

۱- حنا نه محور، کارشناس علوم آزمایشگاهی و فلوسایتومتریست
۲- دکتر امیر هوشنگ نژاده، دکترای علوم آزمایشگاهی
و عضو انجمن شیمی کلینیکال آمریکا



لنفوم مارژینال زون و تشخیص افتراقی آن از لوسمی سلول مویی و لوسمی لنفوسیتیک مزمن

مشخص ارگان‌های دیگر است. پیشرفت بیماری معمولاً کند است و به ندرت با علائم سیستمیک شدید همراه می‌شود.

۳- Splenic MZL

معمولاً طحال و مغز استخوان را درگیر می‌کند و با اسپلنومگالی مشخص می‌شود و عمدتاً با لنفوسیتوز خون محیطی همراه است. درگیری مغز استخوان نیز شایع است اما درگیری گره‌های لنفاوی نسبتاً کمتر دیده می‌شود. * هر یک از این زیرگروه‌ها ویژگی‌های بالینی، مورفولوژیک و ایمونوفنوتایپی خاص خود را دارند و بر اساس این ویژگی‌ها از سایر بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو افتراق داده می‌شوند.

افتراق زیرگروه‌های MZL از CLL و HCL

۱- MALT Lymphoma: معمولاً در بافت‌های خارج از گره لنفاوی مانند معده، تیروئید، غدد بزاقی و ریه مشاهده می‌شود و به دلیل بافت محور بودن، همپوشانی کمی با لوسمی‌های مزمن یا لنفوم‌های دیگر دارد. درگیری خون محیطی یا مغز استخوان در مراحل اولیه نادر است و به همین دلیل معمولاً نیاز به افتراق از CLL یا HCL وجود ندارد. ویژگی‌های بالینی و مورفولوژیک MALT، به ویژه ارتباط آن با عفونت‌های مزمن مانند H. pylori در معده، تشخیص آن را از سایر لنفوم‌ها ساده می‌کند.

۲- Nodal MZL: عمدتاً در گره‌های لنفاوی ظاهر

مارژینال زون لنفوما (MZL) گروهی ناهمگن از لنفوم‌های غیرهوچکین (NHL) سلول‌های B است که از سلول‌های حافظه B در ناحیه مارژینال فولیکول‌های لنفاوی منشأ می‌گیرد. این لنفوم‌ها به سه زیرگروه اصلی تقسیم می‌شوند: لنفوم مارژینال خارج‌گره‌ای (MALT Lymphoma)، لنفوم مارژینال نودال (Nodal MZL) و لنفوم مارژینال طحالی (Splenic MZL). تشخیص افتراقی مهمترین مسئله بالینی و آزمایشگاهی در تمایز MZL از لوسمی سلول مویی (HCL) و لوسمی لنفوسیتیک مزمن (CLL) است. هر سه اختلال می‌توانند ویژگی‌های بالینی و مورفولوژیک مشابه داشته باشند، اما مطالعه دقیق مورفولوژی، پنل ایمونوفنوتایپی و محل درگیری، امکان تشخیص صحیح را فراهم می‌کند. این مقاله مروری، با جمع‌بندی آخرین داده‌ها، چالش‌های تشخیص افتراقی MZL و استراتژی‌های عملی برای تمایز آن از HCL و CLL را بررسی می‌کند و راهنمایی کاربردی برای پزشکان و متخصصان آزمایشگاهی ارائه می‌دهد.

طبقه‌بندی و زیرگروه‌های MZL

۱- MALT Lymphoma

شایع‌ترین نوع MZL است که عمدتاً در بافت‌های مرتبط با مخاط (معده، تیروئید، ریه، چشم و پوست) بروز پیدا می‌کند. ارتباط قوی با عفونت‌های مزمن و بیماری‌های خودایمنی وجود دارد و در مراحل اولیه با توجه به علت شناسی آن، قابل درمان با آنتی بیوتیک یا درمان ضد التهابی است.

