

## گزارش یک مورد لنفوم T-cell روده ای

ترنگ تقوایی\* (M.D.)، مریم ستوده\*\* (M.D.)، سیده فاطمه عمادی\*\*\* (M.D.)

## چکیده

در این مطالعه خانم ۳۱ ساله، خانه‌دار، اهل مازندران و ساکن بهشهر معرفی می‌شود که با شکایت اسهال، نفخ شکم، درد شکم و کاهش وزن از حدود ۶ ماه قبل، مراجعه نمود. در گرافی شکم بیمار نیز اتساع لوپ‌های روده دیده شد. در آزمایشات اولیه بیمار PTH:20، Ca:6.4، Alb:2.8، P:2.3 داشت. با توجه به نتیجه بررسی‌ها، تشخیص سندرم سوء جذب مطرح گردید. در آندوسکوپی بیمار چین‌های روده‌ای قسمت دوم و سوم دئودنوم تقریباً از بین رفته بود و در گزارش پاتولوژی بیوپسی به عمل آمده، تجمع فراوان لنفوسیت داخل اپیتلیال و آتروفی واضح پرزهای روده‌ای گزارش شد. بدین ترتیب تشخیص بیماری سلیاک مسجل شد. رژیم غذایی فاقد گلوتن به وی پیشنهاد و با دستور کلسیم خوراکی ترخیص گردید. حدود یک ماه پس از شروع رژیم فاقد گلوتن، بیمار با ادم شدید اندام‌های تحتانی مراجعه نمود. در آزمایشات، Alb:2 به دست آمد. هم‌چنین در سونوگرافی شکم، غدد لنفاوی مزانتربیک بزرگ شده گزارش شد. با توجه به عدم پاسخ به درمان بیمار، بروز عوارض بیماری سلیاک جهت وی مطرح و لذا رنگ آمیزی IHC بیوپسی روده درخواست شد. بیمار با تشخیص لنفوم T سل روده ای به دنبال سلیاک، جهت شیمی درمانی ارجاع داده شد. وی پس از انجام شش دوره درمانی با رژیم CHOP، تحت رادیوتراپی قرار گرفت.

واژه‌های کلیدی: T-cell روده‌ای، سلیاک، سندرم سوء جذب

## مقدمه

بیماران سلیاک، شیوع لنفوم ۱ در ۲۰ بود. شیوع بیماری سلیاک در نژادها و ملیت‌های مختلف، متفاوت است. در اروپا شیوعی بین ۱:۲۰۰۰ تا ۱:۳۰۰۰ گزارش شده است (۱). در یک مطالعه در تهران شیوعی برابر ۱:۱۶۶ یافت شد (۹). در نمای ظاهری لنفوم به صورت ضایعات زخمی شونده تظاهر می‌کند و شایع‌ترین محل درگیری، ژژونوم است.

لنفوم سلول‌های T روده‌ای یک بیماری نادر است که به عنوان عارضه‌ای از بیماری سلیاک (Celiac) اتفاق می‌افتد. سلول‌های T داخل بافت پوششی (Epithelial) دچار بدخیمی و منجر به یک بیماری تهاجمی و اغلب کشنده می‌شود. این بیماری شامل کمتر از یک درصد لنفوم‌های غیر هوجکینی می‌شود. در یک مطالعه روی

\* مولف مسئول: دکتر ترنگ تقوایی - ساری، بیمارستان امام خمینی (ره)

\*\* متخصص پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\* فوق تخصص گوارش و کبد، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

\*\*\* پزشک عمومی، واحد پژوهشی بیمارستان امام خمینی ساری

تاریخ تصویب: ۸۶/۱۲/۲۵

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۶/۱۲/۶

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۱/۱۰

بار بیمار را از خواب بیدار می‌کرده است. درد شکم سرتاسری (generalized)، دائمی و همراه با نفخ بود. در طول این مدت، بیمار حدود ۳۰ کیلوگرم کاهش وزن داشت. هم چنین از حدود ۳ ماه قبل از مراجعه دچار آمنوره شده بود.

