

العنوان:	اللمفومات خارج العقديّة والآفات المتعلّقة بها
المؤلف الرئيسي:	صالح، رنا صالح
مؤلفين آخرين:	الشهابي، زهير(مشرف)
التاريخ الميلادي:	2003
موقع:	اللاذقية
الصفحات:	1 - 83
رقم MD:	576568
نوع المحتوى:	رسائل جامعية
اللغة:	Arabic
الدرجة العلمية:	رسالة ماجستير
الجامعة:	جامعة تشرين
الكلية:	كلية الطب البشري
الدولة:	سوريا
قواعد المعلومات:	Dissertations
مواضيع:	التشريح السرطاني، اللمفاويات
رابط:	http://search.mandumah.com/Record/576568

جامعة تشرين
كلية الطب البشري
قسم التشريح المرضي

اللمفومات خارج العقديية والآفات المتعلقة بها

EXTRANODAL LYMPHOMAS AND RELATED LEASIONS

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في التشريح المرضي

إعداد طالبة الدراسات العليا
د. رنا صالح صالح

بإشراف الأستاذ الدكتور
زهير الشهابي

جدول المحتويات

٢	جدول المحتويات
٦	الفصل الأول: النسيج للمفاوية الطبيعية – المظاهر التشريحية والشكلية.....
٦	النسيج للمفاوية البدئية (المركزية):
٦	النسيج للمفاوية الثانوية (المحيطية):
٨	تمايز الخلايا للمفوية البائية والتائية:
١٠	الفصل الثاني – التكاثرات للمفوية خارج العقد المبادئ الأساسية والتشخيص التفريقي.....
١١	اعتبارات تقنية:
١٢	تطبيق الواسمات المناعية الخلوية والدراسات المورثية في التكاثرات للمفوية خارج العقد:
١٣	الفصل الثالث- تصنيف للمفومات خارج العقدية
١٥	الفصل الرابع – المفومات الخبيثة للجهاز الهضمي.....
١٥	مفهوم للمفوما من نمط MALT:
١٧	تصنيف لمفومات الجهاز الهضمي البدئية:
١٨	المفومات بائية الخلايا :
١٨	المفوما المعدية بائية الخلايا منخفضة الدرجة من نمط MALT:
١٩	الاستحالة عالية الدرجة للمفوما MALT والمفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة في المعدة
٢٠	المفوما المعوية من نمط MALT العادية:
٢١	الداء المناعي التكاثري للمعي الدقيق:
٢١	المظاهر السريرية:
٢٢	لمفوما الخلية المعطفية:
٢٣	لمفوما بوركيت:
٢٤	أنماط أخرى من المفومات البائية المقابلة لنظائرها في العقد للمفوية المحيطية
٢٤	المفوما الهضمية المترافقة مع نقص المناعة :
٢٥	المفومات تائية الخلايا:
٢٥	المفوما التائية المترافقة مع الاعتلال المعوي:
٢٦	المشاكل التشخيصية في التقييم النسيجي للمفومات الهضمية:
٣٠	الفصل الخامس - المفومات الجلدية
٣٠	تصنيف للمفومات الجلدية:
٣٠	المفومات الجلدية تائية الخلايا ذات السير السريري البطيء:
٣٦	المفومات الجلدية تائية الخلايا ذات السير السريري العدواني
٣٧	المفومات الجلدية تائية الخلايا - الكينونات المؤقتة
٣٩	المفومات الجلدية بائية الخلايا بطيئة السير
٤٠	المفومات الجلدية بائية الخلايا ذات السلوك السريري المعتدل
٤١	المفومات الجلدية بائية الخلايا – الكينونات المؤقتة
٤٢	المفومات الجلدية الكاذبة
٤٤	الفصل السادس- المفومات الخبيثة للغدد اللعابية.....
٤٤	الآلية الإمراضية والعلاقة مع متلازمة جوغرن:
٤٥	التظاهرات السريرية:
٤٥	المظهر النسيجي:
٤٧	الفصل السابع - المفومات الخبيثة للغدة الدرقية.....
٤٧	الآلية الإمراضية والعلاقة مع داء هاشيموتو:
٤٧	التظاهرات السريرية:
٤٧	المظهر النسيجي:
٤٨	التنميط المناعي:
٤٨	السير السريري والإنذار:
٤٩	الفصل الثامن - المفومات الخبيثة في العين وملحقاتها.....

٤٩	التظاهرات السريرية:
٤٩	المظهر النسجي:
٤٩	السير السريري والإنذار:
٥٠	الفصل التاسع - المفومات الخبيثة للطرق التنفسية العليا والرئة
٥٠	لمفوما حلقة والداير:
٥١	لمفوما الخلايا التائية / القاتلة الطبيعية خارج العقدية – النمط الأنفي
٥٢	الورام الحبيبي للمفوماني:
٥٣	المفوما الرئوية من نمط MALT :
٥٥	الفصل العاشر- المفومات الخبيثة للكبد والطحال
٥٥	لمفوما المنطقة الهامشية بائية الخلايا في الطحال
٥٦	المفوما الطحالية الكبدية تائية الخلايا
٥٧	الفصل الحادي عشر- المفومات الخبيثة للجملة العصبية المركزية
٥٩	الفصل الثاني عشر- لمفومات خارج عقدية أخرى في مناطق متفرقة
٥٩	المفوما المنصفية (التي موسية) البائية كبيرة الخلايا
٦٠	المفوما الانصبابية البدئية:
٦١	المفومات الخبيثة للجهاز التناسلي المؤنث:
٦٢	المفوما الخبيثة في الثدي :
٦٣	المفوما الخبيثة في الخصية
٦٤	المفوما الخبيثة في العظام
٦٧	الهدف من الدراسة:
٦٧	مواد وطرق الدراسة:
٦٨	النتائج :
٦٨	آفات الجهاز الهضمي:
٧٣	الآفات الجلدية:
٧٤	آفات الدرق:
٧٤	لمفومات خارج عقدية أخرى:
٧٥	مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العربية والعالمية:
٧٨	الخلاصة
٧٩	التوصيات
٨٠	المراجع

الباب الأول

الدراسة النظرية

الفصل الأول: النسيج اللمفاوية الطبيعية – المظاهر التشريحية والشكلية

Normal lymphoid tissues – anatomy and morphology

يمكن تقسيم النسيج اللمفاوية ضمن فئتين رئيسيتين : النسيج اللمفاوية المركزية أو البدئية central or primary lymphoid tissues والتي تكتنف الخلايا اللمفية الطبيعية وتكون مسؤولة عن نضجها إلى المرحلة التي تصبح فيها قادرة على إنجاز وظيفتها استجابة للمستضدات، والنسيج اللمفاوية المحيطية أو الثانوية peripheral or secondary lymphoid tissues والتي يحدث فيها الارتكاس النوعي للمستضد.

النسيج اللمفاوية البدئية (المركزية):

نقي العظم: ويقابل جراب فاريشيوس لدى الطيور (Bursa-equivalent)، وهو مصدر لخلايا تتمتع بالقدرة على إنتاج الأضداد اصطلح على تسميتها الخلايا البائية (B-Cells) bursa-derived cells)، أما الثدييات فلا تملك مثل هذا الجراب وأظهرت الدراسات أن طلائع الخلايا المنتجة للأضداد تأتي من نقي العظم والذي هو مصدر للخلايا الدموية الأخرى بما فيها الخلايا التائية (وقد دعت بهذا الاسم لأن مراحل نضجها النهائية لا تتم إلا بوجود التيموس) [1].

التيموس: وهي غدة تتوضع في المنصف الأمامي وتمثل الموقع الذي تهاجر إليه طلائع الخلايا التائية غير الناضجة (prethymocytes) من نقي العظم وتخضع فيه لعمليات النضج والانتقاء لتصبح خلايا تائية ناضجة عديمة الخبرة (naïve) تصبح مقنطرة باستجابتها للمستضد. تقسم التيموس إلى قشر ولب تميز كل منهما بظاهرة خاصة وخلايا إضافية والتي تعتبر وسطاً لنضج الخلايا التائية [1].

النسيج اللمفاوية الثانوية (المحيطية):

العقد اللمفية: وتتوضع في أماكن عديدة في الجسم ضمن استراتيجيات تضمن لها التعامل مع المستضدات الموجودة في اللمف الذي ينزح من معظم الأعضاء ليدخل إليها عبر الأوعية اللمفية الواردة.

تملك العقدة اللمفية محفظة، قشر، ولب إضافة إلى جيوب تحت المحفظة، قسرية ولبية. تحتوي الجيوب على البالعات التي تأخذ المستضد وتعالجه ثم تقدمه للمفيمات. يقسم القشر إلى مناطق جريبية ومنتشرة (جانب قشرية)، واللب إلى حبال وجيوب لبية.

يحدث ارتكاس الخلايا التائية والبائية للمستضد في المنطقة جانب القشرية والتي تضم:

- وريادات تدخل عبرها الخلايا البائية والتائية إلى العقدة اللمفية.
- خلايا خاصة عارضة للمستضد (الخلايا المتغصنة التشابكية interdigitating dendritic cells) والتي تقدم المستضد إلى الخلايا التائية.

تضم المنطقة القشرية للجراب اللمفاوي نمط خاص من الخلايا الإضافية (الخلايا المتغصنة الجرابية follicular dendritic cells) ويعد الالتصاق بمعد خلايا جريبية متغصنة-مستضد هاماً في تمايز الخلايا البائية استجابة للتحريض المستضدي [1].

