

دکتر حبیب‌الله گل‌افشان

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

تازه‌های آزمایشگاهی و بالینی در لوسمی مزمن لنفوسیتیک (CLL)

لوسمی مزمن لنفوسیتیک، لوسمی سلول‌های B خاطره با مرفولوژی به‌ظاهر طبیعی است که تکثیر آن در غدد لنفاوی، مغز استخوان، طحال و خون محیطی مشاهده می‌شود. این لوسمی شبیه یا همان لنفوم سلول‌های کوچک (SLL) است که به‌طور اولیه غدد لنفاوی و طحال را درگیر می‌کند.

از مهم‌ترین مارکرهای لنفوسیت‌های سرطانی در CLL مارکرهای CD۱۹, CD۵, CD۲۳ و Sig^w (بیان ضعیف ایمونوگلوبولین سطحی) می‌باشد. ناهمگونی چشم‌گیری در مرفولوژی سلولی، بیولوژی و ژنتیک سلول‌های سرطانی در CLL وجود دارد که پیش‌آگهی را متفاوت می‌سازد. نسبت شیوع لوسمی در خانم‌ها به آقایان تقریباً برابر است. حدود ۱/۳ بیماران در کمتر از ۶۵ سالگی و ۱۰٪ در کمتر از ۵۰ سالگی به لوسمی مبتلا می‌شوند. ابتلا در ۸۰ سالگی و بالاتر با پیش‌آگهی نامطلوب همراه است. سابقه خانوادگی ابتلا به CLL یا یکی از اختلالات دیگر لنفوپرولیفراتیو یک فاکتور خطر جدی برای ابتلا محسوب می‌شود، به‌طوری‌که از هر ۱۰ بیمار مبتلا به CLL یک نفر دارای سابقه خانوادگی است. گفتنی است که در ۱۳ تا ۱۸٪ موارد در خون محیطی بستگان درجه اول بیمار تعدادی لنفوسیت منوکلونال CD۵⁺ مشاهده می‌شود (CD۵⁺ MBL) که معلوم نیست که آیا با گذشت زمان به CLL تبدیل خواهد شد یا خیر. ابتلای بستگان درجه اول به CLL از نظر سنی حدود ۱۰ سال کمتر است یا در سن جوان‌تر مبتلا می‌شوند.

حدود ۷۰ تا ۸۰٪ موارد CLL به‌طور شانس در آزمایشگاه شناسایی می‌شود که البته بیمار در مراحل ابتدایی لوسمی است.

حداقل معیار تشخیصی CLL حضور $5 \times 10^9 / L \geq$ ($\geq 5000 / mm^3$) لنفوسیت منوکلونال با زنجیره کاپا یا لاندای و مارکرهای CD۵⁺ و CD۲۳⁺ و ایمونوگلوبولین‌های ضعیف سطحی است.

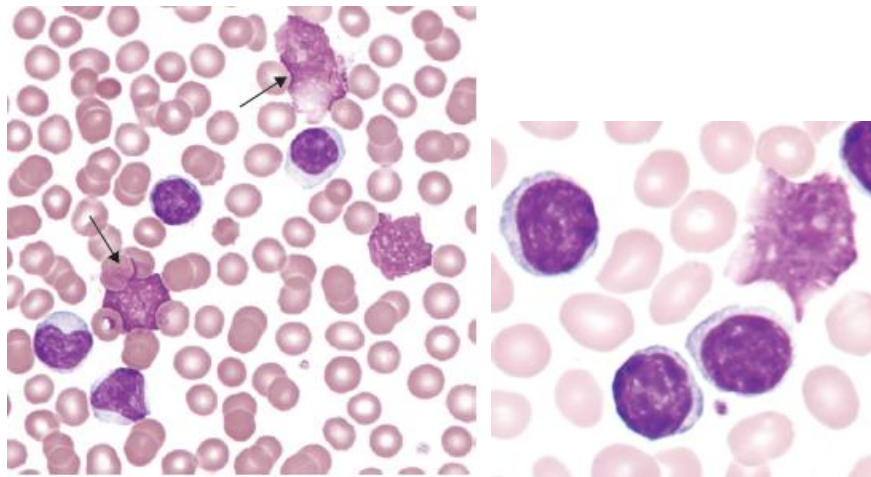
سلول‌های CLL فاقد CD۲۰ و CD۷۹b می‌باشند. چنانچه تعداد مطلق لنفوسیت‌های منوکلونال کمتر از ۵۰۰۰ در میلی‌متر مکعب باشد شخص ممکن است لنفوسیتوز منوکلونال B (MBL) داشته باشد که با آدنوپاتی و بزرگی طحال همراهی نداشته و ممکن است به لوسمی واضح تبدیل نشود.

شمارش گلبول سفید در بیماران مبتلا به CLL به‌طور معمول در گستره‌ای از ۲۰/۰۰۰ تا ۳۰۰/۰۰۰ متغیر است و بیشتر از ۶۰ تا ۷۰٪ آن‌ها را سلول‌های لنفوسیت تشکیل می‌دهد.

در نیمی از بیماران در بیشتر از ۱۲ ماه بعد از تشخیص، شمارش لنفوسیت‌ها دو برابر می‌گردد و در برخی نوسان دوره‌ای در شمارش لنفوسیت‌ها مشاهده شده و در تعدادی شمارش لنفوسیت‌ها برای سال‌ها پایدار می‌ماند.

سلول‌های سرطانی شبیه به لنفوسیت‌های کوچک تا متوسط با کروماتین فشرده است. امکان مشاهده انکلوژیون‌های سیتوپلاسمی از قبیل کریستال، اجسام کروی و اجسام میله‌ای که احتمالاً ایمونوگلوبولین هستند وجود دارد.

در خون محیطی بیماران در اکثر موارد سلول‌های اسماج (Smudge) یا سلول‌های سایه (Shadow cell) مشاهده می‌شود که ناشی از کاهش ویمنتین (vimentin) است که جهت حفظ و ساختار سلول نقش بیولوژیک دارد. ضربه به خون و فشار در هنگام تهیه اسلاید منجر به تولید سلول‌های اسماج از یک تا ۷۵٪ سلول‌ها در CLL می‌شود.



لنفوسیتوز همراه با سلول‌های اسماج احتمال لوسمی مزمن لنفوسیتیک را مطرح می‌کند

چنانچه به خون بیمار چند قطره آلبومین مورد استفاده در بانک خون (۲۲٪) اضافه شود، غشا سلول‌ها پایدار شده و از اسماج شدن آن‌ها جلوگیری می‌کند. به نظر می‌رسد که تعداد سلول‌های اسماج در یک بیمار ثابت باشد. در یک مطالعه حضور $\geq 30\%$ درصد از سلول‌های اسماج در رابطه با لنفوسیت‌های با جهش سوماتیک زنجیره سنگین IgVH و با پیش‌آگهی بهتر نسبت به تعداد کمتر از ۳۰ درصد گزارش شده است.

در گستره محیطی بیماران در CLL کلاسیک معمولاً بیشتر از ۹۰٪ لنفوسیت‌های به‌ظاهر بالغ، حداکثر کمتر از ۱۰٪ پرولنفوسیت و بندرت تعدادی به شکل پلاسماسل مشاهده می‌شود.

گروه FAB بر مبنای مرفولوژی سه نوع CLL را تعریف می‌کند.

۱ - CLL کلاسیک

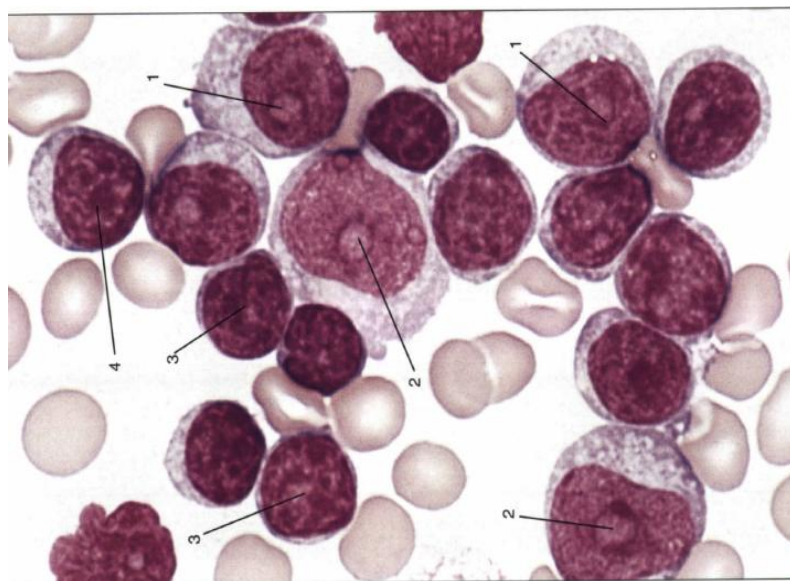
۲ - هیبرید CLL/PLL

۳ - atypical CLL

چنانچه در بیمار مبتلا به CLL تعداد سلول‌های پرولنفوسیت بین ۵۴-۱۱٪ قرار گیرد تحت عنوان هیبرید CLL/PLL نامگذاری می‌شود.