۲- Nodal MZL

این نوع از MZL عمدتاً در گره‌های لنفاوی ایجاد می‌شود و مشخصه آن بزرگ شدن گره‌های لنفاوی بدون درگیری

می‌شود و از نظر بالینی ممکن است با CLL اشتباه گرفته شود، زیرا هر دو می‌توانند با علائمی همچون لنفوسیتوز و بزرگ شدن گره‌های لنفاوی همراه باشند. با این حال، افتراق NMZL از CLL از طریق ترکیبی از ویژگی‌های مورفولوژیک و ایمونوفنوتایپی امکان پذیر است. هر دو بیماری جزء بدخیمی‌های سلول‌های B هستند، این دو بیماری می‌توانند از نظر بالینی و پاتولوژیک تا حدی مشابه باشند اما افتراق دقیق آن‌ها اهمیت زیادی دارد زیرا رفتار بالینی، پیش‌آگهی و انتخاب درمان در هر کدام متفاوت است CLL معمولاً در سنین بالاتر (میانگین حدود ۶۵ تا ۷۰ سال) دیده می‌شود و شایع‌ترین لوسمی مزمن در بزرگسالان است. این بیماری اغلب با لنفوسیتوز پایدار یعنی افزایش تعداد لنفوسیت‌ها در خون محیطی شناخته می‌شود. بیماران ممکن است به دلیل کمبود ایمونوگلوبولین‌ها، مستعد عفونت شوند و گاهی دچار سیتوپنی‌های خودایمنی مثل کم‌خونی همولیتیک یا کاهش پلاکت ناشی از واکنش ایمنی شوند. Nodal MZL بیماری نادرتری است و تنها درصد کمی از لنفوم‌های غیرهوچکین را شامل می‌شود. تظاهر اصلی آن بزرگ شدن غدد لنفاوی است بدون آن‌که در اغلب موارد افزایش لنفوسیت‌ها در خون محیطی وجود داشته باشد. بیماران کمتر دچار علائم سیستمیک مثل تعریق شبانه یا تب طولانی‌مدت می‌شوند. از نظر ویژگی‌های بافت‌شناسی، در CLL لنفوسیت‌ها کوچک، یکنواخت و با کروماتین متراکم دیده می‌شوند. یک مشخصه مهم وجود ساختارهایی به نام Proliferation Center یا همان مراکز تکثیر در بافت لنفاوی است که مناطقی با فعالیت تقسیم سلولی بالاتر هستند. مراکز تکثیر ساختارهایی هستند که در بافت لنفاوی بیماران مبتلا به CLL دیده می‌شوند و از نظر پاتولوژی اهمیت بالایی دارند و به تشخیص کمک زیادی می‌کنند. این مناطق، ناحیه‌هایی در گره لنفاوی هستند که در آن سلول‌های لنفوسیتی B شروع به تقسیم شدن فعال می‌کنند، به عبارتی، اینها مراکز فعال تکثیر سلول B در میان جمعیت غالباً یکنواخت و غیرفعال لنفوسیت‌ها در CLL هستند. در زیر میکروسکوپ، این مناطق به صورت مناطق روشن‌تر یا کمتر متراکم در بافت لنفاوی دیده می‌شوند و بافت اطراف آنها که سلول‌ها در آن کمتر فعال هستند، متراکم و یکنواخت به نظر می‌رسد. وجود این مراکز ویژگی نسبی CLL است و به افتراق آن از NMZL که فاقد این مراکز است کمک می‌کند. اندازه، تعداد و پراکندگی این مراکز می‌تواند با شدت

و فعالیت بیماری هم ارتباط داشته باشد، اگرچه این تنها یک شاخص تقریبی است و برای تصمیمات درمانی به تنهایی کافی نیست. اما در NMZL سلول‌ها کمی بزرگ‌تر و ناهمگون‌ترند. این سلول‌ها اغلب نمایی به اصطلاح Monocytoid (شبیه مونوسیت با سیتوپلاسم بیشتر) دارند و برخلاف CLL، در این بیماری مراکز تکثیر در بافت لنفاوی دیده نمی‌شوند.

ایمونوفنوتیپ یعنی بررسی پروتئین‌های سطحی سلول‌ها با استفاده از تکنیک فلوسایتومتری. این بررسی کلیدی‌ترین ابزار در افتراق CLL از NMZL است.

در CLL سلول‌ها معمولاً نشانگرهای زیر را دارند:

CD5- مثبت: این مارکر معمولاً در سلول‌های T وجود دارد و حضور آن در یک بدخیمی B-cell ویژگی غیرمعمولی است که برای CLL اهمیت دارد.