الطحال: ويتألف من منطقتين رئيسيتين: اللب الأحمر والذي يعمل كمصفاة لمستضدات معينة وللعناصر الدموية، واللب الأبيض والذي يطابق فعلياً في مكوناته النسيج اللمفاوي للعقد اللمفية. تتواجد الأجرية والمراكز الننوشة في أجسام ماليكي أما الخلايا التائية والخلايا المتغصنة التشابكية فتتواجد في الصفائح اللمفية المجاورة للشريينات [1].

النسيج اللمفاوي المرافق للمخاطيات Mucosa Associated Lymphoid Tissue MALT:

يعتبر MALT أحد الأعضاء اللمفية الثانوية الرئيسية ويتواجد هذا النسيج مبعثراً على طول السطوح المخاطية حيث يحمي الجسم من المستضدات التي تدخله عبر هذه السطوح، حيث يتوزع على سطح مخاطي مساحته ٤٠٠ م^٢. وبالنظر إلى الكم والنوع الهائلين للمستضدات التي هي بتماس مع هذه المخاطيات فإنه يلعب دوراً مناعياً هاماً.

من أمثلة النسيج اللمفاوي المرافقة للمخاطيات نذكر: اللوزات، لويحات باير في المعى الدقيق، والزائدة الدودية.

تعتمد تسمية MALT على موقعه ولذلك فهو يتضمن (Gut Associated Lymphoid Tissue) GALT، BALT (bronchial/tracheal Associated Lymphoid tissue)، NALT (Nose Associated Lymphoid Tissue)، VALT (Valvuvaginal Associated Lymphoid tissue)، كما يتضمن MALT النسيج اللمفاوي المتوضعة في الأعضاء الثانوية لجهاز الهضم والتي يتواجد معظمها في الغدة النكفية [٢].

في المخاطية نفسها يقسم MALT إلى ثلاث مكونات لمفية مخاطية، يضاف إليها في المعى العقد اللمفية المساريقية كمكونة رابعة.

تتألف المكونات المخاطية الأساسية من:

١. عقيدات غير محفظة من النسيج اللمفاوي تتوزع على طول السطح وتتكثف في مناطق معينة كلويحات باير في

الدقاق الانتهائي والزائدة الدودية.

٢. الخلايا المصورية واللمفيات في الصفيحة الخاصة.

٣. اللمفيات ضمن البشرة Intraepithelial lymphocytes.

ولنتوصل إلى فهم أفضل للمفومات خارج العقدية، من الضروري معرفة بنية ووظيفة MALT والتي نوضحها فيما يلي متخذين الظهارة المعوية كمثال [٣].

يتألف النسيج اللمفاوي المرافق للمخاطيات من لمفيات بائية وتائية، بالعات وخلايا قاتلة طبيعية NK، تكون هذه الخلايا في المعى إما منتظمة في بنى محددة كلويحات باير والعقد اللمفية المساريقية، أو توجد مفردة ضمن المخاطية.

بنية لويحات باير هي كالتالي:

• الظهارة السطحية: خلايا ظهارية متخصصة، خلايا M (microfold) بتماس مع التائيات ايجابية CD4، خلايا بائية، خلايا مصورية ايجابية لـ IgM وبالعات. وتشكل النقطة الأساسية في امتصاص ونقل المستضدات الموجودة في اللمعة نحو الجريبات اللمفية حيث تحدث الاستجابة المناعية.

• القبة Dome: يتواجد تحت الظهارة السطحية مزيج من الخلايا البائية (الشبيهة بخلايا مركز الجراب Centrocyte-like)، خلايا مصورية ايجابية لـ IgM، تائيات ايجابية لـ CD4 وبالعات. وهي مطابقة للمنطقة الهامشية للجراب اللمفاوي في الطحال والعقد اللمفية.

• الأجرة اللمفية: وهي مساحات من تكاثر اللمفيات البائية. تضم المراكز النتوشة بائيات ايجابية لـ IgM، IgA، لمفيات تائية ايجابية لـ CD4 وخلايا متغصنة جريبية، تحاط بمنطقة معطفية تضم لمفيات صغيرة ايجابية لـ IgM، IgD.

• المناطق بين الأجرة: وهي مساحات نم تكاثر اللمفيات التائية تضم تائيات ايجابية لـ CD4 وبالعات مع وريدات ما بعد شعيرية (تلعب دوراً في دوران التائيات من الدم إلى لويحات باير).

الخلايا المناعية المفردة في الظهارة المعوية عبارة عن:

• خلايا بائية : تتوضع في الصفيحة الخاصة وتكون بشكل رئيسي مصوريات عديدة النسائل ايجابية لـ IgA (٨٠%) وتشكل معقداً مع المكونة الإفرازية التي تصطنع في الخلايا الظهارية ثم تنتقل وتحرر ضمن اللمعة المعوية حيث يقوم IgA بحماية الظهارة.

- خلايا تائية يمكن أن توجد في الصفيحة الخاصة ويظهر تنميطها المناعي $CD4+$, $TCR\alpha\beta+$, أو ضمن الظهارة ويكون ٦٠-٨٠% منها $CD8+$, $TCR\alpha\beta+$. تعد الخلايا التائية مهمة جداً في حماية الظهارة المعوية إلا أن آلية عملها ما تزال غير مفهومة، فهي إما أن تفرز السيتوكينات أو تملك فعالية سمية مباشرة. تظهر كل اللفقيات ضمن الظهارة تعبيرية للمستضد اللمفي المخاطي البشري HML-1 (CD103).
- بالعات تظهر تعبيرية لـ HLA-DR Class II وتقوم بتقديم المستضدات للخلايا التائية
- خلايا بدينة Mast cells: يزداد عددها في الحالات المرضية وتختلف في تكاثرها وتحببها عن تلك المشاهدة في أماكن أخرى والعائدة لنمط التحبب وتأثير الإنترلوكين ٣ (المفرز من قبل التائيات المفعلة).

تمايز الخلايا اللمفية البائية والتائية:

في كلا نظامي الخلايا البائية والتائية هناك طوران أساسيان في التمايز: طور غير معتمد على المستضد antigen independent، وطور معتمد على المستضد antigen dependent. يحدث التمايز غير المعتمد على المستضد في النسيج اللمفاوية البدئية (نقي العظم وال тимوس) دون التعرض للمستضد وتنتج تجمعات من اللفقيات قادرة على الاستجابة للمستضد. وتتمثل المراحل الباكرة من التطور بالخلايا الجذعية والأرومات اللمفية، أما المراحل المتأخرة فهي الخلايا المستريحة resting cells مدة حياتها محدودة تتراوح من أسابيع إلى سنوات.

تمايز الخلية اللمفية البائية:

يبدأ تشكلها من خلية جذعية في نقي العظم تدعى بالخلية اللمفية الطبيعية Progenitor B-cell يطرأ على هذه الخلية عملية إعادة ترتيب المورثات في الصبغيات على السلاسل الثقيلة في Ig M (Heavy chain Gene Rearrangement) فتتحول إلى طليعة الخلية اللمفية PreB-lymphocyte ثم يطرأ على هذه الخلية أيضاً عملية إعادة ترتيب المورثات في الصبغيات على السلاسل الخفيفة في IgM (Light chain Gene Rearrangement) فتتحول بذلك إلى خلية لمفاوية غير ناضجة Immature Lymphocyte.

تتم المراحل السابقة في نقي العظم وتدعى بالمرحلة المركزية.

بعد هذه المراحل تخرج الخلية Immature Lymphocyte إلى الدم وتحوي على سطحها IgM وتتحول في الدم إلى خلية لمفية ساذجة Naïve Lymphocyte.

تدور هذه الخلية في الجسم للتعرف على مستضد Antigen يلائم تكوينها فتتوضع في العقدة اللمفية في المنطقة المعطية Mantle Zone من الأجرة اللمفية، وتصبح بذلك خلية مقتدرة مناعياً لكنها بحاجة إلى مزيد من الدعم.

بعد تعرفها على المستضد تبدأ بالتأقلم معه ولكن خلية واحدة لا تكفي للقضاء عليه لذلك لابد من توليد ملايين الخلايا التي تنتج كميات كبيرة من الغلوبولينات المناعية، ولهذا السبب فإنها تتحول إلى خلية أرومية خارج الجراب اللمفاوي Extra follicular blast وهي خلية قادرة على التكاثر ولكنها مازالت خارج الجراب اللمفاوي.

هذه الخلية تتكاثر لتعطي مباشرة الخلية اللمفية المحفزة Privileged Lymphocyte أو الخلية المصورية قصيرة الأمد short lived plasma cell، والأخيرة بما أنها قصيرة الأمد فهي لا تولد أجيالاً جديدة، إذاً أصبح لدينا ضد مع مستضد يشكلان معقد مناعي Immunocomplex الذي يؤدي إلى تفعيل المتممة Complement ويتوضع المجموع في المركز النتوج للجريب اللمفاوي Germinal Center حيث توجد الخلية المتغصنة FDC (Follicular Dendritic cell) وهي خلية مقدمة للمستضد APC تفرز بعض الإنترلوكينات التي تحرض الخلية المحفزة Privileged Lymphocyte وهذه بدورها تعطي خلية طليعة مصورة المركز Pre-centeroblast وهذه تعطي آلاف من خلايا مصورة المركز Centroblast، والأخيرة تعطي خلية المركز Centrocyte.