در معاینه فیزیکی بدو مراجعه، بیمار تب نداشت اما بدحال (ill) بود. شکم در نگاه متسع، در لمس، حساس (Tender) و در دق تمپان (Tympanous) بود. هم چنین اسپاسم میچ دست و انگشتان (Carpopedal) در معاینات به دست آمد. بیمار بستری شد و نتایج آزمایش‌های اولیه وی به شرح زیر بود:

Na: 146  
K: 2.9  
Ca: 6.4  
P: 2.3  
PTH: 201 (normal range: 15-65)  
Alb: 2.8  
FBS: 96  
PT: 14  
Urea: 16  
Hb: 10.5  
AST: 13  
ALT: 21  
ALP: 370

که منجر به شروع درمان با گلوکوکورتیکوئید و ریدید جهت بیمار گردید.

در پرتونگاری شکم بیمار نیز اتساع قوس‌های روده دیده شد. با توجه به نتیجه بررسی‌ها، تشخیص سندرم سوء جذب مطرح و برای بیمار IgA EMA درخواست شد که نتیجه به دست آمده منفی بود. لذا بیمار تحت آندوسکوپی قرار گرفت. در آندوسکوپی وی، چین‌های روده‌ای قسمت دوم و سوم دئودنوم تقریباً از بین رفته بود. در گزارش آسیب‌شناسی، تجمع فراوان لنفوسیت داخل اپی‌تلیال و آتروفی واضح پرزهای روده‌ای گزارش شد. بدین ترتیب تشخیص بیماری سلیاک مسجل شد و

غدد لنفاوی مزانتریک غالباً بزرگ می‌شوند. شایع‌ترین تظاهرات بیماری شامل درد شکم، کاهش وزن، اسهال و استفراغ هستند. انسداد روده و سوراخ شدگی خود به خود روده ممکن است ایجاد شود. تب و تعریق شبانه در یک سوم بیماران دیده می‌شود. توده قابل لمس شکمی به ندرت دیده می‌شود. آلبومین سرم تقریباً همیشه کاهش یافته است. تشخیص غالباً به وسیله لاپاراتومی انجام می‌شود. تقریباً ۲۰ درصد بیماران با مطالعات باریوم و نمونه‌برداری روده باریک تشخیص داده شده‌اند. مرحله‌بندی بیماری توسط ترکیب برش نگاری رایانه‌ای (CT-scan) نمونه‌برداری مغز استخوان صورت می‌گیرد.

فاصله زمانی بین تشخیص سلیاک و لنفوم معمولاً کوتاه است (متوسط ۳ تا ۵ سال). بیماران ممکن است تاریخچه سلیاک ثابت شده را در زمان ایجاد لنفوم داشته باشند؛ هر چند که حداقل در نیمی از بیماران در زمان تشخیص لنفوم، سلیاک تشخیص داده می‌شود (۱). سلول‌های داخل اپی‌تلیال در بیماری سلیاک، ایمونوفنوتیپ طبیعی دارند؛ یعنی CD3+ و CD8+ و چند کلونی هستند. در لنفوم سلول‌های T تکثیر تک کلونی جمعیتی از سلول‌های T ایجاد می‌شود که فنوتیپ غیر عادی دارند. لنفوم روده‌ای پیامد بیماری سلیاک است. با تشخیص زودرس بیماری سلیاک و درمان به موقع، شاید بتوان ایجاد آن را به تاخیر انداخت یا حتی مانع آن شد. با توجه به پیش‌آگهی بد این بیماری، تشخیص به موقع سلیاک و شروع رژیم غذایی مناسب، اهمیت زیادی دارد.

## معرفی بیمار

بیمار خانم ۳۱ ساله، خانه‌دار، اهل مازندران و ساکن بهشهر بود که با شکایت اسهال، نفخ، درد شکم و کاهش وزن از حدود ۶ ماه قبل مراجعه نمود. اسهال بیمار غیرخونی، آبکی و مکرر بوده و نیز شب‌ها چندین

طبق معیار طبقه‌بندی Marsh بیمار در stage III قرار گرفت. رژیم غذایی فاقد گلوتن به وی پیشنهاد شد و با دستور کلسیم خوراکی ترخیص گردید.