در CLL آتیپیک بیشتر از ۱۵٪ از لنفوسیت‌ها به اشکال شبه پلاسماسل (Plasmacytoid) و کمتر از ۱۰ درصد به صورت پرولنفوسیت و تعدادی با هسته شکافدار نمایان می‌شوند.

درگیری مغز استخوان و غدد لنفاوی با سلول‌های سرطانی به صورت‌های پراکنده، گره‌ای و مخلوط پراکنده و گره‌ای و فرم منتشره گزارش شده است. گفتنی است که در لنفوم فولیکولار که ممکن است با CLL اشتباه شود به صورت Paratrabecular مغز استخوان را فرامی‌گیرد.



CLL/PLL با مخلوطی
لنفوسیت‌های به ظاهر
پرولنفوسیت در شکل
می‌شود. فلش‌ها به
پرولنفوسیت اشاره
شبه لنفوسیت با

هیبرید
از
بالغ و
مشاهده
سلول‌های
می‌کند که

اندکی کرماتین ظریف‌تر و یک هسته بزرگ می‌باشد

گرچه مرفولوژی سلول‌های سرطانی CLL در بیماران مختلف ممکن است متغیر باشد ولی در یک بیمار، سلول‌های سرطانی از نظر مرفولوژی همگون می‌باشند.

ایمونوفنوتایپ لنفوسیت‌ها در لوسمی مزمن لنفوسیتیک

ایمونوفنوتایپ سلول‌های CLL دارای ویژگی $CD27^+$, $CD5^+$, $CD23^+$, $Sig^W(IgM, IgD)$ و $CD19^+$ و $FMC\gamma^-$ می‌باشد.

یکی از ویژگی‌های CLL افزایش بیان غشایی مارکر $CD23$ است که ناشی از خارج شدن تنظیم مسیر سیگنال‌دهی $Notch2$ است که ممکن است در کاهش آپوپتوز نقش داشته باشد. مارکر $CD23$ پروتئولیز خود بخود دارد و افزایش سطح سرمی آن نشانه پیشرفت و وسعت لوسمی است.

مارکر FMCY یکی از اپی‌توپ‌های CD20 است که در CLL بیان ضعیف یا منفی دارد ولی در لوسمی سلول‌های مودار و لوسمی پرولنفوسیتیک (PLL) به‌طور قوی بیان می‌شود. سلول‌های لوسمی در CLL فاقد CD19b است و با توجه به این که تحریک ایمنی نیاز به کمپلکس Sig (ایمونوگلوبولین سطحی) با $Ig\alpha / Ig\beta$ (CD19a / CD19b) دارد، از این رو اکثر بیماران دارای کاهش ایمنی و مقدار کم ایمونوگلوبولین هستند.

سلول‌های لوسمی در CLL چنانچه با آنتی‌ژن روبرو شده باشند دارای جهش هایپر سوماتیک (Mutated) در زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین IGHV هستند. این نوع CLL دارای پیش‌آگهی مطلوب نسبت به نوع غیر جهش‌دار (unmutated) است.

برای تعیین وضعیت لنفوسیت‌ها از نظر جهش سوماتیک می‌توان از مارکرهای آلترناتو (surrogate) استفاده کرد. در یک مطالعه 50٪ بیماران مبتلا به CLL دارای بیشتر از 30٪ لنفوسیت‌های CD38⁺ بوده‌اند. این مارکر در رابطه با CLL غیرموتانت و پیش‌آگهی بد است. مارکر CD38 بیانگر تعداد سلول‌های با قابلیت تکثیر در CLL است. درجه مثبت شدن مارکر CD38 مورد اختلاف است و از 5 تا 30٪ در گزارش‌ها متغیر است و از طرفی تعداد آن‌ها در دوره بیماری متغیر است.

مارکر ZAP-70 از اعضای SYK- ZAP-70 و پروتئین کیناز است که روی سلول‌های T و NK بیان می‌شود که نقش مهمی در سیگنال‌دهی دارد.

افزایش بیان ZAP-70 در 70 تا 90٪ موارد CLL با وضعیت غیر جهش‌دار (Unmutated) همراهی دارد و مثبت شدن ≥ 20 با فلوسیتومتری به‌عنوان مثبت تلقی می‌شود.

برای شناسایی این مارکر می‌توان از ایمونوسایتوشیمی و تکنیک وسترن بلات نیز استفاده کرد. مثبت شدن ZAP-70 دارای ارتباط متوسط با بیان CD38 و اختلال کروموزومی 11 و 17 و 12 است.

در حدود 6٪ موارد CLL ممکن است T-Cell receptor β gene بازآرایی شود که همراه با حذف 6q و پیش‌آگهی بد است.

در 5٪ موارد CLL ممکن است باند مونوکلونال و در پاره‌ای موارد افزایش نسبت سرمی زنجیره سبک مشاهده شود که دارای پیش‌آگهی بسیار نامطلوب است.

اختلالات کروموزومی در CLL

۱ - حذف 13q

شایع‌ترین اختلال کروموزومی حذف 13q است که در حدود 55٪ از بیماران مشاهده می‌شود که در این میان 76٪ منواللی و 24٪ موارد دو آللی است. این حذف بیشتر در نوع CLL جهش‌دار (Mutated) یافت شده و دارای پیش‌آگهی مطلوب است.

منطقه حذف شده شامل MDR (Minimal deleted region) است که شامل ژن‌های DLEU₂ و micro RNA ۱۵a/۱۶-۱ می‌باشد.

میکرو RNA های ۱۵a و ۱۶-۱ بازدارنده تکثیر و آپوپتوز سلولی هستند و با این وجود در کل دارای پیش‌آگهی مطلوب است ولی چنانچه وسعت ناحیه حذف شده ژن رتینوبلاستوما (Rb) که یک ژن سرکوب‌کننده تومور است را حذف کند، پیش‌آگهی ممکن است چندان مطلوب نباشد.

۲- حذف ۲۳q-۱۱q

حذف ۱۱q در حدود ۲۰٪ موارد CLL مشاهده شده است. ژن‌های حذف شده شامل RDX (Radixin) که شبیه ژن نوروفیبروماتوز است در سرکوب تومور نقش دارد و نیز ژن SF3B₁ که فرآورده آن از اجزای SnRNP و همچنین ژن ATM است.

فرآورده ژن ATM (Ataxia Telengectesia) پروتئین ATM با نقش پروتئین کیناز است که نقش در فسفریلاسیون و فعال شدن p53 (ژن سرکوب‌کننده تومور) دارد. حدود ۱/۳ بیماران که حذف ATM دارند دارای جهش در الل دیگر ATM نیز هستند. حذف ۱۱q همراه با آدنوپاتی شدید و پیشرفت سریع بیماری و ابتلای لوسمی در افراد جوان‌تر و پیش‌آگهی بد است.

۳- حذف ۱۷p

حذف ۱۷p معمولاً با جهش p53 در الل دیگر همراه است و از این رو لوسمی بسیار تهاجمی و مقاوم به دارو است. لوسمی در بیشتر از ۵۰٪ موارد به صورت هیبرید CLL/PLL مشاهده می‌شود.

۴- تریزومی ۱۲

تریزومی ۱۲ در ۱۰ تا ۲۰٪ موارد CLL همراه با مرفولوژی CLL آتیپیکال و هیبرید CLL/PLL مشاهده می‌شود. افزایش بیان ژن MDM₂ (۲- Murine double minute) در این تریزومی موجب اتصال پروتئین p53 به پروتئین‌های یوبیکیتین (ubiquitin) و در نتیجه تخریب آن می‌گردد. روند پیش‌آگهی بهتر در لوسمی CLL در رابطه با اختلالات ژنتیکی به صورت

del ۱۳q (۵۵٪) > ۱۱q (۱۸٪) > trisomy ۱۲ (۱۶٪) > del ۶q (۷٪) ≥ del ۱۷p (۷٪) می‌باشد.

