

## لوسمی با سلولهای کناره موئی

« Hairy cell Leukemia »

مجله نظام پزشکی

سال هفتم ، شماره ۳ ، صفحه ۱۵۱ ، ۱۳۵۸

دکتر ابوالقاسم بنی‌هاشمی\*، پروفیسور آلویز راشتاخر - دکتر هاد ویکانوونی - دکتر دیتر لوتز\*\*

مقدمه :

در سال ۱۹۲۳، برای نخستین بار این بیماری توسط Ewald (۱۲) بنام لوسمی رتیکولوآندو تلیوزیس (Leucemic Reticuloend-otheliosis) نامگذاری شد. مدتی بعد یعنی در سال ۱۹۵۸ لوسمی با سلولهای کناره موئی بعنوان یک بیماری مستقل با مشخصات بالینی، سلول شناسی و ایمنونولوژی مشخص توسط Bouroucle گزارش گردید. سپس Li و همکارانش در سال ۱۹۷۰، جزئیات یافته‌های سیتوشیمی و ایمنونولوژی بدست آمده در این بیماری را بررسی کردند (۲۲). شناسایی دقیق بیماری لوسمی با سلولهای کناره موئی سبب شد که پس از آن از استعمال نامهای مثل لوسمیک رتیکولوآندو تلیوزیس، لنفوئید میلیوفیروز، لوسمی مزمن رتیکولولنفوسبتیک، لوسمی مزمن رتیکولوم و غیره صرف نظر شود. در این میان نام اصلی این بیماری بر اساس یافته‌های شکل سلولی آن توسط Schreck و Donnelly (۲۶) تعیین و تثبیت گردید. در سالهای اخیر بعلاوه آشنایی با مشخصات بالینی و مرفولوژی و نیز مطالعات ایمنونولوژی و سیتوشیمی، تعداد گزارش‌ها درباره این بیماری فزونی یافته و رویه‌مرفته شیوع آن بر اساس گزارش‌های اروپائی و امریکائی در حدود ۲ درصد کلیه لوسمی‌های موجود تخمین زده میشود (۲۵ و ۲۶).

برای مطالعه بیشتر این بیماری از نظر تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی و طرق تشخیص با تأکید بر یافته‌های مشخص سلول-شناسی، سیتوشیمی و ایمنی‌شناسی و نیز بررسی در خصوص تشخیص افتراقی آنها، ۶ مورد از لوسمی با سلولهای کناره موئی در این مقاله گزارش میشود.

### بیماران و روش مطالعه :

۶ مورد از بیماران مبتلا به لوسمی با سلولهای کناره موئی در انستیتو لودویگ بولزمن شهر وین مورد مطالعه قرار گرفتند. لوازم و روشهای مورد استفاده در این تحقیق عبارتند از: آزمایش خون و فرمول شمارش، آزمایش مغز استخوان برای سلول شناسی و سیتوشیمی با استفاده از روشهای Giemsa, Maygrunwald، پراکسیداز، پاس (PAS)، فسفاتاز اسیدی (۵ و ۶) و فسفاتاز اسیدی باتارترات (۳۰ و ۵)، سیتوشیمی (۵) و تعیین استرازه‌ها (۲۹ و ۵) است. علاوه بر این آزمایش بافت شناسی درباره‌ای از بیماران بعمل آمده است.

کلیه بیماران از جنس مذکر و بالاتر از چهل سال بوده‌اند. شکایات عمده بیماران معمولاً غیر اختصاصی و شامل تب، ضعف و سستی، بی‌اشتهائی و کم شدن وزن و درد شکم بوده است. در سه مورد خونریزی و در دو مورد ضایعات پوستی دیده شد، که

\* بیمارستان دکتر علی شریعتی - دانشکده پزشکی، دانشگاه تهران. در حال حاضر انستیتو لودویگ بولزمن - مرکز تحقیقاتی بیماریهای خون و لوسمی وین - اتریش.

\*\* انستیتو لودویگ بولزمن وین - اتریش.

جدول شماره ۱- یافته های بالینی

نام بیمار	زمان تشخیص	جنس/سن	بزرگی طحال	بزرگی کبد	بزرگی غدد لنفاوی	مدت بیماری/ ماه
۱- ب/ه	۲۲ سال قبل	مذکر ۵۰ ساله	+	-	-	۳۴
۲- ب/و	۲ سال قبل	مذکر ۳۵ ساله	+	+	+	۱۲
۳- گ/الف	۲ سال قبل	مذکر ۵۶ ساله	+	-	+	۱۶
۴- ف/ج	۴ سال قبل	مذکر ۵۶ ساله	+	+	-	۱۹
۵- ر/الف	۵ سال قبل	مذکر ۵۱ ساله	+	-	-	۶
۶- م/و	۴ سال قبل	مذکر ۴۹ ساله	+	-	-	۴۰

۱۰/۸ (۱۰۰ گرم درصد)، تعداد پلاکتها بین ۳۵۰۰۰ تا ۱۳۰۰۰۰ درهیلیمتر مکعب در نوسان بود. فقط در یک مورد لوکوسیتوز تا ۵۲۰۰۰ در میلیمتر مکعب مشاهده شد. در ۵ مورد بقیه تعداد گلبولهای سفید بین ۲۴۰۰۰ تا ۱۲۰۰۰ در میلیمتر مکعب بدست آمد. در بررسی خون محیطی که تغییرات آن در واقع اولین علائم وجود بیماری لوسمی باسلولهای کناره موئی است. یک نوتروپنی مشخص دیده شد (جدول شماره ۲).

