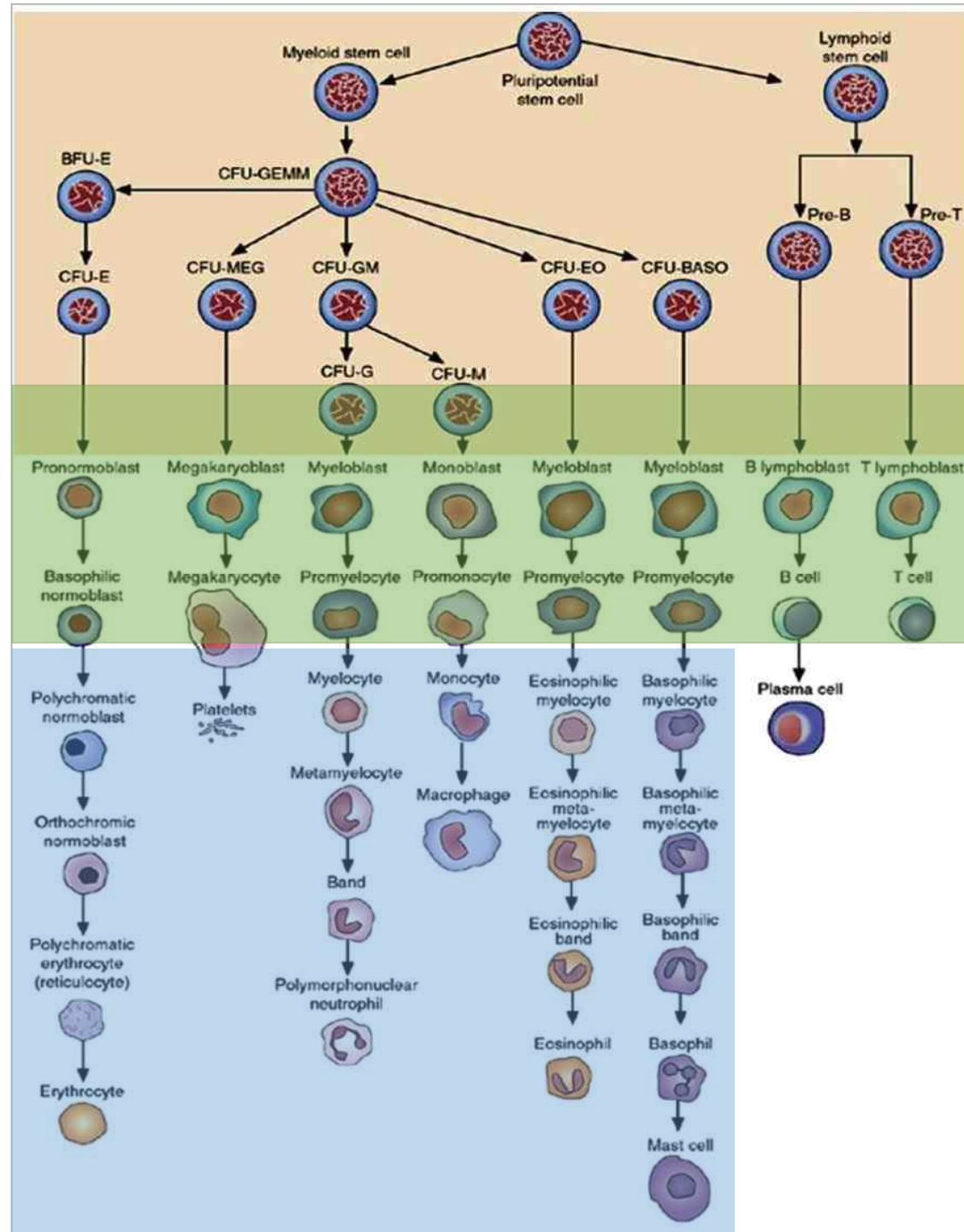


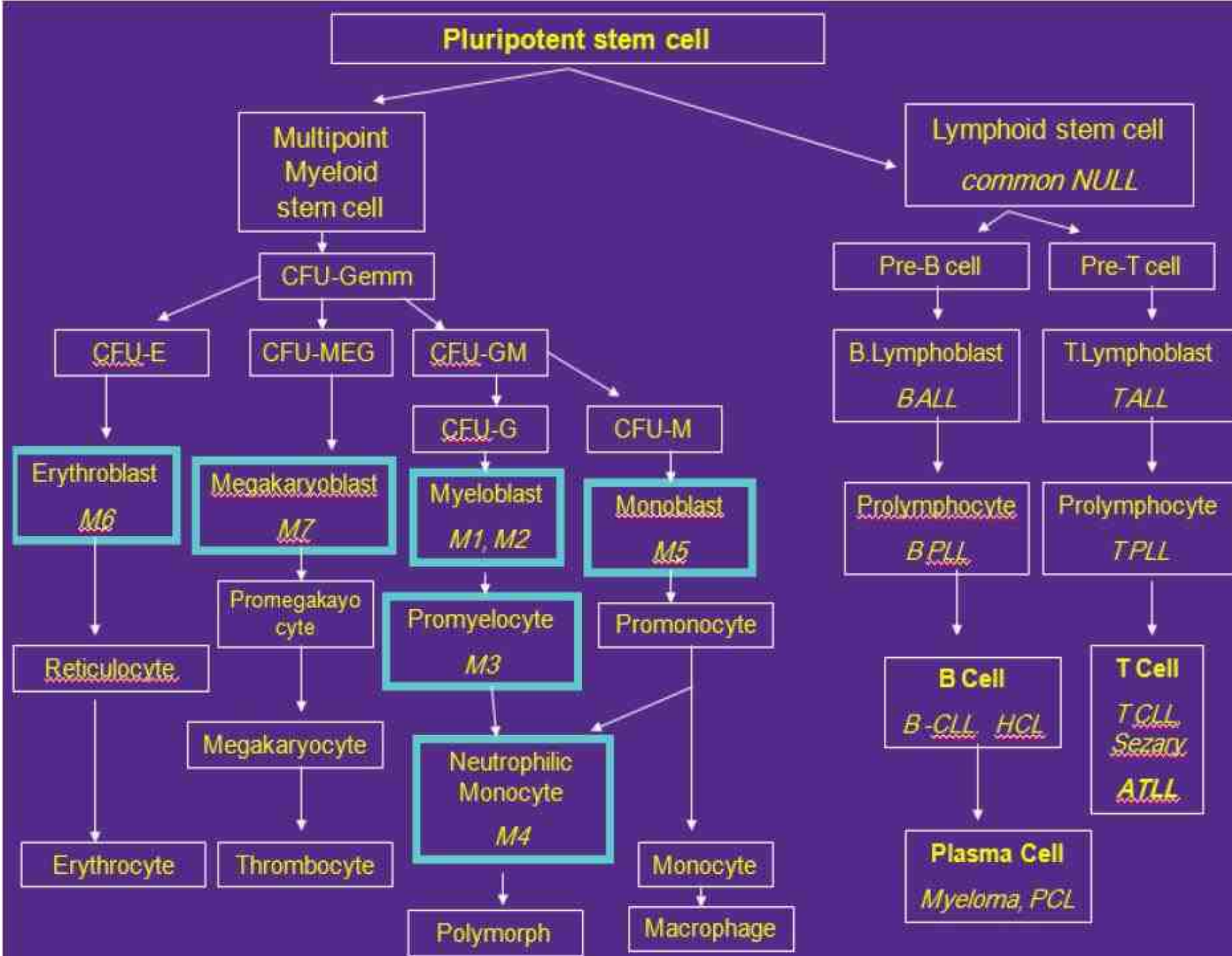


HEMATO-MORPHOLOGY WORKSHOP

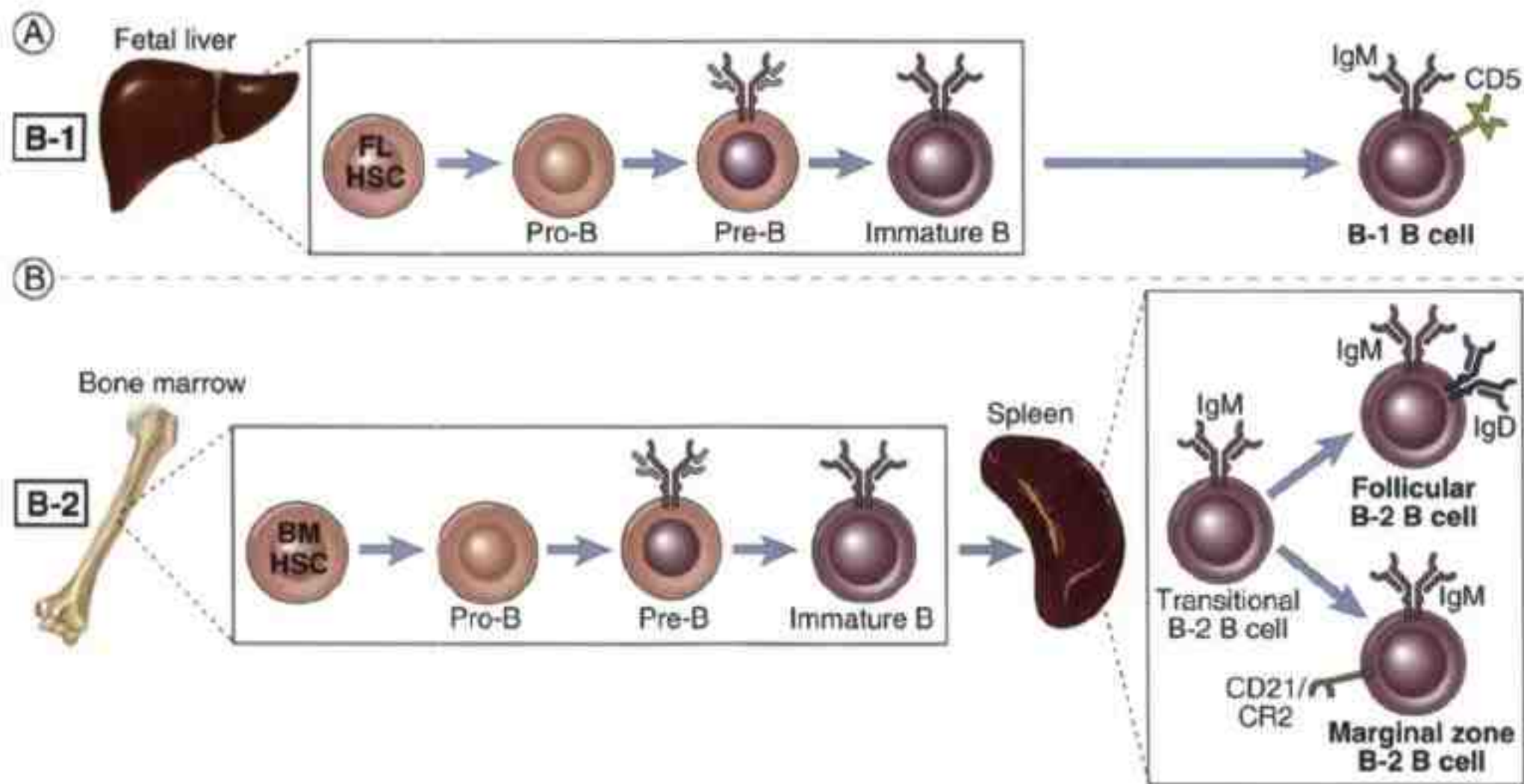
Dr. N.V.Shiran

Ph.D of Lab Hematology-SBMU

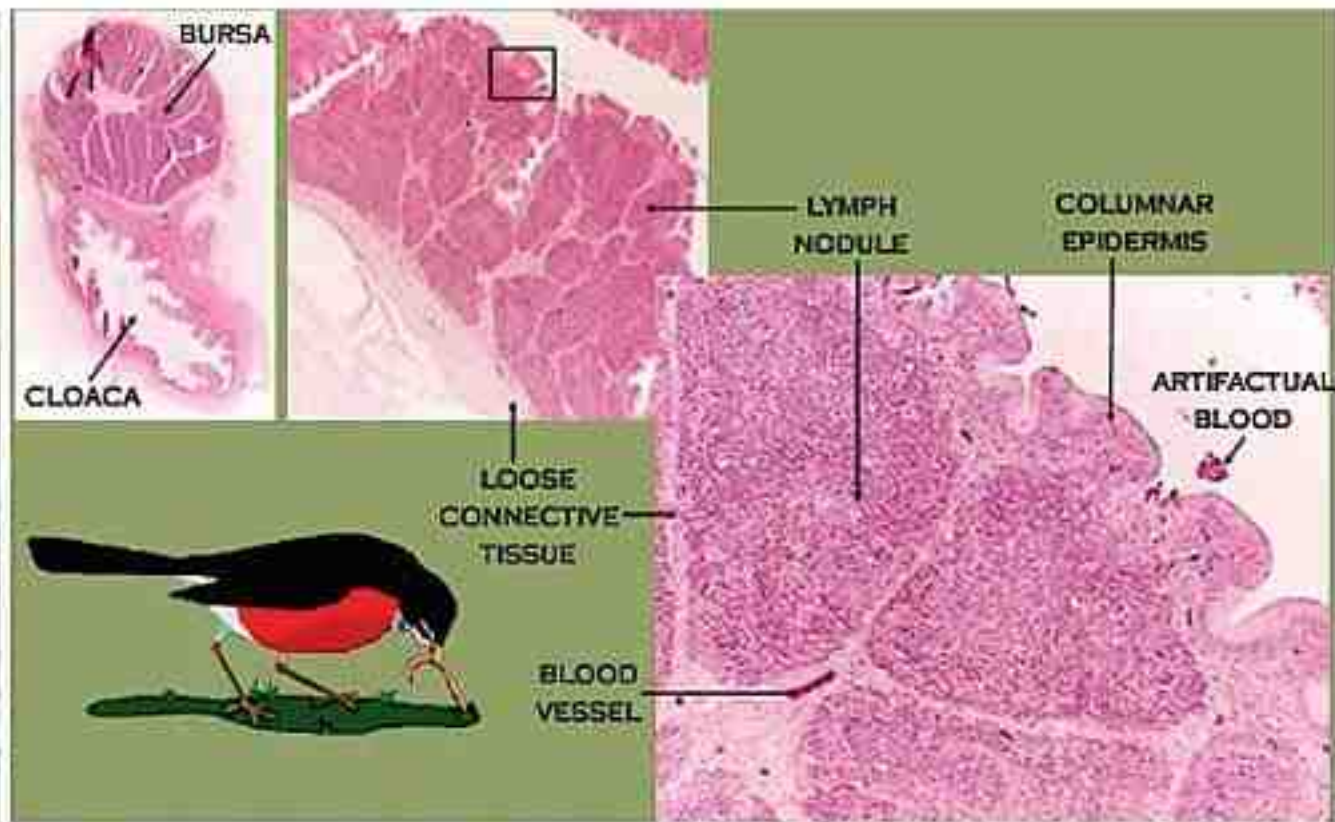
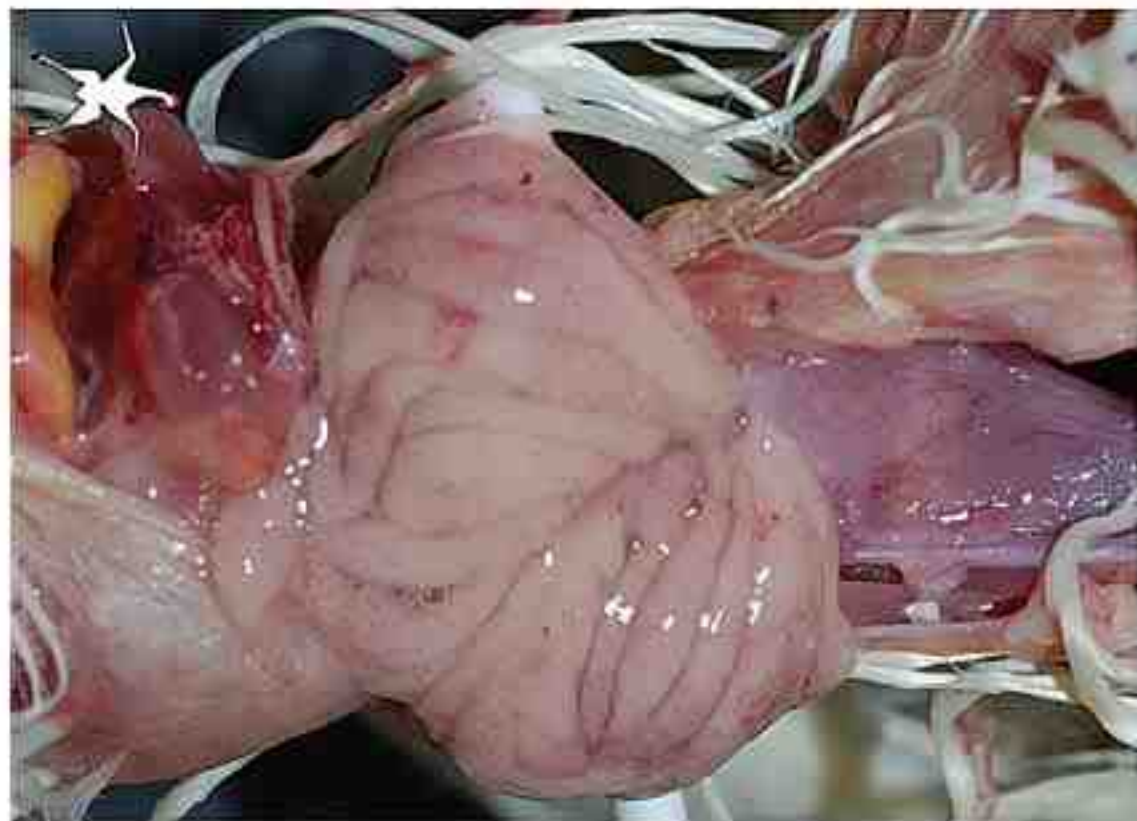




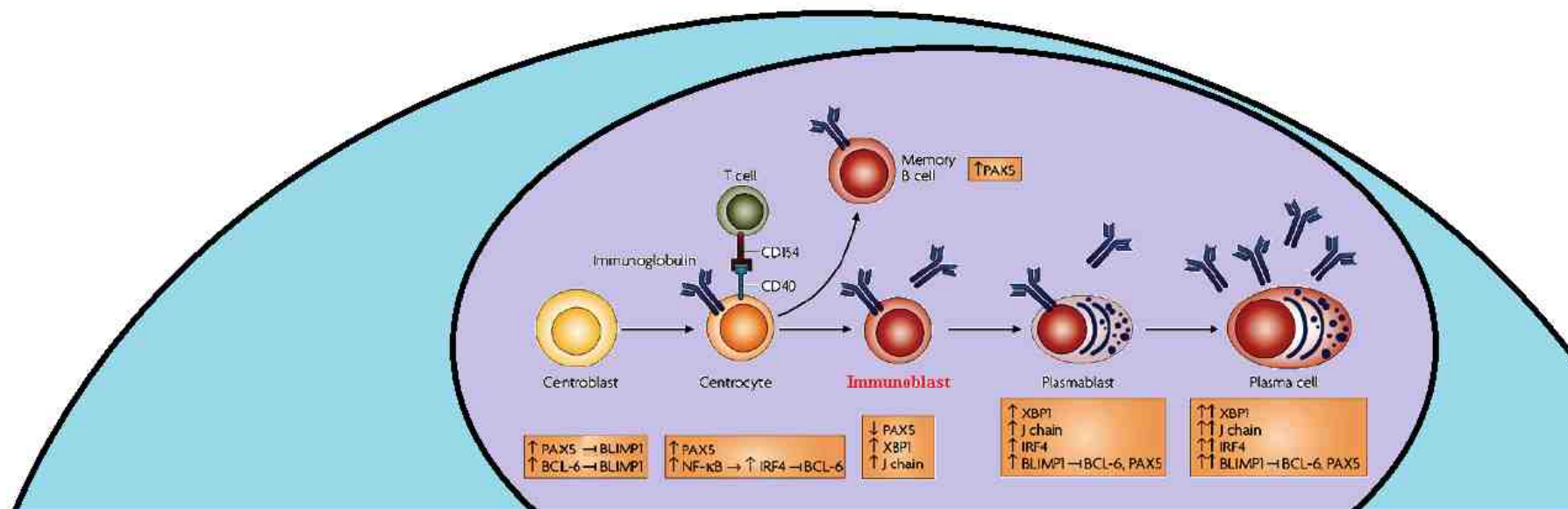
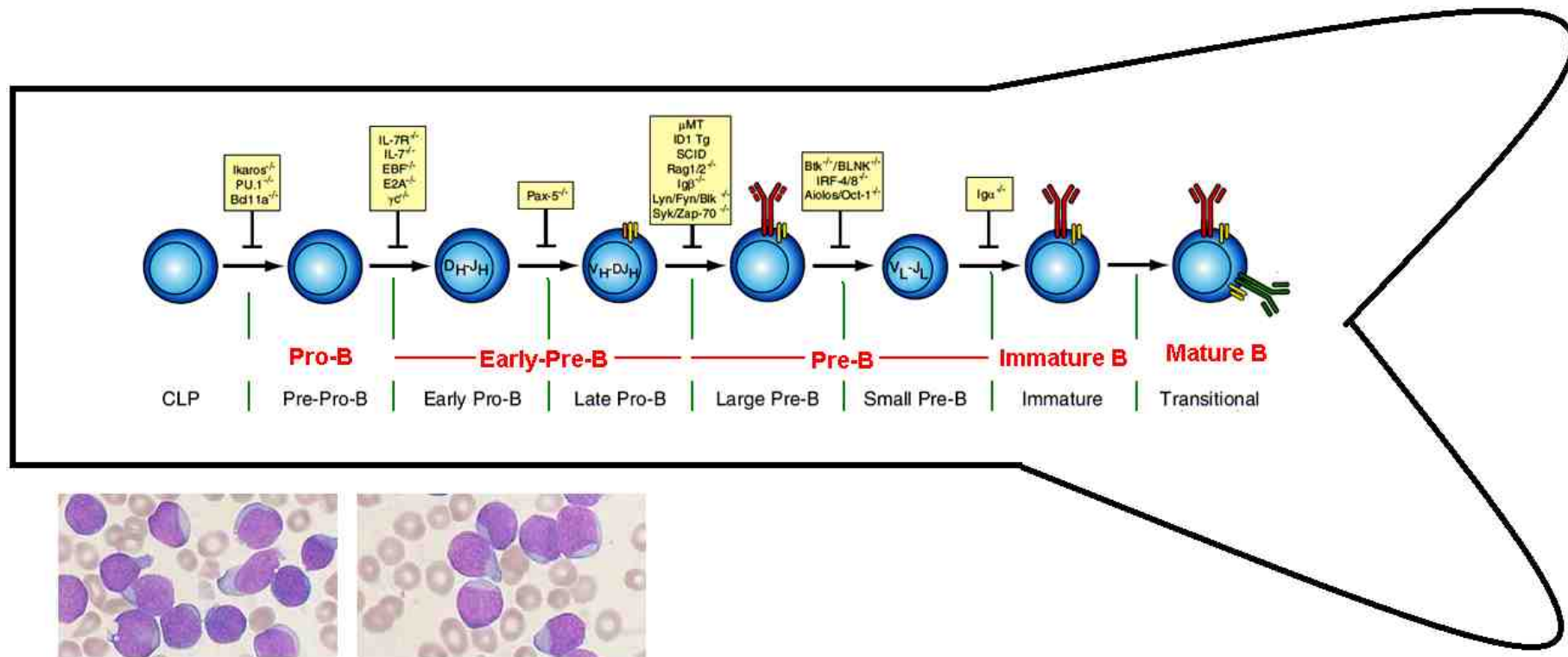
Lymphoide Lineage



شکل ۱۵-۱۷: مراحل تولید لنفوسیت‌های B نوع B-1 و B-2 که به ترتیب در کبد و BM صورت می‌گیرد [۳۶].



شکل ۴۳-۲۱: ناحیه بورسا در انتهای کلواک مقعد پرندگان که به عنوان یک بافت لنفاوی اولیه در تولید لنفوسیت های B نقش دارد [۳].





Histiocyte

Small Cells

Intermediate Cells

Large Cells



Small round
(Lymphocyte)



Small cleaved
(Centrocyte)



Plasmacytoid small lymph
(Immunocyte)



Monocytoid small lymph
(Monocytoid lymph)



Lymphoblast
(Convoluted Lymphoblast)



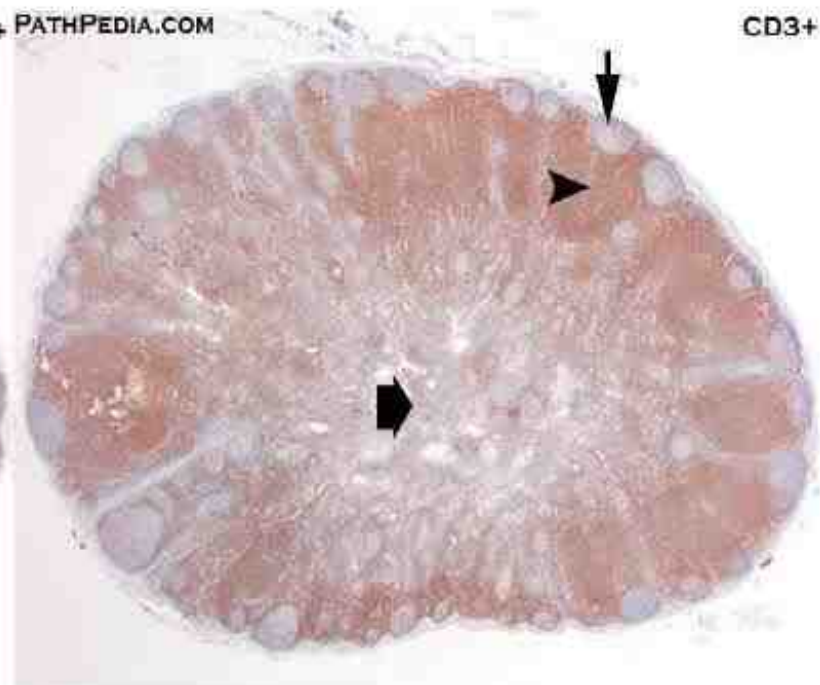
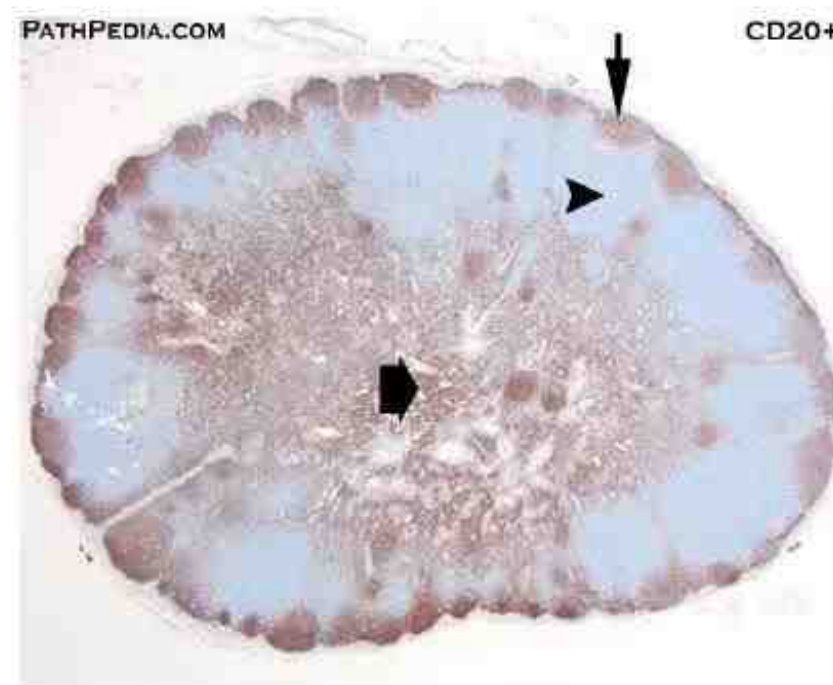
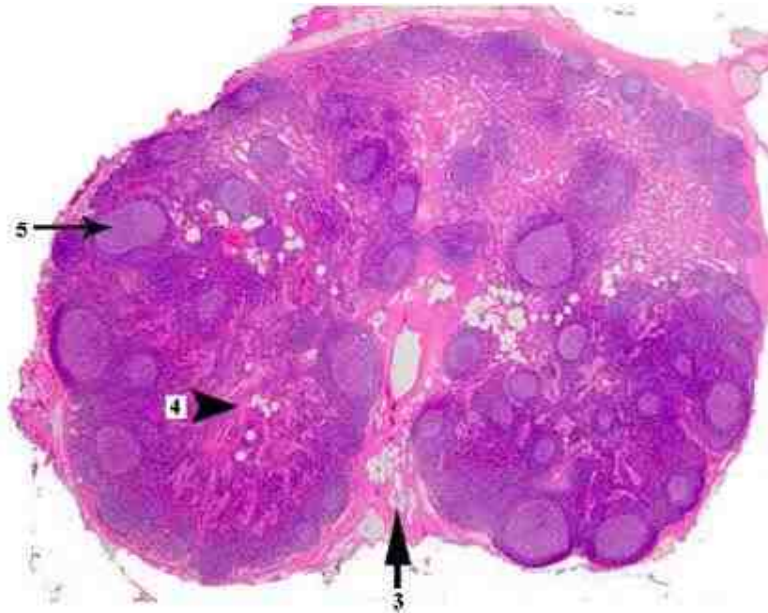
Small non-cleaved
(Burkitt's lymphoblast)



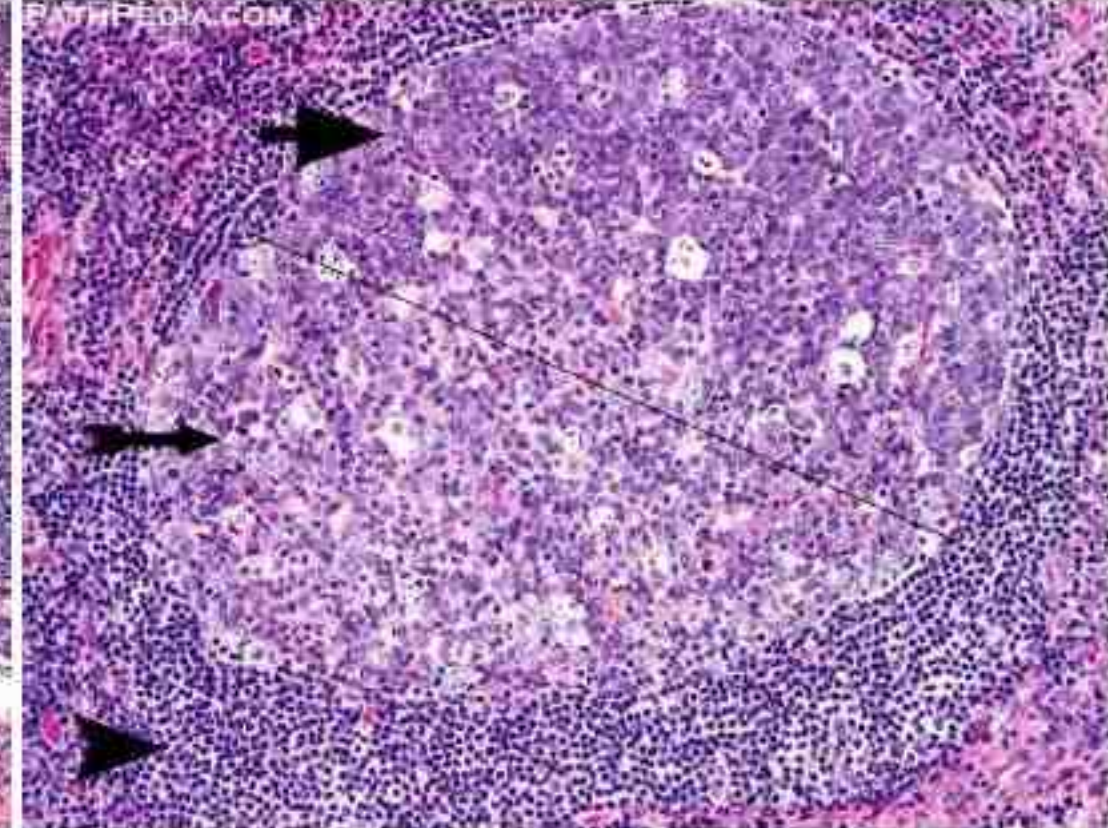
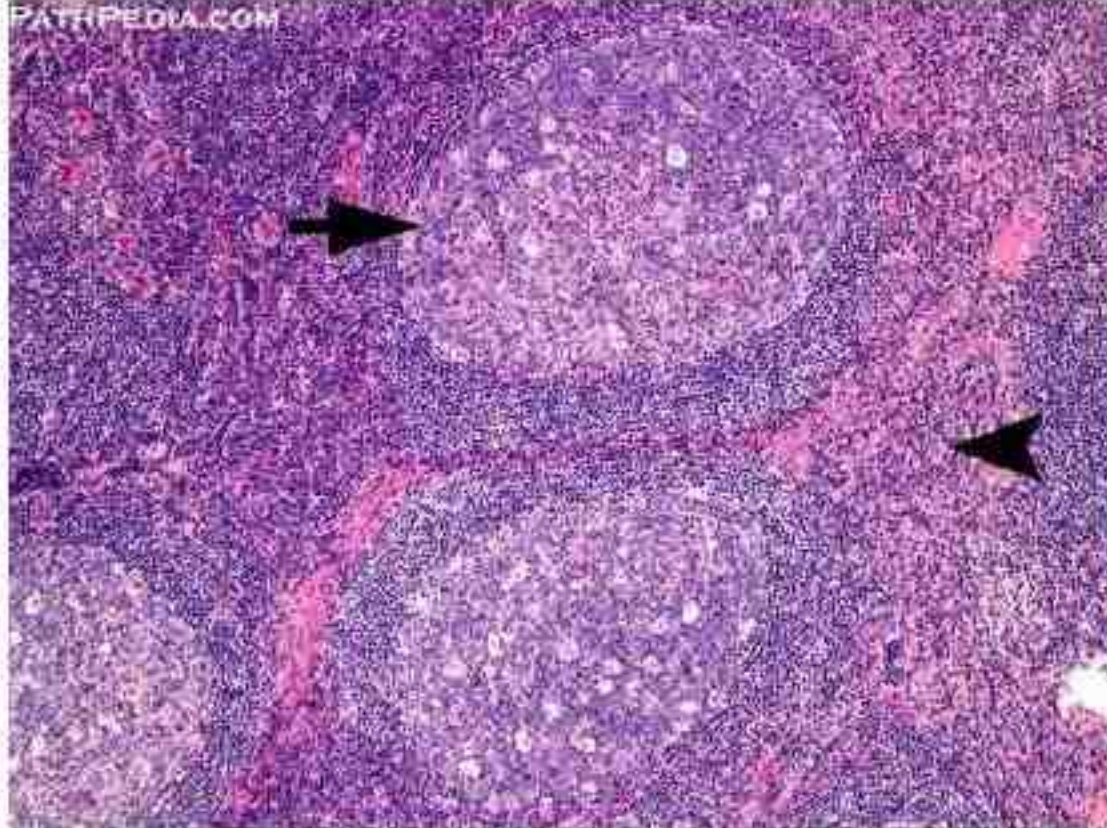
Large non-cleaved
(Centroblast)



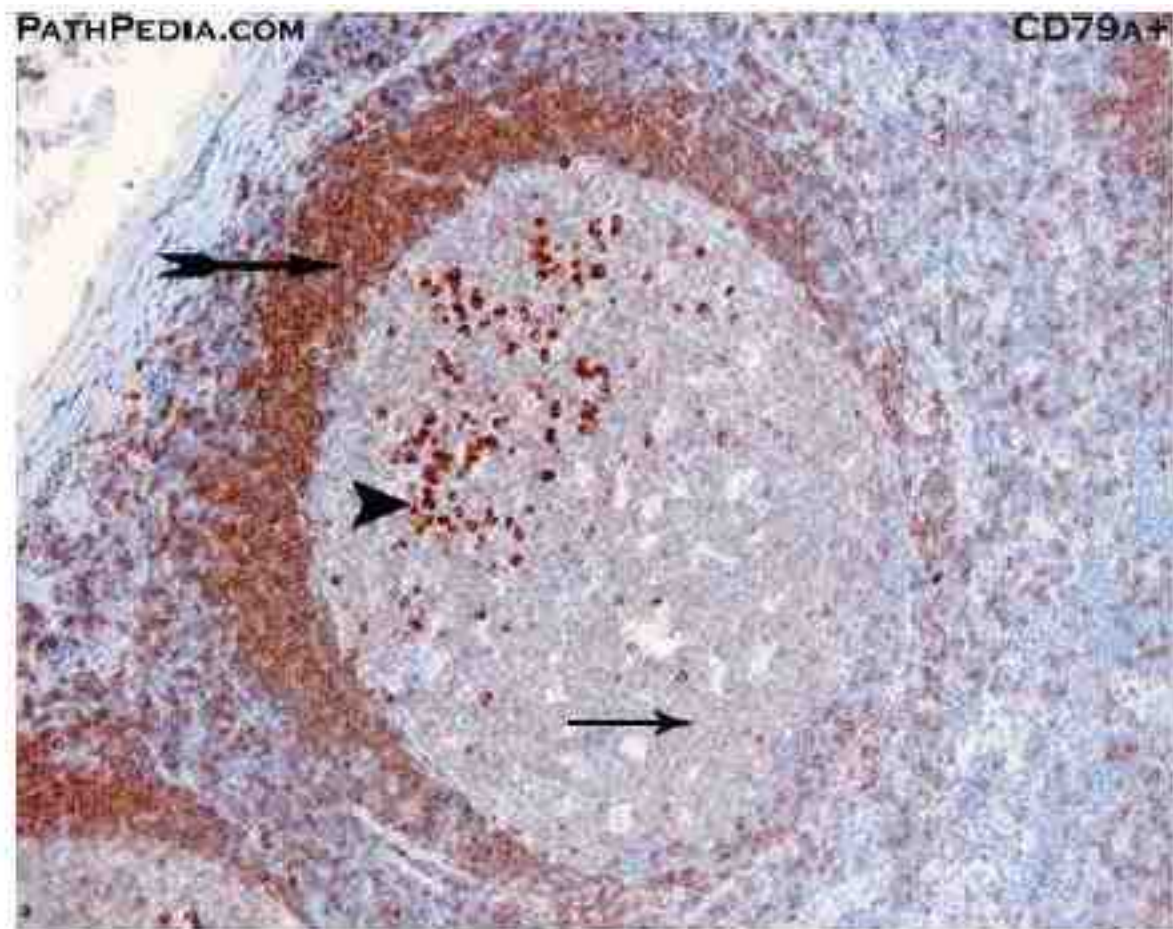
Immunoblast
(Immunoblast)



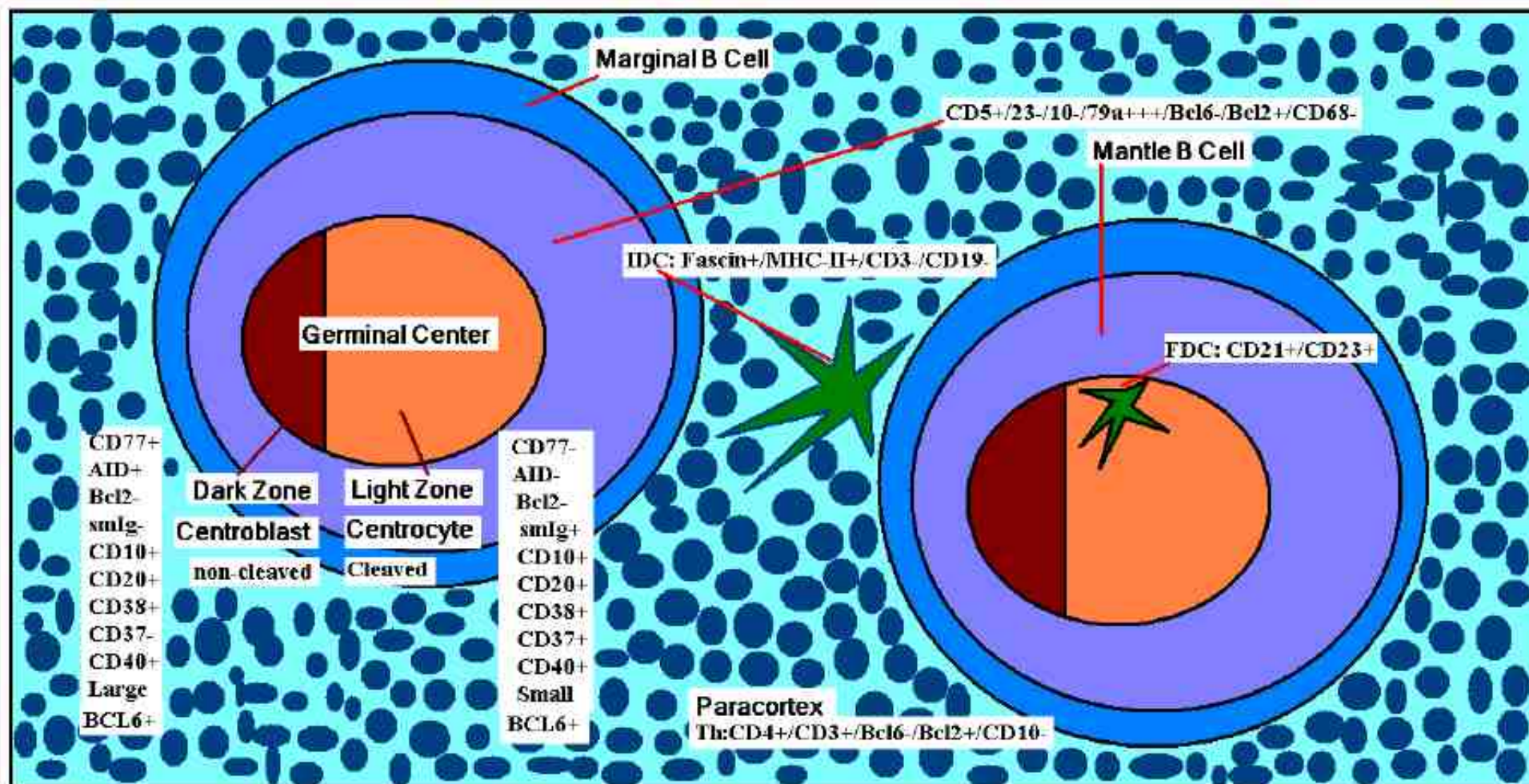
شکل ۴-۷۴: ساختار واقعی غدد لنفاوی که در آن به دلیل دو نوع واکنش CD20 اختصاصی B سل ها و CD3 اختصاصی T سل ها، نواحی فولیکولی غنی از B:CD20+ (فلش های بلند) به خوبی از نواحی پاراکورتکس غنی از T:CD3+ (سرفلش) تفکیک شده است. فلش ضخیم نیز نواحی مدولاری غنی از ماکروفاژ، پلازما سل، B خاطره، هیستوسیت، سینوس، آنتی بادی و تعداد معدوی T سل و B سل را نشان می دهد. از این رو در هر دو رنگ آمیزی نواحی مدولاری مثبت (قهوه ای) می شود. همان طوری که مشهود است نواحی پاراکورتکس و مدولا قسمت اعظم غدد لنفاوی را تشکیل می دهند. غدد لنفاوی همانند کلانتری های محلی، پر از افسر، سرباز و قاضی کشیک هستند که پلیس های گشت (APC ها) با دستگیری و بازداشت مجرمان (Ag ها) و تحویل آنها به کلانتری باعث پرونده سازی و محکومیت آنها می شوند (تولید سنتروسیت و آنتی بادی).



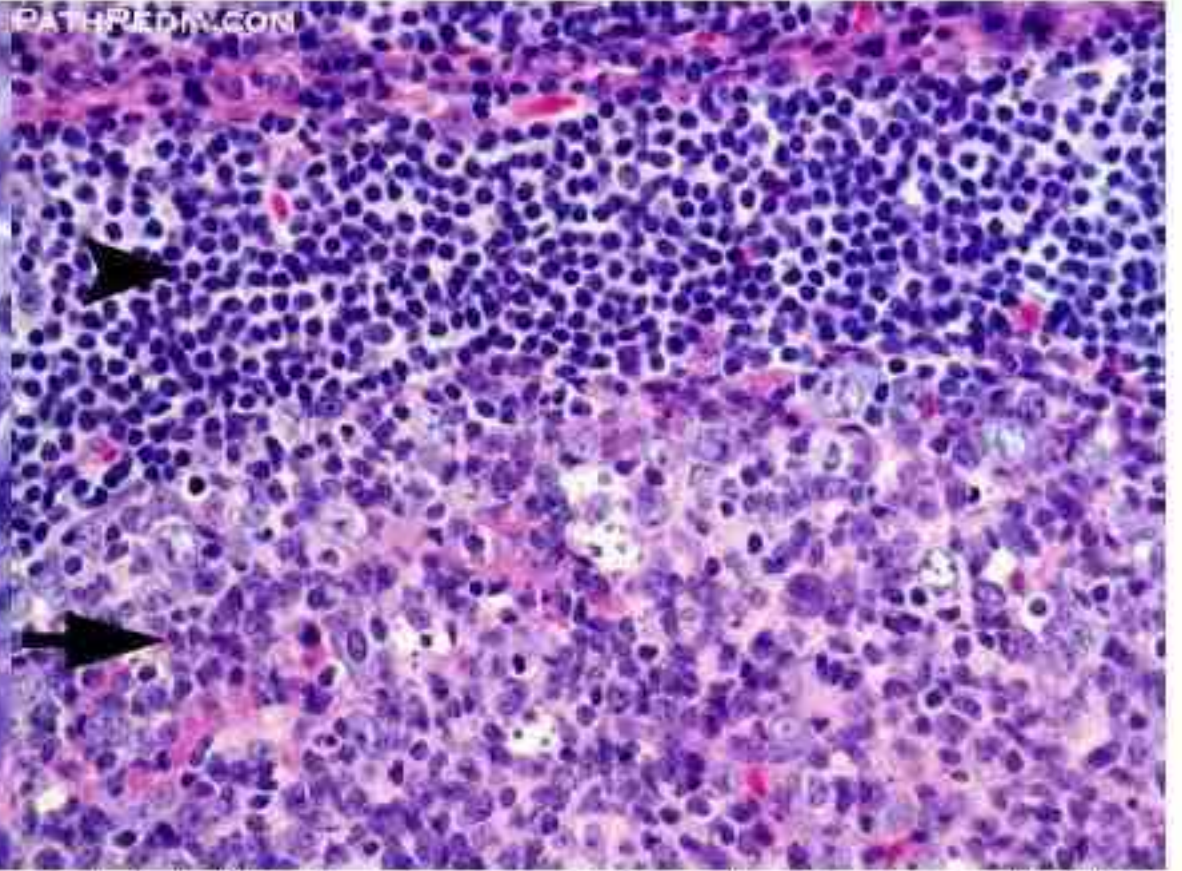
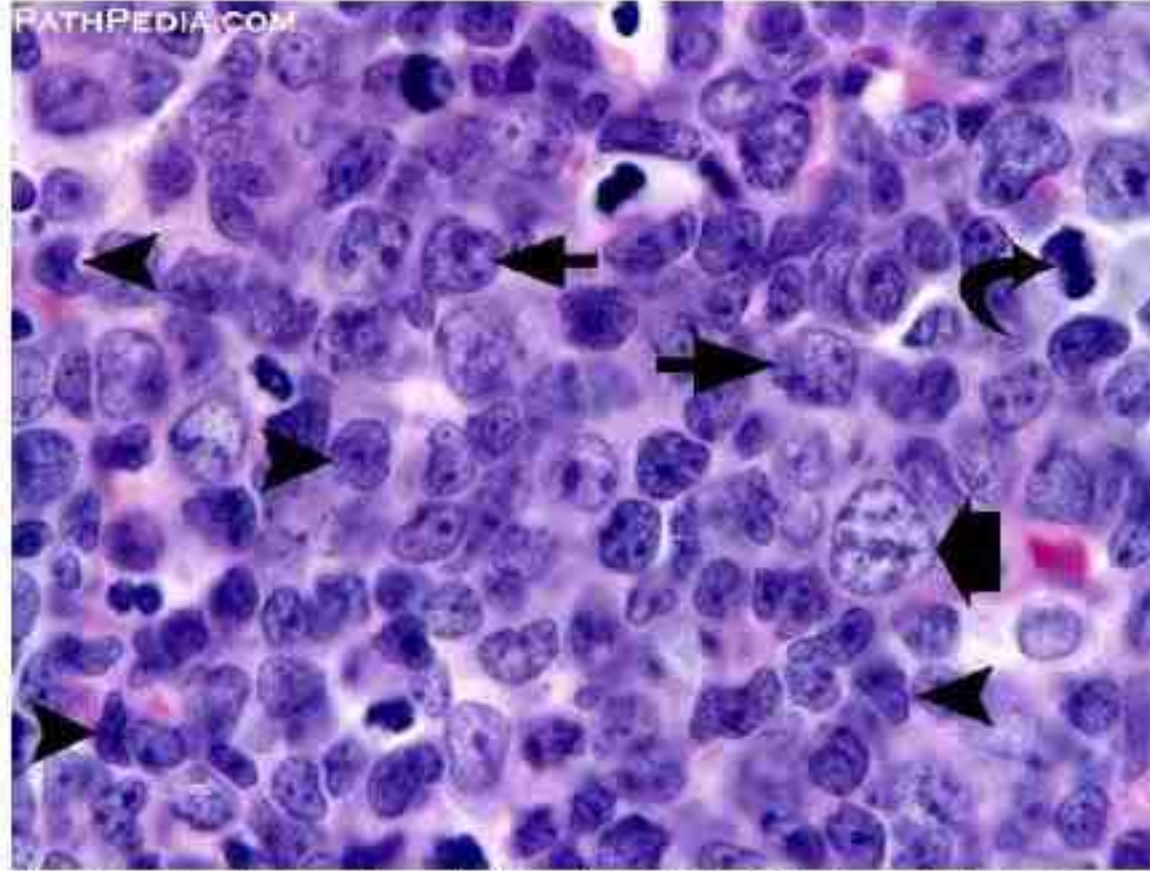
شکل ۱۶-۷۴: ساختار یک فولیکول لنفاوی ثانویه که (۱) از ناحیه فولیکولار (دایره میانی) متشکل از سنتروبلاست‌ها و سنتروسیت‌ها، (۲) منتل زون (حلقه دور فولیکول) متشکل از B سل‌های بالغ CD5+/CD23- و (۳) نواحی پاراکورتکس متشکل از T سل‌ها تشکیل شده است. فولیکول توسط فلش و منتل زون توسط سر فلش نشان داده شده است. در تصویر سمت راست، یک خط فرضی، ناحیه دارک زون (فلش) مملو از سنتروبلاست‌ها را از ناحیه لایت زون (پیکان) مملو از سنتروسیت‌ها و پلاسما سل‌ها تفکیک نموده است. در لنفوم‌ها ساختار غده لنفاوی بهم خورده و دارک زون و لایت زون از بین می‌روند.



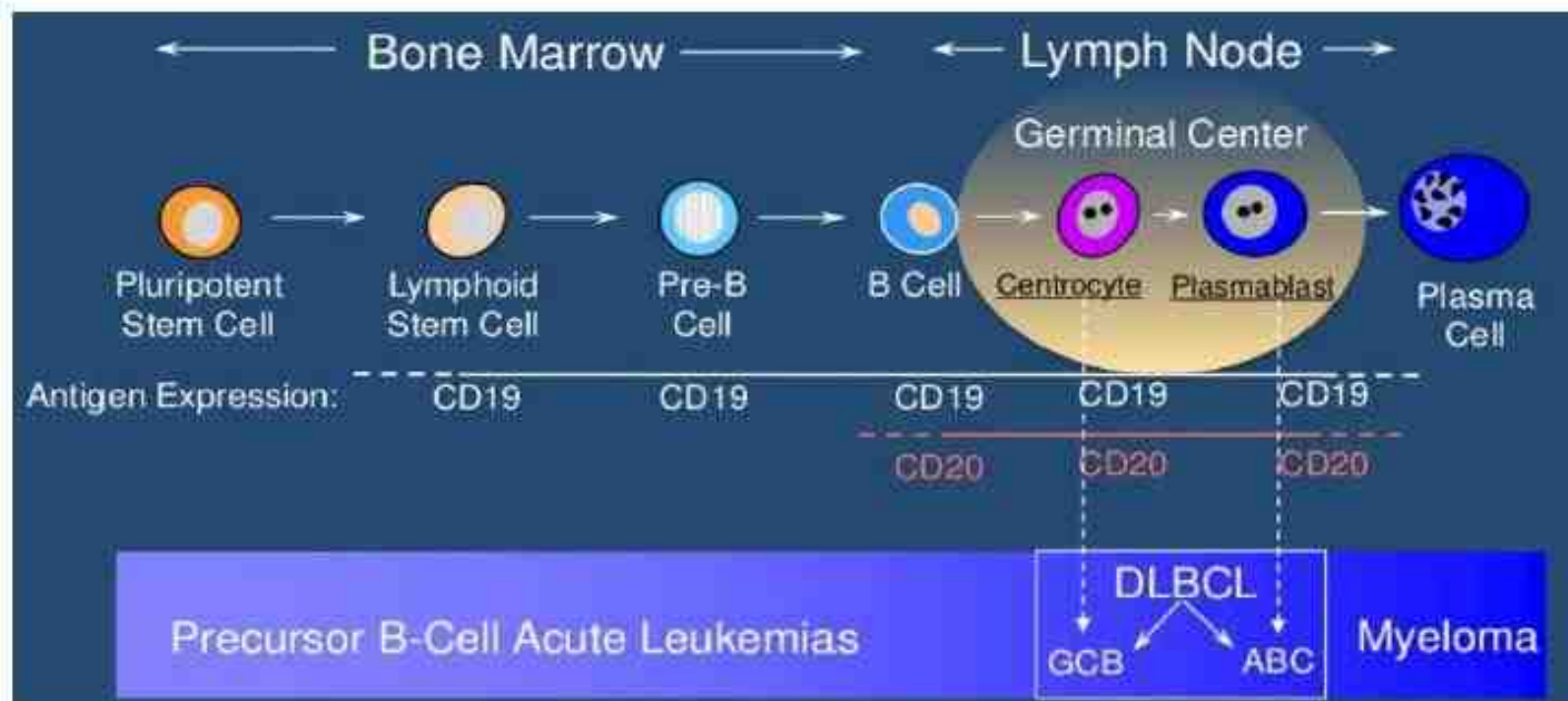
شکل ۸ (۷۴-): تفاوت سنتروبلست‌های شدیداً پرولیفراتیو $Ki-67+++$ ناحیه دارک زون با سنتروسیت‌های $Ki-67+$ ناحیه لایت زون. چپ: تفاوت B سل‌های ناحیه منتل زون که از میان به مراتب قوی‌تر $CD79a$ در مقایسه با B سل‌های ناحیه GC برخوردار می‌باشد. البته تعدادی از پلاسما سل‌های $CD79a+$ نیز در لایت زون دیده می‌شوند. تمرکز منتل سل در قسمت مجاور لایت زون بیشتر از دارک زون می‌باشد.



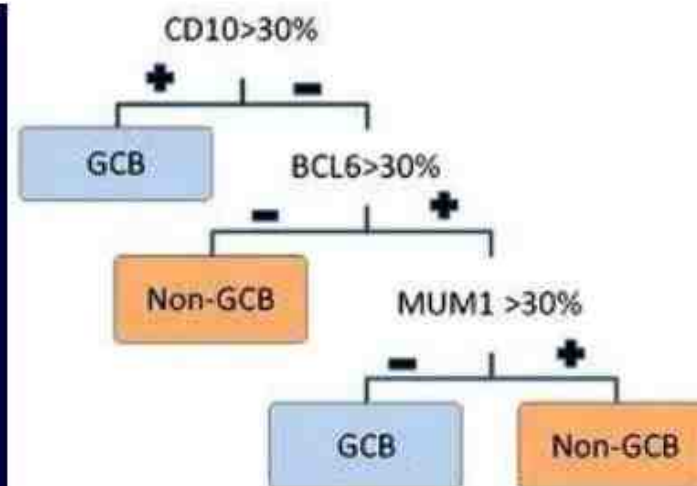
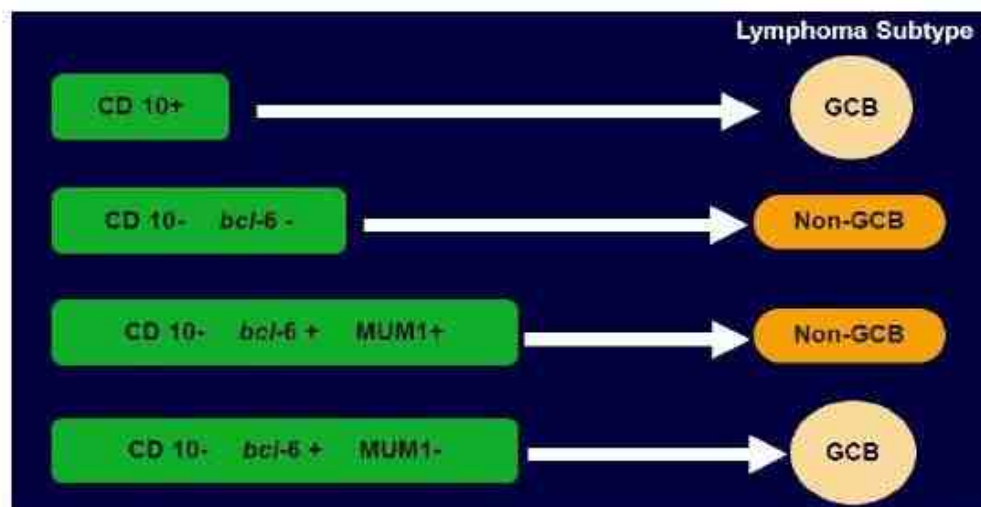
شکل ۱۵-۷۴: انواع مختلف سلول‌های موجود در کورتکس و پاراکورتکس یک غده لنفاوی حاوی دو فولیکول ثانویه که توسط دو کمر بند لنفوسیتی متتل زون و مارژینال زون احاطه شده است. در فضای بین دو فولیکول نیز T سل‌ها و IDCها مستقر می‌باشند که مارکرهای ایمونوفنوتایپی هر کدام نشان داده شده‌اند.



شکل ۳۲-۷۴: راست) تفاوت Bسل های کوچک ناحیه متراکم منتل (سرفلش) با Bسل های فولیکولار بزرگ ناحیه باز و غیرمتراکم GC (فلش) که حاوی سلول های بزرگ سنترو بلاست و سلول های کوچک با هسته شکاف دار سنترو سیت می باشد. ناحیه منتل در لنفوم ها نازک شده یا ناپدید می شود. چپ) سنترو بلاست های بزرگ با هسته غیرشکاف دار (فلش) همواره از سنترو سیت های بزرگ با عمدتاً کوچک شکاف دار (سرفلش) قابل تمایز بوده و گاهی سنترو بلاست های خیلی بزرگ ایمونوبلاستی (فلش پهن) و سلول های میتوبیک (فلش برگشته) نیز ممکن است دیده شوند.

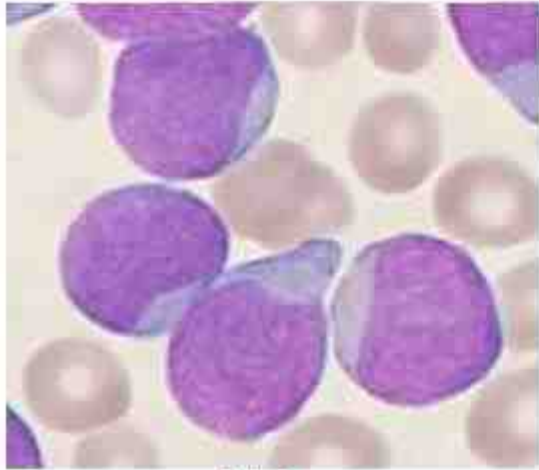


منشاء دو نوع غالب DLBCL که سنتروبلاست منشاء واریانت GCB (CD5-10+/-) و پلاسمابلاست منشاء واریانت ABC (CD5+/CD10-) می باشد.



حدود ۳۰-۶۰ درصد بیماران DLBCL های GCB دارای CD10+ بوده و حتی CD5+ هم می شوند ولی اگر CD10- بود، باید بیان Bcl6 و Mum1 نیز بررسی شود که اگر Bcl6+ و Mum1- بود.

کماکان واریانت GCB محسوب می شود ولی اگر Bcl6+ هم منفی بود یا Bcl6+/MUM1+ بود، جزء non-GCB DLBCL یا ABC-DLBCL طبقه بندی می شود.

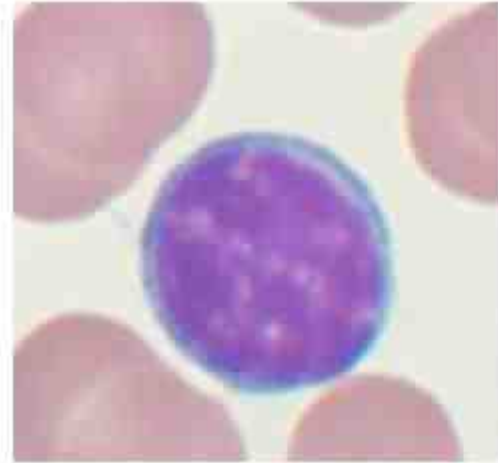


ALL



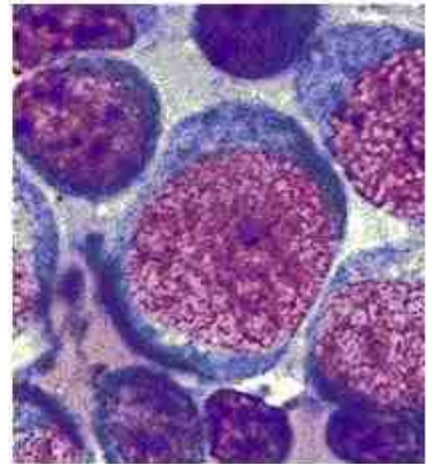
PLL

>55% ProL



CLL

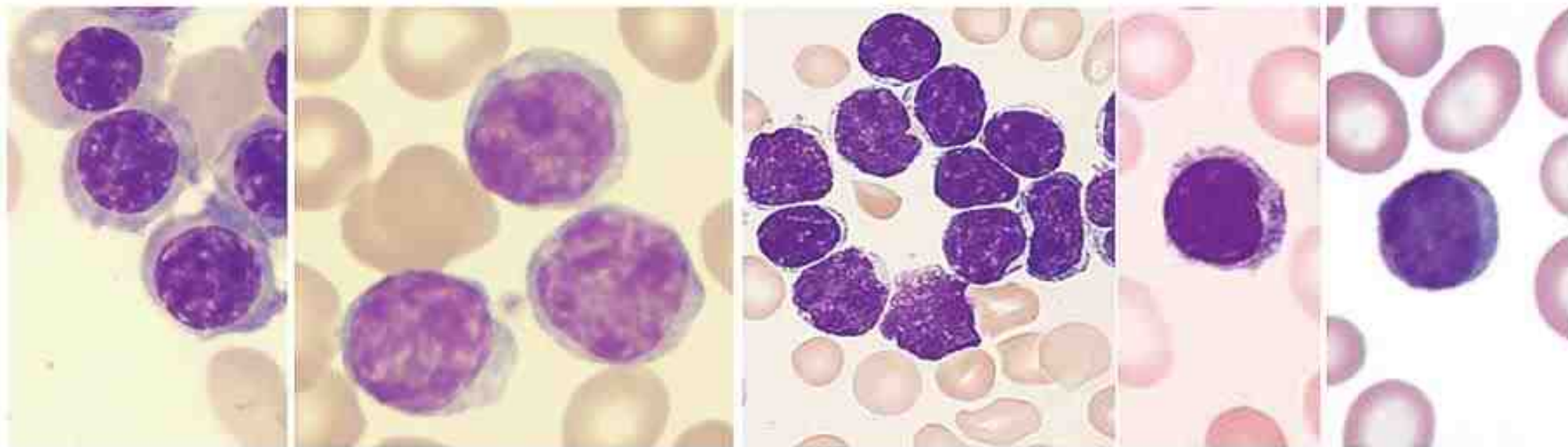
<10% ProL



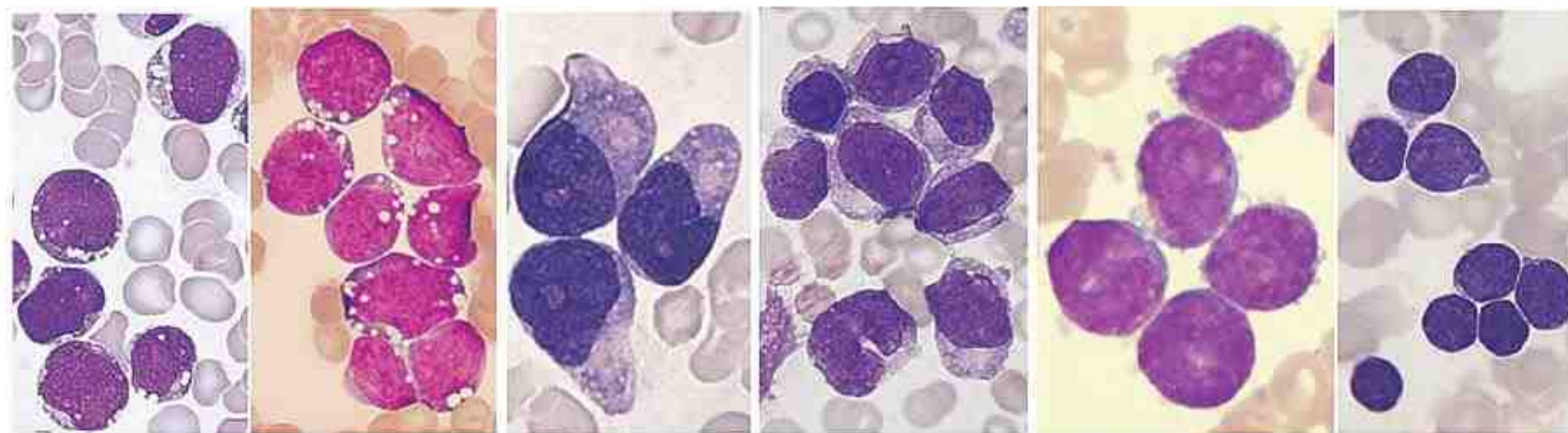
Rischter/DLBCL

CLL/PLL

10-55% ProL



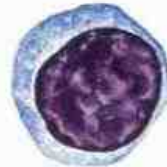
شکل ۸۶-۲۱: لنفوسیت‌های کوچک با سیتوپلاسم کم، توده‌های پاراکروماتینی در هسته، بدون هستک و هم اندازه یک RBC (سلول‌های شکل سمت چپ نورموبلاست اریتروئیدی می‌باشند).



شکل ۹۰-۲۱: از راست به چپ، تصویر ۲۱ (لنفوبلاست L1 (کوچک، هموژن با سیتوپلاسم جزئی)، تصویر ۳ (لنفوبلاست L2 (بزرگ، هتروژن و سیتوپلاسم زیاد) و تصویر ۵ و ۶ (لنفوبلاست L3 (بزرگ، هموژن با سیتوپلاسم آبی، زیاد و واکوئل دار) [۲۵].



5A. Small lymphocyte



5B. Lymphocyte of intermediate size



5C. Lymphocyte with indented nucleus



5D. Lymphocyte of intermediate size



5E. Lymphocyte with pointed cytoplasmic projections (frayed cytoplasm)



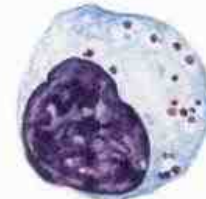
5F. Spindle-shaped lymphocyte with indented nucleus



5G. Large lymphocyte with indented nucleus and pointed cytoplasmic projections



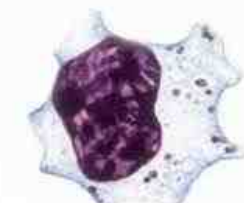
5H. Large lymphocyte



5I. Large lymphocyte with purplish-red (azurophilic) granules



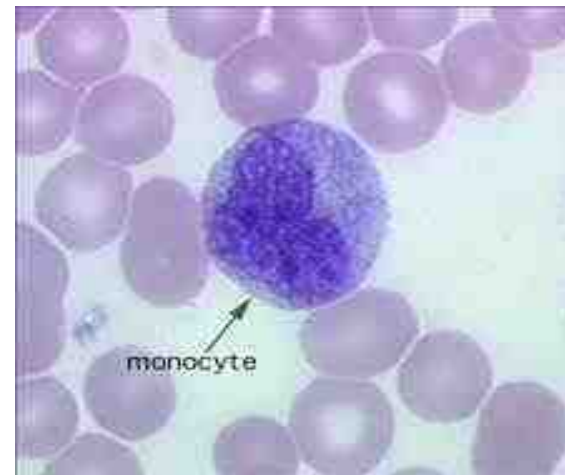
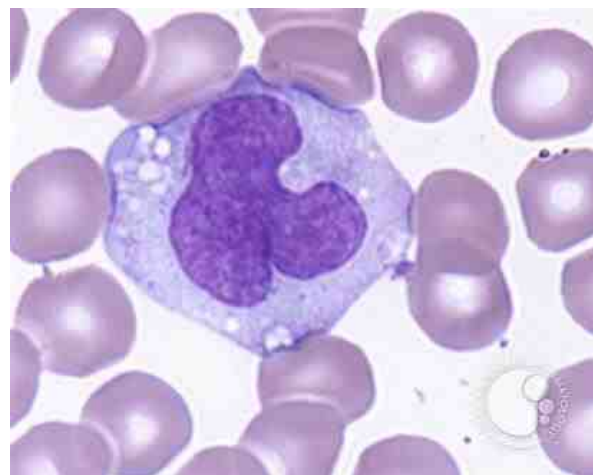
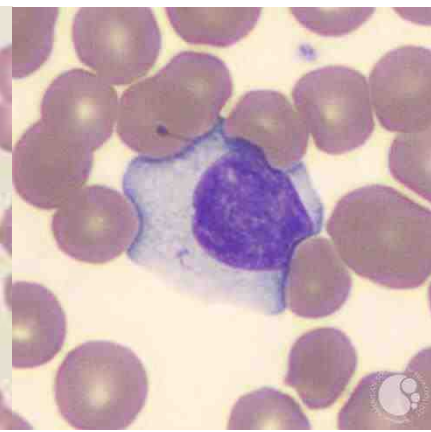
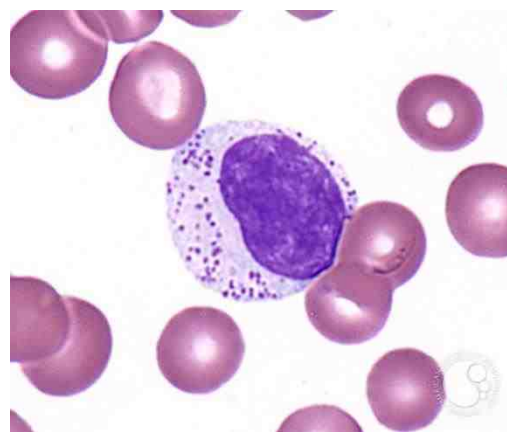
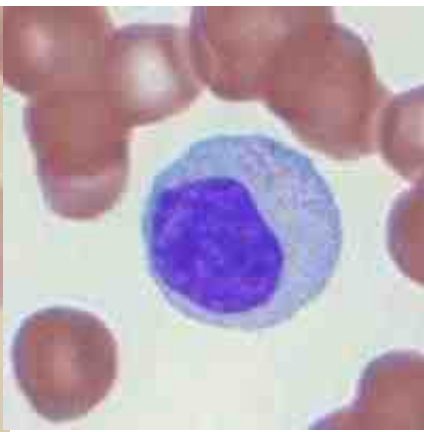
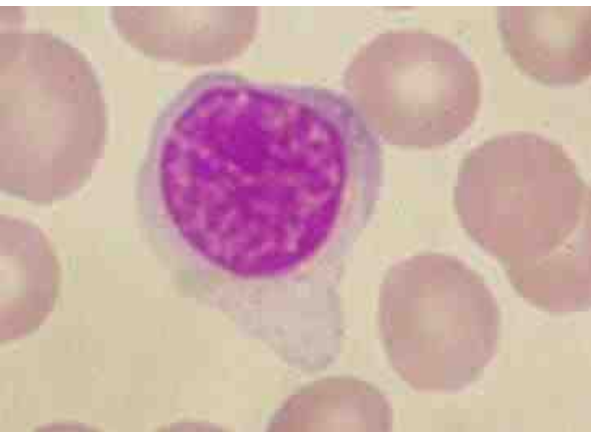
5J. Large lymphocyte with irregular cytoplasmic contours



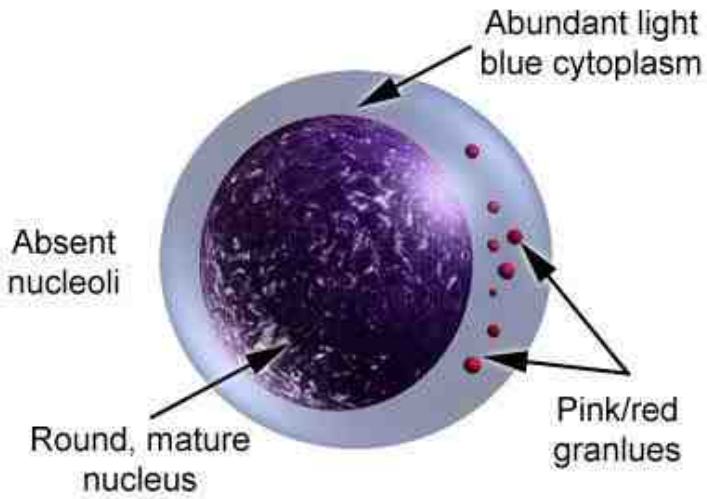
5K. Large lymphocyte with purplish-red (azurophilic) granules and with indentations caused by pressure of erythrocytes



5L. Large lymphocyte with purplish-red (azurophilic) granules

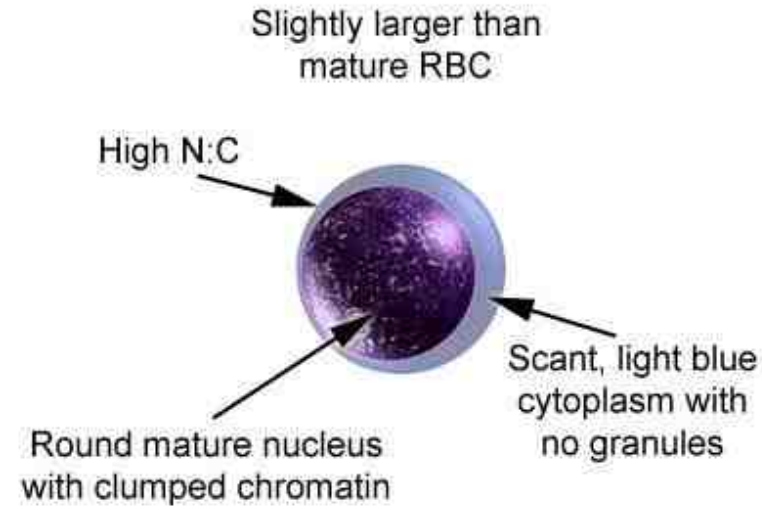


LARGE GRANULAR LYMPHOCYTE



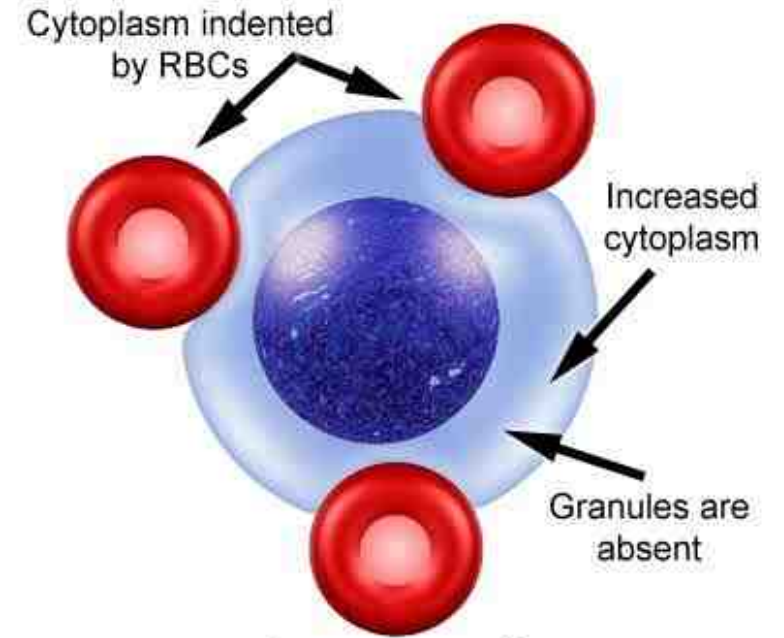
Rashidi H MD, Nguyen J MD et al. HematologyOutlines.com

LYMPHOCYTE



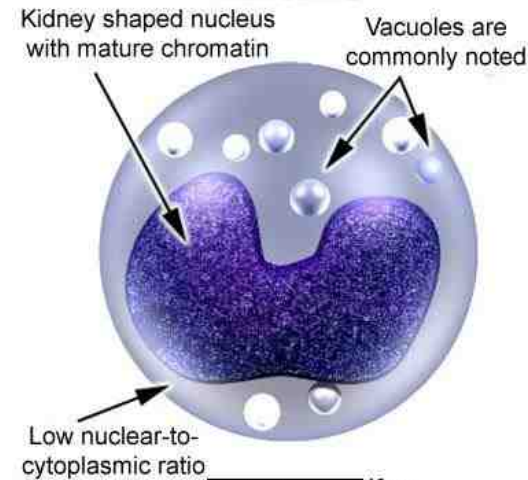
Rashidi H MD, Nguyen J MD et al. HematologyOutlines.com

REACTIVE LYMPHOCYTE



Rashidi H MD, Nguyen J MD et al. HematologyOutlines.com

MONOCYTE



Rashidi H MD, Nguyen J MD et al. HematologyOutlines.com

¹³¹Cancer Researcher Hal Downey Dies

Dr. Hal Downey, 81, hematologist and emeritus professor of anatomy, died Friday at Northwestern Hospital.

DR. DOWNEY, WHO was on the University staff from his graduation from Minnesota in 1903 until his retirement in 1946, has been called the Father of Hematology.

He contributed to the medical understanding of leukemia and its malignancy, and infectious mononucleosis.

After being granted his Ph.D. degree from the University in 1909, Dr. Downey studied at the University of Berlin in 1910, and at the University of Strassburg in 1911. He was professor of zoology at Minnesota until 1929 when he became professor of anatomy. After his retirement in 1946, he lectured at the Mayo Clinic for two years.

Dr. Downey wrote many papers—the first in 1909 in a German scientific journal, "Folia Hematologica." At the time of his death, he was still the only American editor of this journal.

HIS LAST SCIENTIFIC paper will appear in the journal "Surgery." The paper reports Dr. Downey's attempt to produce cancer cells in man by means of tobacco tar.

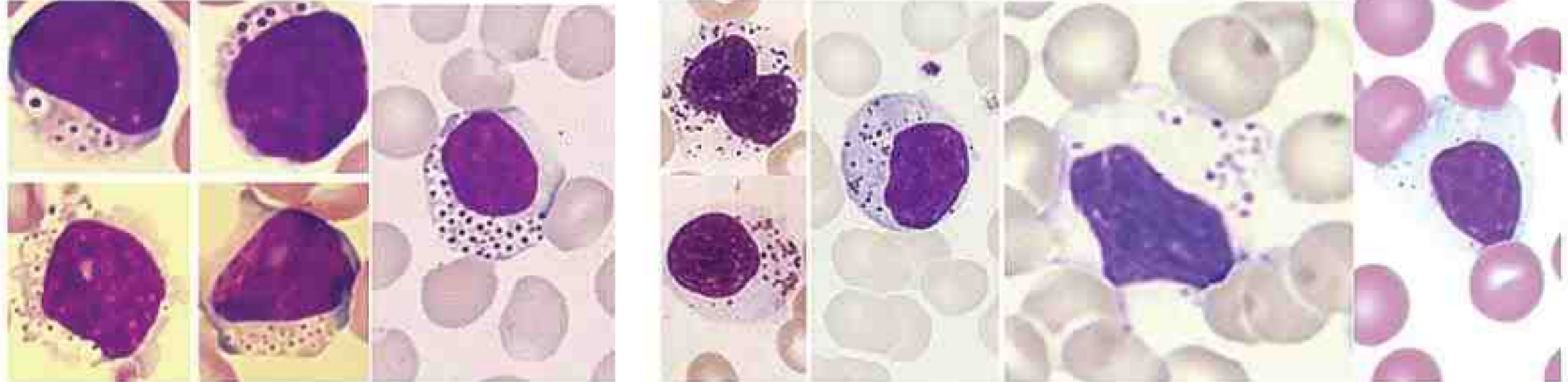
Survivors include his wife, Iva Olive; two daughters, Phyllis, Seattle, Wash., Mrs. William (Jean) Arnold, Minneapolis; one son, Richard, Dayton, Ohio; three granddaughters and one grandson.