در یک مطالعه میانگین طول عمر در حذف ۱۷p و del ۱۱q و trisomy ۱۲ و کاریوتایپ نرمال و حذف ۱۳q به‌عنوان تنها اختلال به صورت ۳۲، ۷۹، ۱۱۴، ۱۱۱، ۱۳۳ ماه بوده است.

حذف ۱۷p و ۱۱q با طول عمر کمتر، آدنوپاتی وسیع، بزرگی طحال و عرق شبانه و از دست دادن وزن نمایان می‌شود. اکثر موارد CLL جهش‌دار با پیش‌آگهی مطلوب دارای حذف ۱۳q بوده است. شیوع تریزومی ۱۲ در هر دو مورد جهش‌دار و بدون جهش یکسان است.

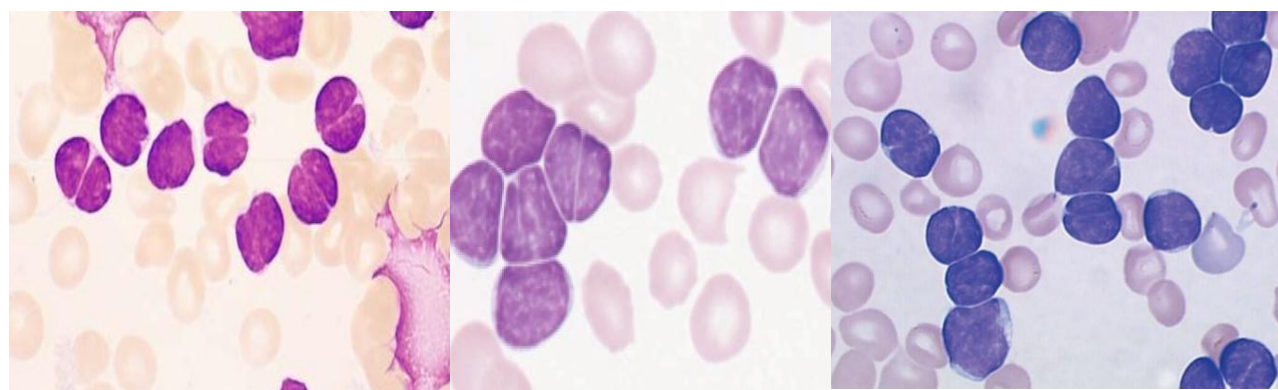
افزایش بیان پروتئوآنکوژن Bcl2 به علت هایپومتیلیاسیون DNA و جهش p53 و افزایش بیان MDM2 و حذف ژن ATM همه با پدیده آنتی آپوپتوز سلول‌های سرطانی در CLL همراه می‌باشند.

جهش ۹ ژن در CLL مورد مطالعه قرار گرفته که ۴ مورد آن (۱۵٪) p53، (۹٪) ATM و (۱۰٪) MYD88 و (۴٪) Notch مورد اهمیت است. اعداد داخل پرانتز شیوع جهش‌ها را نشان می‌دهد. جهش ناچ در ارتباط با CLL غیرجهش‌دار و تریزومی ۱۲ بوده و مقاوم به دارو است. فرآورده MYD88 به‌عنوان مولکول adaptor اینترکولین یک در مسیر سیگنال‌دهی Toll receptor نقش دارد که در رابطه با CLL جهش‌دار و حذف کروموزومی ۱۳q و پیش‌آگهی خوب است. جهش ژن SF2B1 در همراهی با حذف ۱۱q و پیش‌آگهی نامطلوب است.

نکته مهم:

فاز سرطانی برخی از لنفوماها ممکن است نمایی شبیه به CLL داشته باشد. لنفوماهایی که به خون محیطی تهاجم می‌دهند قبلاً تحت عنوان لوسمی لنفوسارکوم (Lymphosarcoma) از آن‌ها یاد می‌شد و شامل لنفوم مانتل، لنفوم فولیکولار، لنفوم طحال با لنفوسیت‌های پرزدار (SLVL) یا لنفوم ناحیه مارژینال و بندرت لنفوم سلول‌های بزرگ می‌باشد، از این رو سفارش می‌شود که با مشاهده نمای CLL به‌ویژه نمای غیرطبیعی، نمونه خون بیمار برای جابجایی‌های t(۱۱;۱۴) و t(۱۴;۱۸) مورد بررسی قرار گیرد.

سلول‌های لنفوم مانتل بزرگ‌تر از سلول‌های CLL بوده و گاهی شبیه پرولنفوسیت با سیتوپلاسم فراوان است. مرفولوژی سلول‌ها غالباً غیریکدست است. از نظر ایمونوفنوتایپ سلول‌های مانتل CD⁺19, CD⁺5, CD⁻23, FMCV⁺, CD⁻10 و دارای جابجایی t(۱۱;۱۴) با افزایش بیان سیکلین D_۱ می‌باشند. با توجه به اینکه مکان شکسته شدن منطقه وسیعی را در برمی‌گیرد آنالیز PCR ممکن است جواب ندهد ولی با استفاده از روش FISH و ساترن‌بلات یا ایمونوسایتوشیمی می‌توان جابجایی را شناسایی کرد. سلول‌های لنفوم فولیکولار در فاز لوسمی شبیه لنفوسیت‌های کوچک با کروماتین صاف و بدون سیتوپلاسم با افزایش نسبت هسته به سیتوپلاسم (↑N/C Ratio) و در غالب موارد دارای شی—ار و شکاف (Cleft/ Cleaved) در هسته هستند. فن—وتایپ ایمونولوژیک این سلول‌ها CD⁺19, CD⁺20, FMCV⁺, CD⁻23, CD⁻5 هستند. CD⁺10، بوده و دارای جابجایی t(۱۴;۱۸) با افزایش بیان Bcl2 می‌باشند.



سلول‌های لنفوم فولیکولار در فاز لوسمی شبیه لنفوسیت‌های کوچک با کروماتین صاف و بدون سیتوپلاسم با افزایش نسبت هسته به سیتوپلاسم (\uparrow N/C Ratio) و در غالب موارد دارای شیار و شکاف (Cleft/ Cleaved) در هسته هستند.

نکته مهم:

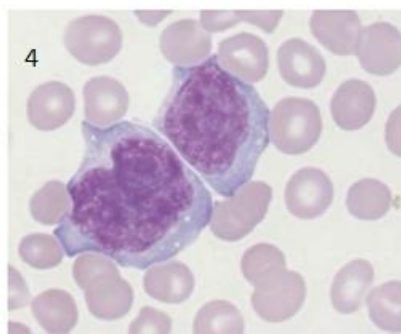
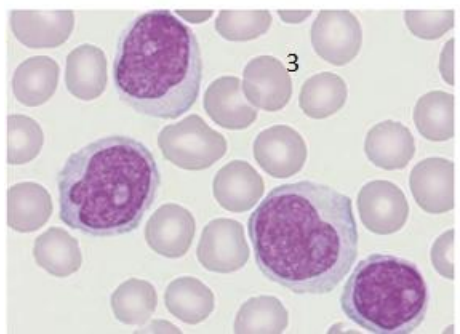
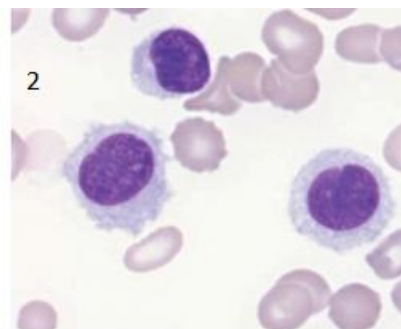
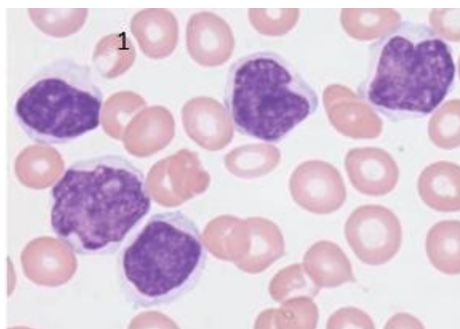
۱ - گاهی ممکن است نمای خون محیطی در برخی از عفونت‌ها به‌ویژه سیاه‌سرفه و لنفوسیتوز عفونی شبیه به CLL گردد که البته این بیماری‌ها بیشتر در بچه‌ها و کودکان شایع است.