تعطي خلية Centrocyte خلايا مثل المحفزة، المصورية، وتكون حياتها مديدة ومراحلها النهائية هي خلية المنطقة الهامشية Marginal Zone وهي خلية تحتفظ بذاكرة كبيرة لذلك تدعى بالخلية الذاكرة Memory cell، الخلية المصورية طويلة الأمد Long-live plasma cell وهي التي تعطي كل الغلوبولينات المناعية تخسر الخلية المصورية أغلب مستضداتها السطحية بما فيها Pan B-cell antigens, LCA, HLA-DR أثناء نضجها وهذا يحصل في منطقة حول القشر واللب في العقدة اللمفية [4].

تمايز الخلية اللمفية التائية:

تكون الخلية اللمفية التائية في البداية في نقي العظم بشكل خلية طليعية Progenitor T Lymphocyte تملك على سطحها مستقبل (TCR (T cell receptor، يطرأ عليه إعادة ترتيب مورثي فتكتسب الخلية مقداراً من النضج وترحل تاركة نقي العظم إلى التيموس حيث تمر بمرحلتين: الخلية التيموسية البكرة Early Thymocyte، والخلية التيموسية المتأخرة Late Thymocyte. ولا تخرج من التيموس حتى تصبح ناضجة وقادرة على التعامل مع المستضد والتعرف عليه عن طريق TCR Complex = TCR+CD3 الموجود على سطحها [5].

الفصل الثاني – التكاثرات اللمفية خارج العقد المبادئ الأساسية والتشخيص التفريقي

Extranodal Lymphoid Proliferations - General Principles and Differential Diagnosis

يشير مصطلح اللمفوما خارج العقدية إلى اللمفومات الخبيثة الناشئة في النسيج غير اللمفاوية، ولكي يصنف المرضى كمصابين بلمفوما خارج عقدية يجب أن يكون المريض بمرحلة سريرية موضعة (IE أو IIE) [٦]، أما المرضى ذوي المرحلة السريرية (IIE أو IVE) والذين شخصت لديهم اللمفوما في مواضع خارج عقدية لا يتم اعتبارهم مرضى بلمفوما خارج عقدية بدئية لأن الموضع خارج العقدي لللمفوما يعود لكونه تظاهرة لللمفوما خفية منتشرة، كذلك يجب استثناء المرضى المعروفين بإصابتهم باللمفوما والذين يتطور لديهم النكس في مواضع خارج عقدية. ويبين الجدول رقم (١) التصنيف المرحلي لللمفومات اللاهودجينية

المرحلة	التعريف
I	ورم مفرد (خارج عقدي) أو منطقة تشريحية واحدة (عقدية)، باستثناء المنصف أو البطن ورم مفرد (خارج عقدي)، مع إصابة العقد اللمفية الناحيوية. أو
II	ورم هضمي بدئي مع أو بدون إصابة مرافقة للعقد اللمفية المساريقية، مع إمكانية الاستئصال الكامل عيانياً. أو على الجانب نفسه من الحجاب الحاجز: إصابة منطقتين عقديتين أو أكثر، أو ورمين مفردين (خارج عقديين)، مع أو بدون إصابة للعقد اللمفية الناحيوية.
III	أي ورم بدئي ضمن القفص الصدري (منصف، جنب، تيموس)، أو أي ورم منتشر ضمن البطن (غير قابل للاستئصال) أو أي ورم مجاور للنخاع، أو فوق الجافية، بغض النظر عن الأورام في المناطق الأخرى. أو على كلا الجانبين من الحجاب الحاجز: إصابة منطقتين عقديتين أو أكثر، أو ورمين مفردين (خارج عقديين)، مع أو بدون إصابة للعقد اللمفية الناحيوية.
IV	أي مما سبق مع إصابة بدئية للجملة العصبية المركزية أو نقي العظم

الجدول رقم (١) النظام المرحلي لللمفومات اللاهودجينية وفقاً لنظام Saint Jude

يمكن أن تتواجد أو تنشأ لللمفوما خارج العقدية في أي مكان إلا أن الموضع الأكثر شيوعاً هو الجهاز الهضمي وخاصة المعدة يتلوها الجلد، التجويف الفموي، المعى الدقيق، والجهاز العصبي المركزي [٦]

عند وضع تشخيص نسيجي لللمفوما خارج العقدية يجب أن ينتبه المشرح المرضي إلى أن حالات متنوعة من فرط التنسج اللمفاوي يمكن أن تقلد اللمفوما خارج العقدية سريرياً وتشريحياً مرضياً، وكمثال على حالات فرط التنسج اللمفاوي التي تشبه اللمفومات خارج العقدية: فرط التنسج اللمفاوي في منطقة الوصل اللفائفي الأوربي، الأفات اللمفية الظهارية السليمة للغدد اللعابية، التهاب الدرق اللمفاوي المزمن لهاشيموتو، والعديد من أنماط فرط التنسج اللمفاوي الجلدي، وزيادة في تعقيد الأمور يمكن أن تتطور اللمفوما الخبيثة مترافقة مع بعض هذه الحالات الارتكاسية والمناعية الذاتية. المرضى بمنلازمة جوغرن والتهاب الدرق لهاشيموتو يزداد لديهم خطر الإصابة باللمفوما الخبيثة.

المعايير الشكلية للتمييز بين اللمفوما خارج العقديّة وفرط التنتسج اللمفاوي خارج العقد اشتقت تقليدياً من تلك التي استخدمت لتمييز اللمفوما الخبيثة عن فرط التنتسج اللمفاوي في العقد اللمفية، وتتضمن المعايير التي تسمح بمثل هذا التمييز: الرشاحة اللمفية المتماثلة، اللانموجية الخلوية، وضياح البنية الطبيعية، كما يبين ذلك الجدول رقم (٢) [٧].

فرط التنتسج اللمفاوي	اللمفوما خارج العقديّة
رشاحة عديدة الأشكال (لمفيات في مراحل مختلفة من التحول)	رشاحة متماثلة
نضج خلوي (لمفيات، مصوريات، وأرومات المناعة)	لا نموجية خلوية
المراكز النتوشة شائعة خاصة في مركز الرشاحة	المراكز النتوشة غير شائعة
ارتشاح عشوائي مع الحفاظ على البنية الطبيعية	رشاحة غزيرة مع ضياح البنية الطبيعية

الجدول رقم (٢) : المعايير النسيجية التقليدية لتمييز اللمفوما خارج العقديّة عن فرط التنتسج اللمفاوي

وإن تطبيق الكيمياء المناعية النسيجية والوراثة الجزيئية قد غيرت هذه المعايير النسيجية التقليدية وأبرزت العديد من الاختلافات فيها، كما يبين ذلك الجدول رقم (٣) [٧].

يمكن أن تكون اللمفومات خارج العقديّة متعددة أشكال الخلايا (بما فيها اللمفوما التائية المحيطية)
يمكن لللمفومات خارج العقديّة أن تتألف من خلايا لمفيات ناضجة ظاهرياً (اللمفوما صغيرة الخلايا واللمفومات منخفضة الدرجة دون تمايز مصوري)
يمكن أن تشاهد مراكز نتوشة في محيط اللمفوما خارج العقديّة وفي مركز العديد من اللمفومات خارج العقديّة منخفضة الدرجة خاصة تلك المتعلقة بالمخاطيات MALT Lymphomas
درجة الارتشاح والتخريب البنيوي والظهاري متباين بشدة في الارتشاحات اللمفية خارج العقديّة السليمة والخبيثة

الجدول رقم (٣) : تحديث المعايير النسيجية التقليدية لتمييز اللمفوما خارج العقديّة عن فرط التنتسج اللمفاوي

اعتبارات تقنية:

يعتمد التشخيص النسيجي الدقيق على طبيعة ونوعية العينة النسيجية، تكون العديد من العينات البدئية من آفات خارج عقديّة صغيرة كـ Punch biopsy من الجلد، الخزع الاستقصائية من الآفات العينية، والخزع المأخوذة بالتنظير من القصبات، المعدة والأمعاء. تتعرض هذه العينات لتبدلات عديدة مثل السحق المحدث صناعياً crush artifact و عدم الوضوح smudging إضافة إلى أن العينة الصغيرة قد لا تظهر الرشاحة خارج العقديّة.

عندما تكون الآفة خارج العقديّة مؤلفة بشكل أساسي من خلايا كبيرة قد تكون غير كافية من حيث النوعية حيث لا يمكن مطلقاً نفي خباثة أخرى كبيرة الخلايا كالكارسينوما مثلاً، ويجب دائماً في الخزع الصغيرة التي تضم آفة تنشؤية كبيرة الخلايا إجراء التلوين المناعي بـ CK, LCA إضافة إلى واسمات اللمفيات البائية والتائية CD20, CD3، وأحياناً S100 بشكل روتيني [8].

بعض الارتشاحات خارج العقديّة كبيرة الخلايا غير ورمية وإنما مجرد تجمعات من الأرومات المناعية المفعلة والتي تبدو متشابهة ولا تظهر دوماً طيف التحولات اللمفاوية في الخزع الصغيرة وفي هذه الحال فإن تشخيص لمفوما كبيرة الخلايا يجب أن يوضع بالنظر إلى المعطيات السريرية أو عند أي اقتراح بوجود آفة ارتكاسية من الأفضل أن يوضع تشخيص توصيفي - لانموجية خلوية على سبيل المثال - ويطلب إعادة الخزعة مع الاحتفاظ بالنسج الطازجة لإجراء الدراسات المناعية.

