فوق می‌باشد. این ژن در کنترل مرحله G1 چرخه سلولی دخالت دارد و در حالت طبیعی در سلول‌های لنفوئیدی نمایش داده نمی‌شود (۱۷). سیر MCL نسبتاً تهاجمی و متغییر است. بقای کل متوسط در اکثر مطالعات در حد ۴-۳ سال بوده است (۱۸).

معرفی بیمار

بیمار ملوان ۷۵ ساله‌ای بود که با شکایت از درد شکمی مبهم و اسهال همراه با دفع خون به درمانگاه گوارش مراجعه نمود. در سوابق قبلی نکته خاصی نداشت، علائم حیاتی طبیعی بود. در معاینه سر و گردن تنها ملتحمه رنگ‌پریدگی نشان می‌داد. در معاینه قلب، ریه و توراکس و

[1] Mantle cell lymphoma

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

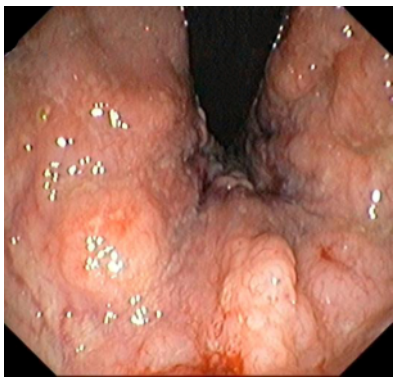
نواحی زیر بغل یافته مثبتی یافت نشد. شکم در معاینه طبیعی بود و کبد و طحال قابل لمس نبودند، ولی در معاینه رکتوم ناهمواری مخاط قابل لمس بود. در ناحیه کشاله ران چپ و راست غدد لنفاوی بزرگ با اندازه ۲-۱ سانتی‌متر لمس گردید و در ناحیه فمورال چپ یک غده لنفاوی درشت با اندازه ۴ سانتی‌متر رؤیت و لمس شد. هر چهار اندام فوقانی و تحتانی در معاینه طبیعی بودند.

جهت بیمار آزمایشات کامل هماتولوژیک و بیوشیمی به‌عمل آمد. آنمی هیپوکروم میکروسیتر خفیف با هموگلوبین ۱۰ گرم در دسی‌لیتر در حضور فریتین پایین که مؤید حضور آنمی فقر آهن خفیف بود، مشاهده شد. سرعت رسوب گلبول‌های قرمز (ESR) ۷۵ میلی‌متر بر ساعت بود و CRP در حد سه مثبت افزایش داشت. در بررسی لام خون محیطی به‌جز الگوی آنمی هیپوکروم میکروسیتر و ائوزینوفیلی ۱۷ درصد، شمارش و نسبت سایر سلول‌ها طبیعی بود و سلول غیرطبیعی نیز رؤیت نگردید. باقی آزمایشات به‌عمل آمده همگی طبیعی بودند.

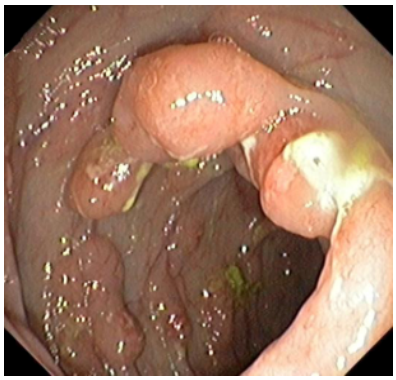
کلیشه رادیوگرافی قفسه صدری و سونوگرافی شکم و لگن طبیعی بود ولی در CT اسکن شکم و لگن نقص پرشدگی پولیپوئید در سکوم و کولون صعودی همراه با یک کیست ساده در کلیه راست گزارش شد. آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان مؤید حضور مغز استخوان واکنشی[2] بود.