آزمایش سلول شناسی :

در خون محیطی اکثراً وجود سلولهای تک هسته ای غیر طبیعی و یالنفوسیت های غیر عادی جلب توجه نموده و تشخیص افتراقی این سلولها با بررسی دقیق از طریق سلول شناسی روشن میگردد که تعداد متغیری از سلولهای تک هسته ای مزبور سلولهای کناره موئی هستند که بویژه در میکروسکوپ بازمینه نوری غیر یکنواخت (Phase Contrast Microscope) بخوبی تشخیص داده میشوند (شکل شماره ۲۰۱). میزان سلولهای کناره موئی در بیماران ما

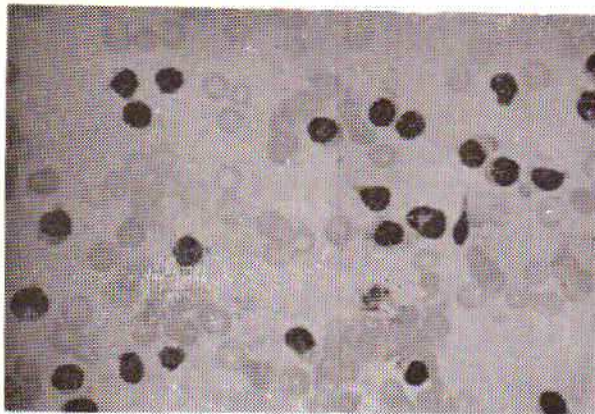
در منابع موجود کمتر گزارش شده است (۱۹۹۳ و ۲۴). عرق شبانه در دو بیمار وجود داشت. از نظر تظاهرات بالینی بزرگی طحال، که در واقع ابتلای آن در گزارش های منتشر شده بین ۹۰ تا ۹۵ درصد بچشم میخورد (۲۴ و ۲۵) و در هر ۶ مورد از بیماران مورد مطالعه دیده شد. بزرگی کبد در بیماران شماره ۲ و ۴ و بزرگی غدد لنفاوی در بیماران شماره ۲ و ۳ مشاهده گردید (جدول شماره ۱). بنظر میرسد که میزان سرایت بیماری به غدد لنفاوی، بخصوص در نواحی پشت صفاقی بیش از این بوده و قطعاً بوسیله لنفوگرافی موارد بیشتری قابل تشخیص است (۲۵ و ۵).

نتایج :

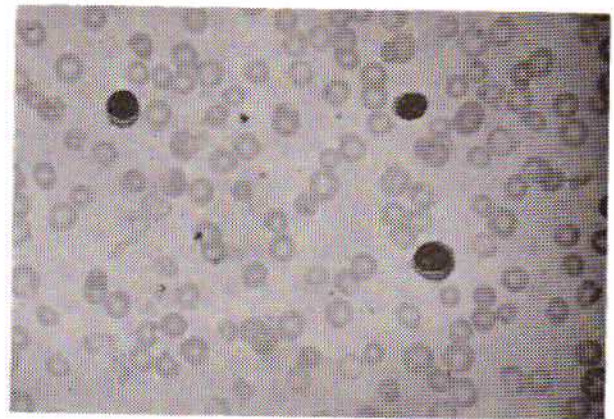
از نظر تغییرات خون شناسی تصویر اصلی و ثابت بیماری ظهور یک کاهش در همه رده سلولهای خونی محیطی (پانسیتوپنی) است (جدول شماره ۲). در هر شش مورد یک کمخونی نورموسیتیک و نورمو کرومیک واضح دیده شد (هموگلوبین بین ۵/۹ تا

جدول شماره ۲- یافته های خون شناسی به هنگام تشخیص

نام بیمار	هموگلوبین (گرم درصد)	رتیکو اوسیت (%)	پلاکت میایمتر مکعب	گلبولهای سفید میلیمتر مکعب	نوتروفیل (%)	مونوسیت (%)	سلولهای تک هسته ای (%)	سلول کناره موئی (%)
۱- ب/ه	۱۰/۸	۰/۱	۸۴۰۰۰	۳۱۶۰۰	۵	۱	۸۵	۵
۲- ب/و	۹/۹	۱/۶	۵۲۰۰۰	۴۴۰۰	۳	۳	۸۳	۱۱
۳- گ/الف	۷/۴	۰/۳	۷۵۰۰۰	۵۲۰۰۰	۳	۱	۸۸	۶
۴- ف/ج	۵/۹	۱/۷	۳۵۰۰۰	۷۴۰۰	۱	۱	۵۰	۴۴
۵- ر/الف	۹/۳	۱/۰	۱۳۰۰۰۰	۲۴۰۰	۴	۲	۶۶	۲۵
۶- م/و	۶/۰	۰/۹	۱۰۰۰۰	۱۲۰۰۰	۱۵	۲	۷۷	۶



شکل شماره ۳- منظره میکروسکوپیک مغز استخوان بیمار شماره ۴ با سلولهای مشخص تک هسته‌ای با تضام تعدادی از سلولهای کناره موئی (حاریقه رنگ آمیزی : پاپانیاویم)



شکل شماره ۱- منظره سلولهای کناره موئی در خون محیطی بیمار شماره یک (حاریقه رنگ آمیزی : پاپانیاویم) هسته با تراکم کروماتین زیاد، گرد و یسا بیضی شکل و سیتوپلاسم نامیزان بازواند موئی شکل که از سیتوپلاسم بطرف خارج متمایل هستند

میزان ایمونوگلوبولین‌ها از نظر کمی متغیر و بخصوص گاماگلوبولین در بعضی از آن‌ها افزایش نشان میداد. وجود یک گاما پاتی مونوکلونال و یا ظهور یک نقص ایمنی در هیچک از این بیماران مشاهده نگردید. یافته‌های ما با سایر گزارش‌های منتشر شده مطابقت دارد (۷ و ۱۰ و ۱۱ و ۱۵)، بجز در یک گزارش که ظاهراً یک مورد گاما پاتی مونوکلونال دیده شده است (۱۱).

**سلولهای کناره موئی و سیتوشیمی آن :**

گذشته از مشخصات بارز سلولهای کناره موئی از نظر مورفولوژی تعیین میزان فعالیت فسفاتاز اسیدی در سیتوپلاسم این سلولها جالب توجه و از نظر تشخیص افتراقی حائز اهمیت است (۲۳ و ۲۵). در حالیکه فعالیت این آنزیم در سلولهای کناره موئی در حدود ۷۰٪ میباشد، ولی در سلولهای دیگر از قبیل ریتیکولوم، پلاسموسیت و گرانولوسیت نیز مشاهده میشود.