يلجأ إلى نفس التصرف السابق في الخزع الصغيرة التي تضم فقط لمفيات صغيرة خاصة إذا كانت الرشاحة بؤرية أو غير كثيفة أو متماثلة لتأكيد طبيعة الخلايا هل هي تنشؤية أم ارتكاسية.

يمكن لكل من اللمفيات الصغيرة الارتكاسية أو التنشؤية أن تقنع لمفوما عالية الدرجة عميقة التوضع كما في المعدة والجلد، وإذا كانت الخزعة المفحوصة مأخوذة بالتنظير أو سطحية مأخوذة بالكشط فإنها قد لا تضم إلا المكونة صغيرة الخلايا الارتكاسية.

تطبيق الواسمات المناعية الخلوية والدراسات المورثية في التكاثرات اللمفية خارج العقد:

أدى استعمال الواسمات المناعية الخلوية والوراثة الجزيئية إلى تقييم الآفات اللمفية بنظرة جديدة كلياً، بما فيها تلك المتوضعة خارج العقد، وباستعمال تقنيات البيروكسيداز المناعية البسيطة يمكن أن تصنف آفة تنشؤية كبيرة الخلايا خارج عقدية بشكل أكيد كمفوما خبيثة وتنفي السرطانة غير المتميزة، الميلانوما الخبيثة أو ورم نقواني خارج النقي *Granulocytic sarcoma*، إضافة إلى إمكانية تأكيد اشتقاقها من الخلايا البائية أو التائية على كل من النسخ الطازجة والمثبتة . يمكن للآفات اللمفية صغيرة الخلايا خارج العقد والتي لا يمكن تأكيد طبيعتها نسيجياً أن تتمتع مناعياً وبالتالي يجزم بأنها عديدة نسائل وبالتالي ارتكاسية أو وحيدة نسيلة وبالتالي ورمية.

تقدم الدراسة الوراثة الجزيئية للمفومات خارج العقدية معلومات حديثة تشير إلى إمكانية كون الآلية المرضية واحدة لهذه الأورام. كمثال فإن المفوما الهضمية منخفضة الدرجة من نمط MALT لا تظهر عموماً إعادة ترتيب مورثي للجينات *Bcl-1* أو *Bcl-2* ويمكن لكل من المفومات منخفضة وعالية الدرجة من نمط MALT أن تظهر طفرات في *MYC* تختلف عن تلك المشاهدة في العقد [9].

قد يكون التثبيط الجزئي للجين *P53* هاماً في إمرضية اللمفومات منخفضة الدرجة من نمط MALT وبالمثل يبدو أن اللمفومات خارج العقدية بما فيها اللمفومات من نمط MALT تتواتر فيها بكثرة الطفرات في الجين *FAS* [10]. ترتبط الآلية الإمرضية لبعض اللمفومات خارج العقدية بالحث المستضدي المزمن الناتج عن الإنتانات والتي تتضمن : الملتنوية البوابية في اللمفومات المعدية، فيروس ابشتاين بار في لمفومات الأنف والجيوب تائية الخلايا أو لمفومات الخلايا القاتلة الطبيعية، والترافق بين التهاب الكبد *C* واللمفومات خارج العقدية للكبد والغدد اللعابية الرئيسية [7].

إن التقييم التشريحي المرضي للتكاثرات اللمفية خارج العقد من الضرورة بمكان خاصة مع الاستثناءات العديدة والثغرات في المعايير النسيجية المستخدمة تقليدياً لتمييز لمفوما خارج عقدية خبيثة عن فرط تنسج لمفاوي. وعلى الرغم من هذه الاستثناءات فإن معظم التكاثرات اللمفية خارج العقد يمكن تشخيصها بسهولة، وعموماً فإن المعايير النسيجية التقليدية يمكن تطبيقها بشكل كامل إلا أنها يجب أن تحسن بالاعتبارات الحديثة المكتشفة كنتيجة لتطبيق الطرق المناعية والملاحظة في سياق الموجودات السريرية.

وإن البدء بدراسات سريرية طويلة الأمد واكتشاف واسمات جينية جديدة من أجل التحديد الدقيق للاستحالة الخبيثة للتكاثرات اللمفية خارج العقد سوف يصل بنا إلى تحديد تطورها الطبيعي ، ويضفي كثيراً من الدقة على إمكانية فصل فرط التنسج للمفاوي خارج العقد عن اللمفومات الخبيثة.

الفصل الثالث - تصنيف اللمفومات خارج العقديّة

Classification Of Extranodal lymphomas

يهدف كل من تصنيف REAL والتصنيف الجديد لمنظمة الصحة العالمية إلى تحديد حدثيات مرضية مميزة مستخدمين كل المعلومات المتاحة بما فيها المظاهر الشكلية والمناعية والوراثية والسريرية، حيث قسمت اللمفومات البائية والتائية الناضجة وفقاً للمعطيات السريرية الرئيسية إلى: ابيضاضية منتشرة، عقديّة، وبدئية خارج عقديّة، ويبين الجدول رقم (٤) تصنيف منظمة الصحة العالمية للمفومات واللمفومات المشار إليها برمز (*) تعتبر لمفومات خارج عقديّة [٣]

B-cell neoplasms
Precursor B-cell neoplasms . Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
Mature (peripheral) B-cell neoplasms . B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma . B-cell prolymphocytic leukemia . Lymphoplasmacytic lymphoma . Splenic marginal zone B-cell lymphoma (+/- villous lymphocytes) . Hairy cell leukemia . Plasma cell myeloma/plasmacytoma . Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type* . Nodal marginal zone B-cell lymphoma (+/- monocytoid B cells) . Follicular lymphoma . Mantle cell lymphoma . Diffuse large B-cell lymphoma . Mediastinal large cell lymphoma* . Primary effusion lymphoma* . Burkitt lymphoma/Burkitt cell leukemia
T and NK-cell neoplasms
Precursor T-cell neoplasms . Precursor T-lymphoblastic leukemia/lymphoma
Mature (peripheral) T-cell neoplasms . T-cell prolymphocytic leukemia . T-cell granular lymphocytic leukemia . Aggressive NK-cell leukemia . Adult T-cell lymphoma/leukemia (HTLV1+) . Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type* . Enteropathy-type T-cell lymphoma* . Hepatosplenic γ/δT-cell lymphoma* . Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma* . Mucosis fungoides/Sezary syndrome* . Anaplastic large cell lymphoma, T/null cell, primary cutaneous type* . Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise characterized . Angioimmunoblastic T-cell lymphoma . Anaplastic large cell lymphoma, T/null cell, primary systemic type

الجدول رقم (٤) تصنيف منظمة الصحة العالمية للمفومات الخبيثة

تملك اللمفومات الجلدية البدئية سلوكاً وإنذاراً مميزين ولهذا يعتمد تصنيف EORTC على أنه الدليل الأمثل لخيارات المعالجة والتدبير لهذه اللمفومات. ويبين الجدول رقم (٥) تصنيف EORTC لللمفومات الجلد مقارنة مع تصنيف منظمة الصحة العالمية [٣].

EORTC classification	WHO classification
Cutaneous T-cell lymphoma	
<i>Indolent clinical behaviour</i>	
Mucosis fungoides	Mucosis fungoides
Mucosis fungoides variants	Mucosis fungoides variants
Follicular mucosis fungoides	Follicular mucosis fungoides
Pagetoid reticulosis CTCL, large cell, CD30+	Pagetoid reticulosis
Lymphomatoid papulosis	Primary cutaneous CD30+ ALCL (CD30+ lymphoproliferative disease, including lymphomatoid papulosis)
<i>Aggressive clinical behaviour</i>	
Sezary syndrome	Sezary syndrome
CTCL, large cell, CD30-	Peripheral T-cell lymphoma, unspecified (most)
	Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (some)
<i>Provisional entities</i>	
CTCL, pleomorphic, small/medium-sized	
Subcutaneous, panniculitis-like T-cell lymphoma	Subcutaneous, panniculitis-like T-cell lymphoma
Cutaneous B-cell lymphoma	
<i>Indolent clinical behaviour</i>	
Primary cutaneous immunocytoma/marginal zone B-cell lymphoma	Extranodal marginal zone B-cell lymphoma
Primary cutaneous follicle center cell lymphoma	Extranodal marginal zone B-cell lymphoma
	Follicular lymphoma
	Diffuse large B-cell lymphoma
<i>Intermediate clinical behaviour</i>	
Primary cutaneous large B-cell lymphoma of the leg	Plasmacytoma
<i>Provisional entities</i>	
Primary cutaneous plasmacytoma	Diffuse large B-cell lymphoma (intra-vascular)
Intravascular large B-cell lymphoma	

الجدول رقم (٥) تصنيف EORTC لللمفومات الجلد مقارنة مع تصنيف منظمة الصحة العالمية

تقدم هذه الدراسة شرحاً لللمفومات خارج العقدية بمسمياتها الواردة في التصنيفين السابقين، إضافة إلى استعراض اللمفومات خارج العقدية الأخرى وفقاً للأعضاء الناشئة على حسابها و لا يتناول هذا الشرح المعايير الشكلية فقط وإنما يلخص الخصائص المناعية و المورثية والسرييرية أيضاً مع إيلاء الأهمية لموضع نشوء كل نوع من اللمفوما مما يساعد على فهم أفضل للمرض وبالتالي تشخيصه ومعالجته بشكل صحيح.