Services will be held at the Larson Mortuary, at 1:30 p.m. tomorrow. Visitors may call at the mortuary after 4:30 p.m. today.

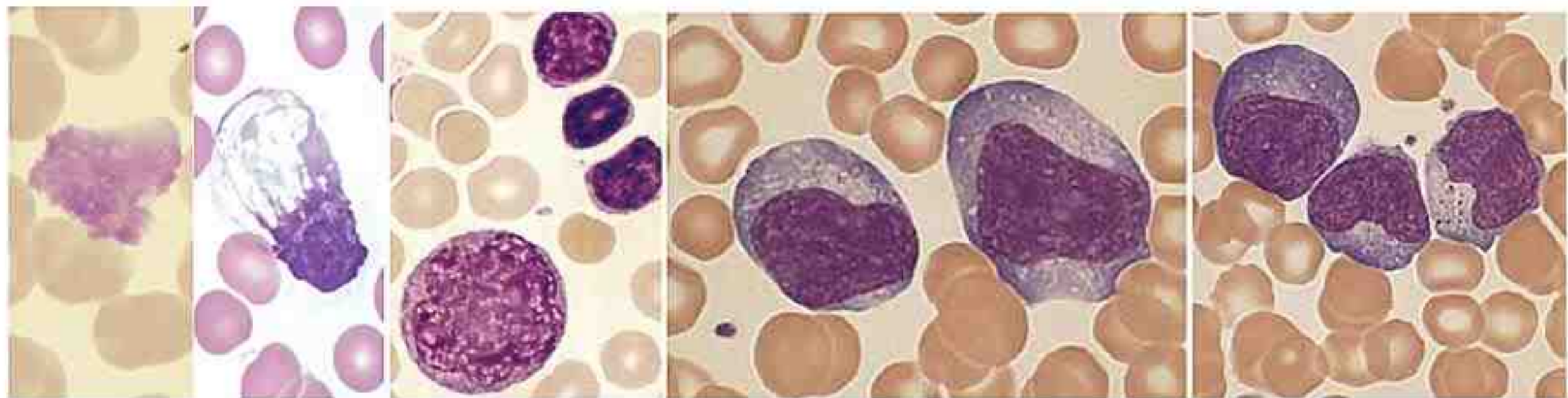
The family requests that any memorials be directed to Malignant Disease Research, University of Minnesota Memorial Fund.



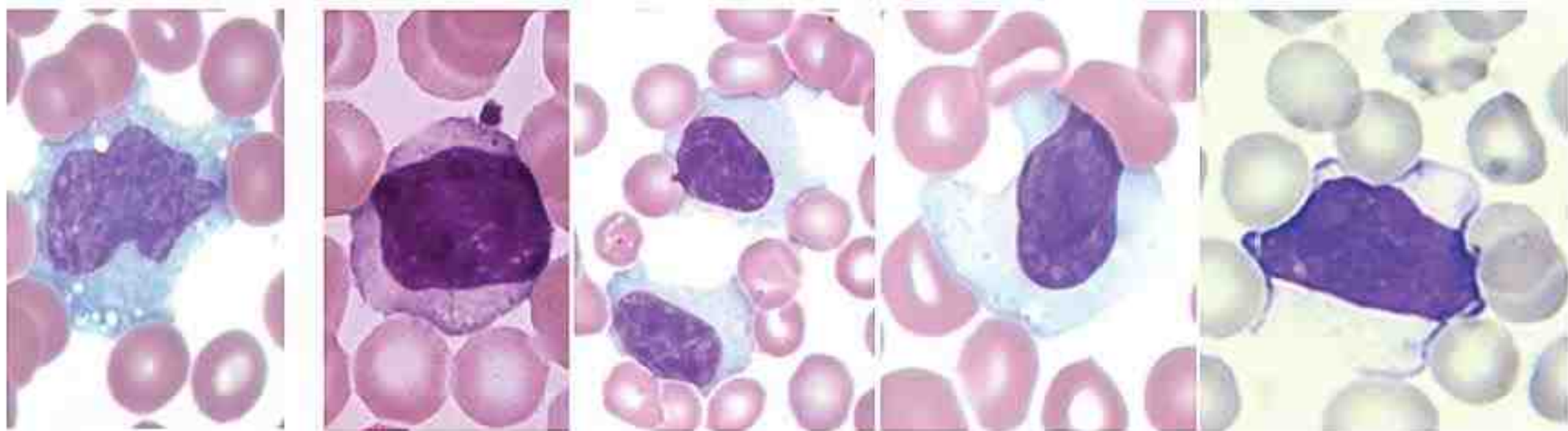
Dr. Hal Downey
Researcher dies



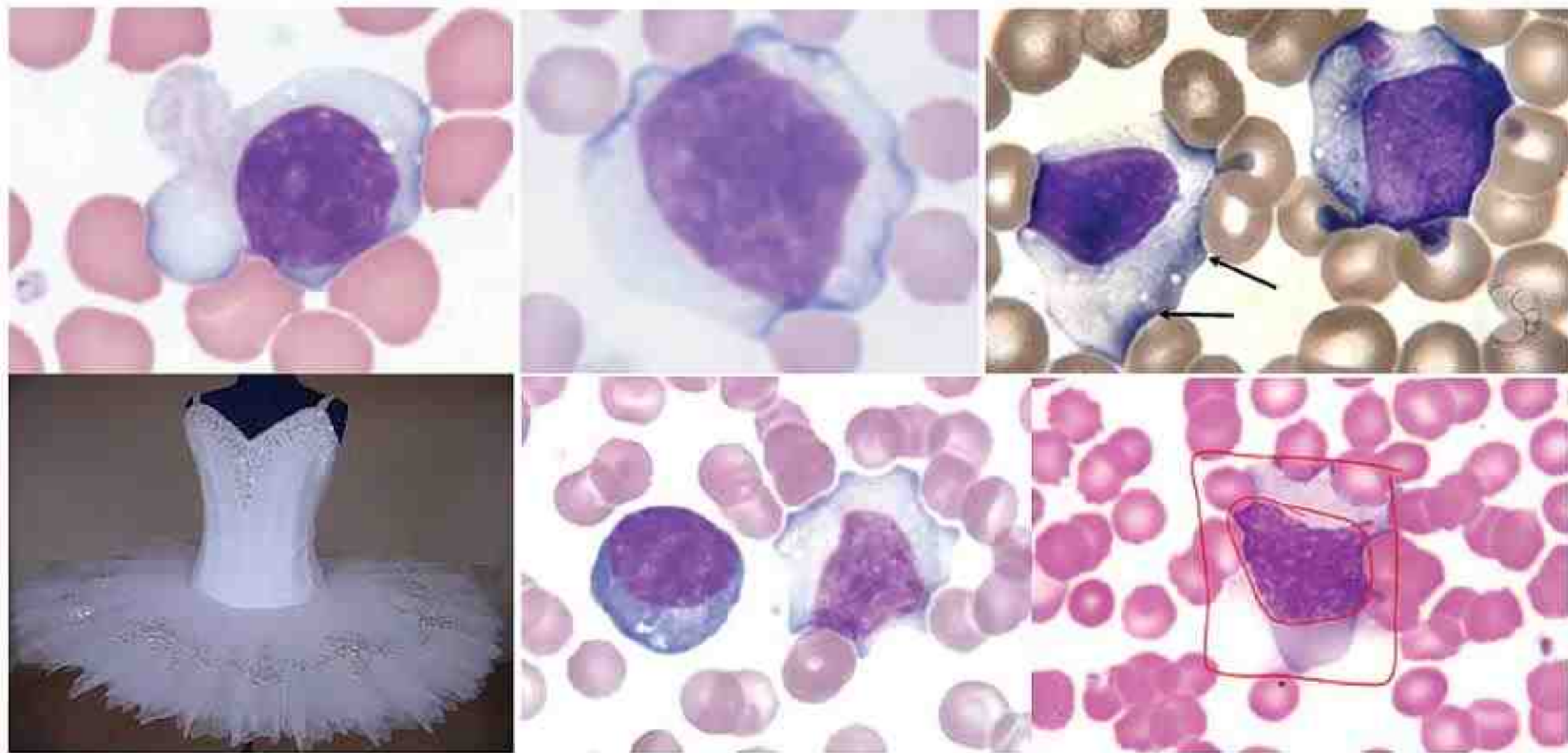
شکل ۸۸-۲۱: لنفوسیت‌های بزرگ و گرانول دار NK سل یا LGL که شباهت بالایی با لنفوسیت‌های گازدار (Gasser Cell) ناشی از سندرم آلدو-ریلی و سندرم گارگوئیلیسم دارند [۲۵].



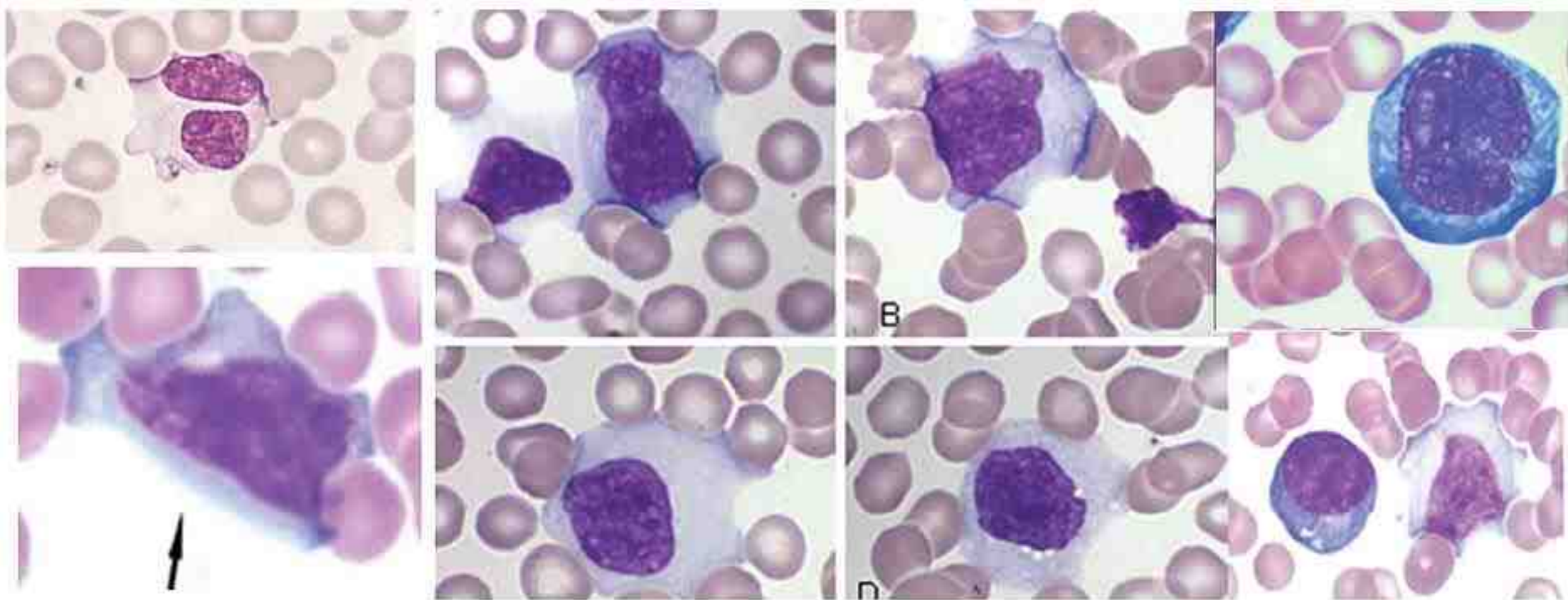
شکل ۸۹-۲۱: از راست به چپ) لنفوسیت‌های آتیپیک دائونی I (پلاسماسیتوئید)، دائونی II (مونوسیتوئید) و دائونی III (پلاستوسیتوئید)، حضور این سلول‌ها دلیل بر استحال و ترانسفورمیشن سلول‌های لنفوئیدی در پاسخ به تحریک آنتی ژنی می‌باشد. تصویر ۴ یک بسکت سل (لنفوسیت سیدمانند) و تصویر ۵ یک اسماج سل (لنفوسیت له شده) را نشان می‌دهند [۲۵].



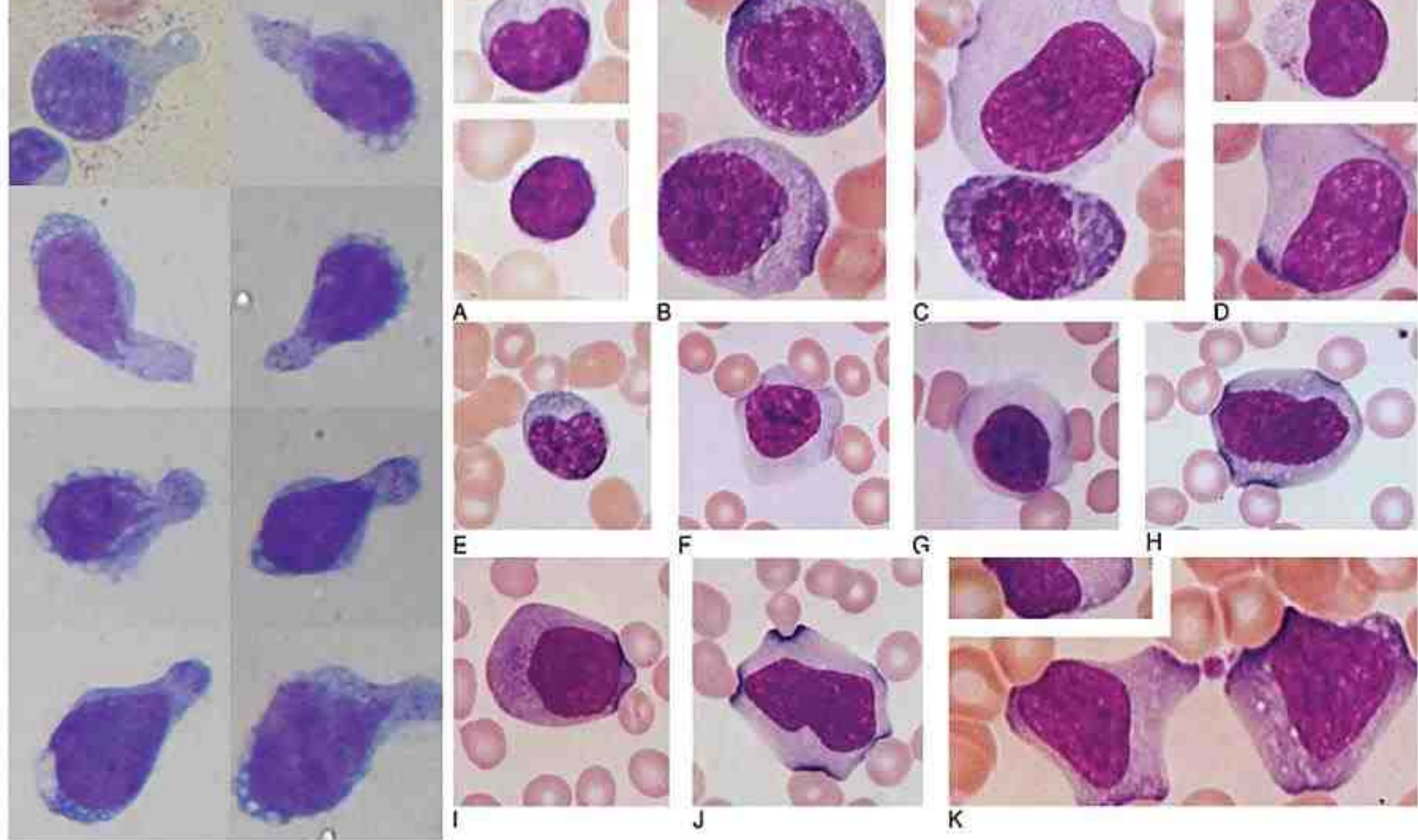
شکل ۸۷-۲۱: لنفوسیت‌های بزرگ با سیتوپلاسم بزرگ، کم‌رنگ، کم تراکم و شل که توسط سلول‌های اطراف شکل گرفته و به صورت دندان‌دار در آمده اند. اگر در کنار این سلول، طیفی از لنفوسیت‌های آتیپیک یا واریانت مشاهده شود، از این سلول‌ها تحت عنوان لنفوسیت آتیپیک دانونی II (مونوسیتوئید) یاد می‌شود. برخلاف لنفوسیت بزرگ، در مونوسیت‌ها (شکل سمت چپ) واکوئل سیتوپلاسمی، سیتوپلاسم کدر و خاکستری، ذرات گرد و غبارمانند، پاهای کاذب و کروماتین ظریف مشاهده می‌شود [۲۵].



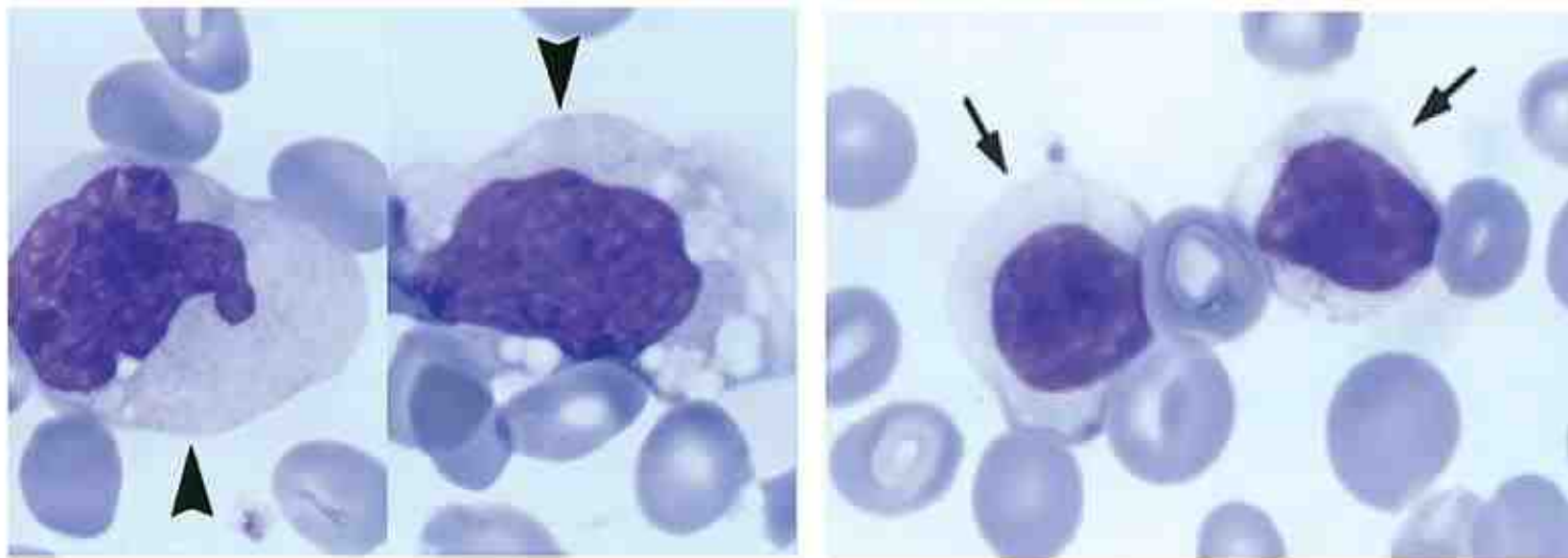
شکل ۱۰۷-۵۹: بزرگنمایی بالا از انواع لنفوسیت‌های آتیپیک در بیماری IM که گاهی از آنها به عنوان سلول‌های شبیه دامن بال‌رین یاد می‌شود.



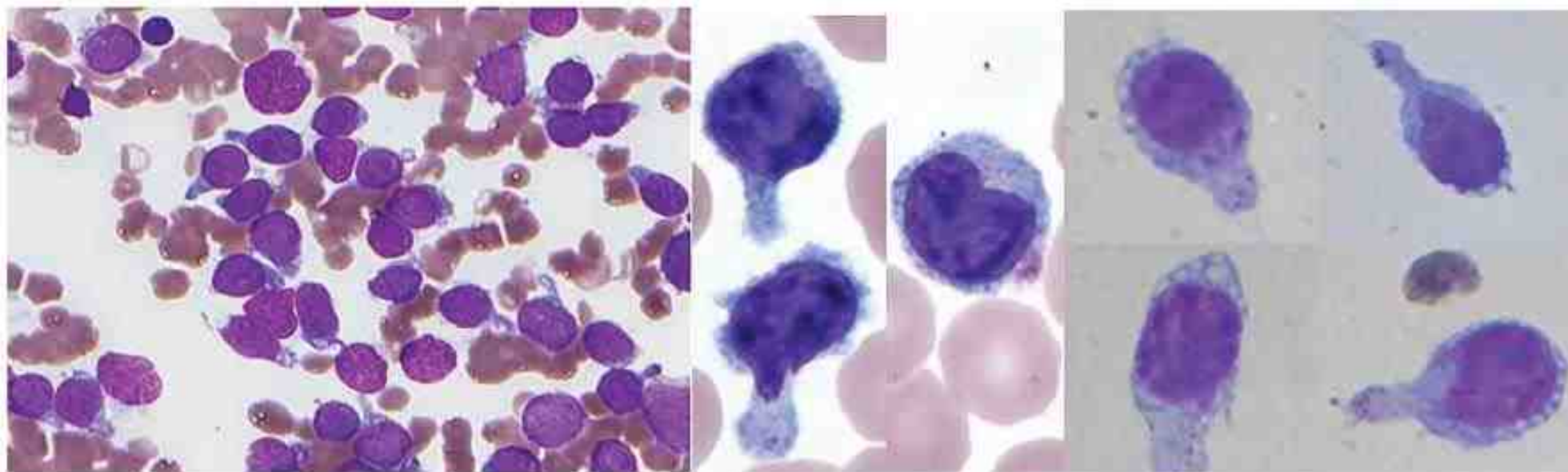
شکل ۱۰۸-۵۹: نهایت تنوع در شکل و اندازه لنفوسیت‌های آتیپیک مشاهده می‌شود توجه داشته باشید که سلول‌های سرطانی بر خلاف لنفوسیت‌های آتیپیک تقریباً یکدست بوده و در غالب موارد با کم خونی و ترومبوسیتوپنی همراه می باشند.



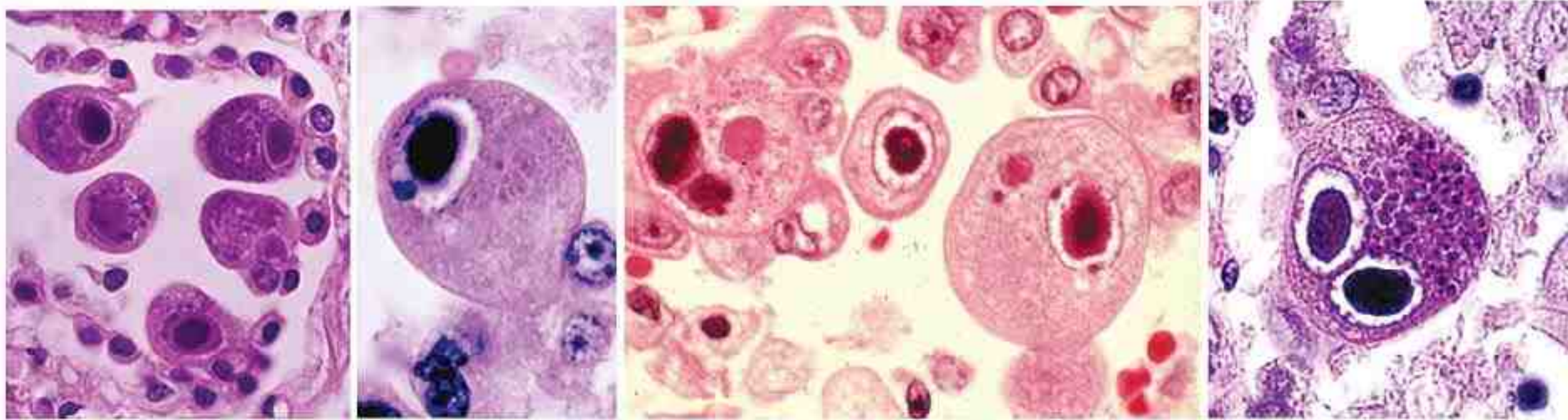
شکل ۱۱۰-۵۹: میدان‌های مختلف میکروسکوپی در بیمار مبتلا به منوکلئوز عفونی مشاهده می‌شود. به اشکال مختلف لنفوسیت‌های آتیپیک توجه فرمائید [۵۴].



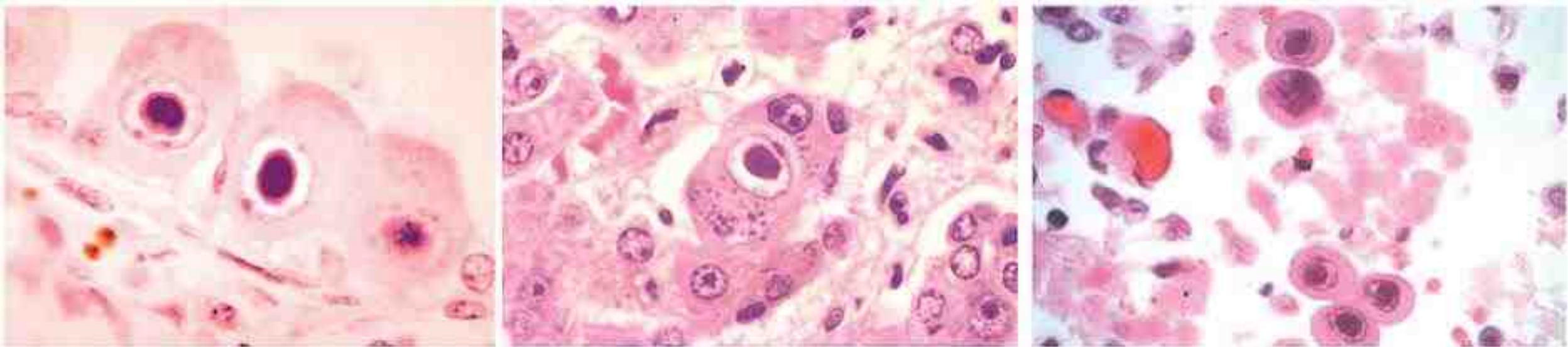
شکل ۵-۱۰۵: تفاوت لنفوسیت‌های آتیپیک دانه‌نی III (راست) یا مونووسیت (چپ)



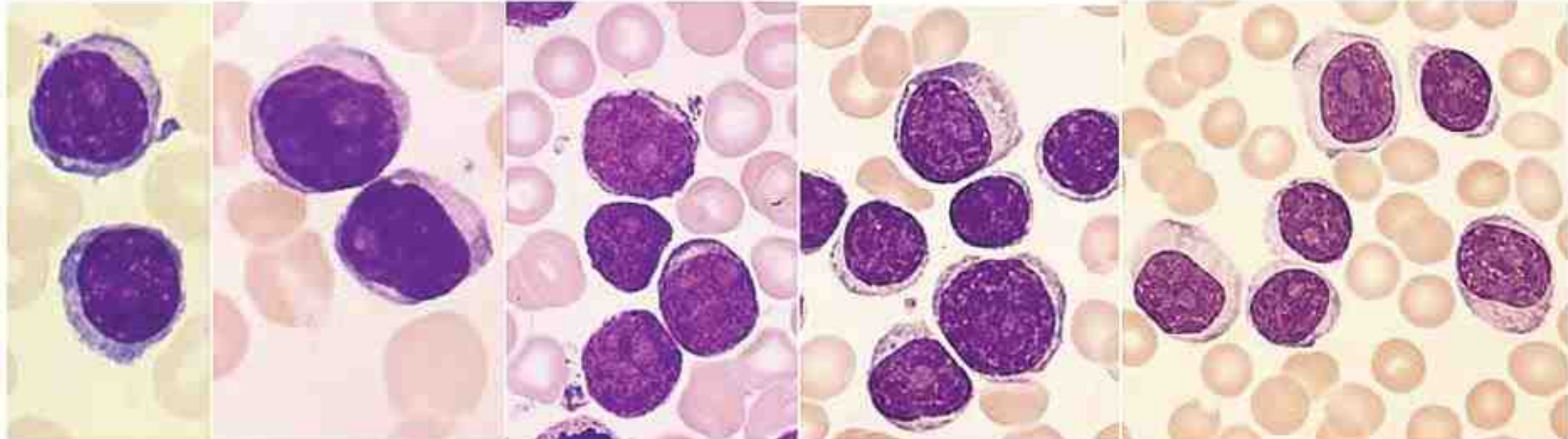
شکل ۵-۱۰۹: انواع لنفوسیت‌های آینه دست



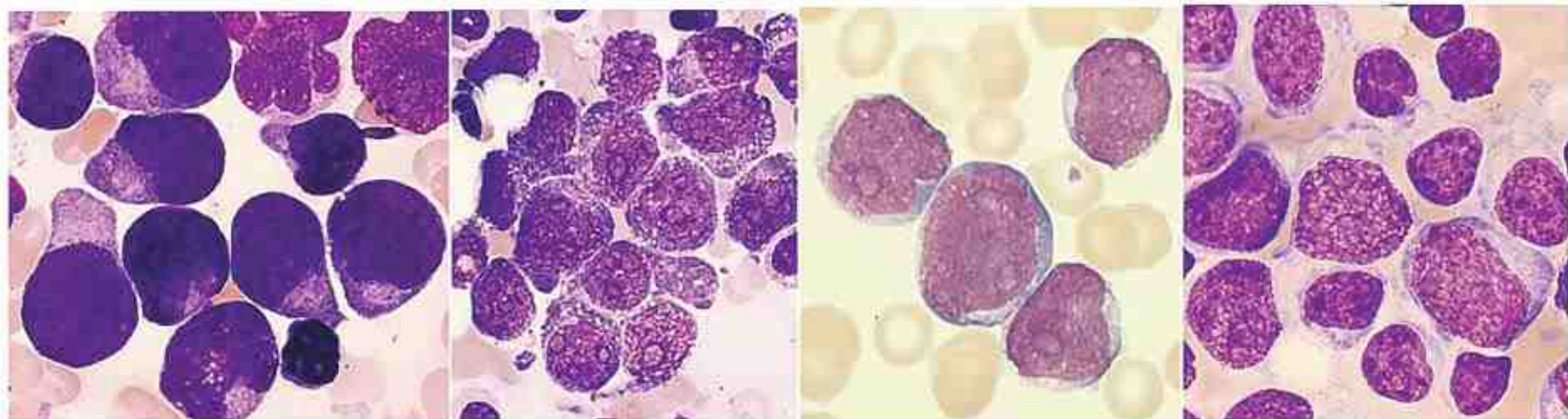
شکل ۱۱۶-۵۹: آلودگی سلول‌های مونونوکلتر به CMV که به ایجاد سلول‌های بزرگ شبیه با انکلوژیون داخل سلولی بزرگ شبیه جغد منجر می‌شود.



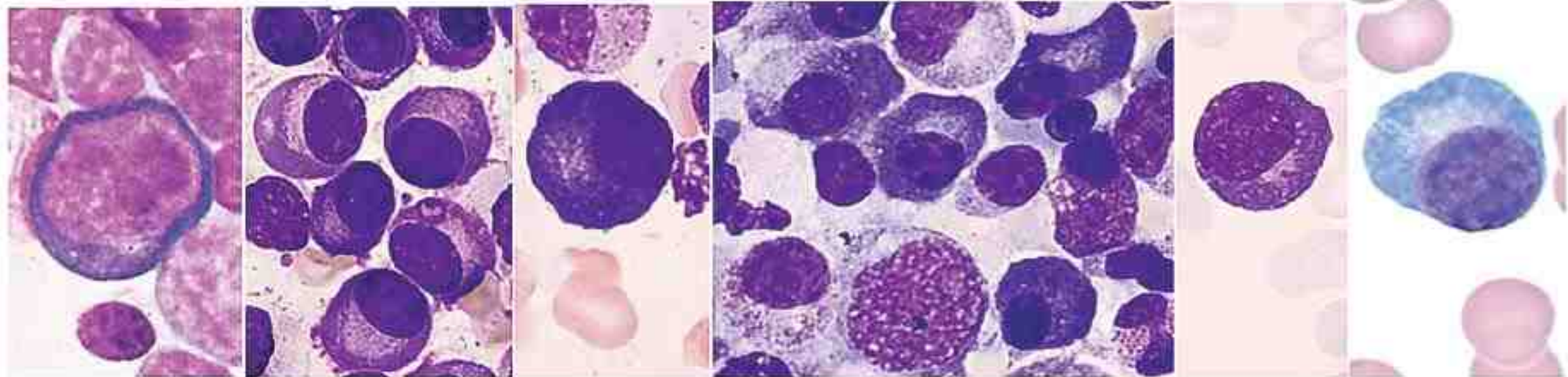
شکل ۱۱۹-۵۹: بررسی انکلوژیون شبه جغد در کشت فیبروبلاست‌های مجاور شده با نمونه بیمار



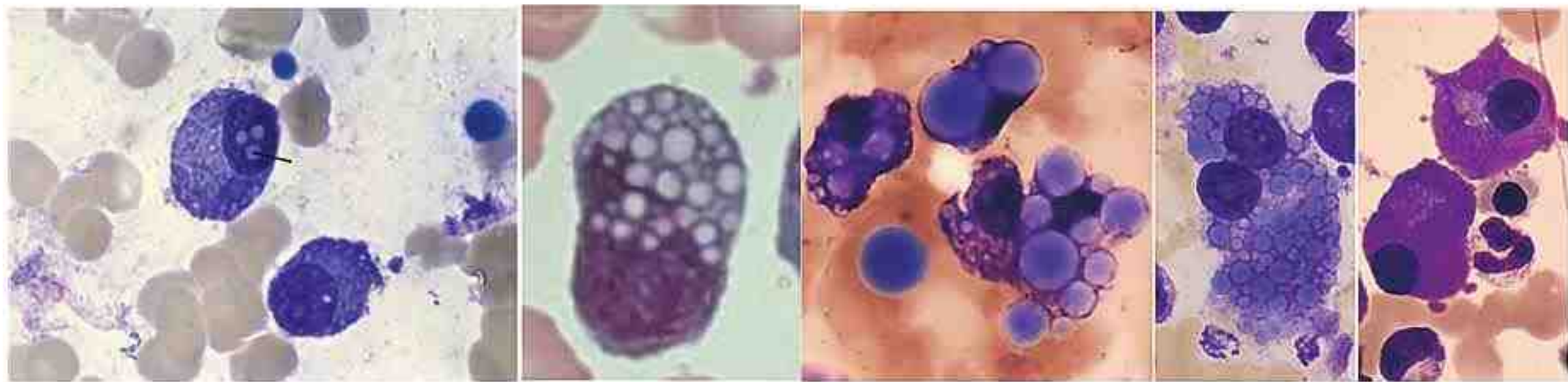
شکل ۹۱-۲۱: پرولنفوسیت‌های بزرگ با اندازه هتروژن، هستک واضح، کروماتین باز و رتیکولار که برخلاف لنفوسیت بزرگ و دانه‌ی II، دارای هستک و کروماتین لانه زنبوری بوده و برخلاف لنفوبلاست نوع L2 ترومبوسیتوینی در آن مشاهده نشده و در کنار آن انبوهی از لنفوسیت‌های بالغ نیز دیده می‌شوند [۲۵].



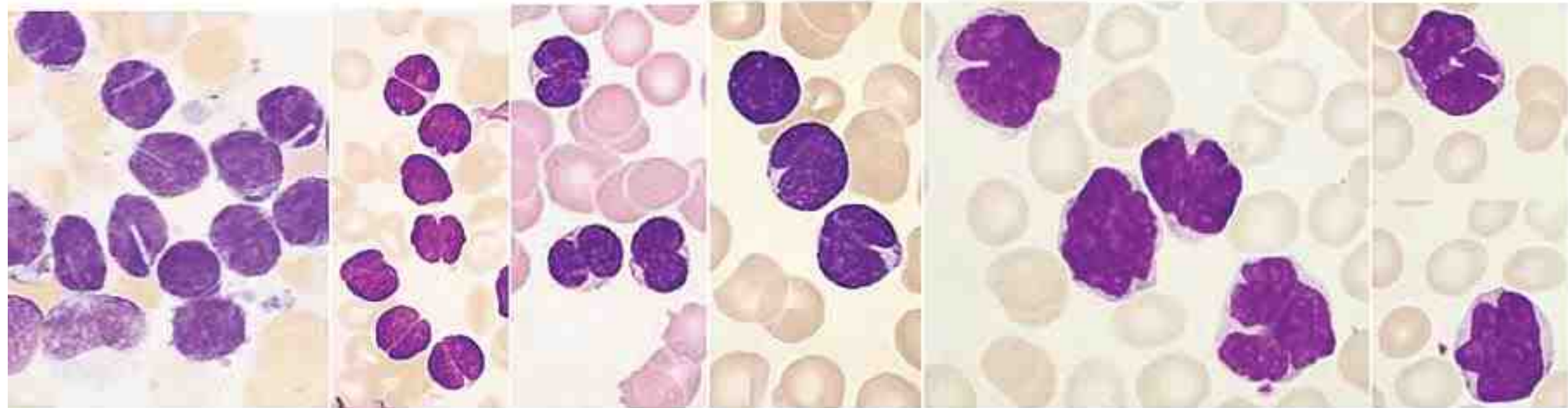
شکل ۹۸-۲۱: از راست به چپ) سنتروبلاست، سنتروبلاست، B سل بزرگ منتشره لنفومایی، T سل بزرگ آنایلاستیک لنفومایی [۲۵]



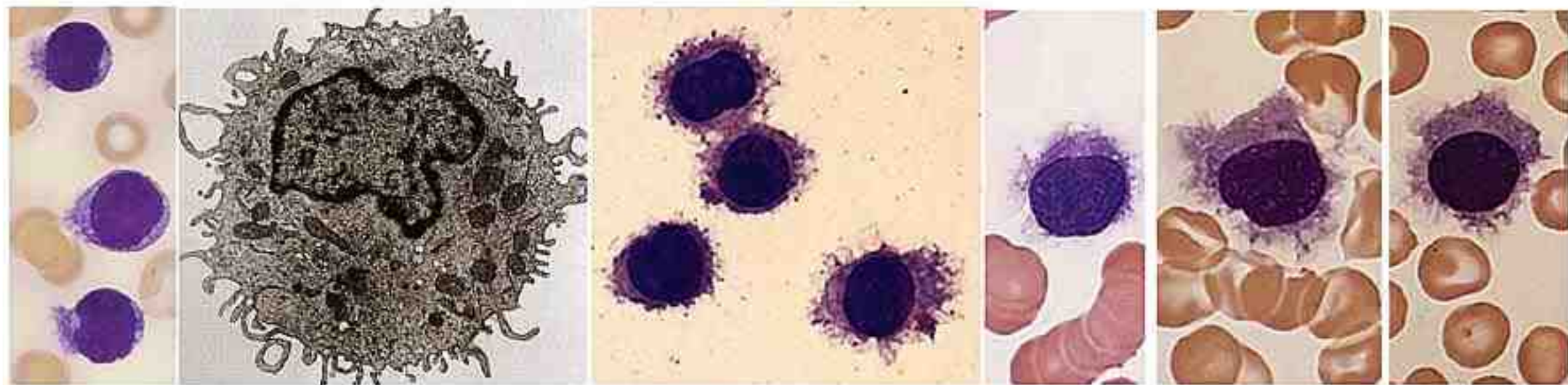
شکل ۹۲-۲۱: پلاسماسل‌های دوکی شکل و طبیعی که حاوی هسته خارج مرکزی، زون گلژی واضح و تراکم کروماتینی چرخ درشکه ای هستند. تصویر سمت چپ نیز یک پلاسمابلاست با هسته گرد، کروماتین لانه زنبوری، سیتوپلاسم آبی و هسته نسبتاً کناری با زون گلژی کوچک را نشان می‌دهد.



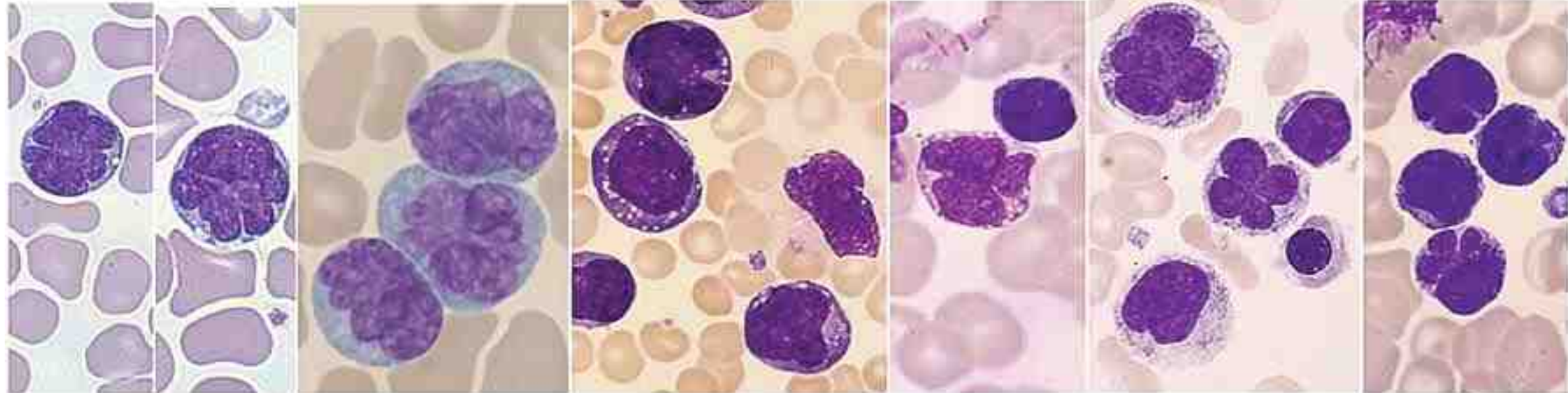
شکل ۹۳-۲۱: پلاسماسل‌های فلیم سل (سلول شعله‌ای) و موت سل (انگوری شکل) که حاوی اجسام راسل سیتوپلاسمی (تصاویر ۲، ۳ و ۴) و اجسام داچر هسته‌ای (تصویر ۵) هستند [۲۵].



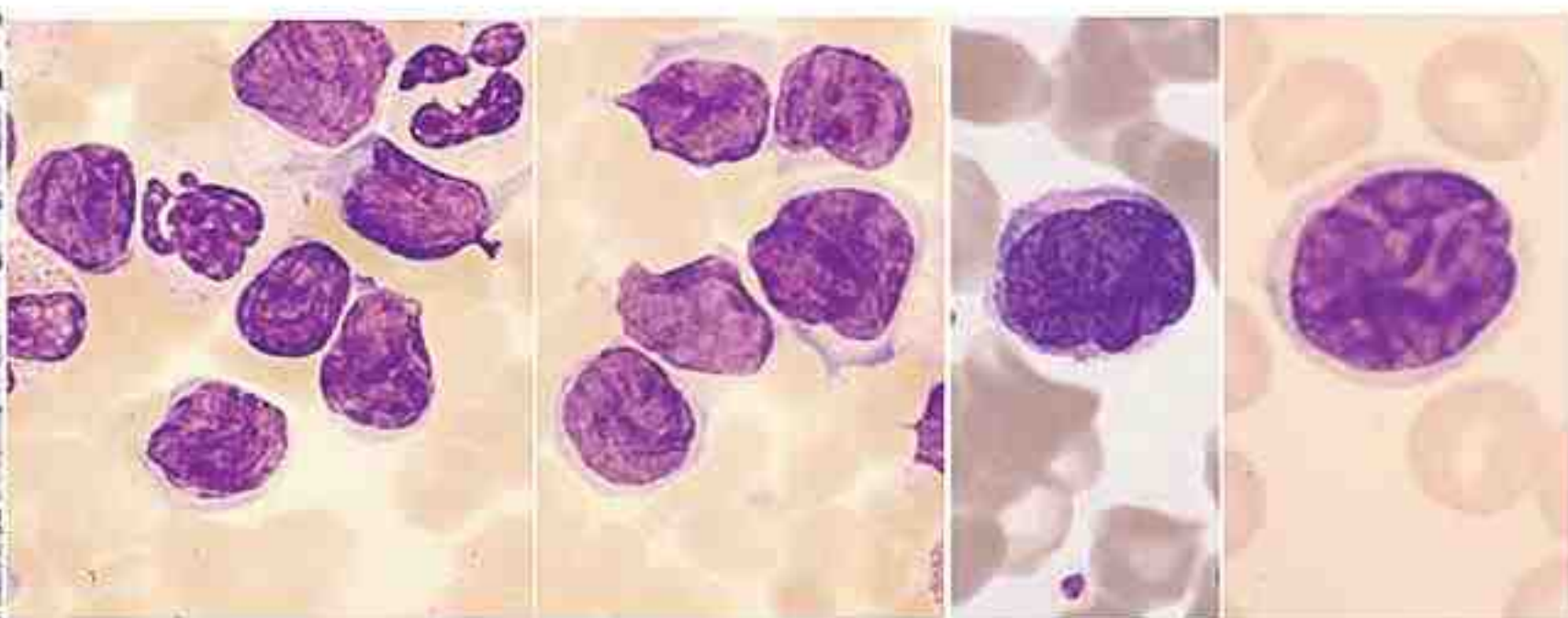
شکل ۹۴-۲۱: از راست به چپ: تصاویر (۲) لنفوسیت‌های قلوه‌سنگ مانند در لنفوم منتل سل (MCL) و تصاویر ۶-۳) لنفوسیت‌های شکاف دار با عمق زیاد در لنفوم فولیکولار (FL)



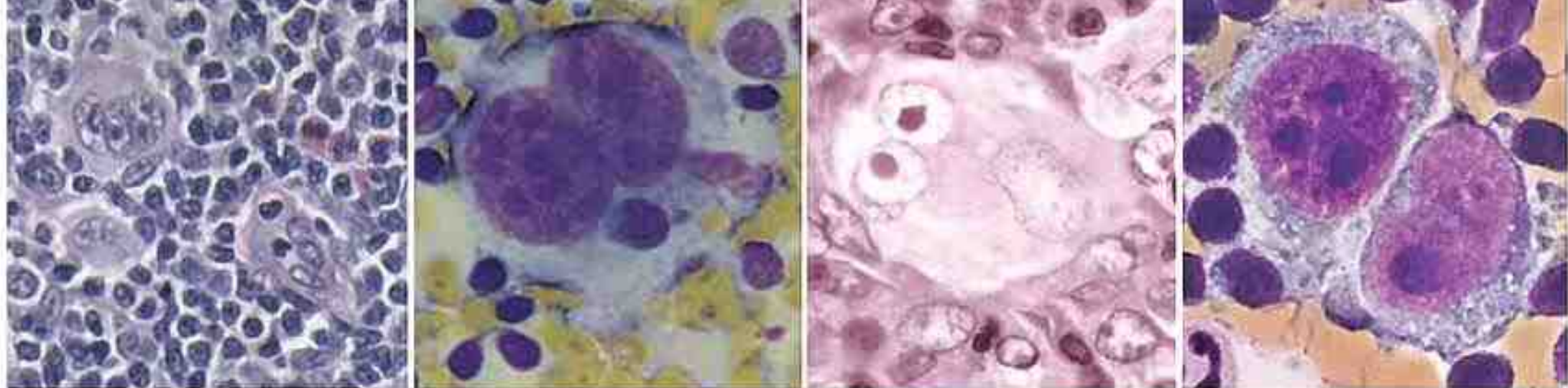
شکل ۹۵-۲۱: لنفوسیت‌های مودار با (رواید سیتوپلاسمی که دورتادور سلول را احاطه می‌کنند ولی در SLVL زواید فقط در یک یا دو سمت سلول دیده می‌شوند (شکل سمت چپ)



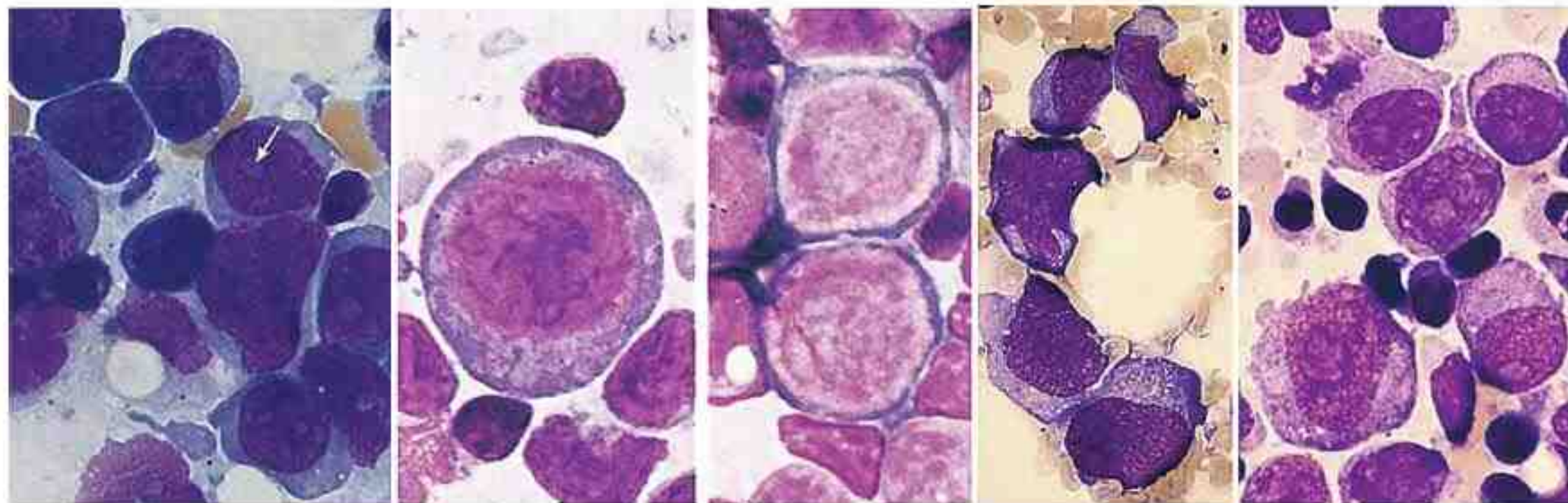
شکل ۹۶-۲۱: لنفوسیت‌های با هسته برگ شبدری و گل مانند در لوسمی ATLL [۲۵ و ۱۸]



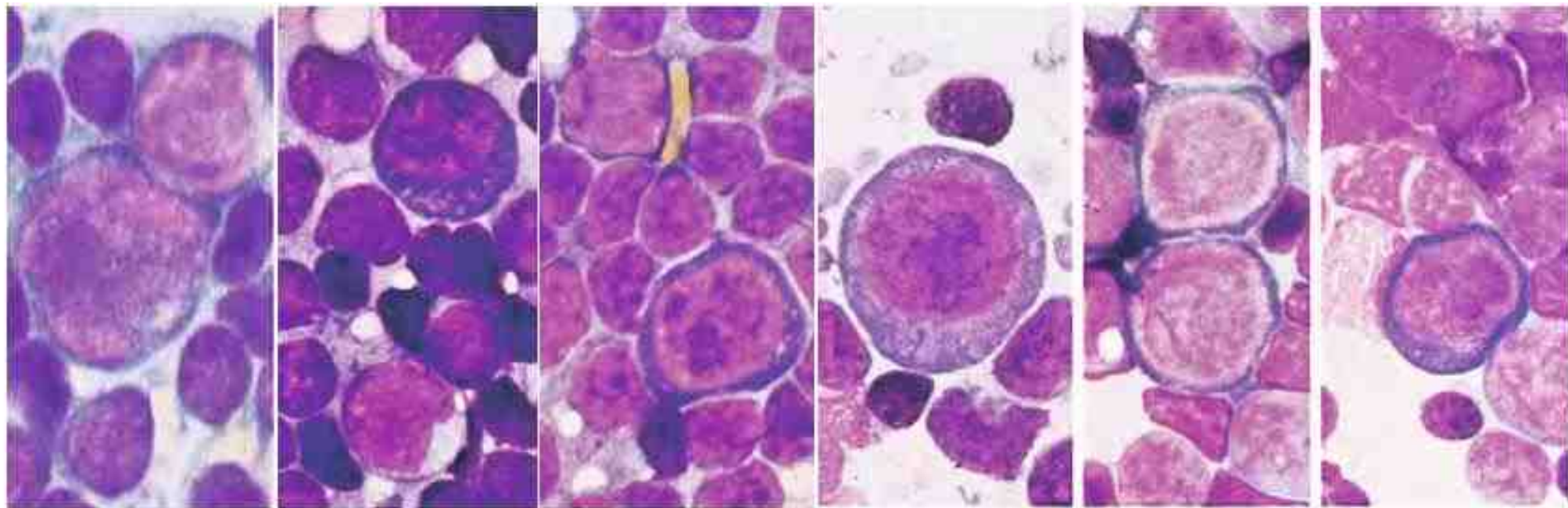
شکل ۹۷-۲۱: لنفوسیت‌های مغز مانند یا سربرری فرم (سلول‌های لوتزور) در سندرم سزاری و مایکوتید فونگوئید [۱۸]



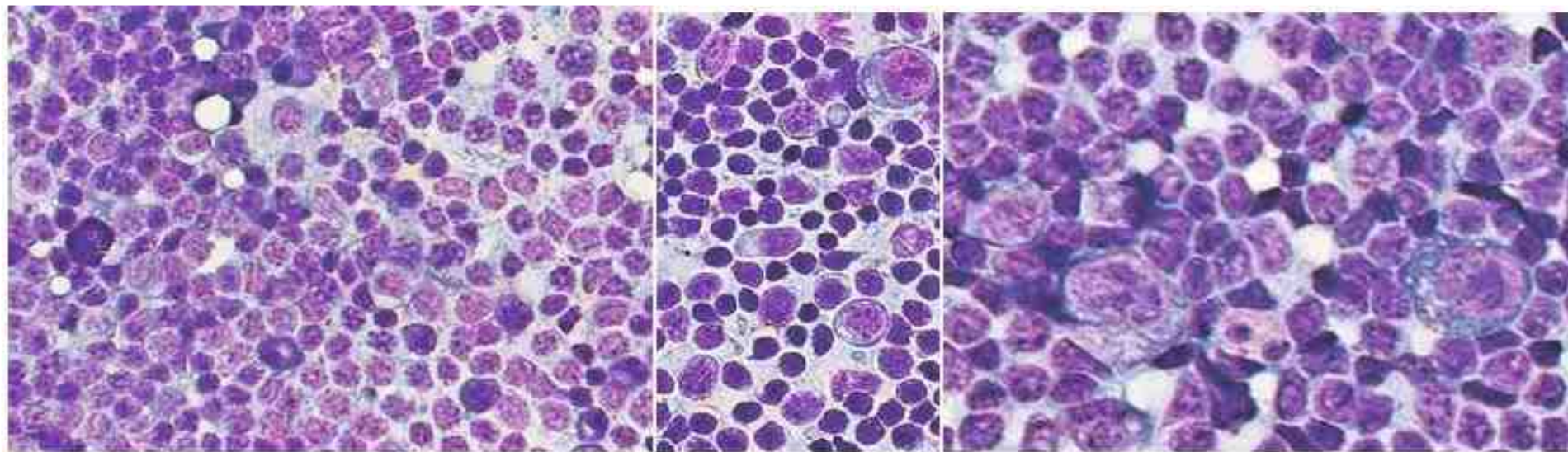
شکل ۹۹-۲۱: از راست به چپ) لنفوسیت ریداشترنبرگ تک هسته‌ای، دو هسته‌ای (شیهه چشم جغد) و چند هسته‌ای (در بافت لنفاوی)



شکل ۱۰۰-۲۱: ایمونوبلاست‌ها یا سنترو بلاست‌ها در سندرم ریشتر [۲۵]



شکل ۲۷-۷۴: از راست به چپ: (۱) پلاسمابلاست، (۲) دو سنتروبلست، (۳) ایمونوبلاست، (۴) ایمونوبلاست در پایین و لنفوبلاست در بالا، (۵) پلاسمابلاست در بالا و لنفوبلاست در پایین و (۶) ستروسیست در بالا و سنتروبلست در پایین [۲۵].



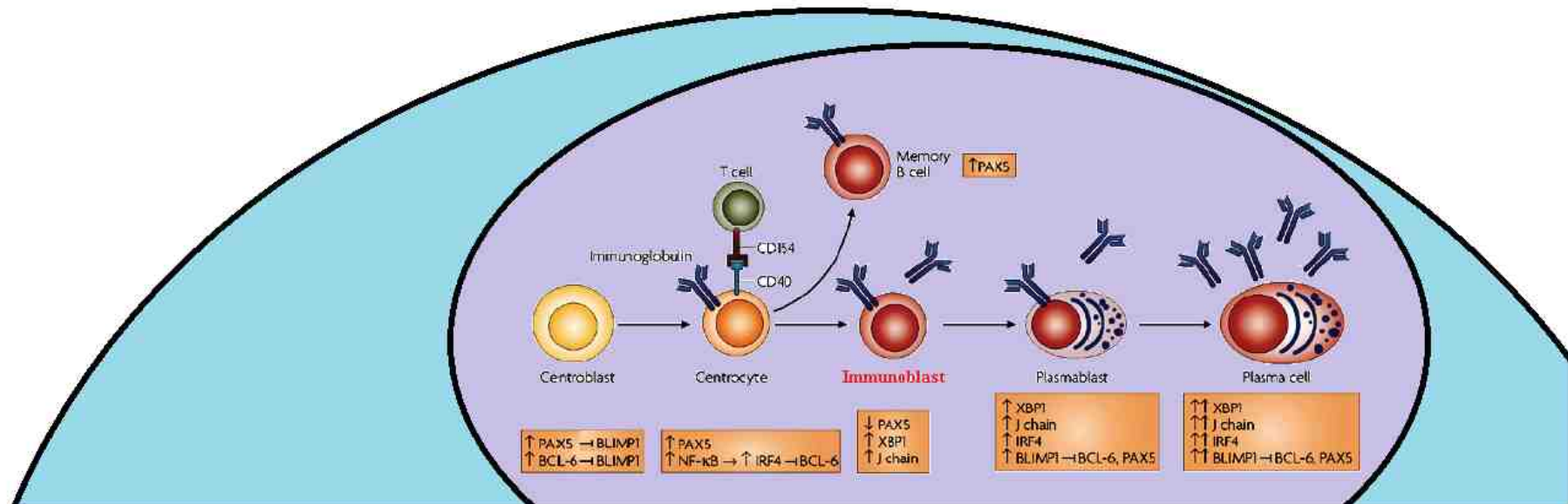
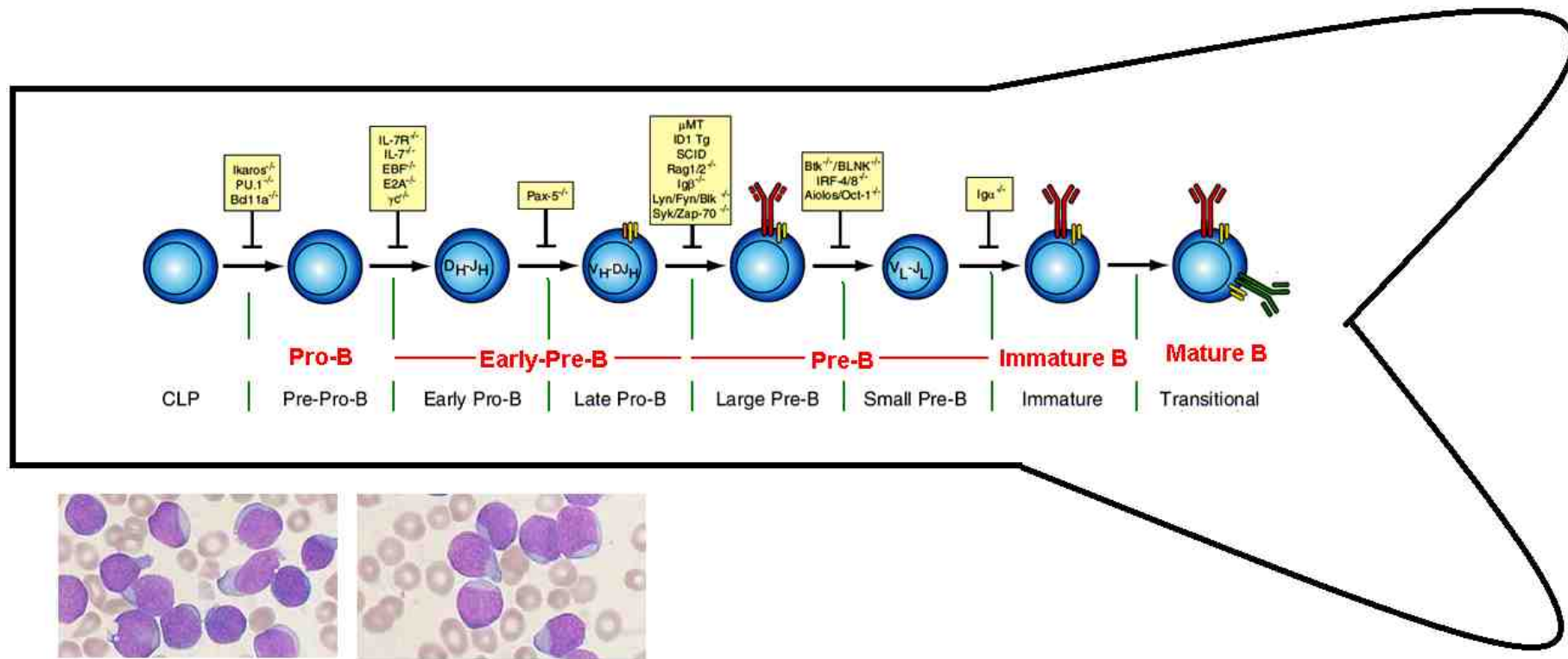
شکل ۳۰-۷۴: بیوپسی از یک گره لنفاوی) از راست به چپ: (۱) دو ایمونوبلاست و یک انولینوفیل در وسط، (۲) چهار ایمونوبلاست، (۳) یک پلاسمابلاست در بالا-وسط، چندین پلاسماسل در پایین و یک ماست سل بافتی در سمت چپ تصویر [۲۵].

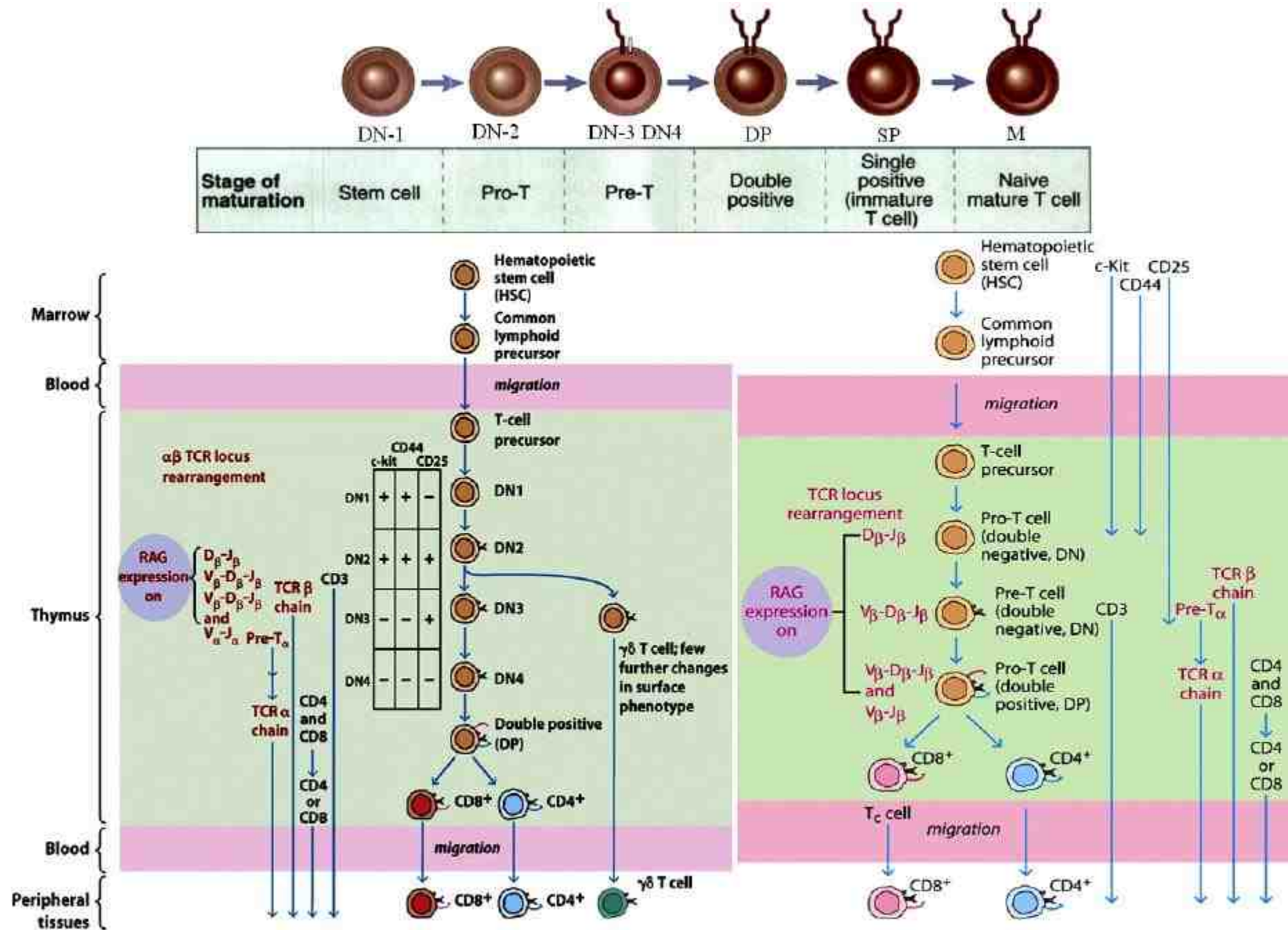
	Pro-B B-I	Early Pre-B B-II	Pre-B B-III	Im-B B-IV	m-B
CD45	+	+	+	+	+
HLA-DR	+	+	+	+	+
CD43	+	+	+	+	+
CD127	+	+	+	+	+
TdT	+	+	+	+	-
CD34	+	+	+	+	-
CD19	-	+	+	+	+
CD20	-	+	+	+	+
CD79a	-	+	+	+	+
Igα Igβ	-	+	+	+	+
VpreB, λ5	-	+	+	+	-
CD10	-	+	+	+	-
CD24	-	+	+	+	-
Cμ	-	-	+	+	+
CD22	-	-	+	+	+
CD79b	-	-	+	+	+
CD38	+	+	+	+	+
IgM	-	-	-	+	+
Kappa	-	-	-	+	+
Lambda	-	-	-	+	+
IgD	-	-	-	-	+

هرچند به دسته B-II علاوه بر Early-Pre-B گروه Common-B نیز گفته می‌شود ولی در برخی منابع، Common-B را اندکی متمایز تر در نظر می‌گیرند.

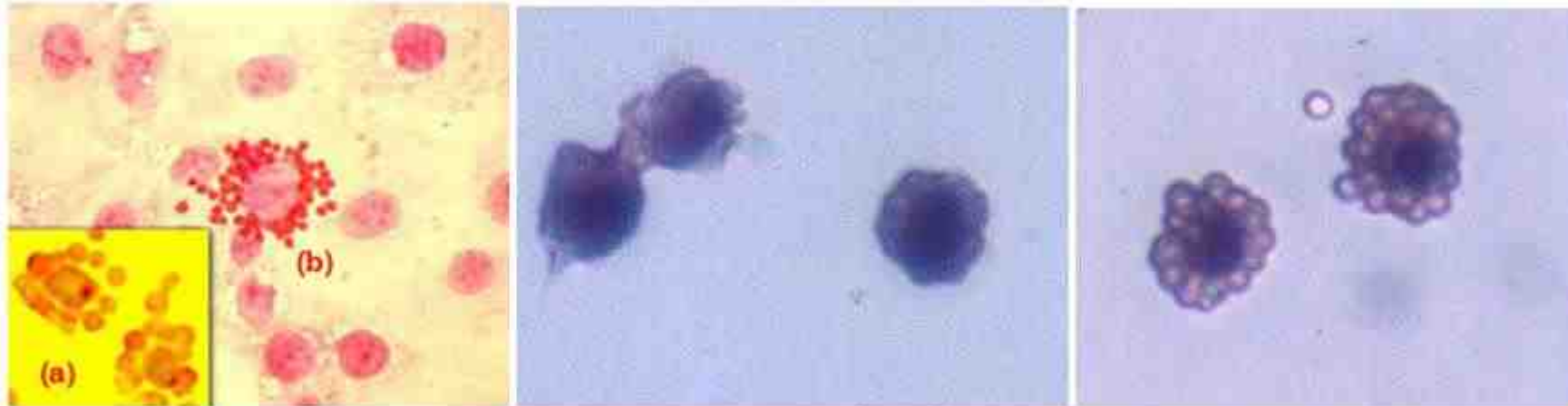
جدول ۱۱-۶۷: طبقه‌بندی EGIL برای ALL‌های رده B

(All categories are positive for CD19 and/or CD79a and/or CD22; most cases, except mature B, are TdT positive)	
B-I (pro-B)	CD10-, cμ-, Smlg-
B-II (common)	CD10+, Smlg-, cμ-
B-III (pre-B)	cμ+
B-IV (mature B)	c or Sm κ or λ





شکل ۲۱-۶۸: مراحل تمایزی تیموسیت‌ها در تیموس و تفاوت CD مارکری DN1, DN2, DN3 و DN4 [۴۲]



شکل ۶۵-۶۷: تشکیل روزت با اریتروسیت‌های گوسفندی (S-RBC) در لنفوسیت‌های T-II تا T-III (لنفوسیت‌های اولیه T-I فاقد این خاصیت هستند).

جدول ۱۳-۶۷: بیان مارکرهای T در لوسمی‌های مختلف لنفوئیدی

(All cases are positive for c or Sm CD3; some cases are CD10 positive)

T-I (pro-T)	CD7+, CD2-, CD5-, CD8-, CD1a-
T-II (pre-T)	CD2+ and/or CD5+ and/or CD8+, CD1a-
T-III (cortical T)	CD1a+, membrane CD3+ or -
T-IV (mature T)	Membrane CD3+, CD1a-
Group a	Anti-TCR $\alpha\beta$ +
Group b	Anti-TCR $\gamma\delta$ +

شکل ۶۶-۶۷: آنتی ژن‌های مشخصه هر کدام از مراحل بلوغ T سل

	Thymus						Blood	
	Prothymocyte		Immature Thymocyte		Common Thymocyte	Mature Thymocyte	Mature T cell	
	Pro-T T-I		Pre-T T-II		Cortical-T T-III	Mature-T T-IV		
	DN-I	DN-II	DN-III	DN-IV	DP	SP		
CD45								
CD90								
CD127								
CD7								
CD34								
TdT								
CD44								
c-Kit								
CD117								
CD25								
CD2								
CD5								
cCD3								
Pre-T α								
CD3								
CD1								
CD4/8								
TCR								
CD4								
CD8								

به دسته T-III علاوه بر Cortical-T گروه Common-T یا Double Positive نیز گفته می‌شود که بیان اکثر مارکرها CD1+/CD2+/CD3+/CD4+/CD5+/CD7+/CD8+ مثبت می‌باشد.