از غدد لنفاوی کشاله ران و فمورال بیوپسی به‌عمل آمد که متخصص پاتولوژی لنفوم غیرهوجکینی از نوع لنفوم لنفوسیتیک با سلول کوچک (SLL) را مطرح کردند. در بررسی ایمونوهیستوشیمی متخصص پاتولوژی لنفوم سلول B با فعالیت تکثیری متوسط (۵۰ درصد) و با الگوی تکثیری ندولر لنفوسیت‌های کوچک گزارش نمود. نمونه برای مارکرهای CD5، CD20، CD43 مثبت و برای مارکرهای CD3، CD10، CD23 منفی بود.

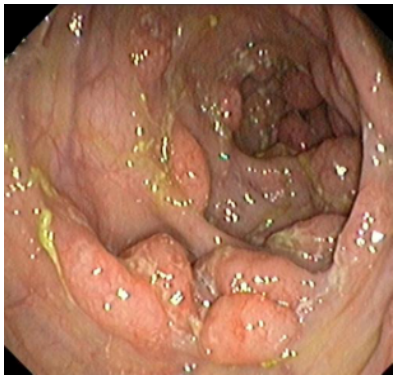
جهت بیمار کولونوسکوپی کامل انجام شد که پولیپ‌های بدون پایه متعدد از رکتوم تا سکوم رؤیت گردد. اندازه این پولیپ‌ها از چند میلی‌متر تا ۳-۲ سانتی‌متر متغییر بود و برخی نمای توده‌های ساب موکوزال داشتند (عکس ۳-۱). مخاط رکتوم در کولونوسکوپی ادماتو، ضخیم و ناهمواری مخاطی نشان می‌داد (عکس ۱).



عکس ۱) انفیلتراسیون، ادم، ضخیم‌شدگی و ناهمواری مخاط رکتوم



عکس۲) پولیپ‌های متعدد سیکوئید



عکس۳) پولیپ‌های متعدد کولون صعودی

[2] Reactive

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

در آندوسکوپی فوقانی ضایعات پولیپوئید کوچک تا پولیپ‌های در حد یک سانتی‌متر در بولب و قسمت دوم و سوم اثنی‌عشر به همراه ادم و ضخیم شدگی و ناهمواری مخاطی در بولب اثنی‌عشر و آنتروم رؤیت شد (عکس ۴).



عکس ۴) پولیپ‌های متعدد محل اتصال بولب با D_2
پولیپ‌های متعدد، ادم و ضخیم شدگی و ناهمواری مخاط بولب اثنی‌عشر

در بررسی پاتولوژی، بیوپسی پولیپ‌های اثنی‌عشر نشانگر کاهش ضخامت مخاط و انفیلتراسیون لامینا پروپریا با جمعیت سلول‌های تک هسته منومورفیک بود. در بیوپسی مخاط آنتروم نیز انفیلتراسیون فوکال سلول‌های تک هسته منومورفیک رؤیت شد. همچنین انفیلتراسیون سلول‌های منومورفیک تک هسته با هسته‌های هیپرکروم و افزایش نسبت هسته به سیتوپلاسم و آبسه کریپت در بیوپسی پولیپ‌های کولون گزارش گردید و در مجموع متخصص پاتولوژی لنفوم غیرهوجکینی با درجه پایین از جمله MALToma[3] را جهت بیمار مطرح و درخواست بررسی ایمونوهیستوشیمی نمود.

بحث

بیمار معرفی شده با تظاهرات گوارشی ناشی از پولیپوز روده‌ای مراجعه نمود و بررسی‌های پاتولوژیک روی نمونه‌های بافتی بدست آمده از پولیپ‌های کولون و دستگاه گوارش فوقانی و همچنین غدد لنفاوی اینگوینال و فمورال مؤید حضور انفیلتراسیون بافت‌ها توسط جمعیتی از سلول‌های تک هسته منومورفیک بدخیم با سایز کوچک تا متوسط بود. پولیپوز روده‌ای در جریان لنفوم‌های غیر هوجکینی در ۷۵ درصد موارد در زمینه لنفوم سلول مانتل و در ۲۵ درصد موارد در زمینه لنفوم فولیکولر دیده می‌شود (۱۹).