الفصل الرابع – اللمفومات الخبيثة للجهاز الهضمي

Malignant Lymphomas of the Gastrointestinal tract

يعد الجهاز الهضمي الموضع الأكثر شيوعاً لللمفوما البدئية خارج العقد، وتكاد تقتصر حصراً على اللمفومات اللاهودجكينية، أما داء هودجكن البدئي في الجهاز الهضمي نادر جداً ويكاد يكون معدوماً.

وبالنظر إلى تواتر الحالات التي تمتد فيها اللمفوما العقدية لتصيب الجهاز الهضمي كتظاهرة ثانوية فقد صيغت معايير صارمة لتعريف اللمفوما الهضمية البدئية [١١] وهي :

١. غياب اعتلال العقد اللمفية السطحية
٢. تعداد طبيعي لكريات الدم البيضاء
٣. غياب إصابة العقد اللمفية المنصفية
٤. غياب امتداد الإصابة عياناً وقت المعالجة الجراحية بحيث لا تتجاوز الأجزاء المصابة من الجهاز الهضمي والعقد اللمفية الناحيوية التابعة لها.
٥. كبد وطحال طبيعيين

إلا أن هناك موافقة عامة أو ضمنية على أنه يمكن اعتبار الحالة كمثال على اللمفوما الهضمية البدئية عندما يتوضع جل الآفة في الجهاز الهضمي مما يستلزم توجيه المعالجة في المقام الأول إلى هذا الموضع.

تعتبر اللمفوما الهضمية آفة قليلة المصادفة في البلدان الغربية وتؤلف ما نسبته ٤-١٨% من مجمل اللمفومات اللاهودجكينية على الرغم من أن معدل حدوثها يتزايد مستمر.

تحدث اللمفوما الهضمية البدئية بمعدل عال في الشرق الأوسط حيث تعد اللمفومات (باستثناء أورام الجلد) الخباثة الأكثر شيوعاً و ٢٥% من هذه اللمفومات تصيب الجهاز الهضمي بشكل بدئي ولا تقتصر الاختلافات الجغرافية على هذا فقط وإنما تشمل أيضاً موضع الإصابة حيث تكون اللمفوما المعدية هي الأكثر شيوعاً في الغرب تتلوها اللمفوما المعوية في حين يكون العكس هو الصحيح في الشرق الأوسط [12,13]. وفي كلا المنطقتين الجغرافيتين فإن اللمفومات التي تصيب المري، الكولون والمستقيم لا تمثل سوى نسبة قليلة من الحالات.

مفهوم اللمفوما من نمط *MALT* : *The MALT Lymphoma Concept* :

في عام ١٩٨٣ لاحظ Isaacson & Wright [١٤] أنه، وكما تلخص اللمفومات العقدية المظاهر النسيجية للنسيج اللمفاوي الطبيعي للعقد، فإن أنمطاً محددة من اللمفومات الهضمية منخفضة الدرجة بأئية الخلايا تلخص المظاهر النسيجية للويحات باير أو النسيج اللمفاوي المرتبط بالمخاطيات. وقد اتسعت هذه الملاحظات فيما بعد لتشمل طيفاً واسعاً من اللمفومات خارج العقدية ينشأ العديد منها في أماكن مخاطية أخرى غير الجهاز الهضمي.

تتصف هذه اللمفومات بتظاهرات سريرية، تشريحية مرضية، وحيوية مميزة، ومن المفيد وضع الخطوط العريضة لهذه التظاهرات لإدراك الأولويات في تصنيف هكذا لمفوما، كما يبين ذلك الجدول رقم (٦) [١٥].

المعايير السريرية:

1. لمفوما خارج عقدية (عادة ولكن ليس بالضرورة في المخاطيات)
2. موضعة لدى كشفها
3. بطيئة السير
4. يمكن شفاؤها بالمعالجة الموضعية
5. يوجد دليل على التهاب مزمن سابق أو داء مناعي ذاتي:
التهاب المعدة بالملتوية البوابية
التهاب الدرق للمفاوي لهاشيموتو
متلازمة جوغرن / myoepithelial sialadenitis

المعايير التشريحية المرضية:

الخصائص الشكلية:

1. ارتشاح الظهارة بالخلايا الورمية (الآفات اللمفية الظهارية)
2. الأجرية الارتكاسية
3. خلايا بائية وحيدية monocytoid أو خلايا المنطقة الهامشية
4. لمفيات صغيرة
5. مصوريات
6. أرومات متحولة مبعثرة (خلايا أرومة المناعة أو أرومة مركز الجراب)

الخصائص المناعية:

CD5-, CD10-, Cyclin D1-

مورثياً:

غياب إعادة ترتيب Bcl-1, Bcl-2 مع أو بدون trisomy 3, t(11;8)

المعايير الحيوية:

1. تتكاثر بشكل تفضيلي في المخاطيات والأماكن خارج العقدية الأخرى، و
2. يبدو أنها تملك تفاعلاً نوعياً مع الظهارة ومراكز الأجرية الارتكاسية.

الجدول رقم (٦) المعايير المحتملة لتشخيص للمفوما من نمط MALT

نسيجياً اتصفت هذه اللفومات بأجرية لمفية ارتكاسية غير ورمية بائية الخلايا يتوضع حولها (في أماكن توزع المنطقة الهامشية) الخلايا البائية الورمية والتي تمتد ضمن المخاطية وتغزو الغدد المفردة. ويعتقد بأن الآفات اللمفية الظهارية الناتجة هي العنصر الورمي الأساسي للظهارة اللمفية والتي تميز MALT.

تطابق الخصائص المناعية لهذه اللفومات مثلتها في الخلايا البائية للمنطقة الهامشية في الطحال ولويحات باير، وقد تم تعريف الطبيعة المميزة لهذه المجموعة من اللفومات في تصنيف REAL حيث خصصت باسم لفومات المنطقة الهامشية بائية الخلايا خارج العقد من نمط MALT type MALT Extranodal Marginal B-Cell Lymphomas of MALT [١٦].

ولكن التناقض الملازم لمفهوم اللفوما من نمط MALT هو أن كل أو معظم الأماكن التي تنشأ فيها هذه اللفومات مجردة من النسيج للمفاوي في الحالة الطبيعية!.. ويشرح هذا التناقض بملاحظة أن تطور اللفوما من نمط MALT يسبق غالباً بحدوث التهابية مزمنة كالتهاب المعدة بالملتوية البوابية والذي يؤدي إلى اكتساب النسيج للمفاوي المرتبط بالمخاطيات MALT.

تصنيف لمفومات الجهاز الهضمي البدئية

في الحقيقة يمكن لأي نمط من اللمفوما أن يصيب الجهاز الهضمي إلا أن أنماطاً معينة تملك معدل حدوث مرتفع في هذا الموضوع التشريحي، ويبين الجدول رقم (٧) تصنيف منظمة الصحة العالمية للمفومات للجهاز الهضمي البدئية [١٣].

اللمفومات بائية الخلايا
<ul style="list-style-type: none">• اللمفوما المرتبطة بالمخاطيات MALT Lymphoma متضمنة الداء المناعي التكاثري للمعي الدقيق IPSID.• لمفوما المنطقة المعطفية (داء السلائل اللمفوماني Lymphomatoid Polyposis)• لمفوما بوركيت• أنماط أخرى متطابقة مع مثيلاتها في العقد اللمفية المحيطة• اللمفومات المتعلقة بنقص المناعة
اللمفومات تائية الخلايا
<ul style="list-style-type: none">• اللمفومات المترافقة مع الاعتلال المعوي• أنماط أخرى غير مترافقة مع الاعتلال المعوي

الجدول رقم (٧) تصنيف منظمة الصحة العالمية للمفومات للجهاز الهضمي البدئية

جل اللمفومات بائية الخلايا هي من نمط MALT، وتؤخذ اللمفومات المعدية من نمط MALT كأنموذج لهذه المجموعة، إلا أن لمفوما MALT يمكن أن تنشأ في أي مكان من الجهاز الهضمي.

يمثل الداء المناعي التكاثري للمعي الدقيق IPSID تحت نمط خاص من لمفوما MALT المعوية ويميز عنها بوبائيتها وترفقه مع الاصطناع الشاذ للسلاسل الثقيلة α للغلوبولين المناعي.

بالتعريف تعتبر لمفوما MALT نسيجياً منخفضة الدرجة، إلا أن الاستحالة إلى لمفوما عالية الدرجة ممكنة الحدوث، حيث لوحظت في العديد من اللمفومات الهضمية البدئية عالية الدرجة بؤراً متبقية من لمفوما MALT منخفضة الدرجة، ولا تزال المشكلة قائمة في إمكانية اعتبار اللمفومات الهضمية بائية الخلايا عالية الدرجة والتي لا تضم مركبة من اللمفوما MALT منخفضة الدرجة مختلفة حيوياً.

من بين اللمفومات الهضمية بائية الخلايا الأخرى تحتل لمفوما الخلية المعطفية ولمفوما بوركيت موقعاً هاماً، وباقي الأنماط التي تحدث عادة في العقد اللمفية (كاللمفوما الجرابية) يمكن أن تصيب الجهاز الهضمي إنما بتواتر أقل، ويعتبر جهاز الهضم الموضوع المفضل لنشوء اللمفومات المترافقة مع نقص المناعة.