جدول ۳-۶۸: مارکرهای مختلف پیش‌سازهای رده T در داخل تیموس [۱۴]

Stage	CD90	TCR	CD4	CD8	CD44	CD117 c-Kit	CD25
ETP (DN1)	-/low	-	-/low	-	+	+	-
DN2	+	-	-	-	+	+	+
DN3	+	-	-	-	-	-	+
Pre-DP (DN4)	+	-	-	-	-	-	-
DP	+	+	+	+			
CD4 SP	+	+	+	-			
CD8 SP	+	+	-	+			

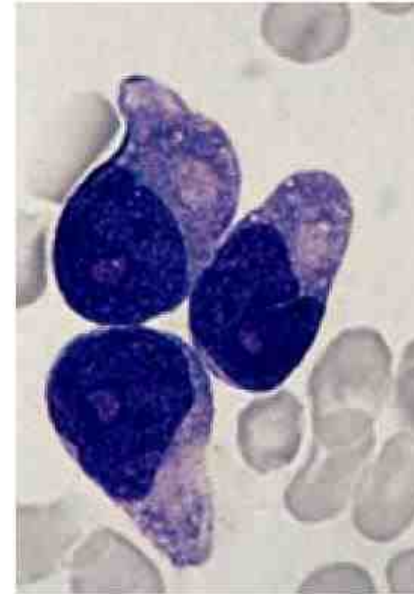
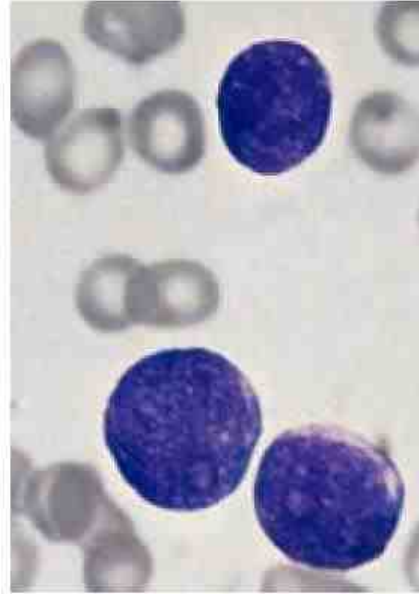
	Prothymocyte	Immature Thymocyte	Common Thymocyte	Mature Thymocyte	Mature T cell
CD45					
CD34					
TdT					
CD7					
CD2					
CD5					
cCD3					
CD4					
CD8					
CD3					
TCR					

FAB category

L1 ALL

L2 ALL

L3 ALL



Cell size

Mainly small

Large, heterogeneous

Large, homogeneous

Nuclear chromatin

Fairly homogeneous, may be condensed in some cells

Heterogeneous

Finely stippled, homogeneous

Nuclear shape

Mainly regular

Irregular; clefting and indentation common

Regular; oval or round

Nucleolus

Not visible or small and inconspicuous

Usually visible, often large

Usually prominent

Amount of cytoplasm

Scanty

Variable, often abundant

Moderately abundant

Cytoplasmic basophilia

Slight to moderate

Variable

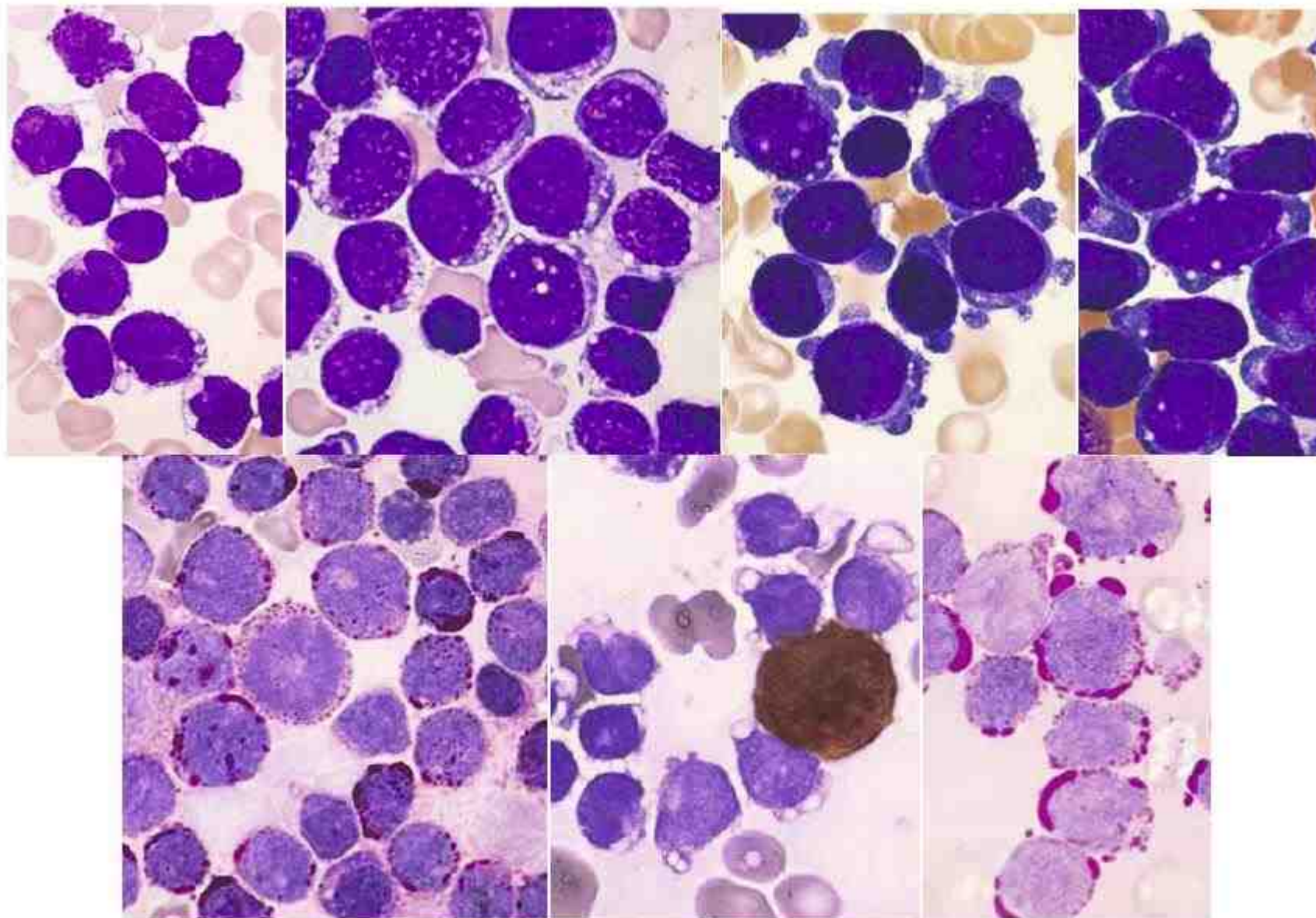
Strong

Cytoplasmic vacuolation

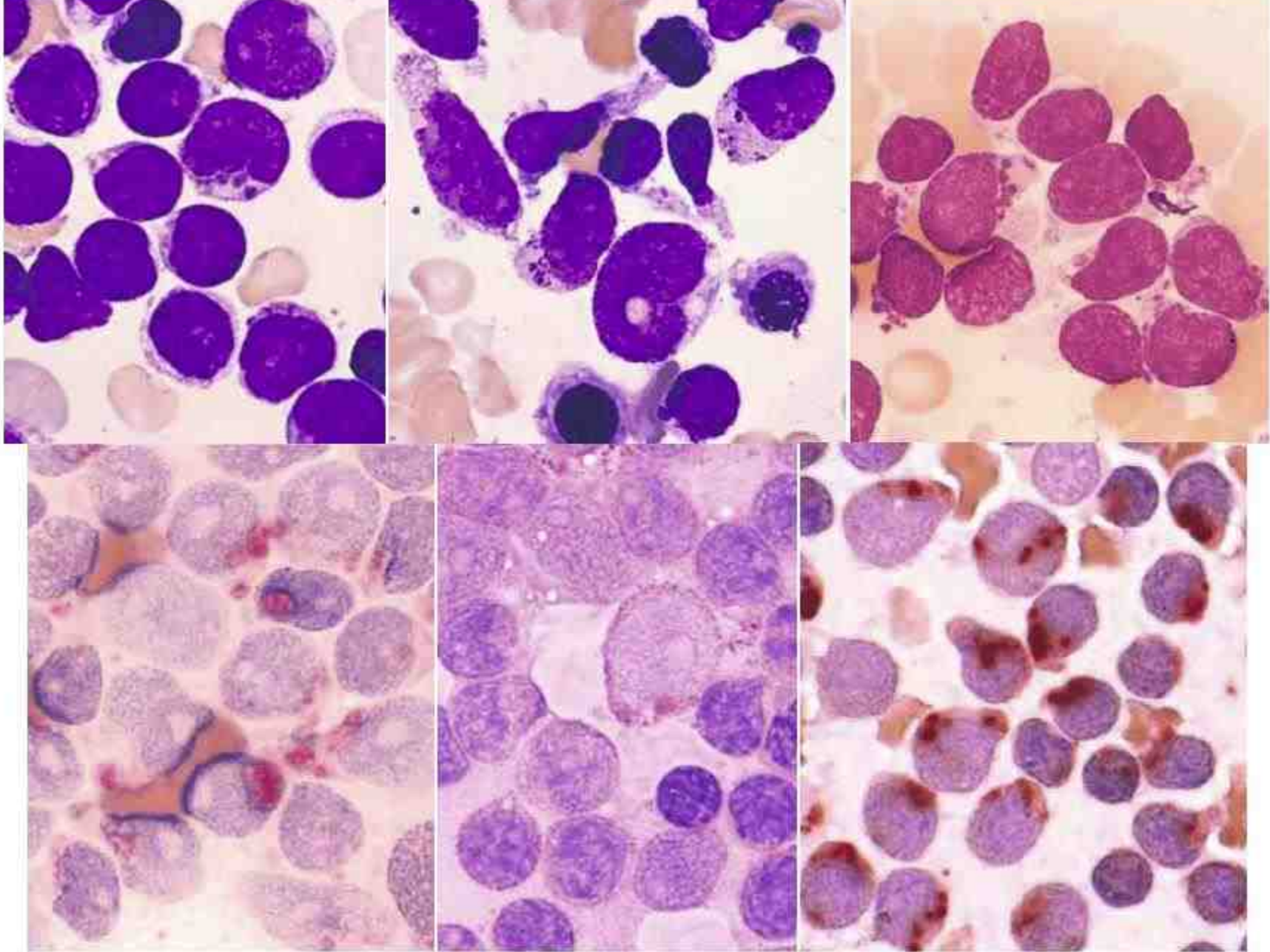
Variable

Variable

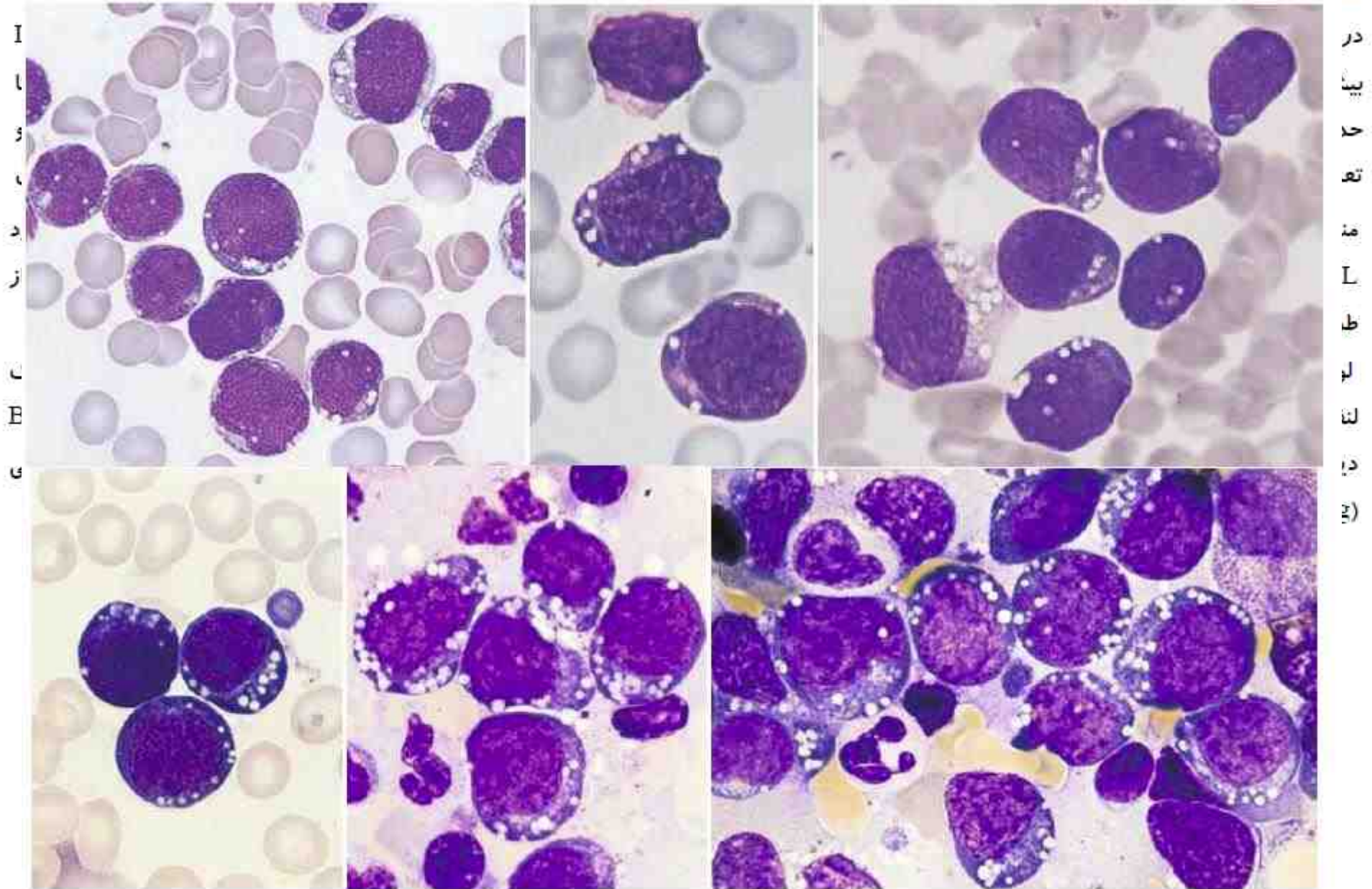
Often prominent



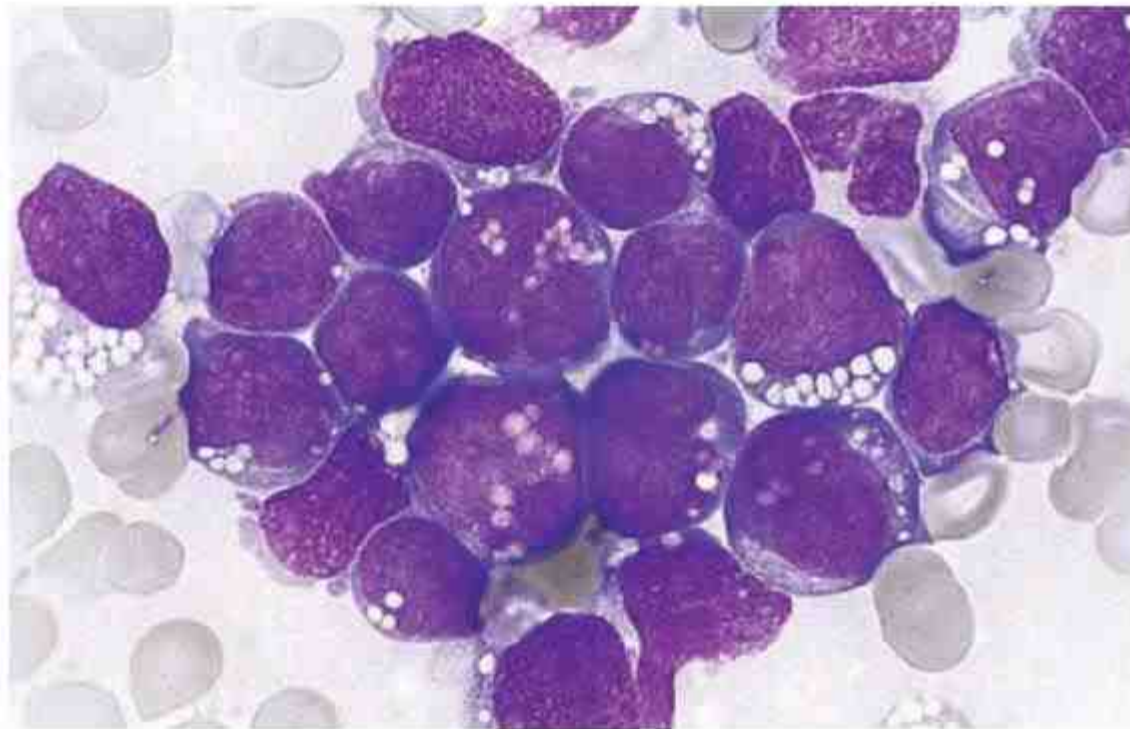
شکل ۱۱-۷۰: بالا) لنفوبلاست‌های نوآم با واکنش‌های نامنظم که گاهی همانند لنفوبلاست‌های L3 شبیه آسمان پرستاره دیده می‌شود ولی واکنش PAS در آنها مثبت می‌باشد. پایین) واکنش مثبت PAS در ALL-L1 که به صورت گرانول یا بلوک دیده می‌شوند ولی واکنش نسبت به MPO منفی می‌باشد، از این رو در تصویر وسط تعداد زیادی لنفوبلاست MPO- در مقایسه با یک نوتروفیل MPO+ دیده می‌شوند.



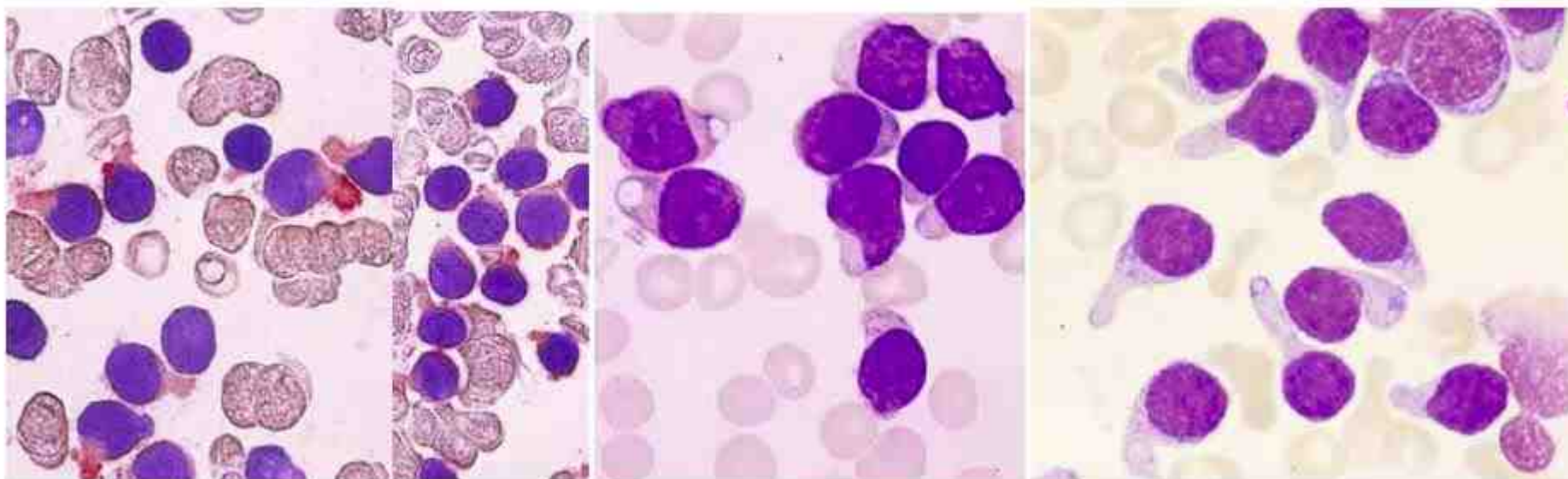
شکل ۱۱-۷۰: ردیف بالا) بیمار مبتلا به ALL-L2 که لنفوبلاست‌های بزرگ با گرانول‌های نسبتاً درشت را نشان می‌دهد، از این رو گاهی بعنوان میلوپلاست (بویژه رده بازوفیلی) در نظر گرفته شده و به صورت AML طبقه‌بندی می‌شوند ولی این گرانول‌ها MPO-/SBB- و از منشاء لیزوزومال بوده و با گرانول‌های آزرور تفاوت اساسی دارند. ردیف پایین) به ترتیب، واکنش ANAE فوکال، واکنش PAS+ صورتی (به رنگ شراب بورگاندی) و واکنش اسیدفسفاتاز فوکال که احتمالاً این مورد از رده T بوده است.



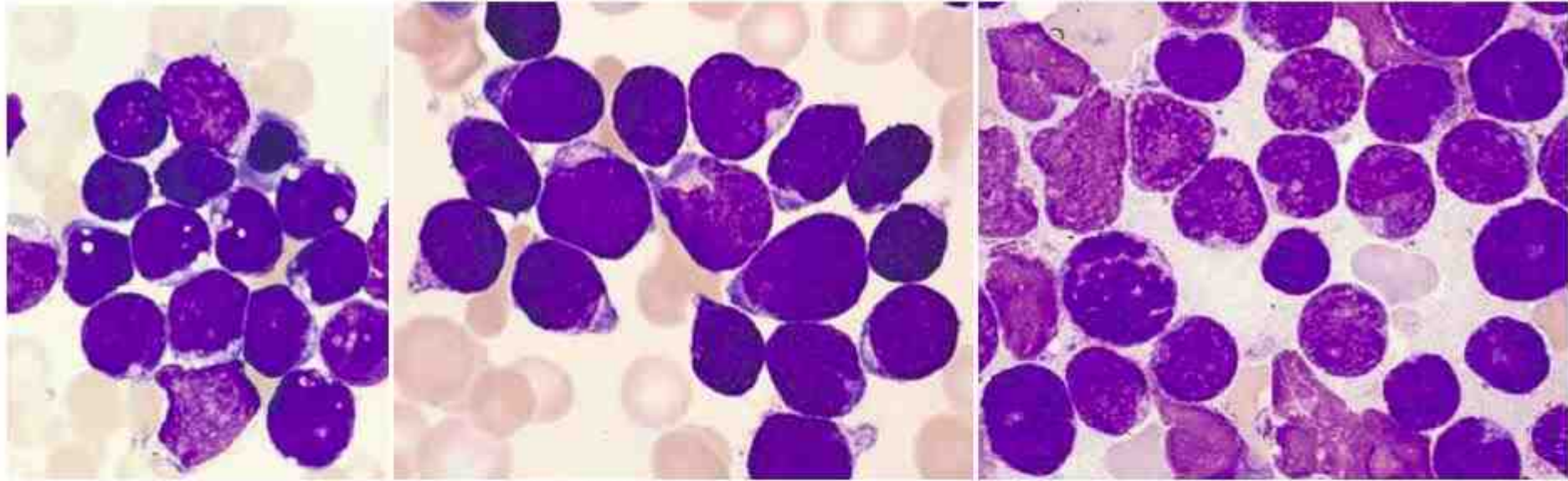
شکل ۱۱-۷۰، لام مغز استخوان بیمار مبتلا به L3-ALL که از نظر ایمونولوژیکی، فنوتیپ B سل بالغ برای آن مشخص شده است.



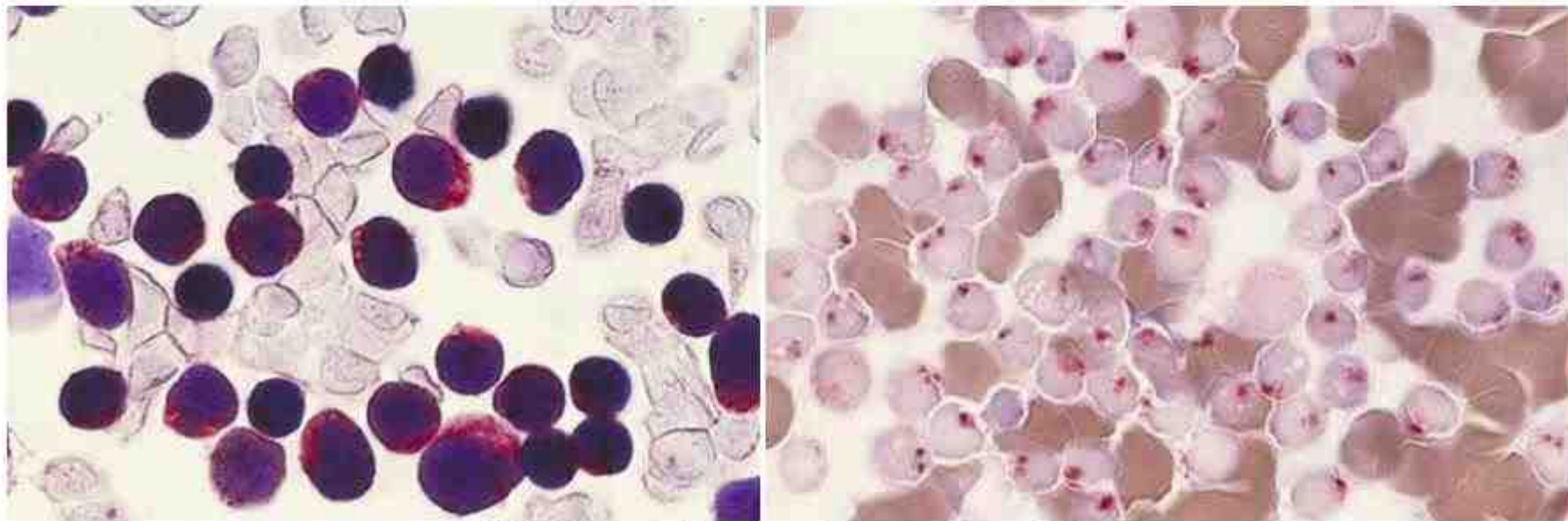
لام مغزاستخوان در بیمار ALL دارای $t(1;19)(q23:p13)$ و با تابلوی سیتولوژیکی L3



لنفوبلاست‌های آینه دستی در ALL-L1 و واکنش مثبت آنها به CD19 و CD10



شکل ۱۱-۷۰: لنفوبلاست‌های رده T با هسته پیچ خورده و دنداندار در T-ALL که گاهی ممکن است واکوئل‌دار هم باشند.



شکل ۱۱-۷۰: واکنش مثبت لنفوبلاست‌های رده T به اسید فسفاتاز و CD3

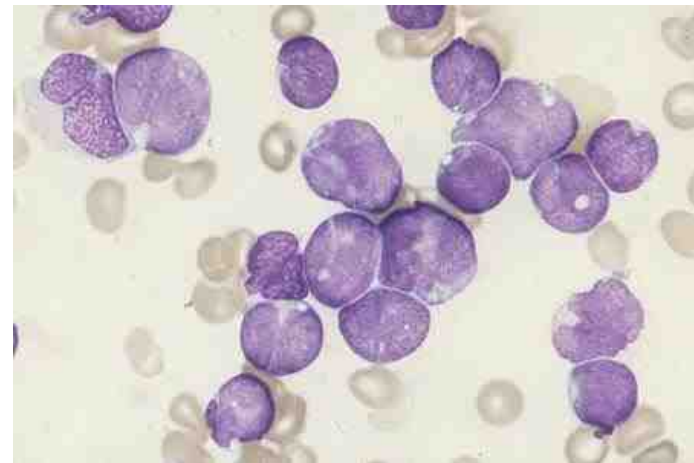
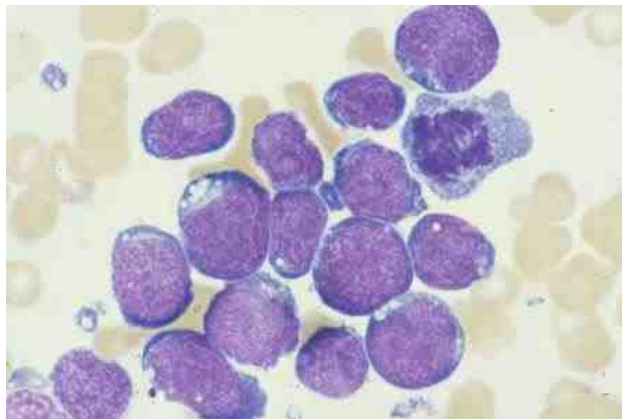
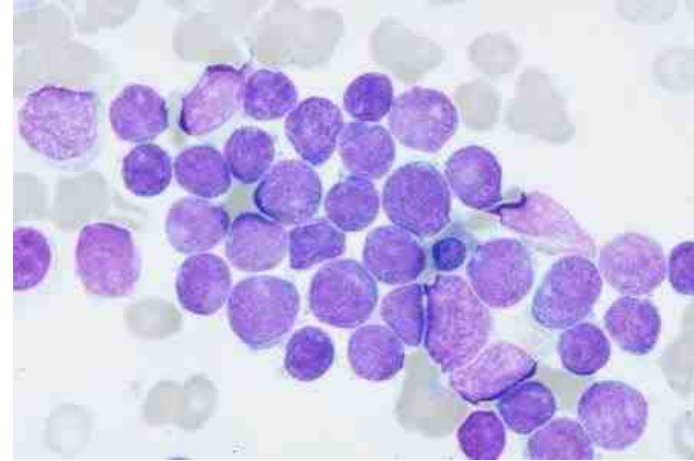
FAB Acute Lymphoblastic Leukemia

Acute lymphoblastic leukemia (ALL)*

L-1 85%

L-2 14%

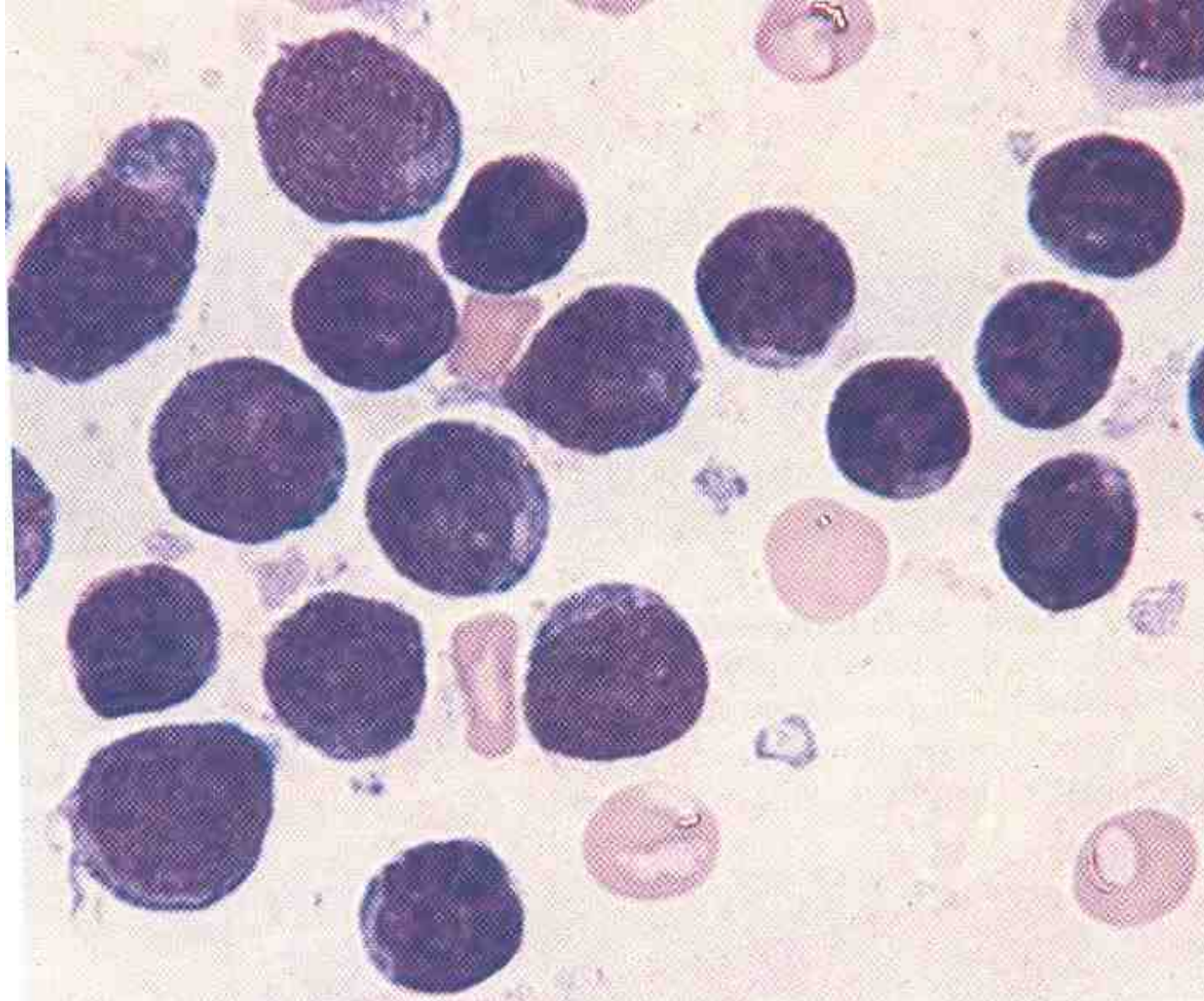
L-3 (Burkitt's) 1% childhood



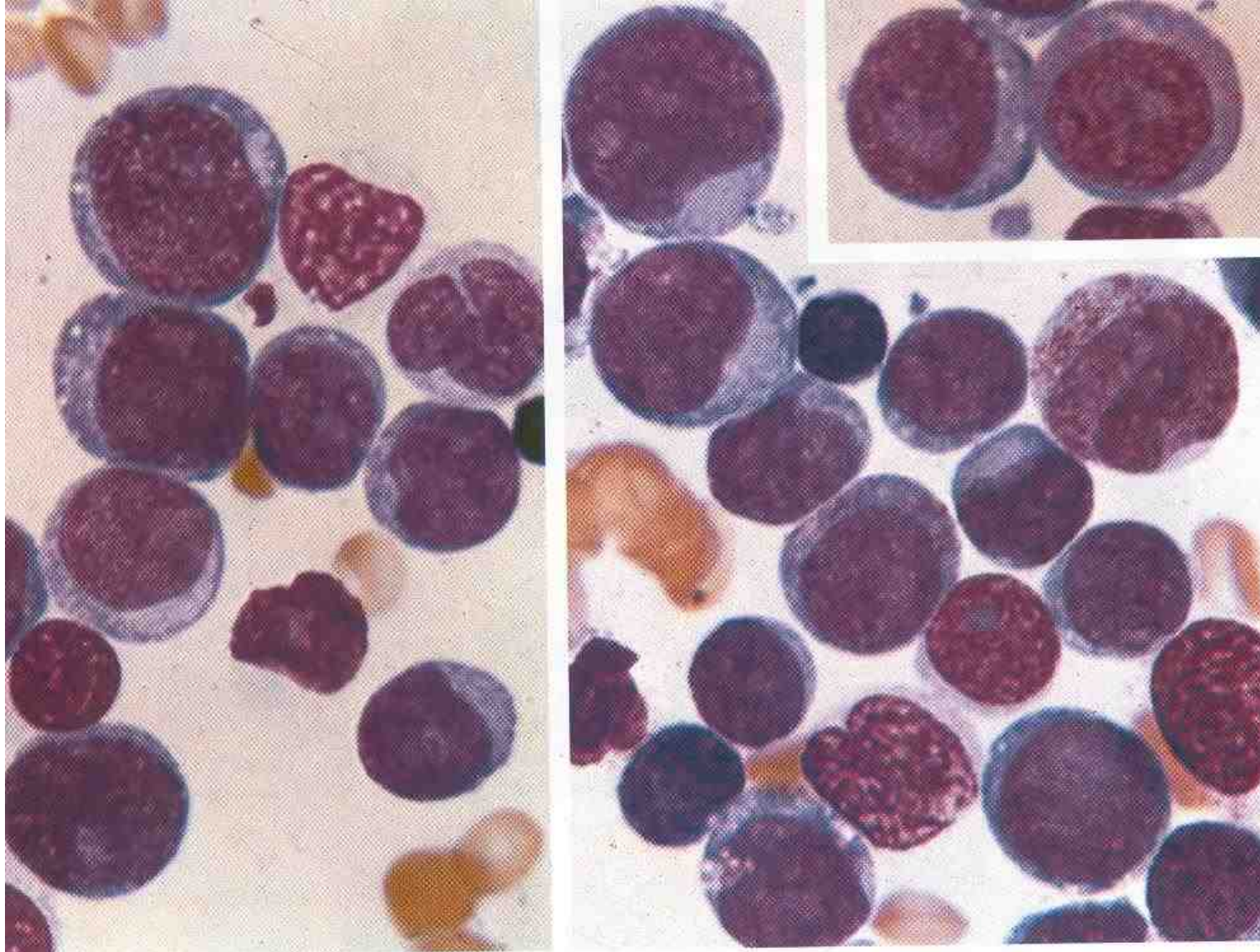
ALL: Cytochemistry

- The blasts are negative for Peroxidase' SBB' naphthol ASD and CAE.
- In few cases of ALL azurophilic granules may be present but they are Peroxidase and SBB negative.
- PAS stain shows coarse blocks of material in at least some lymphoblasts.

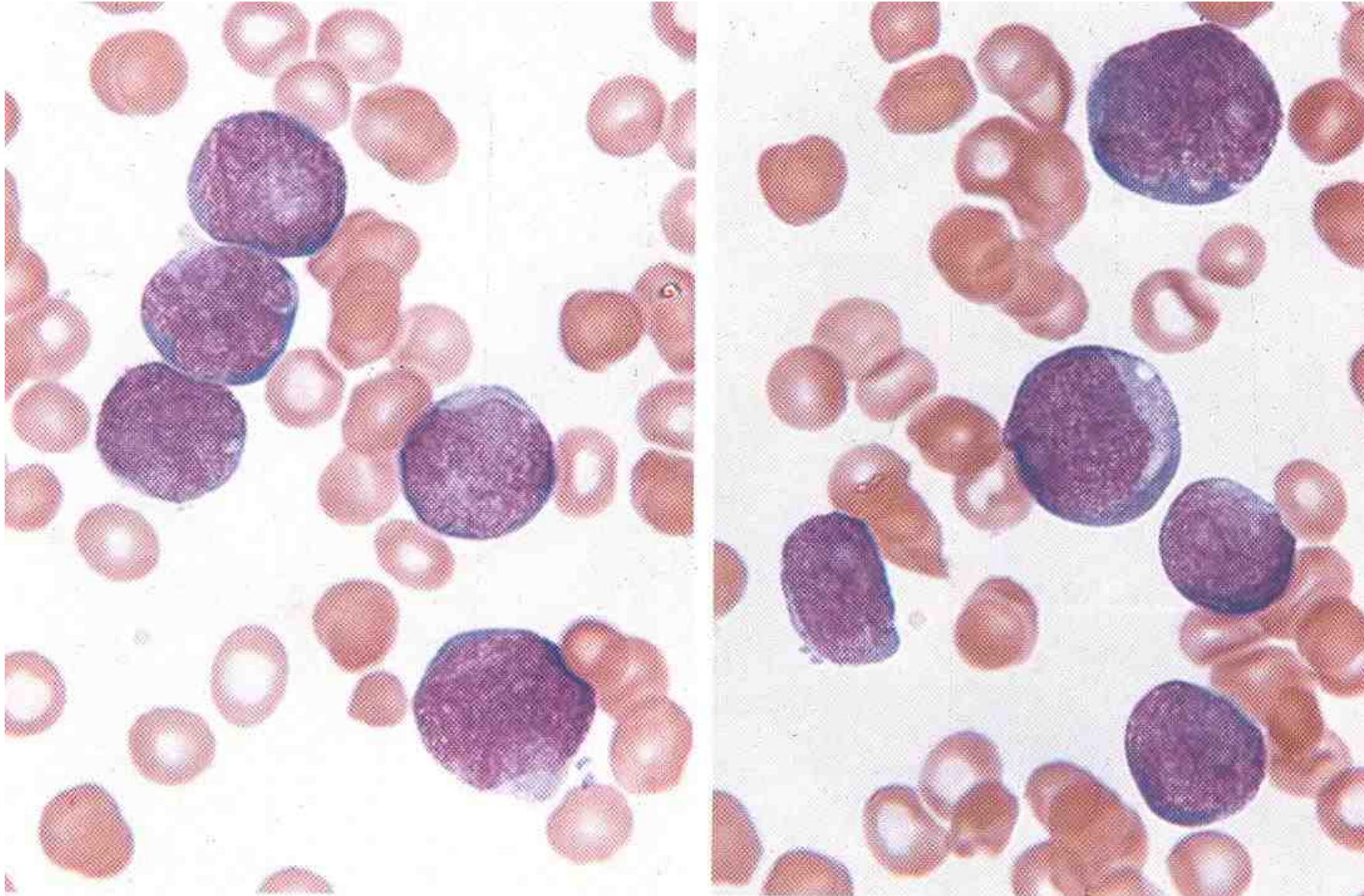
Acute Lymphoblastic Leukemia(L1)



Acute Lymphoblastic Leukemia(L2)



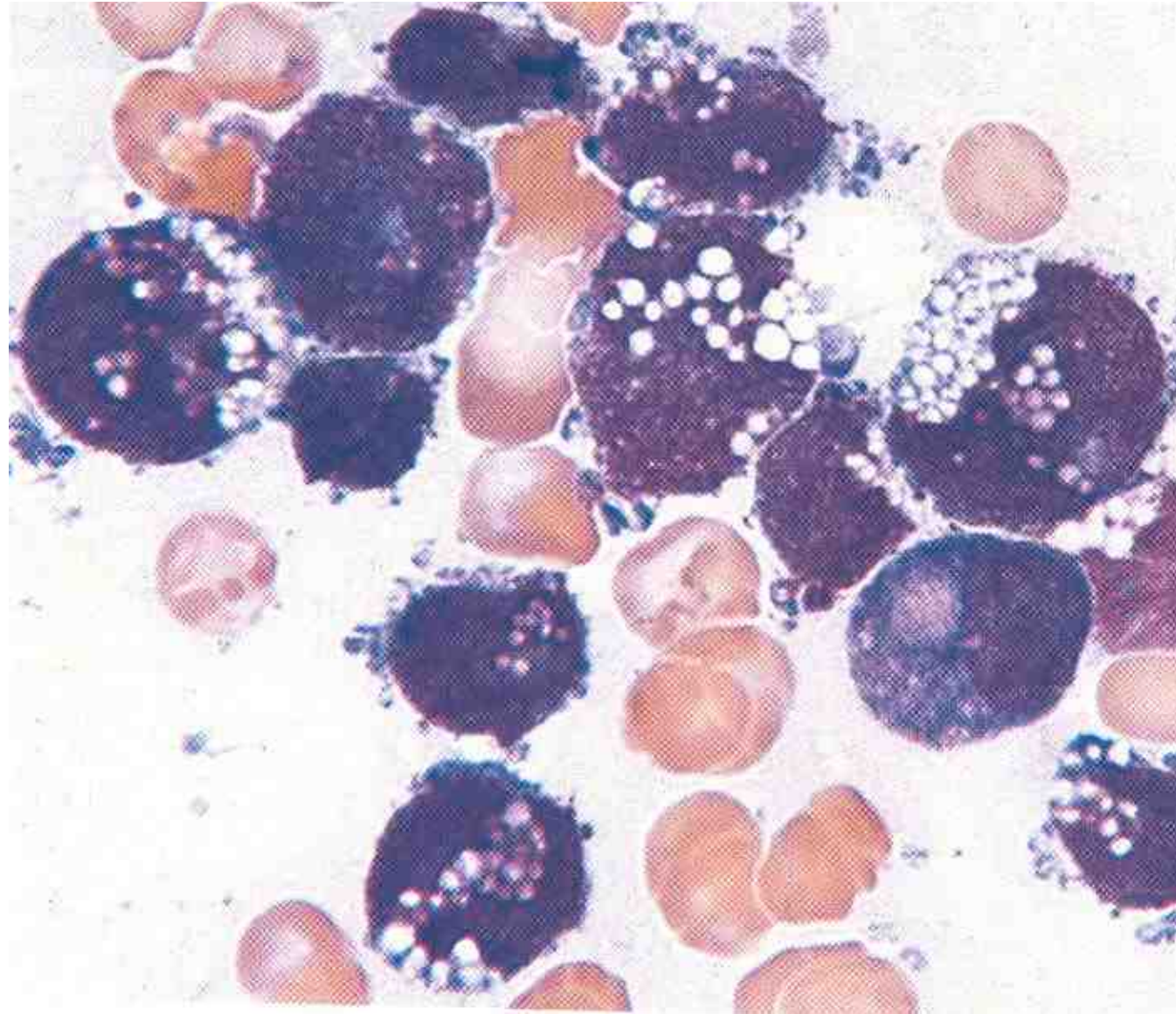
(Blood Film:ALL (L2



(Acute Lymphoblastic Leukemia(L2

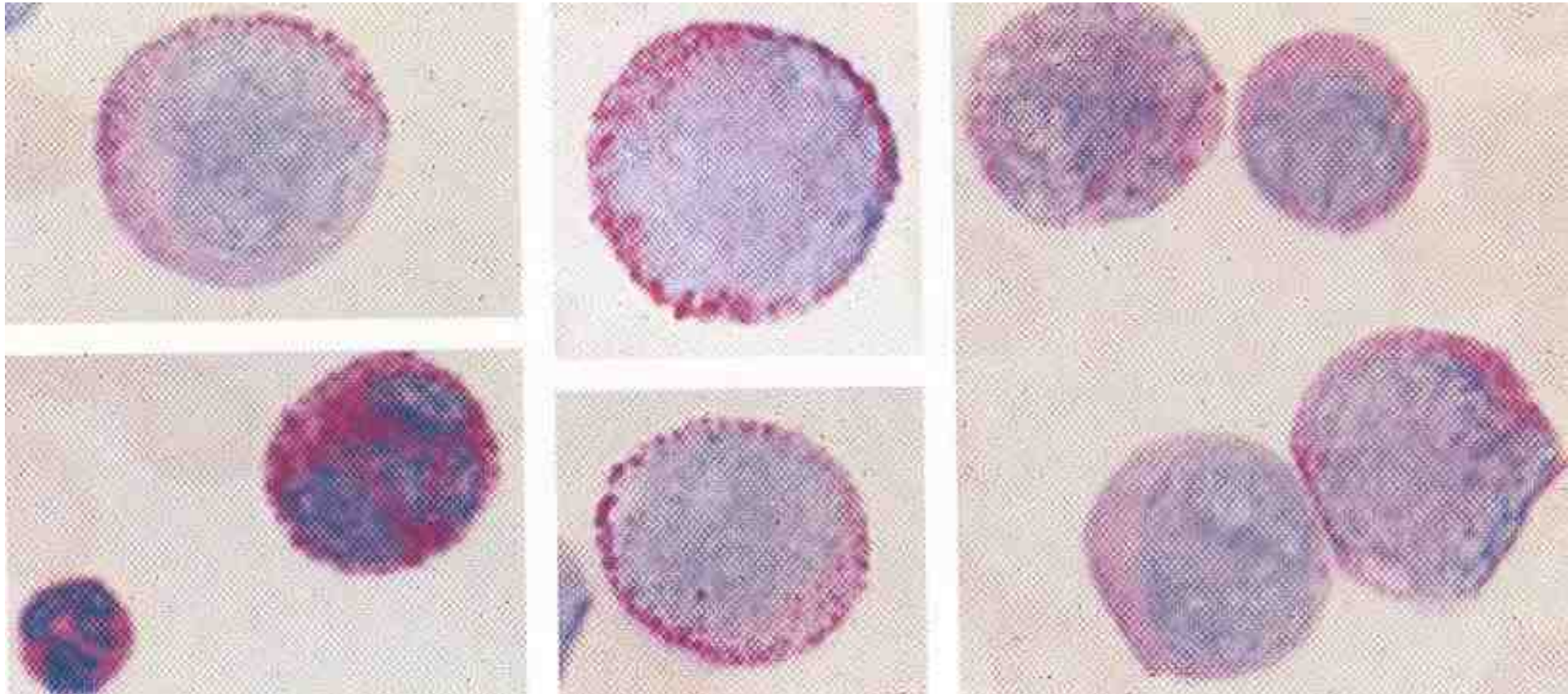


Acute Lymphoblastic Leukemia(L3)



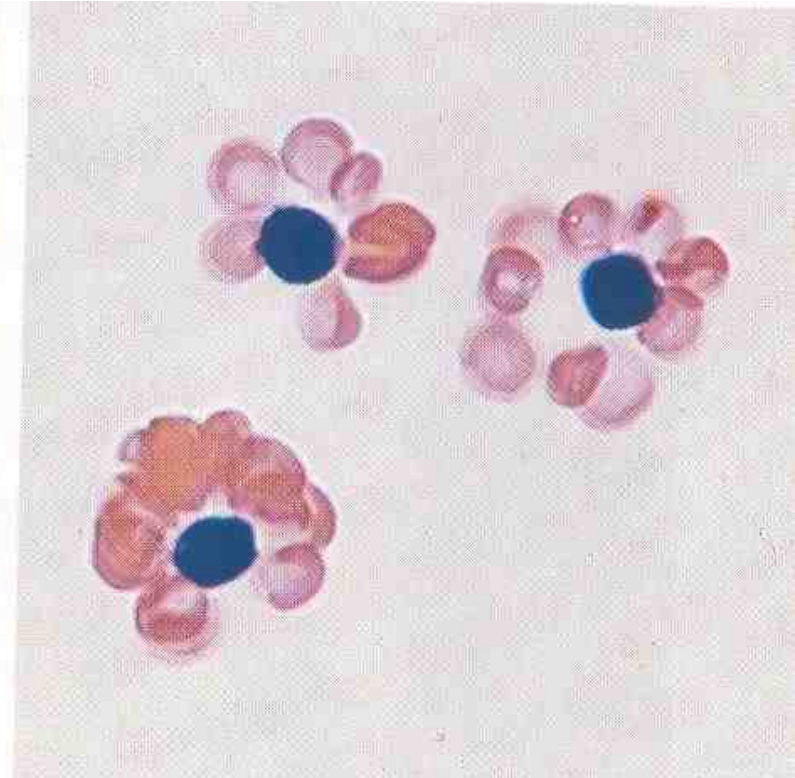
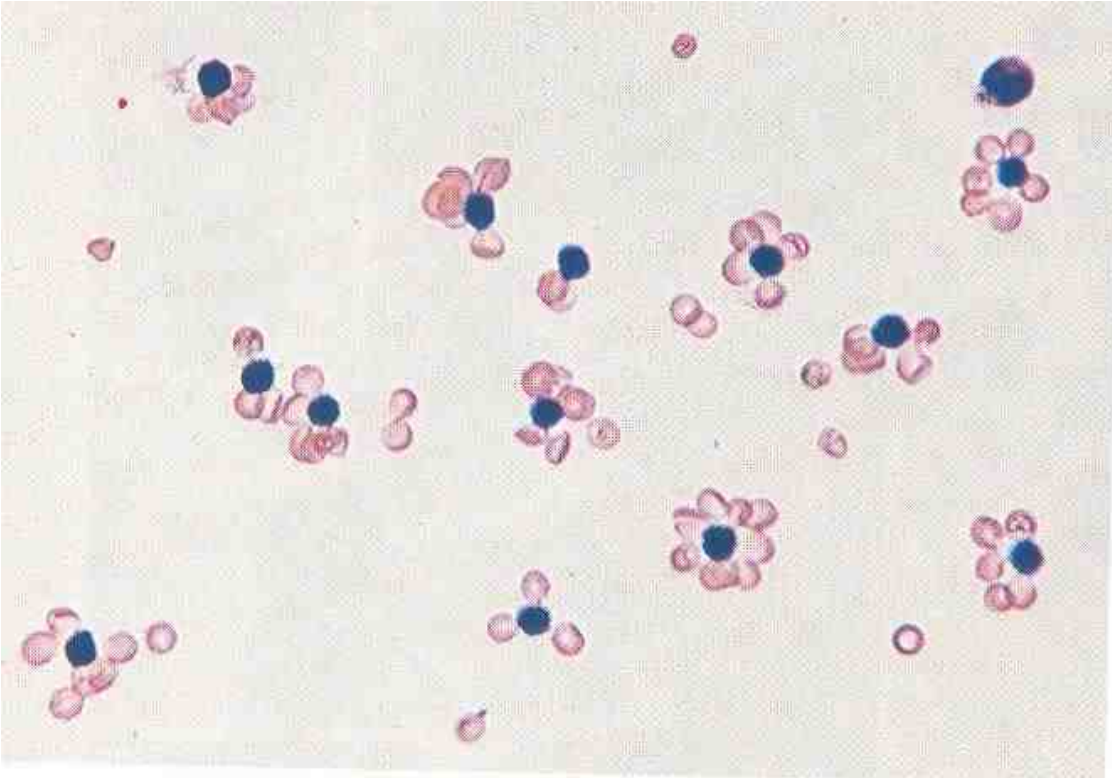
Acute Lymphoblastic Leukemia

PAS Positive granules



T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia

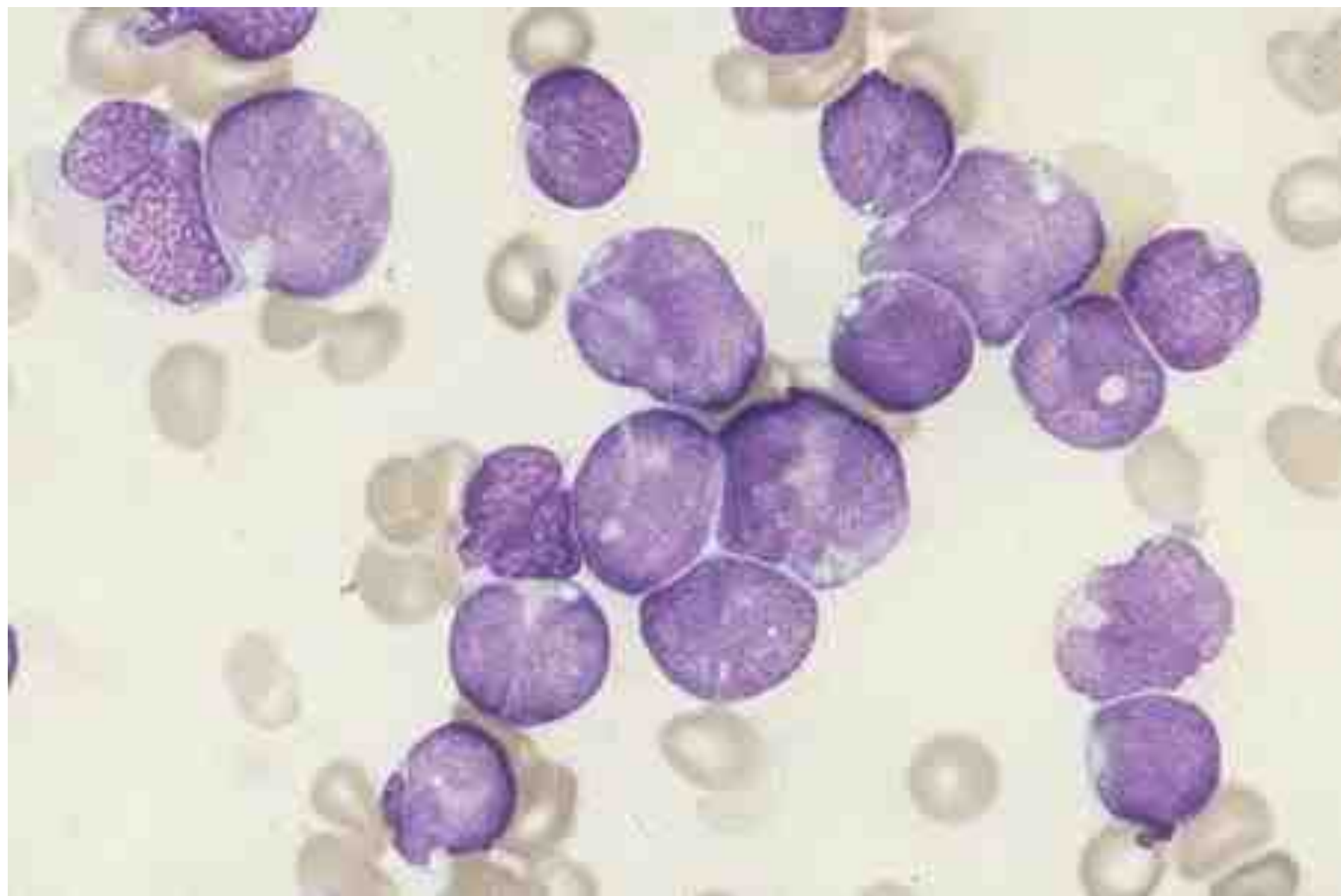
Sheep Red Cell Rosette Formation

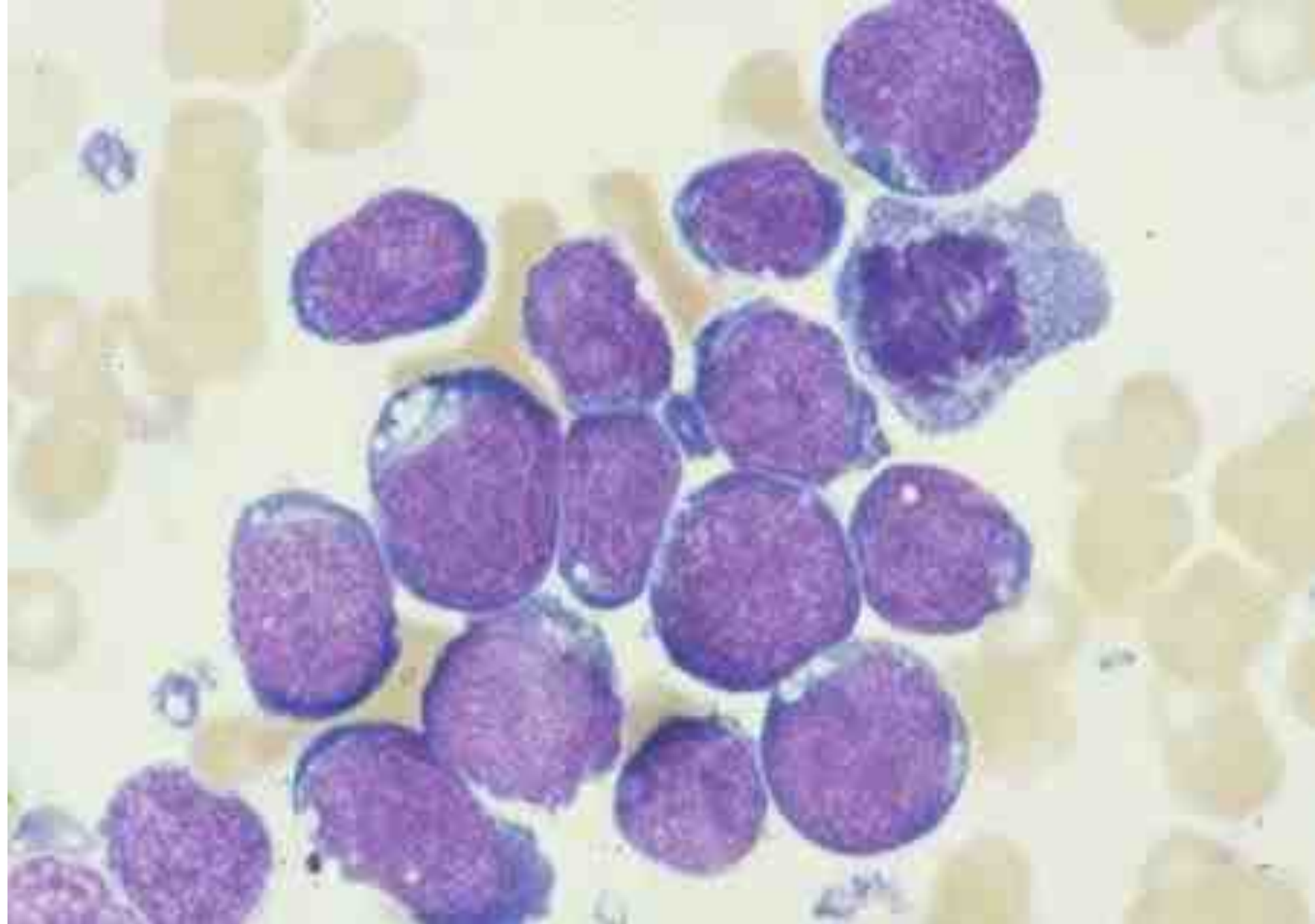


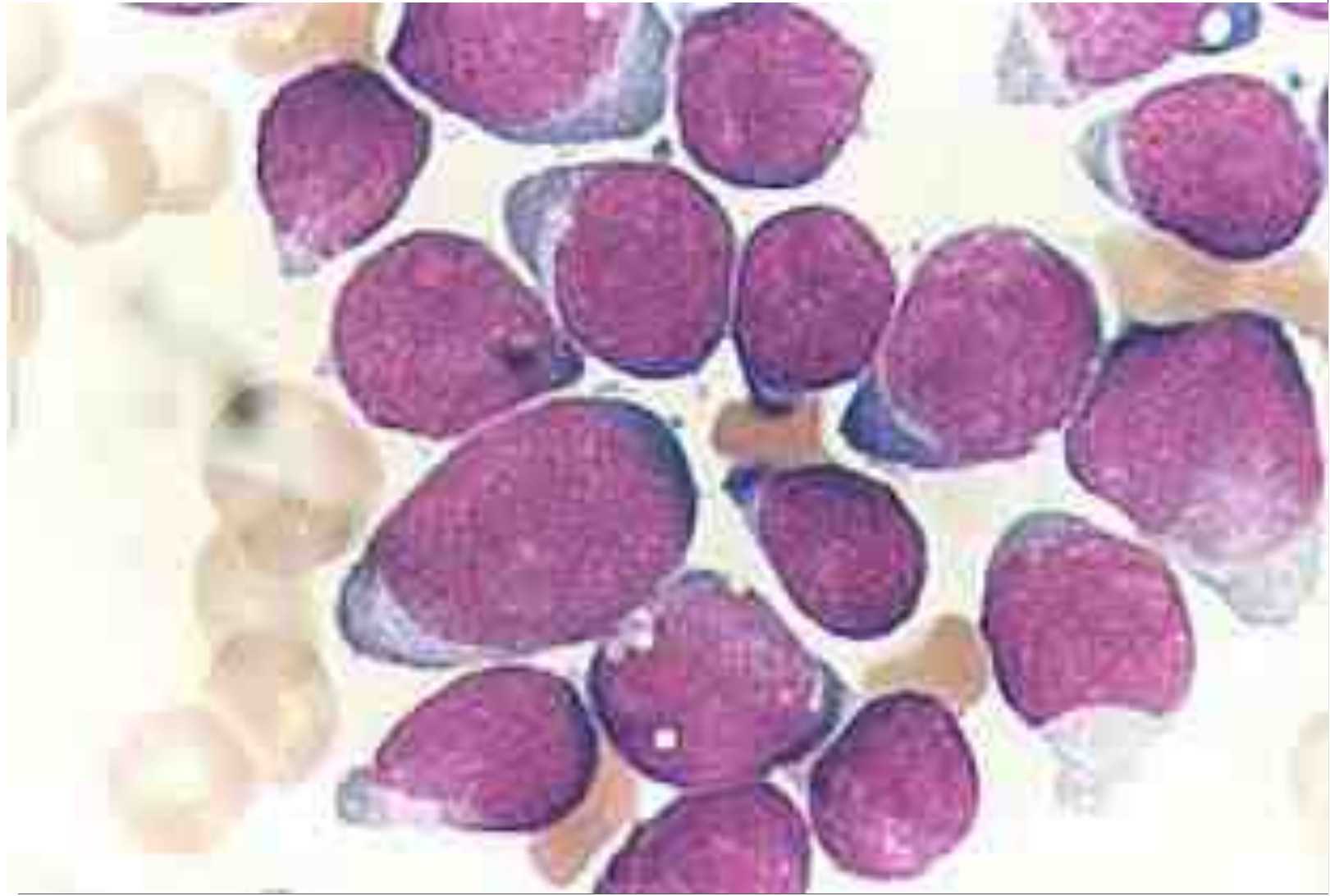
A microscopic image showing a dense population of ALL lymphoblasts. The cells are characterized by their large, round nuclei with prominent nucleoli and scant cytoplasm. They are stained with a purple dye, likely hematoxylin and eosin (H&E).

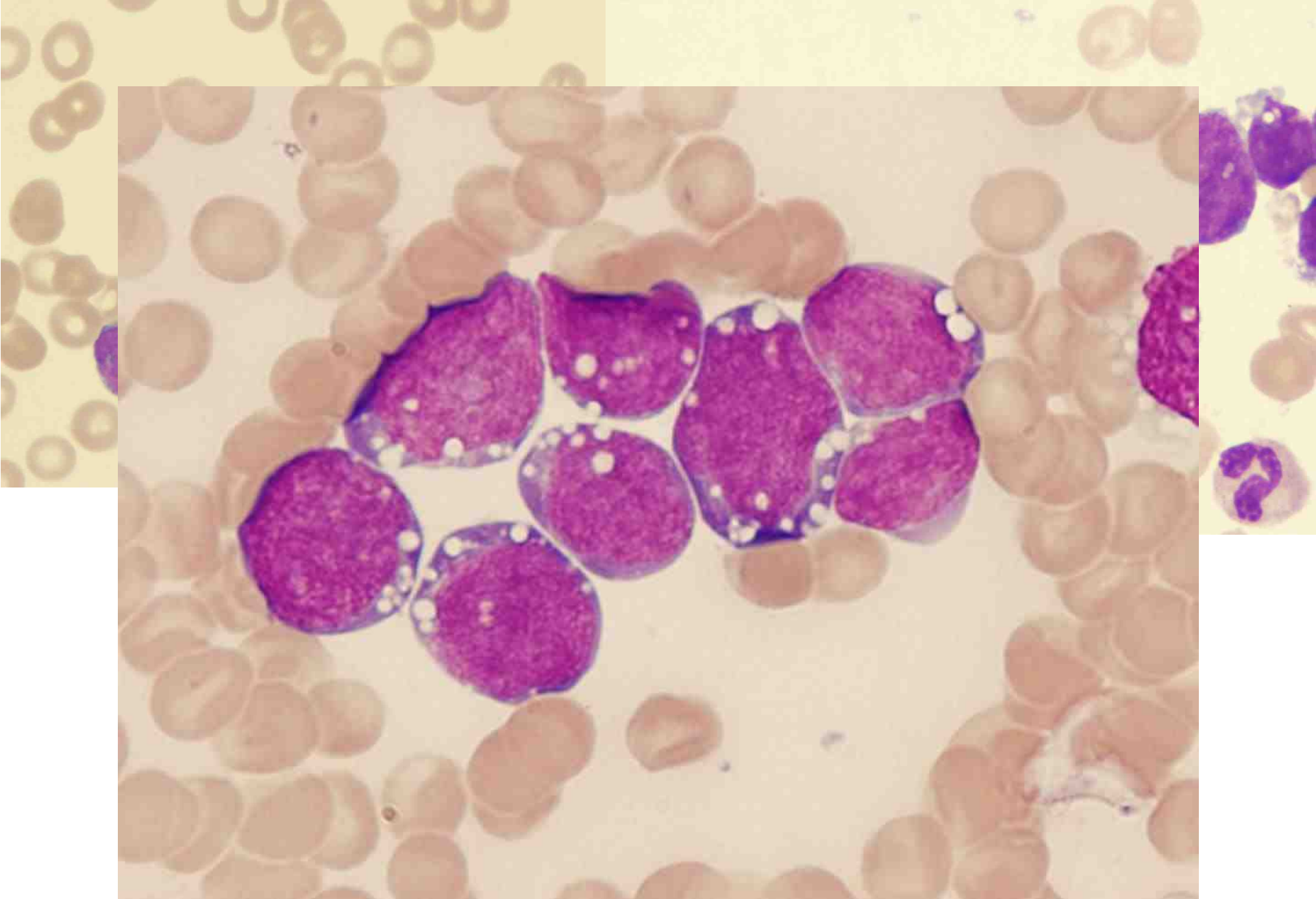
ALL Lymphoblasts











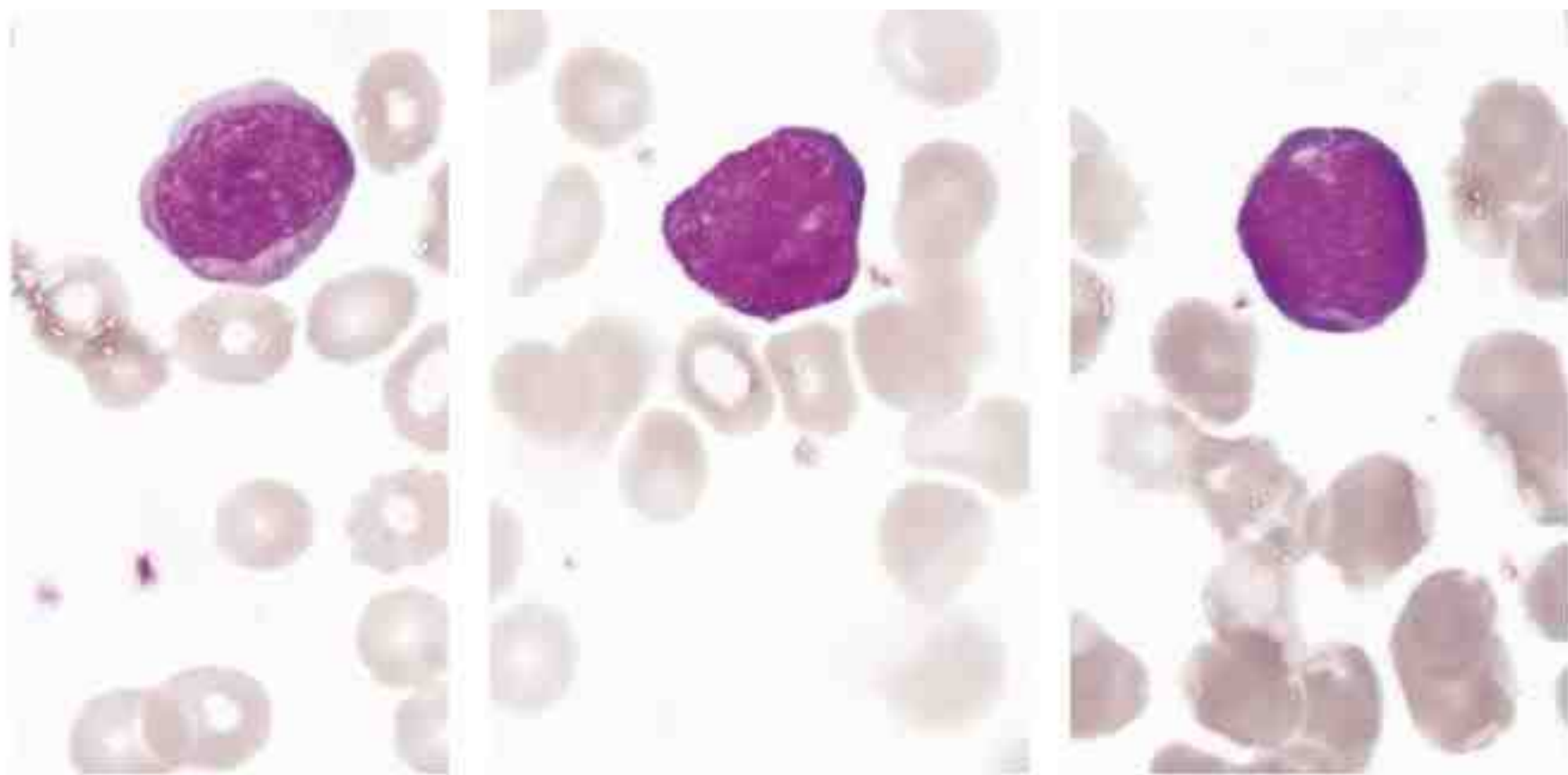


Figure 4.6 Type I haematogones. Later haematogones are difficult to photograph as they cannot be differentiated from normal maturing B-cells.

Table 4.1 The stages of haematogone maturation in contrast to mature B-cells.

Antigen	Stage I	Stage II	Stage III	Mature B-cells
TdT	Pos	Neg	Neg	Neg
CD34	Pos	Neg	Neg	Neg
CD10	Pos ^{bright}	Pos	Pos	Neg
CD19	Pos ^{dim}	Pos	Pos	Pos
CD38	Pos	Pos	Pos	Pos/neg
CD20	Neg	Pos ^{dim}	Pos	Pos
Cyt IgM	Neg	Neg	Pos	Pos

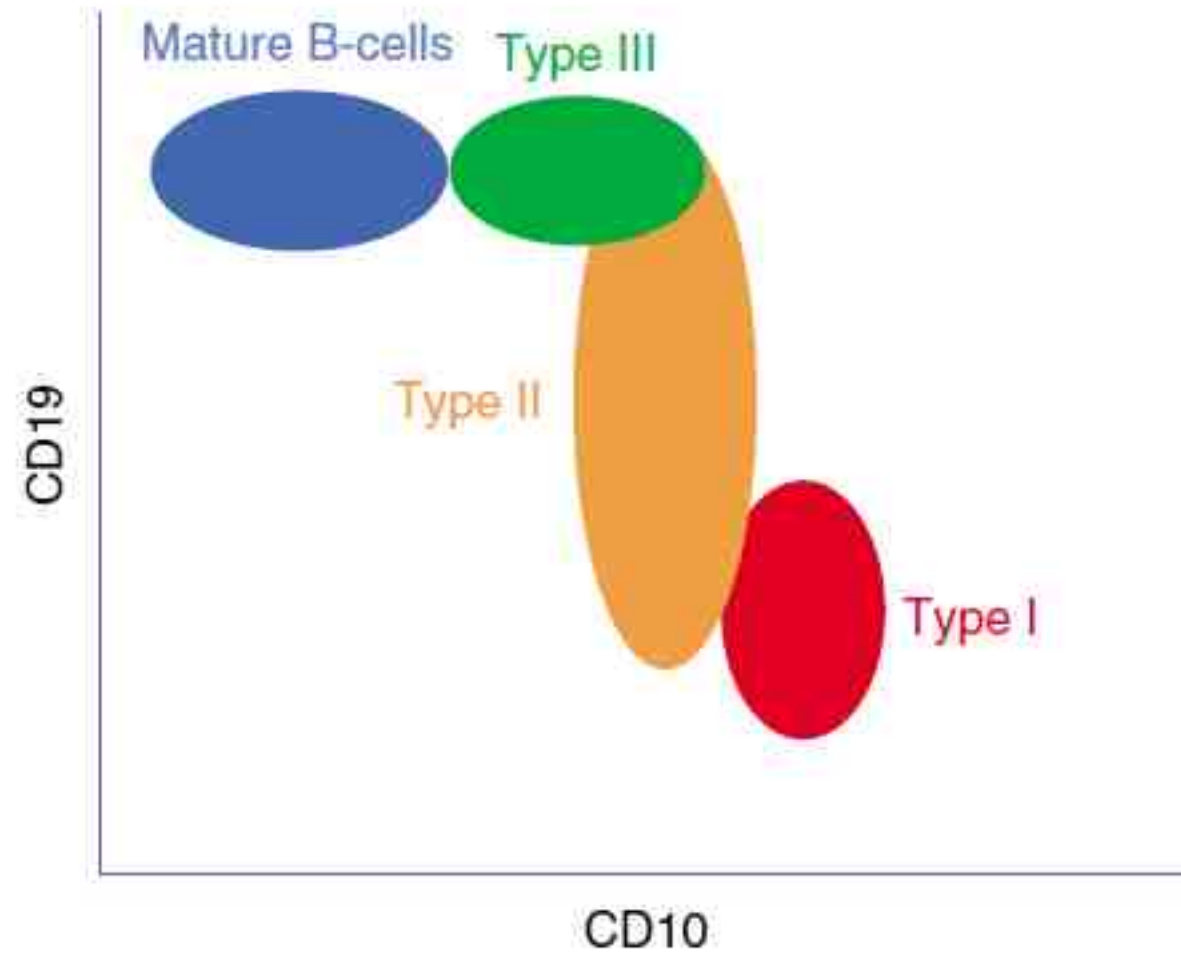


Figure 4.7 A schematic scatter plot showing the distribution of haematogones and normal B-cells according to CD19/CD10 expression (the inverted S pattern).

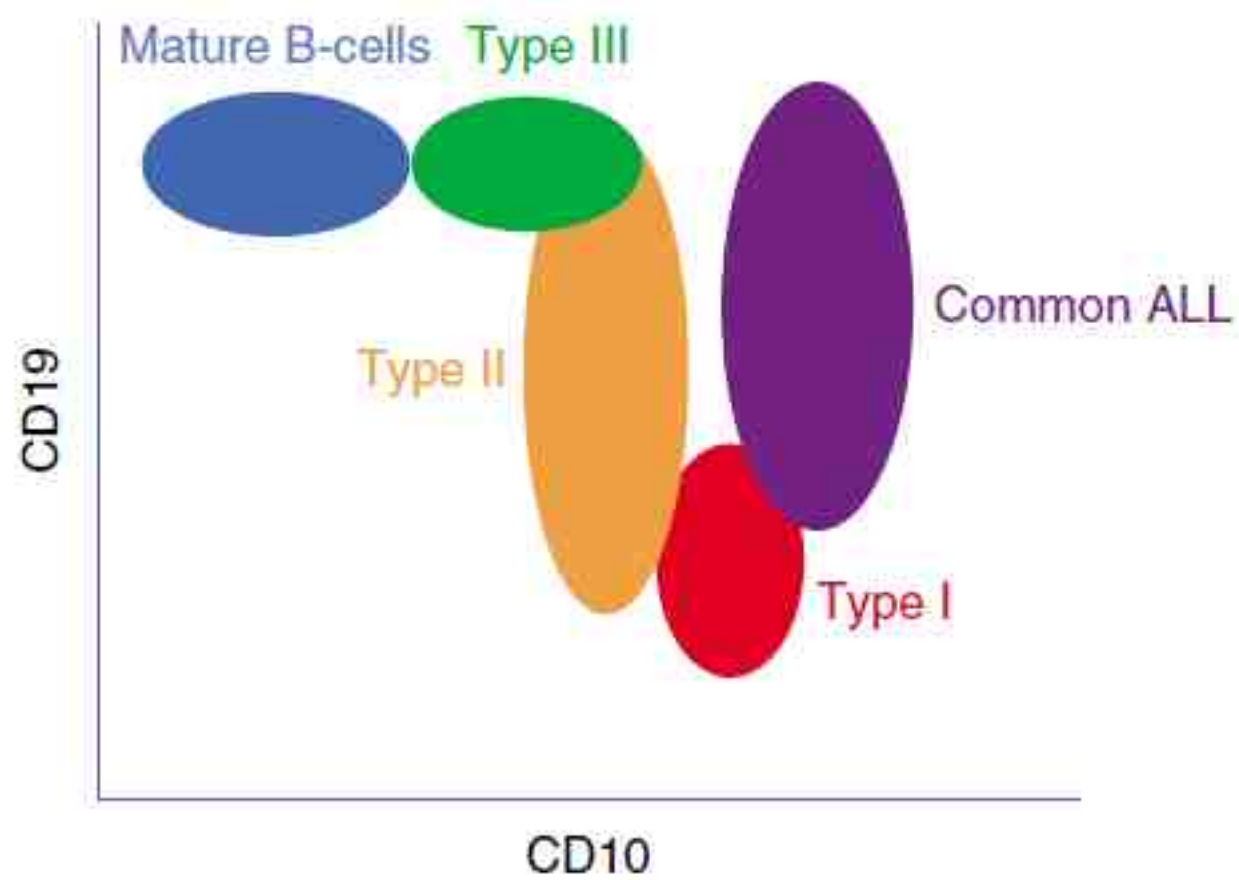


Figure 4.8 As per Figure 4.6, with common ALL blasts superimposed.

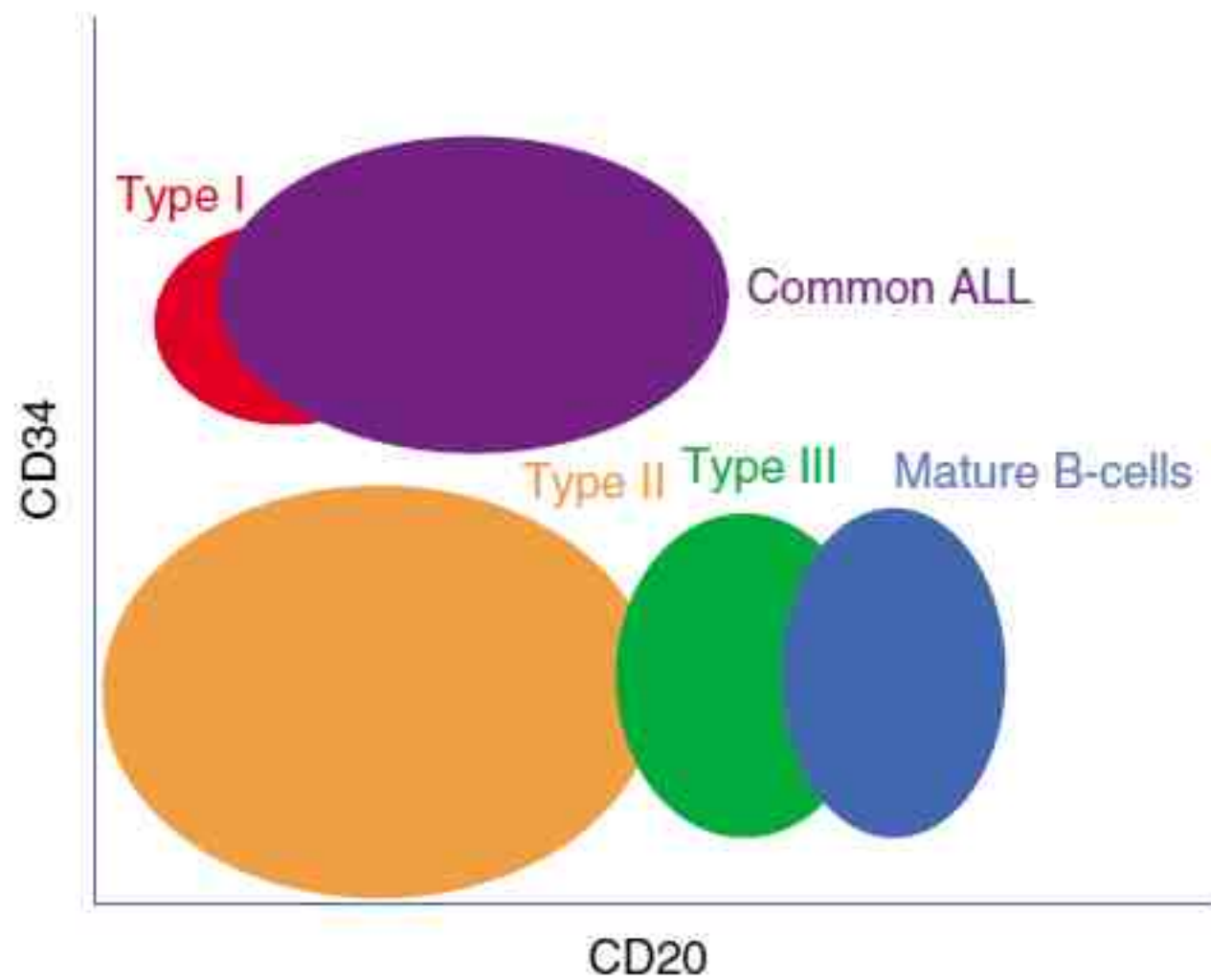


Figure 4.10 As per Figure 4.9, with common ALL blasts superimposed.

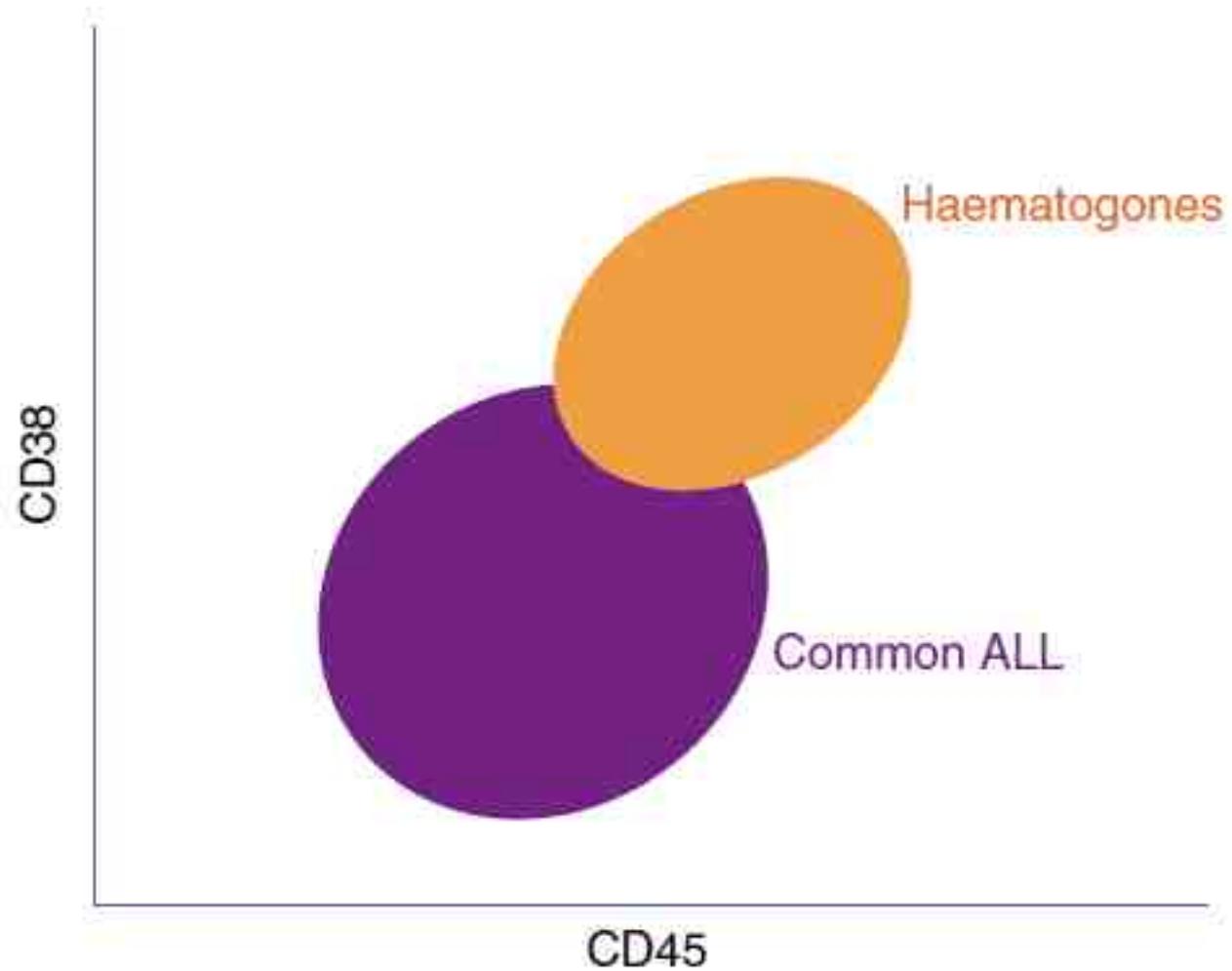


Figure 4.11 Expected distribution of haematogones and ALL blasts according to CD38 and CD45 expression.