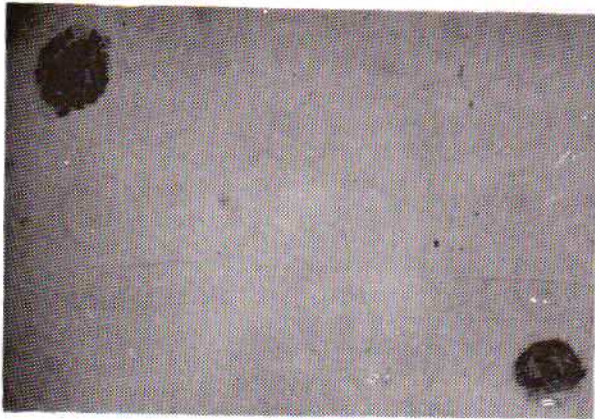
که از سلولهای تک هسته‌ای متمایز بودند بین ۵ تا ۴۴ درصد در نوسان بود (جدول شماره ۲).

آزمایش مغز استخوان در بیشتر موارد تشخیص را روشن میکند. اگرچه اکثراً بعلت خشکی و وجود تارهای از منشاء ریتیکولوم ماده کافی بوسیله کشیدن مغز استخوان بدست نمیآید، ولی در نمونه برداری (بیوپسی) مغز استخوان میزان سلولهای کناره موئی بین ۵۰ تا ۹۰٪ حدس زده میشود (۱، ۲۵). در آزمایش سلول شناسی مغز استخوان مربوط به بیماران ما حدود سلولهای کناره موئی بین ۳۵ تا ۹۰٪ تعیین گردید.

آزمایشات پاراکلینیک در مورد عملکرد (فونکسیون) کبد همگی در حدود طبیعی بودند. فقط فسفاتاز قلیائی در بیمار شماره ۲ بطور ملایم و در بیمار شماره ۳ شدیداً افزایش یافته بود (جدول شماره ۳).

**جدول شماره ۳- یافته‌های آزمایشگاهی در مورد عملکرد (فونکسیون) کبد و پروتئین‌ها**

نام بیمار	فونکسیون کبد (یافته‌های آزمایشگاهی)	پروتئین‌ها / گرم درصد			ایمونوگلوبولین‌ها / میلی گرم		
		آلبومین (%)	گلوبولین (%)	گاماگلوبولین (%)	IgM	IgA	IgG
۱- ب/ه	طبیعی	۵۱/۱	۴۸/۹	۲۴/۶	۱۶۳/۳	۵۱۶/۵	۲۴۸۸/۰
۲- ب/و	افزایش ملایم فسفاتاز قلیائی	۵۰/۲	۴۹/۸	۲۲/۰	۱۰۷/۵	۲۳۳/۷	۱۵۲۵/۷
۳- گ/الف	افزایش شدید فسفاتاز قلیائی	۶۳/۷	۳۶/۳	۱۲/۱	۲۴۱/۱	۳۳۴/۵	۱۰۹۳/۳
۴- ف/ج	طبیعی	۵۳/۹	۴۶/۱	۲۴/۸	۲۰۱/۹	۲۳۴/۵	۲۰۹۰/۸
۵- ر/الف	طبیعی	۵۸/۰	۴۲/۰	۱۸/۱	۱۱۴/۳	۲۹۸/۱	۱۷۳۱/۰
۶- ر/و	طبیعی	۵۲/۵	۴۷/۵	۲۳/۱	۷۷۱/۰	۵۷/۲۰	۱۲۴۴/۰



شکل شماره ۳. منظره سلولهای کناره موئی با فعالیت شدید فسفاتاز اسیدی در مقابل تارنرات

#### خواص ایمنی‌شناسی سلولهای کناره موئی:

در اینجا جالبترین و مهمترین سؤال اینست که منشأ سلولهای کناره موئی از کجاست و از کدام سیستم سلولی بنیانی بدن سرچشمه میگیرد؟ مطالعات متعدد در این باره نشان داده است (۳ و ۶ و ۱۷) که سلولهای کناره موئی با احتمال قوی دارای يك منشأ لنفوسیت بوده و از نظر خواص ایمونولوژیک شباهت زیادی به لنفوسیتها دارند (۶ و ۷ و ۲۷). نتایج مطالعات ایمونولوژیک در جدول شماره ۵ منعکس است. در آزمایشهای مزبور از نظر یافته‌های بدست آمده مقایسه‌ای بین سلولهای کناره موئی از یکطرف و B لنفوسیتها، T لنفوسیتها و مونوسیتها بعمل آمد. با توجه به یافته‌ها

بنابراین وجه تمایز دقیق سلولهای کناره موئی از سلولهای مزبور تنها باروش اندازه‌گیری فعالیت فسفاتاز اسیدی امکان پذیر نیست. گروه تحقیقی Yam، Lam و Li (۲۲) در این باره مطالعاتی انجام داده و باین نتیجه رسیدند که اگر به يك محیط سلولی مختلط تارنرات اضافه کنند، فعالیت آنزیمی فسفاتاز اسیدی در کلیه سلولهای نامبرده متوقف میشود بجز در سلولهای کناره موئی. با روشهای الکتروفوریتیک و فونومتریک مشخص گردید که قسمت اعظم فسفاتاز اسیدی مستقر در سلولهای کناره موئی که در مقابل تارنرات مقاوم است، از نوع آنزیمی بنام ایزوآنزیم ۵ (Isozym 5) میباشد. میزان نسبی و کمی این ایزوآنزیم به تناسب تعداد سلولهای کناره موئی تعیین میگردد (۳۰).

فعالیت آنزیمی فسفاتاز اسیدی در بیماران مورد مطالعه این گروه (جدول شماره ۴) در مقابل تارنرات بمقدار خیلی کم یا اصلاً متوقف نشد، بعبارت دیگر آزمایش فعالیت فسفاتاز اسیدی (ایزوآنزیم ۵) سلولهای کناره موئی در این بیماران مثبت بود (شکل شماره ۳). در مورد سایر آنزیمها باید خاطر نشان ساخت که فعالیت بتا گلو کورونیداز و پراکسیداز در بیماران مامنفی بود، که منطبق با سایر گزارشهای میباشد. (۵ و ۲۴). در حالیکه فعالیت آلفا نفتیل استات استراز و پاس (پریویک اسیدشیف) با دیگر گزارشهای (۵ و ۲۴ و ۲۵) بصورت ملایم و یسا شدید و منتشر مثبت بود (جدول شماره ۴).