۲ - گاهی بیماران مبتلا به مالاریا دارای اسپلنومگالی بوده و نسبت به انگل واکنش بیش از حد (Hyper reactive) نشان می‌دهند که نمای خون محیطی شبیه به CLL شده و با داروی ضد مالاریا برطرف می‌شود.

۳ - تداوم لنفوسیتوز پلی‌کلونال سلول‌های B (Polyclonal B cell Lymphocytosis) یک حالت خوش‌خیم است که در خانم‌های میانسال سیگاری با سابقه مثبت خانوادگی مشاهده می‌شود. در خون محیطی افزایش لنفوسیت‌های دوهسته‌ای با سیتوپلاسم فراوان و افزایش پلی‌کلونال ایمونوگلوبولین مشاهده می‌شود. ارتباط قوی بین HLA - Dr γ و ایزوکروموزوم ۳q⁺ مشاهده شده است. لنفوسیت‌ها از منطقه مارژینال و موتانت (IgVH) هستند.

۴ - لنفوسیتوز مونوکلونال سلول‌های B (MBL) در این حالت گرچه لنفوسیت‌ها مونوکلونال هستند ولی شمارش مطلق آن‌ها کمتر از ۵۰۰۰ در میلی‌متر مکعب است. گفتنی است که حضور این لنفوسیت‌ها در میان بستگان درجه اول بیمار مبتلا به CLL شیوع ۱۳/۵ درصد دارد. فنوتایپ ایمونولوژیک این لنفوسیت‌ها به صورت‌های CD۵⁺, CD۲۰⁻dim و CD۲۰⁻bright و یا ممکن است برای مارکر CD۵ منفی باشند که تحت عنوان MBL - CD۵⁻ نامگذاری می‌شود.

لوسمی CLL بایستی از لوسمی SLVL (لنفوم طحال با لنفوسیت‌های پرزدار) افتراق داده شود. مرفولوژی سلول‌های سرطانی به صورت لنفوسیت با سیتوپلاسم آبی و حضور تازک‌های مویی شکل در یک تا دو قطب سلول است.

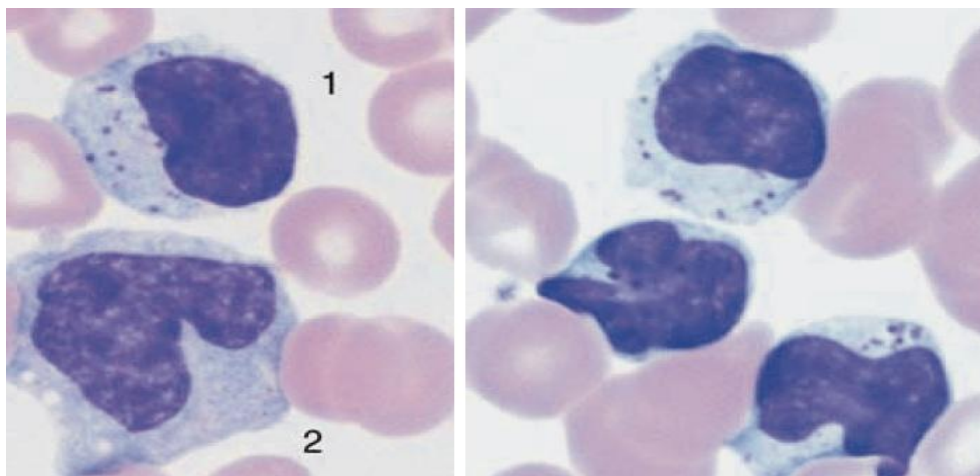


تصویر شماره یک سلول‌های لنفوم مانند، تصویر شماره ۲ سلول‌های لوسمی مویی، تصویر شماره ۳ لوسمی پرولنفوسیتیک و تصویر شماره ۴ لنفوم سلول‌های بزرگ را نشان می‌دهد.

افتراق CLL از لوسمی لنفوسیت‌های بزرگ دانه‌دار (LGL) نیز حائز اهمیت است. سلول‌های بزرگ دانه‌دار یا از نوع T-LGL و یا N.K LGL می‌باشند. این لنفوسیت‌ها به صورت لنفوسیت‌های متوسط تا بزرگ با گرانول‌های درشت آزروفیل در خون محیطی مشاهده می‌شوند.

لنفوسیت‌های T-LGL دارای فنوتایپ ایمونولوژیک $CD3^+, CD4^-, CD8^+, CD16^+, CD56^-, CD57^+, TCR \alpha\beta^+$ می‌باشند و گاهی همراهی با روماتیسم مفصلی و نوتروپنی دارند.

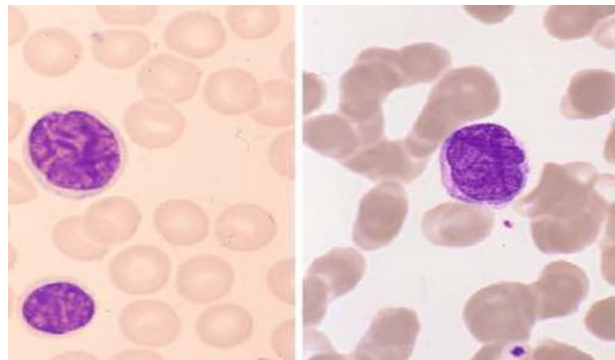
تکثیر سرطانی سلول‌های N.K LGL به صورت برق‌آسا و بسیار تهاجمی اغلب در ژاپن مشاهده شده که با تب و طحال بزرگ و پان‌سایتوپنی بروز می‌کند. نوع مزمن آن سیری با درجه تهاجمی کمتر دارد. فنوتایپ ایمونولوژیک سلول‌های N.K LGL به صورت $CD3^-, CD4^-, CD8^-, CD16^+, CD56^+, CD57^-$ می‌باشد.



لوسمی لنفوسیت‌های بزرگ دانه‌دار (LGL) با منشأ سلول‌های T یا NK

امکان دارد که CLL با سلول‌های سزاری (Sezary) اشتباه شود. در این حالت علائم پوستی و حضور لنفوسیت با هسته‌های بسیار شیاردار شبیه به مغز (Cerebriform) و با مارکرهای T هلیپر کمک‌کننده است.

حضور بیشتر از ۱۰۰۰ عدد سلول سزازی در میلی‌متر مکعب یا بیشتر از ۲۰٪ از لنفوسیت‌های سزازی در خون محیطی بیانگر سندرم سزازی است.