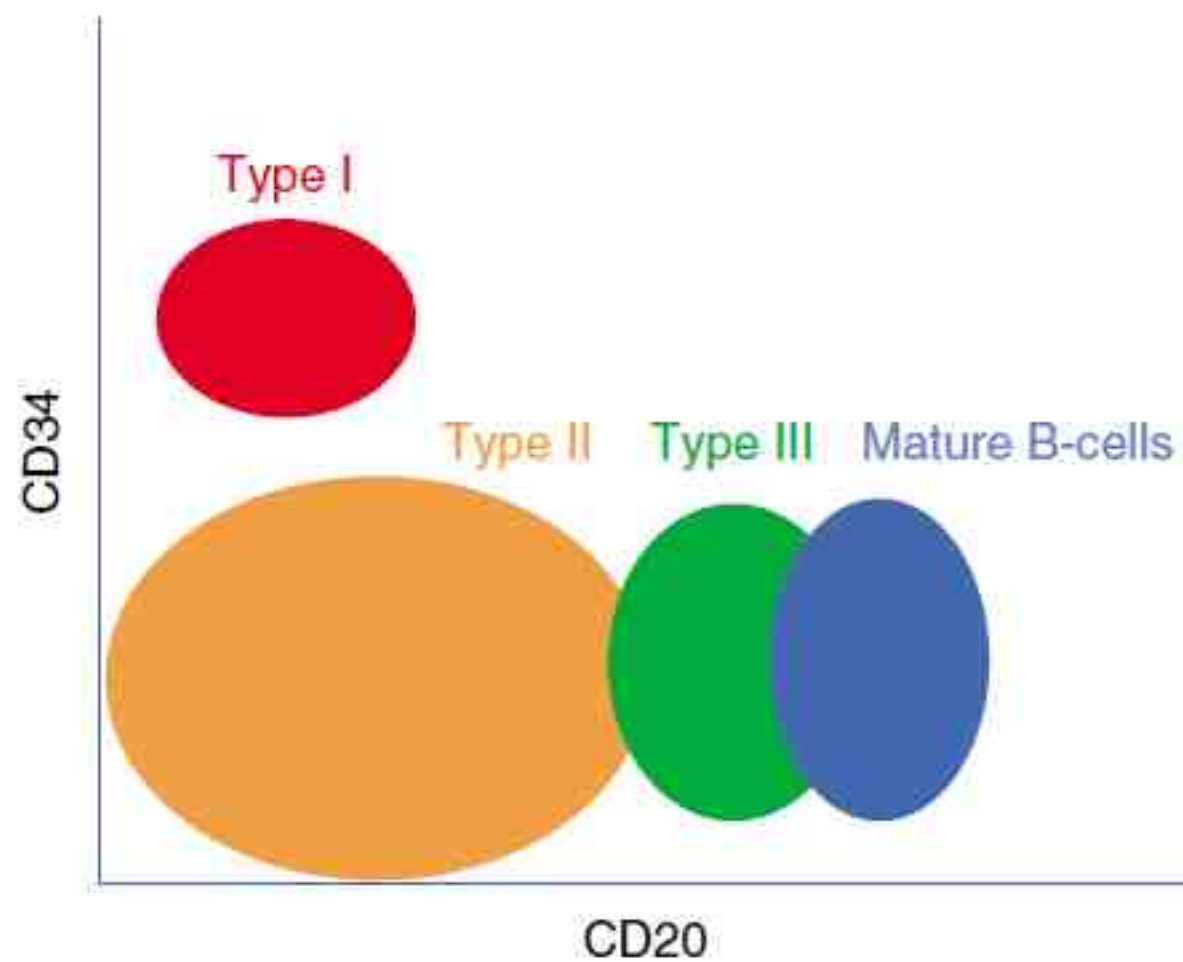
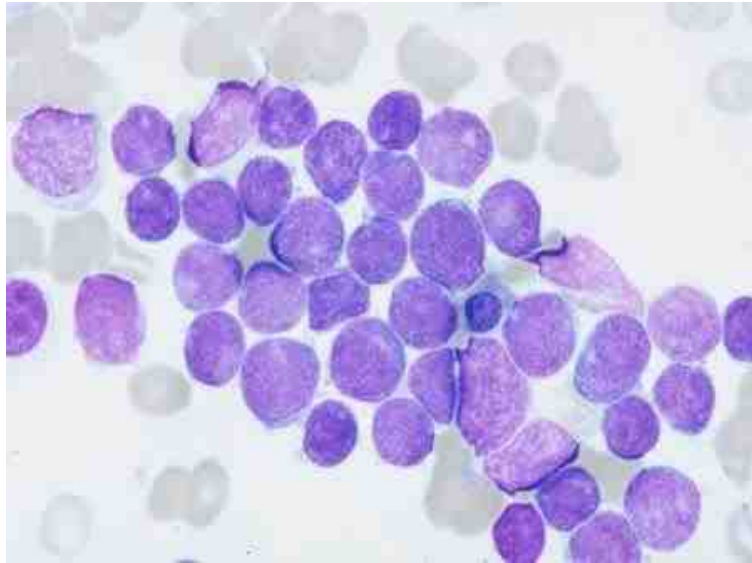
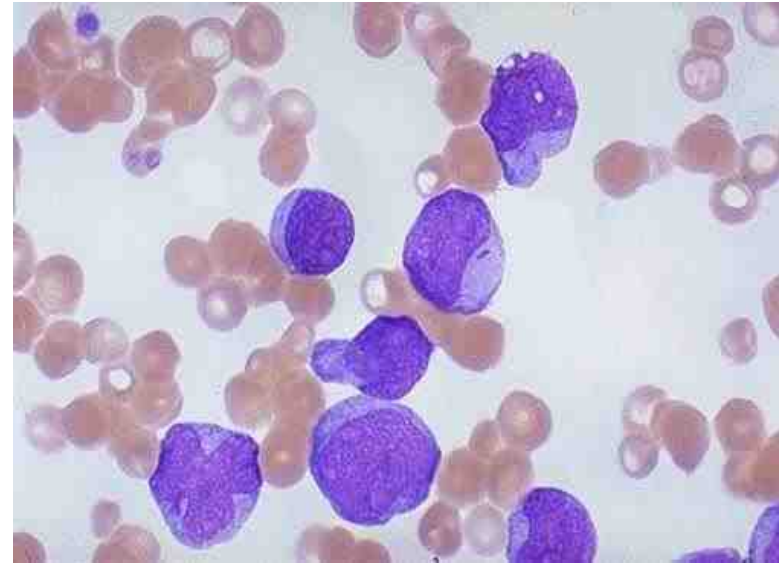


Figure 4.9 A schematic scatter plot showing the distribution of haematogones and normal B-cells according to CD34/CD20 expression.

Investigations



Acute lymphoblastic leukemia



Acute myeloid leukemia

Investigations

- **ALL(Lymphoblast)**

- **Blast size** :small
- **Cytoplasm**: Scant
- **Chromatin**: Dense
- **Nucleoli** :Indistinct
- **Auer-rods**: Never present

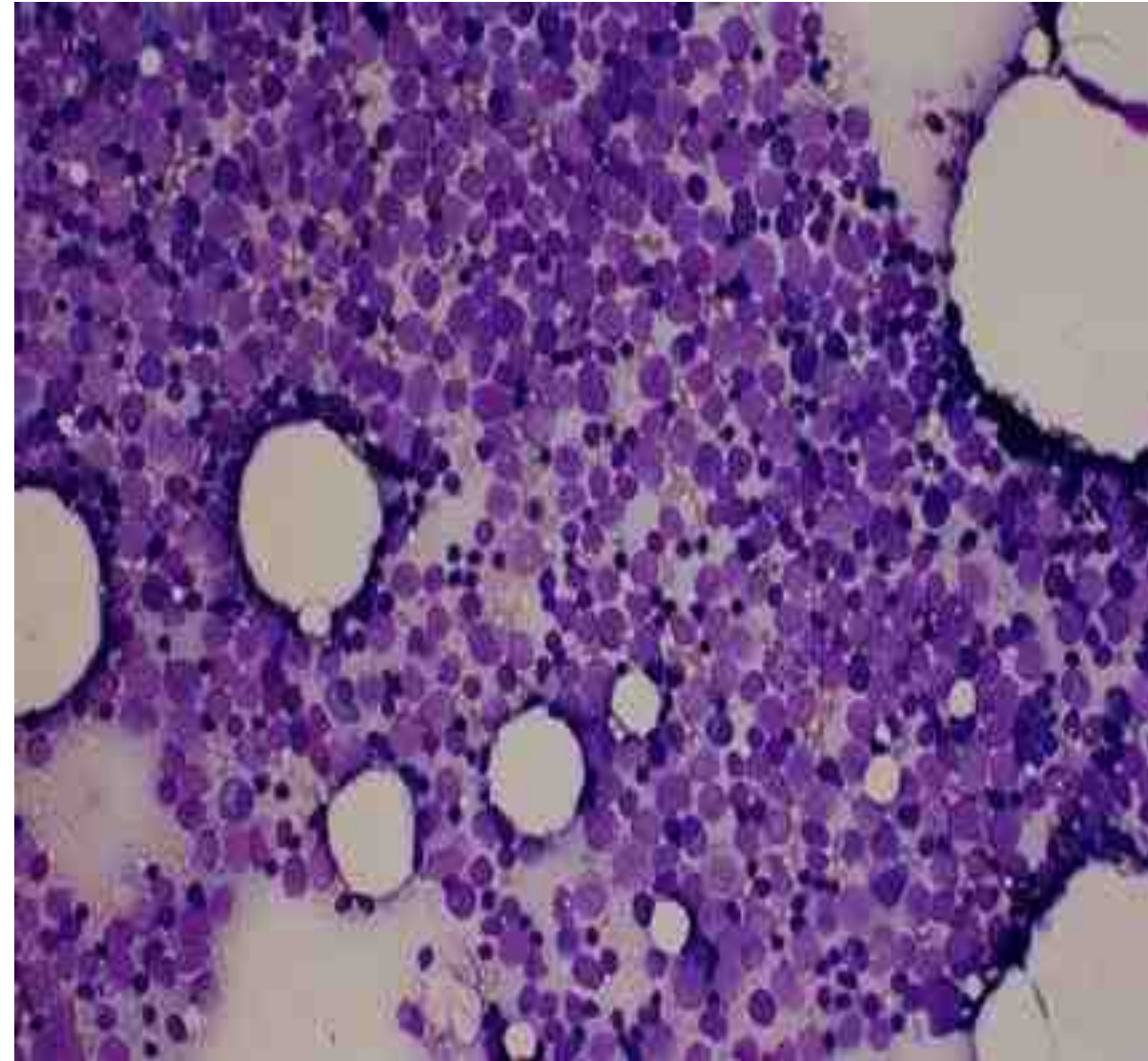
- **AML (Myeloblast)**

- Large
- Moderate
- Fine, Lacy
- Prominent
- Present in 50%

Investigations

2. *Bone marrow aspiration* and trephine biopsy

- confirm acute leukaemia
(blast > 30%)
- usually hypercellular

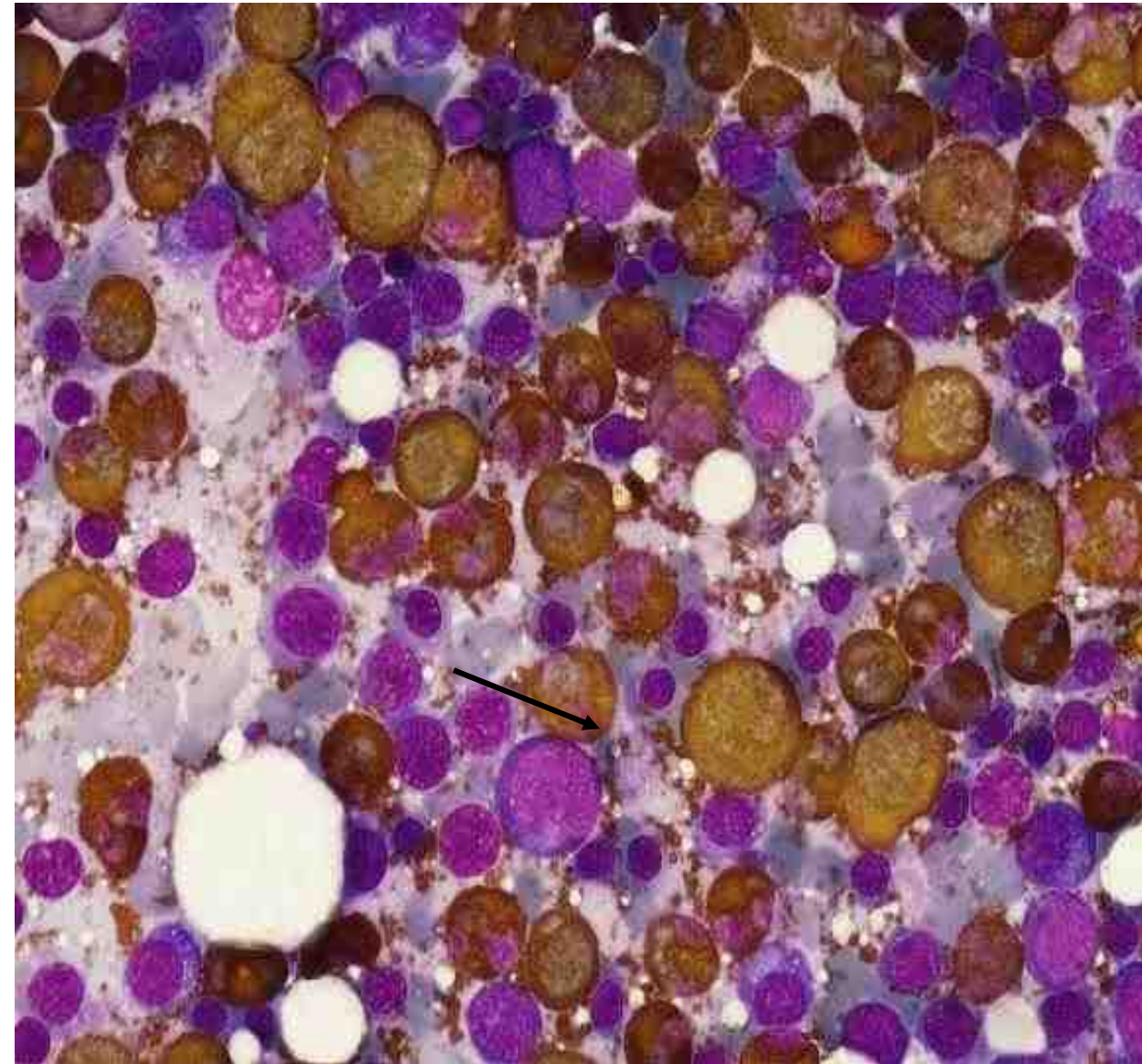


Investigations

3. Cytochemical staining

α) Peroxidase :-

- * negative ALL
- * positive AML



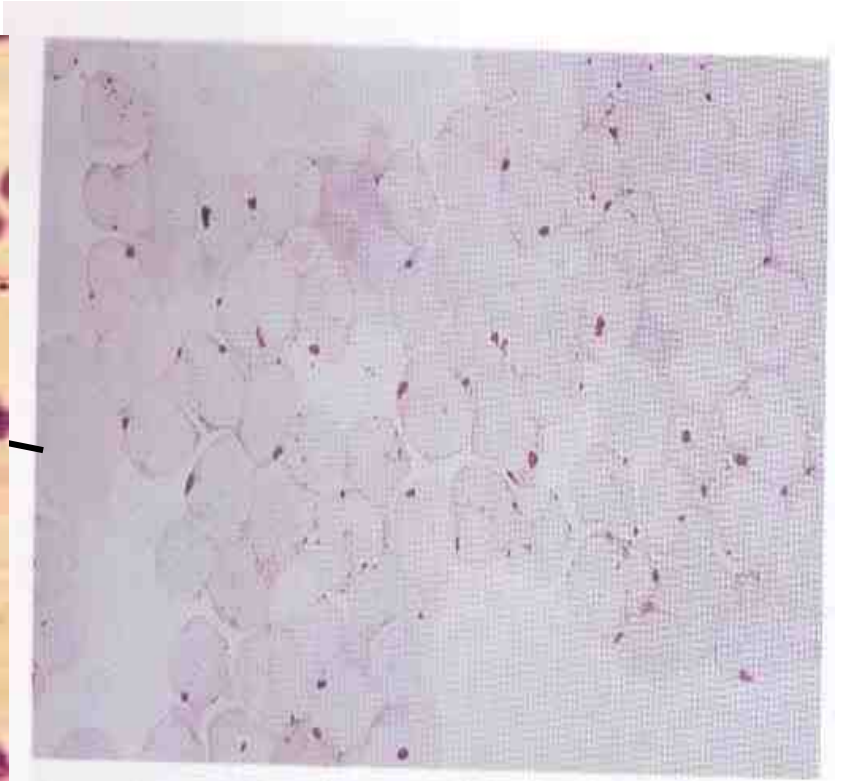
Positive for myeloblast

Investigations

b) Periodic acid schiff

***Positive ALL (block)**

*** Negative AML**

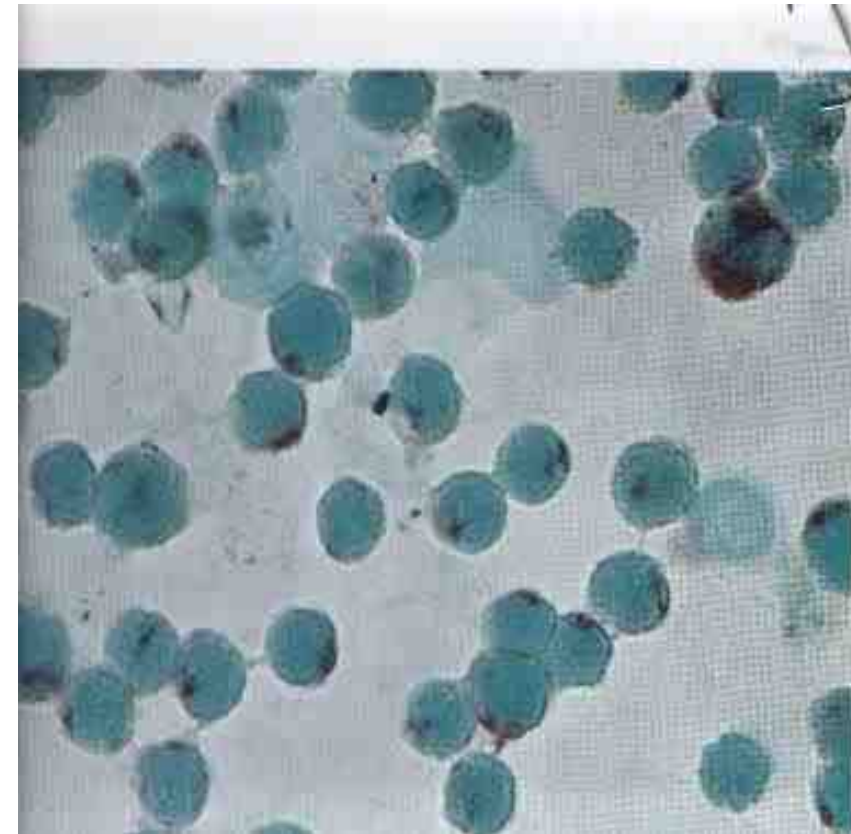
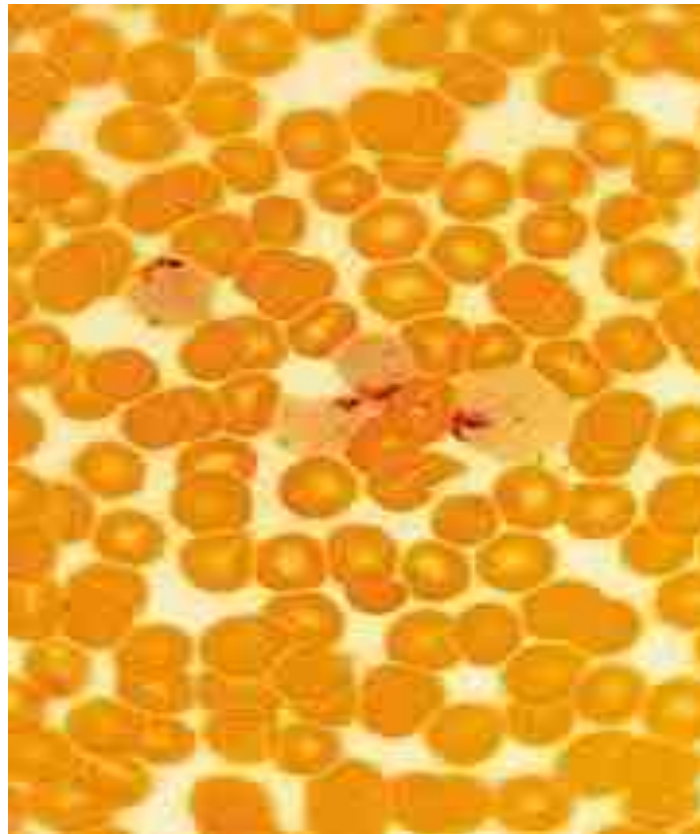


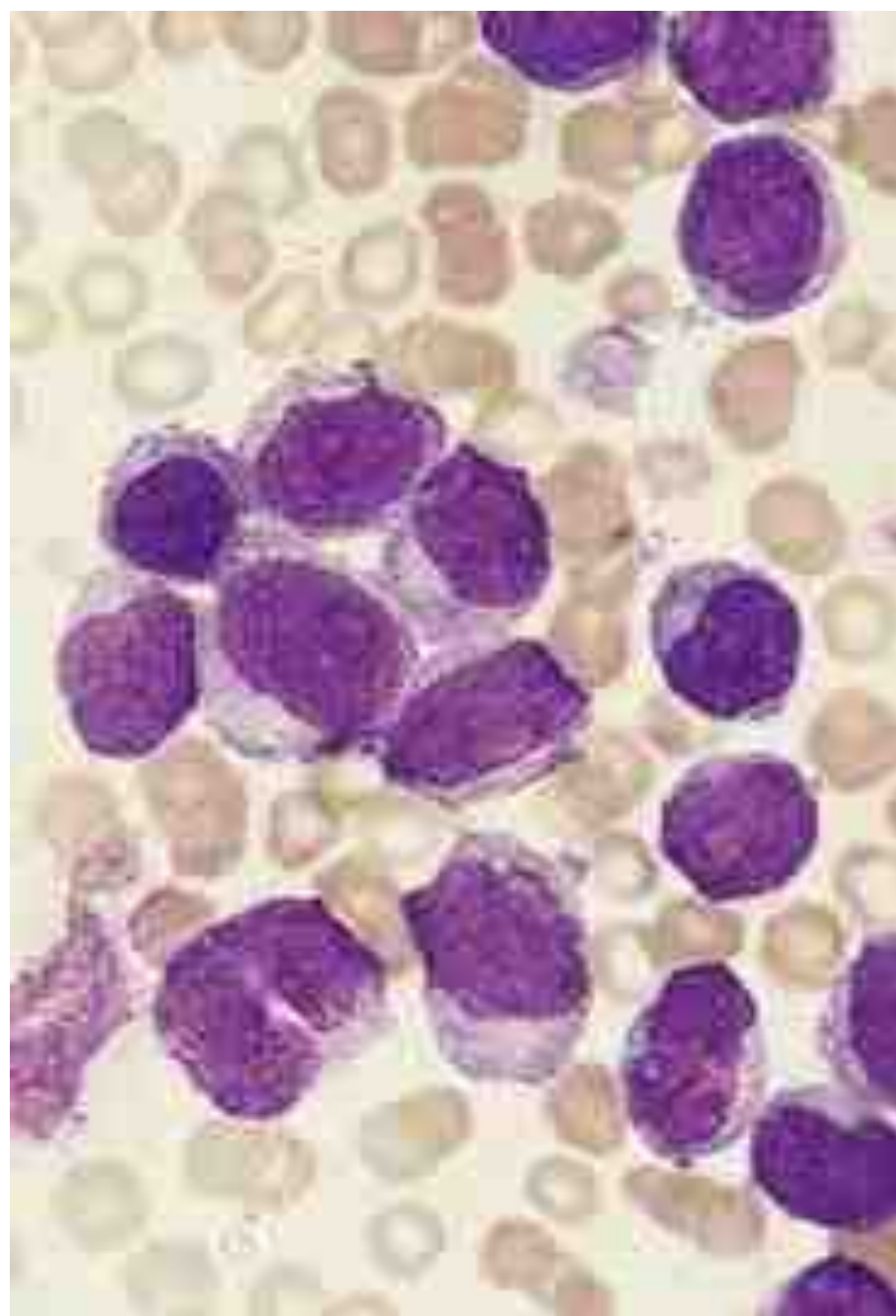
Block positive in ALL

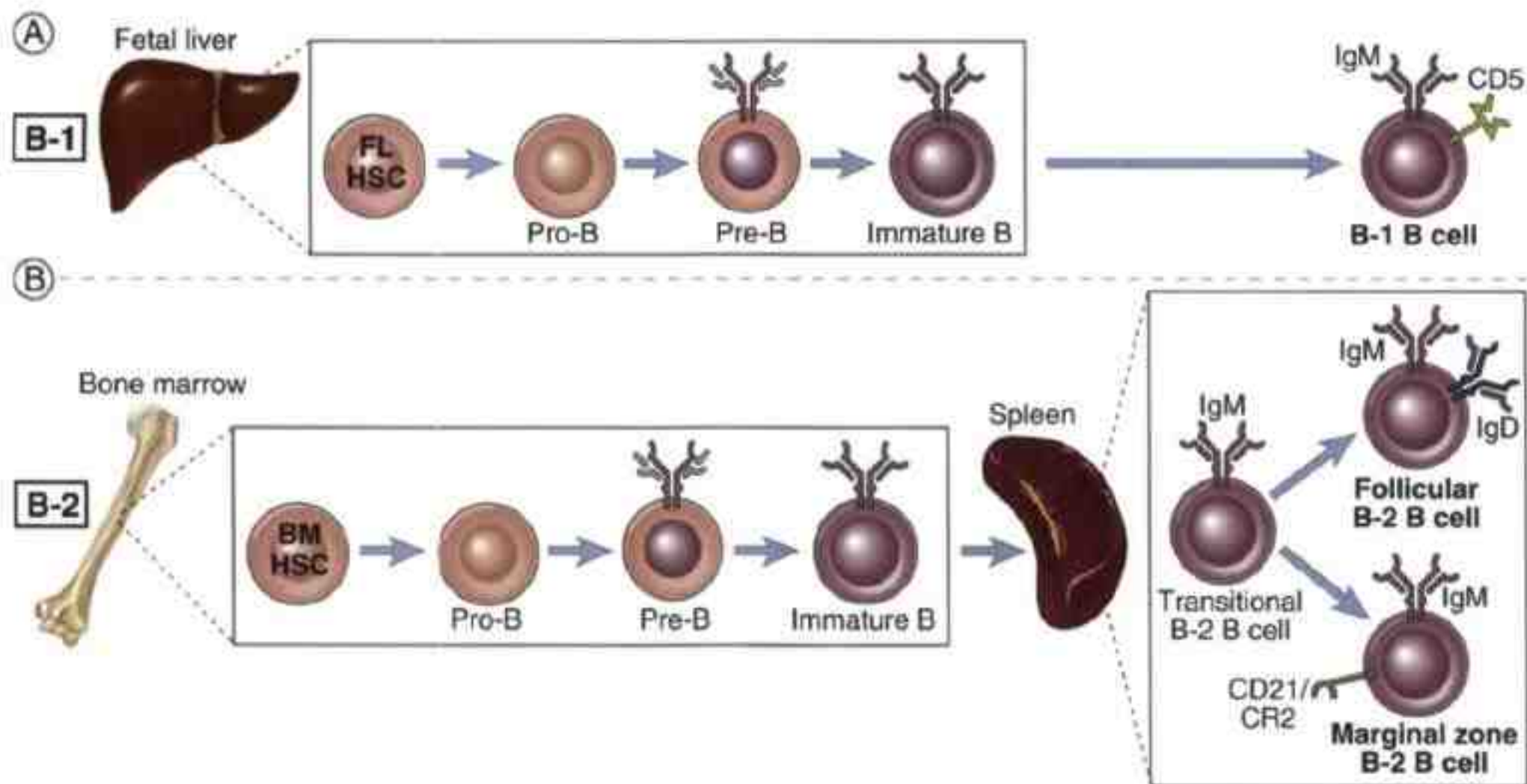
Investigations

c) Acid phosphatase :

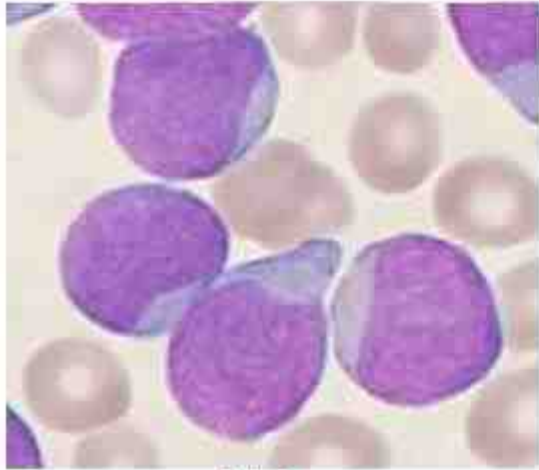
focal positive
(T-ALL)







شکل ۱۵-۱۷: مراحل تولید لنفوسیت‌های B نوع B-1 و B-2 که به ترتیب در کبد و BM صورت می‌گیرد [۳۶].

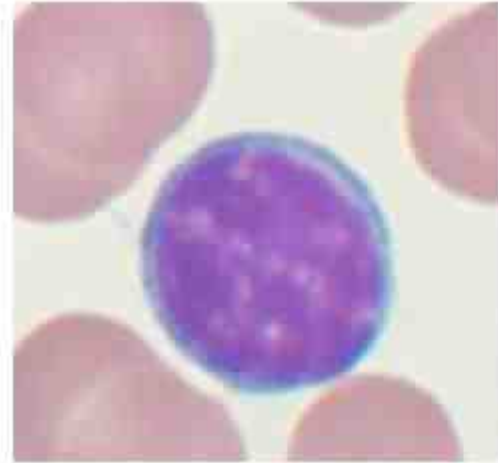


ALL



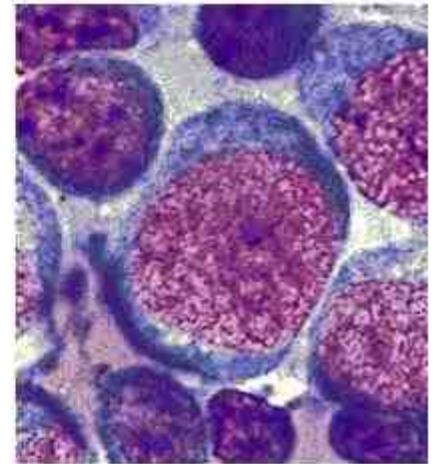
PLL

>55% ProL



CLL

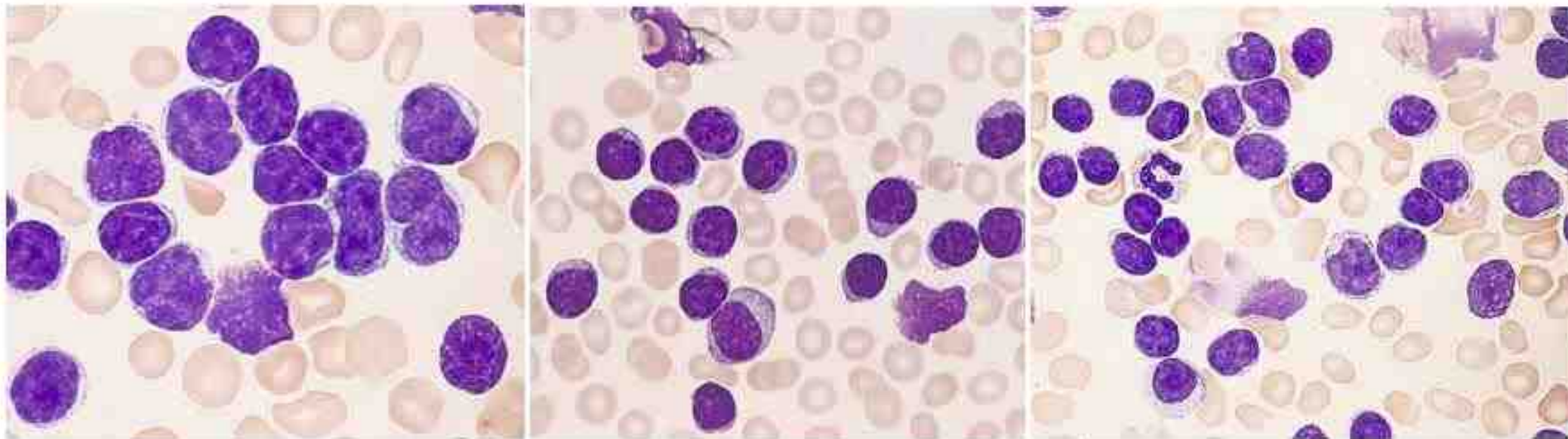
<10% ProL



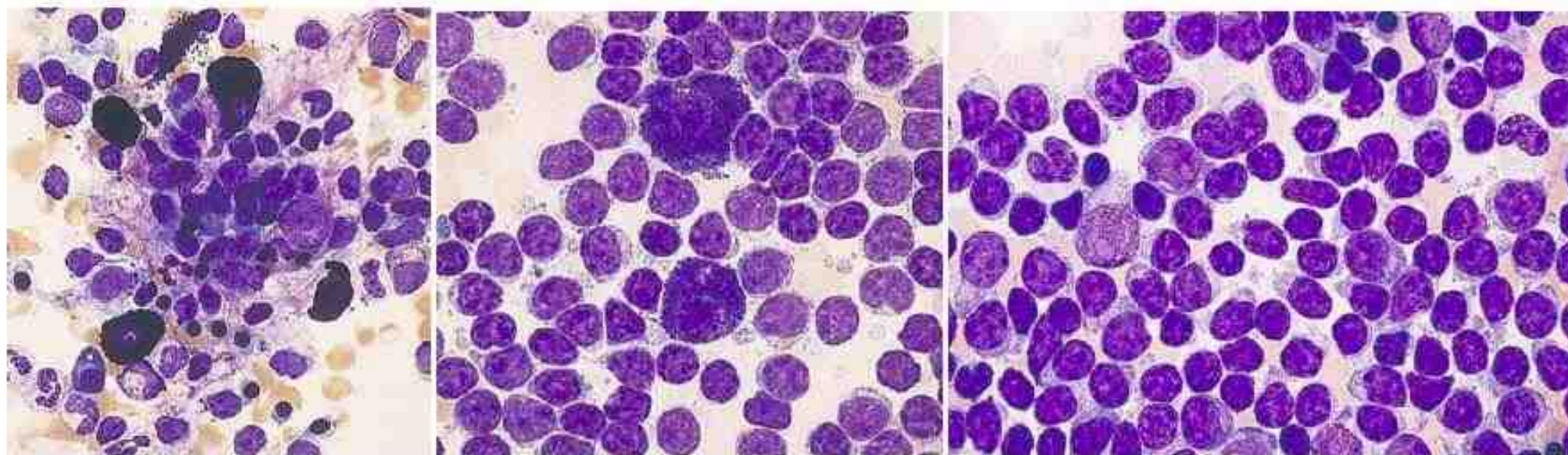
Rischter/DLBCL

CLL/PLL

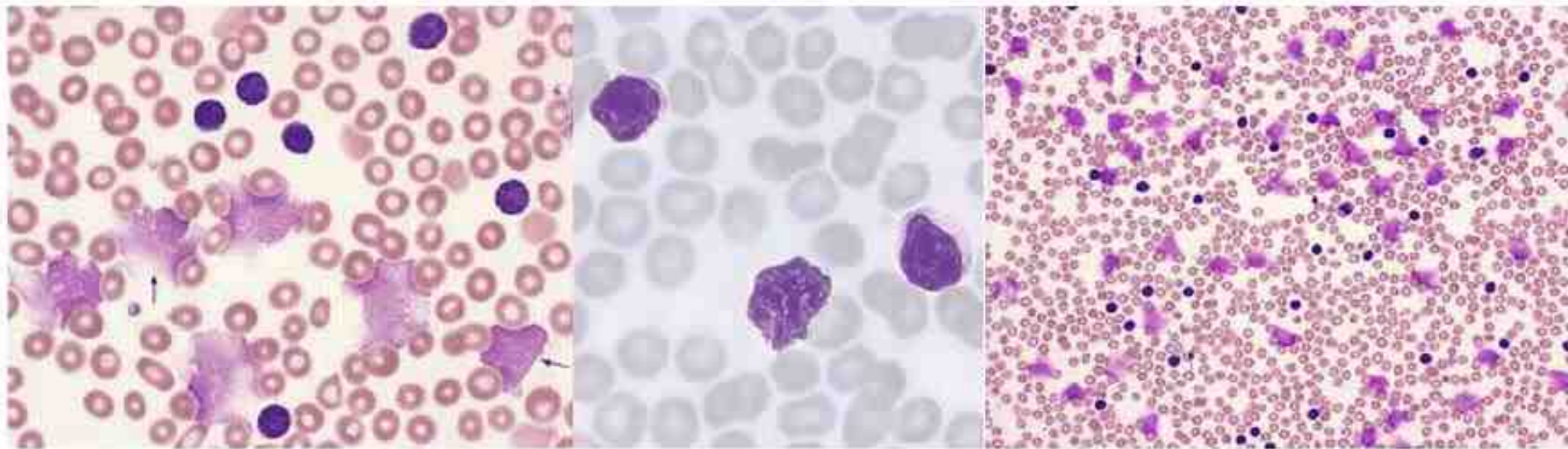
10-55% ProL



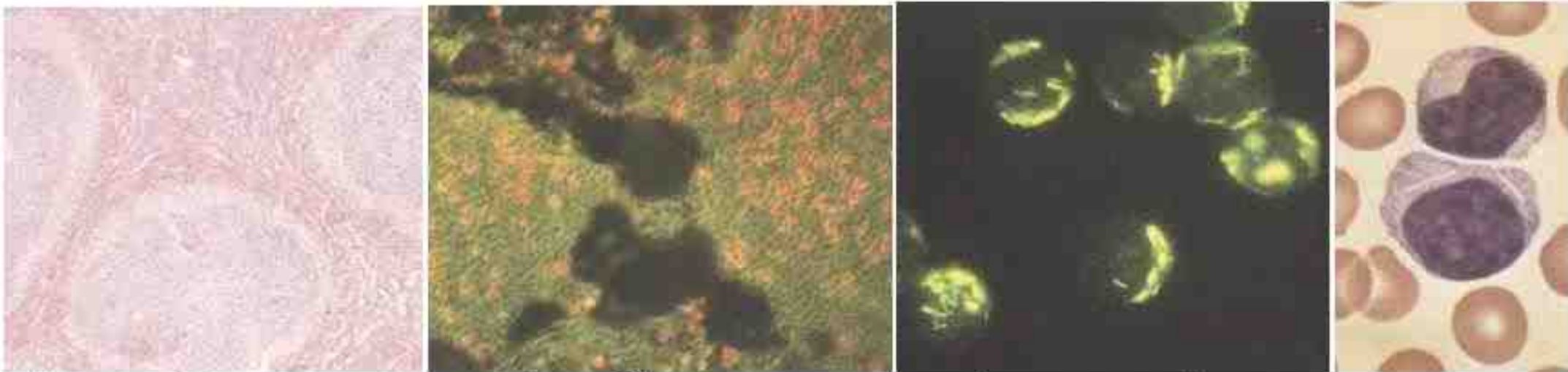
گستره خون محیطی بیمار مبتلا به CLL که لنفوسیت‌های نسبتاً بالغ با کروماتین توده‌ای و کلامپ مانند را نشان می‌دهد. سیتوپلاسم سلولها ناچیز بوده و پرولنفوسیتها کمتر از ۱۰٪ هستند.



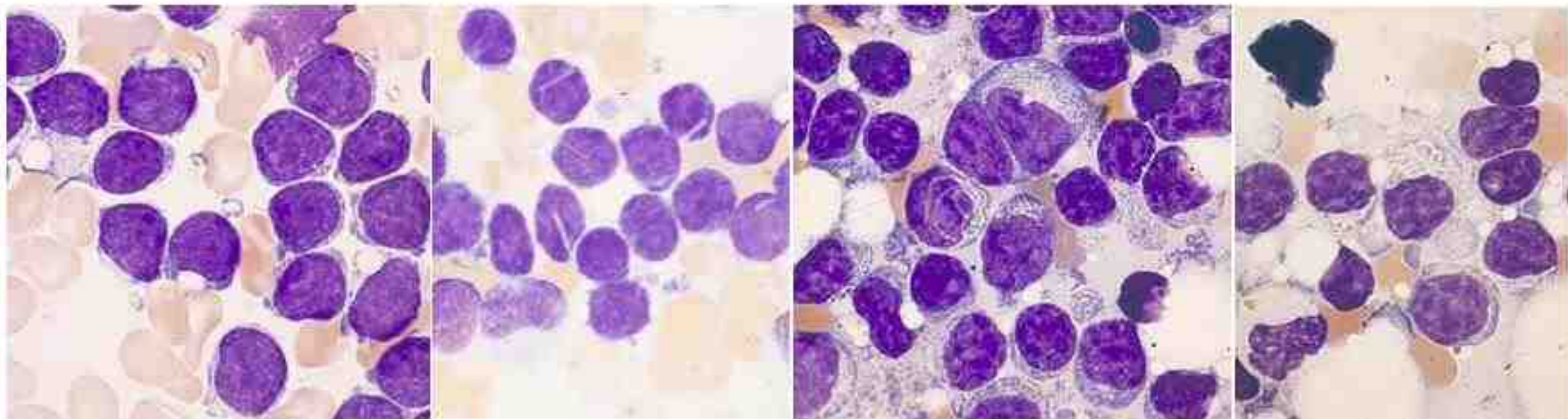
پلی مورفیسم سلولی در لنفوسیت‌های بیمار مبتلا به CLL آتیپیک؛ همانند ماکروگلوبولینمی وادنشتروم، شمارش بازوفیل‌های BM نیز در برخی بیماران افزایش یافته و گاهی ارتشاح گرانولوم مانند لنفوسیتها نیز در این حالت دیده می‌شود. در تصویر ۳ پنج ماست سل بافتی بزرگ دیده می‌شود.



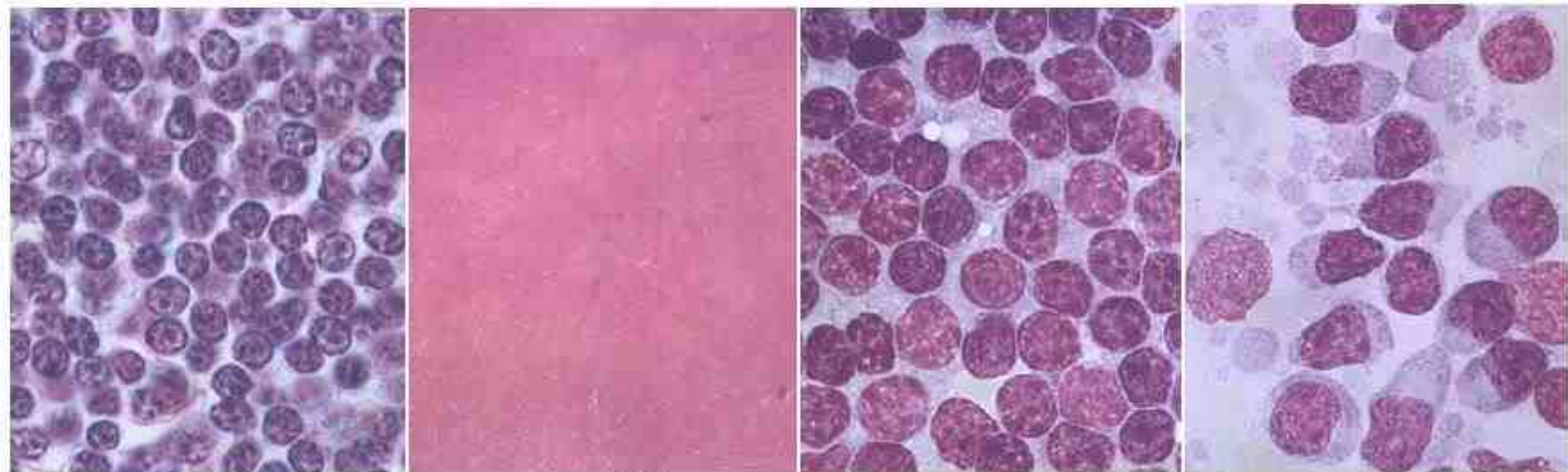
انبوه زیادی از اسماج سل در گستره خون محیطی بیمار مبتلا به CLL، این اشکال حین تهیه گسترش ایجاد شده و در خون محیطی بیماران (در شرایط *In Vivo*) دیده نمی‌شوند.



تصویر ۲۹۱) انجام تست ایمونوفلوسنت توسط Ab های ضد زنجیره های Ig ، ماهیت کریستال های داخل سلولهای CLL را ایمونوگلوبولین تعیین نموده است. تصویر ۳) رنگ آمیزی دو بل با Ab های نشاندار ضد CD3 (رودامین قرمز) و IgM (GFP سبز رنگ) قادر است ارتشاح اینتراستیشیال یا ندولار را به خوبی مشخص کند. تصویر ۴) ارتشاح پولپ سفید طحال که شدیدتر از پولپ قرمز است.



انکلوژیون‌های اسپانگنی مانند در سیتوپلاسم لنفوسیت‌های CLL؛ در این گستره پلئومورفیسم سلولی و لنفوسیت‌های دو هسته‌ای نیز دیده می‌شوند. در تصویر ۳، اشکال کریستال مانند و در تصویر ۴، واکوئل‌های سیتوپلاسمی نیز مشاهده می‌شود.



از راست به چپ: تصویر ۱) لنفوسیت‌های پلاسما سیتوئید که در برخی از بیماران CLL، بویژه در واریانت‌های γ -HCD دیده می‌شوند. تصویر ۲) لنفوسیت‌های کوچک ارتشاح یافته در غدد لنفاوی. تصویر ۳) ارتشاح بسیار شدید در غدد لنفاوی و تصویر ۴) ارتشاح سلول‌های پرولنفوسیت و ایمونوبلاست در غدد لنفاوی یک بیمار مبتلا به CLL (بیماری متفاوت).

ایمونوفنوتایپ مشخصه لوسمی‌های مزمن رده لنفوئیدی B سل

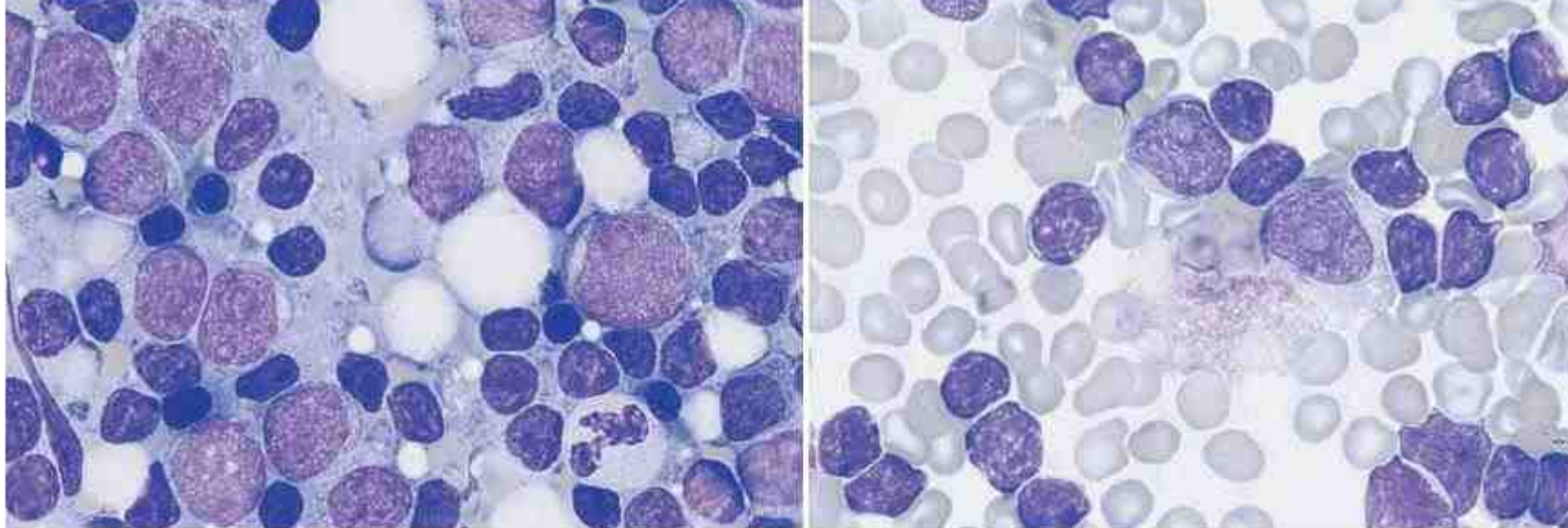
Marker	CLL	PLL	HCL	Follicular lymphoma	Mantle cell lymphoma	SLVL	Plasma cell leukaemia
Smlg	Weak	Strong	Strong or moderate	Strong	Moderate	Strong	Negative
Cylg	-	-/+	-/+	-	-	-/+	++
CD5	++	-/+	-	-	++	-	-
CD19, 20, 24, 79a	+++	++	+++†	++	++	++	-
CD79b	-	++	-/+	++	++	++	-
CD23	++	-	-	-/+	-/+	-/+	-
FMC7, CD22	-/+	++	++	++	+	++	-
CD10	-	-/+	-	+	-/+	-	-/+
CD11c	-/+	++	++	-	-/+	+	?
CD25	-/+	-	++	-	-	-/+	-
CD38	-/+	-	-/+	-/+	-	-/+	++
HLA-DR	++	++	++	++	++	++	-

CLL, chronic lymphocytic leukaemia; Cylg, cytoplasmic immunoglobulin; HCL, hairy cell leukaemia; PLL, prolymphocytic leukaemia; SLVL, splenic lymphoma with villous lymphocytes; Smlg, surface membrane immunoglobulin.

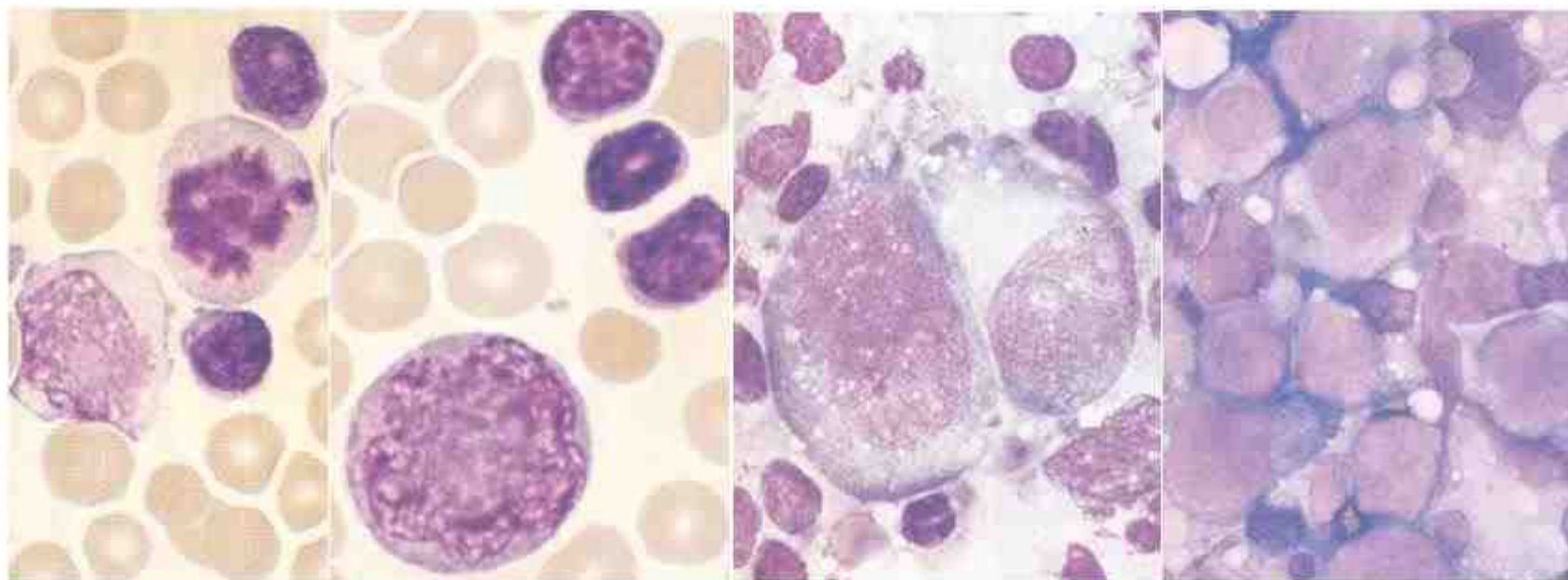
The frequency with which a marker is positive in >30% of cells in a particular leukaemia is indicated as follows: ++, 80–100%; +, 40–80%; -/+, 10–40%; -, 0–9%.

*CLL cells express CD20 fairly weakly.

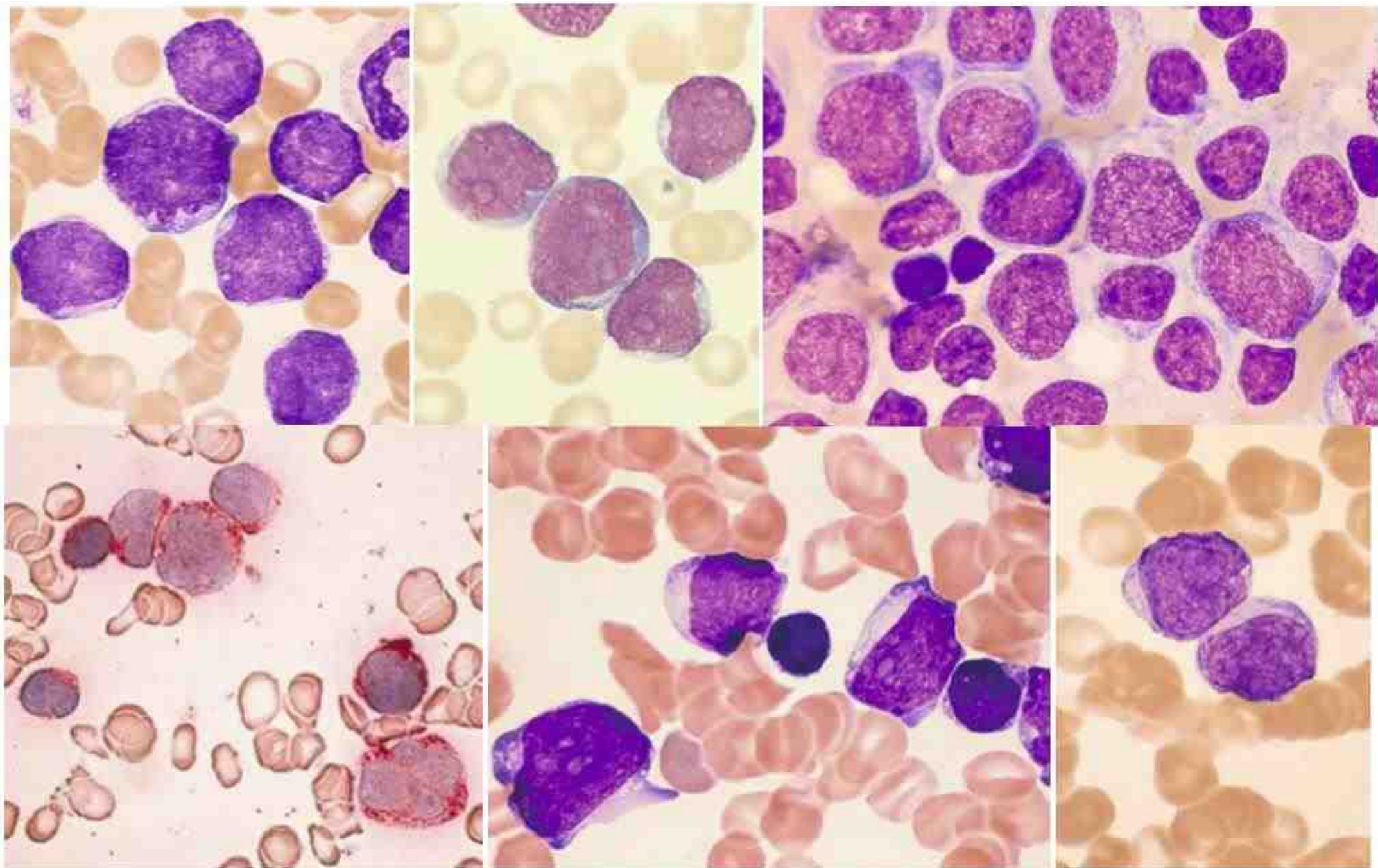
†HCL cells are negative with at least some McAb of the CD24 cluster.



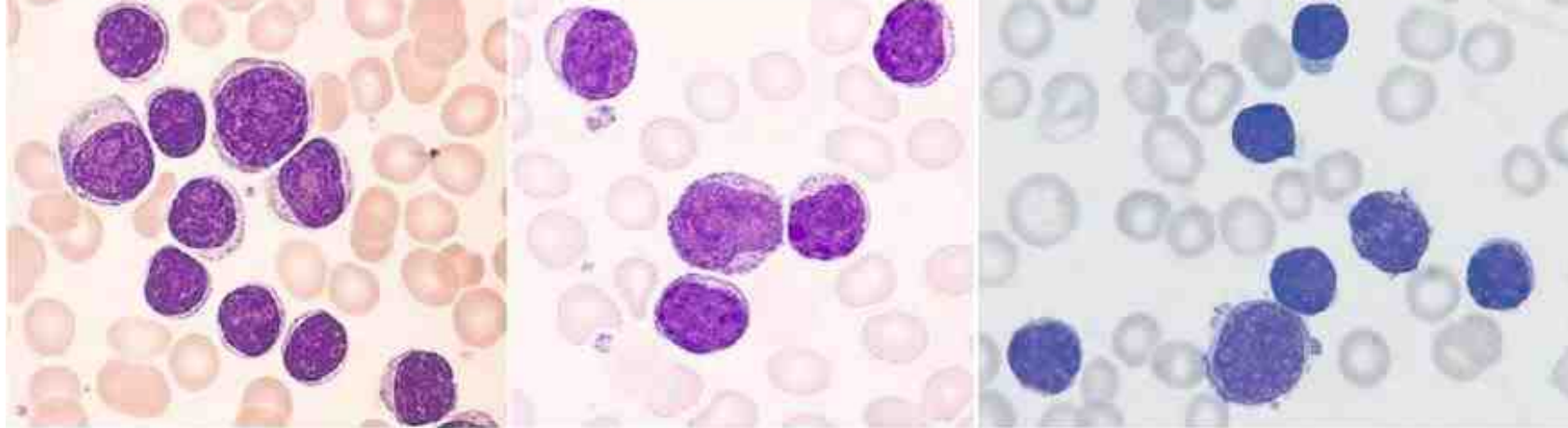
راست: لام خون محیطی سندرم ریشتر که لنفوسیت‌های کوچک رسیده و دو سلول بزرگ شبه ایمنوبلاست را نشان می‌دهد. چپ: لام مغزاستخوان در سندرم ریشتر از همان بیمار قبلی که مخلوطی از لنفوسیت‌های کوچک بالغ و سلول‌های شبه ایمنوبلاست بزرگ را نشان می‌دهد.



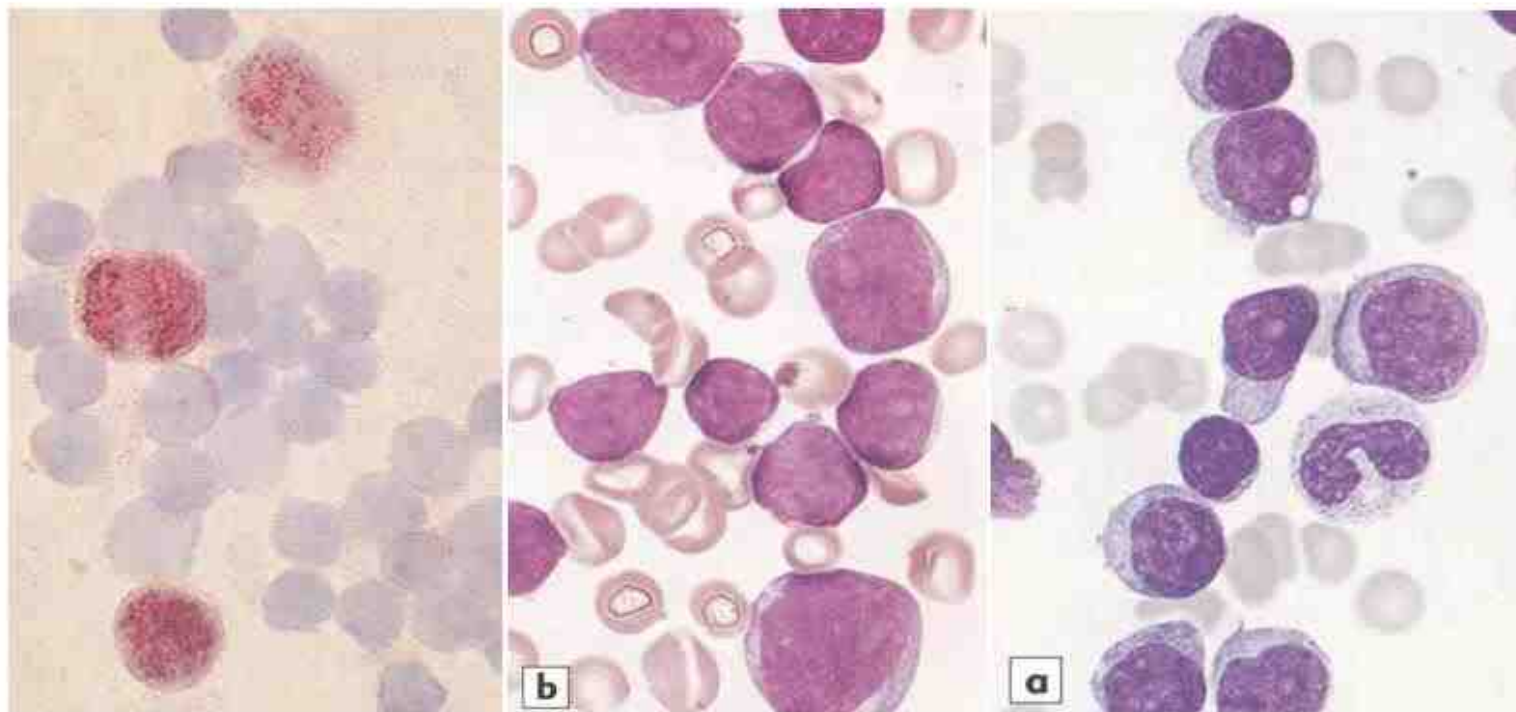
استحاله سندرم ریشتر (استحاله ایمنوبلاستی) در غدد لنفاوی (تصویر ۱ و ۲) یا خون محیطی بیمار مبتلا به *CLL* (تصویر ۳ و ۴). لنفوسیت‌های کوچک و ایمنوبلاست‌های بزرگ به همراه سلول‌های میتوزی از علائم این سندرم محسوب می‌شوند.



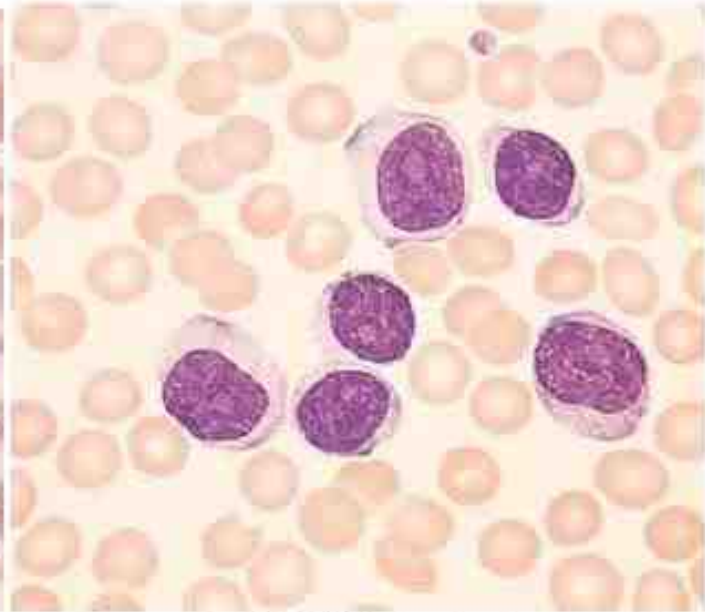
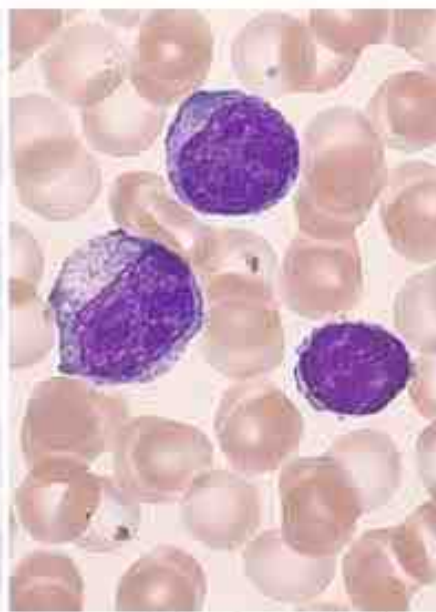
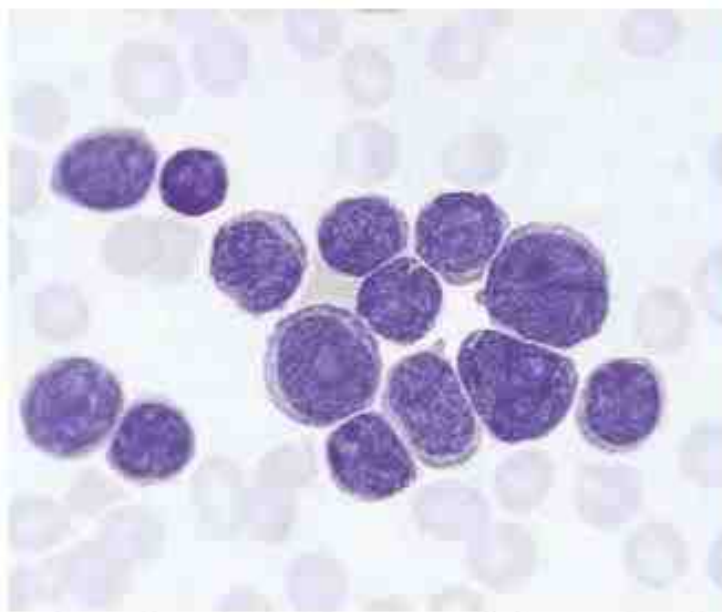
پلی مورفیسم بالا در سلول های سنترو بلاست بزرگ و کوچک CD10+



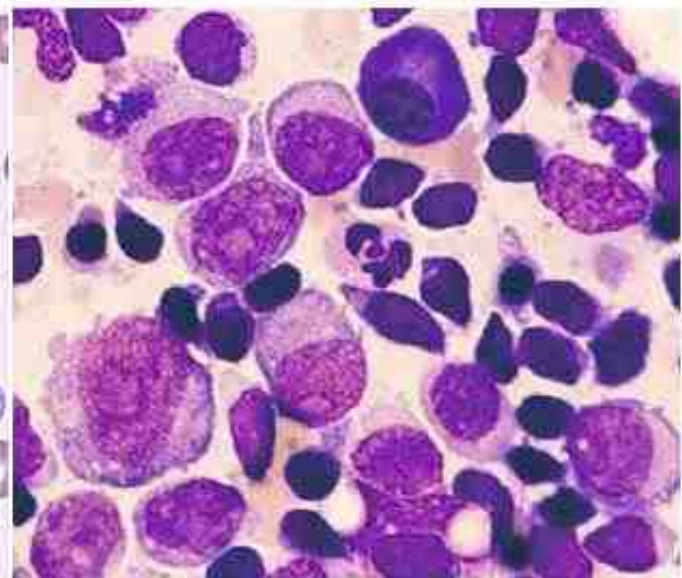
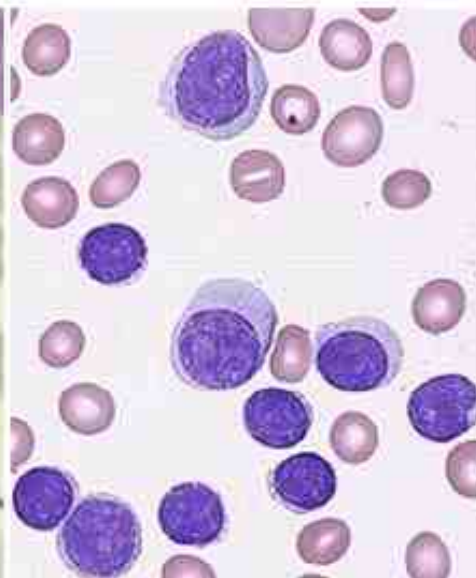
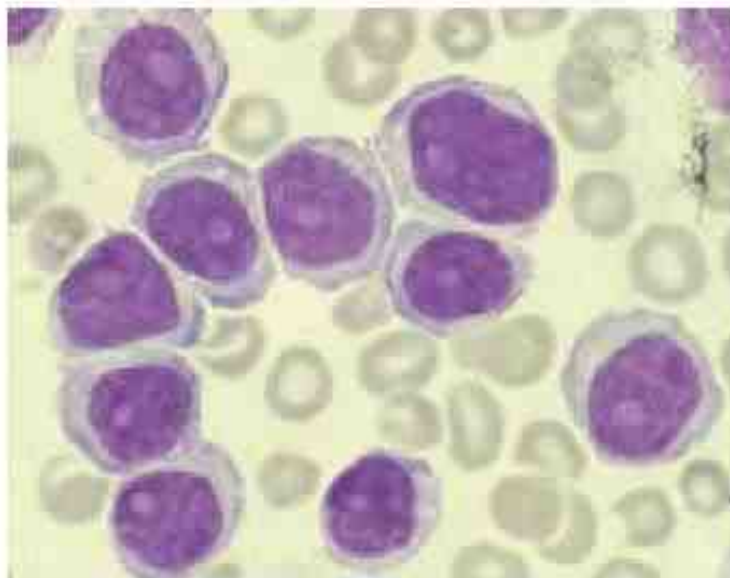
تصویر ۱) گستره خون محیطی از بیمار مبتلا به CLL/Mixed که لنفوسیت‌های کوچک بالغ و چندین سلول بزرگ را نشان می‌دهد که یکی از آنها چندین هسته دارد. تصویر ۲) بیش از ۱۰٪ پرولیفوسیت با هسته‌های مشخص در گستره خون بیمار مبتلا به CLL/PLL دیده می‌شوند. تصویر ۳) گستره خون محیطی از سلولهای کوچک طبیعی به همراه چندین پرومیلوسیت (سلولهای بزرگ با هسته مشخص) که در لوسمی CLL/PLL دیده می‌شوند.



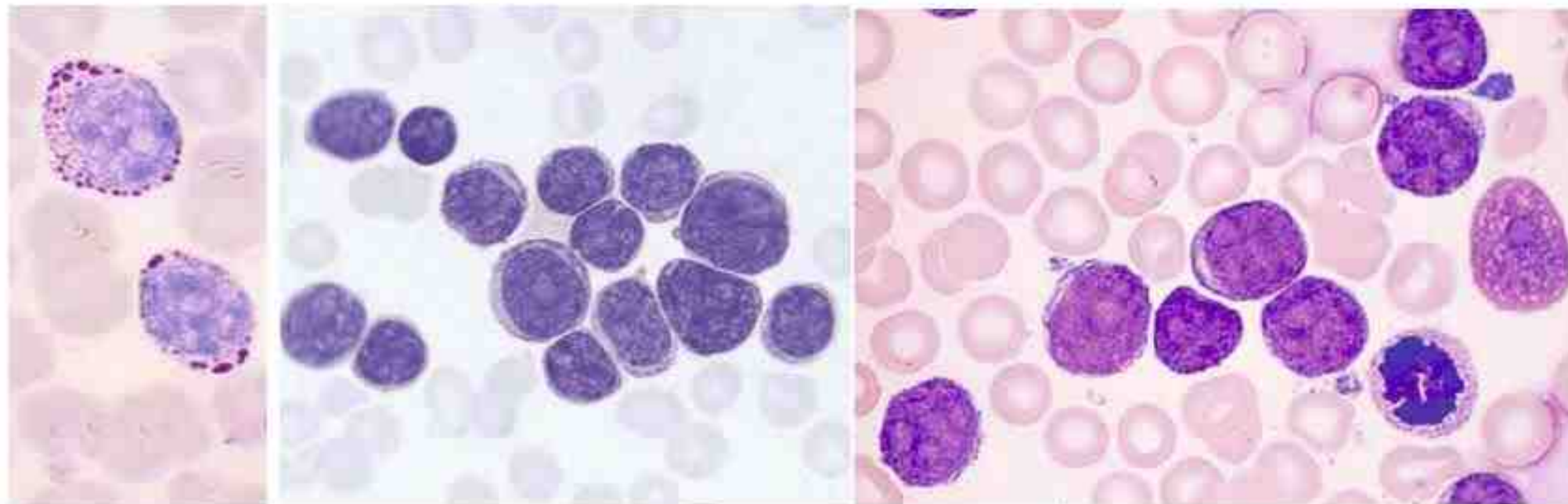
تصویر ۱ و ۲) CLL/PLL با کمتر از ۵۵٪ پرومیلوسیت در خون محیطی یا BM. تصویر ۳) واکنش CD30+ در سه پرولیفوسیت



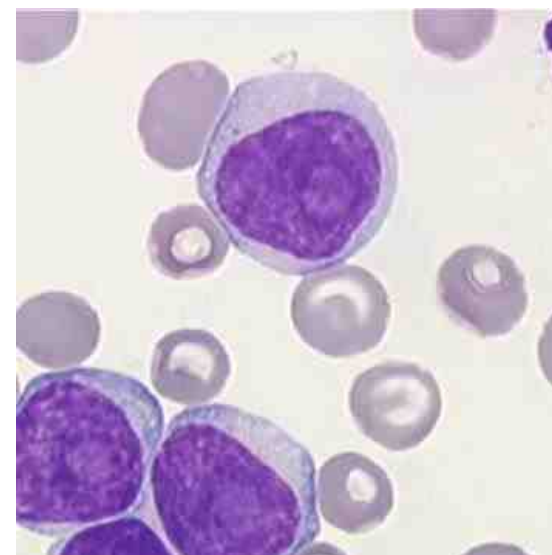
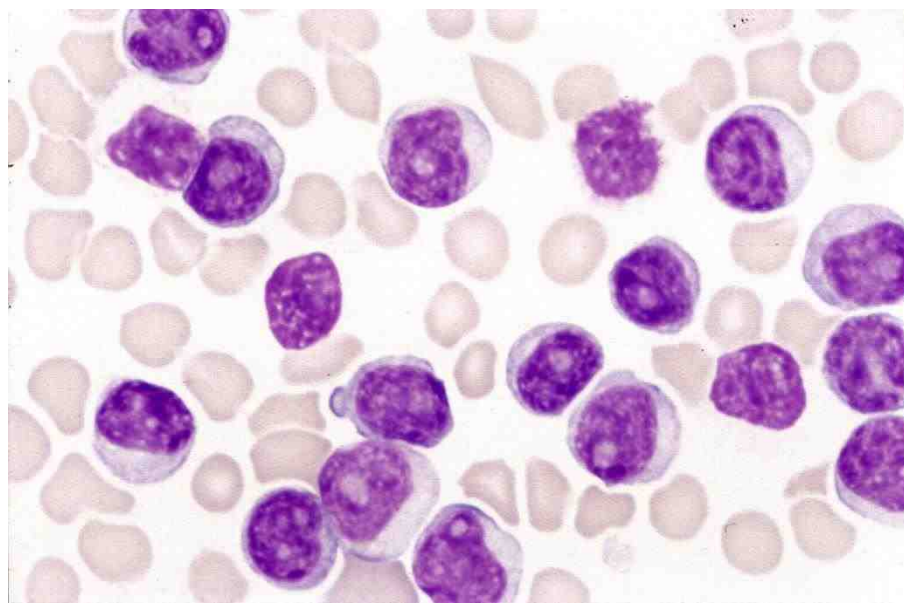
تصویر ۱) گستره خونی از همان بیمار CLL/PLL فوق که شش پرولنفوسیت بزرگ توأم با هستک را نشان می‌دهد. این یافته نشان می‌دهد که گستره خونی بیماران aCLL می‌تواند شدیداً هتروژن باشند. تصویر ۲) پرولنفوسیت‌های بزرگ با سیتوپلاسم فراوان و بازوفیلیک. و تصویر ۳) جمعیت هتروژنی از لنفوسیت‌های کوچک و بزرگ (پرولنفوسیت)



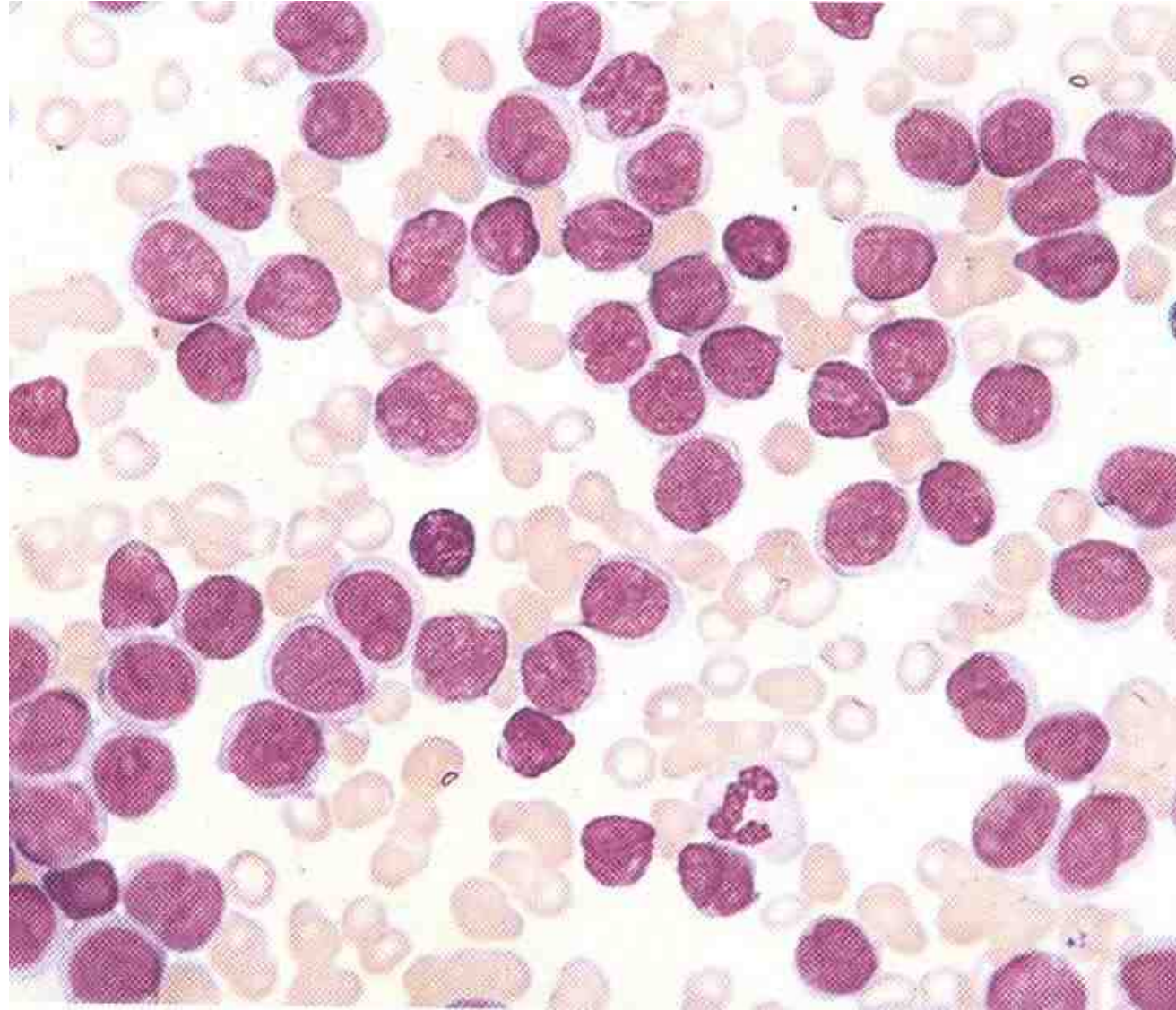
از راست به چپ: ۱) سندرم ریشر با سلولهای بزرگ ایمونوبلاستیک، ۲) CLL/PLL با کمتر از ۵۵٪ پرولنفوسیت و ۳) لوسمی PLL با بیش از ۵۵٪ پرولنفوسیت



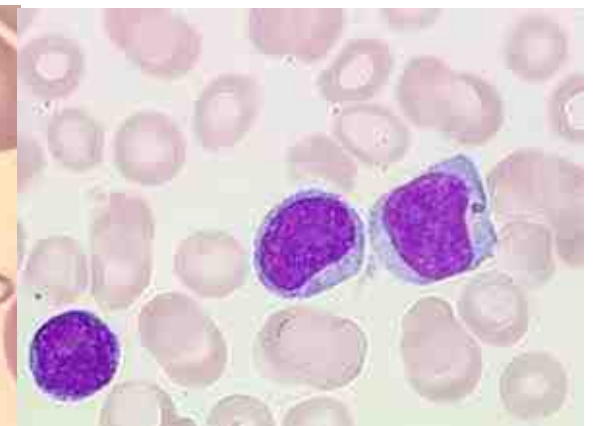
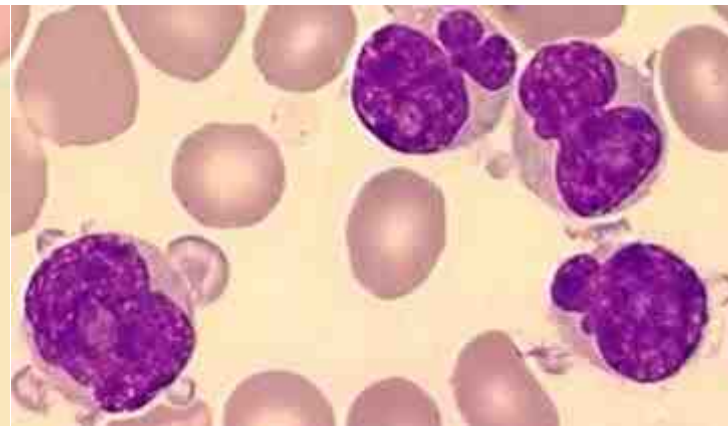
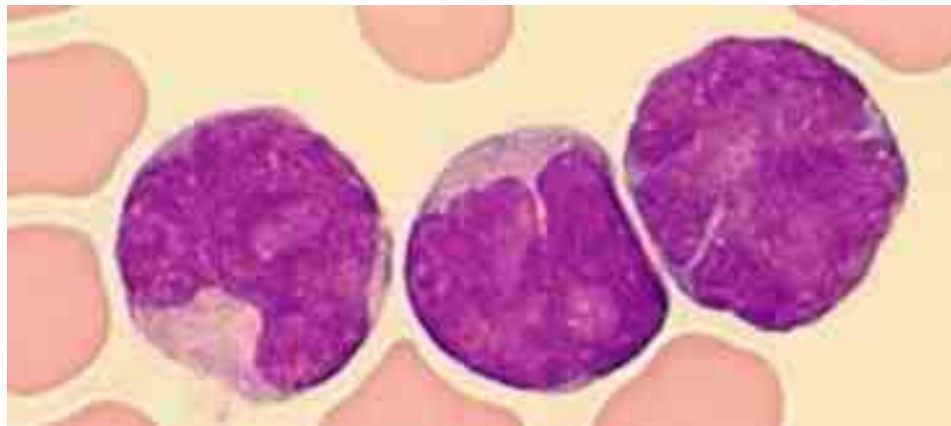
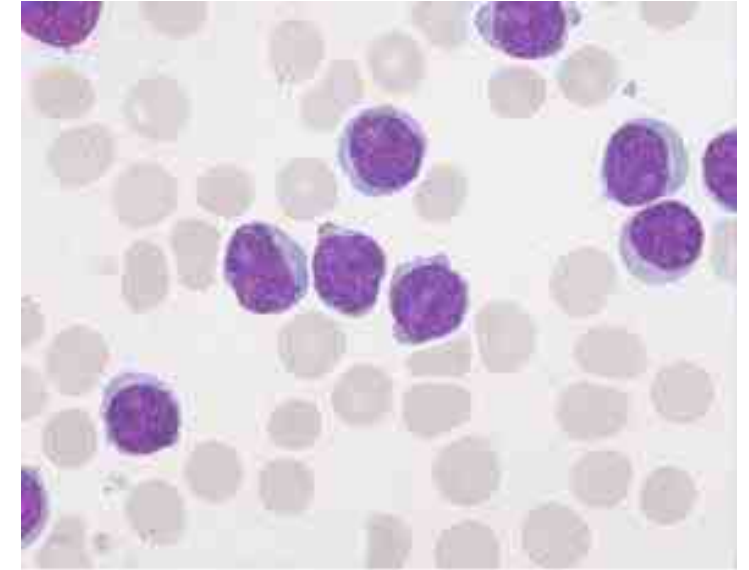
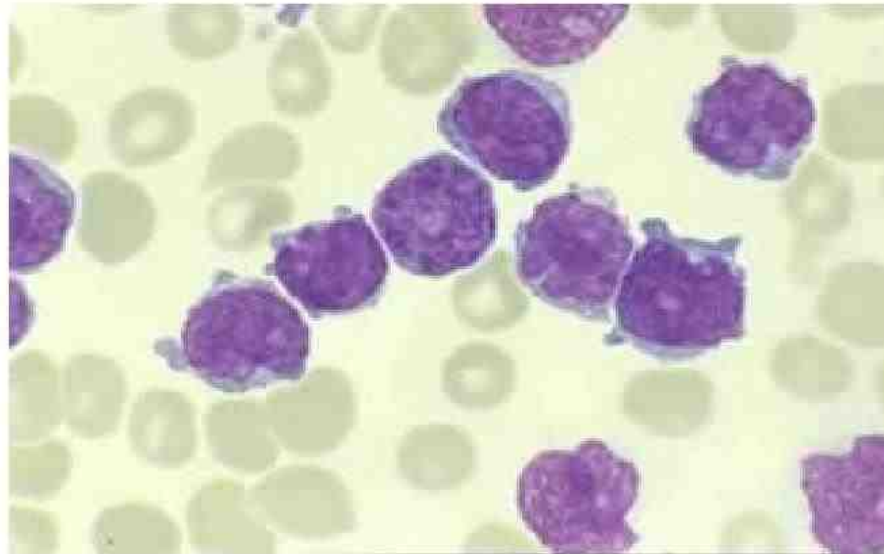
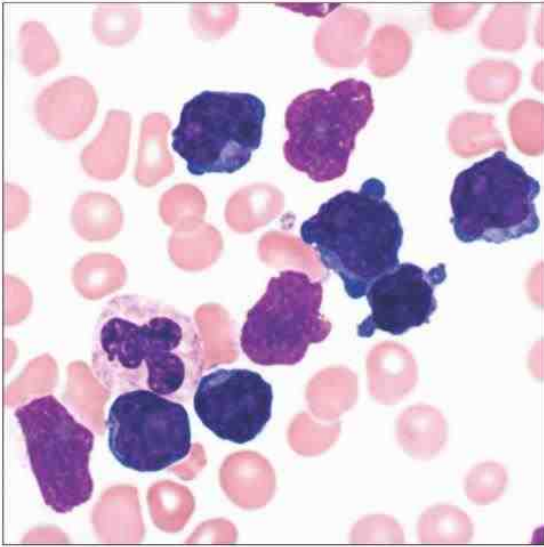
سلولهای نسبتاً بزرگ پرولنفوسیت با هسته‌ای گرد، کروماتین نسبتاً متراکم و هستک مشخص که عمده سلولهای خون محیطی را تشکیل می‌دهند. همانند بیماران ALL، پرولنفوسیتها نیز اغلب با PAS واکنش مثبت گرانوله نشان می‌دهند. از این رو از این تکنیک نمی‌توان برای تفکیک B-PLL از ALL استفاده نمود.