#### جدول شماره ۴- مشخصات یافته‌های سیتوشیمی در سلولهای کناره موئی

نام بیمار	مواد مورد آزمایش	فسفاتاز اسیدی با تارنرات	بتا - گلو کورونیداز	آلفا - نفتیل استات استراز	پاس (PAS)	پراکسیداز
۱- ب/ه	خون محیطی، مغز استخوان طحال	+	-	(+)	-	-
۲- ب/و	خون محیطی، مغز استخوان ، طحال	+	-	+	(+)	-
۳- گ/الف	خون محیطی، مغز استخوان ، طحال	+	-	+	+	-
۴- ف/ج	خون محیطی، مغز استخوان ، طحال	+	-	+	+	-
۵- ر/الف	خون محیطی، مغز استخوان	+	-	+	+	-
۶- م/ف	خون محیطی، مغز استخوان	+	-	+	+	-

جدول شماره ۵- خواص ایمنی‌شناسی سلولهای کناره‌موئی درمقایسه با سایر سلولها

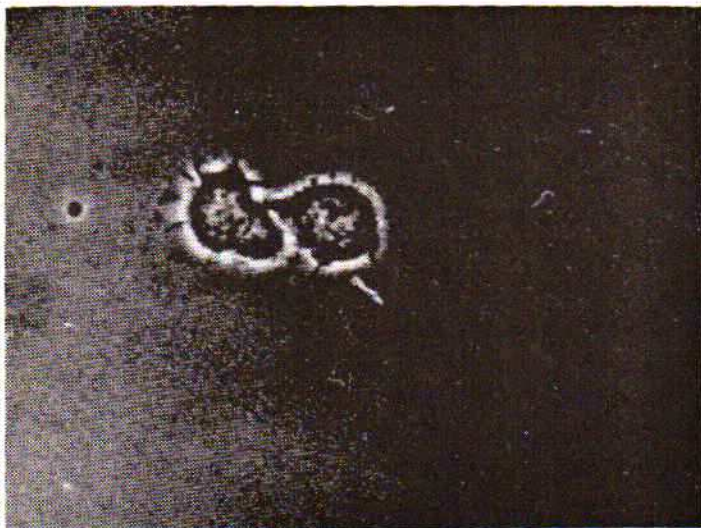
عوامل نشان‌دارکننده	سلول کناره‌موئی	B-لنفوسیت	T-لنفوسیت	مونوسیت
SRBC روزت	-	-	+	-
ایمونوگلوبولین سطح سلولی	+	+	-	-
EAC روزت (C3)	-	(+)	-	(+)
گیرنده FC (EA)	+	(+)	(+)	(+)
فاگوسیتوز	(+)	(+)	-	+

این بیماری بهتر از لوسمی حاد لنفو بلاستیک بوده ولی در هر حال بدتر از لوسمی مزمن لنفوسیتیک می‌باشد. در مورد بیماران زن وقتی بزرگی طحال خیلی شدید نباشد سیر بیماری خفیف‌تر از مواردی است که با ترومبوسیتوپنی شدید و بزرگی طحال همراه است. نقش نوتروپنی هنوز بدرستی روشن نیست، بنظر می‌رسد که در بعضی از موارد موجب کوتا‌هتر شدن عمر بیماران می‌شود و لذا باید به عنوان یک علامت نامناسب این بیماری تلقی گردد (۱۴). از نظر درمان باید باین نکته توجه داشت که اصولاً هنوز نمیتوان از یک روش درمانی قاطع نام برد. امکانات موجود و معمول درمانی عبارتند از: شیمی درمانی، رادیوتراپی و برداشتن طحال که در واقع هیچک از این روشها از نظر آماری تأثیر سجدلی در سیر بیماری نمی‌گذارند. شیمی درمانی نه تنها مؤثر نیست، بلکه در خیلی از موارد موجب وخیم شدن وضع بیمار و بروز ضایعات دیگری نیز می‌شود، بویژه در مواردی که پانسیتوپنی وجود دارد. گزارش‌های محدودی (۲۴) درباره اثر استروئیدها و رادیوتراپی طحال در دست است، ولی رویه‌مرفته انتظار اثرات مثبت درمانی را نداشته‌اند.

میتوان چنین نتیجه گرفت که از نظر وجود ایمونوگلوبولین سطح سلولی و نام‌گیرنده (Fc.Receptor) و تا اندازه‌ای از نظر عدم عمل فاگوسیتوز، خواص سلولهای کناره موئی شبیه به B لنفوسیت‌ها و تا حدودی هم نزدیک به مونوسیت‌ها است. در حالیکه خاصیت تشکیل روزت در مقابل SRBC در T لنفوسیت مثبت می‌باشد، ولی در سلولهای کناره‌موئی و B لنفوسیت‌ها منفی است. علاوه بر این عدم وجود ایمونوگلوبولین سطح سلولی در T لنفوسیت‌ها و وجود آن در سلولهای کناره‌موئی و لنفوسیت‌ها حاکی از خویشاوندی این دو نوع سلول نامبرده است (جدول شماره ۵).  
مطلب جالب توجه دیگر اینکه آیا سلولهای کناره موئی قادرند عمل فاگوسیتوز را انجام دهند یا خیر؟ در این مورد نظرات متفاوت عنوان شده است. در حالیکه عده‌ای از محققان (۶ و ۱۶ و ۲۵) توانسته‌اند بوسیله میکروسکپ معمولی پدیده فاگوسیتوز را در سلولهای کناره موئی ثابت کنند، دیگران (۲۴ و ۹) مدعی شده‌اند که توسط میکروسکپ الکترونیک میتوان عمل فاگوسیت شدن استافیلوکوکهارا بوسیله سلولهای کناره موئی مشاهده نمود. همچنین دیده شده که سلولهای کناره موئی بدون درست کردن ماکروفاژ بمدت ۲ تا ۳ هفته در کشت زنده مانده‌اند. با وجود این همانطوریکه نتایج حاصل از آزمایش‌های ایمنی‌شناسی در ۶ مورد از بیماران ما نشان میدهد (جدول شماره ۶)، خصوصیات ایمنی‌شناسی لنفوسیت‌های مورد مطالعه همگی از مشخصات نشانهای سلولی B برخوردار بوده بی‌آنکه در هیچک از آنها عمل فاگوسیتوز را بتوان مشاهده کرد.