با توجه به گزارش متخصص پاتولوژی دال بر حضور لنفوم غیر هوجکینی با سلول‌های کوچک تا متوسط و حضور پولیپوز روده‌ای، تشخیص لنفوم سلول مانتل در صدر تشخیص‌های افتراقی قرار می‌گیرد. ولی سایر لنفوم‌های غیرهوجکینی با سلول‌های کوچک تا متوسط از جمله، لوسمی لنفوسیتیک مزمن، لنفوم لنفوسیتیک با سلول کوچک لنفوم فولیکولر و لنفوم منطقه مارژینال[4] در تشخیص افتراقی قرار می‌گیرد.

سلول‌های لوسمی لنفوسیتیک مزمن[5] برای مارکرهای CD5، CD19، CD23 مثبت هستند. سلول‌های لنفوم سلول مانتل برای مارکرهای CD5، CD19 مثبت می‌باشند ولی برای مارکر CD23 منفی هستند. بررسی ایمونوهیستوشیمی جهت رؤیت سیکلین D1 و همچنین رؤیت t(۱۱؛۱۴) در افتراق لوسمی لنفوسیتیک مزمن از لنفوم سلول مانتل بسیار کمک کننده می‌باشد (۲۰).

لنفوم فولیکولر و لنفوم سلول مانتل می‌توانند نمای هیستولوژیک (تومور ندولر متشکل از سلول‌های کوچک لنفوئید) مشابهی داشته باشند، ولی برخلاف لنفوم فولیکولر، سلول‌های MCL برای مارکرهای CD5، CD43 سیکلین D1 مثبت و برای مارکر CD10 منفی هستند (۲۱).

سلول‌های لنفوم منطقه مارژینال خارج غدد لنفاوی[6]،

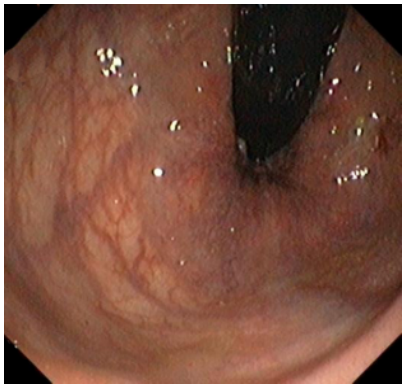
[3] MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue

[4] MZL: Marginal Zone Lymphoma
[5] CLL: Chronic Lymphocytic Leukemia
[6] Extranodal Marginal Zone Lymphoma

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

برخلاف سلول‌های MCL برای مارکرهای سیکلین D1 و CD5 منفی هستند و در نمای هیستولوژی سلول‌های منوسیتوئید B با تمایز پلاسماسیتیک رؤیت می‌شود (۲۲).

هر چند گزارشی مبنی بر علاج قطعی لنفوم سلول مانتل با شیمی‌درمانی وجود ندارد، اما در مطالعات انجام شده اضافه کردن آنتراسیکلین و آنتی‌بادی منوکلونال بر علیه CD20 باعث افزایش بقای بدون بیماری گردیده است (۲۳). جهت این بیمار درمان با رژیم استاندارد CHOP –سیکلوفسفامايد، دوکسوروبیسین، وینکریستین و پردنیزولون– شروع شد و بعد از دوره اول شیمی‌درمانی علائم گوارشی بهبود پیدا کرد و ESR سیر نزولی نشان داد. پس از دریافت ۶ دوره رژیم CHOP، کولونوسکوپی مجدد انجام شد که نشانگر ۹۰–۸۵ درصد کاهش در پولیپ‌های کولون بود. بیمار ۲ دوره دیگر رژیم CHOP دریافت نمود و در کولونوسکوپی آخر مخاط کولون به‌طور کامل طبیعی بود (عکس ۵).



عکس ۵) مخاط رکتوم پس از شیمی درمانی

درحال حاضر بعد از گذشت ۸ ماه از ختم آخرین دوره دریافت رژیم CHOP وضعیت عمومی بیمار خوب و ESR طبیعی است و هیچ‌گونه علامت گوارشی وجود ندارد.