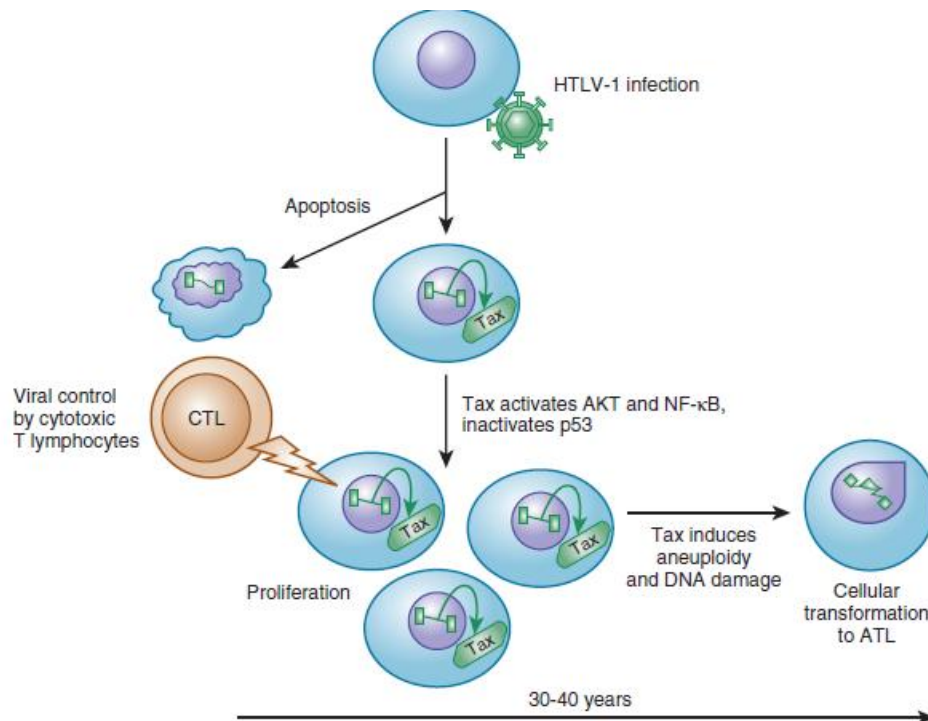


هسته‌های بسیار پریچ و

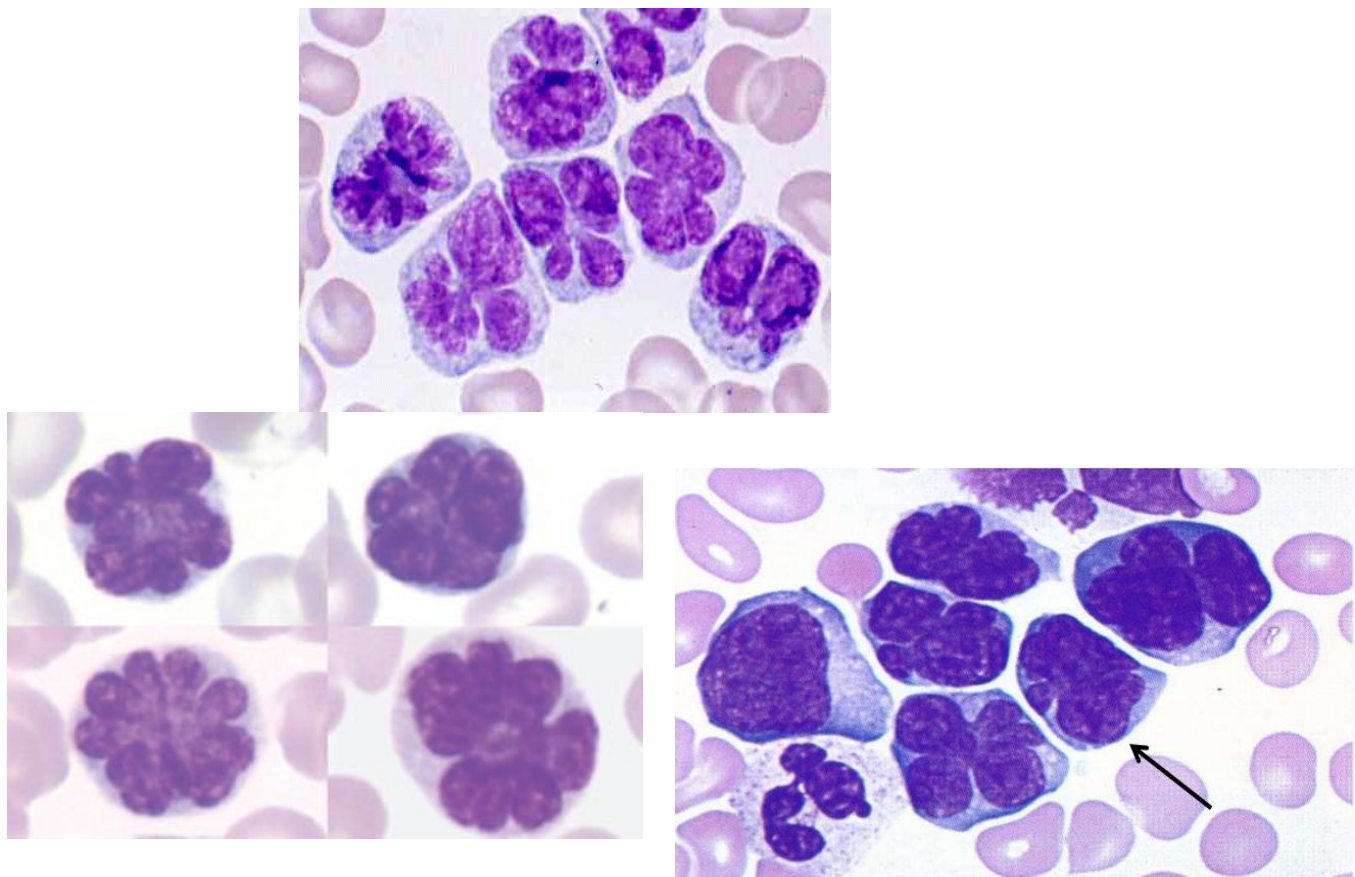
سلول‌های سزازی با

تاب شبیه به شیرهای مغز

لوسمی و لنفوم سلول‌های T در بزرگسالان ناشی از آلودگی با ویروس HTLV می‌باشد. سلول‌های لوسمی شبیه گل دارای گلب‌های متعدد بوده که به آن‌ها سلول‌های فلورت (Floret) گفته می‌شود. با این مرفولوژی ویژه می‌توان این لوسمی را از CLL افتراق داد.



آلودگی با ویروس HTLV با یک دوره کمون طولانی موجب بروز لوسمی T در بزرگسالان می شود



سلول های فلورت در لنفوم و لوسمی T بزرگسالان با هسته با گلبرگ های فراوان

پدیده های اتوایمیون در CLL

با وجود کاهش ایمنی و هایپوگاماگلوبولینمی شانس پدیده های اتوایمون در CLL بالاست. گفتنی است که سلول های B $CD5^+$ با تحریک در محیط آزمایشگاه فاکتور روماتوئید و آنتی بادی ضد هسته ای ترشح می کنند و تعداد بیشتری از این سلول ها در خون بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، لوپوس و سندرم شوگرن وجود دارد. در حالت نرمال تعداد کمی از این سلول ها در منطقه مانتل غدد لنفاوی وجود دارد و تعداد بسیار کمتری هم در گردش خون وجود دارد. ارتباط این سلول ها با سلول های لوسمی در CLL به درستی معلوم نیست، گرچه سلول های CLL تجربه برخورد با آنتی ژن داشته و فعال هستند.

۱ - سایتوپنی اتوایمیون (Autoimmune cytopenia)، در ۱/۳ موارد در قبل از تشخیص و در ۲/۳ موارد در طول دوره بیماری مشاهده شده است. کمخونی همولیتیک اتوایمیون با آزمایش مثبت کومبز در ۱۴٪ موارد مشاهده شده است. اتوآنتی‌بادی در غالب موارد علیه آنتی‌ژن‌های ارهاش و از نوع گرم است، از این رو در گستره محیطی بیماران مبتلا به CLL ممکن است لنفوسیتوز، گلبول‌های اسفروسیت و پلی‌کروماژی هم مشاهده شود.

۲ - ترومبوسیتوپنی ایمنونولوژیک (ITP)، نوتروپنی ایمنونولوژیک، اپلازی خالص گلبول‌های قرمز، آنتی‌بادی علیه گلیکوپروتئین مایلین (MAG) و پلی‌نوروپاتی مشاهده شده است.

۳ - سندرم‌های پارانئوپلاستیک از قبیل پمفیگوس و آنژیو ادم در بعضی از بیماران مشاهده شده است.

تبدیل CLL به بدخیمی‌های دیگر (Transformation)

۱ - سندرم ریشتر یا لنفوم سلول‌های بزرگ B:

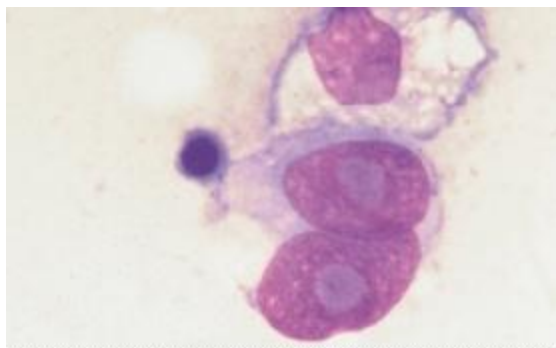
شانس بدخیمی‌های ثانویه لنفوئیدی در CLL سه تا ۵ برابر بیشتر از جمعیت عادی است. لنفوم درجه بالای غیرهوچکینی (NHL) یا لنفوم منتشره سلول بزرگ B که بنام سندرم ریشتر (Richter) شناخته می‌شود یکی از این موارد است که در ۵٪ بیماران رخ می‌دهد. در ۷۵٪ موارد سندرم ریشتر در ارتباط با سلول‌های CLL (CLL Clone) است و در ۲۵٪ موارد، سلول‌های بدخیم ریشتر ریشه در سلول‌های CLL اولیه (Unrelated) ندارند. جهش در Notch^۱ و الگوی IgVH^۴-۳۹ و تریزومی ۱۲ و حذف p۵۳/q۱۱ و مثبت بودن CD۳۸ از فاکتورهای پیش‌بینی‌کننده این تبدیل هستند.