حدود یک ماه پس از شروع رژیم فاقد گلوتن، بیمار با ادم شدید اندام‌های تحتانی همراه با محدودیت حرکتی مراجعه نمود. نفخ و درد شکم تا حدودی بهتر شده بود اما اسهال هم چنان ادامه داشت. بیمار مجدداً بستری شد. در آزمایش‌های اولیه، Alb: 2 به دست آمد و بیمار تحت درمان با آلبومین تزریقی قرار گرفت. هم‌چنین در سونوگرافی شکم، غدد لنفاوی مزاتریک بزرگ شده، گزارش شد. ادم اندام‌های تحتانی بهبود یافت و این بار با توجه به عدم پاسخ به درمان بیمار، بروز عوارض بیماری سلیاک جهت وی مطرح و لذا رنگ‌آمیزی IHC نمونه روده درخواست شد. در رنگ‌آمیزی مذکور تکثیر نئوپلاستیک سلول‌های T که CD3+ و CD20- و بیش از ۵۰ درصد آن‌ها Ki67 بودند؛ دیده شد. بیمار با تشخیص لنفوم سلول‌های T روده‌ای به دنبال سلیاک، جهت شیمی‌درمانی ارجاع داده شد.

## بحث

لنفوم سلول‌های T روده‌ای یک بیماری نادر و تهاجمی است و اغلب در ارتباط با بیماری سلیاک و به عنوان عارضه آن ایجاد می‌شود. علائم شایع بیماری در زمان بروز آن شامل درد شکم، کاهش وزن، اسهال یا استفراغ می‌باشند. در یک بررسی ۲۳ درصد بیماران دچار سوراخ شدگی روده کوچک و ۱۹ درصد آن‌ها دچار انسداد روده کوچک شده بودند. تب و تعریق شبانه حداکثر در یک سوم بیماران وجود دارد. در تعداد کمی از بیماران توده‌ها قابل لمس هستند. آدنوپاتی محیطی بسیار شایع است. در یک بررسی دیگر آنمی در ۶۸ درصد و افزایش LDH سرم در ۲۵ درصد بیماران

دیده شد. آلبومین سرم تقریباً همیشه کاهش یافته است (۱). این بیماری می‌تواند بدون تشخیص قبلی سلیاک در بیمار ایجاد شود. در یک مطالعه گزارش شد که این بیماری برای اولین بار در یک بیمار با تظاهر انسداد روده تشخیص داده شد (۶). در یک بررسی ۶ بیمار از ۹ بیماری که برای آنتی‌اندومیزیل آنتی‌بادی بررسی شدند؛ مثبت نبوده‌اند (۴). بیمار مذکور با شکایت اسهال، نفخ شکم، درد شکم و کاهش وزن از حدود ۶ ماه قبل مراجعه نمود. اسهال بیمار غیرخونی، آبکی و مکرر بوده و نیز شب‌ها چندین بار بیمار را از خواب بیدار می‌کرده است. درد شکم سرتاسری، دائمی و همراه با نفخ بود. در طول این مدت بیمار حدود ۳۰ کیلوگرم کاهش وزن داشت.

شیوع بیماری سلیاک در نژادها و ملیت‌های مختلف، متفاوت است. در اروپا شیوعی بین ۱:۲۰۰۰ تا ۱:۳۰۰۰ گزارش شده است (۱). در یک مطالعه در تهران شیوعی برابر ۱:۱۶۶ یافت شد (۹).

ایمونوفنوتیپ تومور نشان می‌دهد که سلول‌های بدخیم CD3+، CD7+، CD4- و CD8- هستند و شامل گرانول‌های سیتوتوکسیک می‌باشند که توسط آنتی‌بادی TIA-1 شناسایی می‌شوند. تومور به طور معمول در ژژونوم ایجاد می‌شود و ضایعه ممکن است واحد و یا متعدد باشد. به طور کلی از نظر بافت‌شناسی، لنفوم با سلول‌های بسیار بزرگ چند شکلی با اشکال غریب و چند هسته‌ای تشخیص داده می‌شود. معمولاً مخاط غیر درگیر ظاهر تیپیک بیماری سلیاک را دارد (۱).