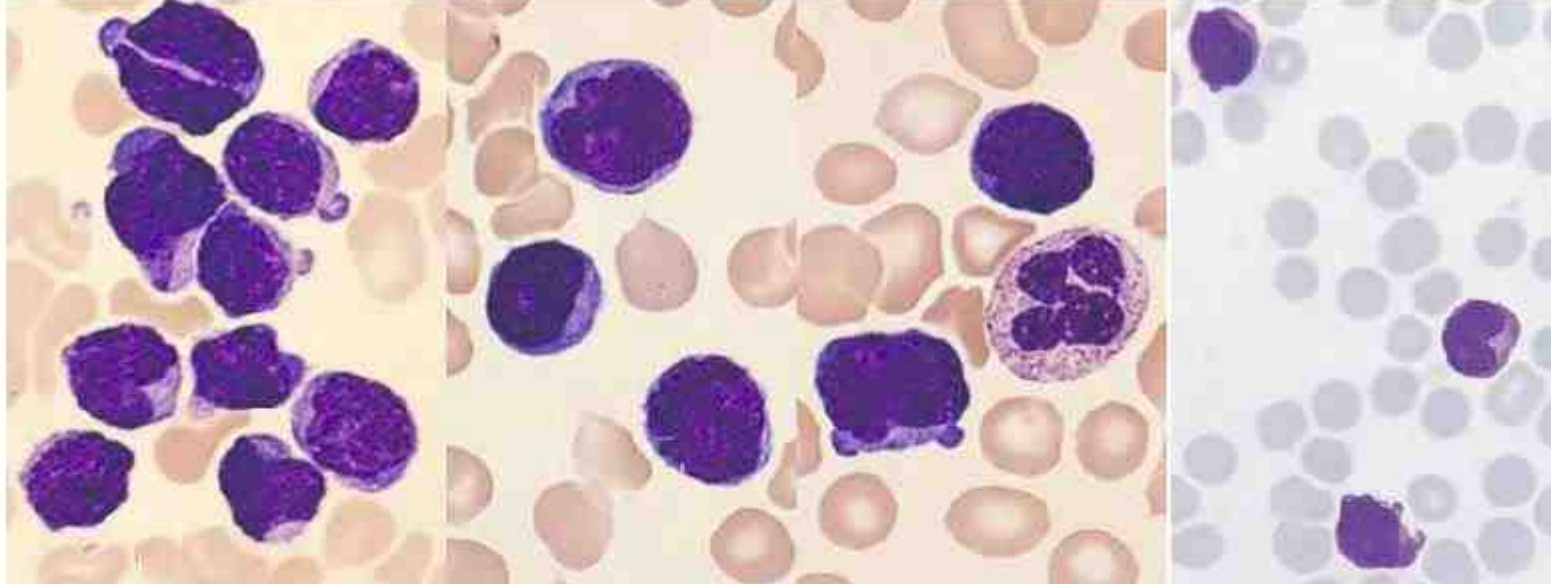


Blood Film:Prolymphocytic Leukemia

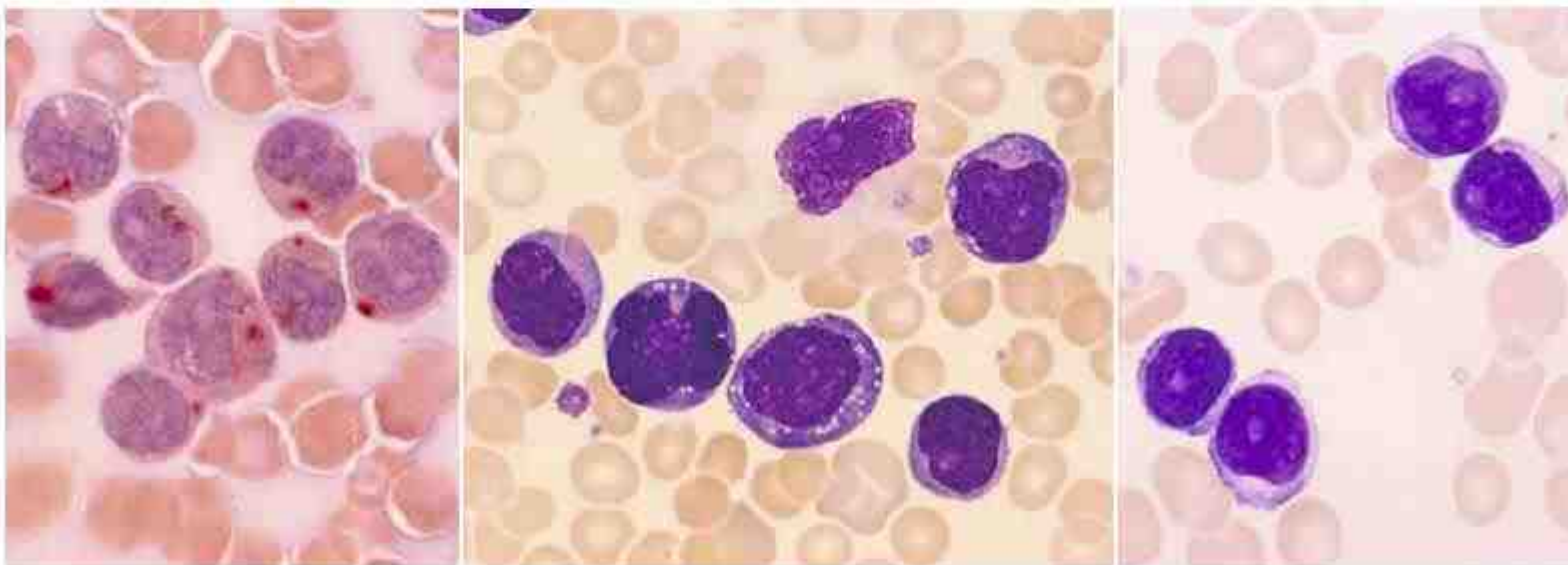


T-Prolymphocytic Leukemia (T-PLL)



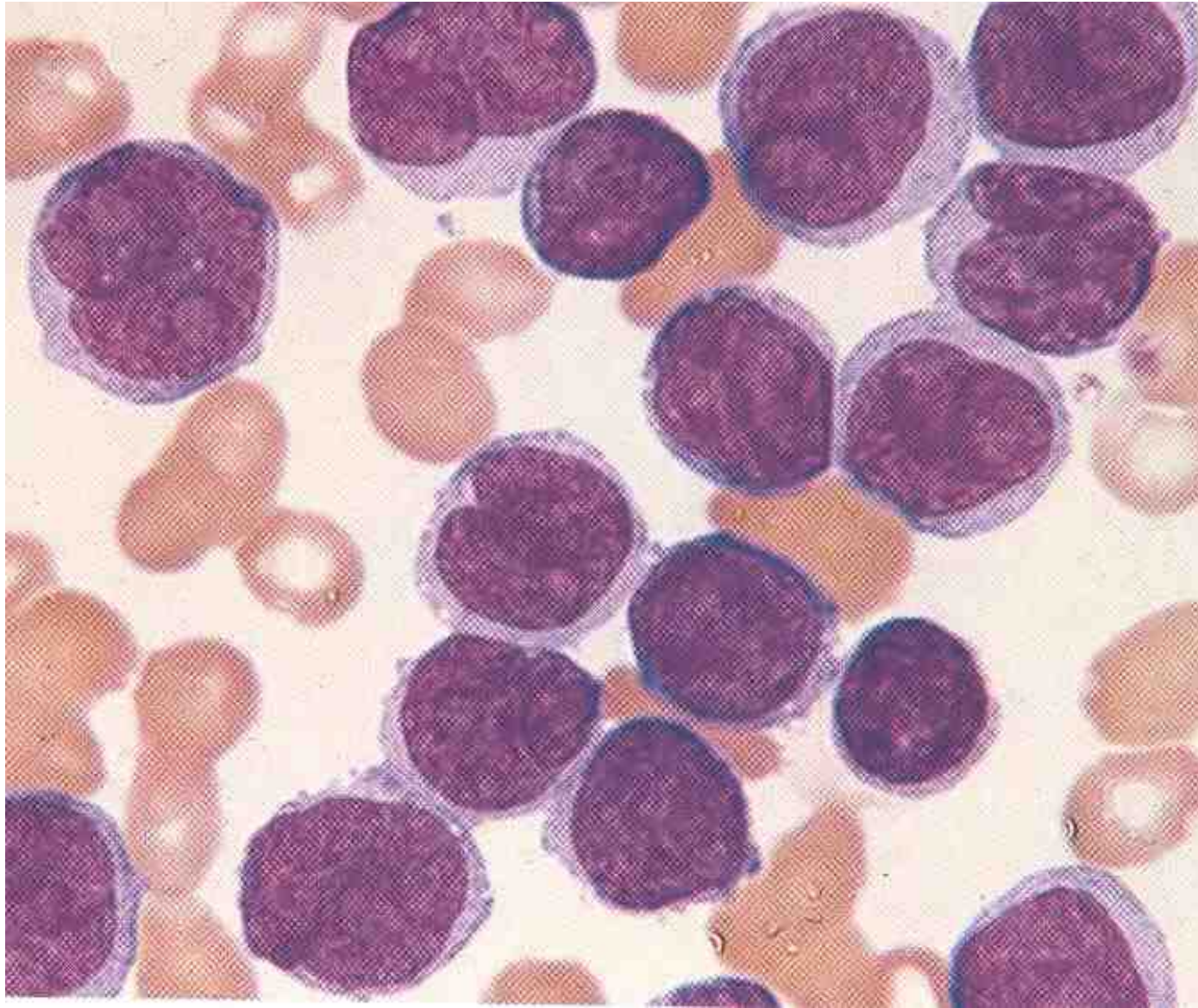


لوسمی T-PLL که در آن سلولهای بدخیم در هر فردی متحدالشکل بوده ولی از فردی به فرد دیگر می‌تواند متغیر باشد. سلولها نسبت به B-PLL دارای هسته‌ای نامنظم و دنداندار بوده و هستک آنها از وضوح بیشتری برخوردار است، هسته سلولها در کل پلئومورفیسم بالایی را نشان می‌دهند. وجود Belb یا زواید حباب مانند سیتوپلاسمی نیز از یافته‌های شایع بیماری محسوب می‌شوند.

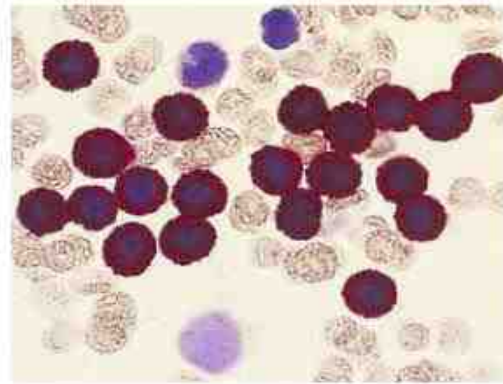


دو فرم غیر تبیین از T-PLL که در تصویر سمت راست هسته‌ها گرد با دیواره منظم بوده ولی هستک‌های کاملاً مشخصی دارند. تصویر وسط که سلولهایی بزرگ با سیتوپلاسم بازوفیلیک شدید، هسته‌های نامنظم و دنداندار و هستک مشخص را نشان می‌دهند. تصویر چپ) این سلولها برای تأیید با ANAE رنگ شدند که واکنش نقطه ماندی (Dot Like) را نشان می‌دهد.

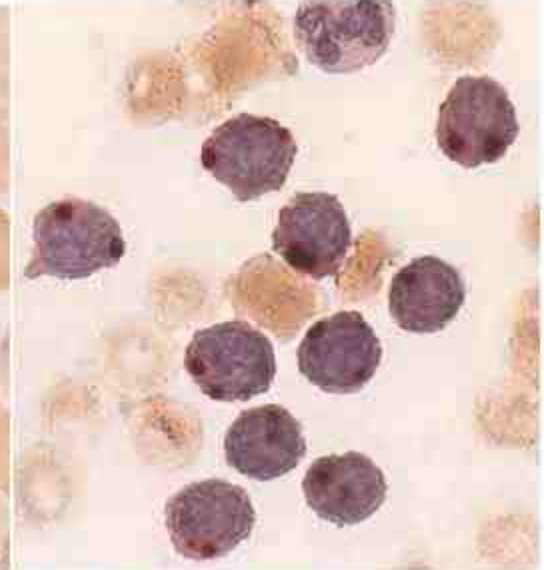
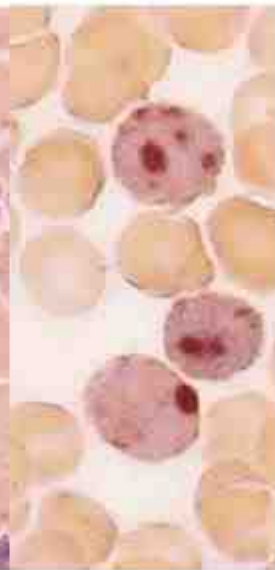
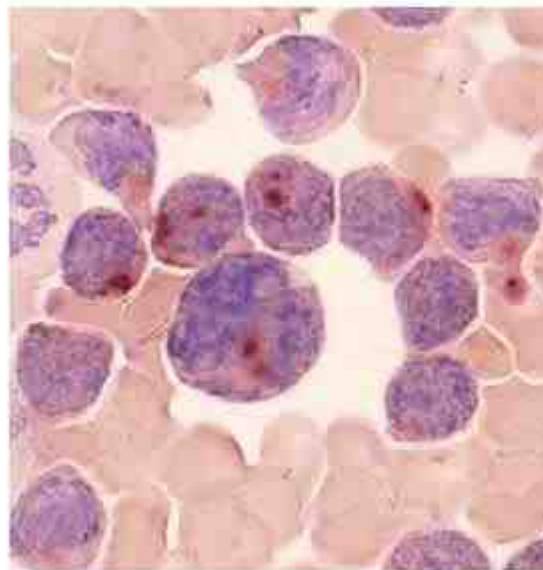
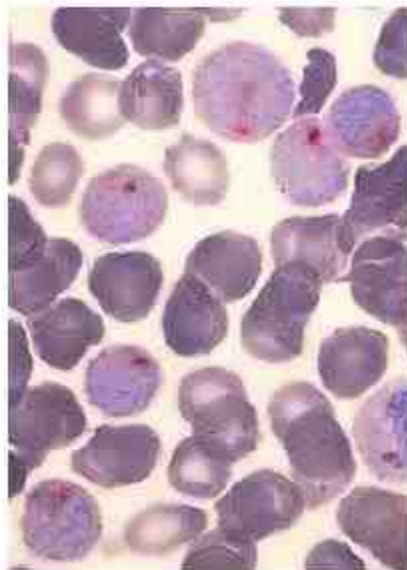
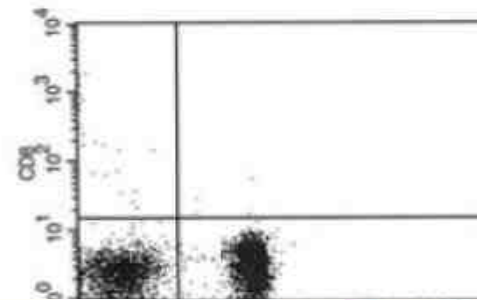
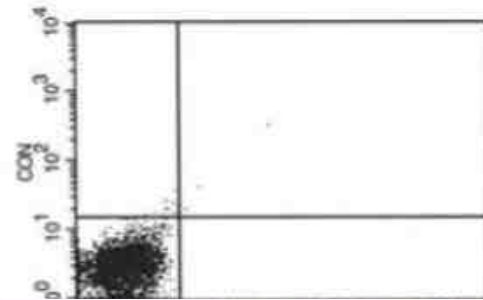
Blood Film:Prolymphocytic Leukemia



ایمونوفنوتایپ افتراقی T-PLL از دیگر نئوپلاسم‌های رده T. واکنش ایمنو هیستوشیمی +CD3 قادر است T-PLL را از B-PLL افتراق بدهد.



Marker	LGLL-T cell	LGLL-NK	T-PLL	ATLL	Sézary syndrome
ERFC/CD2	++	++	++	++	++
CD3	++	-	+	++	++
CD5	-/+	-/+	++	++	++
CD7	-/+	-/+	++	-/+	-/+
CD4	-	-	++	++	++
CD8	++	-/+	-/+	-	-
CD2	-	-	-/+	++	-/+

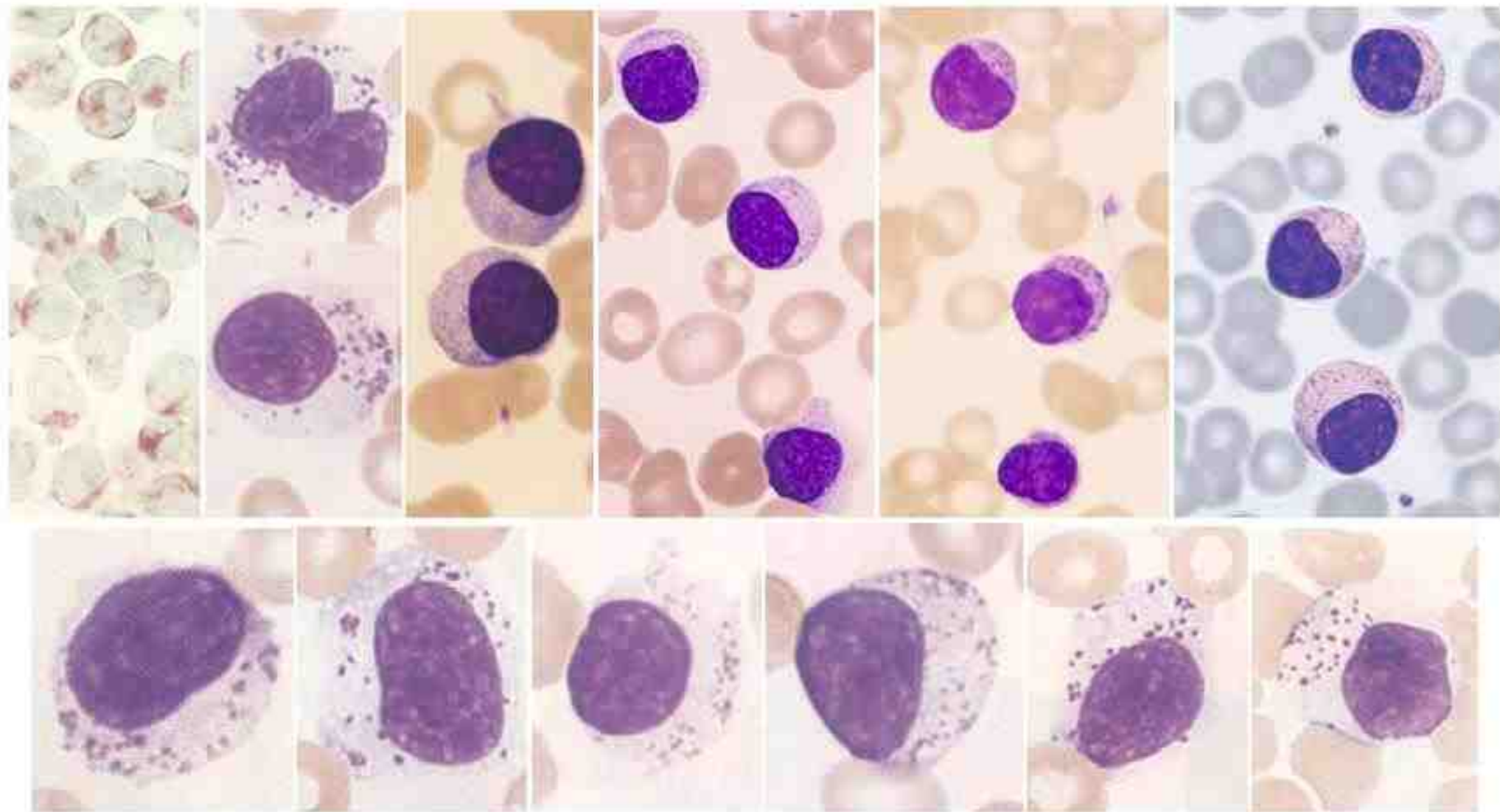


از راست به چپ: تصاویر ۱-۳) انواع واکنش‌های Dot like در استراز غیر اختصاصی آلفا نفتیل استات استراز (ANAE). تصویر سمت چپ (۴): واکنش مثبت اسید فسفاتاز را نشان می‌دهد.

LGL-T Cell(T-CLL)

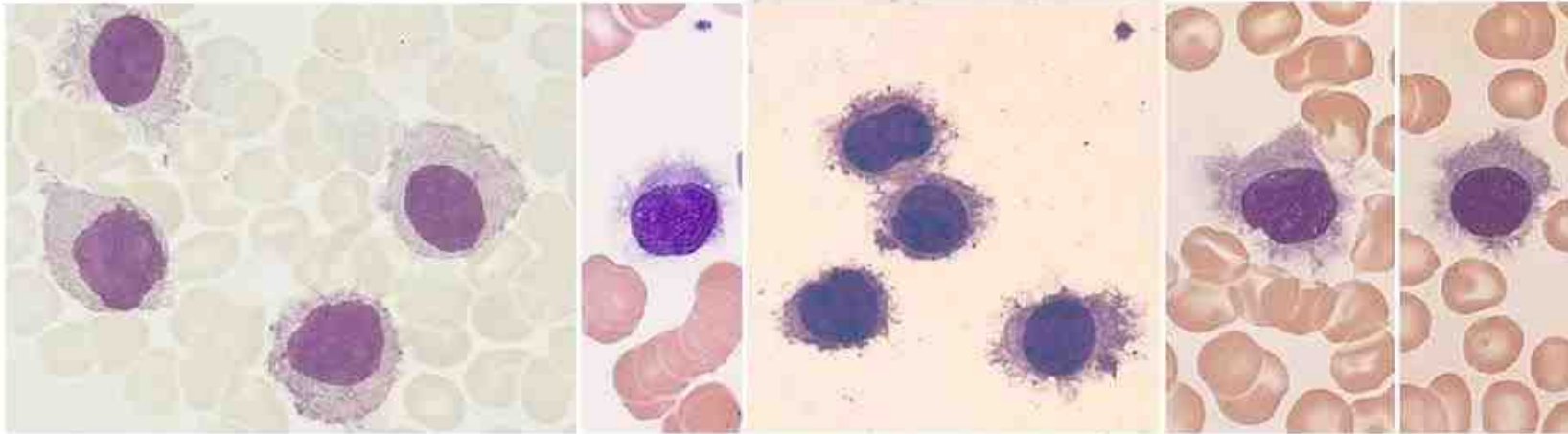
۱۲ مارکر ایمونوفنوتایپ لوسمی های مزمن رده T

Marker	LGLL-T cell	LGLL-NK	T-PLL	ATLL	Sézary syndrome	
ERFC/CD2	++	++	++	++	++	
CD3	++	-	+	++	++	
CD5	-/+	-/+	++	++	++	
CD7	-/+	-/+	++	-/+	-/+	- 0-9%
CD4	-	-	++	++	++	-/+ 10-40%
CD8	++	-/+	-/+	-	-	+ 40-80%
CD2	-	-	-/+	++	-/+	++ 80-100%

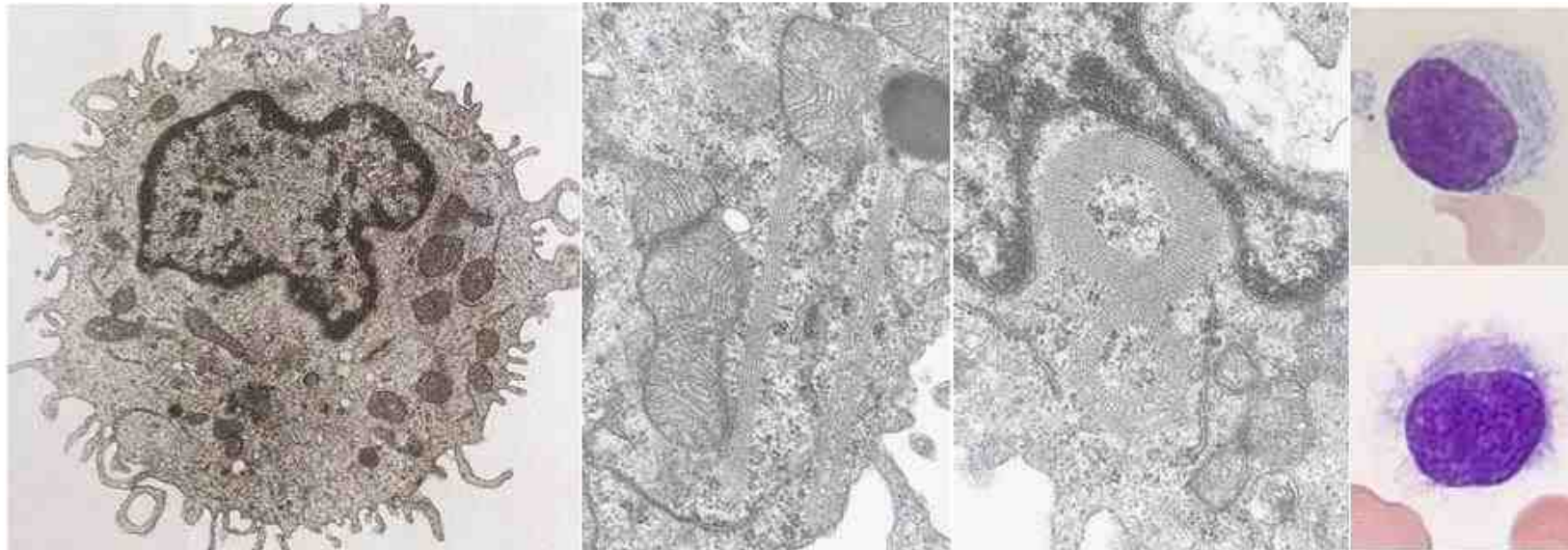


لام خون محیطی در بیمار مبتلا به T-LGLL. سلولهای لوسمیک سیتوپلاسمی فراوان با بازوفیلی خفیف و گرانولهای آرزوفیلیک ریز تا درشت دارند. اندازه سلولها متغیر بوده و از کوچک تا بزرگ ولی عمدتاً بزرگ در گسترش خون محیطی دیده می شوند. این سلولها اغلب از نوع CTL:CD8+ بوده و مارکرهای CD3, CD16 و CD57 را هم بیان می کنند. سلولها نسبت به اسید فسفاتاز واکنش مثبت کانونی نشان می دهند.

HCL

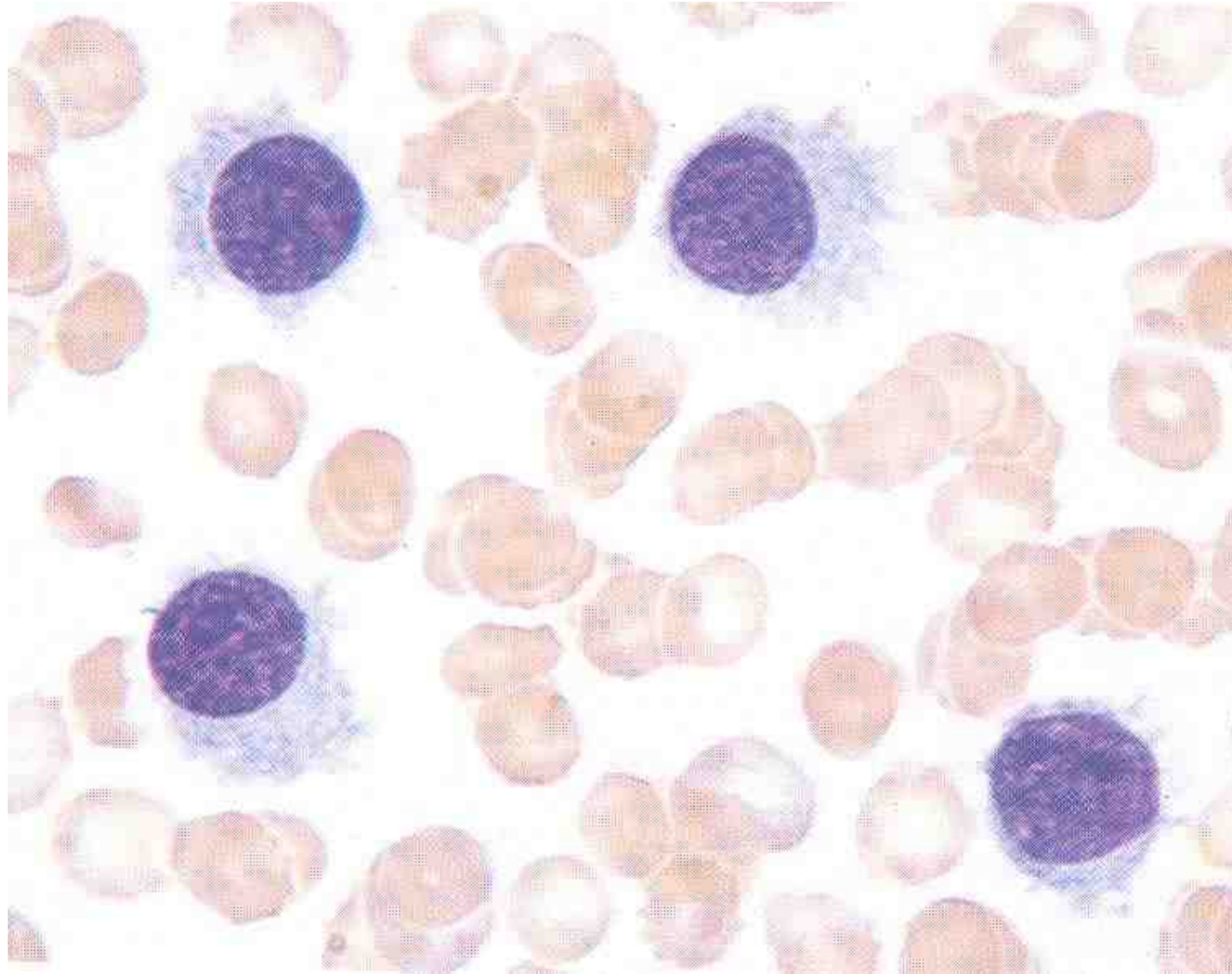


انواع مختلف سلولهای مودار (هیری سل) با سیتوپلاسم نسبتاً زیاد و بازوفیلیک که زواید سیتوپلاسمی آن برخلاف SLVL در تمامی پیرامون سلول پخش شده است. گاهی حاشیه سلول به صورت مودار نبوده و منظره ریش ریش و پاره شده به خود می گیرد (تصویر ۱ و ۲) و گاهی سلولهای مودار بسیار بزرگ بوده و سیتوپلاسم فراوانی دارند (تصویر ۴). تصویر ۳ از نمونه بافی کوت تهیه شده است. در بسیاری از موارد، هستک را می توان در بزرگنمایی درشت مشاهده نمود.

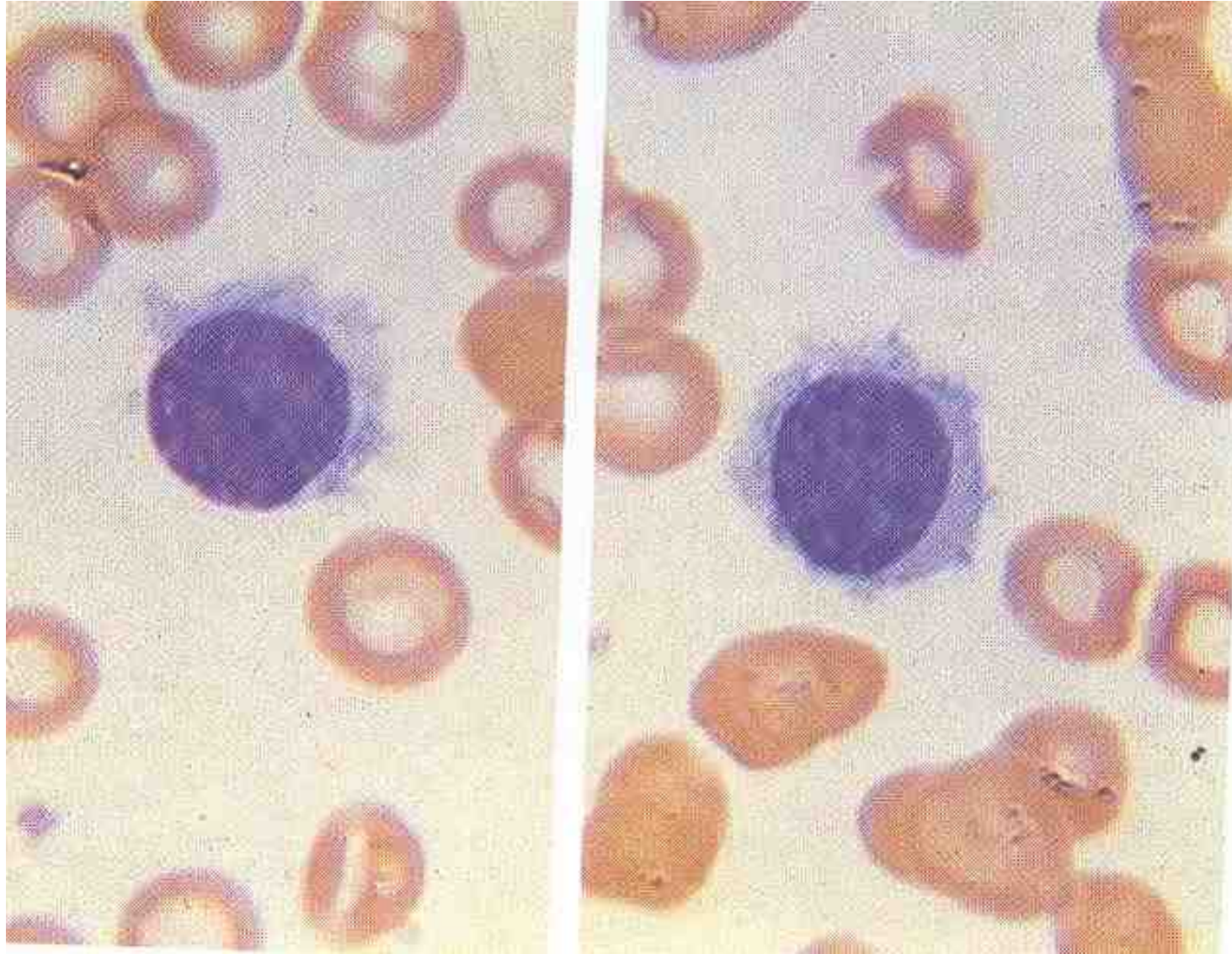


تصویر ۱) ساختارهای خطی، لامینار، کم رنگ و کریستال مانند RLC در سیتوپلاسم برخی از سلولهای مودار که در ایجاد زواید سیتوپلاسمی دخالت دارند. تصویر ۲ مقطع عرضی و تصویر ۳ مقطع طولی RLCها را نشان می دهد. تصویر ۴ نیز تصویر TEM از یک هیری سل تیپیک، با سیتوپلاسم زیاد و N/C پایین را نشان می دهد.

Hairy Cell Leukemia

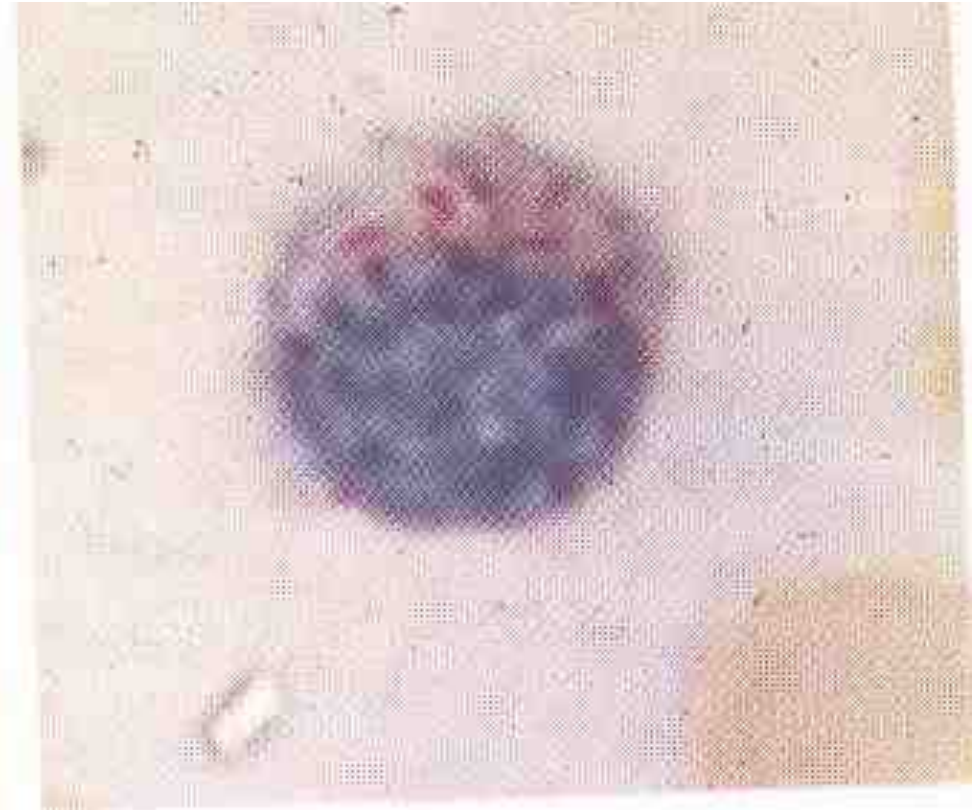


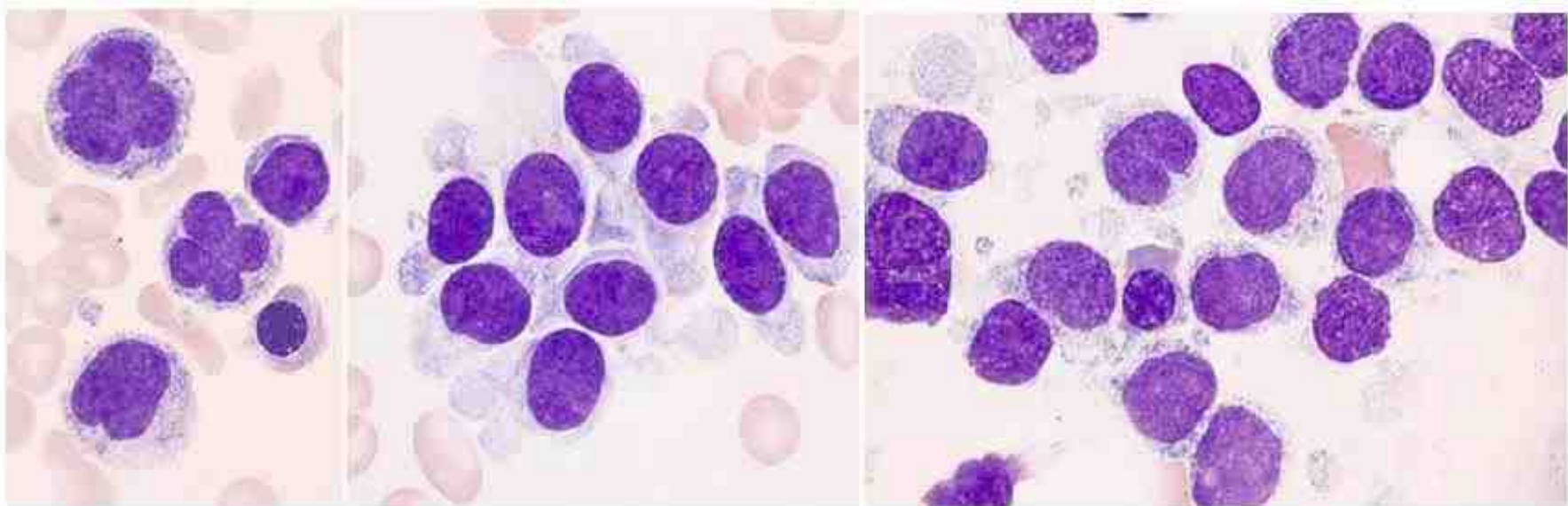
Hairy Cell Leukemia



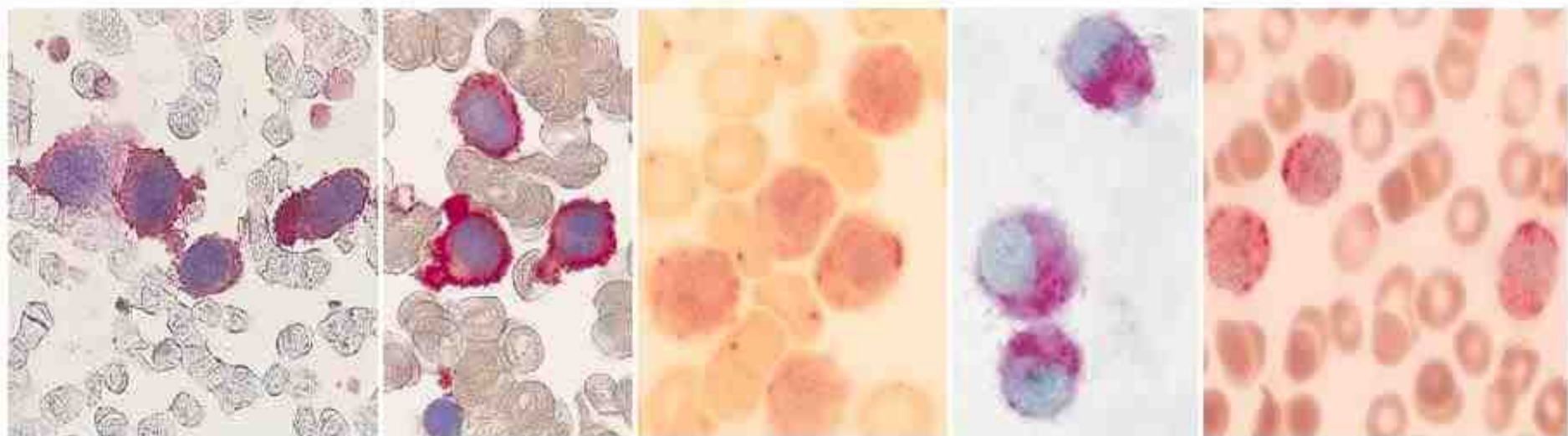
Hairy Cell Leukemia

Tartrate-resistant acid phosphatase reaction

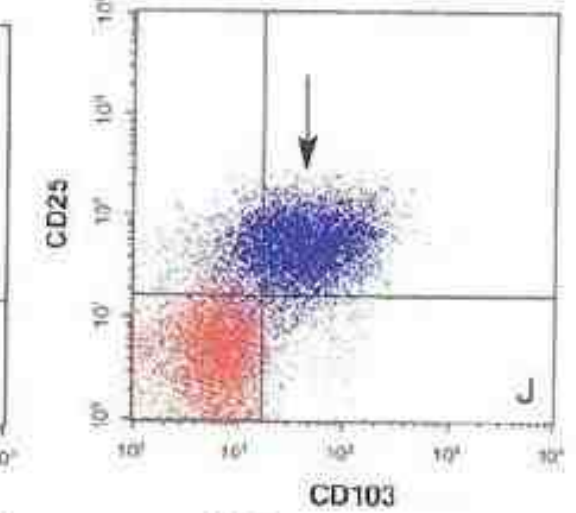
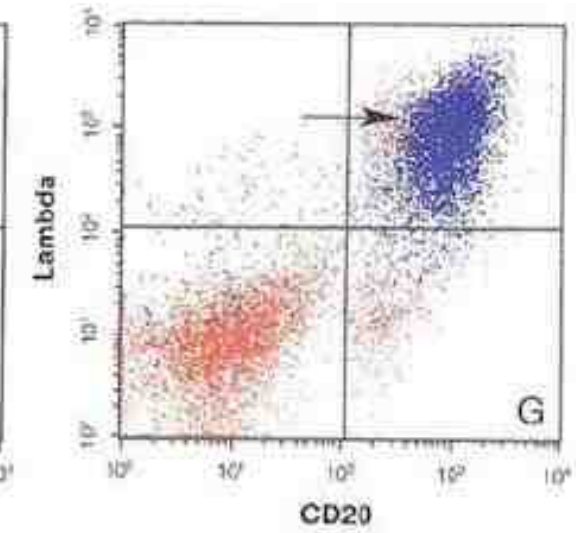
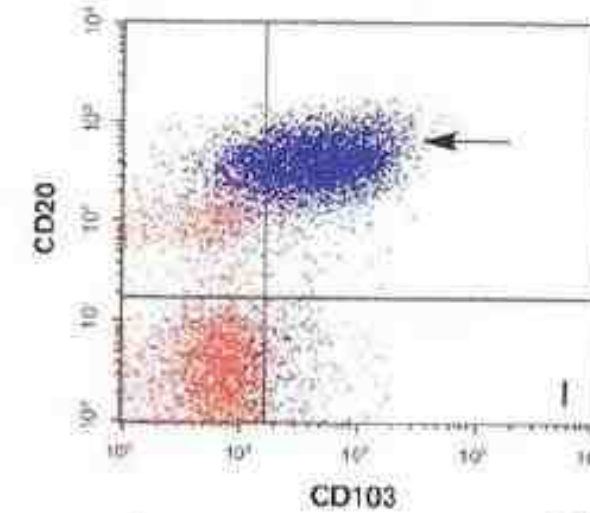
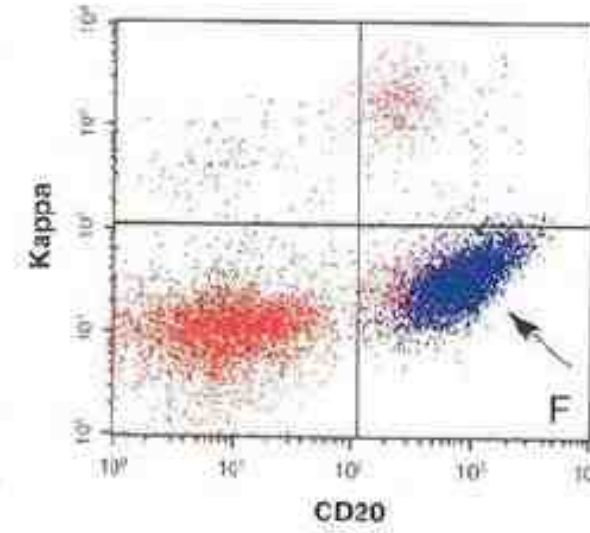
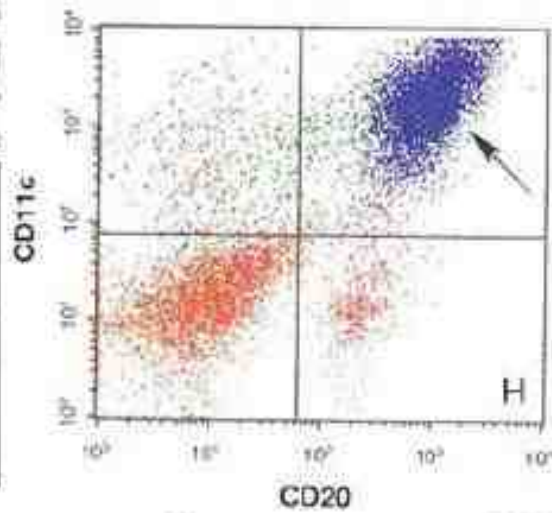
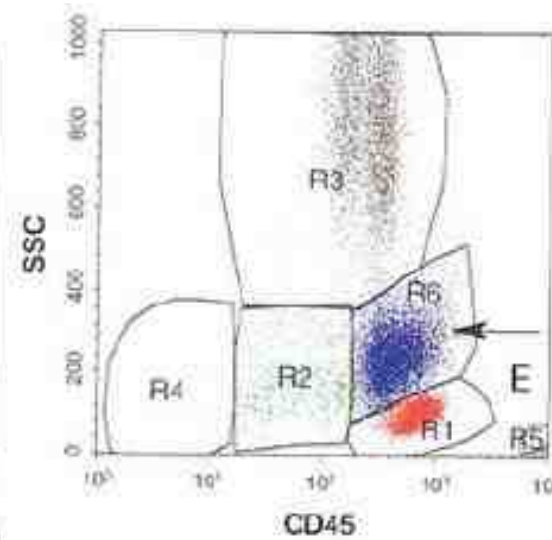
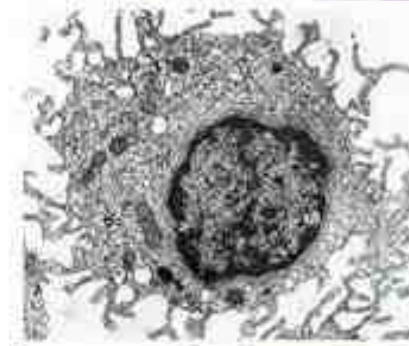




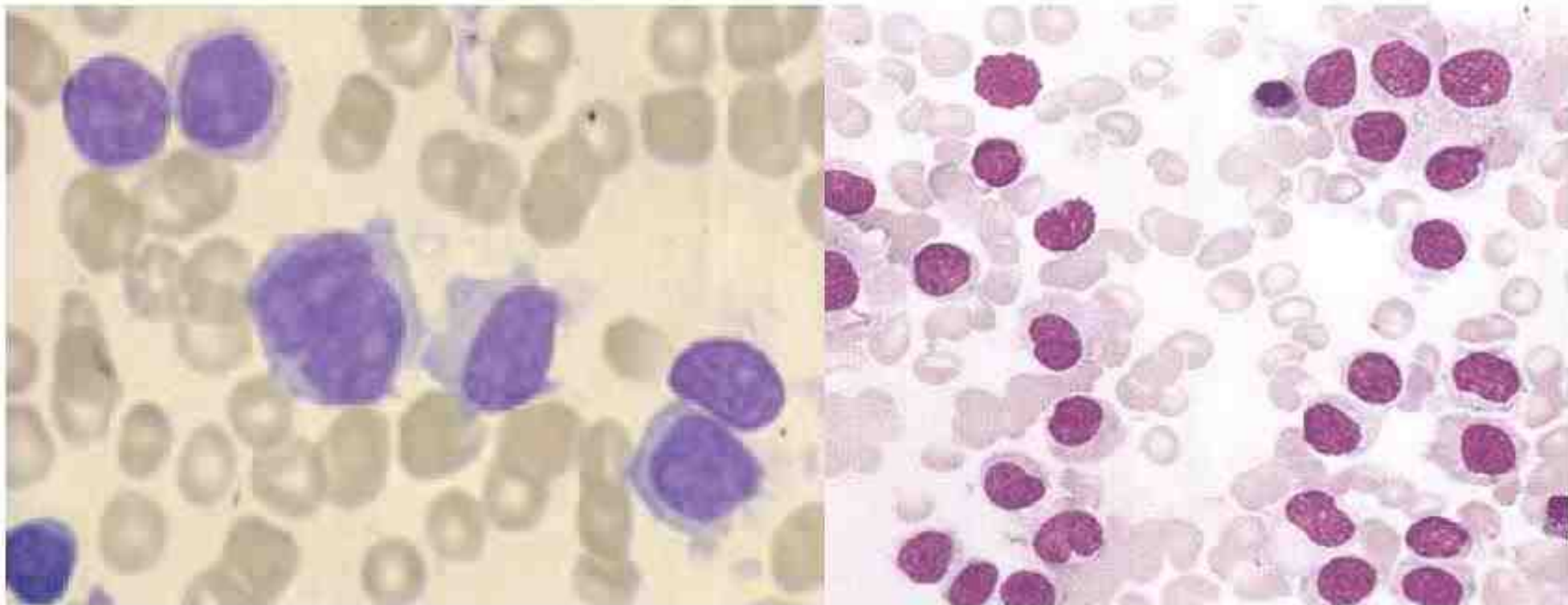
تصویر ۱) یک الگوی غیرطبیعی از سلولهای مودار که در آن هسته به صورت دنداندار یا شکافدار بوده و سیتوپلاسم منظره لانه زنبوری به خود گرفته است. تصویر ۲) یک مورد غیرتیبیک با دیواره صاف و سیتوپلاسم فراوان که بجای زائده‌دار شدن، دچار عریض شدگی و لبه‌دار شدن سیتوپلاسم شده است. تصویر ۳) نوع نادری از HCL با سلولهای Flower shape.



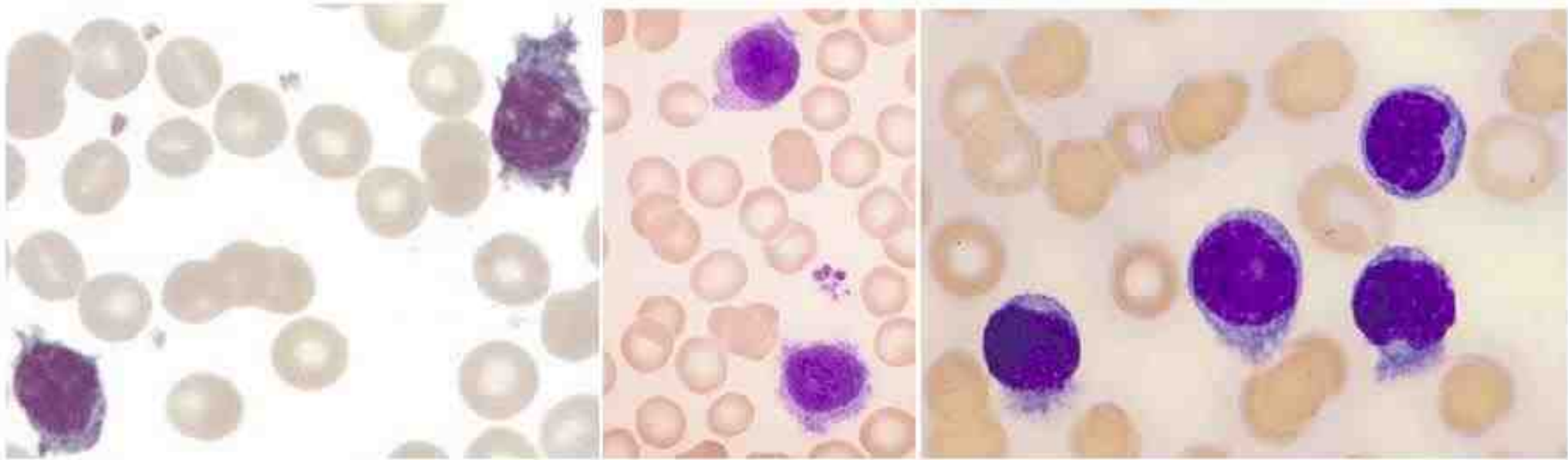
تصویر ۲۰۱) واکنش اسید فسفاتاز مقاوم به تارتارات (TRAP) که به رنگ قرمز سیتوپلاسمی دیده می‌شود. واکنش TRAP را می‌توان روی بافی کوت، BM یا خون محیطی انجام داد. تصویر ۳) رنگ-آمیزی استراز در PH-7.4 که واکنش مثبتی را در یک قطب سلولها نشان می‌دهد. تصویر ۴) واکنش ایمونوسیتوشیمی برای CD11c و تصویر ۵) واکنش ایمونوسیتوشیمی برای CD103 توسط تکنیک APAAP که همگی دلالت بر سلول مودار دارند.



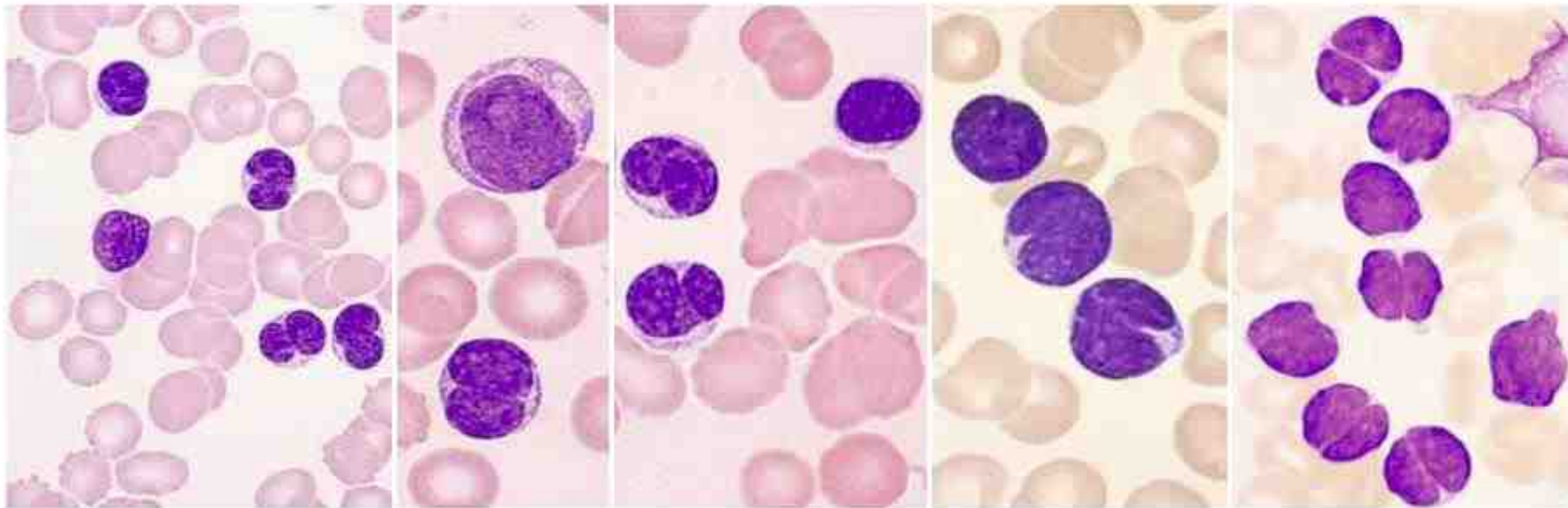
ایمونوفنوتایپ سلولهای مودار HCL: سلولهای مودار (R6) پراکنش جانبی بیشتری نسبت به دیگر لنفوسیتها (R1) داشته و بالاتر از جمعیت R1 و در ناحیه موتوسیتها قرار می گیرند. سلولهای مودار (سیتوگرام آبی رنگ) بیان مشخصی از CD20, CD11c, CD25, CD103 دارند. حال آنکه لنفوسیت های طبیعی (سیتوگرام قرمز رنگ) برای CD103, CD25, CD11c, و حتی CD20 منفی می- باشند. سلولهای مودار مونوکلونال بوده و از این رو برای یکی از دوزنجیره کاپا یا لامبدا مثبت می شوند که در این بیمار نسبت به لامبدا مثبت و برای کاپا منفی است.



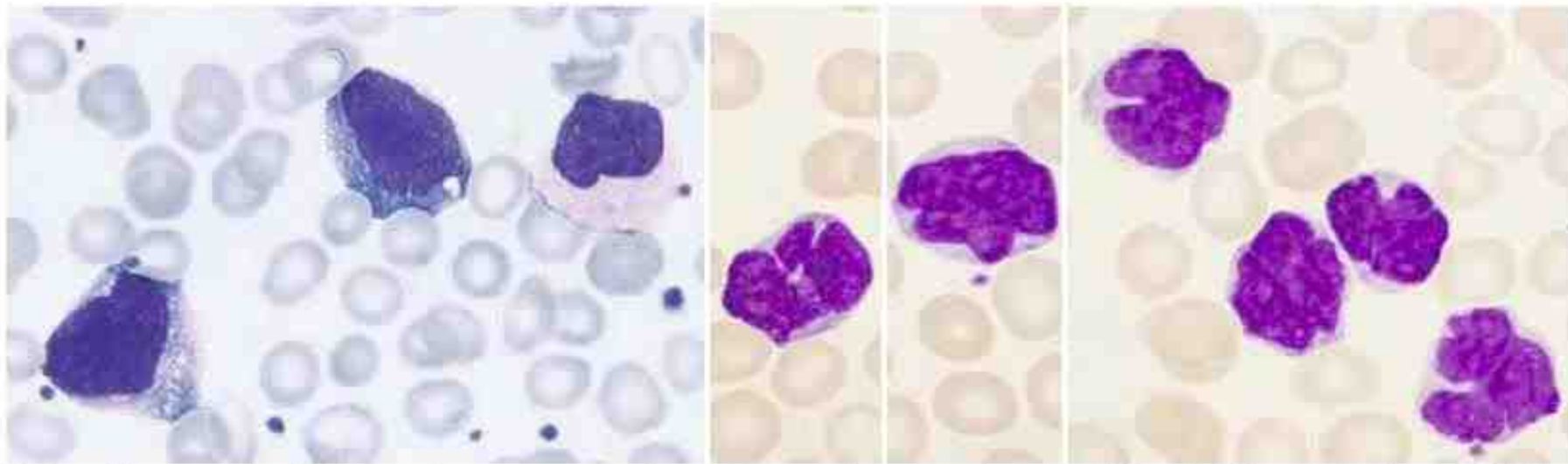
هسته های دانه با دمنر شکل با WBC مالا در HCL-V



گسترده خون محیطی از بیمار مبتلا به SLVL که سلولهای زائده دار یا دیواره سیتوپلاسمی نامنظم را نشان می دهد. ویلوسها ممکن است کوتاه یا بلند باشند. در اغلب موارد ویلوسها فقط در یک یا دو قطب سلول متمرکز می شوند. سلولها بزرگتر از سلولهای CLL بوده و هسته ای گرد یا بیضی دارند که گاهی خارج از مرکز می باشند. کروماتین هسته نیز متراکم و فشرده بوده و یک هستک مشخص نیز در هسته سلول به چشم می خورد.

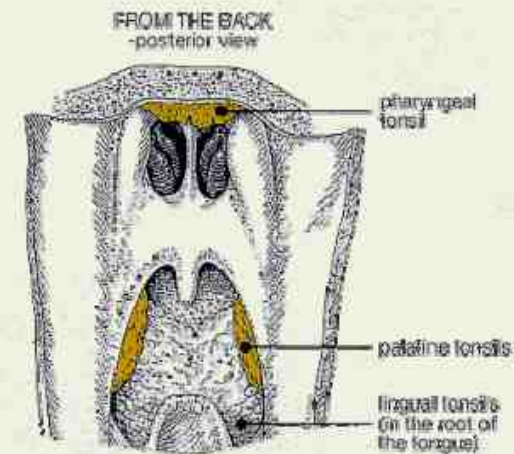
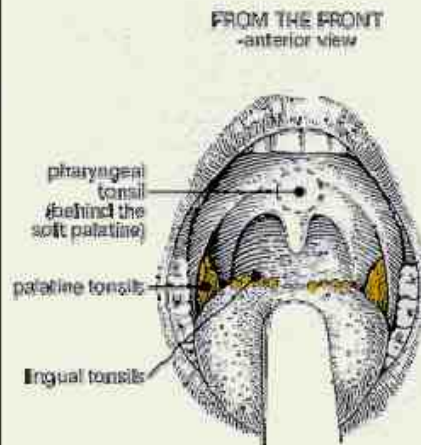
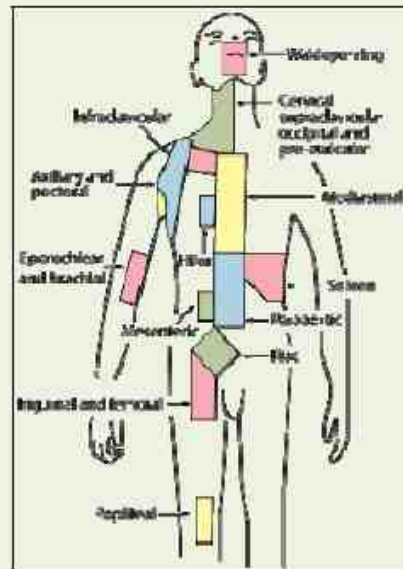


تنوع وسیعی از سلولهای کوچک، متوسط و بزرگ سلولهای لنفوم که اغلب به صورت شکافدار دیده میشوند. سلولهای کوچک در لنفوم فولیکولار حتی از سلولهای CLL نیز کوچکتر هستند. در سلولهای شکافدار نیز عمق شکافها بسیار زیاد بوده و گاهی تا سهچهارم عمق هسته نیز نفوذ میکند. در تصویر ۴ یک ستروپلاست نیز دیده میشود که ندرتاً از GC غدد لنفاوی خارج و وارد خون میشوند.

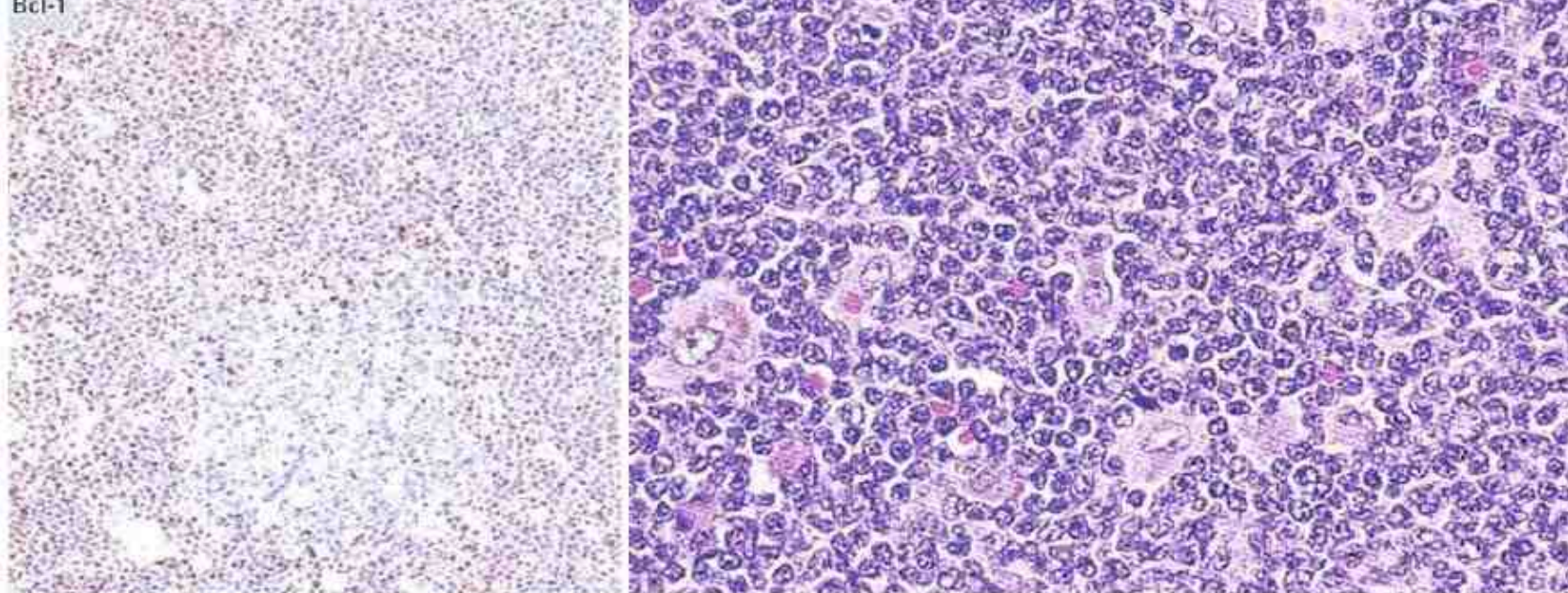


سلولهای لنفوم MCL که هسته‌هایی نامنظم، سنگلاخ مانند، شکاف دار و چندلوبه بوده و تدریجاً به صورت نارس و پلاستوئید نیز دیده می‌شوند (شکل ۴). در این نوع بیماران، سلولهای لنفوئیدی پلئومورفیسم شدیدی را نشان می‌دهند.

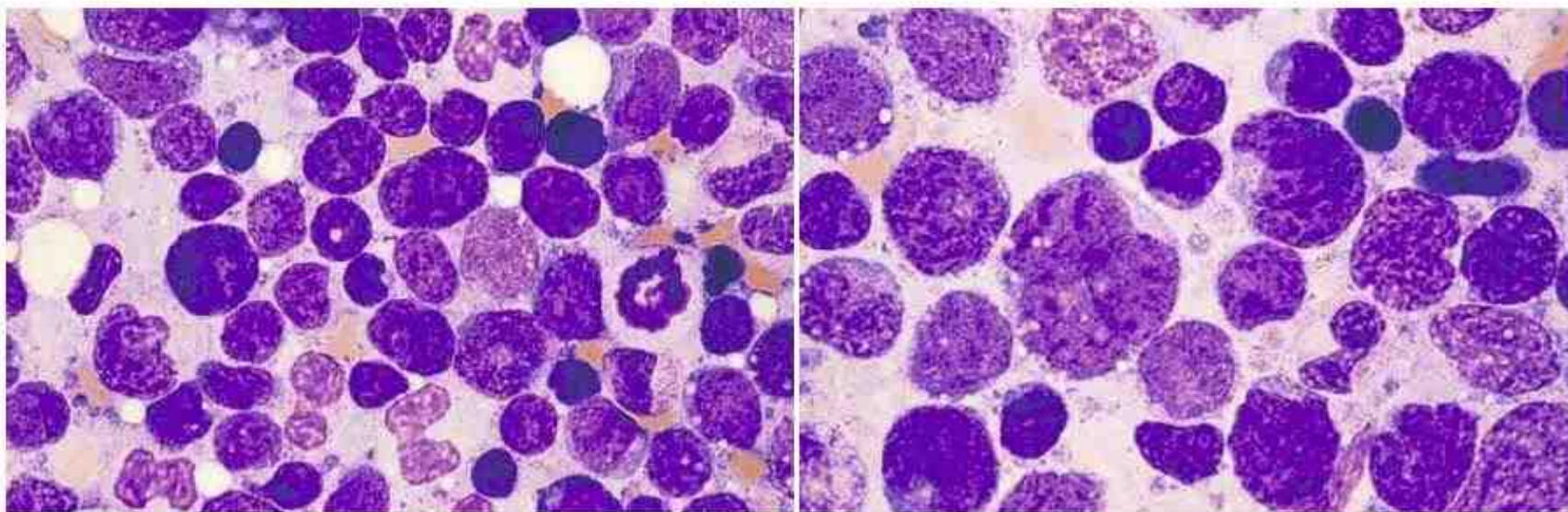
به مجموعه غدد بزاقی موجود در ناحیه حلق (مثل غدد آدنوئید، زیربانی، بناگوشی و غیره) که در پشت حفره دهانی قرار دارند. حلقه والدیر یا حلقه لنفوئیدی حلقی (Waldeyer's tonsillar ring Or pharyngeal lymphoid ring) گفته می‌شود. این اسم اولین بار توسط پزشک آلمانی بنام Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer-Hartz نامگذاری شده است.



رینگ یا حلقه والدیر حلقی در حفره دهانی



بیوپسی از غدد لنفاوی بیمار مبتلا به MCL که سلولهای متوسطی با هسته نامنظم و دنداندار را به همراه چندین هیستوسیت بزرگ نشان می‌دهد. در شکل سمت چپ بیان هسته‌ای CDK-1/BCL1 نشان داده شده است



بیوپسی BM که پلئومورفیسم شدید سلولهای لنفومی را نشان می‌دهد. برخی از سلولها بزرگ بوده و سیتوپلاسمی کم و هسته‌ای لبه دار، چندلوبه و شکافدار را نشان می‌دهند که اغلب الگوی کروماتینی باز ولی سنگلاخ ماندی را نشان می‌دهند (هسته‌های بی‌شکل و کروماتین سنگلاخ بسیار کمک کننده هستند).