اللمفومات الهضمية تائية الخلايا البدئية أقل شيوعاً من نظيرتها البائية ولا تملك نفس الخصائص البائية، وتعتبر اللمفوما تائية الخلايا المترافقة مع الاعتلال المعوي EATCL النمط المميز الوحيد في حين أن الأنماط الأخرى ممكنة الحدوث إلا أنها غير شائعة.

اللمفومات بائية الخلايا **B-cell Lymphomas**:

اللمفوما المعدية بائية الخلايا منخفضة الدرجة من نمط **MALT**

Low grade B-Cell Gastric Lymphoma of MALT Type:

تعتبر المعدة لموضع الأكثر إصابة باللمفوما من نمط MALT رغم أن نشوءها في المخاطية المعدية يتناقض مع كون هذه المخاطية مجردة من النسيج اللمفاوي في الحالة الطبيعية، وهذا يمكن تفسيره بكون النسيج اللمفاوي المرتبط بالمخاطيات يكتسب في المعدة كنتيجة للإنتان بالملتوية البوابية.

الملتوية البوابية واللمفوما المعدية من نمط MALT:

هناك دلائل عدة تقترح أن اللمفوما المعدية تنشأ من النسيج اللمفاوي المرتبط بالمخاطيات المكتسب:

الأول: أن الملتوية البوابية تشاهد في المخاطية المعدية في معظم حالات لمفوما MALT التي تصيب المعدة.

الثاني: أنه في منطقة جغرافية واحدة على الأقل (منطقة Veneto في إيطاليا) حيث تحدث اللمفوما المعدية البدئية بمعدل مرتفع، هناك إنتان مرافق بالملتوية البوابية واسع الانتشار، وأظهرت دراسة حالة الشاهد ترافق بين إنتان سابق بالملتوية البوابية وتطور اللمفوما المعدية البدئية.

الثالث: من الأدلة المباشرة التي تؤكد أهمية الإنتان بالملتوية البوابية في إمرضية لمفوما المعدة ما أظهرته سلسلة من الدراسات في الزجاج من أن نمو الخلايا البائية في اللمفوما المعدية من نمط MALT يمكن أن تحرض بتماسها مع الخلايا التائية المرتكسة نوعياً للملتوية البوابية والمتواجدة ضمن اللمفوما [١٧].

وإضافة إلى الملاحظات السابقة فإن العديد من المرضى بلمفوما معدية منخفضة الدرجة من نمط MALT عولجوا بنجاح عن طريق اجتثاث الملتوية البوابية باستعمال صادات حيوية مناسبة [١٨].

التظاهرات السريرية:

تصيب اللمفوما المعدية منخفضة الدرجة في الغالب الأشخاص بعمر < ٥٠ سنة، إلا أنه وصفت حالات من هذه اللمفوما عند مرضى بأعمار صغيرة تصل حتى ٧ سنوات. معدل إصابة الذكور إلى الإناث ١,٥ : ١.

تتمثل الأعراض عادة بعسرة هضم لا نوعية، ألم بطني شديد، أما الشكوى من كتلة بطنية فهي نادرة. تبدي الموجودات التنظيرية عادة علامات لالتهاب معدة لا نوعي أو قرحة هضمية، أما وجود كتلة فهو استثنائي [١٩].

نادراً ما تكون اللمفوما منخفضة الدرجة من نمط MALT منتشرة وقت التشخيص (عادة في المرحلة I أو II)، ويتصف سيرها السريري بنكس موضعي مع انتشار محدود عادة إلى أماكن مخاطية أخرى (في ٣٠% من الحالات)، وكثيراً ما يتخلله فترات طويلة من الشفاء.

٩٠% من المرضى يعيشون لمدة ٥ سنوات بعد التشخيص، و٧٥% يعيشون لمدة ١٠ سنوات [٢٠].

يمكن أن تشفى الأورام الموضعة بالمعالجة الموضعية، أما الأورام المنتشرة فهي ذات سير مديد وغير قابلة للشفاء. كما السرطانية، فإن اللمفوما المعدية غالباً ما تصيب الغار، إلا أنها يمكن أن تنشأ في أي جزء من المعدة. تظهر بالتنظير كآفة مسطحة مرتشحة تترافق أحياناً مع قرحة واحدة أو أكثر، أما الكتل الورمية الكبيرة فهي نادرة.

المظهر النسيجي:

تقلد المظاهر النسيجية لللمفوما منخفضة الدرجة من نمط MALT بشكل كبير تلك التي تملكها لويحات باير، وتعد الأجرية الارتكاسية غير الورمية إحدى مكوناتها الهامة، وعلى الرغم من كونها واضحة في المخاطية بشكل خاص إلا أنها يمكن أن تشاهد ضمن الرشاحة اللمفية الورمية [١٣].

ترتشح الخلايا الورمية حول الأجرية في المنطقة المقابلة للمنطقة الهامشية في لويحات باير، وتكون هذه الخلايا صغيرة إلى متوسطة الحجم ذات هيولى متوسطة الغزارة ونوى غير منتظمة المحيط تشبه نوى خلايا مركز الجراب (Centrococyte-like Cells, CCL)، بعض هذه الخلايا تشبه بمظهرها اللمفيات الصغيرة وبعضها الآخر تبدي مظاهر ما يسمى بالخلايا البائية الوحيدة Monocytoid B-cells ذات هيولى غزيرة نيرة وحدود خلوية واضحة. يتواجد بشكل نموذجي عدد قليل من الأرومات المنحولة.

تعد الآفات اللمفية الظهارية إحدى المعالم الأساسية لللمفوما منخفضة الدرجة من نمط MALT وتشكل نتيجة لغزو الغدد المعدية المفردة بتجمعات من اللمفيات الورمية مما يقود إلى التكتس الحامضي وتخرب الظهارة الغدية

ومن التبدلات الظاهرية الأخرى المشاهدة في بعض الحالات هو الحؤول في خلايا غوبلت والذي يمكن أن يختلط مع سرطانية خلايا الخاتم نو الفص [١٣].

يتواجد التمايز المصوري بدرجات مختلفة في حوالي ثلث الحالات ويميل لأن يكون أعظماً تحت سطح الظهارة ولا بد من استخدام الكيمياء المناعية النسيجية لتحديد فيما إذا كانت هذه الخلايا جزءاً من النسيلة الورمية (تبدلي حصرأ في اصطناع السلاسل الخفيفة) أو تولف جمهرة خلوية ارتكاسية. قد يكون التمايز المصوري شديداً لدرجة يقترح معها تشخيص ورم الخلايا المصورية Plasmacytoma. وفي نسبة لا بأس بها من الحالات يمكن أن تتخرب المصوريات بمحتواها من الغلوبولين والذي يمكن أن يصادف كتوضعات نسيجية خارج خلوية.

المظهر النموذجي لإصابة العقد اللمفية يتألف من ارتشاح المنطقة ما بين الأجرة بالخلايا CCL حيث تتوضع في المنطقة الهامشية محيطية بالأجرة أو تمتد لتشكّل صفائح عريضة مستمرة تقود إلى امحاء تام لبنية العقدة [١٣]. يمكن أن نجد استعمار انتقائي لأجرة العقدة اللمفية ينجم عنه مظهر يمكن أن يختلط مع اللمفوما الجرابية.

التنميط المناعي:

إضافة إلى إيجابية الواسمات العامة للمفيمات البائية CD19, CD20, CD79a و CD21، تظهر الخلايا الورمية للمفوما من نمط MALT تعبيرية للغلوبولين المناعي السطحي وبشكل أقل السيتوبلاسمي (معظم الحالات تظهر + IgM وقليل من IgA أما IgG فهو نادر) مع حصر في اصطناع السلاسل الخفيفة عادة K. في حين تكون سلبية لـ CD5, CD10, CD23, IgD و CD43 +/-.

الخصائص الوراثية:

تظهر اللمفومات منخفضة الدرجة من نمط MALT إعادة ترتيب مورثي للغلوبولين المناعي Immunoglobulin gene rearrangement، إضافة إلى طفرات جسدية مستمرة (تفاعل بين الخلايا الورمية ومراكز الأجرة الارتكاسية) يظهر تثلاث الصبغي الثالث 3 Trisomy في ٥٥% من الحالات مترافقاً مع تواتر ملحوظ للتبادل t(11;8). تشاهد الطفرات في الجين P53 و MYC في ١٥-٢٠% من الحالات، بينما لم تلاحظ إعادة ترتيب مورثي للجين Bcl-1 أو Bcl-2.

الاستحالة عالية الدرجة للمفوما **MALT** واللمفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة في المعدة
High Grade Transformation of MALT Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Stomach.

يعد وجود خلايا كبيرة متحولة مبعثرة مظهراً للمفوما المعدية من نمط MALT، ولقد اقترح أنه عندما تزداد هذه الخلايا لتولف ٥-١٠% من الكتلة الخلوية تبقى للمفوما منخفضة الدرجة إلا أن إنذارها نوعاً ما أسوأ. تعرف الاستحالة عالية الدرجة الواضحة بوجود صفائح أو تجمعات تضم < ٢٠ خلية متحولة يمكن أن تزداد لتولف معظم كتلة الورم مع بقاء إمكانية تمييز مكونة منخفضة الدرجة ضمنها.

عندما لا يمكن تمييز مكونة منخفضة الدرجة يفضل أن يصنف الورم كلفوما بائية كبيرة الخلايا منتشرة Diffuse large B-cell Lymphoma على الرغم من أن منحنيات البقايا تقترح عدم وجود فروقات حيوية بين هذه المجموعة وبين اللمفوما MALT المتحولة [٢٠].