سلول‌های لنفوم بزرگ B بدون ارتباط با کلون CLL غالباً در نوع CLL جهش‌دار (Mutated) مشاهده شده است. لنفوم ممکن است ارتباط با عفونت EBV و یا درمان با فلودارابین داشته باشد. گاهی ممکن است لنفوم بزرگ سلول‌های B در زمینه نمای CLL به صورت هم‌زمان مشاهده شود. چنانچه این سلول‌ها ریشه در کلون CLL داشته باشند دارای پیش‌آگهی بد است. سندرم ریشتر با آدنوپاتی وسیع و سریع، اسپلنومگالی، تب، کاهش وزن، افزایش LDH و درگیری خارج از غده‌ای از قبیل کلیه، گوارش و ریه تظاهر می‌کند.

بیوپسی غدد و یا آسپیراسیون آن برای سیتولوژی کمک‌کننده است. چنانچه ریشه لنفوم در کلون CLL نباشد پیش‌آگهی بهتر است و مانند لنفوم بزرگ سلول‌های B مورد درمان قرار می‌گیرد.

۲ - تبدیل CLL به لنفوم هاجکین

سلول‌های رداشترنبرگ (Reed sternborg) در زمینه CLL یا زمینه التهابی ممکن است مشاهده شوند. بیماری با آدنوپاتی و تب بروز می‌کند. درمان قبلی با فلودارابین شانس تبدیل را افزایش می‌دهد.

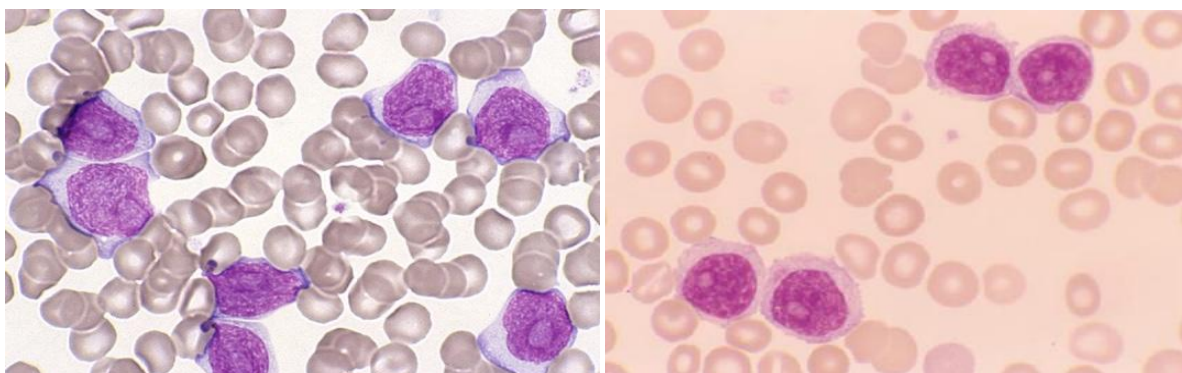


سلول رداستنرنبرگ دارای دو هسته قرینه با هستک‌های بزرگ شبیه به چشم جغد است. این سلول در غدد لنفاوی لنفوم هاچکین و به ندرت در افیوژن بیمار مبتلا ممکن یافت شود

۳- تبدیل CLL به PLL

در نمای خون محیطی CLL کلاسیک ممکن است تا ۱۰٪ سلول پرولنفوسیت مشاهده شود. چنانچه تعداد پرولنفوسیت‌ها بین ۵۴-۱۱ درصد قرار گیرند تحت عنوان هیبرید CLL/PLL و چنانچه بیشتر از ۵۵٪ درصد باشد نام لوسمی پرولنفوسیتیک بر آن گذاشته می‌شود. تبدیل به لوسمی پرولنفوسیتیک همراهی بیشتری با CLL غیرموتانت و تریزومی ۱۲ دارد و بنظر می‌رسد که بازآرایی ژن MYC در کلون CLL رخ می‌دهد.

سلول‌های پرولنفوسیت اندکی از سلول‌های لنفوسیت بالغ بزرگ‌تر بوده و کروماتین فشرده ولی ظریف‌تر نسبت به لنفوسیت عادی دارند. وجود تک هستک بزرگ مرکزی از ویژگی پرولنفوسیت است.



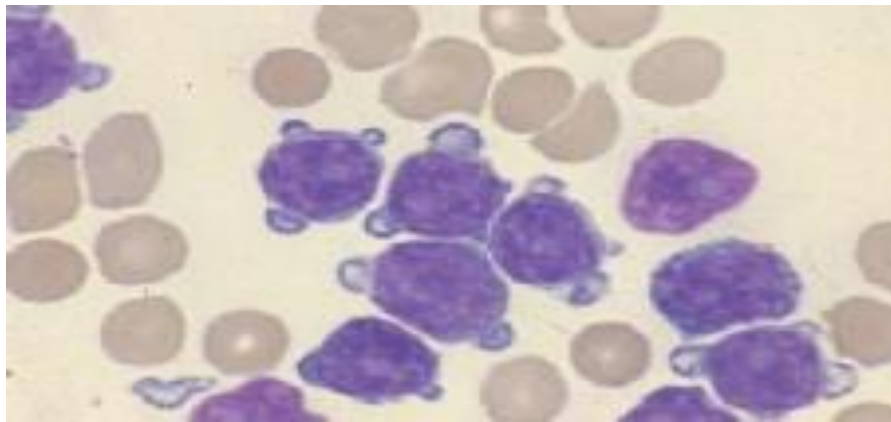
لوسمی پرولنفوسیتیک

گفتنی است که لوسمی پرولنفوسیتیک ممکن است بدون ارتباط با CLL به صورت اولیه (denovo) رخ دهد. نسبت مبتلایان مرد به زن حدود ۴ به یک است و لوسمی باطحال بسیار بزرگ و آدنوپاتی خفیف محیطی بروز می‌کند. در میان اختلالات

لنفوپرولیفراتیو بیشترین شمارش گلبول‌های سفید در PLL یافت می‌شود که با میانگین ۹۰/۰۰۰ و گاهی بالغ بر ۱۵۰/۰۰۰ در میلی‌متر مکعب است. گاهی تقریباً ۹۰-۱۰۰ درصد سلول‌ها دارای مرفولوژی پرولنفوسیت هستند.