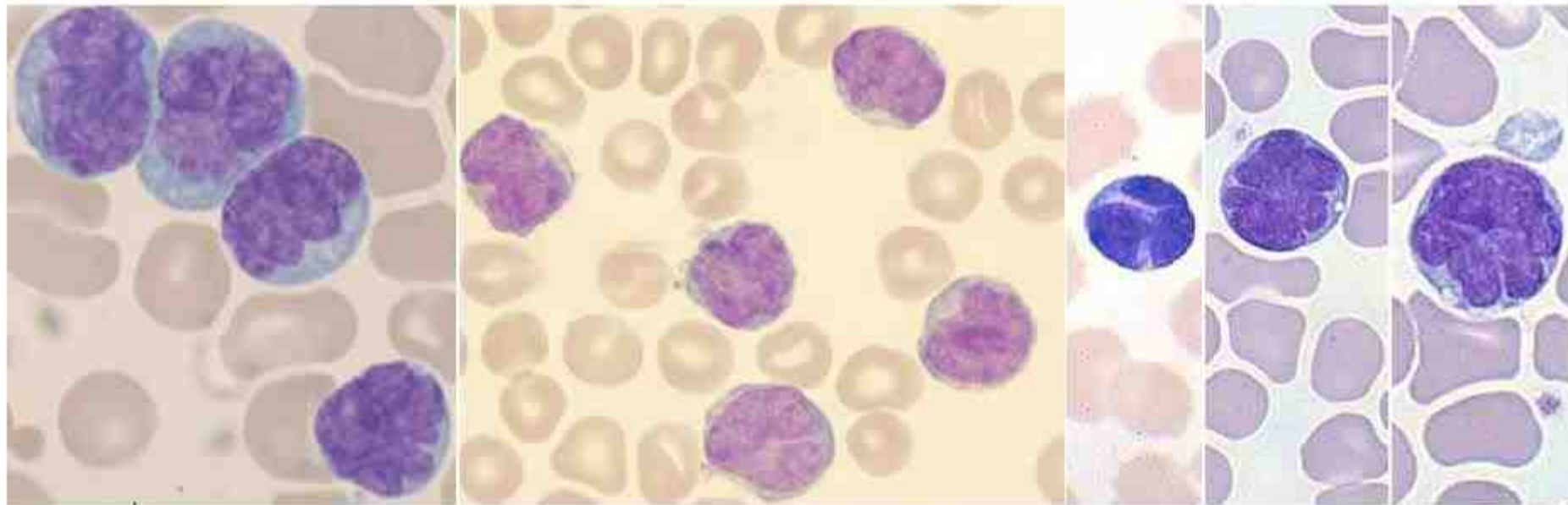
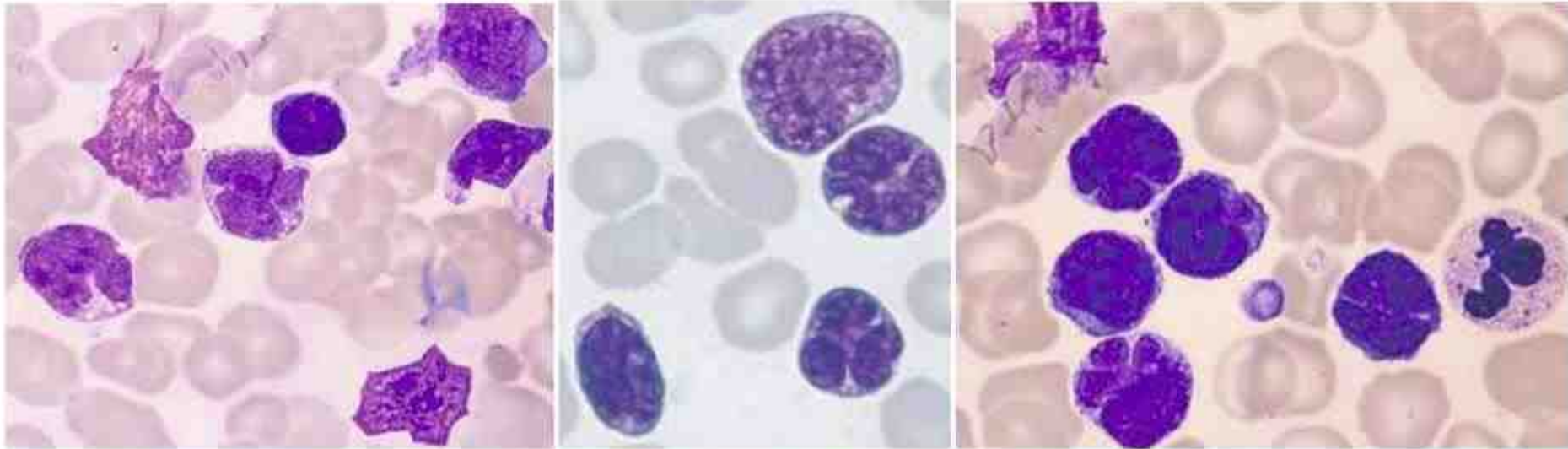
Stage	Signs and symptoms	Laboratory tests	Median survival
Pre ATL	none	slight lymphocytosis	
Smoldering ATL	Skin lesions	marrow involvement	
Chronic ATL		lymphocytosis	
Lymphoma ATL	lymphadenopathy		10 months
Acute ATL	all of the above and hepatosplenomegaly, interstitial pneumonitis, opportunistic infections	lymphocytosis, neutrophilia, eosinophilia, ↑ LDH, hypercalcemia, hyperbilirubinemia, lytic bone lesions	6 months

مراحل بیماری ATL



میکروآیسه‌های پاتریل: ارتشاح این درم پوست (ایدرموتروپیسیم) توسط سلولهای نئوپلاسم که گاهی به لایه درم نیز نفوذ می‌کنند. این حالت در سندرم سزارى/مایگزىس فونگوئید شایع تر بوده ولى ندرتاً در ATLL نیز دیده می‌شود.

تعداد سلولهای لنفوم در گردش خون بسیار متغیر بوده و مورفولوژی سلولها نیز مشخص و منحصر به فرد می باشد. سلولها از نظر اندازه و فرم شدیداً متغیر هستند. اکثر سلولها کروماتین هسته ای، هم‌ژن و نسبتاً متراکم، داشته و هستک آنها نیز که حک و غیر متداول است. تعداد کم، از سلولها بلاستیک بوده و



لام خون محیطی در لوئیمی / لنفوم T سل بالغین. سلولها پلئومورفیک بوده و هسته ای پلی لوبوله دارند که برخی از آنها مشابه برگهای گل شبدر بوده و به آنها Flower Cell نیز گفته می شود.

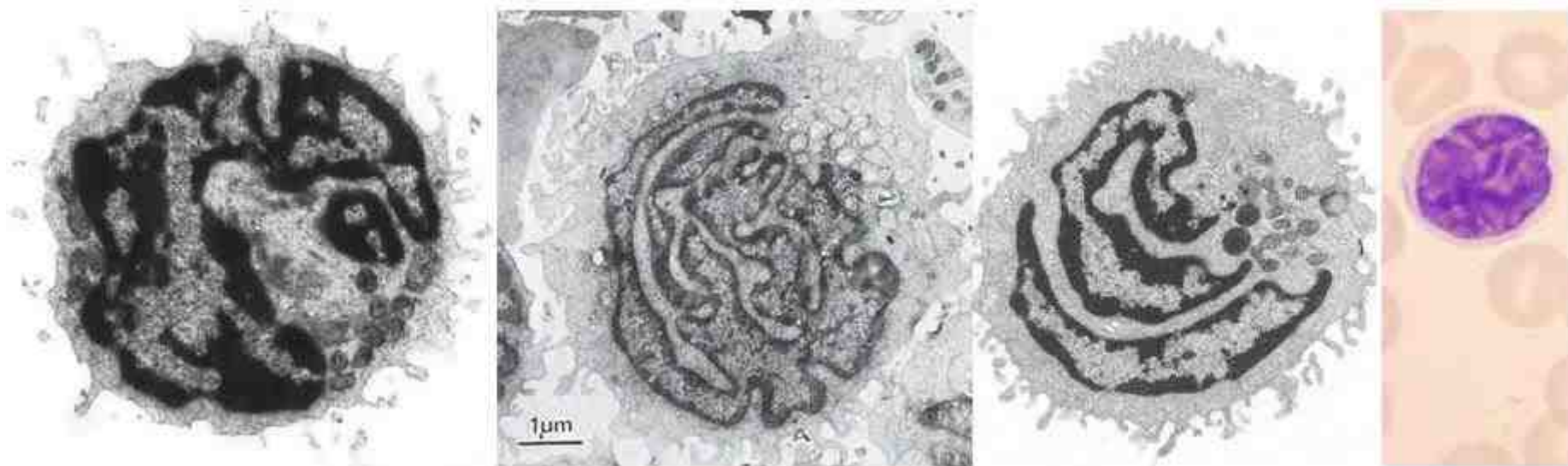
T (Skin)	
T0	Non Diagnostic (eg: Para psoriasis)
T1	Limited patch/plaque (< 10% of total skin surface)
T2	Generalized patch/plaque (\geq 10% of total skin surface)
T3	Tumors
T4	Generalized erythroderma
N (Nodes)	
N0	Lymph nodes clinically uninvolved
N1	Lymph nodes enlarged, histologically uninvolved (includes "reactive" and "dermatopathic" nodes)
N2	Lymph nodes clinically uninvolved, histologically involved
N3	Lymph nodes enlarged and histologically involved
M (Viscera)	
M0	No visceral involvement
M1	Visceral involvement
B (Blood)	
B0	No circulating atypical (Sézary) cells (< 5% of total lymphocytes)
B1	Circulating atypical (Sézary) cells (\geq 5 and <20% of total lymphocytes)
B2	Circulating atypical (Sézary) cells (\geq 20% of total lymphocytes)



تصویر ۲۹۱: سندرم مرد سرخ در بیماران مبتلا به MF/SZ تصویر ۳ فرم تهاجمی و زخمی شونده بیماری را نشان می دهد.

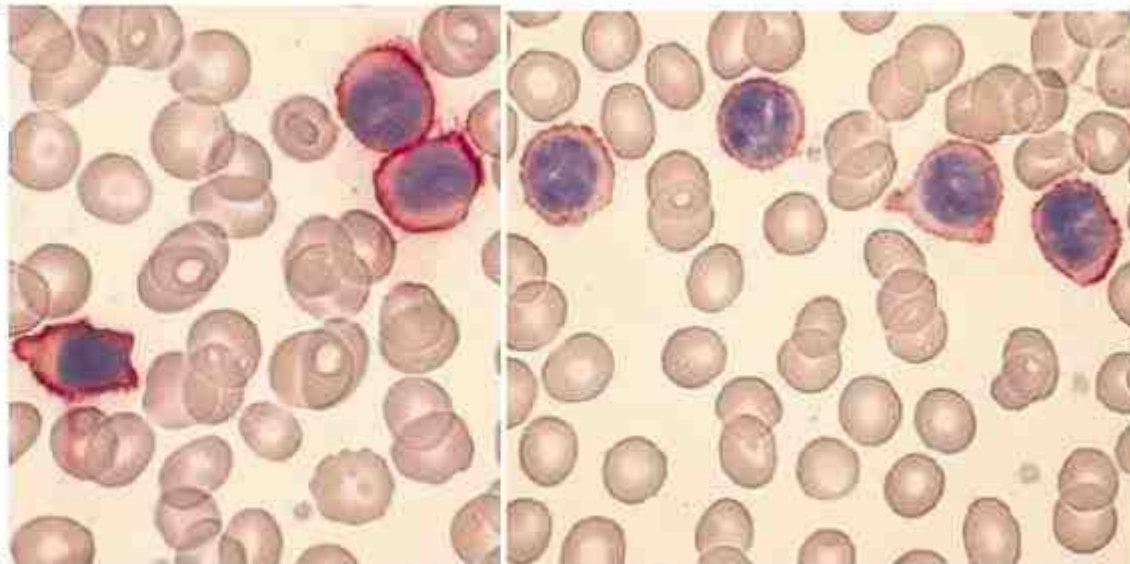


ضایعات پوستی در سندرم سزارى / مایکوزیس فونگوئید که گاهی به صورت میکروآبسه های پاتریز (تصویر ۲) و گاهی به صورت زخمی شونده (تصویر ۳) در می آیند.

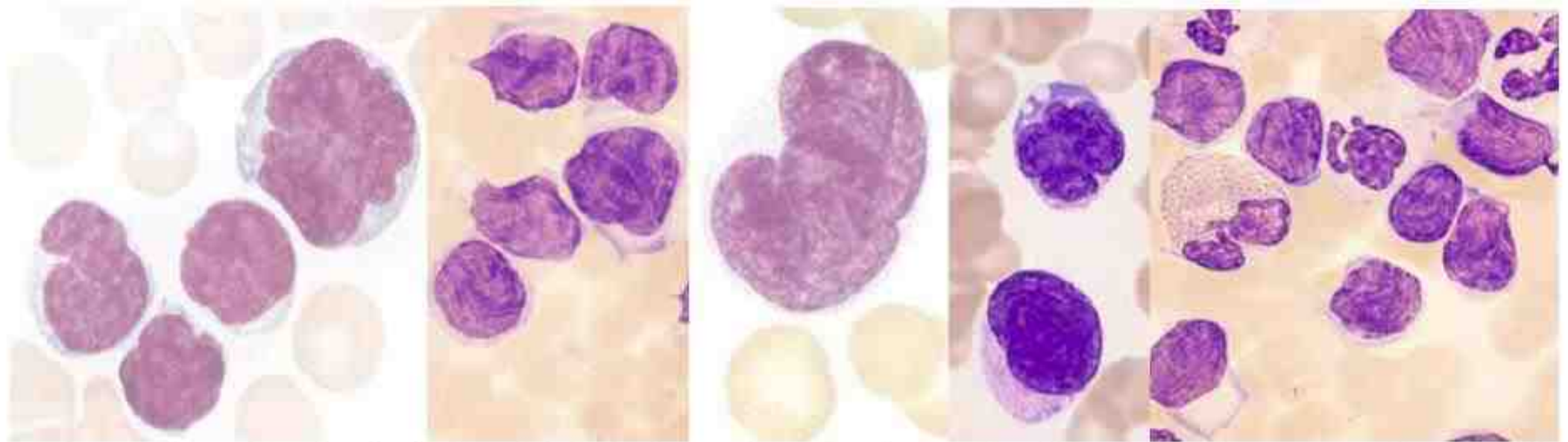


سلولهای سزاری هم در میکروسکوپ نوری و هم الکترونی (TEM) دارای هسته‌ای شیاردار با فولدینگ مغز مانند هستند و برخلاف ATLL به فرم گل شبدر دیده نمی‌شوند.

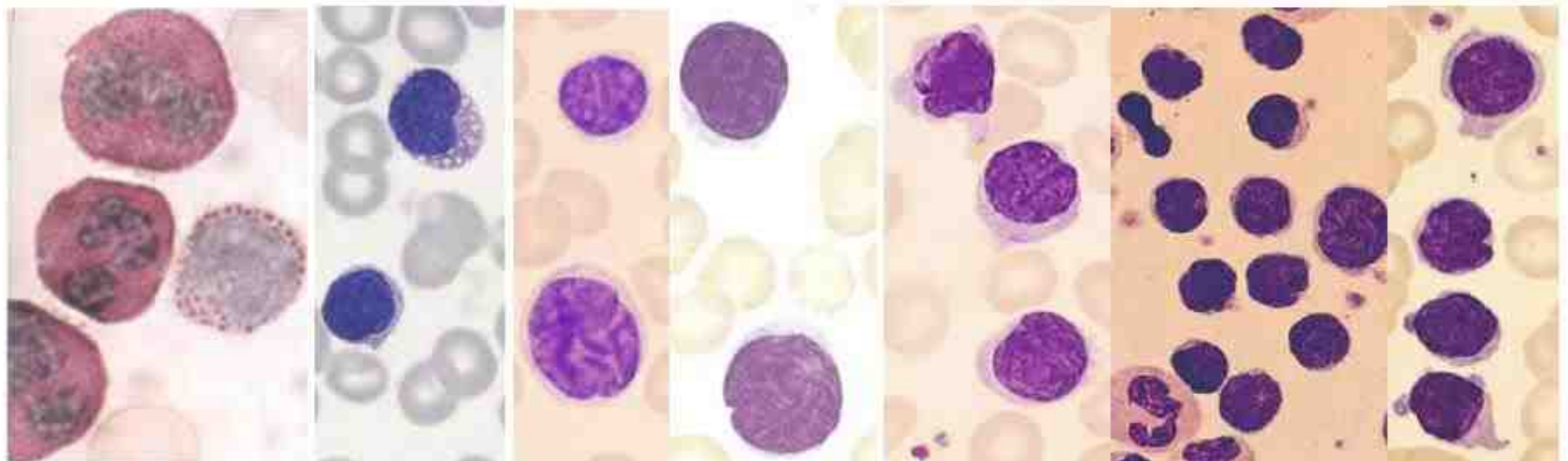
Marker	ATLL	Sézary syndrome
ERFC/CD2	++	++
CD3	++	++
CD5	++	++
CD7	-/+	-/+
CD4	++	++
CD8	-	-
CD2	++	-/+



سلولهای سزاری به دلیل ماهیت $CD4^+$ Th خود، واکنش‌های مثبتی را نسبت به $CD4$ (تصویر ۱) و $CD3$ (تصویر ۲) نشان می‌دهند.



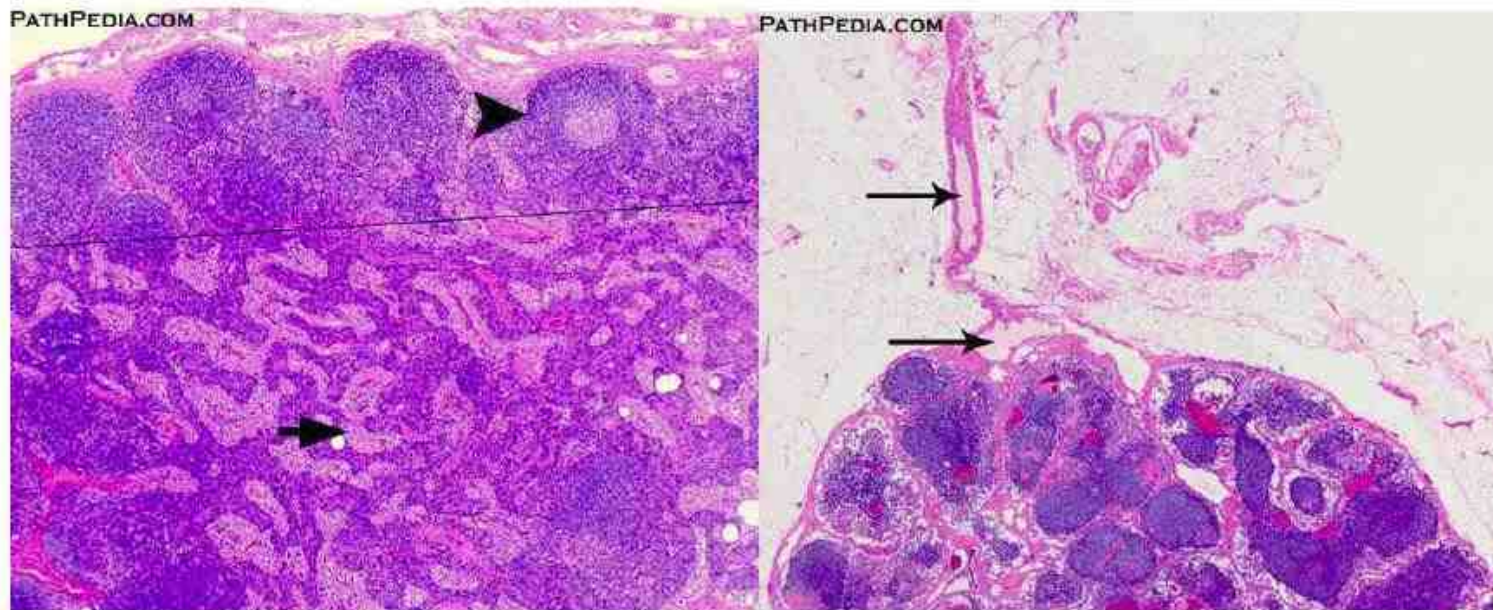
سلولهای سزاری بزرگ شبیه به مونوسیت یا نوتروفیل. اکثر سلولها سیتوپلاسمی متوسط، هسته‌ای شیاردار و سربرق‌فرم (مغز مانند) داشته و گاهی کروماتین حالت متراکم و توده‌ای به خود می‌گیرد.



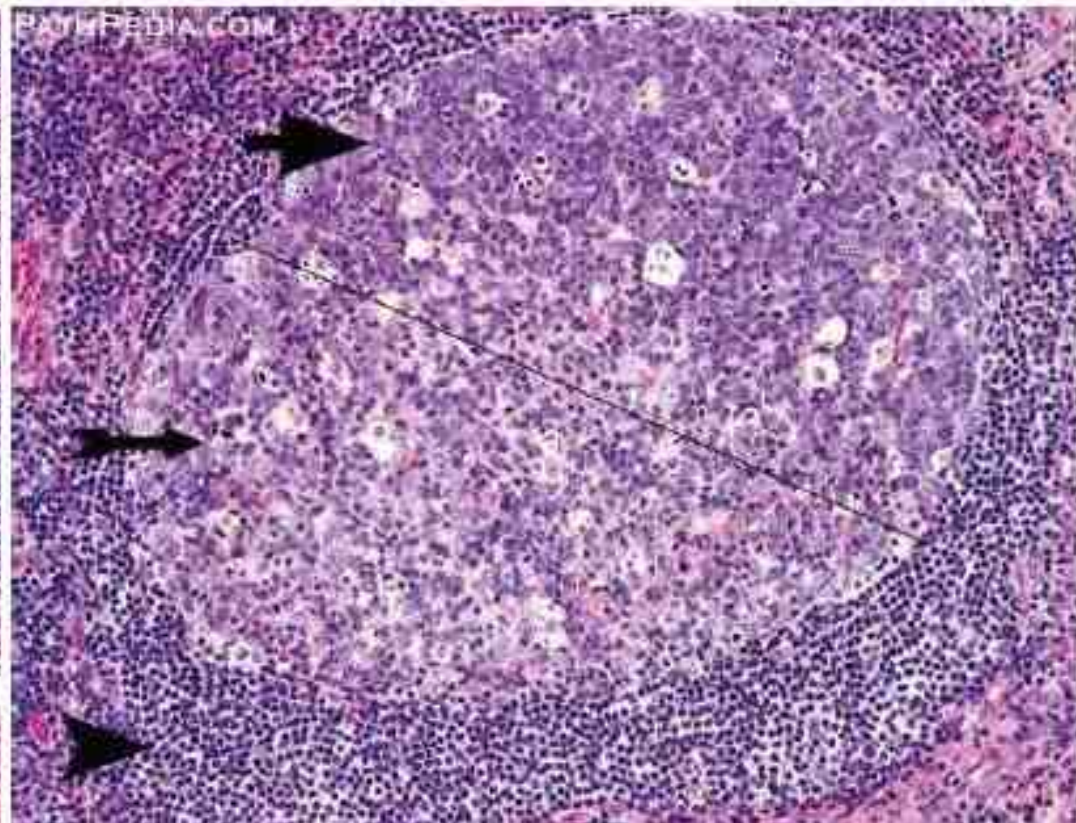
سلولهای سزاری کوچک (سلولهای لوتزرنر) که سیتوپلاسمی کم، هسته‌ای شیاردار و مغز مانند داشته و گاهی واکونولهای کوچکی در اطراف هسته دیده می‌شوند که در رنگ آمیزی PAS مثبت می‌شوند (تصاویر ۶ و ۷ که در آن نوتروفیل‌ها نیز شدیداً PAS مثبت می‌شوند). در کل، نسبت N/C در سلولهای کوچک بیشتر از سلولهای بزرگ می‌باشد.



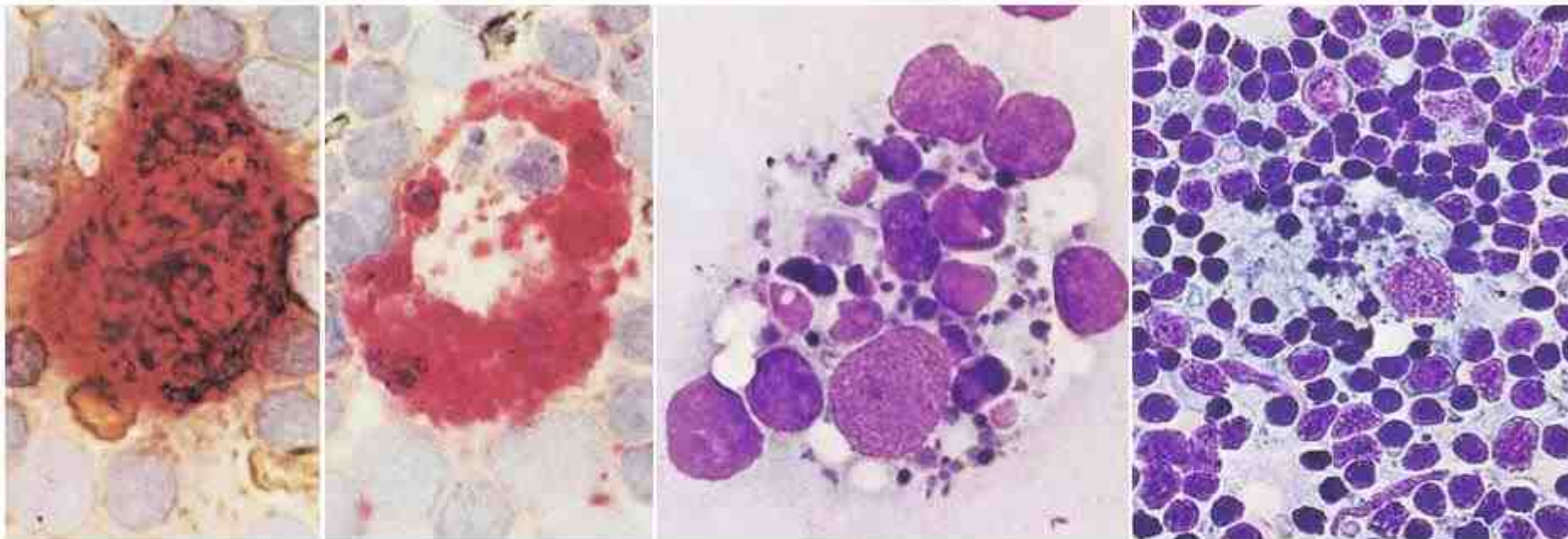
شکل ۲-۷۴: ساختار واقعی غده لنفاوی که در آن (۱) کیسول فیبروزی، ۲ و ۳) رگ لنفی و ابران و سیاهرگ نافی، (۴) ناحیه مدولا و (۵) فولیکول موجود در ناحیه کورتکس نشان داده شده است. در قسمت فوقانی غده لنفاوی سمت چپ، چند رگ لنفی آوران نیز مشاهده می‌شوند.



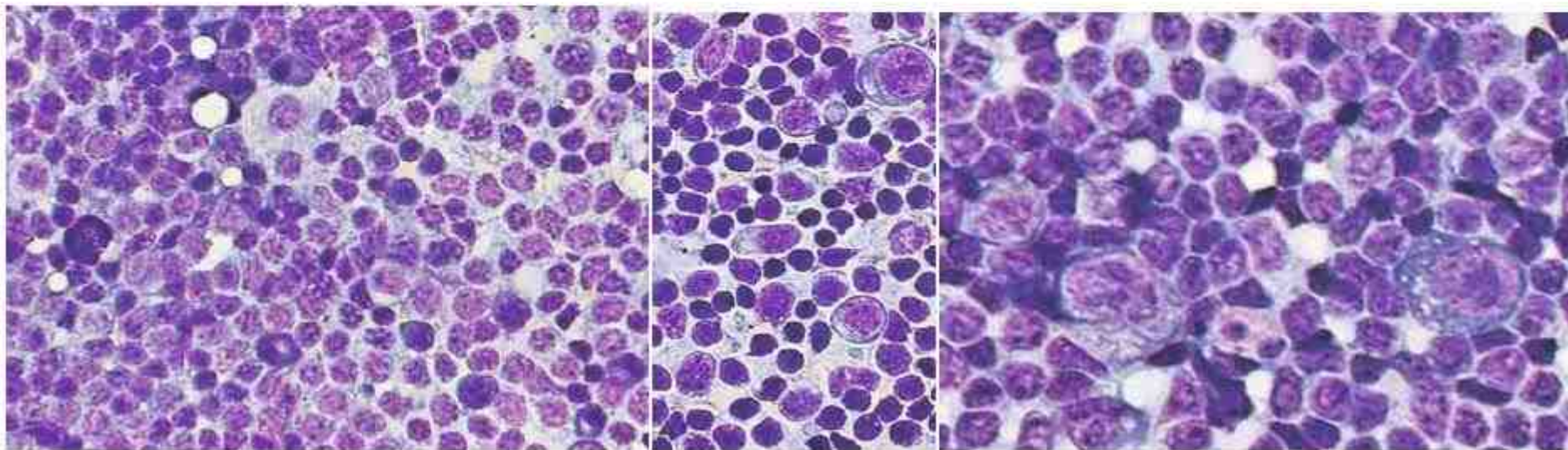
شکل ۳-۷۴: ناحیه کورتکس و کیسول غده لنفاوی که در آن چندین رگ لنفی آوران توسط فلش نشان داده شده است. سینوس‌های لنفاوی باعث عبور لنف از بین فولیکول‌ها و هدایت آنها به سمت مدولا و نهایتاً رگ و ابران می‌شوند تا در صورت حضور Ag غیر خودی در مایع لنفی، توسط سلول‌های ایمنی شناسایی و مورد واکنش اختصاصی قرار بگیرند. مایع لنفاوی غنی از لنفوسیت، لیوپروتئین و پلازما می‌باشد. در تصویر چپ نیز ناحیه کورتکس (فلش بالا) و مدولا (فلش پایین) به همراه سینوس‌های لنفاوی مشاهده می‌شوند.



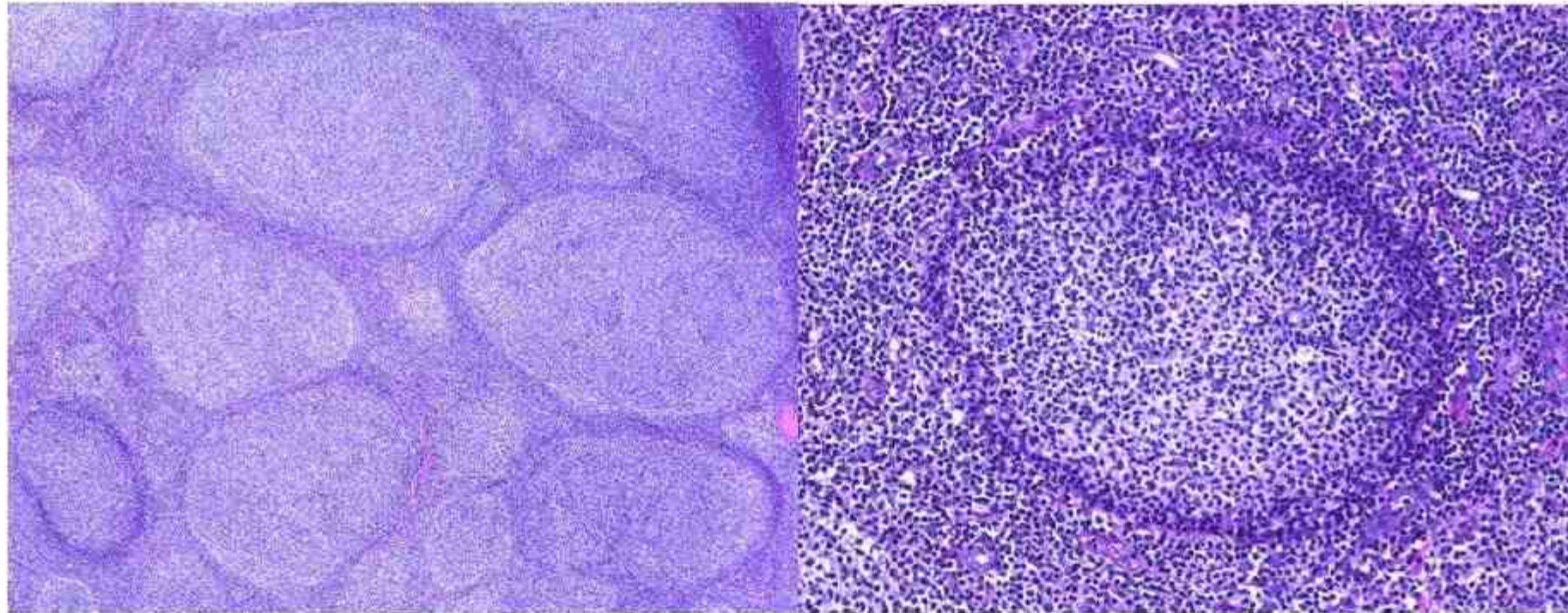
شکل ۲۵-۷۷: ساختار یک فولیکول لنفاوی ثانویه که (۱) از ناحیه فولیکولار (دایره میانی) متشکل از سنتروبلاست‌ها و سنتروسیت‌ها، (۲) منتل زون (حلقه دور فولیکول) متشکل از B سل‌های بالغ CD5+/CD23- و (۳) نواحی پاراکورتکس متشکل از T سل‌ها تشکیل شده است. در تصویر سمت راست، فولیکول توسط فلش و منتل زون توسط سرفلش نشان داده شده است. یک خط فرضی، ناحیه دارک زون (فلش) مملو از سنتروبلاست‌ها را از ناحیه لایت زون (پیکان) مملو از سنتروسیت‌ها و پلاسما سل‌ها تفکیک نموده است. در تصویر چپ نیز فلش، فولیکول و سرفلش، پاراکورتکس را نشان می‌دهد.



شکل ۲۹-۷۴: ماکروفاژهای آسمان آبی (Starry Sky) یا tangibl-body MQ در غدد لنفاوی که به جهت فاگوسیت کردن هسته‌های لنفوسیتی و بقایای سلولی دیگر به این اسم معروف هستند. این سلول‌ها برای اسید فسفاتاز و استراز غیر اختصاصی مثبت هستند.



شکل ۳۰-۷۴: بیویسی از یک گره لنفاوی (از راست به چپ: ۱) دو ایمونوبلاست و یک آنوزینوفیل در وسط، ۲) چهار ایمونوبلاست، ۳) یک پلاسما بلاست در بالا-وسط، چندین پلاسما سل در پایین و یک ماست سل بافتی در سمت چپ تصویر [۲۵].

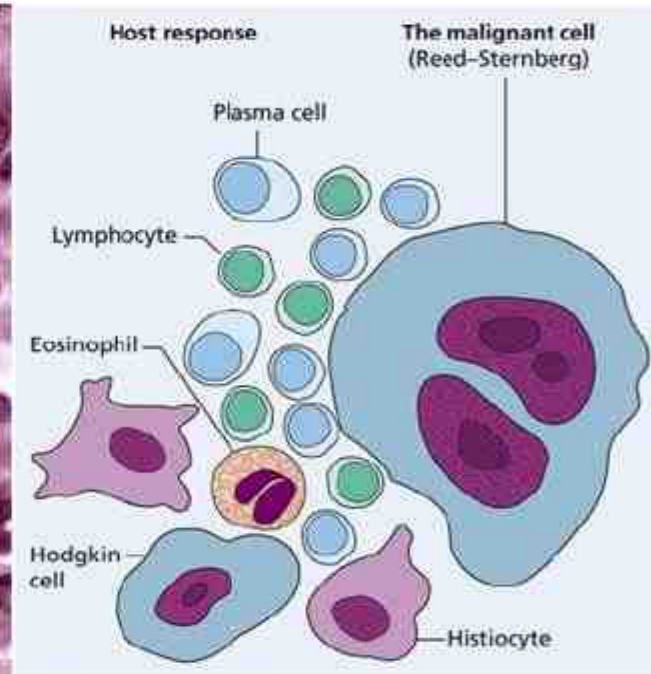
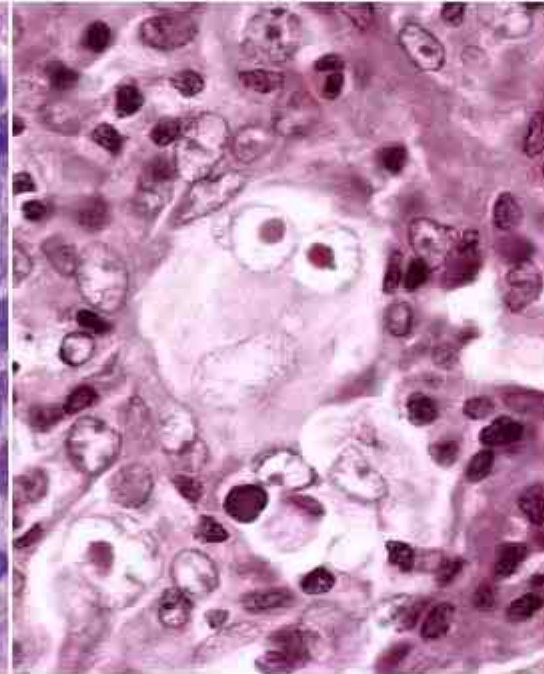
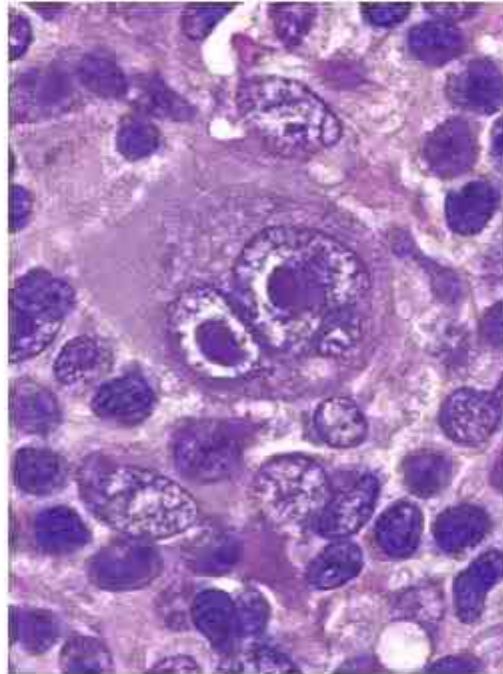


شکل ۳۶-۷۴: لنفوم فولیکولار رقیمی حدود ۴۰٪ از لنفوم بالغین را تشکیل می‌دهد که در آن الگوی رشد به صورت ندولار و در شرایط پروگنوزی بد، منتشره بوده و در آن ناحیه منتل و مارژینال، نواحی دارک‌زون و لایت‌زون و همچنین ماکروفاژهای Tingible-body از بین می‌روند. فاصله بین فولیکول‌ها نیز کم شده و در برخی نقاط به هم متصل می‌شوند.

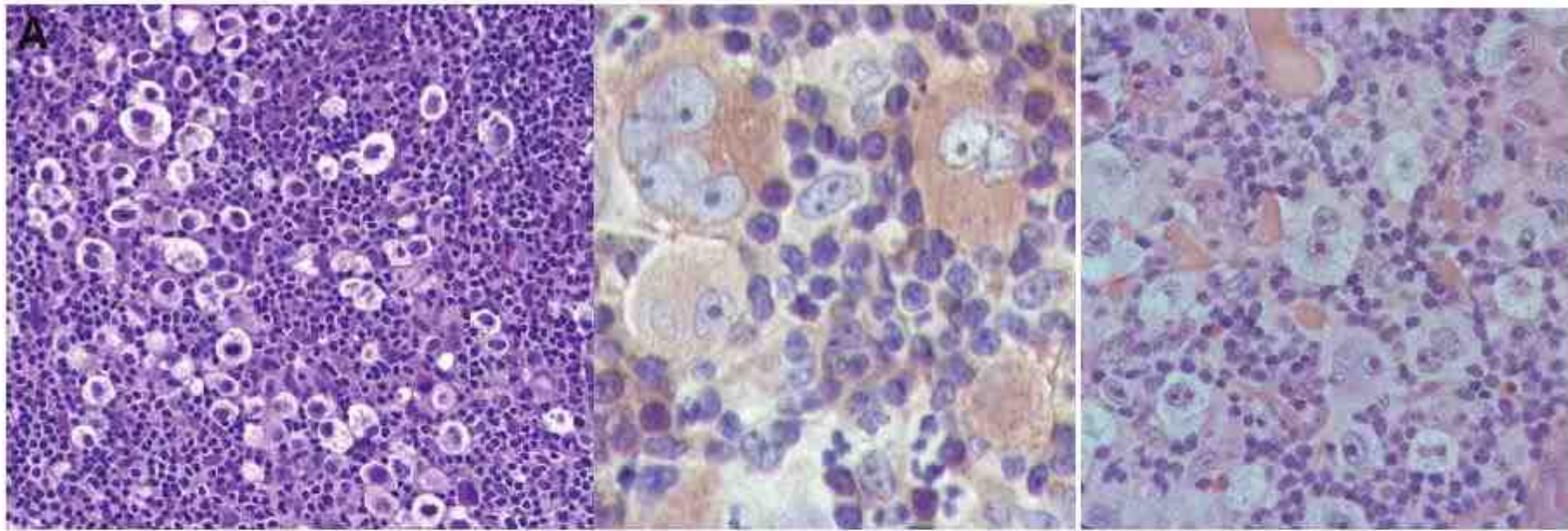
داخلی) منتل قرار داشته و این لایه نیز همانند ناحیه منتل حالت متراکم دارد. این لایه در فولیکول‌های ثانویه و واکنشی دیده شده و اغلب از لنفوسیت‌هایی با سیتوپلاسم فراوان‌تر از B سل‌های منتل تشکیل می‌شوند. چپ) لنفوم فولیکولار با سلول‌های پلی‌مورفیک متشکل از سنتروبلاست‌ها و سنتروسیت‌های شکاف‌دار کوچک و بزرگ که رشد فولیکولار داشته و برخلاف سنتروسیت‌ها، سنتروبلاست‌ها می‌توانند همانند لنفوبلاست‌ها، هستک نیز داشته باشند. به سنتروبلاست گاهی ژرمینوبلاست و به سنتروسیت، ژرمینوسیت نیز گفته می‌شود.



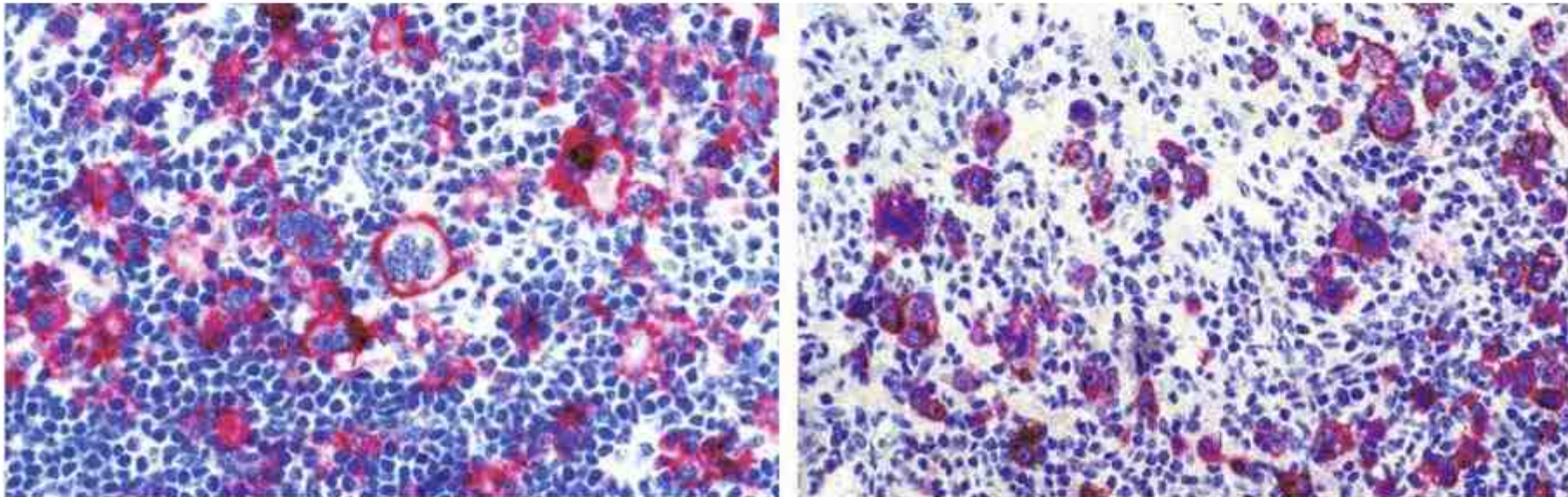
شکل ۳۷-۷۴: از راست به چپ: ۱) توماس هوچکین (Thomas Hodgkin)، ۲ و ۳) دوروتی ریید (Dorothy Mabel Reed mendenhal) و ۴) کارل اشتنبرگ (Carl Sternberg)



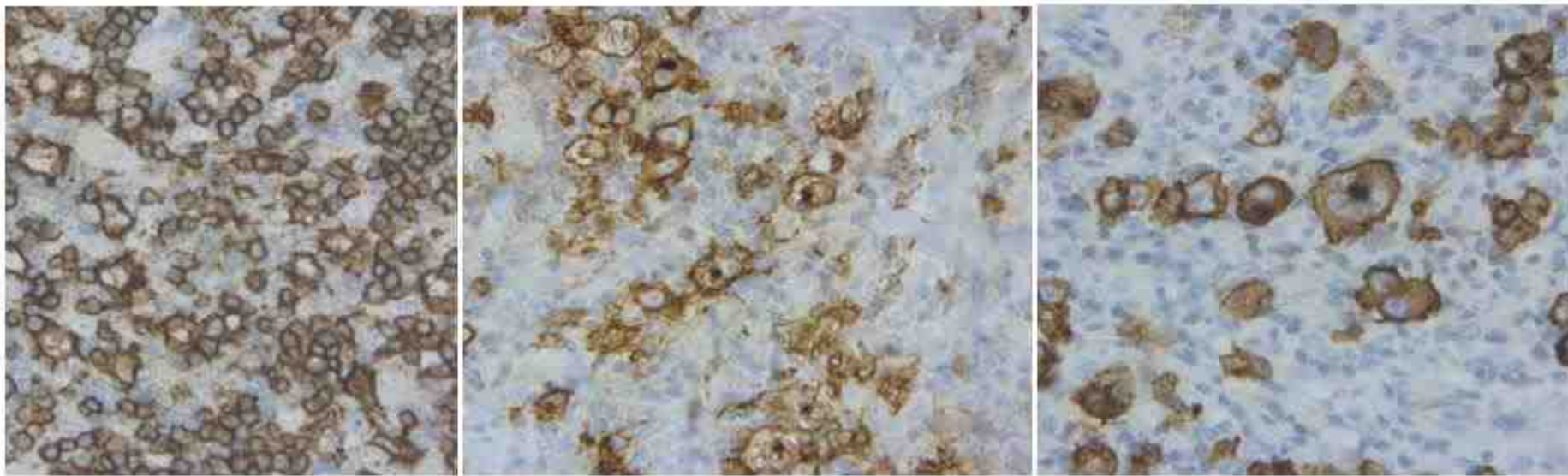
شکل ۳۸-۷۴: دیانگرمی از سلول‌های درگیر در لنفوم هوچکین که شامل سلول HRS، سلول لاکونار، انوزینوفیل، پلاسماسل، نوتروفیل، لنفوسیت کوچک و پلنومورف و هیستوسیت می‌باشد.



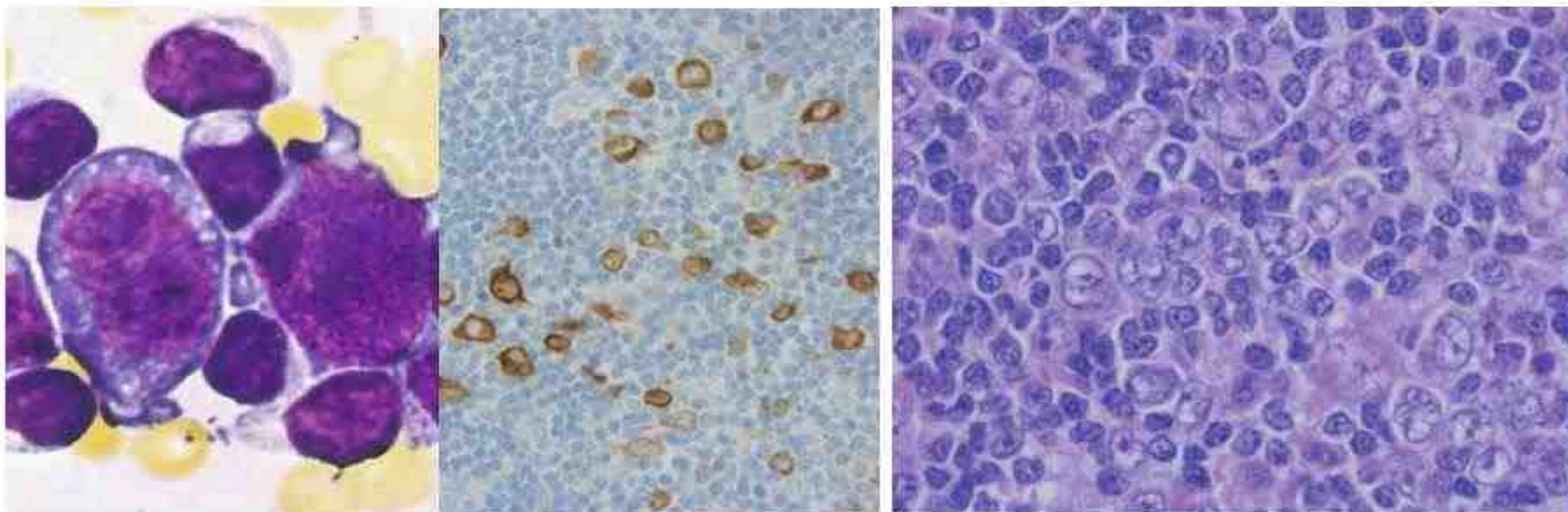
شکل ۴۲-۷۴: تصویر ۱) سلول‌های ریداشترنبرگ کلاسیک (دو هسته‌ای یا HRS)، تک هسته‌ای (HC) و چند هسته‌ای (MN) که در در کنار لنفوسیت‌ها و به تعداد فراوان دیده می‌شوند (لنفوم هوچکین نوع مخلوط). در تصویر ۳ سلول‌ها به صورت لاکونار با سیتوپلاسم سفید در برش بافتی دیده می‌شوند (لنفوم هوچکین نوع ندولار اسکروز).



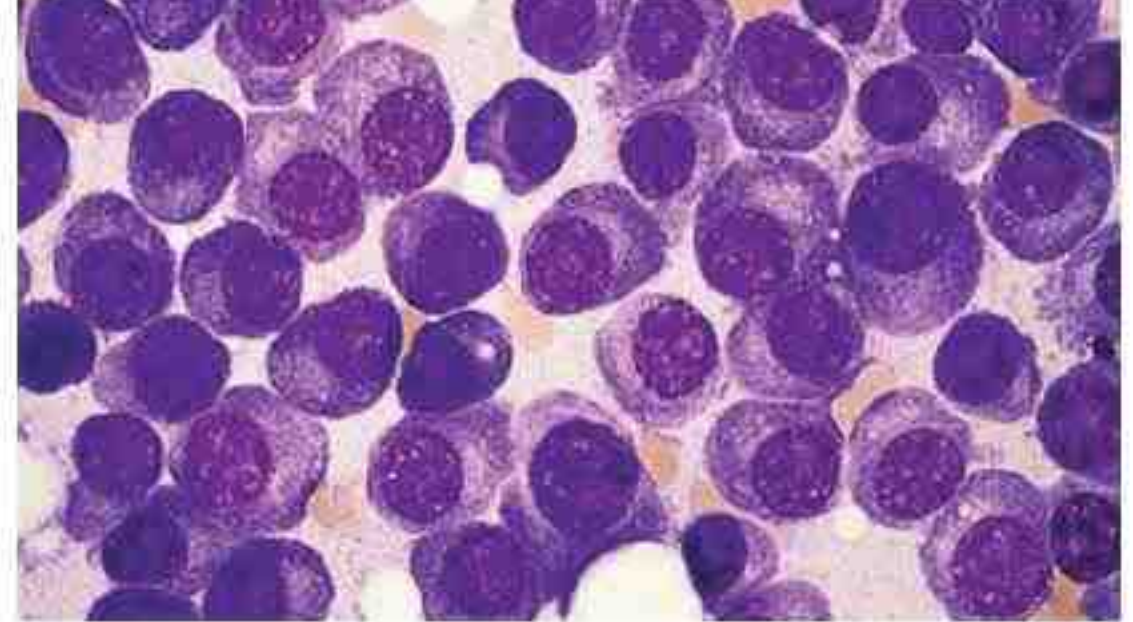
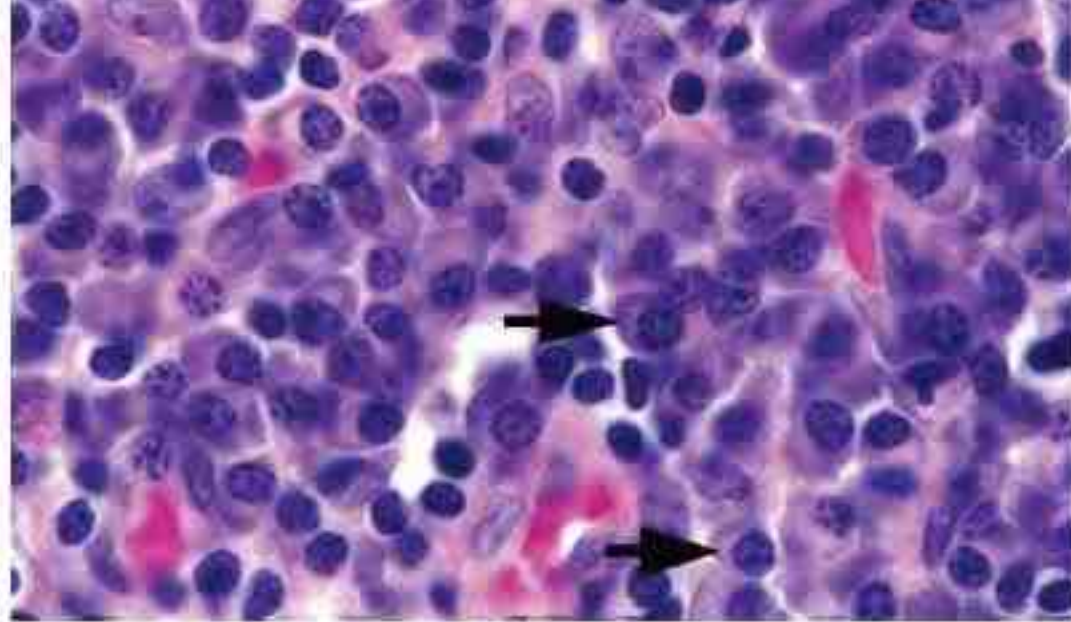
شکل ۴۳-۷۴: واکنش ایمنوئوسیتوشیمیایی مثبت سلول‌های ریداشترنبرگ به CD15 (راست) و CD30 (چپ)



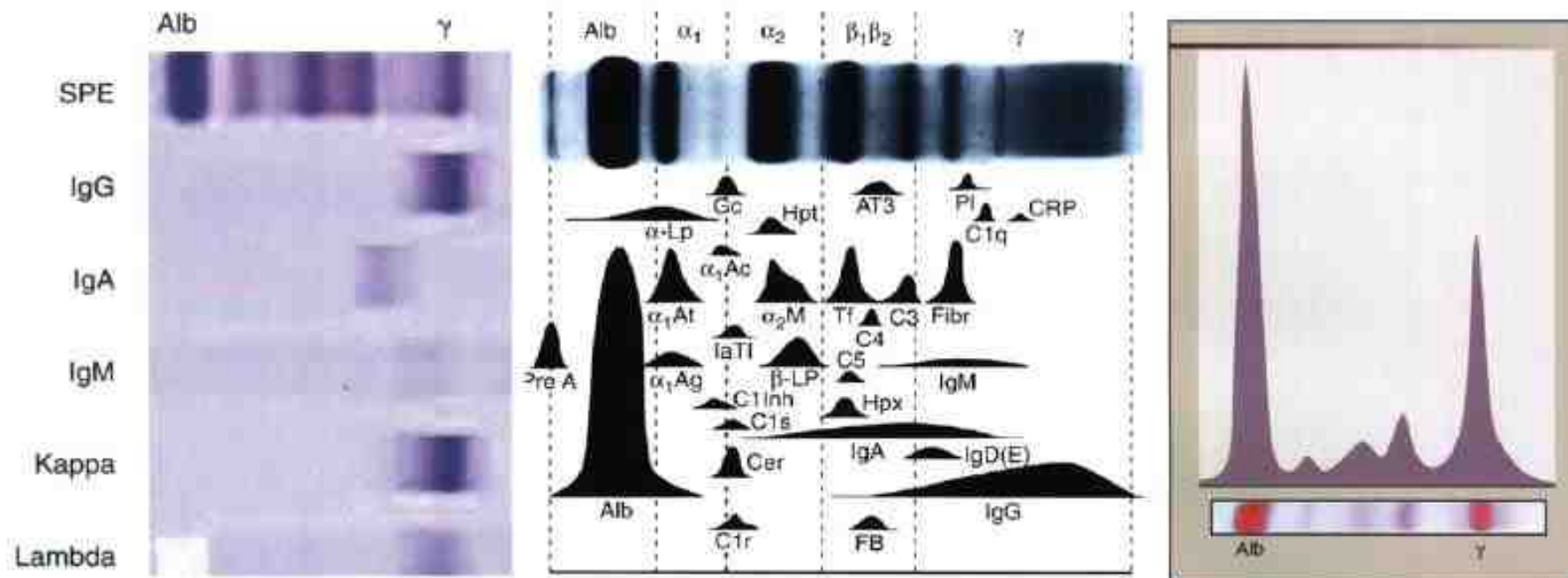
شکل ۴۴-۷۴: واکنش ایمنوهایستوشیمیایی مثبت سلول‌های ریداشترنبرگ به CD30 (راست) و CD15 (وسط) که هم آنها، هم لنفوسیت‌های B و هم لنفوهایستوسیت‌ها توسط T سل‌های CD20 منفی محصور می‌شوند (چپ). در این بیماری، لنفوسیت‌های B خود جزء کلون بدخیم بوده ولی هیستوسیت‌ها، T سل‌ها و اتوزیتوفیل‌ها به صورت واکنشی افزایش می‌یابند.



شکل ۴۵-۷۴: لنفوهایستوسیت‌های پاپ‌کورن مانند با هسته پیچ خورده و دنداندار (راست) که واکنش ایمنوهایستوشیمیایی مثبت آنها و B سل‌ها با Anti- γ chain (وسط) دلالت بر رده لنفوئیدی B آنها داشته و اغلب در لنفوم هوچکین نوع ندولار با غلبه لنفوسیتی (NLP) دیده می‌شود. در تصویر چپ یک سلول HRS-Like دیده می‌شود که در واقع یک ایمونوبلاست با ظاهر شبیه سلول هوچکین در مونوکلونوز عفونی می‌باشد.



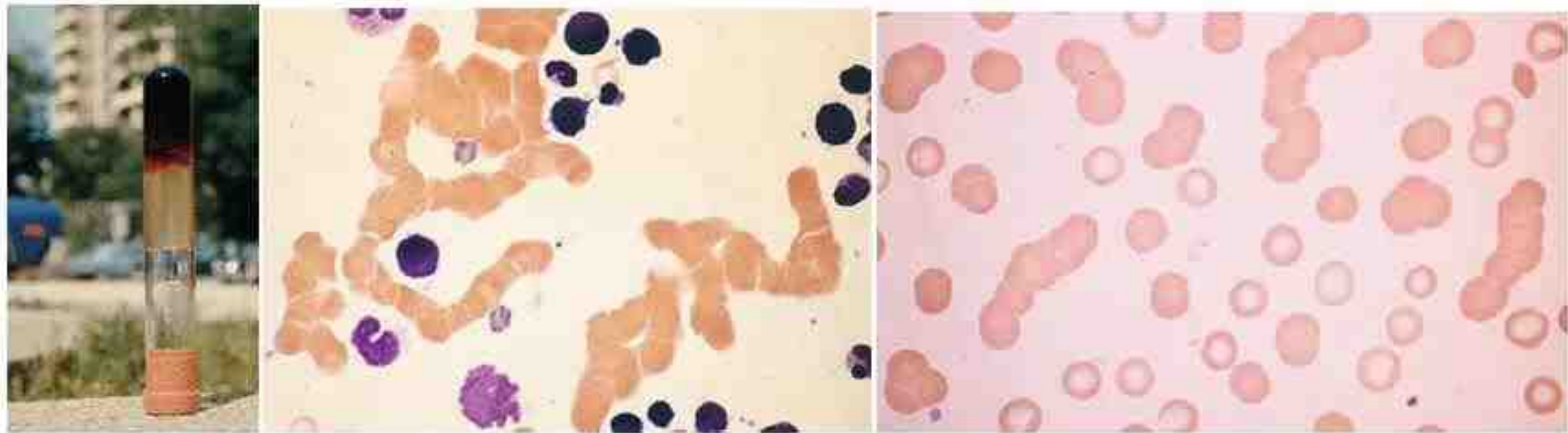
شکل ۳۴-۷۷: پلاسماسل‌های بالغ فراوان با زون گلژی و هستک‌های مشخص در BM (راست) و بافت لنفاوی (چپ) که منظره چرخ در شبکه‌ای آن توسط فلش نشان داده شده است.



شکل ۳۵-۷۷: الکتروفورز پروتئین سرم (SPE) در یک فرد سالم (تصویر سمت چپ و وسط) و مقایسه آن با پاراپروتئینسی (پروتئین باند M) در یک بیمار مبتلا به MM



شکل ۵۴-۷۷: مشاهده پاراپروتئین‌های معلق در خون که به دلیل دربرداشتن کربوهیدرات و پروتئین، با PAS نیز مثبت می‌شود. پاراپروتئین‌ها گاهی توسط فاگوسیت‌ها اندوسیتوز می‌شوند و گاهی بسته به اندازه خود به عنوان پلاکت یا لکوسیت در دستگاه‌های سل‌کانت سرده می‌شوند. پاراپروتئین‌ها از ریسک انسداد عروق، نرومبوز و ایجاد زخم ساق پا برخوردار هستند.

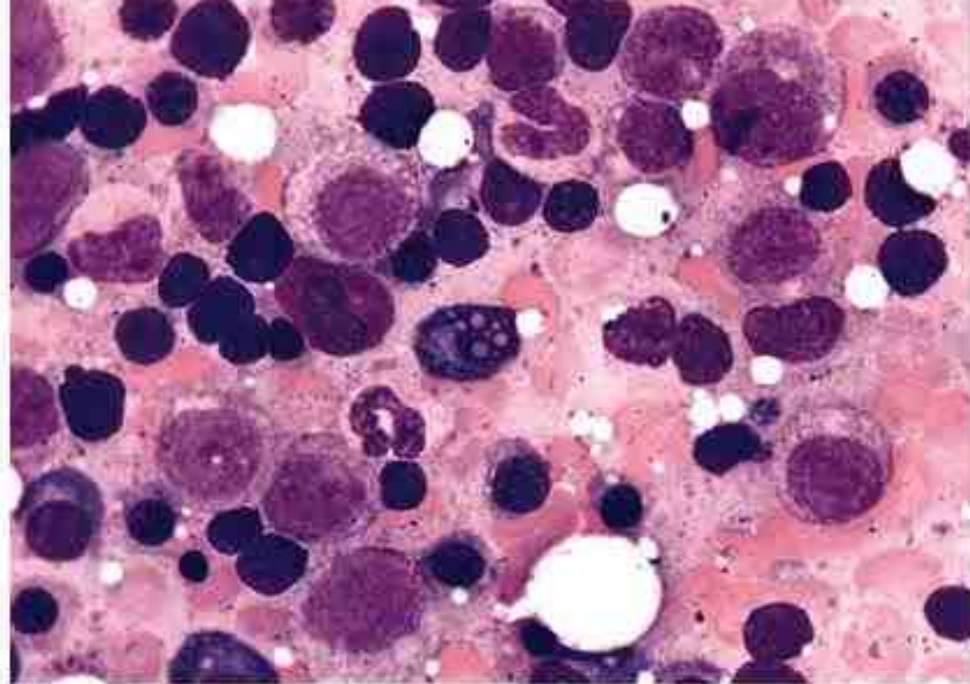


شکل ۵۸-۷۷: تشکیل رولو در بیمار مبتلا به MM (چپ) افزایش شدید IgA که باعث افزایش ویسکوزیته خون می‌شود، به طوری که خون سانتریفوژ شده در صورت سروانه شدن نیز نمی‌ریزد.

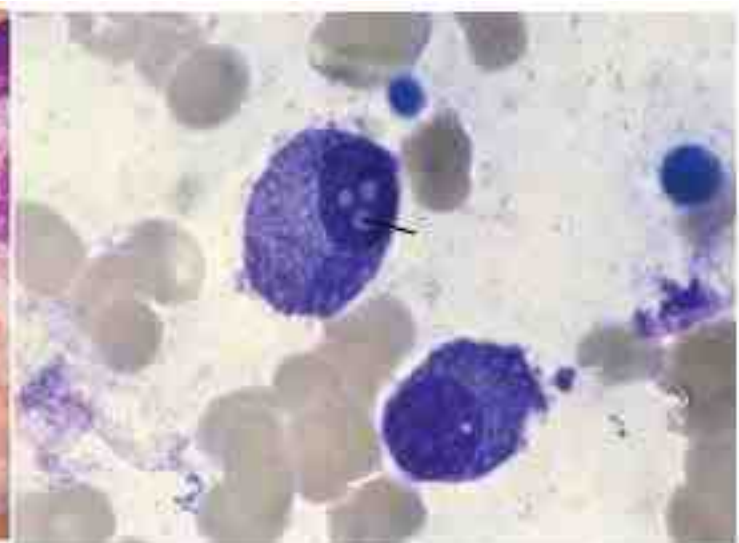
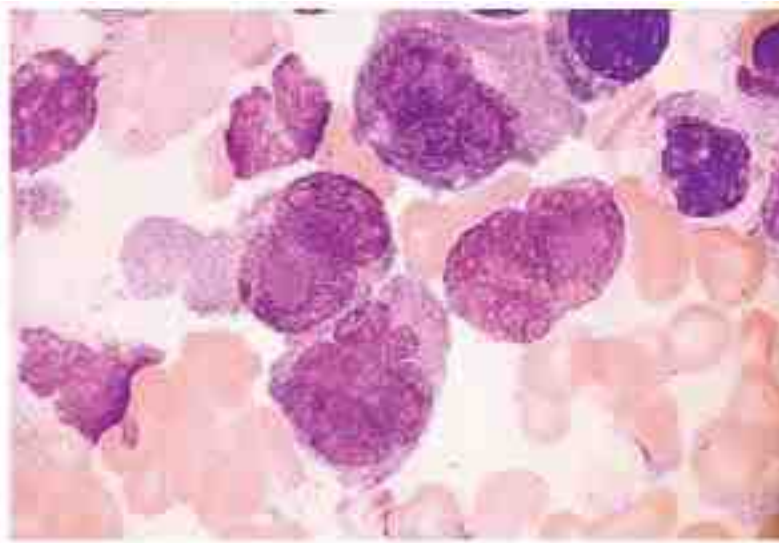
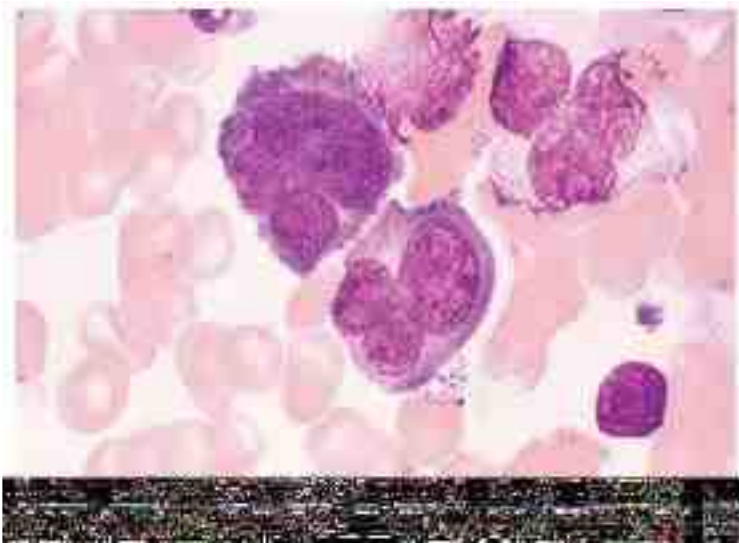


شکل ۶۱-۷۷: کرایوگلوبولینمی در گسترده خون محیطی و در پلاسمای بیمار که در شرایط In Vivo می تواند باعث جراحات پوستی شود. ESR بیمار نیز به بالای ۱۰۰ افزایش می یابد.

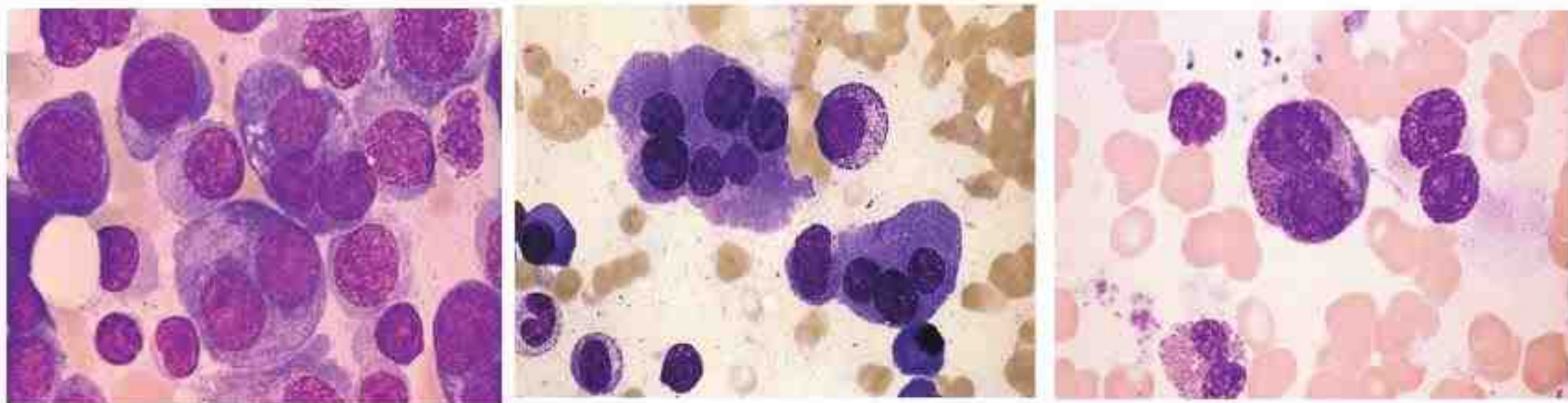
سلول های میلومایی برخلاف پلاسماسل نرمال به صورت سلول های $CD19^-$, $CD20^-$, $CD22^-$, $CD45^-$, $CD79a^+$, $CD38^+$, $CD56^+$, $CD138^+$, $CD54(ICAM-1)^+$, $HLA-DR^-$, $PCA1^+$, $PC1^+$, $CD24^+$, $CD27+/-$, $CD28^+$, $CD30^+$, $CD31^+$, $CD40^+$, $CD44 (HACAM)^+$ و $BCL2^+$ و $Ki67^+$ شناخته می شود ولی علاوه بر آن، مارکرهای پلاکتی مثل $CD41$ ، مارکر اریترئیدی مثل GP-A، مارکر T سل مثل $CD10$ و $CD28$ و مارکرهای میلومونوسیتی مثل $CD11b$ ، $CD11c$ ، $CD13$ و $CD33$ را نیز بیان می کند. لذا به نظر می رسد که مالتیپل میلوما نیز همانند CML/CGL



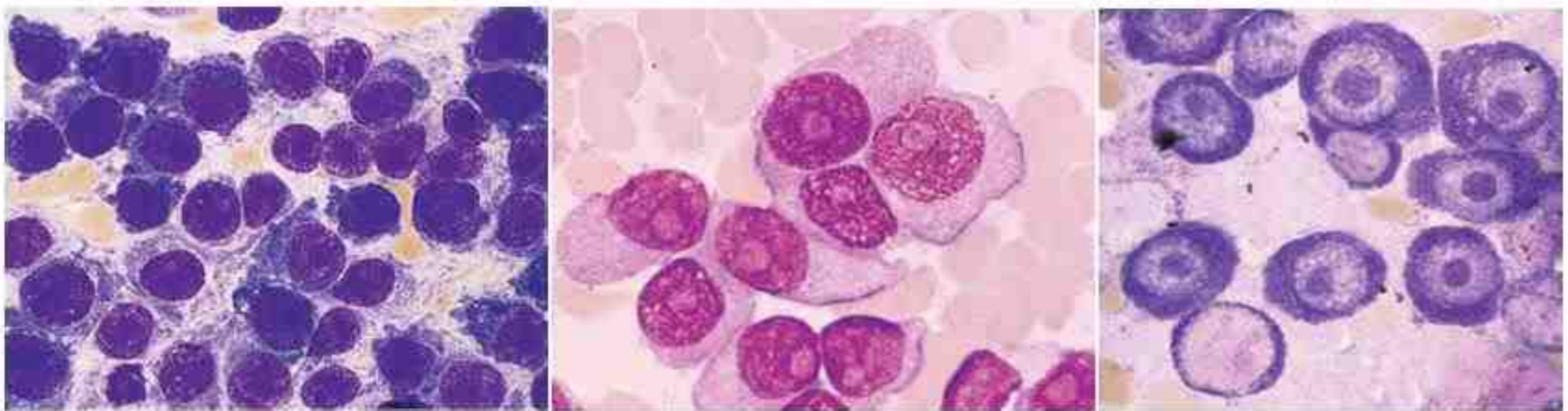
شکل ۶۵-۷۷: اجسام داچر در داخل هسته پلاسماسل های بدخیم



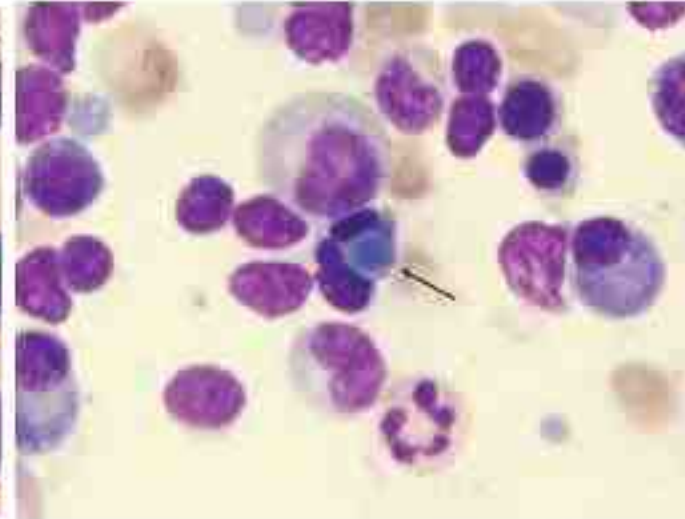
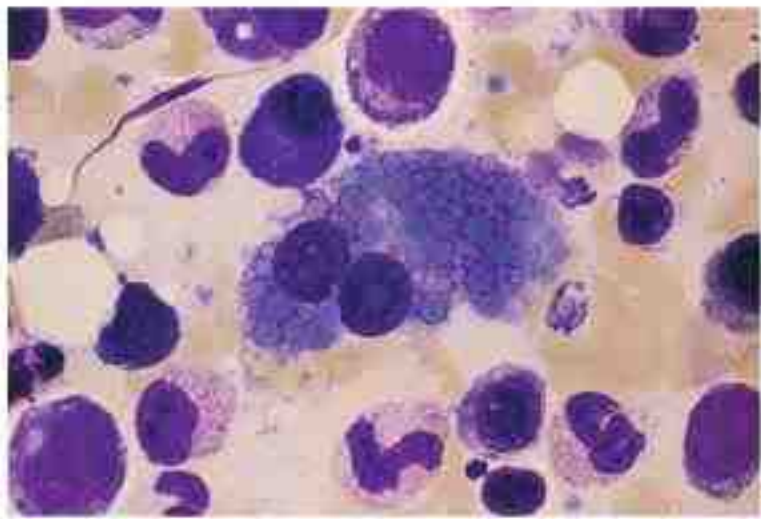
شکل ۶۸-۷۷: از راست به چپ: اجسام داچر در داخل هسته. هسته های لوبوله و شبیه مونوبلاست در پلاسماسل های نابالغ و بدخیم که نسبت N/C نامتناسبی را نشان داده و CD33+ هستند.



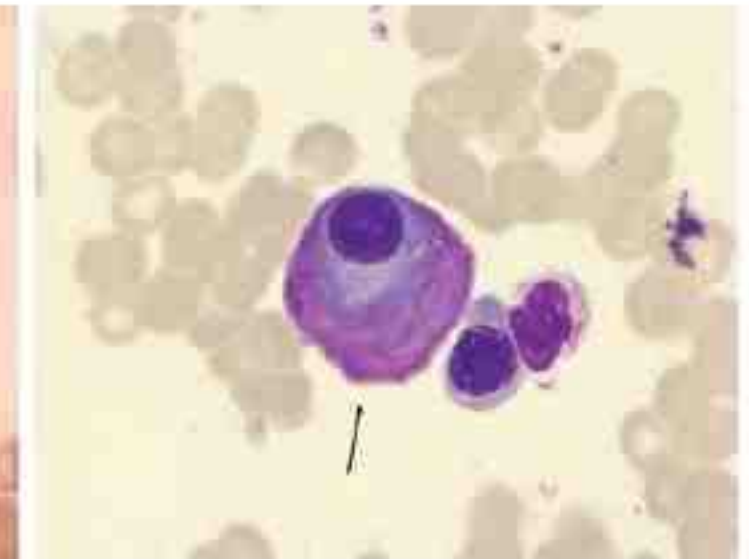
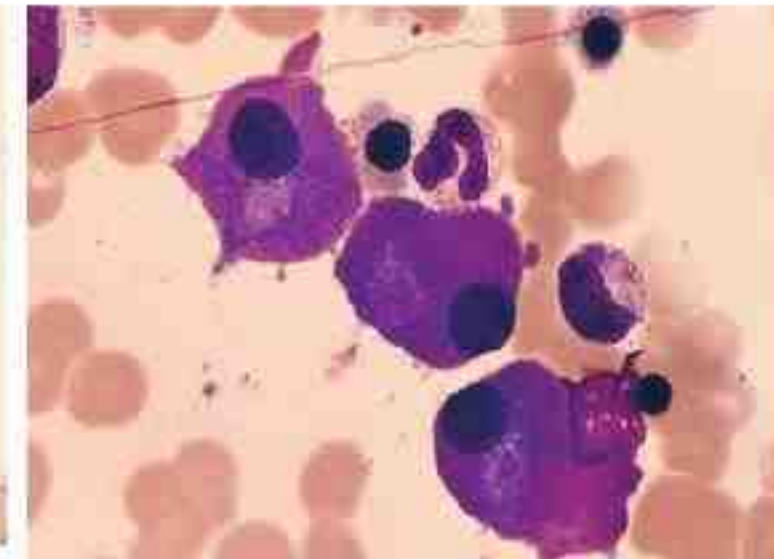
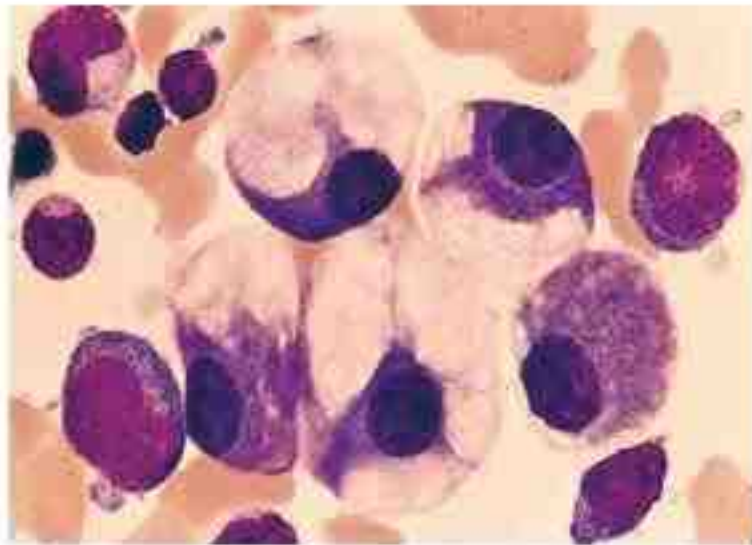
شکل ۶۶-۷۷: پلاسماسل‌های نابالغ، بدخیم و دیس‌مورفیک که به صورت دو یا چند هسته‌ای دیده می‌شوند. پلاسماسل در این حالت می‌تواند شبیه اوستئوکلاست دیده شود.