References:

1.Swerdlow E, Campo N, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. IARC Press, Lyon, 2008: 14-5.
2.Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol 1998; 16: 2780-95.
3.Zhou Y, Wang H, Fang W, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the US between 1992 and 2004. Cancer 2008; 113: 791-8.
4.Argatoff LH, Connors JM, Klasa, RJ, et al. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. Blood 1997; 89: 2067-78.
5.Ruskone-Fourmestraux A, Delmer A, Lavergne A, et al. Multiple lymphomatous polyposis of the GI tract: prospective clinicopathologic study of 31 cases. Groupe D'etude des Lymphomes Digestifs. Gastroenterology 1997; 112: 7-16.
6.Isaacson PG, MacLennan KA, Subbuswamy SG. Multiple lymphomatous polyposis of the gastronitestinal tract. Histopathology 1984; 8: 641-56.
7.Chim CS, Hu WH, Loong F, et al. GI manifestations of mantle cell lymphoma. Gastrointest Endosc 2003; 58: 931-3.
8.Pittaluga S, Verhoef G, Criel, A, et al. "Small" B-cell non-Hodgkin's lymphomas with splenomegaly at presentation are either mantle cell lymphoma or marginal zone cell lymphoma. A study based on histology, cytology, immunohistochemistry, and cytogenetic analysis. Am J Surg Pathol 1996; 20: 211-23.
9.Gill S, Herbert KE, Prince, HM, et al. Mantle cell lymphoma with CNS involvement: frequency and clinical features. Br J Hematol 2009; 147: 83-8.
10.Zukerberg LR, Medeiros LJ, Ferry JA, et al. Diffuse low-grade B-cell lymphomas. Four clinically distinct subtypes defined by a combination of morphologic and immunophenotypic features. Am J Clin Pathol 1993; 100: 373-85.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

11.Dorfman DM, Pinkus GS. Distinction between small lymphocytic & mantle cell lymphoma by immunoreactivity for CD23. Mod Pathol 1994; 7:326-31.
12.Bosch F, Lopez-Guillermo A, Campo E, et al. Mantle cell lymphoma: Presenting features, response to therapy, and prognostic factors. Cancer 1998; 82: 567-75.
13. Zukerberg LR, Yang WI, Arnold A, et al. Cyclin D1 expression in non-Hodgkin's lymphomas. Detection by immunohistochemistry. Am J Clin Pathol 1995; 103: 756-60.
14.Cheuk W, Wong KO, Wong CS, et al. Consistent immunostaining for cyclin D1 can be achieved on a routine basis using a newly available rabbit monoclonal antibody. Am J Surg Pathol 2004; 28: 801-7.
15.Yatabe Y, Suzuki R, Tobinai, K, et al. Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: A clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL & cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. Blood 2000; 95:2253-61.
16.Bertoni F, Zucca E, Cotter FE. Molecular basis of mantle cell lymphoma. Br J Hematol 2004; 124: 130-40.
17.Vandenberghe E, De Wolf-Peeters C, van
den Oord J, et al. Translocation (11;14): a cytogenetic anomaly associated with B-cell lymphomas of non-follicle centre cell lineage. J Pathol 1991; 163: 13-8.
18.Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 2008; 111: 558-65.
19. Hashimoto Y, Nakamura N, Kuze T, et al. Multiple lymphomatous polyposis of the GI tract is a heterogeneous group that includes mantle cell lymphoma & follicular lymphoma: analysis of somatic mutation of immunoglobulin heavy chain gene variable region. Hum Pathol 1999; 30: 581-7.
20.Barna G, Reiniger L, Tatrai P, et al. The cut-off levels of CD23 expression in the differential diagnosis of MCL and CLL. Hematol Oncol 2008; 26: 167-70.
21.Barry TS, Jaffe ES, Kingma DW, et al. CD5+ follicular lymphoma: a clinicopathologic study of three cases. Am J Clin Pathol 2002; 118: 589-98.
22.Isaacson P, Wright D. Malignant lymphoma of mucosal associated lymphoid tissue. A distinct B cell lymphoma. Cancer 1983; 52: 1410-6.
23.Le Gouill S. Mantle cell lymphoma: An overview from diagnosis to future therapies. Rev Med Interne 2010; 31: 615-20.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]