#### سیر بالینی، تشخیص افتراقی و درمان:

لوسمی باسلولهای کناره موئی نسبت به سایر بیماریهای بدخیم سیستم خون‌ساز بدن دارای پیش‌آگاهی نسبتاً بهتری می‌باشد. با اینکه سیر بیماری اکثراً خیلی متغیر است، ولی رویه‌مرفته این بیماری بعنوان یک عارضه مزمن تلقی می‌شود. بر اساس یک مطالعه (۲۰) در ۲۵ مورد، بیماران این گروه بین ۳ تا ۵ سال (متوسط ۳٫۶ سال) عمر کرده‌اند. در بررسی دیگر (۱۳) حد متوسط عمر ۵۵ بیمار مبتلا به لوسمی باسلولهای کناره موئی ۲ سال بوده است. همچنین عمر متوسط ۱۳ بیمار دیگر به ۴۵ ماه رسیده است (۲۴). بدین ترتیب چنین بنظر می‌رسد که پیش‌آگاهی



شکل شماره ۴- منظره دو عدد سلول کناره‌موئی در میکروسکپ بازبینی نوری غیر یکنواخت بازو اند موئی شکل سینتوپلاسم در حالات مخصوص حرکت جانبی مربوط به بیمار شماره ۳

جدول شماره ۶- خصوصیات ایننی شناسی سلولهای کناره موئی  
در ۶ مورد و نشانهای سلولی مربوط به آنها

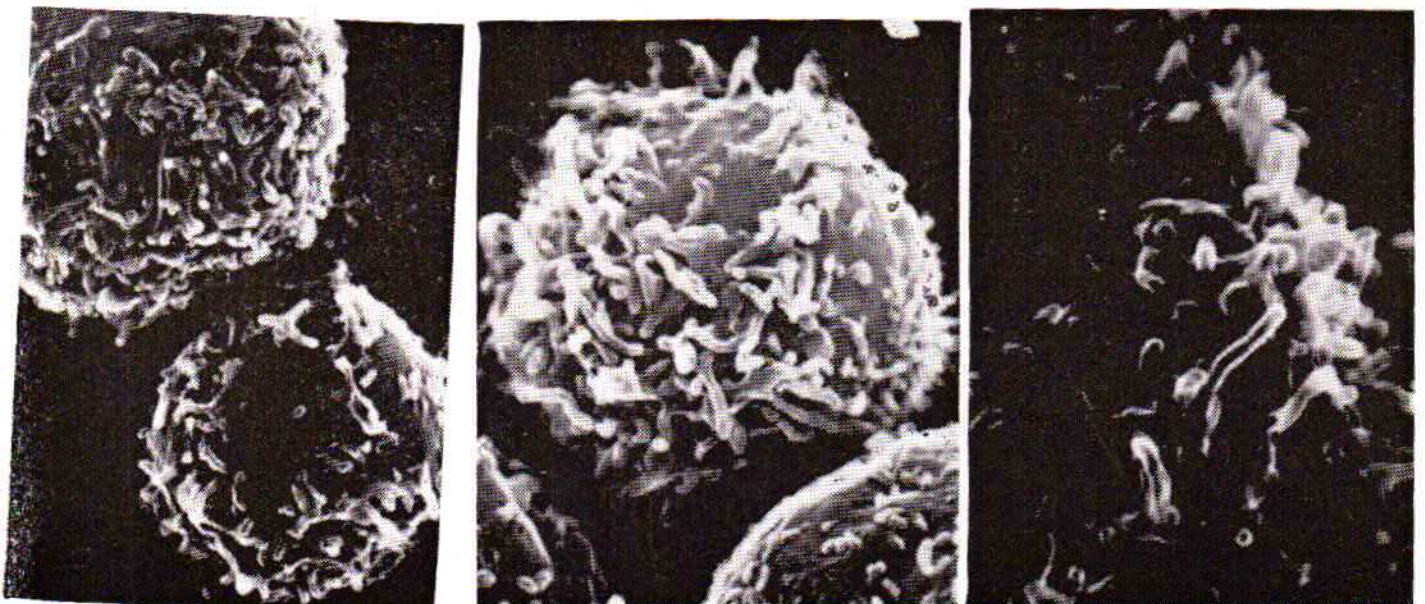
بیمار	SRBC	ایموانوگلوبولین سطح سلولی	روزت EAC (C3)	فیرنده FC	فاوسیتوز
۱-ب/۵	-	+	-	+	-
۲-ب/و	-	+	-	+	-
۳-ک/الف	-	+	-	+	-
۴-ف/ج	-	+	-	+	-
۵-ر/الف	-	+	-	+	-
۶-م/ف	-	+	-	+	-

اخیراً موضوع برداشتن طحال بعنوان يك روش درمانی نسبتاً مؤثر قابل بحث است (۱۸ و ۳۱). بی شك عوارض ناشی از بزرگی و پرکاری طحال میتواند با برداشتن آن موقتاً بهتر و یا حتی بکلی از بین برود.