التظاهرات السريرية:

يكون متوسط عمر المرضى باللمفوما المعدية عالية الدرجة أعلى منه عند المصابين بلمفوما MALT منخفضة الدرجة (٦٤ سنة مقابل ٥٥ سنة)، وتكون الأعراض مماثلة لأعراض السرطانية المعدية وتتضمن الألم، نقص الوزن، والنزف.

يظهر التنظير عادة كتلة ورمية واضحة، وتكون مرحلة الآفة في هذه الحالات IE أو IIE وقت التشخيص، ولا يوجد دليل على انتقالات بعيدة. معدل البقيا أقل مقارنة مع الآفات منخفضة الدرجة (٧٥% مقابل ٩١%) [٢٠].

المظهر العياني والنسجي:

معظم اللمفومات المعديّة عالية الدرجة أورام ضخمة متبارزة، ترشح فيها الخلايا الورمية ضمن المخاطية المعديّة كصفائح مصمتة بين الغدد المعديّة المتبقية، وتكون كبيرة ذات هيولى حامضية متوسطة الغزارة ونوى حويصيلة مع نويات واضحة. توجد الآفات اللمفية الظهارية في بعض الحالات، ويمكن أن تشاهد خلايا مشوهة عديدة نوى.

التنميط المناعي:

إضافة إلى واسمات اللمفيات البائية تظهر الخلايا الورمية تعبيرية للغلوبولين المناعي IgM مع حصر في اصطناع السلاسل الخفيفة، وتمثل الأجزاء المتكاثرة في المقاطع النسيجية والتي تتلون بـ Ki67 ما نسبته ٥٠% عادة.

الخصائص الوراثية:

تؤكد الدراسات على جينات الغلوبولينات المناعية في اللمفوما MALT المتحولة التوافق النسيلي بين كلا المكونتين منخفضة وعالية الدرجة، إلا أن الطفرات المستمرة لا تتواجد في الأورام عالية الدرجة. تشاهد الطفرات من الجين P53 مع نقص في تغاير الزيجوت في ٣٠% من الحالات كما وصفت إعادة ترتيب مورثي MYC و التبادل (8;14)t.

اللمفوما المعوية من نمط MALT العادية Intestinal MALT Lymphoma of the usual type

من المهم الفصل بين اللمفوما المعوية العادية (تدعى أحياناً الغربية) والداء المناعي التكاثري للمعي الدقيق (IPSID) والذي يعتبر نمط خاص من لمفوما MALT ذو توزيع جغرافي محدد. تظهر اللمفومات الناشئة في المعى الطيف نفسه الذي تظهره في المعدة حيث تشاهد اللمفوما منخفضة الدرجة من نمط MALT، اللمفوما البائية عالية الدرجة مع مكونة منخفضة الدرجة من نمط MALT واللمفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة. إلا أن هذه الأخيرة هي الأكثر شيوعاً. تنشأ معظم اللمفومات المعوية في المعى الدقيق أما لمفومات الكولون والمستقيم فهي نادرة [21].

التظاهرات السريرية:

تصيب غالبية اللمفومات العادية من نمط MALT الأشخاص المسنين وتظاهر بنزف أو انسداد، ويعد الداء المعوي الالتهابي عامل خطر لإصابة الكولون والمستقيم (وليس المعى الدقيق) باللمفوما بائية الخلايا. وتكون هذه اللمفومات عادة أورام مفردة متفرحة أو بوليبيية الشكل إلا أنها في بعض الأحيان تكون متعددة ويمكن أن تشكل نمط من داء السلائل المعوي. من الشائع إصابة العقد اللمفية المساريقية (المرحلة IIE) أما الانتشار خارج البطن فهو غير مميز، السير السريري أسوأ منه في لمفومات المعدة بائية الخلايا ويتأثر الإنذار بالدرجة النسيجية المرحلة، وقابلية الاستئصال الجراحي. يتراوح معدل البقيا لـ ٥ سنوات بين ٤٤-٧٥% للمفومات منخفضة الدرجة من نمط MALT و ٢٥-٣٧% للآفات عالية الدرجة.

المظهر النسجي:

تملك اللمفومات المعوية المظاهر النسيجية والمناعية نفسها للمفومات المعدة بائية الخلايا الموصوفة سابقاً.

إلا أنه في الآفات منخفضة الدرجة قد تكون الآفات اللمفية الظهارية مظهراً قليل الوضوح [٢١]. ولا توجد دراسات وراثية على اللمفومات المعوية بائية الخلايا.

الداء المناعي التكاثري للمعي الدقيق Immunoproliferative Small intestinal disease:

وهو نمط من لمفوما MALT يتصف برشاحة لمفية مصورية (بشكل أساسي مصورية) منتشرة في الجزء الداني من المعى الدقيق. يقتصر حدوثها حصرياً تقريباً على الشرق الأوسط وشمال أفريقيا مع حالات فردية في مناطق أخرى. وتملك IPSID مظهراً مميزاً هاماً يتمثل باصطناع السلاسل الثقيلة α دون السلاسل الخفيفة من قبل الخلايا المصورية، وهذا يمكن كشفه في المصل أو العصارة العفجية في ثلثي الحالات تقريباً، وفي الثلث الباقي من الحالات يصطنع بروتين السلاسل الثقيلة إلا أنه لا يفرز، ومن هنا اصطُح على تسميته بداء السلاسل الثقيلة.

المظاهر السريرية:

يصيب IPSID البالغين الشباب حيث يتظاهر بأعراض لسوء الامتصاص المعوي، ذو سير مديد ونادراً ما ينتشر خارج البطن حتى المراحل النهائية عندما تحدث الاستحالة عالية الدرجة. أما في مراحله المبكرة فقد وصفت فترات من الهجوع التام أو حتى الشفاء عند استعمال الصادات الحيوية واسعة الطيف مما يقترح إمكانية وجود سببية إبتانية على الرغم من عدم تحديد عامل نوعي.

المظهر العياني:

يعتمد المظهر العياني لـ IPSID على مرحلته، في معظم الحالات يوجد تسمك منتشر في أعلى الصائم يترافق مع ضخامة في العقد اللمفية المساريقية. ويمكن أن تتواجد كتل ورمية واضحة الحدود قد تكون متعددة وتشكل في بعض الأحيان بوليبيات صغيرة متعددة في المعى الدقيق. يمكن أن تصاب المعدة في بعض الأحيان أما الانتشار إلى الأعضاء البطنية الأخرى فهو نادر.

المظهر النسيجي:

يبيدي IPSID جميع المظاهر النسيجية للمفوما البائية منخفضة الدرجة من نمط MALT مع تمايز مصوري ملحوظ، يمكن تمييز ثلاث مراحل لـ IPSID:

في المرحلة A: تكون الرشاحة اللمفية المصورية محددة بالمخاطية والعقد اللمفية المساريقية.

في المرحلة B: ارتشاحات لمفية عقيدية في المخاطية مع امتداد الرشاحة متجاوزة العضلية المخاطية.

في المرحلة C: تتصف بوجود كتل لمفية مع بؤر من التحول إلى لمفوما عالية الدرجة.

تؤدي الرشاحة مصورية الخلايا في المخاطية إلى زيادة عرض وليس قصر الزغابات المعوية.

تتواجد تجمعات من الخلايا CCL في المرحلة A من IPSID وتزداد وضوحاً في المرحلة B حيث تجتمع حول الأرتاج الظهارية وتشكل الآفات اللمفية الظهارية كما تستعمر مراكز الأجرة الارتنكاسية بحيث تشكل العقيدات اللمفية المميزة للمرحلة B من IPSID.

يمكن أن تتحول IPSID إلى لمفوما عالية الدرجة كما في اللمفوما المعدية باستثناء أن الخلايا عالية الدرجة غالباً ما تبدي مظاهر خلوية شديدة الخبث bizarre.

تصاب العقد اللمفية المساريقية مبكراً في سياق IPSID حيث ترتشح بداية الخلايا المصورية في أشباه الجيوب ثم تغزو الخلايا البائية الوحيدة أو الخلايا CCL المنطقة الهامشية، وكثيراً ما يشاهد استعمار لمراكز الأجرة بالخلايا المصورية [13].

التنميط المناعي والوراثة الجزيئية:

تؤكد الدراسات المناعية الكيميائية النسيجية لـ IPSID اصطناع السلاسل الثقيلة \square دون السلاسل الخفيفة من قبل الخلايا المصورية، الخلايا الشبيهة بخلايا مركز الجراب والأرومات المتحولة. أظهرت الدراسات الجينية إعادة ترتيب مورثي للغلوبولين المناعي مع غياب كبير في المنطقة V في جين السلسلة الثقيلة للغلوبولين المناعي [22].

لمفوما الخلية المعطفية *Mantle Cell Lymphoma*:

يمكن للمفوما المنطقة المعطفية أن تصيب أي جزء من جهاز الهضم والذي يؤلف الموضع الأكثر شيوعاً للإصابة خارج العقدية بهذا النمط من اللmfوما. وتأخذ إصابة السبيل الهضمي مظهراً مميزاً يتصف بوجود آفات بوليبيبية متعددة.

المظاهر السريرية:

وهو ما اصطلح على تسميته داء السلائل اللمفاوي Lymphomatous polyposis، وصفت معظم حالات LP عند المرضى بعمر < 50 سنة دون تفضيل جنس على آخر، وتكون الأعراض السريرية عبارة عن الألم البطني الذي يترافق أحياناً بتغوط زفتي.