سلول‌های پرولنفوسیت دارای فنوتایپ ایمونولوژیک $CD20^+$, $CD19^+$, $CD22^+$, $CD43^+$, $CD45^+$, $CD56^-$, $CD57^-$, $CD58^-$, $CD64^-$, $CD117^-$, $CD138^-$, $CD139^-$, $CD146^-$, $CD152^-$, $CD153^-$, $CD154^-$, $CD155^-$, $CD156^-$, $CD157^-$, $CD158^-$, $CD159^-$, $CD160^-$, $CD161^-$, $CD162^-$, $CD163^-$, $CD164^-$, $CD165^-$, $CD166^-$, $CD167^-$, $CD168^-$, $CD169^-$, $CD170^-$, $CD171^-$, $CD172^-$, $CD173^-$, $CD174^-$, $CD175^-$, $CD176^-$, $CD177^-$, $CD178^-$, $CD179^-$, $CD180^-$, $CD181^-$, $CD182^-$, $CD183^-$, $CD184^-$, $CD185^-$, $CD186^-$, $CD187^-$, $CD188^-$, $CD189^-$, $CD190^-$, $CD191^-$, $CD192^-$, $CD193^-$, $CD194^-$, $CD195^-$, $CD196^-$, $CD197^-$, $CD198^-$, $CD199^-$, $CD200^-$, $CD201^-$, $CD202^-$, $CD203^-$, $CD204^-$, $CD205^-$, $CD206^-$, $CD207^-$, $CD208^-$, $CD209^-$, $CD210^-$, $CD211^-$, $CD212^-$, $CD213^-$, $CD214^-$, $CD215^-$, $CD216^-$, $CD217^-$, $CD218^-$, $CD219^-$, $CD220^-$, $CD221^-$, $CD222^-$, $CD223^-$, $CD224^-$, $CD225^-$, $CD226^-$, $CD227^-$, $CD228^-$, $CD229^-$, $CD230^-$, $CD231^-$, $CD232^-$, $CD233^-$, $CD234^-$, $CD235^-$, $CD236^-$, $CD237^-$, $CD238^-$, $CD239^-$, $CD240^-$, $CD241^-$, $CD242^-$, $CD243^-$, $CD244^-$, $CD245^-$, $CD246^-$, $CD247^-$, $CD248^-$, $CD249^-$, $CD250^-$, $CD251^-$, $CD252^-$, $CD253^-$, $CD254^-$, $CD255^-$, $CD256^-$, $CD257^-$, $CD258^-$, $CD259^-$, $CD260^-$, $CD261^-$, $CD262^-$, $CD263^-$, $CD264^-$, $CD265^-$, $CD266^-$, $CD267^-$, $CD268^-$, $CD269^-$, $CD270^-$, $CD271^-$, $CD272^-$, $CD273^-$, $CD274^-$, $CD275^-$, $CD276^-$, $CD277^-$, $CD278^-$, $CD279^-$, $CD280^-$, $CD281^-$, $CD282^-$, $CD283^-$, $CD284^-$, $CD285^-$, $CD286^-$, $CD287^-$, $CD288^-$, $CD289^-$, $CD290^-$, $CD291^-$, $CD292^-$, $CD293^-$, $CD294^-$, $CD295^-$, $CD296^-$, $CD297^-$, $CD298^-$, $CD299^-$, $CD300^-$, $CD301^-$, $CD302^-$, $CD303^-$, $CD304^-$, $CD305^-$, $CD306^-$, $CD307^-$, $CD308^-$, $CD309^-$, $CD310^-$, $CD311^-$, $CD312^-$, $CD313^-$, $CD314^-$, $CD315^-$, $CD316^-$, $CD317^-$, $CD318^-$, $CD319^-$, $CD320^-$, $CD321^-$, $CD322^-$, $CD323^-$, $CD324^-$, $CD325^-$, $CD326^-$, $CD327^-$, $CD328^-$, $CD329^-$, $CD330^-$, $CD331^-$, $CD332^-$, $CD333^-$, $CD334^-$, $CD335^-$, $CD336^-$, $CD337^-$, $CD338^-$, $CD339^-$, $CD340^-$, $CD341^-$, $CD342^-$, $CD343^-$, $CD344^-$, $CD345^-$, $CD346^-$, $CD347^-$, $CD348^-$, $CD349^-$, $CD350^-$, $CD351^-$, $CD352^-$, $CD353^-$, $CD354^-$, $CD355^-$, $CD356^-$, $CD357^-$, $CD358^-$, $CD359^-$, $CD360^-$, $CD361^-$, $CD362^-$, $CD363^-$, $CD364^-$, $CD365^-$, $CD366^-$, $CD367^-$, $CD368^-$, $CD369^-$, $CD370^-$, $CD371^-$, $CD372^-$, $CD373^-$, $CD374^-$, $CD375^-$, $CD376^-$, $CD377^-$, $CD378^-$, $CD379^-$, $CD380^-$, $CD381^-$, $CD382^-$, $CD383^-$, $CD384^-$, $CD385^-$, $CD386^-$, $CD387^-$, $CD388^-$, $CD389^-$, $CD390^-$, $CD391^-$, $CD392^-$, $CD393^-$, $CD394^-$, $CD395^-$, $CD396^-$, $CD397^-$, $CD398^-$, $CD399^-$, $CD400^-$, $CD401^-$, $CD402^-$, $CD403^-$, $CD404^-$, $CD405^-$, $CD406^-$, $CD407^-$, $CD408^-$, $CD409^-$, $CD410^-$, $CD411^-$, $CD412^-$, $CD413^-$, $CD414^-$, $CD415^-$, $CD416^-$, $CD417^-$, $CD418^-$, $CD419^-$, $CD420^-$, $CD421^-$, $CD422^-$, $CD423^-$, $CD424^-$, $CD425^-$, $CD426^-$, $CD427^-$, $CD428^-$, $CD429^-$, $CD430^-$, $CD431^-$, $CD432^-$, $CD433^-$, $CD434^-$, $CD435^-$, $CD436^-$, $CD437^-$, $CD438^-$, $CD439^-$, $CD440^-$, $CD441^-$, $CD442^-$, $CD443^-$, $CD444^-$, $CD445^-$, $CD446^-$, $CD447^-$, $CD448^-$, $CD449^-$, $CD450^-$, $CD451^-$, $CD452^-$, $CD453^-$, $CD454^-$, $CD455^-$, $CD456^-$, $CD457^-$, $CD458^-$, $CD459^-$, $CD460^-$, $CD461^-$, $CD462^-$, $CD463^-$, $CD464^-$, $CD465^-$, $CD466^-$, $CD467^-$, $CD468^-$, $CD469^-$, $CD470^-$, $CD471^-$, $CD472^-$, $CD473^-$, $CD474^-$, $CD475^-$, $CD476^-$, $CD477^-$, $CD478^-$, $CD479^-$, $CD480^-$, $CD481^-$, $CD482^-$, $CD483^-$, $CD484^-$, $CD485^-$, $CD486^-$, $CD487^-$, $CD488^-$, $CD489^-$, $CD490^-$, $CD491^-$, $CD492^-$, $CD493^-$, $CD494^-$, $CD495^-$, $CD496^-$, $CD497^-$, $CD498^-$, $CD499^-$, $CD500^-$, $CD501^-$, $CD502^-$, $CD503^-$, $CD504^-$, $CD505^-$, $CD506^-$, $CD507^-$, $CD508^-$, $CD509^-$, $CD510^-$, $CD511^-$, $CD512^-$, $CD513^-$, $CD514^-$, $CD515^-$, $CD516^-$, $CD517^-$, $CD518^-$, $CD519^-$, $CD520^-$, $CD521^-$, $CD522^-$, $CD523^-$, $CD524^-$, $CD525^-$, $CD526^-$, $CD527^-$, $CD528^-$, $CD529^-$, $CD530^-$, $CD531^-$, $CD532^-$, $CD533^-$, $CD534^-$, $CD535^-$, $CD536^-$, $CD537^-$, $CD538^-$, $CD539^-$, $CD540^-$, $CD541^-$, $CD542^-$, $CD543^-$, $CD544^-$, $CD545^-$, $CD546^-$, $CD547^-$, $CD548^-$, $CD549^-$, $CD550^-$, $CD551^-$, $CD552^-$, $CD553^-$, $CD554^-$, $CD555^-$, $CD556^-$, $CD557^-$, $CD558^-$, $CD559^-$, $CD560^-$, $CD561^-$, $CD562^-$, $CD563^-$, $CD564^-$, $CD565^-$, $CD566^-$, $CD567^-$, $CD568^-$, $CD569^-$, $CD570^-$, $CD571^-$, $CD572^-$, $CD573^-$, $CD574^-$, $CD575^-$, $CD576^-$, $CD577^-$, $CD578^-$, $CD579^-$, $CD580^-$, $CD581^-$, $CD582^-$, $CD583^-$, $CD584^-$, $CD585^-$, $CD586^-$, $CD587^-$, $CD588^-$, $CD589^-$, $CD590^-$, $CD591^-$, $CD592^-$, $CD593^-$, $CD594^-$, $CD595^-$, $CD596^-$, $CD597^-$, $CD598^-$, $CD599^-$, $CD600^-$, $CD601^-$, $CD602^-$, $CD603^-$, $CD604^-$, $CD605^-$, $CD606^-$, $CD607^-$, $CD608^-$, $CD609^-$, $CD610^-$, $CD611^-$, $CD612^-$, $CD613^-$, $CD614^-$, $CD615^-$, $CD616^-$, $CD617^-$, $CD618^-$, $CD619^-$, $CD620^-$, $CD621^-$, $CD622^-$, $CD623^-$, $CD624^-$, $CD625^-$, $CD626^-$, $CD627^-$, $CD628^-$, $CD629^-$, $CD630^-$, $CD631^-$, $CD632^-$, $CD633^-$, $CD634^-$, $CD635^-$, $CD636^-$, $CD637^-$, $CD638^-$, $CD639^-$, $CD640^-$, $CD641^-$, $CD642^-$, $CD643^-$, $CD644^-$, $CD645^-$, $CD646^-$, $CD647^-$, $CD648^-$, $CD649^-$, $CD650^-$, $CD651^-$, $CD652^-$, $CD653^-$, $CD654^-$, $CD655^-$, $CD656^-$, $CD657^-$, $CD658^-$, $CD659^-$, $CD660^-$, $CD661^-$, $CD662^-$, $CD663^-$, $CD664^-$, $CD665^-$, $CD666^-$, $CD667^-$, $CD668^-$, $CD669^-$, $CD670^-$, $CD671^-$, $CD672^-$, $CD673^-$, $CD674^-$, $CD675^-$, $CD676^-$, $CD677^-$, $CD678^-$, $CD679^-$, $CD680^-$, $CD681^-$, $CD682^-$, $CD683^-$, $CD684^-$, $CD685^-$, $CD686^-$, $CD687^-$, $CD688^-$, $CD689^-$, $CD690^-$, $CD691^-$, $CD692^-$, $CD693^-$, $CD694^-$, $CD695^-$, $CD696^-$, $CD697^-$, $CD698^-$, $CD699^-$, $CD700^-$, $CD701^-$, $CD702^-$, $CD703^-$, $CD704^-$, $CD705^-$, $CD706^-$, $CD707^-$, $CD708^-$, $CD709^-$, $CD710^-$, $CD711^-$, $CD712^-$, $CD713^-$, $CD714^-$, $CD715^-$, $CD716^-$, $CD717^-$, $CD718^-$, $CD719^-$, $CD720^-$, $CD721^-$, $CD722^-$, $CD723^-$, $CD724^-$, $CD725^-$, $CD726^-$, $CD727^-$, $CD728^-$, $CD729^-$, $CD730^-$, $CD731^-$, $CD732^-$, $CD733^-$, $CD734^-$, $CD735^-$, $CD736^-$, $CD737^-$, $CD738^-$, $CD739^-$, $CD740^-$, $CD741^-$, $CD742^-$, $CD743^-$, $CD744^-$, $CD745^-$, $CD746^-$, $CD747^-$, $CD748^-$, $CD749^-$, $CD750^-$, $CD751^-$, $CD752^-$, $CD753^-$, $CD754^-$, $CD755^-$, $CD756^-$, $CD757^-$, $CD758^-$, $CD759^-$, $CD760^-$, $CD761^-$, $CD762^-$, $CD763^-$, $CD764^-$, $CD765^-$, $CD766^-$, $CD767^-$, $CD768^-$, $CD769^-$, $CD770^-$, $CD771^-$, $CD772^-$, $CD773^-$, $CD774^-$, $CD775^-$, $CD776^-$, $CD777^-$, $CD778^-$, $CD779^-$, $CD780^-$, $CD781^-$, $CD782^-$, $CD783^-$, $CD784^-$, $CD785^-$, $CD786^-$, $CD787^-$, $CD788^-$, $CD789^-$, $CD790^-$, $CD791^-$, $CD792^-$, $CD793^-$, $CD794^-$, $CD795^-$, $CD796^-$, $CD797^-$, $CD798^-$, $CD799^-$, $CD800^-$, $CD801^-$, $CD802^-$, $CD803^-$, $CD804^-$, $CD805^-$, $CD806^-$, $CD807^-$, $CD808^-$, $CD809^-$, $CD810^-$, $CD811^-$, $CD812^-$, $CD813^-$, $CD814^-$, $CD815^-$, $CD816^-$, $CD817^-$, $CD818^-$, $CD819^-$, $CD820^-$, $CD821^-$, $CD822^-$, $CD823^-$, $CD824^-$, $CD825^-$, $CD826^-$, $CD827^-$, $CD828^-$, $CD829^-$, $CD830^-$, $CD831^-$, $CD832^-$, $CD833^-$, $CD834^-$, $CD835^-$, $CD836^-$, $CD837^-$, $CD838^-$, $CD839^-$, $CD840^-$, $CD841^-$, $CD842^-$, $CD843^-$, $CD844^-$, $CD845^-$, $CD846^-$, $CD847^-$, $CD848^-$, $CD849^-$, $CD850^-$, $CD851^-$, $CD852^-$, $CD853^-$, $CD854^-$, $CD855^-$, $CD856^-$, $CD857^-$, $CD858^-$, $CD859^-$, $CD860^-$, $CD861^-$, $CD862^-$, $CD863^-$, $CD864^-$, $CD865^-$, $CD866^-$, $CD867^-$, $CD868^-$, $CD869^-$, $CD870^-$, $CD871^-$, $CD872^-$, $CD873^-$, $CD874^-$, $CD875^-$, $CD876^-$, $CD877^-$, $CD878^-$, $CD879^-$, $CD880^-$, $CD881^-$, $CD882^-$, $CD883^-$, $CD884^-$, $CD885^-$, $CD886^-$, $CD887^-$, $CD888^-$, $CD889^-$, $CD890^-$, $CD891^-$, $CD892^-$, $CD893^-$, $CD894^-$, $CD895^-$, $CD896^-$, $CD897^-$, $CD898^-$, $CD899^-$, $CD900^-$, $CD901^-$, $CD902^-$, $CD903^-$, $CD904^-$, $CD905^-$, $CD906^-$, $CD907^-$, $CD908^-$, $CD909^-$, $CD910^-$, $CD911^-$, $CD912^-$, $CD913^-$, $CD914^-$, $CD915^-$, $CD916^-$, $CD917^-$, $CD918^-$, $CD919^-$, $CD920^-$, $CD921^-$, $CD922^-$, $CD923^-$, $CD924^-$, $CD925^-$, $CD926^-$, $CD927^-$, $CD928^-$, $CD929^-$, $CD930^-$, $CD931^-$, $CD932^-$, $CD933^-$, $CD934^-$, $CD935^-$, $CD936^-$, $CD937^-$, $CD938^-$, $CD939^-$, $CD940^-$, $CD941^-$, $CD942^-$, $CD943^-$, $CD944^-$, $CD945^-$, $CD946^-$, $CD947^-$, $CD948^-$, $CD949^-$, $CD950^-$, $CD951^-$, $CD952^-$, $CD953^-$, $CD954^-$, $CD955^-$, $CD956^-$, $CD957^-$, $CD958^-$, $CD959^-$, $CD960^-$, $CD961^-$, $CD962^-$, $CD963^-$, $CD964^-$, $CD965^-$, $CD966^-$, $CD967^-$, $CD968^-$, $CD969^-$, $CD970^-$, $CD971^-$, $CD972^-$, $CD973^-$, $CD974^-$, $CD975^-$, $CD976^-$, $CD977^-$, $CD978^-$, $CD979^-$, $CD980^-$, $CD981^-$, $CD982^-$, $CD983^-$, $CD984^-$, $CD985^-$, $CD986^-$, $CD987^-$, $CD988^-$, $CD989^-$, $CD990^-$, $CD991^-$, $CD992^-$, $CD993^-$, $CD994^-$, $CD995^-$, $CD996^-$, $CD997^-$, $CD998^-$, $CD999^-$, $CD1000^-$.