علاوه بر این بنظر میرسد که با برداشتن طحال عمر بیماران نیز مدتی طولانی تر شود. ولی با وجود همه اینها هنوز نمیتوان برداشتن طحال را بعنوان يك درمان اختصاصی عنوان کرد. براساس يك گزارش (۲۴)، ۷ تن از ۱۳ بیمار يك گروه که تحت عمل جراحی طحال قرار گرفتند، ۳ مورد آنها بین ۱۴ر۵ تا ۱۸ ماه و يك بیمار پس از ۴/۵ سال و سه تن دیگر بترتیب ۱۴/۵، ۲۴ و ۵۵ ماه پس از عمل جراحی هنوز در قید حیات بودند. اولین نشانه پاسخ مثبت به برداشتن طحال بهبود و یادجو علائم پانسیتوپنی

است که در این صورت بیمار مورد نظر دارای پیش آگاهی بهتری خواهد بود. در گزارش دیگر (۱۸) چنین نظر داده شده است که عمل جراحی طحال، وقتی موفقیت آمیز خواهد بود که بیماران مورد نظر دچار کمخونی و ترومبوسیتوپنی شدید نباشند. در هر حال قبل از برداشتن طحال باید باین نکته توجه داشت که علت پانسیتوپنی چیست؟ آیا پرکاری طحال نقشی بازی میکند و یا اینکه نارسائی مغز استخوان مطرح است؟

و اما در مورد نتایج درمانی بدست آمده در بیماران ما باید خاطر نشان ساخت که بغیر از درمان علامتی و استعمال استروئیدها در بعضی از بیماران (۱ و ۳ و ۶)، اقدام اصلی در سان برداشتن طحال بوده است. دو مورد از شش بیمار (۲ و ۶) پس از عمل جراحی طحال بترتیب ۱۲ و ۴۰ ماه عمر کرده و هنوز در قید حیات



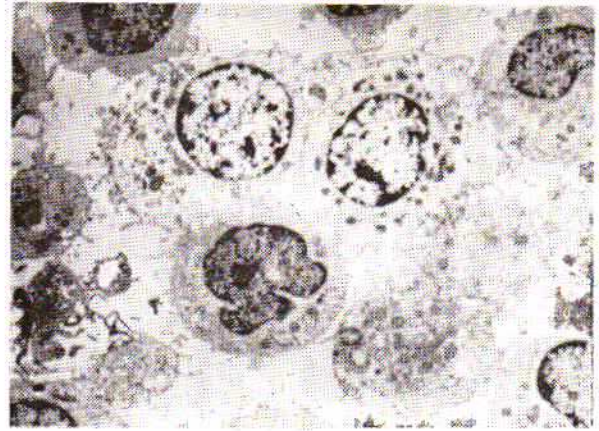
شکل شماره ۵- منظره سلولهای کناره موئی مغز استخوان متعلق به بیمار شماره ۴ در میکروسکپ الکترونیکی با ابعاد محفل و زوائد مولی شکل (از چپ بر راست).

و طحال به تشخیص بیماری کمک میکند. تصویر بالینی و در ابتدا بررسی خون محیطی و شناسایی سلولهای کناره موئی راهنمای تشخیص بیماری است. شناخت این بیماری از نظر پزشکان بالینی مهم است، زیرا در صورت تشخیص اشتباه و احیاناً اجرای شیمی درمانی میتواند منشأ خسارات عمده‌ای برای بیمار باشد (۱۸ و ۷). علت بیماری مانند سایر بیماری‌های بدخیم سیستم خون ساز بدن هنوز روشن نیست. ظهور بیماری بیشتر در مردان و در سنین بالاتر از ۴۰ سالگی است. تاریخچه بیماری نامعلوم و علائم آن متغیر بوده و اکثراً از طرف بیماران شکایاتی از قبیل تب، ضعف و بی‌اشتهایی و کم شدن وزن و در پاره‌ای موارد خونریزیهای غیر طبیعی و عوارض پوستی ابراز میگردد. از نظر معاینات بالینی تقریباً در ۹۰٪ بیماران بزرگی طحال دیده میشود (۴ و ۲۵). بزرگی کبد و غدد لنفاوی چندان شایع نیست. از نظر آزمایشگاهی وجود پسان‌سیتوپنی یک پدیده مشخص و مهم است. در حالیکه لوکوسیتوز تنها در یک تن از بیماران ملاحظه شد، بر اساس گزارش‌های بروز آن بانضمام نوتروپنی در ۱۶٪ از موارد تخمین زده میشود (۱۸). جستجو و یافتن سلولهای کناره موئی همراه با لوکوپنی قاعداً مشکلتر از مواردی است که بیمار دچار لوکوسیتوز است. در این صورت ممکن است این بیماری با عارضه آنمی آپلاستیک اشتباه شود، ولی وجود بزرگی طحال و نتیجه آزمایش نمونه برداری (بیوپسی) مغز استخوان تقریباً همیشه این اشتباه را برطرف میکند. ترومبوسیتوپنی یکی دیگر از تغییرات خونشناسی است که این خود موجب خونریزیهای غیر طبیعی میشود. بروز یک نقص کیفی در پلاکت‌ها نیز در بعضی از بیماران گزارش شده است (۲۱).

در خون محیطی همیشه افزایش سلولهای تک هسته‌ای و سلولهای لنفوئید جلب توجه میکند که البته با دقت و بررسی بیشتری همواره تعدادی از آنها شامل سلولهای کناره موئی میشود.

در مواردی که مغز استخوان خالی است و طحال بیمار بزرگی مییابد ممکن است وجود بیماری میلیوفیروز با متاپلازی میلیوفیروز مطرح باشد، ولی وجود لوکوپنی و شناسایی سلولهای کناره موئی از طریق آزمایش‌های سلول‌شناسی در خون محیطی تشخیص لوسمی باسلولهای کناره موئی را مسجل میسازد. میزان ایمونو-گلوبولین‌ها در حدود طبیعی است. در بعضی از موارد افزایش گاما گلوبولین مشاهده میشود ولی بجز در یک یا دو مورد، پاراپروتئین و گاما پاتی مونو کلونال دیده نشده است.

بر اساس تحقیقات انجام شده (۶ و ۱۶ و ۲۵) بوسیله روشهای اولترا میکروسکوپی، در اکثر موارد فرق بین رتیلولوم و سلولهای آندوتلیال و سلولهای کناره موئی، بعلافتقدان لیزوزوم و عمل



شکل شماره ۶- منظره سلولهای کناره موئی مغز استخوان ناهسته‌های گرد و بعضی شکل و فرورفتگی‌های هسته‌ای در میکروسکپ الکترونیک مربوط به بیمار شماره ۴- تعدادی متوکندری و زوائد مخصوص موئی شکل و کرمانین نوکلئر محیطی دیده میشود.