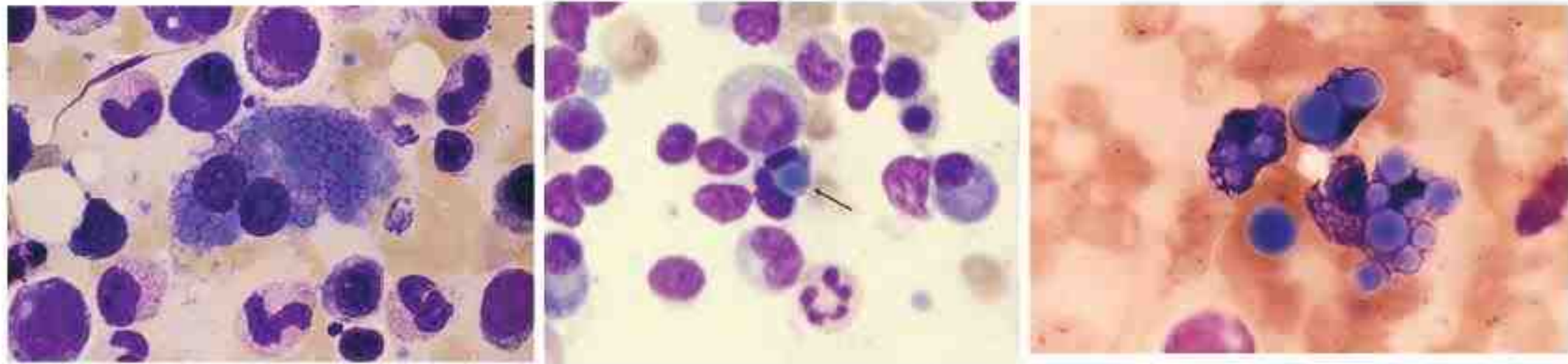
شکل ۶۷-۷۷: هستک‌های متمایز، بزرگ و منفرد در هسته پلاسماسل‌های میلومایی



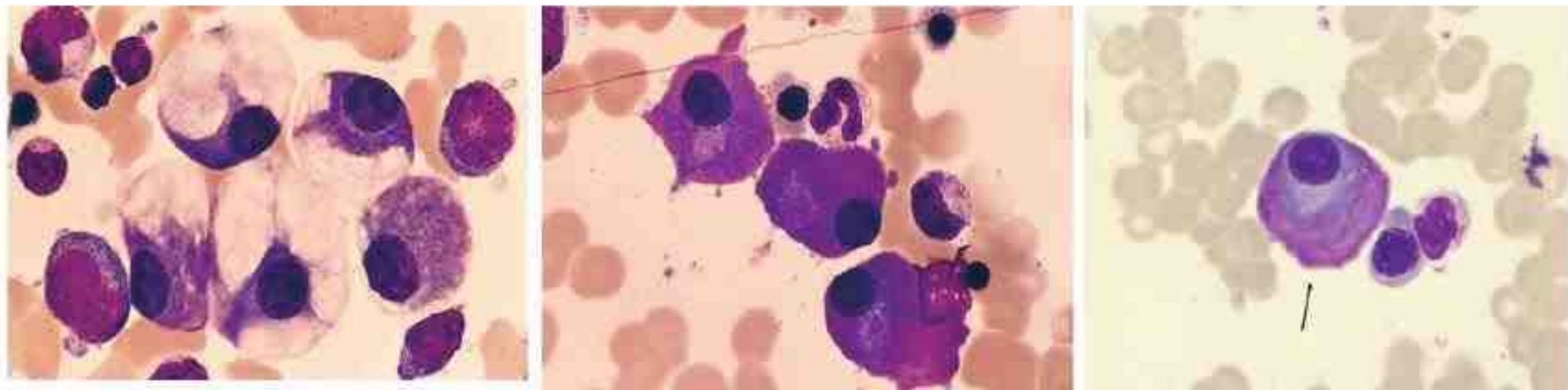
شکل ۷۰-۷۷: واکوئل‌های بزرگ راسل بادی در داخل پلاسماسل‌های میلومایی. گاهی برخی از راسل بادی‌ها می‌توانند از سلول خارج شده و در محیط آزاد شوند. اجسام راسل و دایر +PAS هستند.



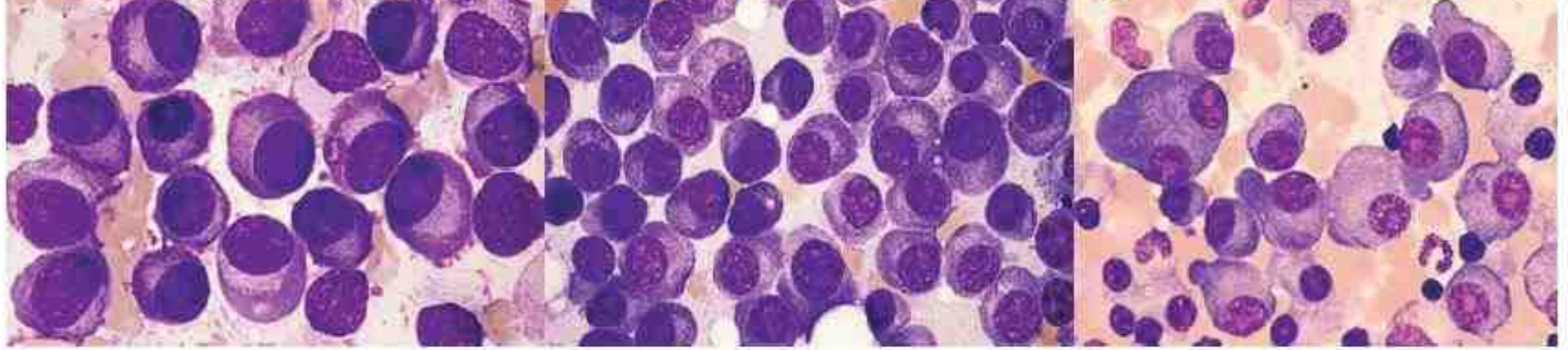
شکل ۷۱-۷۷: تصویر راست و وسط) سلول شعله‌مانند در یک بیمار MM:IgA که یک مورفولوژی خاص از پلاسماسل می‌باشد. تصویر چپ) پلاسماسل‌هایی با واکوئل درشت در یک بیمار میلومایی.



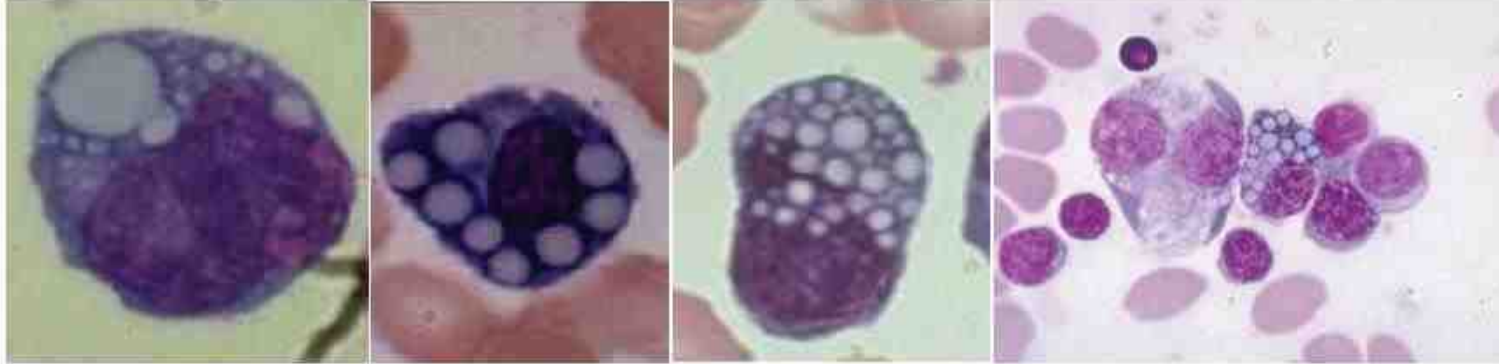
شکل ۷۰-۷۷: واکوئل‌های بزرگ راسل بادی در داخل پلاسماسل‌های میلومایی. گاهی برخی از راسل بادی‌ها می‌توانند از سلول خارج شده و در محیط آزاد شوند. اجسام راسل و دایر $PAS+$ هستند.



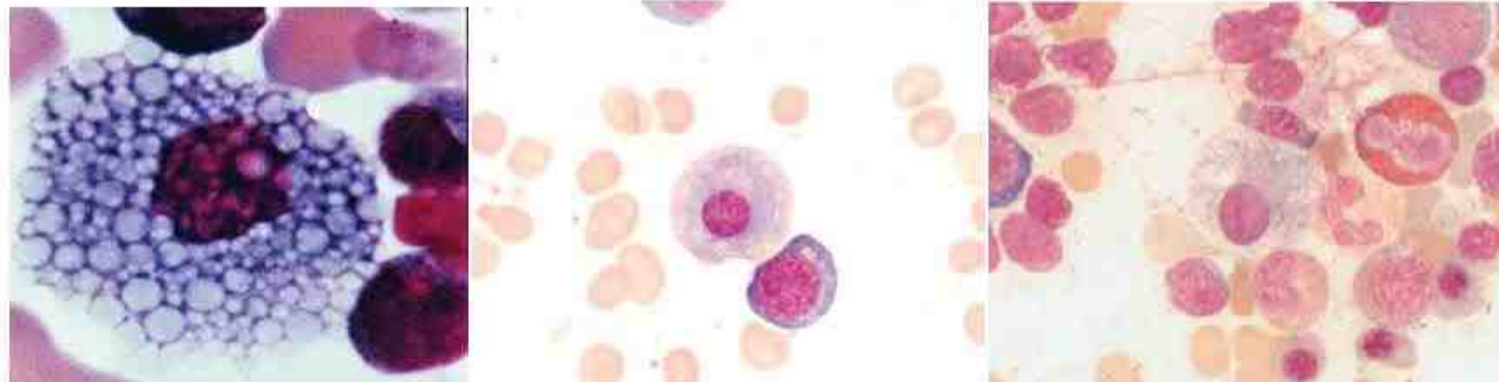
شکل ۷۱-۷۷: تصویر راست و وسط) سلول شعله‌مانند در یک بیمار MM:IgA که یک مورفولوژی خاص از پلاسماسل می‌باشد. تصویر چپ) پلاسماسل‌هایی با واکوئل درشت در یک بیمار میلومایی.



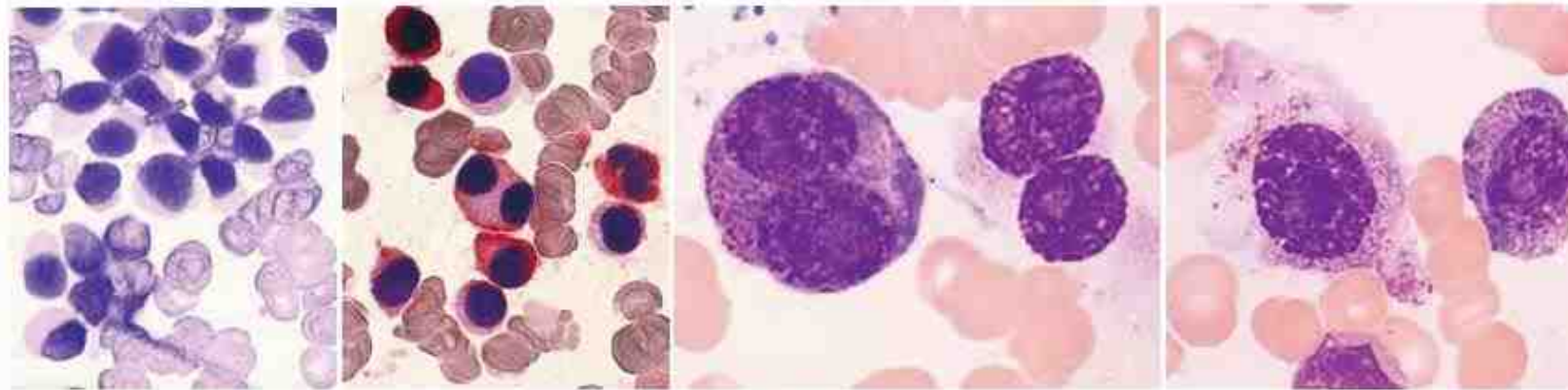
شکل ۷۲-۷۷: راست) پلاسماسل‌های نسبتاً پلئومورفیک توأم با هستک و یک پلاسماسل دوهسته‌ای. وسط) پلاسماسل‌های بالغ فراوان با زون گلیژی و هستک‌های مشخص و چپ) پلاسماسل‌های حد واسطه فرم کلاسیک و فلیم سل (شعله‌ای)



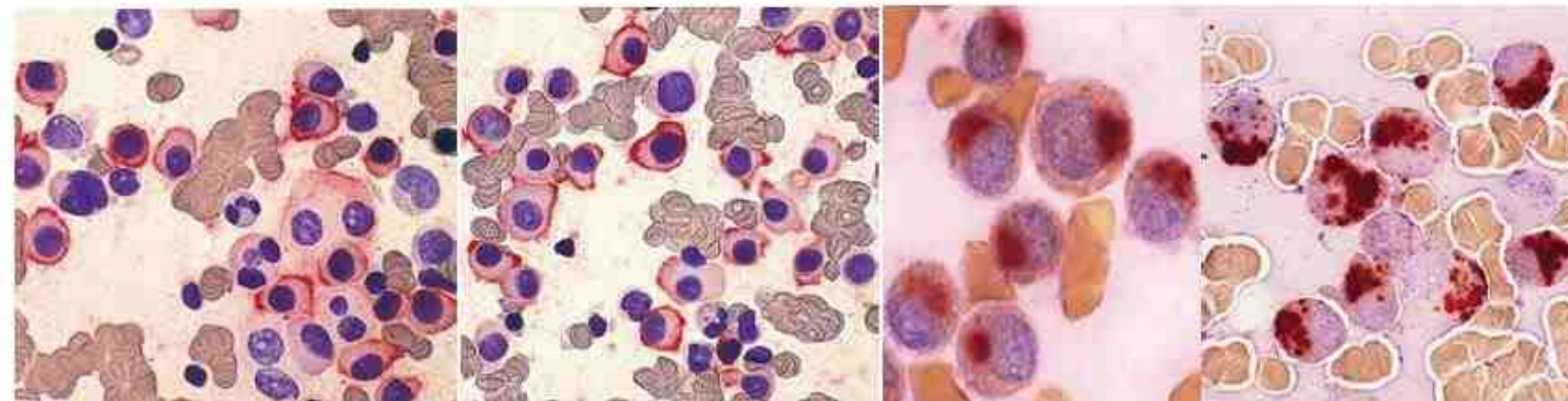
شکل ۷۳-۷۷: انواع موت‌سل (پلاسماسل انگوری شکل)



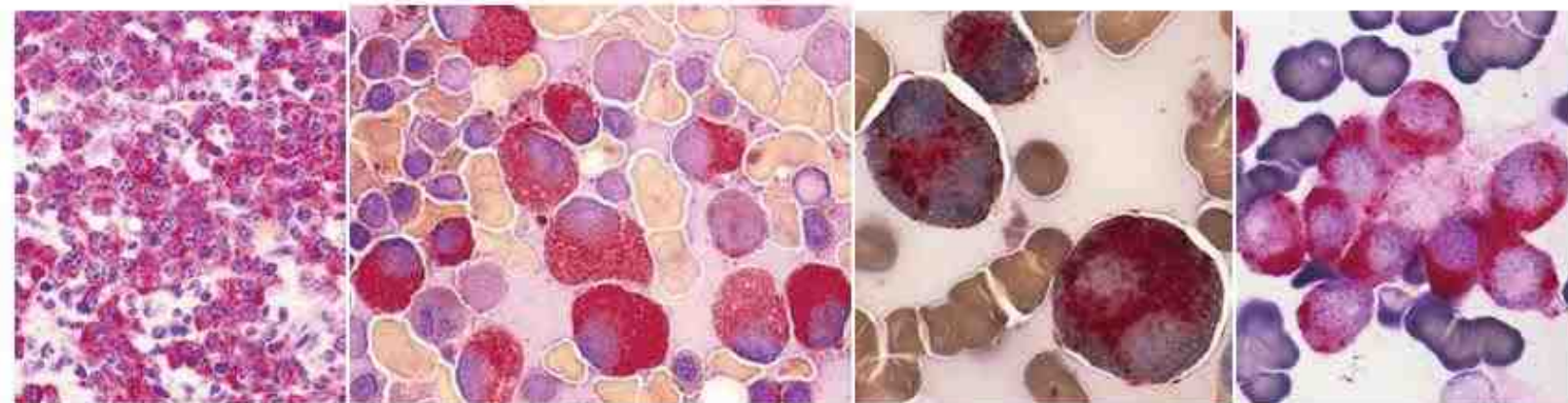
شکل ۷۴-۷۷: انواع سلول‌های تیزوروسیت (سلول‌های مغزنی شکل)



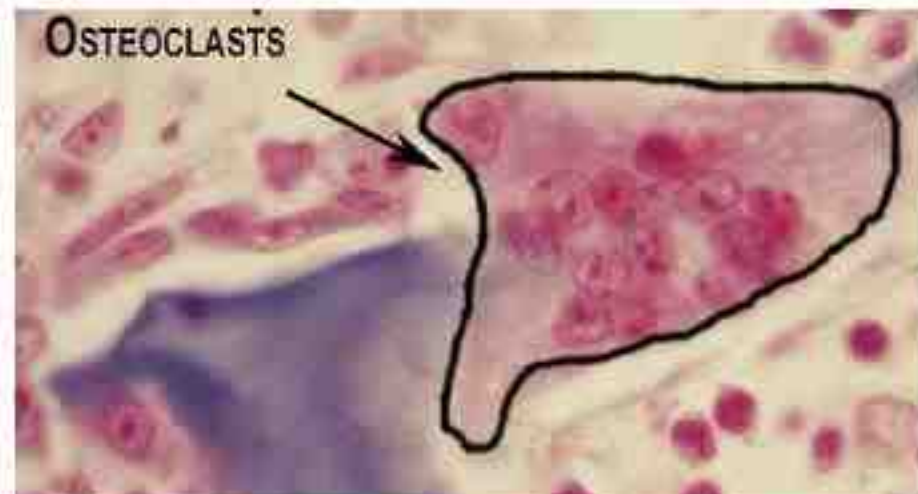
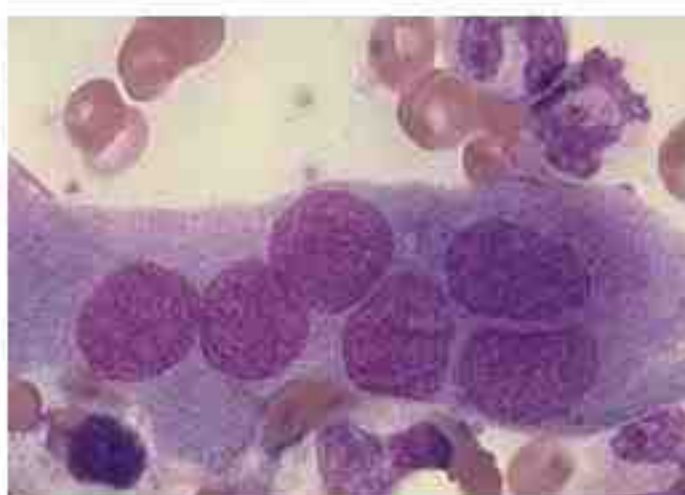
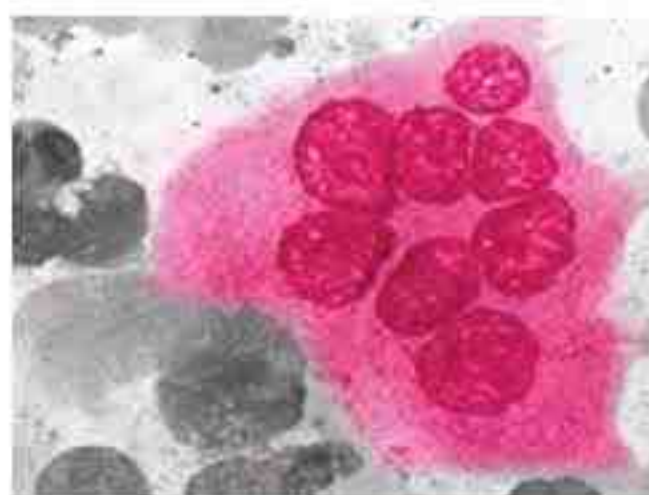
شکل ۷۷-۷۸: پلاسماسل های CD33+ گرانول دار که نسبت به mc-Ab ضد CD13 نیز واکنش قوی نشان داده ولی نسبت به CD19 منفی می باشند.



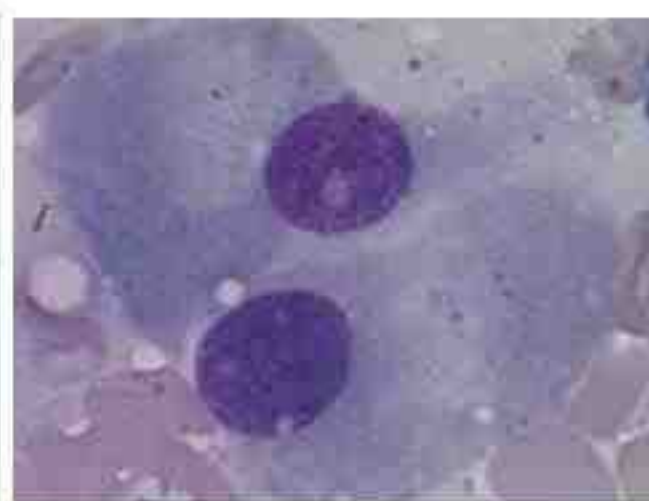
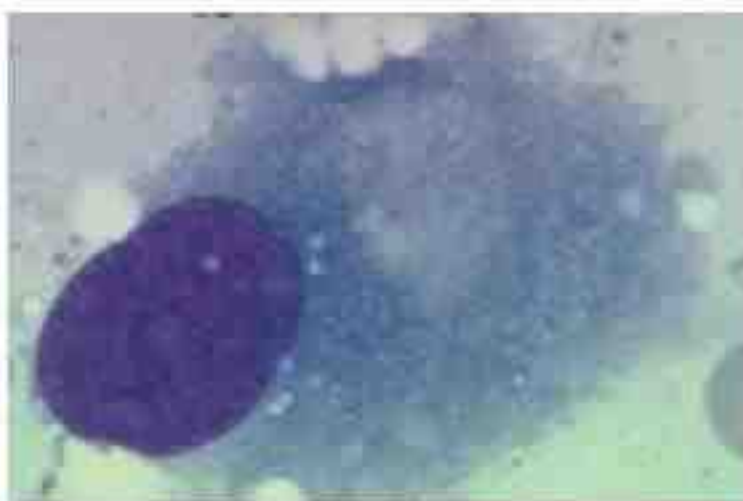
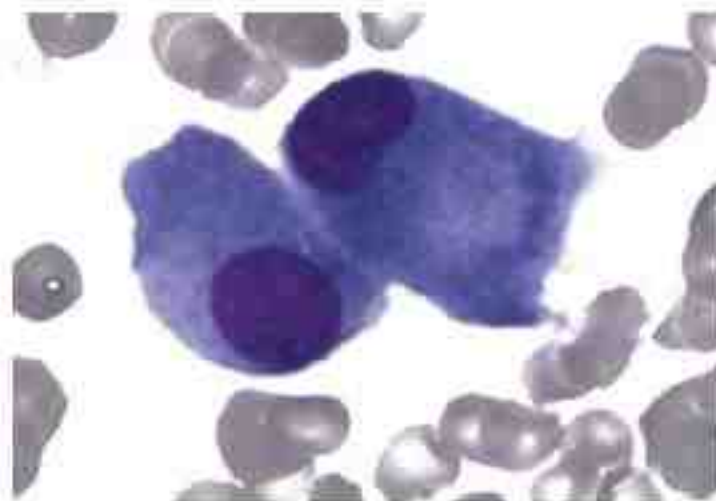
شکل ۷۷-۷۹: از راست به چپ: تصویر ۱ و ۲: واکنش مثبت نسبت به ANAE، تصویر ۳: واکنش مثبت CD33+ و تصویر ۴: واکنش مثبت برای CD56 (پر و گنوز بد)



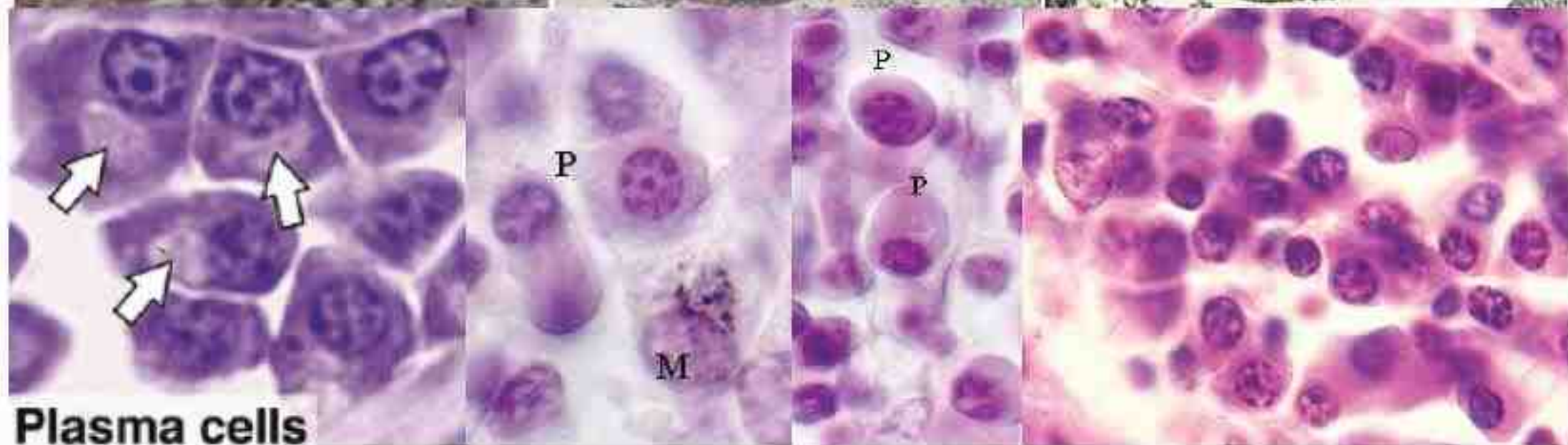
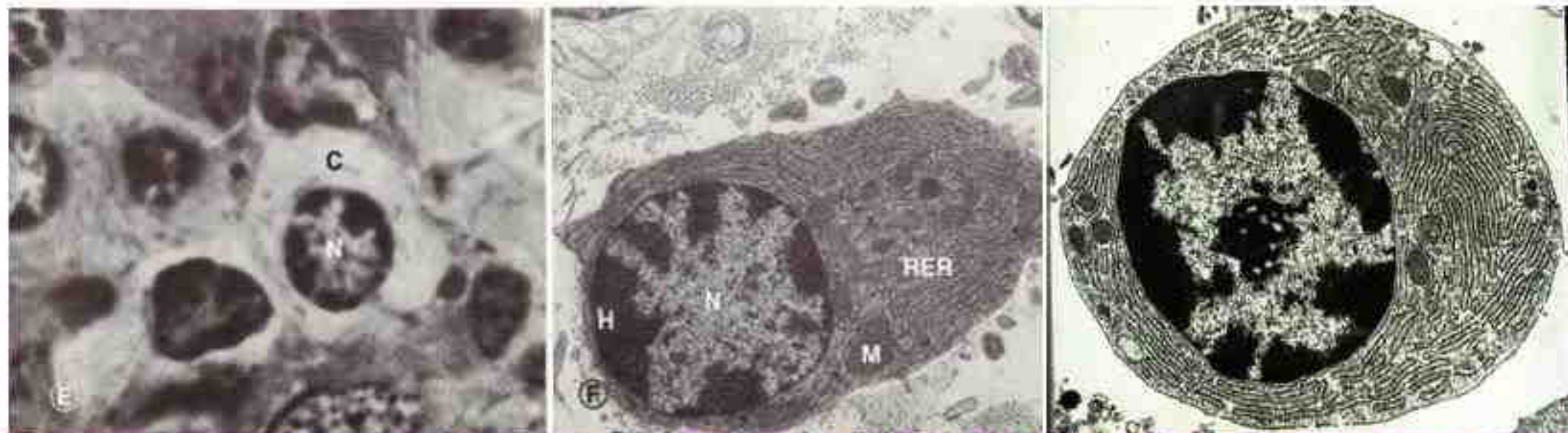
شکل ۷۷-۸۰: از راست به چپ: تصویر ۱ و ۲: واکنش ضد فیفا ناناز قوی در پلاسماسل های مله مار، تصویر ۴: واکنش مثبت به IgA در پلاسماسل های مله مار کلازان، بدخیم مله مار



شکل ۸۹-۷۷: اوستئوکلاست‌های چندهسته‌ای مشابه مگاکاریوسیت. این سلول‌ها فاقد پلاکت و پای کاذب در اطراف خود هستند.



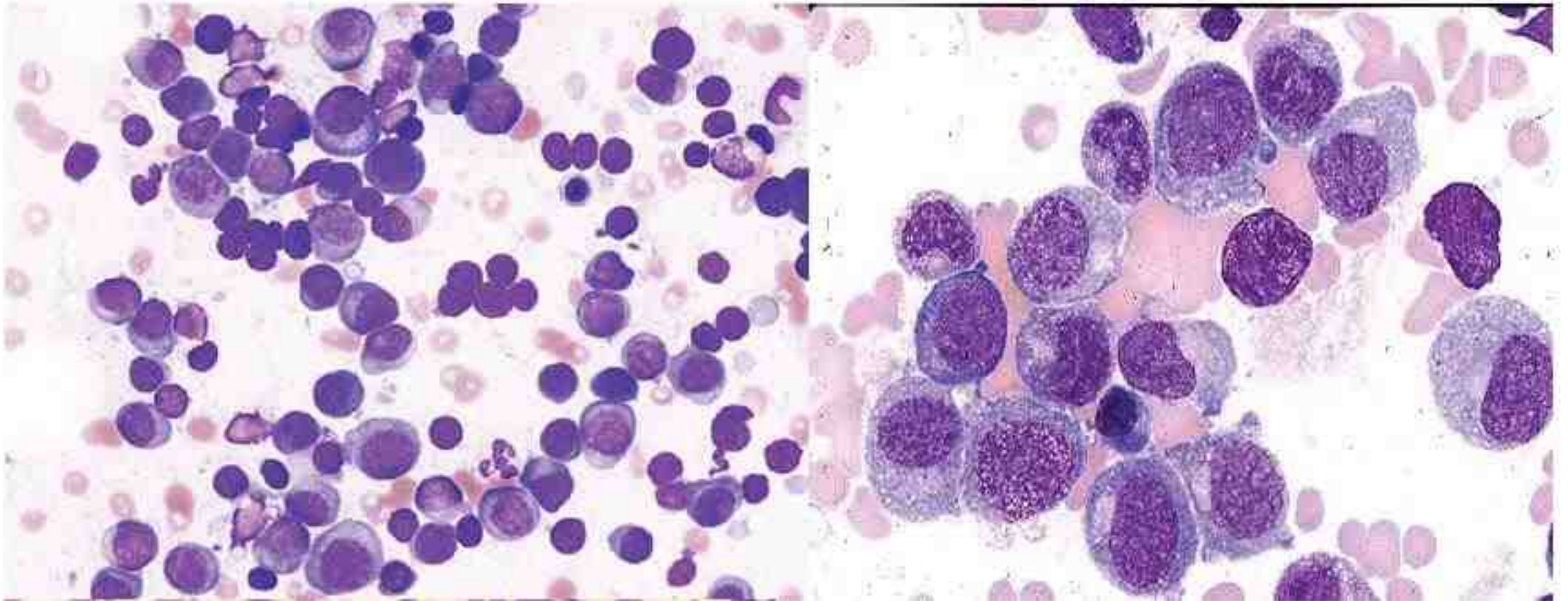
شکل ۹۰-۷۷: اوستئوبلاست‌های شبیه پلاسماسل که البته زون گلژی و هسته مشخص نداشته و به مراتب بزرگتر از PC می‌باشند.

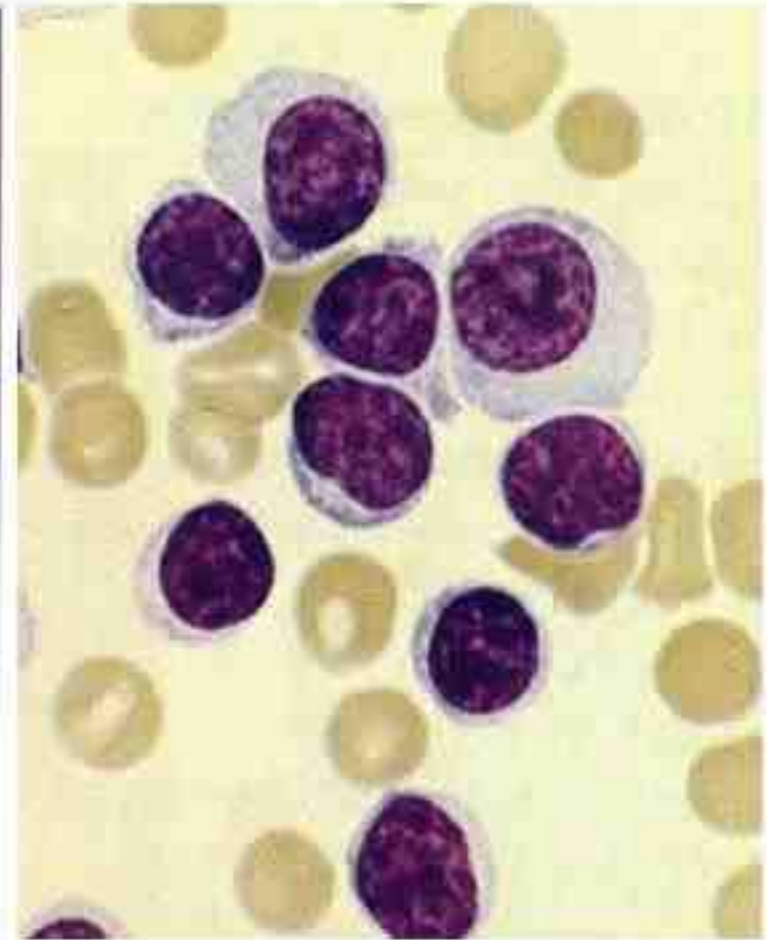
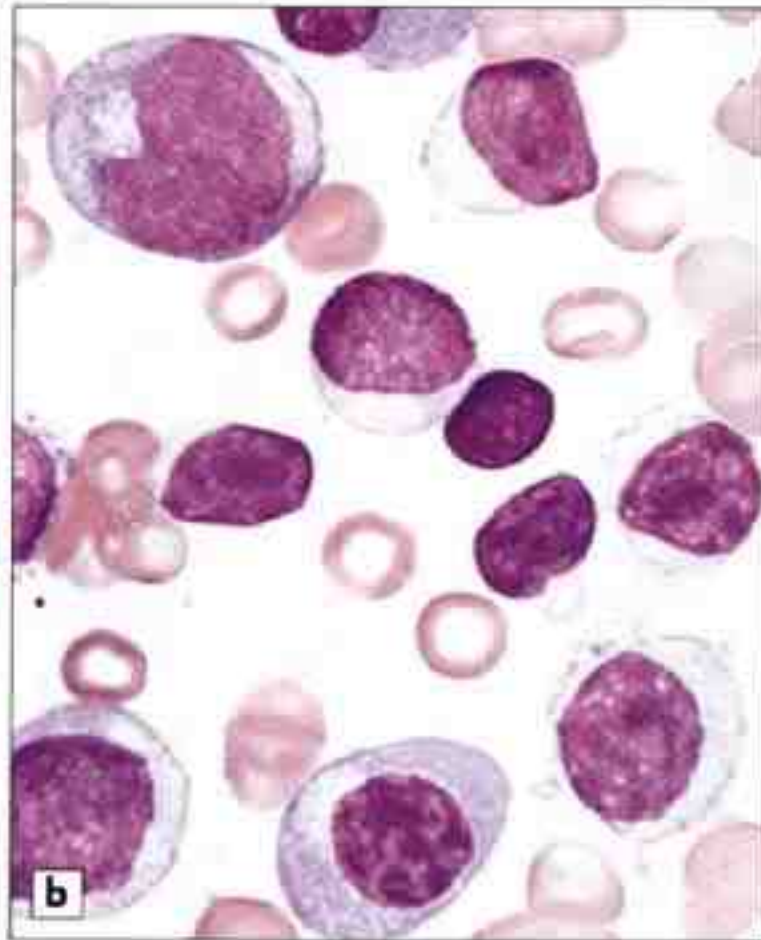
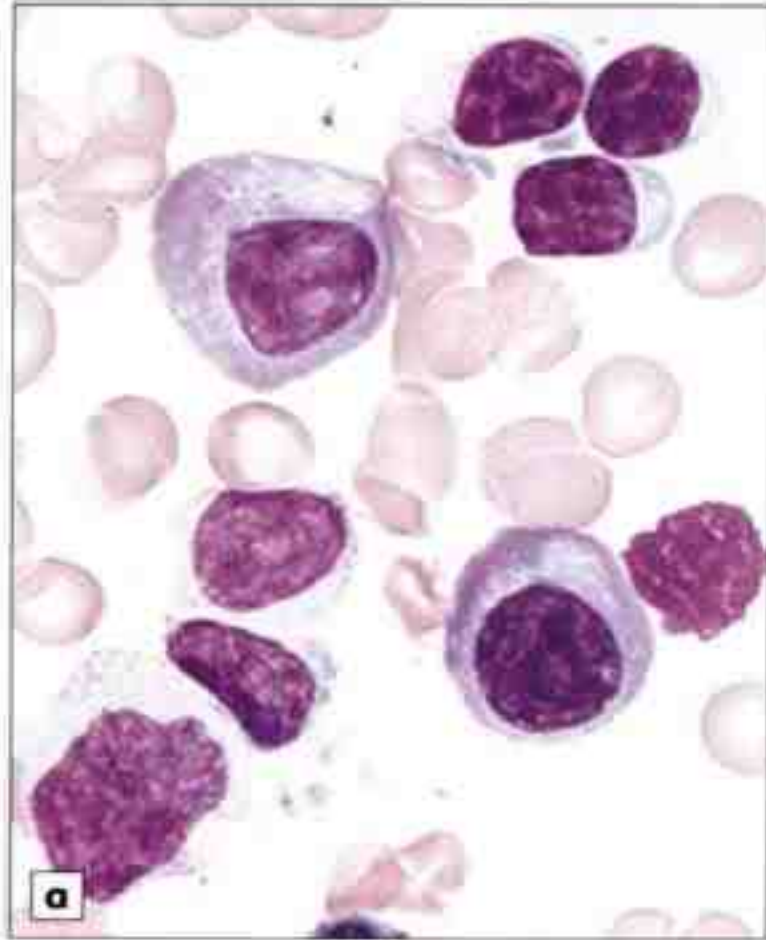


Plasma cells

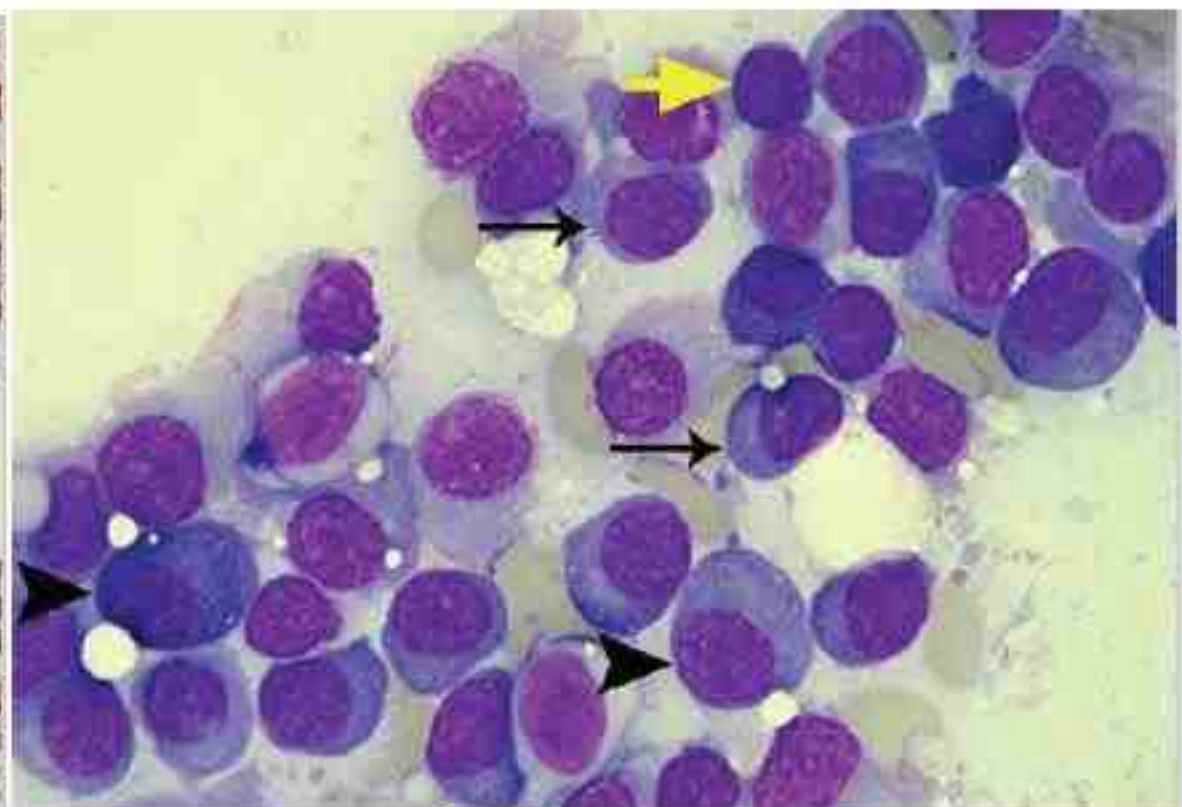
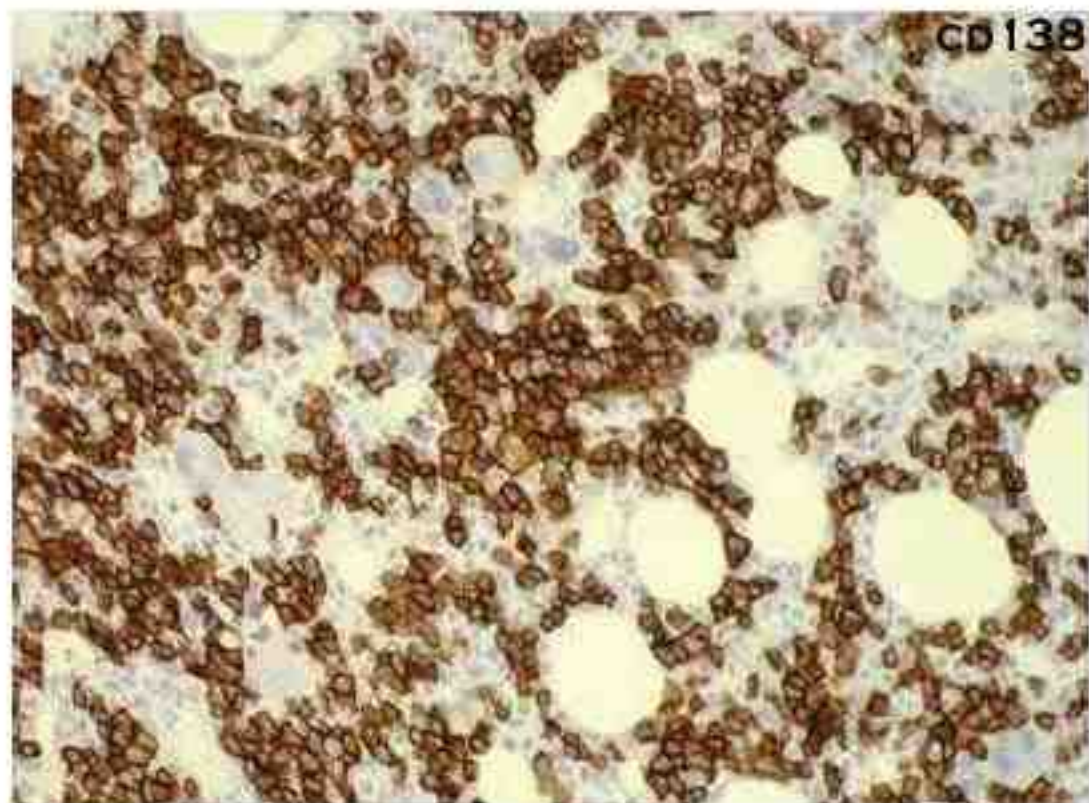
شکل ۱۵۸-۷۷: منظره چرخ در شبکه ای پلاسماسل در برش بافتی از بیوپسی غده لنفاوی

PCL





شکل ۱۹۶-۷۷: فاز لوسمیک در یک بیمار مبتلا به WM که در آن، خون و BM انبوهی از سلول‌های لنفوسیت و لنفوبلاستوئید را نشان می‌دهد. سلول‌های لنفوبلاستوئید تولید خصوصیات توأم لنفوسیت و پلاسماسل را نشان می‌دهند.



شکل ۱۹۷-۷۷: راست) بزرگنمایی از سلول‌های بیمار قبل که در آن لنفوسیت (پیکان زرد)، پلاسماسل (سرپیکان) و لنفوپلاسماسیتوئیدها (پیکان بلند) نشان داده شده است. چپ) رنگ آمیزی IHC یا ایمونوسیتوشیمی با CD138 که در آن عمده سلول‌ها واکنش مثبت نشان می‌دهند و اغلب به صورت کلاستر دیده می‌شوند.

Myeloide Lineage



Monoblast

Nucleus: Round to oval; may be irregularly shaped

Nucleoli: 1-2; may not be visible

Chromatin: Fine

Cytoplasm: Light blue to gray

Granules: None



Promonocytes

Nucleus: Irregularly shaped; folded; may have brain-like convolutions

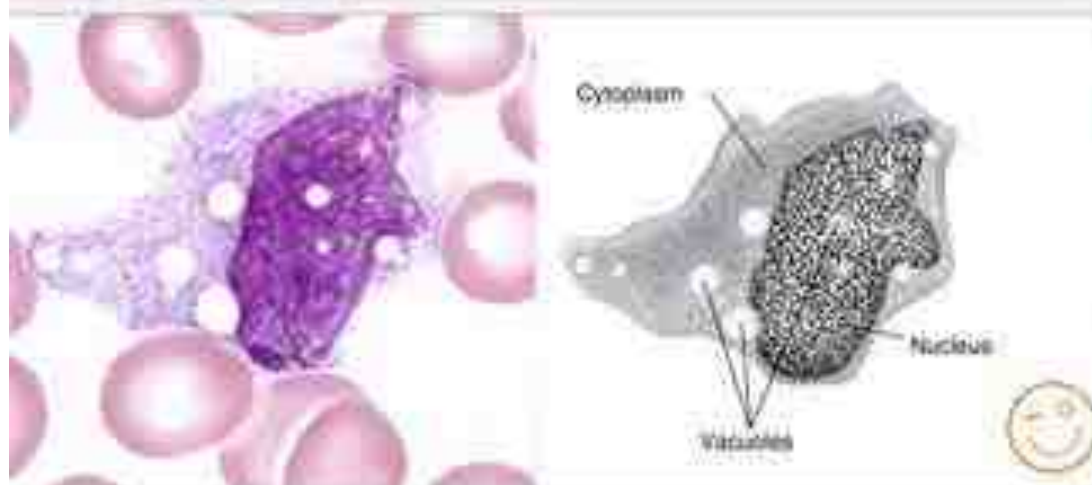
Nucleoli: May or may not be visible

Chromatin: Fine to lacy

Cytoplasm: Light blue to gray

Granules: Fine azurophilic

Vacuoles: May be present



Monocytes

Nucleus: Variable; may be round, horseshoe shaped,; often has folds producing "brainlike" convolutions

Nucleoli: Not visible

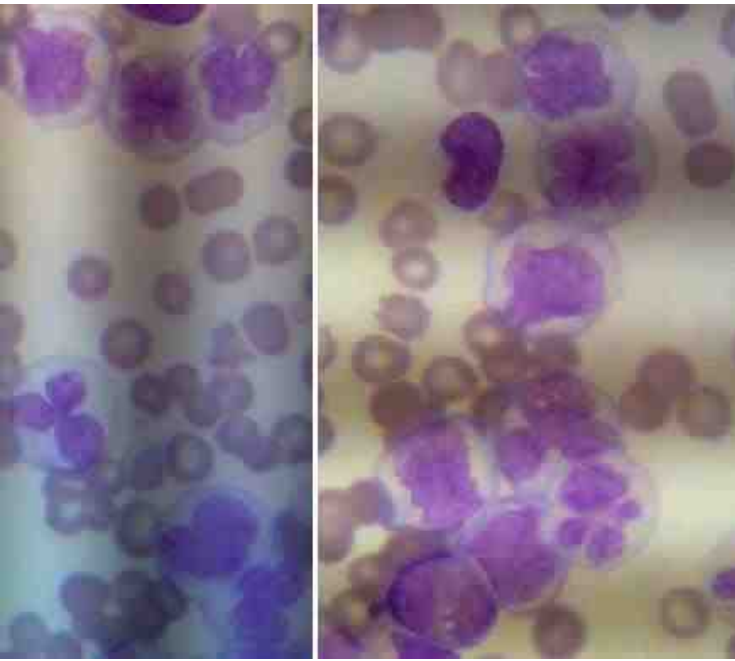
Chromatin: Lacy

Cytoplasm: Blue-gray; may have pseudopods

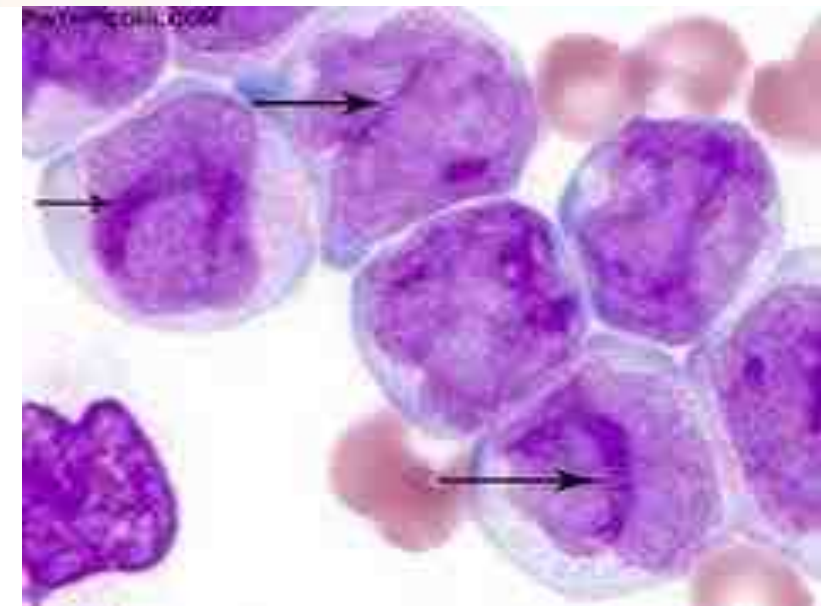
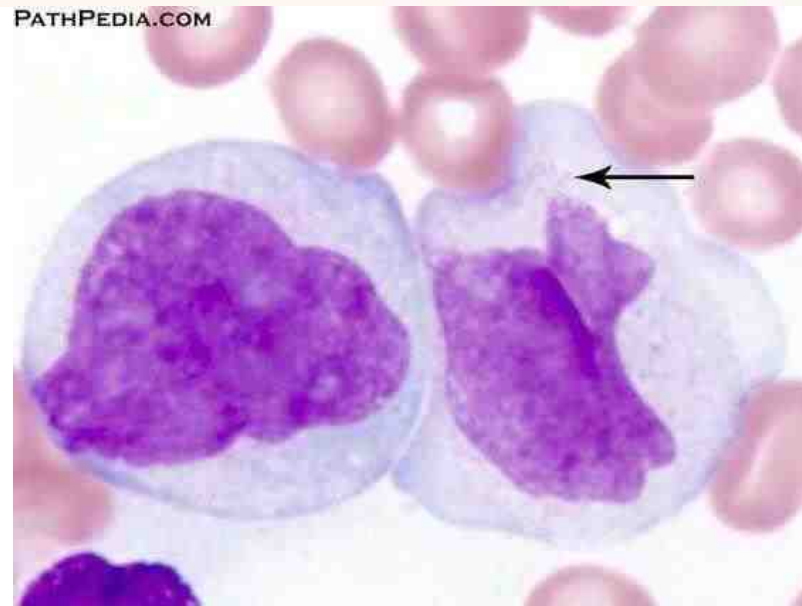
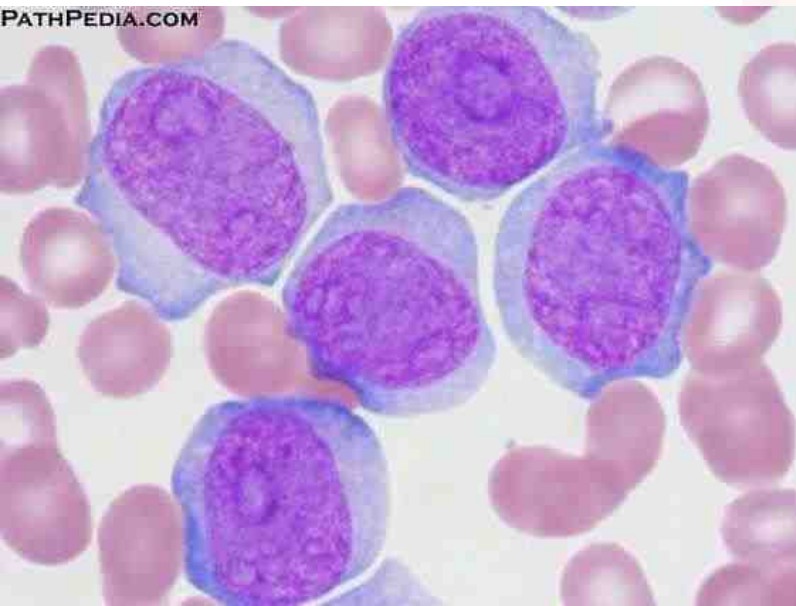
Granules: Many fine granules giving the appearance of ground glass

Vacuoles: Absent to numerous

Morphological evaluation of monocytes



Monocyte	Immature	Promonocyte	Monoblast



Myeloblast



Promyelocyte



Myelocyte



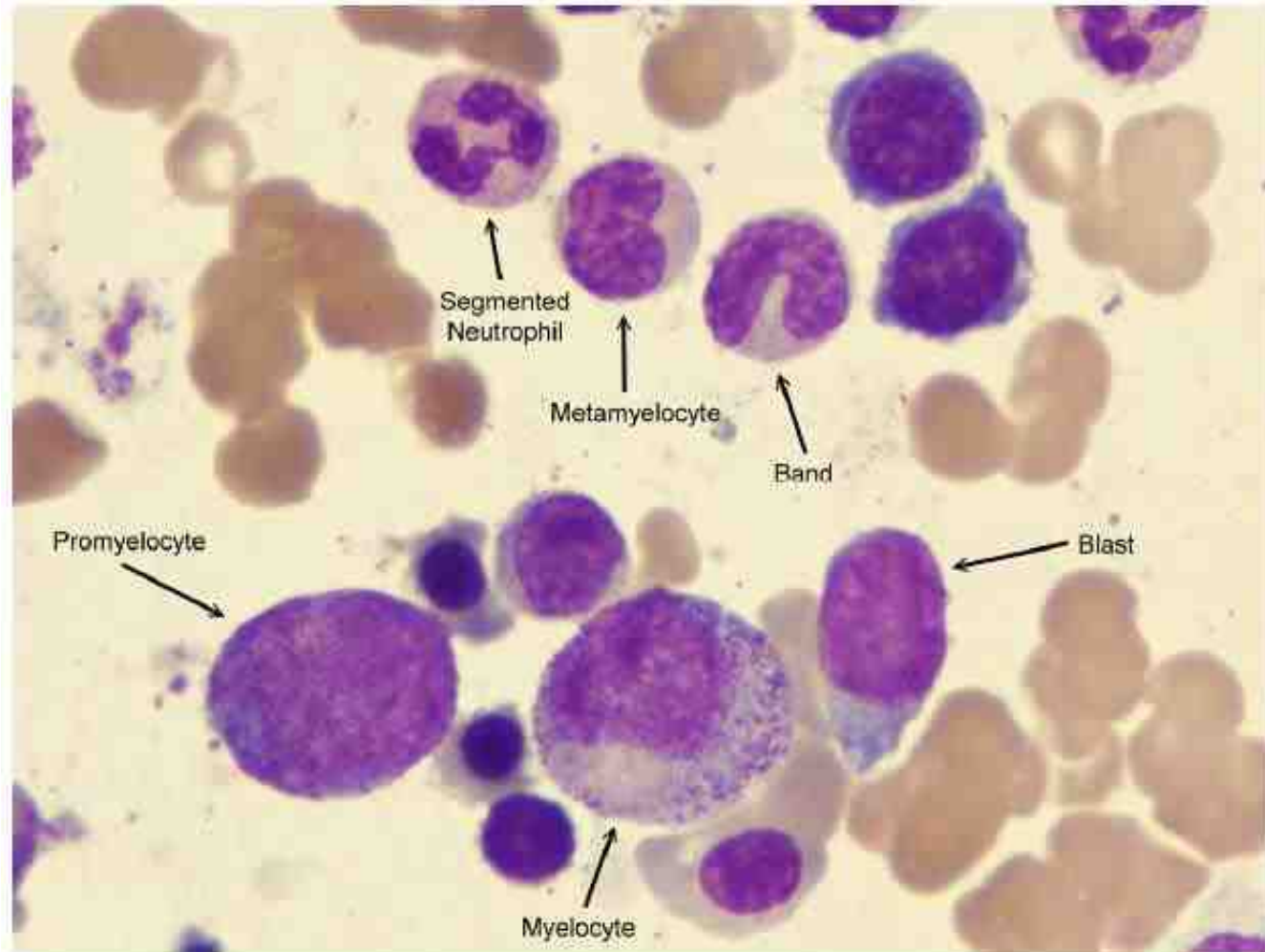
Metamyelocyte

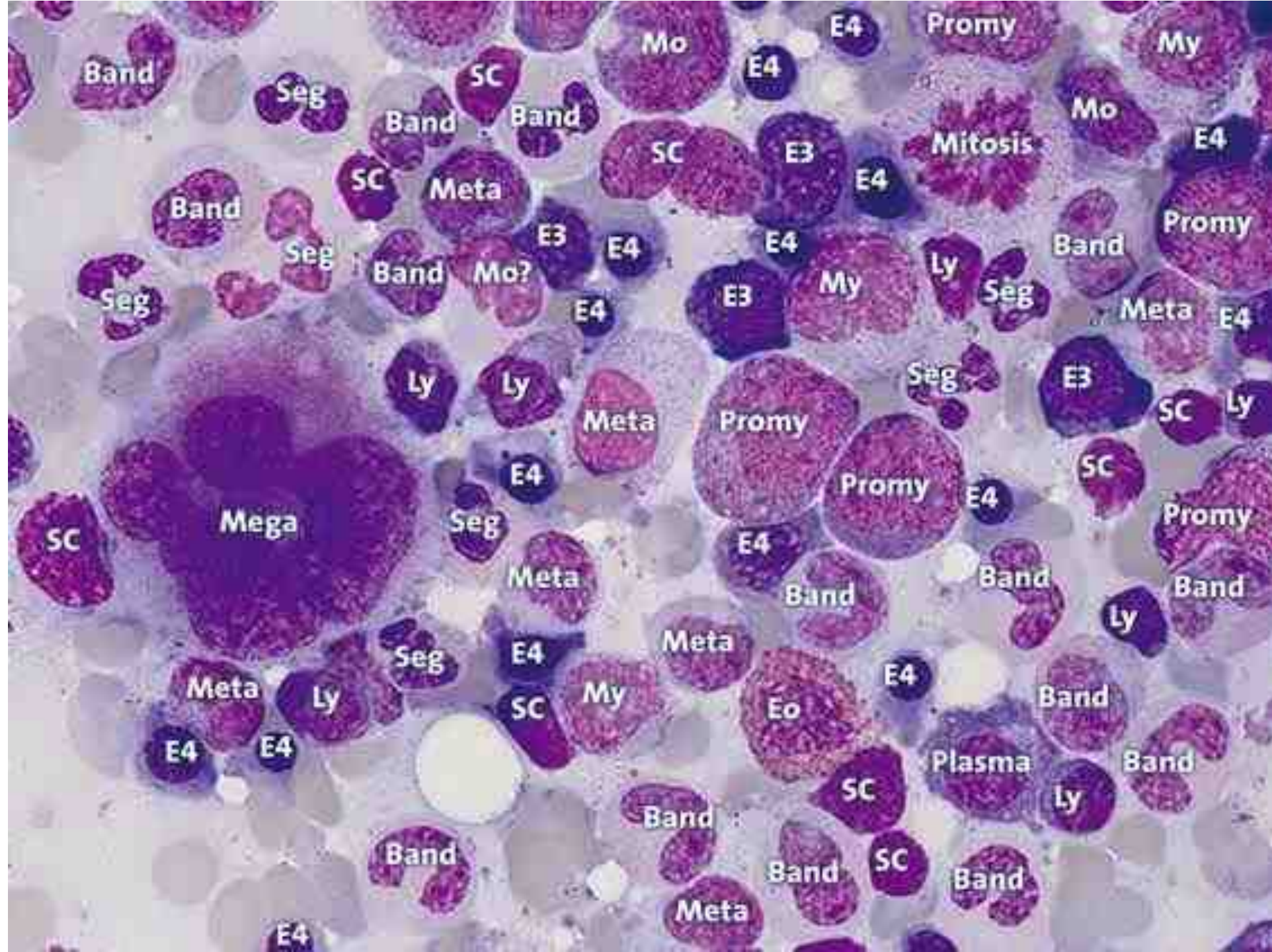


Band



Segmented neutrophil

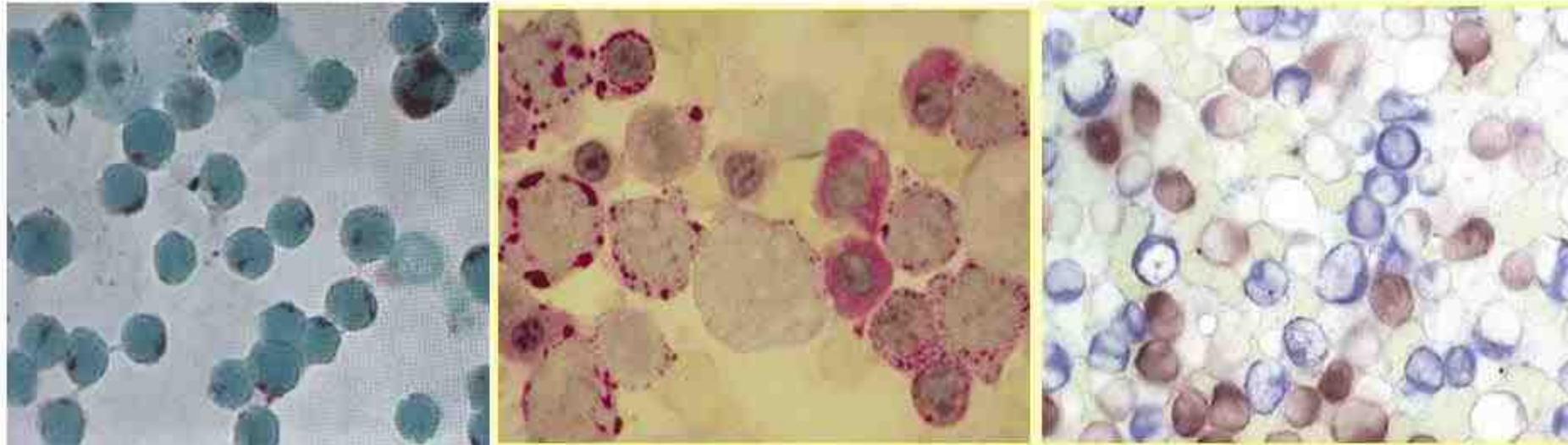




طبقه‌بندی لوسمی‌های حاد:



شکل ۸-۶۸: از راست به چپ: (۱) رنگ آمیزی SBB (سیاه)، (۲) رنگ آمیزی CAE (قرمز) و (۳) رنگ آمیزی MPO (قهوه‌ای)

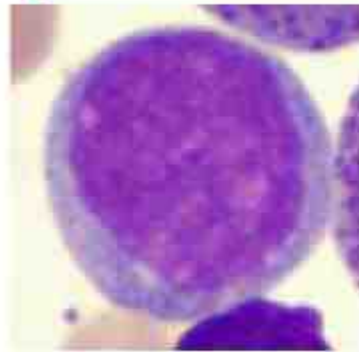


شکل ۹-۶۸: از راست به چپ: (۱) رنگ آمیزی دوپل استراز CAE+ANAE (قهوه‌ای+آبی)، (۲) رنگ آمیزی PAS (قرمز گرانول و بلوک و منتشر) و (۳) رنگ آمیزی Acid-P فوکال (قهوه‌ای)

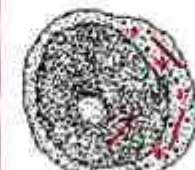
طبقه‌بندی قرار داد. رنگ آمیزی سیتوشیمیایی که در اکثر موارد بکار می‌رود در جدول ۱-۶۸ خلاصه شده است.

کلاس	نام دیگر	خصوصیات	درصد شیوع
M0	AML	AML بدون تمایز میلوئیدی و بدون بلوغ	۲-۳
M1		AML توأم با تمایز و بدون بلوغ (بدون حضور سلول های بالغ)	۱۵-۲۰
M2		AML توأم با بلوغ و حضور سلول های بالغ	۳۰
M3	APL	AML توأم با تمایز پرومیلوسیتی	۵-۱۰
M4	AMML	AML توأم با تمایز میلو بلاستی و مونو بلاستی	۱۵-۲۰
M5	AMoL	AML توأم با تمایز مونو بلاستی	۱۵
M6	AEL	AML توأم با تمایز میلو بلاستی و اریترو بلاستی	۳-۴
M7	AMegL	AML توأم با تمایز میلو بلاستی و مگا کاریو بلاستی	۱-۲
M8	ABL	AML توأم با تمایز میلو بلاستی و بازوفیلی	نادر

Agranular Blast



Myeloblast Type-I

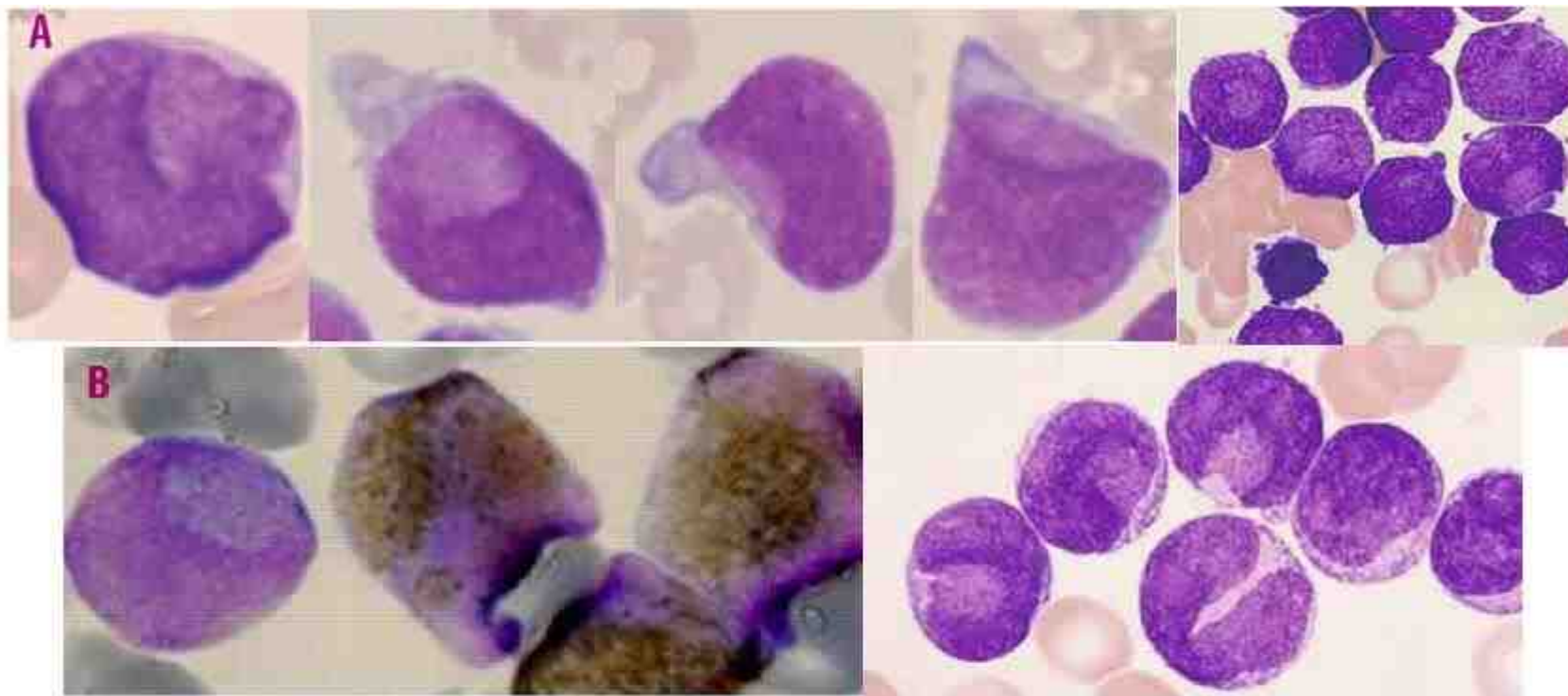


Myeloblast Type-II



Myeloblast Type-III

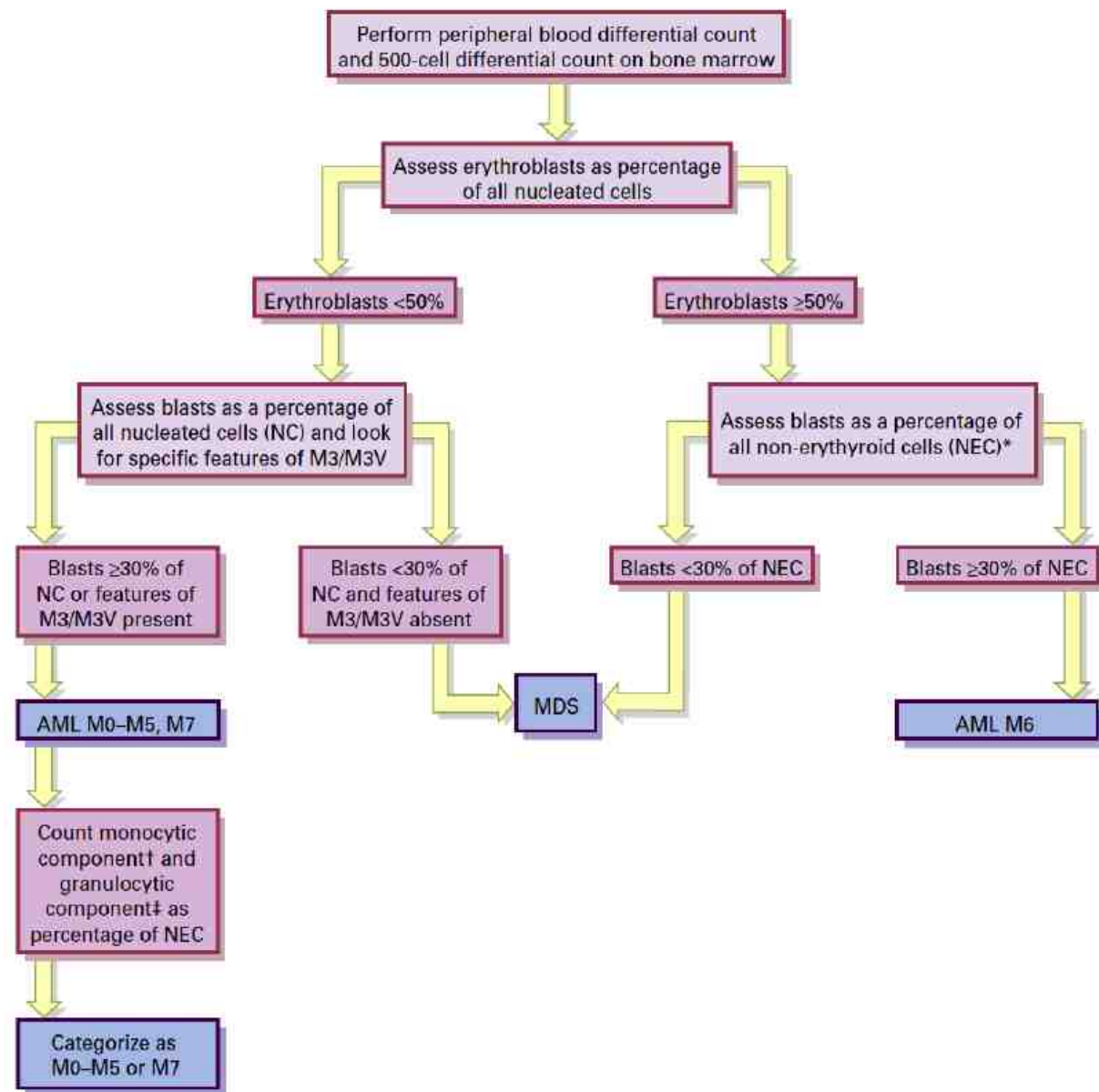
شکل ۱۲-۶۸: انواع بلاست های گرانولار و آگرانولار



شکل ۱۳-۶۸: مورفولوژی فنجان مانند بلاست‌های سرطانی که ۲۵٪ از قطر هسته را ناحیه فنجان مانند تشکیل می‌دهد (A). بیمار به AML-M1 مبتلا بوده و قسمت عمده‌ای از میلو بلاست‌های وی MOP(-) می‌باشند (B).



شکل ۱۴-۶۸: بلاست‌های سرطانی حاوی آنوررادی در AML



شکل ۱۱-۶۸: پروسه تشخیص AML و تشخیص افتراقی آن از MDS

* لنفوسیت‌ها، پلاسماسل‌ها، ماست‌سل‌ها و ماکروفاژها نیز از این دسته مستثنی می‌شوند. همچنین در طبقه‌بندی‌های امروز تعداد بلاست ۳۰٪ به ۲۰٪ کاهش پیدا کرده است.

+ مونوبلاست تا مونوسیت

++ میلوپلاست تا لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلنار

شکل ۶۰-۶۷: مارکرهای سطح سلولی در مراحل مختلف تمایز پره کورسوری رده نوتروفیلی

	Blast	Promyelocyte	Myelocyte	Metamyelocyte	Band	Neutrophil
CD45						
CD34						
CD117						
CD13						
CD33						
CD66b						
CD64						
CD15						
CD65						
CD11b						
CD11c						
CD66a						
CD24						
CD16						
CD35						
CD87						
CD14						
CD10						
CD157						

شکل ۶۱-۶۷: مارکرهای سطح سلولی در مراحل مختلف تمایز پره کورسوری رده مونوسیتی

	Blast	Promonocyte	Monocyte
CD45			
CD34			
CD13			
CD33			
HLA-DR			
CD64			
CD15			
CD11b			
CD36			
CD4			
CD14			
CD16			

	Markers of precursor cells			Myeloid markers			Monocyte markers		
	TdT*	HLA-DR†	CD34‡	CD13	CD33	CD117	CD15	CD11b	CD14
M0	Pos. or neg.	Pos.	Pos.	Mainly pos.	Pos. or neg.	Often pos.	Mainly neg.	Mainly neg.	Mainly neg.
M1	Pos. or neg.	Pos.	Mainly pos.	Mainly pos.	Pos.	Often pos.	Mainly neg.	Pos. or neg.	Mainly neg.
M2	Neg.	Pos.	Mainly neg.	Pos.	Pos.	Pos.	Pos.	Pos. or neg.	Mainly neg.
M3§	Neg.	Neg.	Neg.	Pos.	Pos.	Pos. or neg.	Pos. or neg.	Mainly neg.	Mainly neg.
M4	Mainly neg.	Pos.	Pos. or neg.	Mainly pos.	Pos.	Pos. or neg.	Pos.	Pos.	Often pos.
M5	Mainly neg.	Pos.	Pos. or neg.	Pos. or neg.	Pos.	Pos. or neg.	Pos.	Pos.	Often pos.
M6**	Neg.	Pos. or neg.	Pos. or neg.	Pos. or neg.	Pos. or neg.	Pos.	Mainly neg.	Pos. or neg.	Mainly neg.
M7††	Neg.	Mainly pos.	Mainly pos.	Mainly neg.	Pos. or neg.	Often pos.	Mainly neg.	Neg.	Neg.
AML overall	10–20% pos.	About 70% pos.	30–40% pos.	60–90% pos.	70–90% pos.	60–70% pos.	40–70% pos.	50–60% pos.	15–40% pos.

*Also positive in acute lymphoblastic leukaemia (ALL) with the exception of the minority of cases with mature-B phenotype.

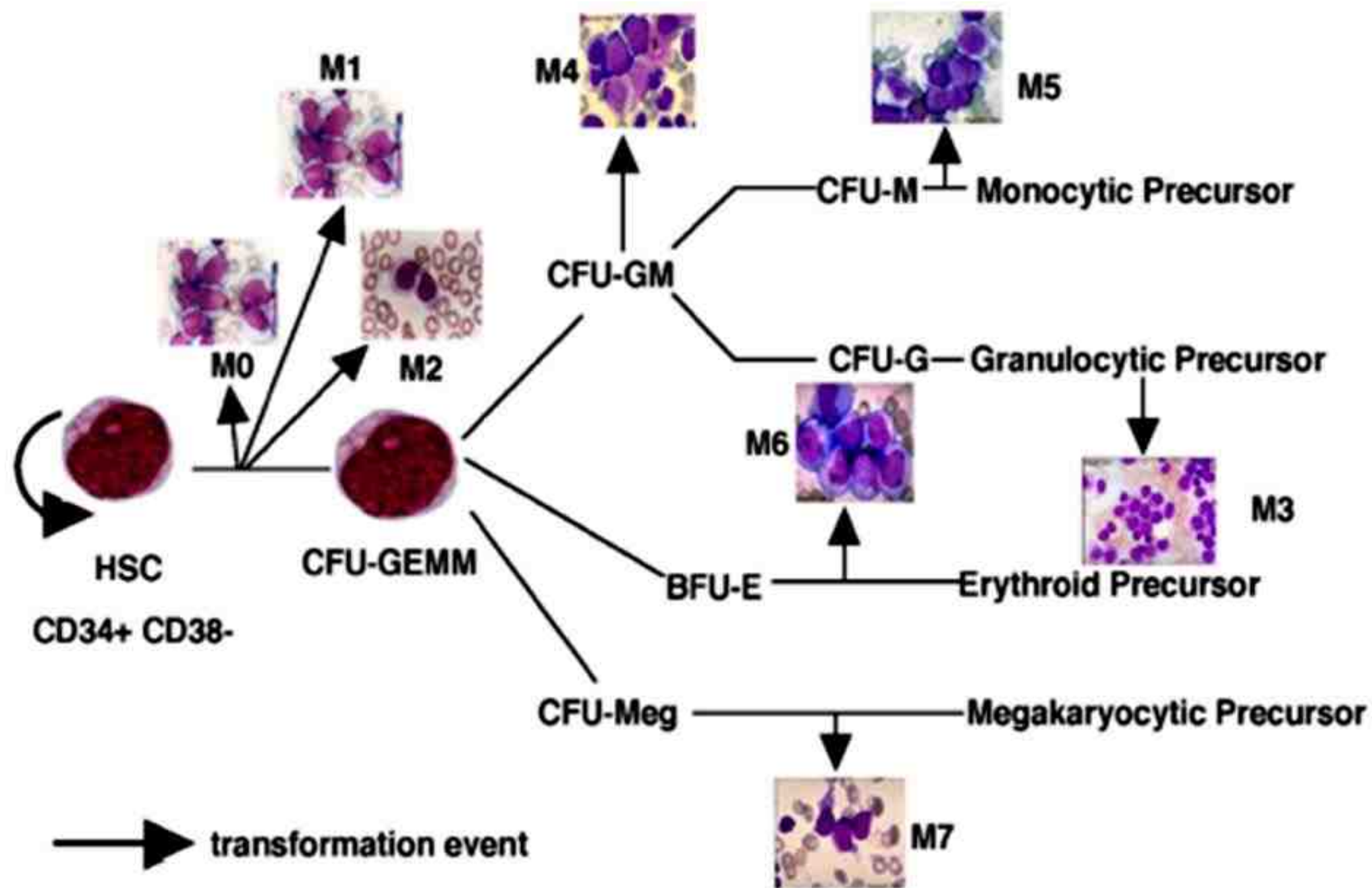
†Also positive in ALL of B lineage and in occasional cases of T-lineage ALL.