سلول‌های PLL در لوسمی CLL ممکن است که ریشه در کلون اولیه داشته باشند که در این حالت ممکن است برخی از نشانه‌های CLL را به همراه داشته باشند. به ندرت لوسمی پرولنفوسیتیک ممکن است ریشه در سلول‌های T داشته باشد. پرولنفوسیت‌ها در این حالت غالباً دارای هسته پیچ و تابدار یا جوانه‌های سیتوپلاسمی می‌باشند. مالتیپل مایلوما، لوسمی مویی و تبدیل به لوسمی حاد در CLL گزارش شده است.



لوسمی پرولنفوسیتیک از نوع T با هستک‌های تکی و سیتوپلاسم جوانه‌دار

فاکتورهای پیش‌آگهی در لوسمی مزمن لنفوسیتیک

پیش‌آگهی بدتر	پیش‌آگهی بهتر	فاکتورهای پیش‌آگهی
مذکر	مؤنث	جنس
>۷۰	<۷۰	سن
پائین	بالا	سطح ویتامین D پلاسما
سه و چهار	صفر و یک و ۲	طبقه‌بندی ری (Rai)
>۱۲۰۰۰	<۱۲۰۰۰	شمارش لنفوسیت
کمتر از ۱۲ ماه	بیشتر از ۱۲ ماه	زمان دوبل شدن لنفوسیت‌ها

$\leq 30\%$	$\geq 30\%$	تعداد سلول‌های اسماج
بالا	پائین	سطح β_2 micro
$\geq 20\%$ درصد سلول‌ها	کمتر از 20% سلول‌ها	مثبت بودن مارکر CD38
$\geq 20\%$ درصد سلول‌ها	کمتر از 20% سلول‌ها	مثبت بودن مارکر ZAP-70
حذف 17q/11q	حذف 13q	FISH
بدون جهش	جهش‌دار	جهش IgVH