هستند. دو بیمار دیگر (۴ و ۱) پس از برداشتن طحال بترتیب ۳۴ و ۱۹ ماه عمر کردند ولی پس از این مدت درگذشتند. در دو بیمار باقیمانده عمل برداشتن طحال انجام نشد و هر یک بترتیب فقط ۱۶ و ۶ ماه پس از تشخیص بیماری زنده ماندند.

بنابراین رویهمرفته میتوان نتایج حاصل از برداشتن طحال در بیماران ما را که عملاً طول عمر بیشتری داشته‌اند با گزارش‌های موجود در این باره قابل تطبیق دانست.

از نظر تشخیص افتراقی تذکر این نکته لازم است که بعلافتغییر بودن تظاهرات بالینی در لوسمی باسلولهای کناره موئی از یکطرف و شباهت سلولهای کناره موئی با لنفوبلاست، پرولنفوسیت، لنفوسیت و گاهی پلاسما سیت‌ها از طرف دیگر تشخیص قطعی این بیماری مواجه با اشکال میشود. از نظر تشخیص افتراقی بیماریهای متعددی مطرح هستند که در اینجا باید از آنمی آپلاستیک، سندرم استومیلیو اسکروز، لوسمی‌های آلوسمیک، لوسمی لنفوبلاستیک حاد، لنفوسارکوم لوسمیک، لوسمی پرولنفوسیتیک، لوسمی مزمن لنفوسیتیک، مونو نوکلئوز عفونی - بیماری میلیوم، ماکرو گلوبولین‌امی و لوسمی مونوسیتیک نام برد. ولی قدر مسلم اینست که در خیلی از موارد بالا با توجه به مشخصات بالینی و یافته‌های مرفولوژی، سلول‌شناسی، سیتوشیمی و ایمنی‌شناسی تشخیص لوسمی باسلولهای کناره موئی از سایر موارد ساده و امکان پذیر است.

#### بحث:

لوسمی باسلولهای کناره موئی یک بیماری مشخص و شناخته شده بالینی است که با ویژگیهای معین مرفولوژی، سیتوشیمی، سلول‌شناسی و ایمنی‌شناسی در اکثر موارد بسادگی قابل تشخیص است. در بیماران با سایر بالینی غیر عادی آزمایش بافت‌شناسی از مغز استخوان

در نتیجه اطلاق این بیماری بعنوان لوسمیک رتیکولو آندوتایال و یارتیکولوزیس صحیح نبوده و نباید بدین سان نامگذاری شود.

#### خلاصه:

در این مقاله علائم بالینی و آزمایشگاهی و ضوابط تشخیص بیماری لوسمی باسلولهای کناره موئی بر اساس بررسی ۶ بیمار مورد مطالعه بحث شده است.

لوسمی کناره موئی یک بیماری نسبتاً نادری است که سیر بالینی آن بصورت مزمن و پیش آگاهی آن بدخیم میباشد. اکثراً در مردان در سنین متوسط و غالباً پس از چهل سالگی بروز میکنند. از علائم مشخص بیماری وجود سلولهای لنفوئید و ضایعات موئی شکل مستقر در لبه خارجی سیتوپلاسم این سلولها را میتوان نام برد. سلولهای کناره موئی در خون محیطی، مغز استخوان و دیگر اعضای مبتلا دیده میشوند. فعالیت فسفاتاز اسیدی مقاوم در برابر تارتترات مثبت میباشد. این سلولها اکثراً موجب ارتشاح مغز استخوان و طحال شده و در نتیجه بزرگی طحال و علائم کمخونی، گرانو-لوسیتوینی مشاهده میگردد.

از نظر تشخیص افتراقی باید وجود لوسمی های لنفوسیتیک، لنفومهای بدخیم و پاراپروتئینها را در نظر گرفت. ندرتاً کمخونی آپلاستیک، سندرم میلیواسکلروز و عفونت های لنفو تروپ و ویروسی نیز از نظر تشخیص افتراقی قابل توجه میباشند. از نظر ایمنی شناسی سلولهای کناره موئی از نوع B لنفوسیتها هستند.

فاگوسیتوز در این سلولها نشان داده شده است. از نظر سیتوشیمی در سلولهای کناره موئی فعالیت فسفا از اسیدی مقاوم در برابر تارتترات بعلت وجود یک ایزوآنزیم ۵ مثبت است، در حالیکه فعالیت فسفاتاز قلیائی منفی است. وجود ایمونو گلوبولین های بظاهر پولی کلونال در سطح غشاء سلولی در سلولهای کناره موئی یکی دیگر از ضوابط و مشخصات ایمونولوژی خاص این سلولهاست.

سلولهای کناره موئی فاقد گیرنده مکمل C3 جهت انجام عمل فاگوسیتوز ایمنی بوده و تغییرات ما کروفاژ بطور *in Vitro* که در هستیومونوسیتها معمول است، نشان نمیدهند. بهمین دلیل سیستم های رتیکولو آندوتلیال و هستیومونوسیترا نمیتوان بعنوان منشاء سلولهای کناره موئی بحساب آورد (۲۸).

از طرفی خواص سلولی و ضوابط مرفولوژی یاد شده در سلولهای کناره موئی دال بر وجود این حقیقت است که با احتمال قوی منشاء این سلولها لنفوسیتها هستند. ولی T لنفوسیتها را با خاصیت تشکیل روزت در برابر SRBC نمیتوان بعنوان منشاء اصلی سلولهای کناره موئی دانست، در حالیکه وجود ایمونو گلوبولین سطح سلولی و تشکیل روزت EA با گیرنده FC قرابت نزدیکی سلولهای کناره موئی را بد B لنفوسیتها ثابت میکند. بنا بر این لوسمی باسلولهای کناره موئی را میبایست در گروه بیماریهای بدخیم B لنفوسیتها مانند لوسمی مزمن لنفوسیتیک، میلیوم، ما کرو و گلوبولین و سایر لنفومهای بدخیم گروه ای بحساب آورد (۲۵ و ۲۶).