CD23- مثبت: مارکری که وجود آن در کنار CD5 به افتراق CLL از سایر لنفوم‌ها کمک می‌کند.

CD20-: در این بیماری به صورت ضعیف (dim) بیان می‌شوند.

FMC7- منفی: یک مارکر دیگر B-cell است که در CLL معمولاً بیان نمی‌شود.

در NMZL الگوی متفاوتی دیده می‌شود که شامل موارد زیر است:

CD5 و CD23 منفی هستند.

بیان CD20 به صورت قوی (bright) دیده می‌شود.

در اغلب موارد FMC7 مثبت است.

این تفاوت‌ها باعث می‌شود که پروفایل ایمونوفنوتیپی یک ابزار بسیار مطمئن در افتراق NMZL از CLL باشد.

به طور خلاصه اگر بیمار با لنفوسیتوز خون محیطی، بیان همزمان CD5 و CD23 و حضور Proliferation Center در بافت لنفاوی مراجعه کند، تشخیص به سمت CLL می‌رود، اما اگر بیمار تنها با لنفادنوپاتی، بدون لنفوسیتوز بارز و با پروفایل CD5 منفی، CD23 منفی، CD20 مثبت قوی و FMC7 مثبت مراجعه کند، به احتمال زیاد NMZL است.

۳- Splenic MZL: معمولاً طحال و مغز استخوان را درگیر می‌کند و با اسپلنومگالی مشخص می‌شود. لنفوسیت‌های خون محیطی ممکن است حالت مویی داشته باشند که تشخیص افتراقی با HCL را دشوار می‌سازد. در خون محیطی، لنفوسیت‌های SMZL کوچک

هستند و دارای پروجکشن‌های کوتاه می‌باشند، در حالی که در HCL پروجکشن‌ها بلند، یکنواخت و گسترده بوده و سلول‌ها ظاهر مشخص‌تری دارند. این تفاوت مورفولوژیک در تشخیص افتراقی بین این دو نئوپلاسم لنفاوی اهمیت بالایی دارد. از نظر ایمونوفنوتیپی نیز در هر دو بیماری، CD19 و CD20 مثبت هستند اما HCL به طور قوی CD25 و CD103 را بیان می‌کند، در حالی که در SMZL بیان این مارکرها منفی یا ضعیف است. رنگ آمیزی TRAP در HCL مثبت است ولی در SMZL معمولاً منفی است.

* به طور خلاصه، افتراق زیرگروه‌های MZL براساس ویژگی‌های بالینی، مورفولوژیک، ایمونوفنوتیپی و الگوی درگیری ارگان‌ها انجام می‌شود. MALT معمولاً به راحتی از سایر بیماری‌ها افتراق داده می‌شود، NMZL باید از CLL افتراق داده شود و SMZL معمولاً با HCL اشتباه گرفته می‌شود و افتراق آن دو حائز اهمیت است. تشخیص دقیق این زیرگروه‌ها اهمیت بالینی دارد و پایه برنامه‌ریزی درمانی مناسب و پیش‌آگهی صحیح بیماران را فراهم می‌کند.

اپیدمیولوژی و پاتوژنز

۱- شیوع

MZL - حدود ۵ تا ۱۵ درصد از کل لنفوم‌های سلول B و حدود ۱۰ درصد از کل لوسمی‌های بالغین را شامل می‌شود. MALT Lymphoma شایع‌ترین نوع MZL بوده و حدود ۷۰ درصد موارد این بیماری را شامل می‌شود. SMZL حدود ۲۰ درصد و Nodal MZL حدود ۱۰ درصد باقی‌مانده را تشکیل می‌دهند. در MZL تفاوت قابل توجهی در شیوع بین زنان و مردان مشاهده نمی‌شود و شیوع، عمدتاً به زیرگروه آن بستگی دارد و میانگین سن تشخیص حدود ۵۵-۶۵ سال گزارش شده است.

CLL - شایع‌ترین لوسمی مزمن بزرگسالان است و حدود ۲۵ تا ۳۰ درصد از کل لوسمی‌های بالغین و ۲۰ درصد از کل لنفوم‌های سلول B را تشکیل می‌دهد و در مردان نسبت به زنان ۲ برابر شایع‌تر است. عمدتاً در بزرگسالان میانسال تا مسن دیده می‌شود و میانگین سن تشخیص حدود ۶۵-۷۰ سال گزارش شده است.