تظهر الدراسات الشعاعية والتنظيرية بوليبيبات متعددة والتي يمكن أن توجد في أي جزء من السبيل الهضمي ولكن في العديد من الحالات تتوضع أكبر الكتل الورمية في المنطقة اللفائفية الأوروية.

تنتشر اللmfوما المعطفية بشكل واسع ومبكر حيث تلاحظ إصابة للكبد والطحال ونقي العظم وقت التشخيص.

وعلى الرغم من كونها منخفضة الدرجة نسيجياً فإنها أورام شديدة العدوانية ولا يتجاوز معدل البقيا الوسطي السنوات الثلاث [23].

المظهر العياني:

نموذجياً يشاهد تقبب المخاطية المعوية بأفات بوليبيبية متعددة بيضاء لحمية تتراوح أقطارها بين 0,5 - 2 سم ويمكن أن تشاهد أورام أكبر حجماً خاصة في المنطقة اللفائفية الأوروية، كما تصاب العقد اللمفية المساريقية بوضوح.

المظهر النسيجي:

تتألف الآفات الصغيرة من عقيدة لمفية مخاطية تتشكل نتيجة لاحتلال جريب لمفاوي مفرد بالخلايا الورمية. أما البوليبيبات الأكبر فتتشكل من تجاوز والتحام هذه البوليبيبات المفردة والتي بالنتيجة تتظاهر بنمط نمو عقيدي أو جريبي.

وبشكل نموذجي فإن مراكز الأجرية الارتكاسية المتبقية تحتبس ضمن الرشاحة اللمفية الورمية والتي يبدو بأنها لا تحتل المنطقة المعطفية بشكل انتقائي.

تتخرب الغدد المعوية وتمحى وقد توجد آفات لمفية ظاهرية معزولة.

تتصف الخلايا اللمفية الورمية بصغر حجمها وامتلاكها نوى غير منتظمة الحدود تشبه خلايا مركز الجراب ولا تشاهد عادة أرومات متحولة [13, 23].

التنميط المناعي:

تظهر الخلايا الورمية إيجابية لواسمات اللمفيات البائية العامة إضافة إلى CD5، CD43 وتعبيرية قوية في المنطقة حول النواة لـ IgM و IgD عادة مع حصر في اصطناع السلاسل الخفيفة λ .

كما أن التعبيرية النووية لـ cyclin D1 توجد تقريباً في كل الحالات.

الخصائص المورثية:

يشاهد في كل الحالات تقريباً تبادل صبغي (11;14)t والذي يؤدي لتجاوز جين cyclin D1 وجين IgH مما ينجم عنه تعبيرية مفرطة لبروتين cyclinD1 في النواة.

لمفوما بوركيت BurKitt's Lymphoma.

وهي من اللمفومات شديدة العدوانية والتي غالباً ما توجد في أماكن خارج عقديّة. ويمكن تمييز ثلاث أنماط سريرية [24].

- لمفوما بوركيت المتوطنة: تحدث في أفريقيا الاستوائية وتمثل الخباثة الأكثر شيوعاً عند الأطفال (٤-٧ سنوات) وتصيب الذكور ضعفي الإناث. تتظاهر في ٥٠% من الحالات بإصابة الفك وعظام الوجه يتلوها الدقاق الانتهائي، الأعور، الثرب، المبيضين، الكليتين، والثدي ويمكن عزل جينوم فيروس أبشتاين بار من الخلايا الورمية في جل الحالات.
- لمفوما بوركيت الإفرادية: تشاهد عند الأطفال والبالغين الشباب (متوسط العمر ٣٠ سنة) وتشكل ١-٢% من مجمل اللمفومات في أوروبا الغربية والولايات المتحدة الأمريكية. معدل إصابة الذكور إلى الإناث ٢-٣:١. تتظاهر معظم الحالات بكتلة بطنية أكثر ما تتوضع في المنطقة للفائفية الأعورية يصاب أيضاً كل من المبيضين، الكليتين، والثدي. وتترافق مع فيروس أبشتاين بار في أقل من ٣٠% من الحالات.
- لمفوما بوركيت المترافقة مع نقص المناعة: تترافق مع الإبتان بحمة الإيدز HIV حيث تشيع إصابة العقد ونقي العظم، ويتواجد فيروس إيشتاين بار في ٢٥-٤٠% من الحالات.

المظهر العياني:

تتراوح الآفات التي تصيب المعى من أورام موضوعة تسد للتمع إلى كتل ضخمة تشمل أجزاء طويلة من المعى يشيع امتدادها إلى المنطقة خلف البريتوان على الرغم من عدم إصابة العقد المساريقية في الغالب.

المظهر النسيجي:

- في النمط الكلاسيكي للإصابة تتخرب المخاطية بصفائح من خلايا أرومية متماثلة تتخللها خلايا ناسجة وبالعة (مظهر السماء ذات النجوم)، تتصف الأرومات بأنها خلايا متوسطة الحجم ذات هيولى ضئيلة ونوى مدورة مع ٢-٥ نوبات واضحة، الآفات اللمفية الظهارية غائبة [13, 24].
- لمفوما بوركيت مع تمايز مصوري: حيث تظهر الخلايا هيولى قاعدية محيطية مع نوية مركزية وحيدة ويشيع هذا النمط في الحالات المترافقة مع نقص المناعة.
- لمفوما بوركيت اللانموجية/ النمط الشبيه ببوركيت Atypical, Burkitt-like : تتميز بتباين كبير في حجم وشكل النوى مع نويات واضحة، ويقتصر هذا الاصطلاح على الحالات المترافقة بوجود دليل قوي على تبادل C-myc.

التنميط المناعي والوراثة الجزيئية:

تكون الخلايا الورمية إيجابية لواسمات اللمفيات البائية إضافة إلى إيجابية CD10 و BC16 وتقريباً ١٠٠% من الخلايا تظهر تعبيرية لـ Ki67.

تظهر الخلايا الورمية إعادة ترتيب مورثي للغلوبولينات المناعية وفي جميع الحالات هناك تبادل في الجين C-myc متوضع على الصبغي ٨.

كما تشاهد التبادلات (8;14)t في ٧٦%، (8;22)t في ١٦%، و (2;8)t في ٨%.

أنماط أخرى من اللمفومات البائية المقابلة لنظائرها في العقد اللمفية المحيطة

Other types of primary B-cell Lymphoma that correspond to peripheral Lymph node equivalents

اللمفوما الجرابية: Follicular Lymphoma

كثيراً ما تكون إصابة السبيل الهضمي ثانوية في سياق اللمفوما الجرابية العقدية أما اللمفوما الجرابية البدئية فهي نادرة وعندما تحدث فإنها تصيب المنطقة اللغافية الأوروية وتنتشر بشكل بوليبيات عديدة. المظهر النسيجي يماثل نظيره في اللمفوما الجرابية العقدية مع ارتشاح المخاطية بالأجربة الورمية ولا تشاهد آفات لمفية ظاهرية أو تمايز مصوري.

اللمفوما صغيرة الخلايا Small Lymphocytic Lymphoma

تشيع إصابة السبيل الهضمي بابيضاض الدم اللمفاوي المزمن (اللمفوما صغيرة الخلايا) وأحياناً تكون الخزعة التنظيرية هي الإجراء التشخيصي الأول. حيث تظهر رشاحة منتشرة بلمفيات صغيرة مدورة دون تشكيل بنى جرابية. الآفات اللمفية الظهارية غير وصفية.

اللمفوما الهضمية المترافقة مع نقص المناعة Immunodeficiency related Lymphomas

اللمفومات المترافقة مع متلازمة نقص المناعة المكتسب:

حوالي ٣٠% من اللمفومات اللاهودجكينية المرتبطة بالإيدز تصيب السبيل الهضمي كتظاهرة بدئية وتمثل المعدة والمعوي الدقيق الموقع الأكثر شيوعاً للإصابة. يعاني المرضى من ألم، تقرح مع نزف، انسداد وأعراض بنيوية. معظم اللمفومات المرتبطة بالإيدز بائية الخلايا لإحدى ثلاثة أنماط: اللمفوما كبيرة الخلايا، لمفوما بوركيت أو اللمفومات عالية الدرجة الشبيهة ببوركيت. تميل جميعها لأن تظهر معدل انقسامي عالي مع نخر شديد، ذات سلوك عدواني وإنذار سيء إذ لا يتجاوز معدل البقيا الوسطي ٥-١١ شهراً في معظم الحالات [25].

اللمفومات التالية لزرع الأعضاء Post-transplant Lymphomas

يصاب السبيل الهضمي في ٣٥% من حالات اللمفوما التالية لزرع الأعضاء وبشكل خاص المعوي الدقيق. وتعود هذه اللمفومات إلى إحدى أربعة أنماط:

- Pleomorphic PTLDs: وتعرف بأنها آفات مخربة تتألف من أرومات مناعة، خلايا مصورية، خلايا لمفية متوسطة الحجم تشكل كتل مخربة في المواقع خارج العقدية.
- Monomorphic PTLDs: والتي تشبه اللمفوما كبيرة الخلايا المنتشرة من الناحية الشكلية.
- Plasmacytoma-Like lesions: والتي تشبه ورم الخلايا المصورية.
- T-Cell- rich/HD- like PTLDs: والتي تشبه اللمفوما بائية الخلايا الغنية بالتائيات أو داء هودجكن [25].