#### REFERENCES:

- 1- Berg, B., Brandt, H.: The cytology Distribution and Function of the Neoplastic cells in leukemic Reticuloend. Scand. J. Haemat. 7: 428, 1970.
- 2- Bouroucle, B.A., Wiseman, B.K. and Doan, A.C. Leuk. reticuloendotheliosis, Blood 13: 609, 1958.
- 3- Braunsteiner, H., Schmalzl, F., Asamer, H.: Cytotogische Untersuchungen bei Hairy Cell Leukamien. Acta. Med. Austriaca 1: 35, 1974.
- 4- Burke, D.S., Byrue, G.E. and Rappaport, H.: Hairy cell leukemia, Cancer 33: 1399-1410, 1974.
- 5- Catovsky, D.J.E., Petit, D.A.G., Galton, A.S.D., Spiers and Harrison, E.v.: Hairy cell leukemia: A distinct clinico-Pathology Entity. Brit. J. Haemat. 29: 9, 1974.
- 6- Catovsky, D., Pettit, J.I., Galetto, J., Okos, A., Galton, D.A.G.: The B.Lymphocytic nature of the hairy cell of leukemia reticuloed. Brit. J. Haematol. 26: 29, 1974.
- 7- Catovsky, D.: Hairy cell leukemia and prolymphocytic leukemia. Clinics Haematol. 6: 245-68, 1977.
- 8- Dacie, J.V., Lennis, S.M.: Practical Haematology 4th edn. Churchill, London. 1968.
- 9- Daniel, M.T.H., Flandrien, G.: Structure of abnormal cells in Hairy cell leukemia with special reference to their in vitro Phagocytic capacity. Lak. Innest. 30: 1, 1974.
- 10- Duhamel, G.: Lymphoid myelofibrosis. Acta haemat. (Basel) 45: 89, 1971.
- 11- Düllmann, J., Wulfhebel, V., Drescher, S., Hausmann, K.: Die Haarzellenhamoblastose (Hairy cell leukemia) Dtsch. Med. Wschr. 90: 859, 1974.
- 12- Ewald, O.: Die leukämische Reticulo. Deutsches Archiv für klinische Medizin 142: 222, 1923.



- 13- Flandrin, G., Daniel, M.T, Fourcade, M., Chelloul, N.: Leucemic tricho-leucocyte (hairy cell leukemia) Etude. Clinique et cytologique de 55 observations. *Nouve. Rev. Fr. Hematol.* 13:609, 1973.
- 14- Flandrien, G., Sebahoun, G., Bernard, J.: Analysis of 111 cases of hairy cell leukemia 16th Int. Congr. Hematol. Kyoto-Japan (abstract), 1976.
- 15- Ghandidally, F.N., Skimiden, L.F.: Ultrastructure of hairy cell leukemia. *Cancer* 21: 444, 1972.
- 16- Haak, H.L. Deman, J.C.H., Hijmans, W, Knapp, W., Speck, B. : Further evidence for the lymphocytic nature of leukemic reticuloend. (Hairy cell leukemia) *Brit. J. Haematol.* 27: 31, 1974.
- 17- Jaffe, E.S., Shevach, E.M. Frank, M.M., Green, J : Leukemia reticuloend: Presence of a receptor for cytophilic antibody. *Amer. J. Med.* 57: 108, 1974.
- 18- Jansen, J., Hermans, J., Remme, G.J., Ottolander, D., Cardozo, P.L.: Hairy cell leukemia, Clinical features and effect of splenectomy. *Scand. J. Haematol.* 21 : 60-71, 1978,
- 19- Klein, V.E., Ude, P.: Die wechselnde klinische symptomatik zytochemisch charakterisierten Monoz. ytenleukamie. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 79: 379, 1973.
- 20- Lee, S.L., Rosner, F., Rosenthal, N., Rosenthal, R.L.: Reticulum cell leukemia, Clinical and haematologic entity. *N.Y.St. J.Med.* 69: 422, 1969.
- 21- Levine, P.H., Katajama, I.: The Platelet in leukemic reticuloend. *Cancer* 36: 1353-58, 1975.
- 22- Li, C.Y., Yam, L.T., Lam, K.W.: Studies of acid Phosphatase isoenzymes in human leukocytes. *Cytochem.* 18: 901, 1970.
- 23- Löffler, H., Berghoff, W., Eine Methode zum Nachweis von saurer Phosphatase in Ausstrichen. *Klinische Wochenschrift* 40, 363, 1962.
- 24- Löffler, H., Roun, A., Fischer, J., Desaga, F., Pralle, H., Graubner M. : Hairy cell leukemia. *Maligne Lymphome und monokloale Gammopathien.* Band 18, J.F. Lehmanns Verlag München. 1976.
- 25- Mende, S., Fulle, H.H., Weissenfels, I.: Diagnose und Differentialdiagnose der Haarzellen-Leukamie *Blut*, 30: 163-174, 1975.
- 26- Schreck, R., Donnelly, W.J.: Hairy cells in blood in lymphoreticular neoplastic disease. *Blood* 27: 199, 1966.
- 27- Seligmann, M., Membrane cell markers in human leukemias and lymphomas. *Brit. J. Haematol.* 31: 1, 1975.
- 28- Van, F., et al., The mononuclear Phagocyte system: a new classification of macrophages, monocytes and their precursor cells. *Bull. World Heath Org.* 46: 46: 845, 1972.
- 29- Wachstein, M., Wolf, G.: The histological demonstration of esterase activity in human blood and bone marrow smears. *J. Histochem. Cytochem.* 6 : 457, 1958.
- 30- Yam, L.T., Li, C.Y., Lam, K.W.: Tartrate-resistant acid Phosph. isoenzyme in the reticulum cells of leukemic reticuloendotheliosis. *New. Engl. J. Med.* 284: 357, 1971.
- 31- Yam, L.T., Li, C.Y., Finkel, H.E.: Leukemic reticuloendoth. *Arch. Intern. Med.* 130, 248-56, 1972.