HCL - کمتر از ۲ درصد کل لنفوم‌های سلول B و لوسمی‌های بالغین را تشکیل می‌دهد و در مردان نسبت به زنان ۴ برابر شایع‌تر است. میانگین سن تشخیص حدود ۵۵ سال است.

۲- عوامل پاتوژنز موثر در ایجاد MZL

پاتوژنز MZL تحت تأثیر مجموعه‌ای از عوامل عفونی و خودایمنی است که نقش آن‌ها در هر یک از زیرگروه‌ها متفاوت می‌باشد. در MALT Lymphoma، عفونت‌های مزمن از جمله هلیکوباکتر پیلوری در معده و Chlamydomphila psittaci در لنفوم‌های ناحیه چشمی از مهم‌ترین عوامل شناخته شده‌اند. در کنار آن، بیماری‌های خودایمنی مانند سندرم شوگرن و تیروئیدیت هاشیموتو خطر بروز MALT Lymphoma را در غدد بزاقی و تیروئید به طور قابل توجهی افزایش می‌دهند. در Splenic MZL ارتباط نزدیکی با هپاتیت C گزارش شده است؛ این ویروس با ایجاد تحریک مزمن سیستم ایمنی و افزایش بقای لنفوسیت‌های B، زمینه را برای شکل‌گیری بیماری فراهم می‌کند. در مقابل، در Nodal MZL برخلاف سایر زیرگروه‌ها تاکنون عامل عفونی یا خودایمنی مشخصی شناسایی نشده است. در ادامه هر یک از این عوامل ذکر شده و نقش آنها در پاتوژنز MZL به صورت جداگانه بررسی خواهد شد.

◀ هلیکوباکتر پیلوری (Helicobacter pylori)

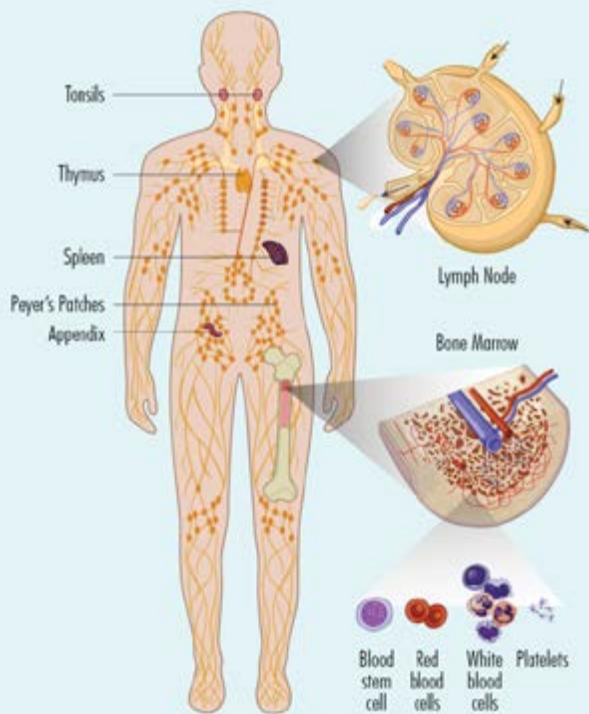
هلیکوباکتر پیلوری یک باکتری گرم منفی است که به طور مزمن در مخاط معده ساکن می‌شود و باعث گاستریت مزمن (التهاب طولانی‌مدت معده) می‌گردد. حضور مزمن این باکتری باعث تحریک مداوم سیستم ایمنی و تجمع لنفوسیت‌های B در مخاط معده می‌شود. در برخی بیماران، این تحریک مزمن به تکثیر کلونال لنفوسیت‌های B منجر می‌شود و نهایتاً به MALT Lymphoma معده تبدیل می‌گردد.

* نکته جالب این است که در مراحل اولیه، حذف این عفونت با آنتی‌بیوتیک‌های ریشه‌کن‌کننده هلیکوباکتر می‌تواند منجر به بهبود کامل لنفوم شود. این یکی از معدود مثال‌های مستقیم «درمان سرطان با آنتی‌بیوتیک» است.