تشخیص معمولاً بر اساس لاپاراتومی داده می‌شود اما تقریباً ۲۰ درصد بیماران با مطالعات باریوم و بیوپسی روده کوچک تشخیص داده می‌شوند. در برخی مطالعات CT شکمی (۵) و کپسول آندوسکوپی (۷) برای تشخیص مورد استفاده قرار گرفتند. مرحله‌بندی بیماری توسط ترکیب CT-scan و نمونه‌برداری مغز استخوان صورت

لنفوم سلول‌های T روده‌ای به دنبال سلیاک، جهت شیمی درمانی ارجاع داده شد.

پیش آگهی این نوع لنفوم بسیار بد است (۸). تصور بر این است که تشخیص زود هنگام ممکن است نتیجه را بهبود بخشد (۱).

بدیهی است که تمام بیماران با علائم سوء‌جذب باید حتماً از نظر وجود سلیاک بررسی شوند و در صورت تشخیص، هرچه سریع‌تر رژیم فاقد گلوتن جهت آن‌ها شروع شود. رعایت رژیم غذایی درست در دراز مدت می‌تواند میزان شیوع لنفوم روده‌ای را کاهش دهد (۱).

پیشنهاد می‌شود که بیماران مبتلا به بیماری سلیاک که به رژیم فاقد گلوتن پاسخ نمی‌دهند و یا با پیشرفت علائم بیماری مراجعه می‌نمایند، حتماً از نظر لنفوم سلول T روده‌ای تحت بررسی قرار گیرند.

می‌گیرد (۱). در آندوسکوپی بیمار ما، چین‌های روده‌ای قسمت دوم و سوم دئودنوم تقریباً از بین رفته بود. در گزارش آسیب‌شناسی، تجمع فراوان لنفوسیت داخل اپی‌تلیال و آتروفی واضح پرزهای روده گزارش شد. بدین ترتیب تشخیص بیماری سلیاک مسجل شد و طبق معیار طبقه‌بندی Marsh بیمار در stage III قرار گرفت.

درمان استاندارد بیماری به درستی تعریف نشده است و بیماران توسط ترکیبی از جراحی و شیمی درمانی تحت درمان قرار می‌گیرند. جراحی مستلزم برداشت تومورهای قابل جراحی است. شیمی درمانی ویژه با رژیم معمول شامل آنتراسیکلین‌ها نظیر سیکلوفسفامید، دوکسوروبیسین، وین کریستین و پردنیزولون می‌باشد (۱). بیمار مذکور نیز با تشخیص

## References

1. Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Marvin H. Sleisenger. 2002, *Gastrointestinal and Liver Disease*, 7<sup>th</sup> Edition. Saunders, Philadelphia: Pennsylvania; 19106. p. 465-467.
2. By Joanna Gale, Peter D. Simmonds, Graham M. Mead and et al. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol* 2000; 18(4): 795.
3. Honemann D, Prince HM, Hicks RJ, et al. Enteropathy associated T-cell lymphoma without a prior diagnosis of celiac disease: diagnostic dilemmas and management options. *Ann Hematol* 2005; 84(2): 118-121.
4. Van Overbeke L, Ectors N, Tack J. What is the role of celiac disease in enteropathy-type intestinal lymphoma? A retrospective study of nine cases. *Acta Gastro Ent Belg* 2005; 68(4): 419-423.
5. Mallant M, Hadithi M, Al-Toma AB. Abdominal computed tomography in refractory celiac disease and enteropathy associated T-cell lymphoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13(11): 1696-1700.
6. Bachle T, Ruhl U, Ott G. Enteropathy associated T-cell lymphoma. Manifestation as diet-refractory celiac disease and ulcerating jejunitis. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126(51-52): 1460-1463.
7. Daum S, Wahnschaffe U, Glasenapp R. Capsule endoscopy in refractory celiac disease. *Endoscopy* 2007; 39(5): 455-458.

8. Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M. Survival in refractory celiac disease and Enteropathy associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single centre experience. *Gut* 2007; 9.
9. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M. High prevalence of celiac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroen Hepat* 2003; 15(5): 475-478.