◀ کلایدوفیلا سیئاسی (Chlamydomphila psittaci)

در ناحیه ملتحمه چشم و بافت‌های اطراف آن، نوعی MALT Lymphoma وجود دارد که در برخی مطالعات ارتباط نزدیکی با عفونت مزمن با باکتری Chlamydomphila psittaci نشان داده است.

Lymphatic System



نتیجه گیری

شناخت دقیق تفاوت‌ها و شباهت‌های، MZL و HCL برای تشخیص صحیح و انتخاب درمان مناسب حیاتی است. هیچ یافته منفردی (مورفولوژیک یا ایمونوفنوتیپی) به تنهایی کافی نیست و تشخیص باید بر اساس ترکیب یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی انجام شود. این رویکرد جامع، ضمن بهبود دقت تشخیص، امکان انتخاب درمان بهینه و پیش‌آگهی بهتر برای بیماران را فراهم می‌سازد.

منابع

- 1-Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 5th ed. Lyon: IARC; 2022
- 2-Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2020;31(1):17-29
- 3-Arcaini L, Rossi D, Paulli M. Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management. Blood. 2016;127(17):2072-2081
- 4-Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. N Engl J Med. 2011;364(24):2305-2315
- 5-Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma, marginal zone lymphoma, and other non-follicular indolent B-cell lymphomas. Haematologica. 2015;100(10):1259-1266.
- WHO Classification of Tumours: Haematolymphoid Tumours, 5th ed.6
- Zucca E, et al. Ann Oncol. 2020;31:17-297
- Thieblemont C, et al. Haematologica. 20228
- Piris MA, et al. Blood. 20169
- Tiacci E, Falini B, et al. AJH 2018-2024.10

مشابه مکانیسم هلیکوباکتر، عفونت طولانی مدت موجب تحریک لنفوسیت‌های B می‌شود. در بعضی بیماران، درمان با آنتی‌بیوتیک‌های ضد کلامیدیا باعث بهبود یا جلوگیری از پیشرفت لنفوم گزارش شده است.

◀ ویروس هپاتیت (HCV)

در موارد SMZL، ارتباط روشنی با عفونت ویروس هپاتیت C گزارش شده است. HCV می‌تواند هم به طور مستقیم در لنفوسیت‌های B روند تکثیر را تحریک کند و هم به طور غیرمستقیم با ایجاد التهاب مزمن و فعال‌سازی پاسخ ایمنی، زمینه را برای تکثیر کلونال فراهم کند. در بیماران HCV مثبت، درمان ضدویروسی می‌تواند باعث جلوگیری از پیشرفت لنفوم شود که نشان دهنده نقش مستقیم ویروس در پاتوژنز است.

◀ سندرم شوگرن

این بیماری خودایمنی عمدتاً غدد بزاقی و غدد اشکی را درگیر می‌کند و باعث خشکی دهان و چشم می‌شود. التهاب مزمن ناشی از این بیماری، تجمع لنفوسیت‌های B در بافت غدد بزاقی را به دنبال دارد و در درصدی از بیماران، این وضعیت به MALT Lymphoma غدد بزاقی منجر می‌شود.

◀ تیروئیدیت هاشیموتو

این بیماری خودایمنی در غدد تیروئید دیده می‌شود و با التهاب مزمن و تخریب تدریجی بافت تیروئید و همچنین کم‌کاری غدد تیروئید همراه است. بیماران مبتلا به هاشیموتو در معرض افزایش خطر ابتلا به MALT Lymphoma تیروئید هستند.

در مجموع، پاتوژنز MZL عمدتاً تحت تأثیر دو گروه عامل قرار دارد:

۱- عفونت‌های مزمن که با ایجاد تحریک طولانی مدت سیستم ایمنی و التهاب، زمینه ساز لنفوم می‌شوند. (نمونه بارز: هلیکوباکتر در معده، کلامیدوفیلادر ملتحمه، هپاتیت C در طحال).

۲- بیماری‌های خودایمنی که با ایجاد التهاب و تحریک پایدار سیستم ایمنی، احتمال بروز MALT Lymphoma در بافت‌های هدف را افزایش می‌دهند. (نمونه: شوگرن در غدد بزاقی، هاشیموتو در غدد تیروئید).

*ویژگی مشترک این عوامل، ایجاد تحریک مزمن لنفوسیت‌های B است که در نهایت می‌تواند به تکثیر کلونال و لنفوم ختم شود.