‡Also positive in many B-lineage ALL but not mature B-ALL.

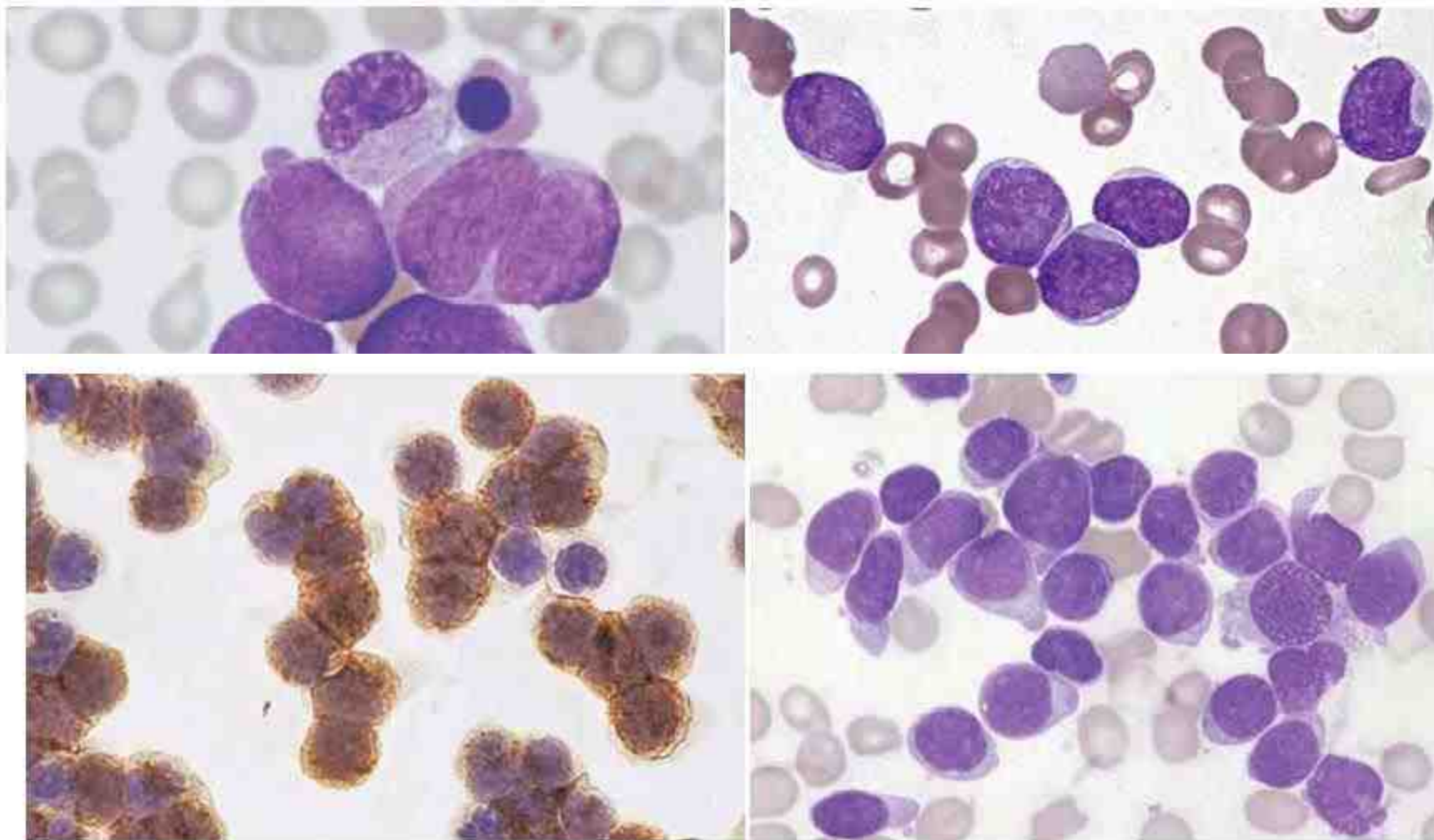
§CD9 positive.

**CD36 and anti-glycophorin positive.

††CD9, CD36, CD41, CD42a, CD42b, CD61 positive.



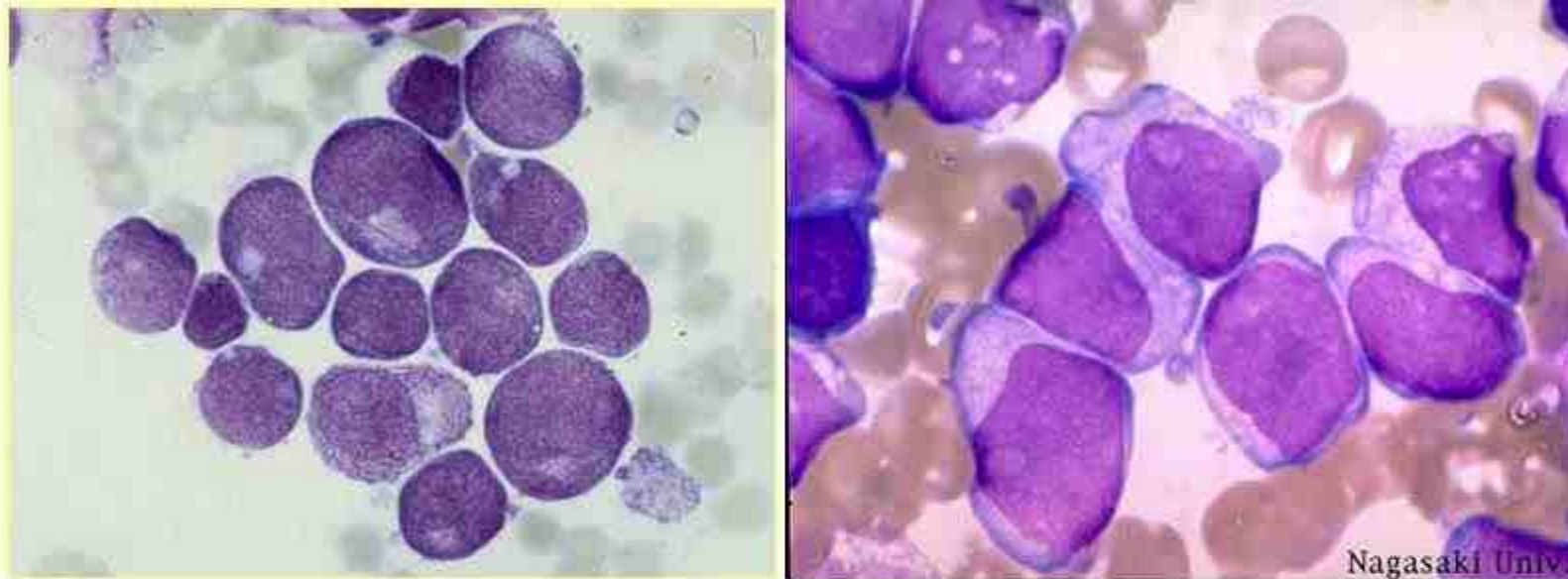
طبق تعریف، کمتر از ۳٪ بلاستها برای MPO، CAE و SBB مثبت هستند و چنانچه میزان موارد مثبت، بیشتر شود (≥۳٪) بیمار تحت عنوان AML-M1 طبقه بندی می شود. سلول‌های بلاست هیچ گونه فعالیتی در مورد NSE نشان نمی‌دهد چرا که اگر مثبت بود، جزء M5-AML طبقه بندی می‌شد. سلول‌های میلوئیدی در حال بلوغ ممکن است یک نقص پراکسیداز یا واکنش مثبت نابجا برای هر دوی CAE و NSE (ANAE و ANBE) نشان بدهند.



ت‌ها

شکل ۱۵-۶۹: راست) گستره BM یک بیمار مبتلا به M0-AML که با رنگ MGG رنگ شده و بلاست‌های آگرانولار را نشان می‌دهد. چپ) واکنش ایمونوپراکسیداز سلول‌های خون محیطی با یک آنتی‌بادی مونوکلونال ضد CD13 که بلاست‌های قویاً مثبتی را نشان می‌دهد. بلاست‌ها همچنین برای CD34، HLA-DR و TdT مثبت هستند.

AML توأم با تمایز میلوئیدی ولی بدون بلوغ M1-AML:



M1-AML
در آنها
حاوی
آئور را
و یا از
واکوئل
واکوئل
L2 یا
(یعنی)

شکل ۱۷-۶۹: تصویری از میلو بلاست‌ها در AML-M1 که حضور آئور را در تعدادی گرانول، تشخیص را به سمت میلوئیدی سوق می‌دهد ولی عدم حضور رده نوتروفیلی بالغ و حضور بالای ۹۰٪ بلاست تشخیص M2 را رد نموده و در مقابل مشاهده گرانول و آئور را در تشخیص M0 را رد می‌کنند، لذا بدین ترتیب تشخیص AML-M1 (تمایز میلوئیدی بدون بلوغ) تأیید می‌شود.

جدول ۵-۶۹: معیارهای تشخیصی M1-AML (لوسمی میلوئید حاد بدون بلوغ)

Blasts $\geq 30\%$ of bone marrow cells

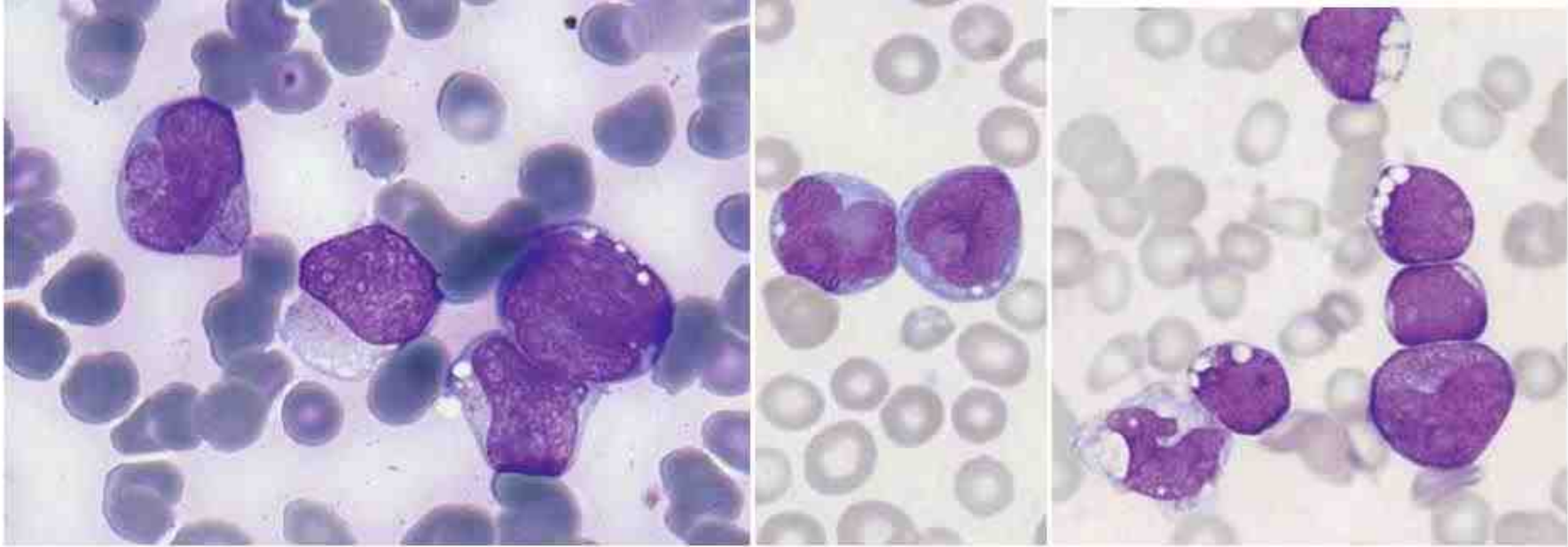
Blasts $\geq 90\%$ of bone marrow non-erythroid cells*

$\geq 3\%$ of blasts positive for peroxidase or Sudan black B

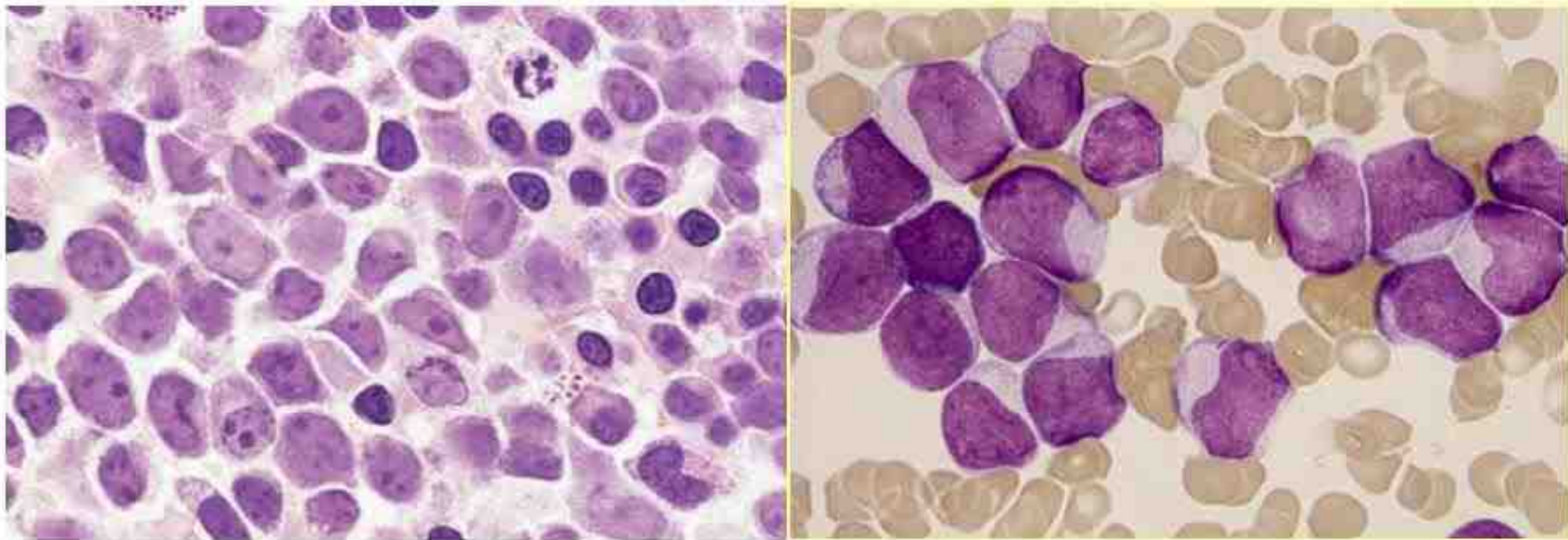
Bone marrow maturing monocytic component (promonocytes to monocytes) $\leq 10\%$ of non-erythroid cells

Bone marrow maturing granulocytic component (promyelocytes to polymorphonuclear leucocytes) $\leq 10\%$ of non-erythroid cells

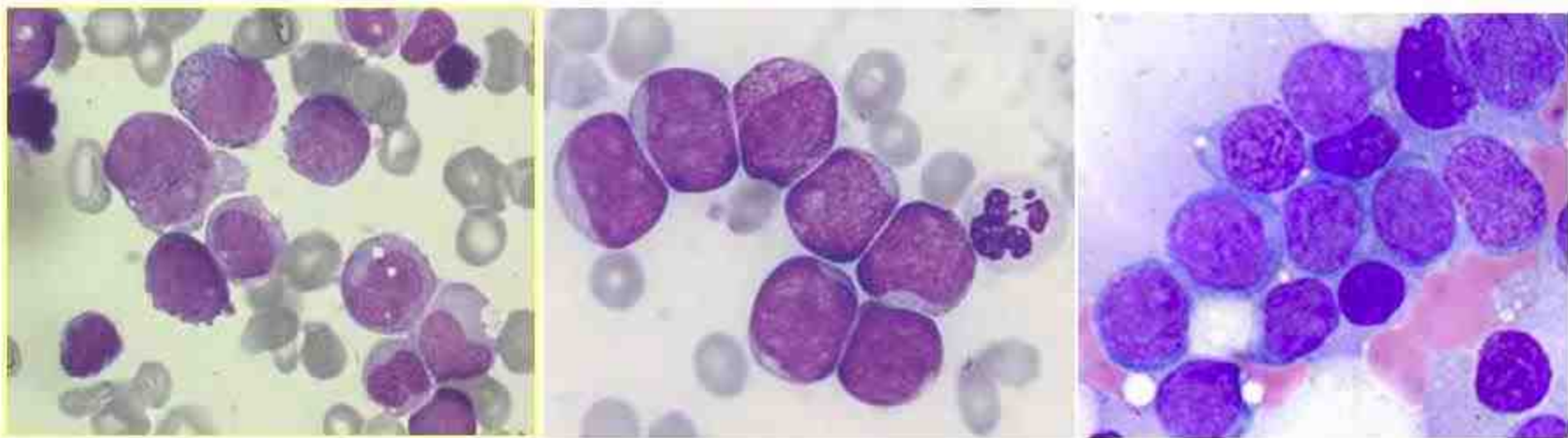
*Exclude also lymphocytes, plasma cells, macrophages and mast cells from the count.



شکل ۱۸-۶۸: لام خون محیطی بیمار مبتلا به M1-AML که بلاست‌های نوع I با واکنش‌های سیتوپلاسمیک و لوبولاسیون هسته‌ای را نشان می‌دهد. در تصویر راست یک پرومیلوسیت، در تصویر وسط یک میلو بلاست تیپ I لوبوله و در تصویر سمت چپ یک بلاست لوبوله حاوی آنور راد نیز مشاهده می‌شود.



شکل ۱۹-۶۸: لام خون محیطی (راست) و بیوپسی مغز استخوان (چپ) بیمار مبتلا به M1-AML که بلاست‌های نوع I با چند جسم فی را نشان می‌دهد. در برش پاتولوژی از بیوپسی ترفین، عمده سلول‌های حاضر بلاست بوده، N/C بالو هستک مشخصی دارند و تعدادی اریترو بلاست نیز مشاهده می‌شود.



شکل ۲۰-۶۹: تفاوت میلو بلاست های M0، M1 و M2 (به ترتیب) که به ترتیب بر میزان تمایز و بلوغ بلاست ها افزوده می شود.

برحسب تعریف، حداقل ۳٪ از بلاست‌ها در M1-AML نسبت به MPO و یا SBB مثبت هستند. واکنش SBB نسبت به MPO مارکر حساس تری برای تشخیص پیش سازهای گرانولوسیتی اولیه محسوب می‌شود*. بلاست‌های M1 معمولاً برای CAE نیز مثبت هستند، با این وجود نسبت به هر دوی MPO و SBB در تشخیص تمایز نوتروفیلی از حساسیت کمتری برخوردار می‌باشد. میلو بلاست‌ها نسبت به استرازهای غیر اختصاصی (واکنش α -نفتول استات استراز (ANAE= α NAE) و α -نفتول بوتیوات استراز (ANBE= α NBE)) که برای رده مونوسیتی شاخص تر و اختصاصی تر هستند، واکنش ضعیف و یا منفی نشان می‌دهند در حالی که در مورد NASDAE (نفتول آلفا SD استات استراز)، معمولاً یک واکنش ضعیف مقاوم به فلوراید مشاهده می‌شود. میلو بلاست‌ها فعالیت اسید فسفاتازی منتشره‌ای را نیز نشان می‌دهد که از حد ضعیف تا قوی متغیر است (در لنفوبلاست‌ها این واکنش به صورت فوکال می‌باشد). PAS معمولاً منفی بوده ولی ممکن است یک واکنش ضعیف منتشره با گرانول‌های ریز سلولی نشان بدهد. آنورادها نیز با MPO و SBB واکنش مثبت داده و گاهی اوقات نیز یک واکنش ضعیف با PAS نشان می‌دهد. واکنش آنوراد با CAE معمولاً ضعیف یا منفی است (به استثناء M2-AML‌هایی که با t(8;21) همراه هستند که در آنها آنورادها اغلب با CAE مثبت می‌شوند)*. اگرچه آنورادها اغلب با رنگ آمیزی رومانفسکی قابل تشخیص اند ولی



شکل ۲۱-۶۹: رنگ آمیزی میلوپراکسیداز مغزاستخوان که دو سلول لوسمیک با واکنش مثبت پراکسیداز در گرانول‌ها و دو سلول لوسمیک دیگر با واکنش مثبت پراکسیداز در آنوراد را نشان می‌دهد. (وسط) رنگ آمیزی SBB لام مغزاستخوان که تعدادی بلاست با آنوراد و گرانول SBB+ را نشان می‌دهد. (چپ) رنگ آمیزی CAE لام مغزاستخوان که یک نوتروفیل مثبت و یک بلاست مثبت را نشان می‌دهد. سایر بلاست‌های موجود، منفی هستند.

AML توأم با بلوغ M2-AML:

زیرگروه M2 حدود ۳۰٪ از مواد ANLL را تشکیل می‌دهد. در این لوسمی میلو بلاست‌ها ۸۹-۲۰٪ از سلول‌های NEC و سلول‌های درحال بلوغ گرانولوسیتی بالای ۱۰٪ از سلول‌های NEC را تشکیل می‌دهد. سلول‌هایی که در گروه سلول‌های گرانولوسیتی درحال بلوغ قرار می‌گیرند شامل پرومیلوسیت‌ها، میلوسیت‌ها، متامیلوسیت‌ها، گرانولوسیت‌ها و سلول‌هایی هستند که از لحاظ سیتولوژی با پرومیلوسیت‌های طبیعی متفاوت بوده و به علت گرانوله شدن زیاد و شدید، در گروه بلاست قرار نمی‌گیرند. برخلاف M3، پرومیلوسیت‌ها در این لوسمی معادل بلاست در نظر گرفته نمی‌شوند و برخلاف M1، بلاست‌ها اغلب از نوع II و III هستند. آئوررادی در برخی موارد دیده می‌شود که در کودکان با پیش‌آگهی مطلوب همراه بوده و احتمالاً به علت ارتباط و همراهی بین آئوررادی و t(8:21) می‌باشد. خصوصیات دیس‌پلاستیک مثل هیپو یا هیپرگرانولاسیون، پلگرهوت کاذب (هیپولوبولاسیون) و نوتروفیل‌های هیپرگرانولار تا حدودی شایع بوده و ممکن است در جمعیت در حال تمایز گرانولوسیتی دیده شوند. بلوغ میلو بلاست‌ها به پرومیلوسیت‌ها در هر دو گروه M2 و M3 رخ می‌دهد و در برخی از بیماران M2 نیز، پرومیلوسیت‌ها جمعیت غالب را تشکیل می‌دهند ولی از آنجا که برخی از ویژگی‌های M3 در M2 وجود ندارد، این دو قابل تشخیص از هم خواهند بود که در ادامه به آنها اشاره می‌شود. در M2 جمعیت مونوسیتی مغز استخوان کمتر از ۲۰٪ سلول‌های NEC را تشکیل داده و دیگر شواهد تمایز مونوسیتیک نیز در آن دیده نمی‌شود، لذا از M4 هم قابل افتراق می‌باشد. پدیده بلوغ در بیشتر موارد M2 در مسیر نوتروفیلی دیده شده و کمتر شاهد بلوغ اتوزینوفیلی و بازوفیلی هستیم که در هر حال وجود این پدیده در رده اتوزینوفیلی را تحت عنوان M2-Eo و در رده بازوفیلی را M2-Baso می‌نامیم.

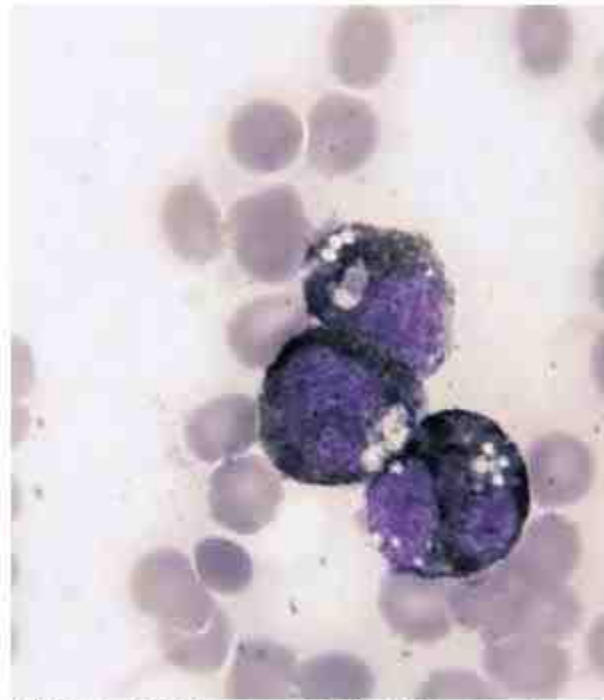
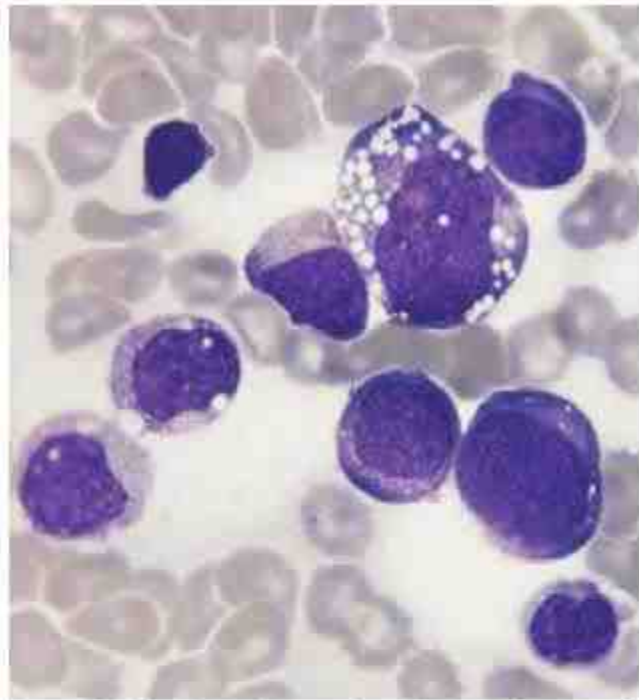
جدول ۶-۶۹: معیارهای تشخیص M2-AML (لوسمی میلوئیدی حاد توأم با بلوغ)

Blasts $\geq 30\%$ of bone marrow cells

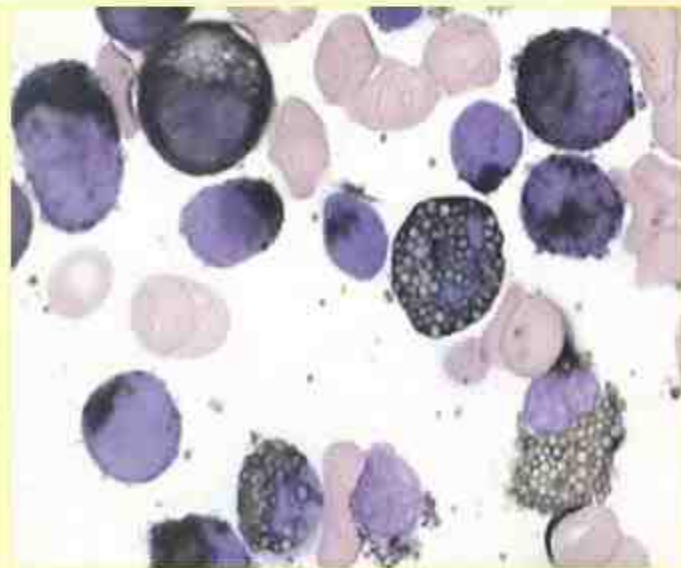
Blasts 30–89% of bone marrow non-erythroid cells

Bone marrow maturing granulocytic component (promyelocytes to polymorphonuclear leucocytes) $> 10\%$ of non-erythroid cells

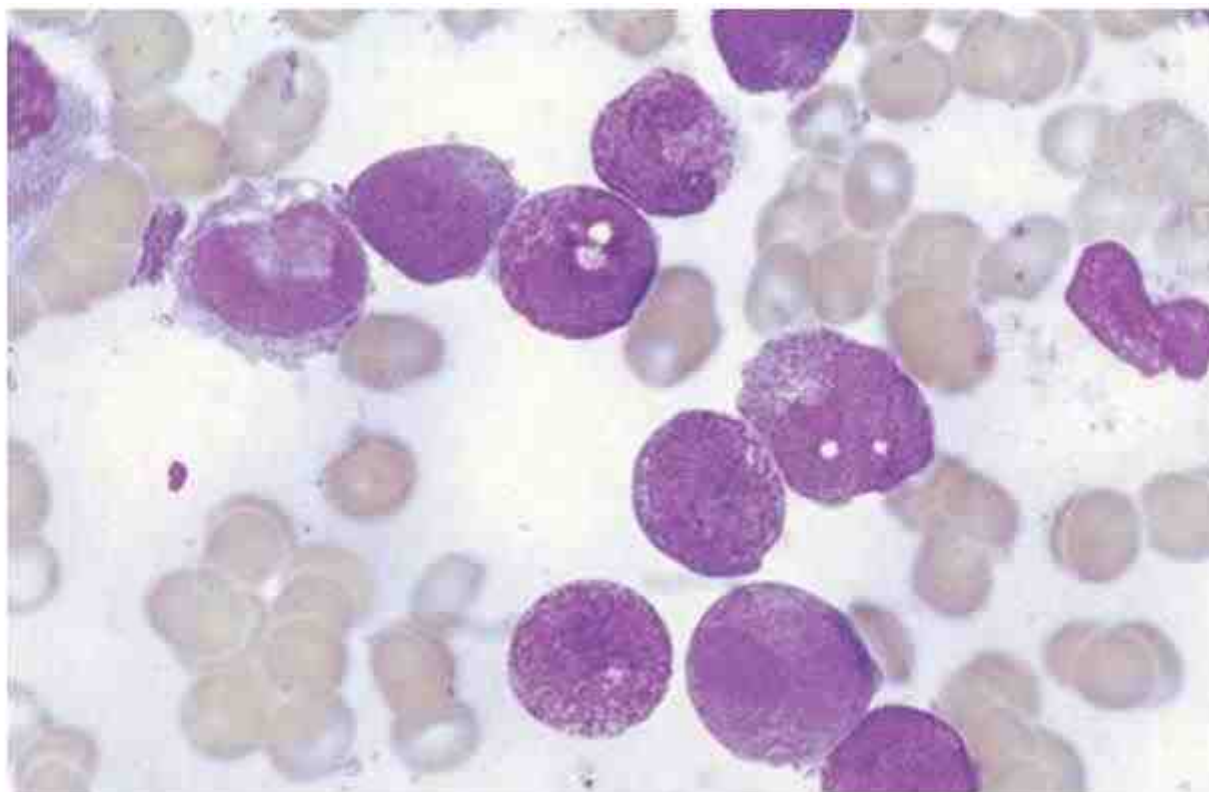
Bone marrow monocytic component (monoblasts to monocytes) $< 20\%$ of non-erythroid cells and other criteria for M4 not met



شکل ۲۵-۶۹: لام مغز استخوان یک بیمار مبتلا به M2-AML که توسط (a) MGG و (b) SBB رنگ آمیزی شده است. در این بیمار هر دو بلاست‌ها و سلول‌های در حال بلوغ شدیداً واکونوله هستند.



شکل ۲۶-۶۹: واکنش مثبت SBB در دو بیمار M2Eo (راست) و M2 کلاسیک (چپ)



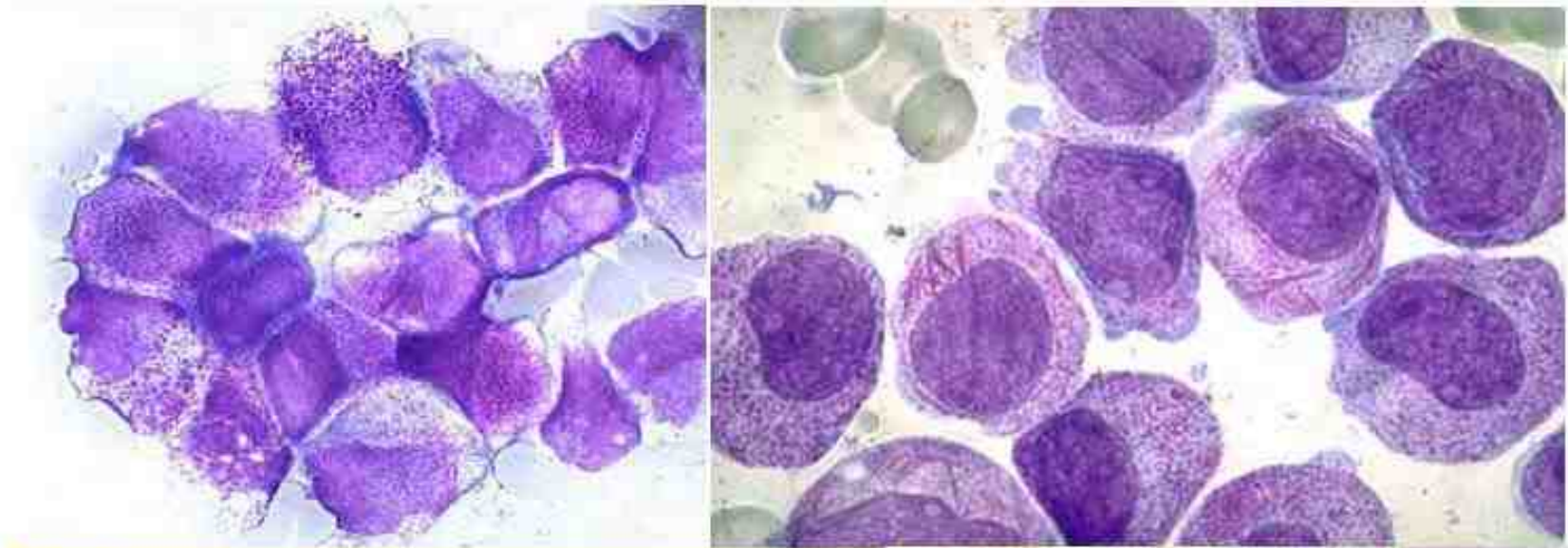
شکل ۲۷-۶۹: لام مغز استخوان یک بیمار مبتلا به M2-AML که گرانولاسیون شدید غیر معمول نوتروفیل‌ها و پیش سازهای آن را نشان می‌دهد.

لوسمی ماد پرومیلوسیتیک هیپرگرانولار (M3-AML):

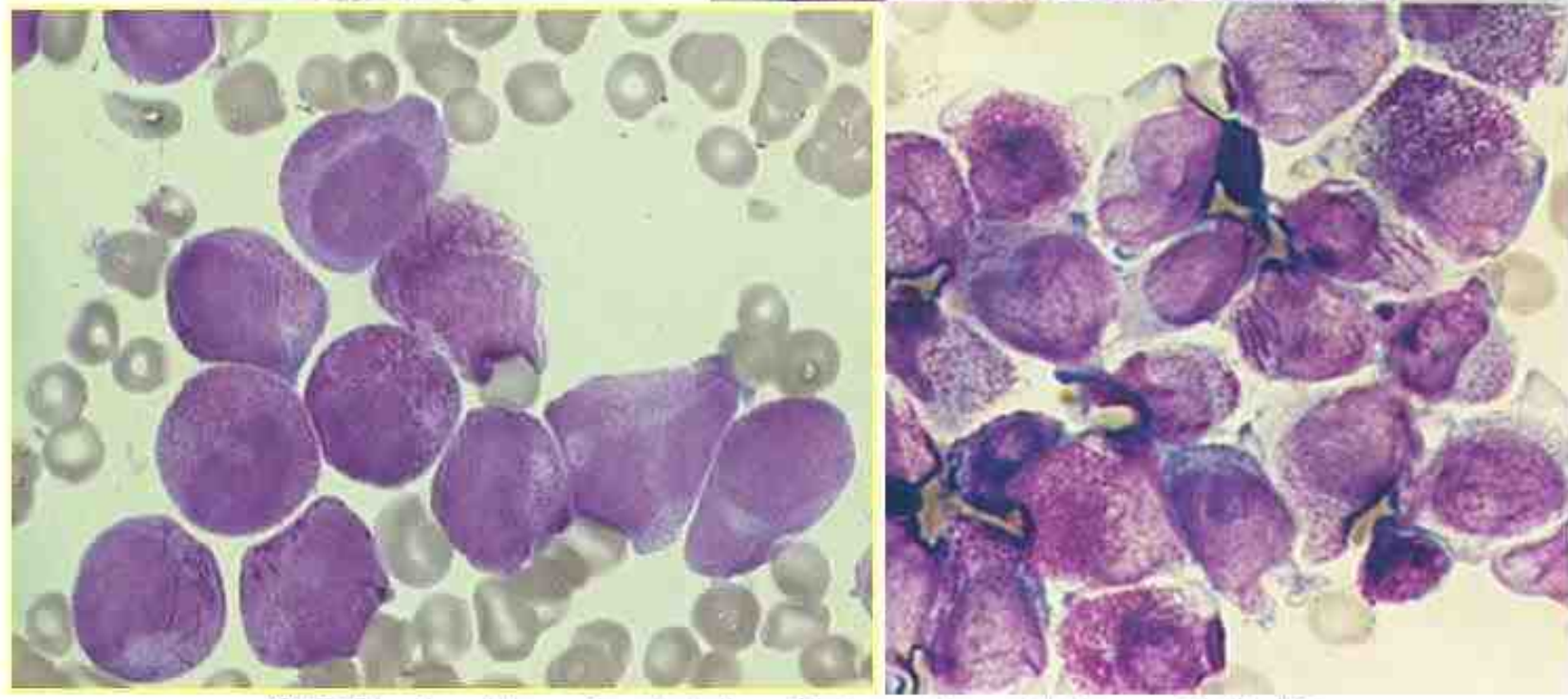
در این لوسمی، جمعیت سلولی غالب را پرومیلوسیت‌های غیرطبیعی تشکیل می‌دهد. در عمده موارد، بلاست‌ها کمتر از ۳۰٪ سلول‌های هسته‌دار BM را تشکیل می‌دهند. البته خصوصیات شاخص و تمایزدهنده سیتولوژیکی برای تشخیص این نوع AML کافی بوده و برخی موارد را می‌توان علی‌رغم درصد پایین بلاست‌ها، در گروه M3-AML قرار داد. البته با توجه به قوانین جدیدتر WHO و FAB که در آنها نقطه‌کات آف بلاست‌ها برای افتراق AML از MDS به ۲۰٪ کاهش یافته و همچنین با توجه به اینکه در طبقه‌بندی APL/M3 از نظر WHO، پرومیلوسیت‌ها نیز معادل بلاست در نظر گرفته می‌شوند، لذا با احتساب مجموع میلوبلاست‌ها و پرومیلوسیت‌ها، درصد بلاست‌ها از مرز ۲۰٪ عبور می‌کنند. در M3 شاهد ناهنجاری‌های سیتوژنتیکی خاص (مثل $t(15:17)$ و $t(11:17)$) و همچنین انعقاد غیرطبیعی هستیم که مورد اخیر در اثر خروج مواد پروکواگولانت از گرانول‌های آزروفیلیک پرومیلوسیت‌ها اتفاق می‌افتد. این مواد با تحریک انعقاد باعث کوآگولوپاتی مصرفی و DIC شده و حتی در برخی از مواقع باعث ادم ریوی و مرگ می‌شود. شرایط مذکور هنگام درمان سیتوتوکسیک که باعث تخریب لکوسیت‌ها می‌شود، بیشتر و شدیدتر هم می‌شود که تست مثبت D-دایمر و FDPs می‌توانند در تشخیص آن کمک کننده باشند. به عبارتی دیگر، از آنجایی که در این بیماری، تظاهرات هموراژیک و خونریزی دهنده شایع است، گاهی اوقات از روی خصوصیات بالینی نیز می‌توان به بیماری مشکوک شد.

پرومیلوسیت‌ها در M3، غالب سلول‌ها را تشکیل می‌دهد. این سلول‌ها دارای سیتوپلاسمی مملو از گرانول‌های قرمز یا بنفش خشن بوده و غالباً هسته را به قدری می‌پوشاند که هسته قابل مشاهده نمی‌باشد. بلوغ پرومیلوسیت‌ها در M3 نسبت به حالت نرمال، خیلی دیرتر و کندتر بوده و به عبارتی دیگر دچار توقف بلوغ می‌باشد. معمولاً بین هسته و سیتوپلاسم و بلوغ آنها، یک ناهماهنگی وجود دارد، به طوری که هسته دارای الگوی کروماتینی منتشر و باز بوده و یک یا چند هستک نیز در آن دیده می‌شود (تاخیر در بلوغ) ولی سیتوپلاسم کاملاً گرانوله و بالغ‌تر از هسته می‌باشد. در بیماران M3 به دلیل ناهنجاری در ژن RARA (گیرنده اسید رتینوئیک) بلوغ سلولی دچار توقف می‌شود. از این رو درمان بیماران با ATRA^۱، آرسنیک تری اکساید (ATO)^۲ و G-CSF باعث بلوغ مجدد پرومیلوسیت‌ها، رفع توقف رشد و افزایش مجدد تعداد نوتروفیل‌ها می‌شود (شکل ۱۱-۶۹). سلول‌های بلوغ یافته با ATRA و ATO از نظر سیتولوژیکی غیرطبیعی می‌باشند، به طوری که متامیلوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها ممکن است حاوی آن‌ورراد باشند. تعداد نوتروفیل‌ها بالا رفته و در برخی اوقات تعداد بازوفیل‌ها نیز افزایش پیدا می‌کنند. درمان توأم با ATRA و آرسنیک تری اکسید می‌تواند باعث هیپرلکوسیتوز، هیپرکالمی و هیپرکلسمی در طی درمان شود.

با
ر
ب
ه
د
س
ز
ه



زمانی که ه
یک پل بسیا
شایع بوده،
تمامی بیمار
اغلب به صو
گرانول بود
پرومیلویت
مواد هیالین
نوتروفیلی، د

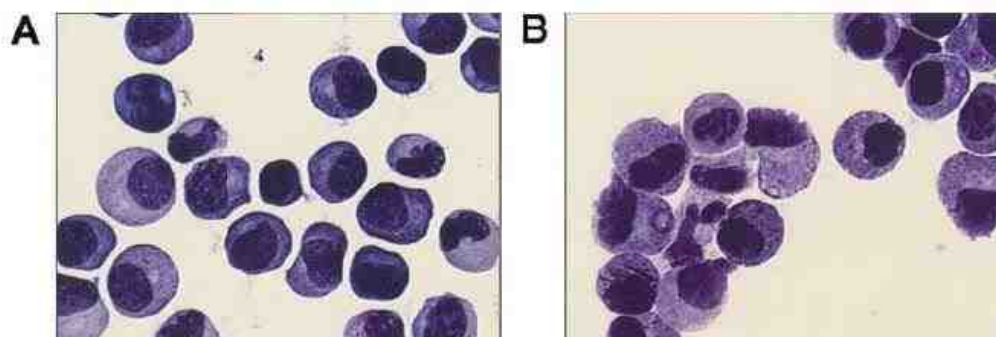


سای

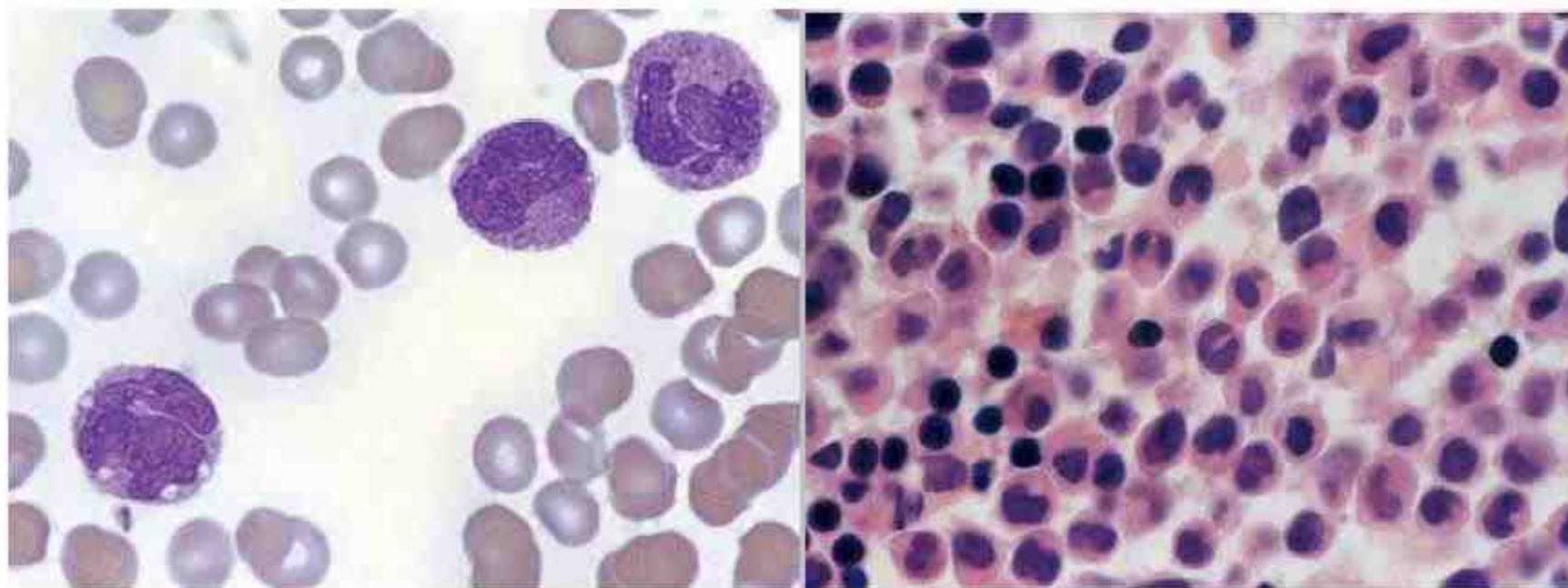
شکل ۲۹-۹
قرمز رنگ د

شکل ۳۰-۶۹: تصویری از انواع پرومیلویت ها و فاگوت سل های لوسیک در بیماران مبتلا به AML-M3

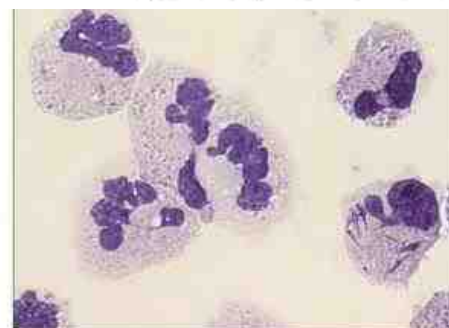
یده و حتی زمانی که حالت
یبب فیزیکی به سلول‌های
می شود.



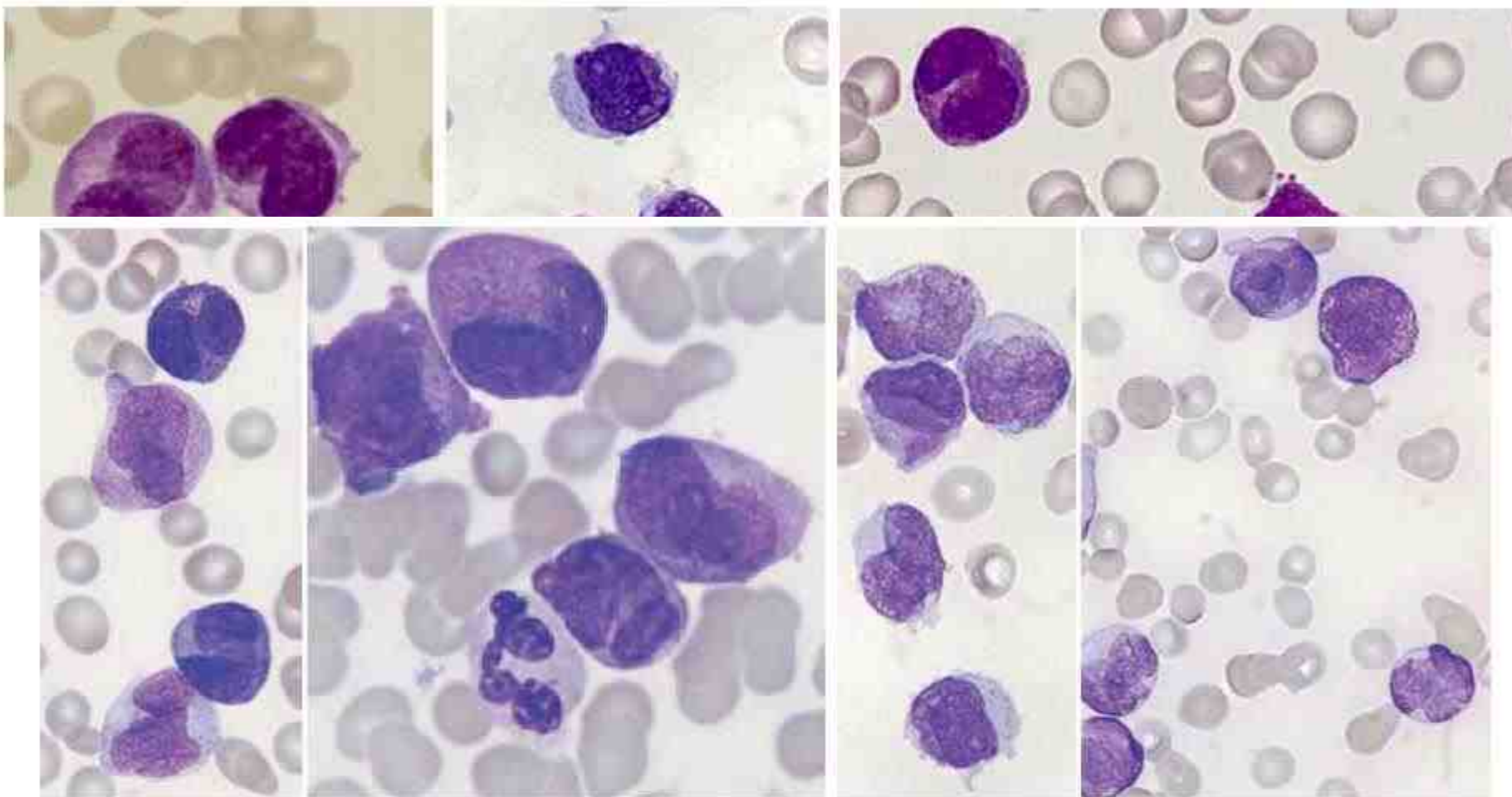
بررسی نمونه آه
لکوسیتوز وجود
پرومیلوسیت، م



شکل ۳۲-۶۹: پرش بافت شناسی از یک بیوپسی ترفین در بیمار M3-AML که در آن سلول‌ها حالت نعل اسبی، پیچ خورده و نامنظمی را نشان می‌دهند. چپ) لام خون محیطی از بیمار مبتلا به M3-AML تحت درمان با ATRA و G-CSF که در آن پرومیلوسیت‌های لوسیک، در حال تمایز و بلوغ به سلول‌های شدیداً غیرنرمال بالغ هستند.



nuclear cells, consisting of more than 90% of leukemic cells, were isolated from the blood at first diagnosis and cultured under various conditions for up to 14 days. Cytospins were made after various time intervals and stained with May-Grünwald-Giemsa. Depicted are uncultured cells (A) and cells that were grown for 1 week in medium (B), 10^{-4} mol/L ATRA (C), 0.1 μ g/mL G-CSF (D), and ATRA and G-CSF (E).



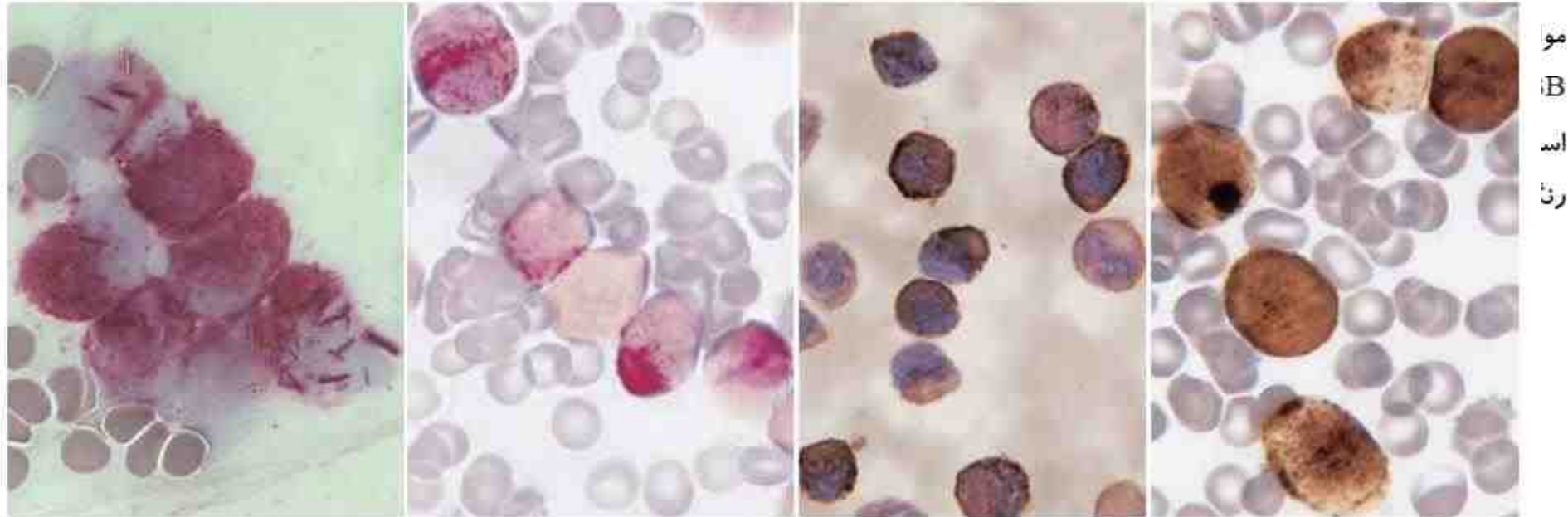
شکل ۳۴-۶۹: (۱) لام خون محیطی یک بیمار M3V-AML که سلول‌های آگرانولار دو هسته‌ای غالب و نیز یک سلول هیپرگرانولار تیپیک را نشان می‌دهد. (۲) این تصویر سلول‌های آگرانولار دو هسته‌ای و یک سلول حاوی انکلوژیون بزرگ آزروفیلیک را نشان می‌دهد. خصوصیات رنگ آمیزی گرانول‌های M3 همچون خصوصیات گرانول‌های اولیه (آرور) است. پرومیلوسیت‌های تیپیک هیپرگرانولار، اقلیت اندکی از سلول‌های لوسمیک را در خون محیطی تشکیل می‌دهند ولی با این وجود در مغزاستخوان با وفور بیشتری نسبت به خون محیطی دیده می‌شوند. شمارش لکوسیتی معمولاً بالاتر از M3C هستند. (۳ و ۴) در این تصاویر نیز پرومیلوسیت‌های کوچک، هیپوگرانول و دولوبه عمده سلول‌های بیمار را تشکیل می‌دهند.



شکل ۳۵-۶۹: (۱) لام خون محیطی و (۲) لام سلول‌های لوسمیک کشت داده شده مشتق از بیمار مبتلا به M3V-AML که طی کشت سلولی، دچار اکتساب گرانول شده است. (۳) این تصویر واکنش مثبت قوی SBB را در پرومیلوسیت‌ها نشان می‌دهد.

واکنش‌های سیتوشیمیایی در M3C و M3V:

پرومیلوسیت‌های هیپرگرانولار معمولاً با MPO، SBB و CAE شدیداً مثبت بوده و واکنش PAS نیز معمولاً یک قرمزی سیتوپلاسمی^۱ به صورت منتشره یا غبارمانند نشان می‌دهد که معمولاً قوی‌تر از واکنش مربوطه در M1 و M2 می‌باشد. معمولاً اریترو بلاست‌های PAS مثبت، دیده نمی‌شوند. واکنش با اسید فسفاتاز شدیداً مثبت است. البته معمولاً در M3V نیز واکنش‌های سیتوشیمیایی مشابهی مشاهده می‌شوند ولی گاهی اوقات ضعیف‌تر از M3C هستند. یک واکنش سیتوشیمیایی بسیار گمراه کننده در هر دوی M3V و M3C، فعالیت مثبت کاذب NSE است که یک شاخص مونوسیتی محسوب می‌شود. ANAE، ANBE و NASDA ممکن است واکنش مثبت نشان بدهند که همانند رده مونوسیتی، واکنش نسبت به فلوراید حساس^۱ می‌باشد، البته این واکنش نسبت به واکنش مونوسیت‌ها ضعیف‌تر بوده و ایزوآنزیم‌های مشخصه رده مونوسیتی نیز وجود ندارند (NSE در ۳۰-۵۰٪ موارد مثبت بوده و تقریباً در ۵۰-۳۰٪ موارد نیز نسبت به فلوراید حساس می‌باشد). برخی از سلول‌ها در مقابل NSE و CAE رنگ دوگانه‌ای را به خود می‌گیرند (واکنش دوپل استراز یا استراز ترکیبی). مواردی که با ANAE واکنش مثبت می‌دهند، تمایل به واکنش ضعیف‌تری با CAE دارند و در این موارد، واکنش با MPO نیز به طور غیرمنتظره‌ای ضعیف می‌شود. تعداد اندکی از مواردی که نسبت به NSE مثبت هستند، از لحاظ مورفولوژیکی، یافته‌های هماتولوژیکی یا سیتوژنتیکی و همچنین از لحاظ پیش‌آگهی، تفاوتی را با سایر موارد نشان نمی‌دهند.

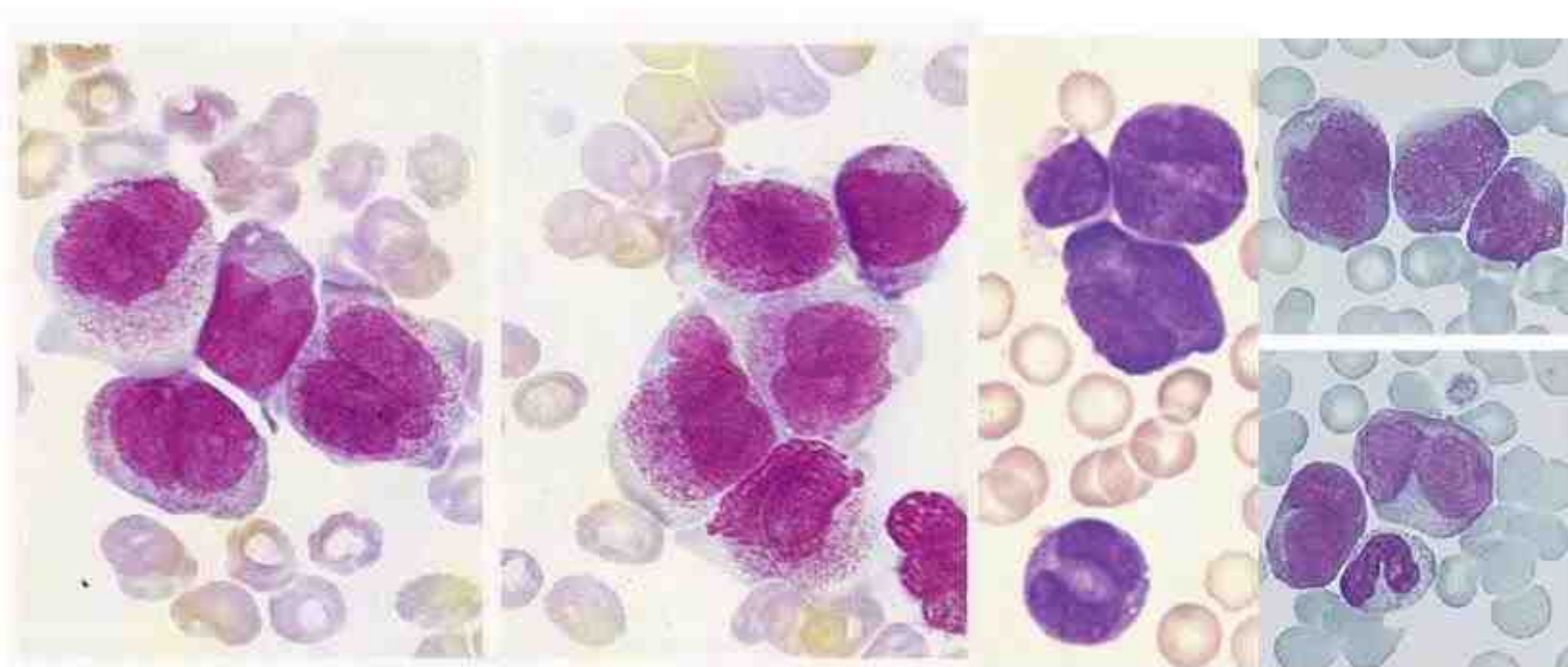


شکل ۳۶-۶۹: واکنش سیتوشیمیایی در بیمار M3V-AML: سلول‌ها در مغزاستخوان، علی‌رغم هیپرگرانولار بودن، قویاً نسبت به (1) MPO، (۲) SBB، (۳) و (۴) CAE مثبت هستند.

	Classical APL	Microgranular APL
CD13 Heterogeneous	34/34 (100)	16/16 (100)
One major blast cell population	32/34 (94)	16/16 (100)
Typical CD15/CD34 pattern	30/33 (91)	15/16 (94)
Negativity for HLA-DR	33/34 (97)	15/16 (94)
CD33 homogeneous	26/34 (76)	16/16 (100)

*Values in parentheses represent percentages.

^aN/A, not applicable.



شکل ۳۸-۶۹: خصوصیات مورفولوژیک M3V و تفاوت آن با واریانت M3-like فوق

^aN/A, not applicable.

لوسمی میلو مولوسیتیک ماد^۱ (M4-AML=AMMoL):

M4-AML زیرگروهی با تمایز گرانولوسیتی و مونوسیتی است که ۲۰-۱۵٪ از موارد AML را تشکیل می‌دهد. معیار تشخیص یک جمعیت قابل توجه گرانولوسیتی (شامل میلو بلاست‌ها و سلول‌های در حال بلوغ آن رده) در طبقه‌بندی FAB بر مبنای مورفولوژی آن است که در AML-M4 می‌بایست حداقل ۲۰٪ از سلول‌های غیراریتروئیدی مغزاستخوان (NEC) را تشکیل بدهد. از طرفی دیگر، شناسایی یک جمعیت قابل توجه مونوسیتی می‌بایست بر مبنای دو معیار باشد که هر دوی آنها می‌تواند مورفولوژیکی یا یک معیار مورفولوژیکی به همراه یک معیار سیتوشیمیایی باشد که در جدول ۷-۱ نشان داده شده است. در ارزیابی جمعیت مونوسیتی، انواع مونوبلاست‌ها، پرومونوسیت‌ها و مونوسیت‌ها در شمارش سلولی مدنظر قرار می‌گیرند. پرومونوسیت‌ها غالباً به میزان شدیدی گرانوله بوده و گاهی تشخیص آنها از پرومیلوسیت‌ها مشکل می‌باشد از این رو روش‌های سیتوشیمیایی در افتراق این دو سلول مفید خواهند بود. معیارهای FAB برای تشخیص تمایز مونوسیتی، وجود فعالیت حساس به فلوراید (NASDA)(NASA) (نفتول آلفا SD استات استراز) یا وجود فعالیت ANAE می‌باشد. البته فعالیت ANBE نیز می‌تواند تمایز مونوسیتی را نشان بدهد و حتی از اختصاصیت بالاتری نیز برخوردار می‌باشد. فعالیت لیزوزیمی یا مورامیدازی سلول‌های لوسمیک را نیز می‌توان به طریق سیتوشیمیایی یا IHC (anti-CD68) نشان داد، یا اینکه می‌توان غلظت لیزوزیم را در ادرار و سرم اندازه گرفت که البته افزایش بیش از ۳ برابری غلظت یا فعالیت لیزوزیمی ادرار یا سرم می‌تواند حائز اهمیت باشد.

بررسی دقیق خون محیطی در تشخیص تمام موارد M4 حائز اهمیت بالایی است، چراکه مغز استخوان گاهی اوقات در افراد مبتلا به M4 از نظر مورفولوژیکی قابل افتراق از M2-AML نبوده و لذا نمونه خون محیطی در این رابطه از اهمیت افتراقی بالاتری برخوردار است. در تمایز گرانولوسیتی M4، معمولاً تمایز در مسیر نوتروفیل صورت می‌گیرد ولی در برخی از موارد، تمایز گرانولوسیتی در مسیر ائوزینوفیلی (M4-EO)، بازوفیلی (M4-Baso) و یا در هر دو مسیر صورت می‌گیرد که موارد M4-Eo اغلب با $Inv(16)$ یا $t(16;16)$ همراه هستند، از این رو امروزه به‌عنوان یک زیرگروه مجزا از AML در طبقه‌بندی WHO مطرح می‌باشد. در این بیماری درجات پایینی از درگیری اکسترامدولاری وجود داشته و این موضوع باعث بزرگی کبد و طحال (هپاتواسپلنومگالی) و هیپرتروفی خفیف لته می‌شود. درجات خفیفی از DIC نیز در برخی از بیماران گزارش شده است.

Blasts $\geq 30\%$ of bone marrow cells

Blasts $\geq 30\%$ of bone marrow non-erythroid cells

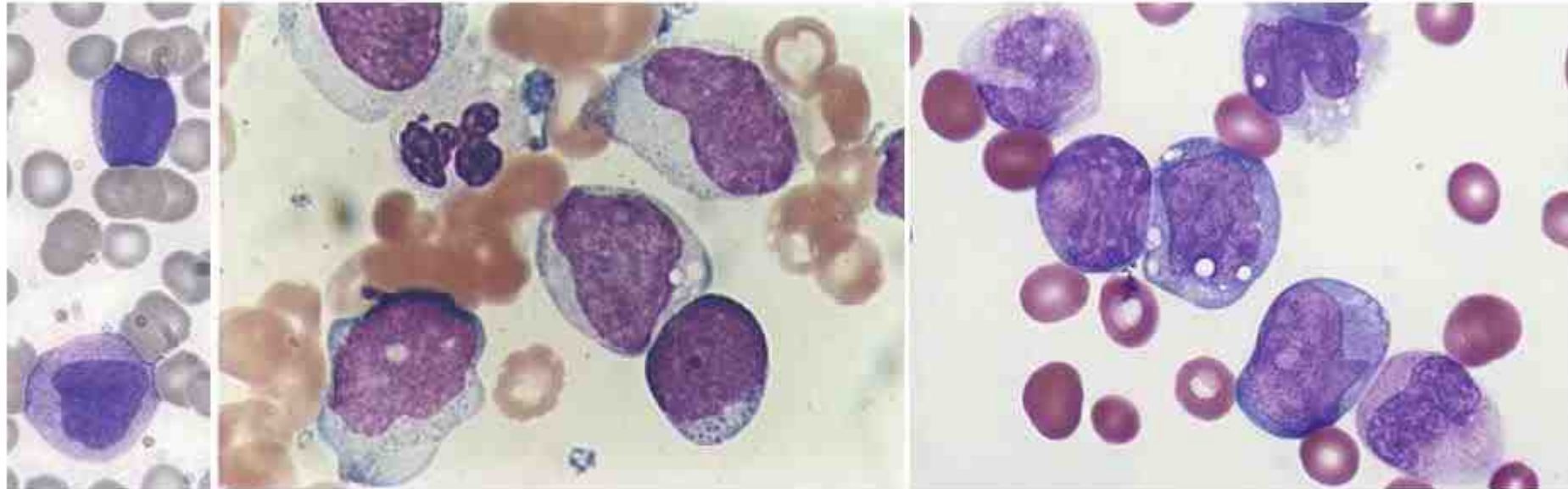
Bone marrow granulocytic component (myeloblasts to polymorphonuclear leucocytes) $\geq 20\%$ of non-erythroid cells

Significant monocytic component as shown by one of the following:

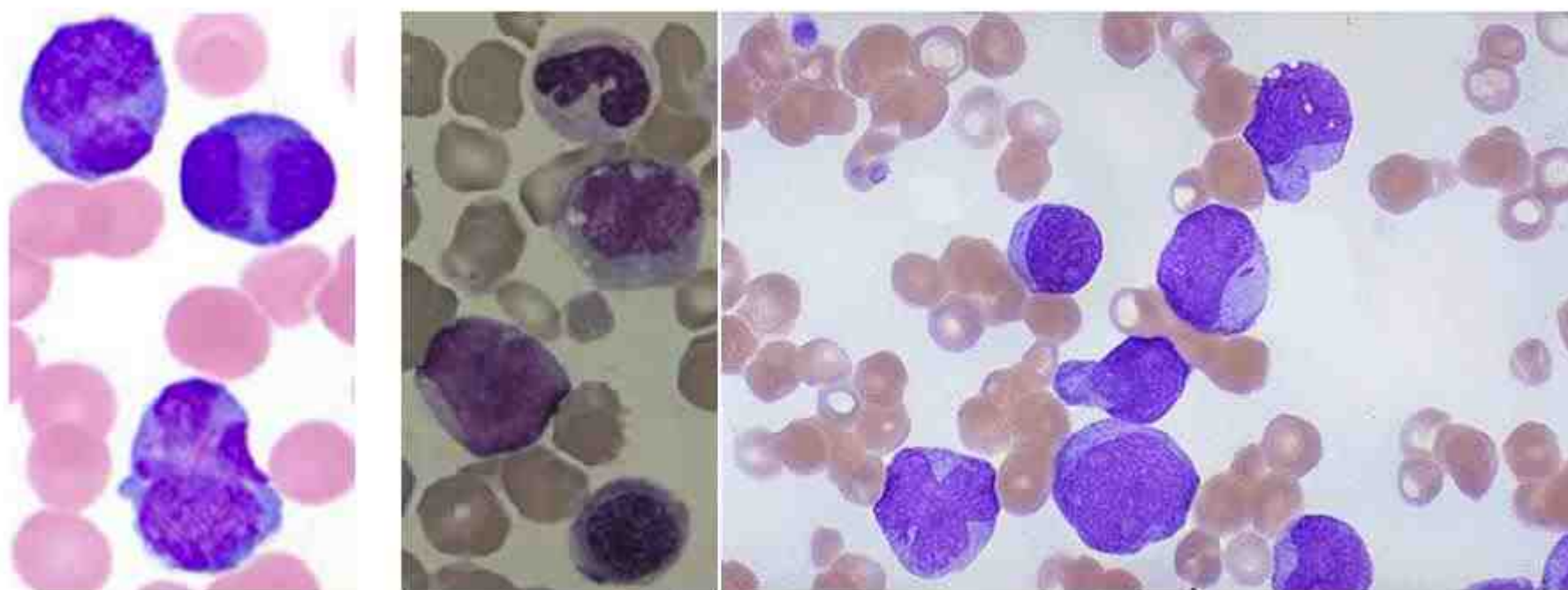
- Bone marrow monocytic component (monoblasts to monocytes) $\geq 20\%$ of non-erythroid cells and peripheral blood monocytic component $\geq 5 \times 10^9/l$, *or*
- Bone marrow monocytic component (monoblasts to monocytes) $\geq 20\%$ of non-erythroid cells and confirmed by cytochemistry or increased serum or urinary lysozyme concentration, *or*
- Bone marrow resembling M2 but peripheral blood monocyte component $\geq 5 \times 10^9/l$ and confirmed by cytochemistry or increased serum or urinary lysozyme concentration



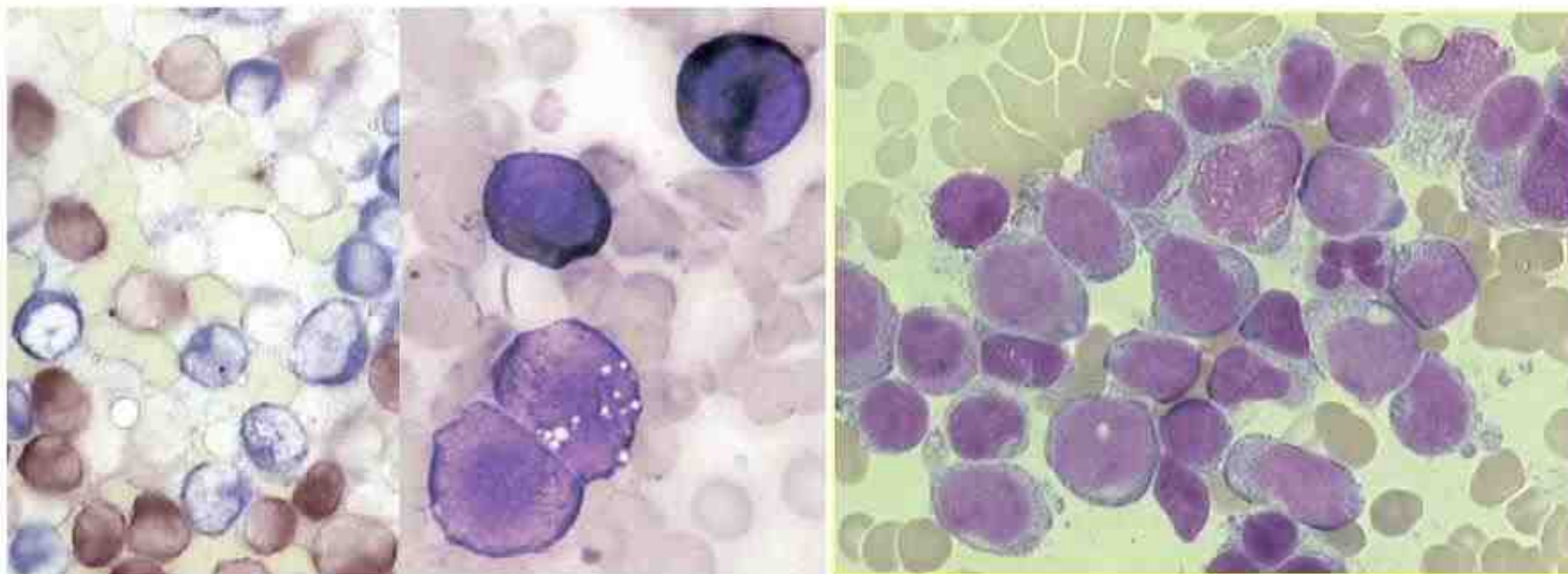
شکل ۴۶-۶۹: هیپرتروفی لته در لوسمی های حاد مونوسیتی



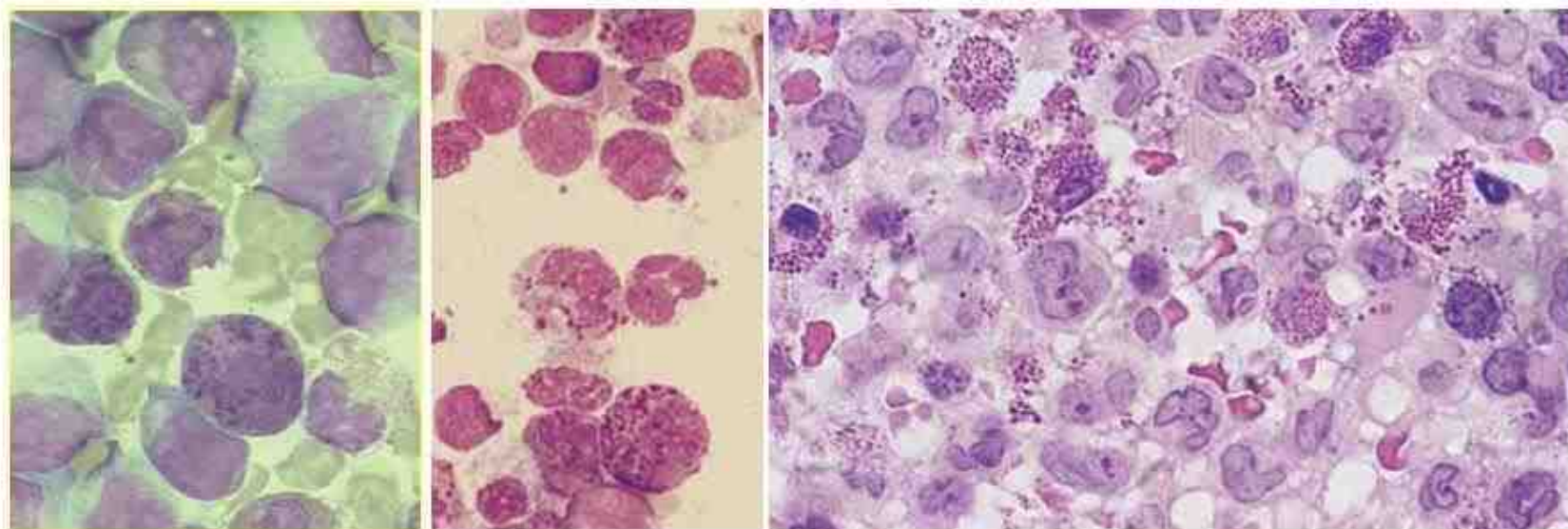
شکل ۴۰-۶۹: مشاهده همزمان میلو بلاست و مونو بلاست با هسته برگ شبدری، لوبوله یا گاهاً واکوئوله



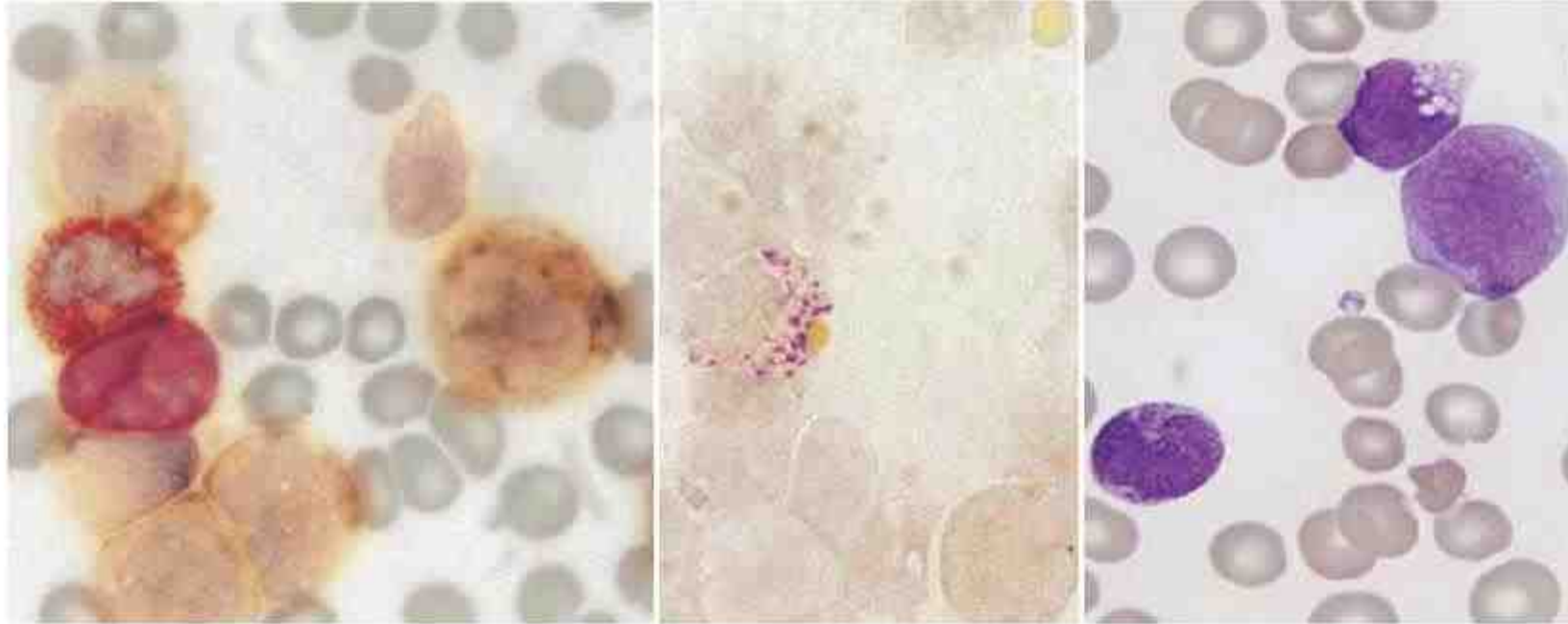
شکل ۴۱-۶۹: مشاهده همزمان میلو بلاست (حاوی آنور راد) و مونو بلاست (با هسته برگ شبدری و لوبوله) یا گاهاً واکوئوله (شکل وسط) که گاهی ممکن است با پرومیلوسیت های IM3V (شکل سمت چپ) اشتباه شود.



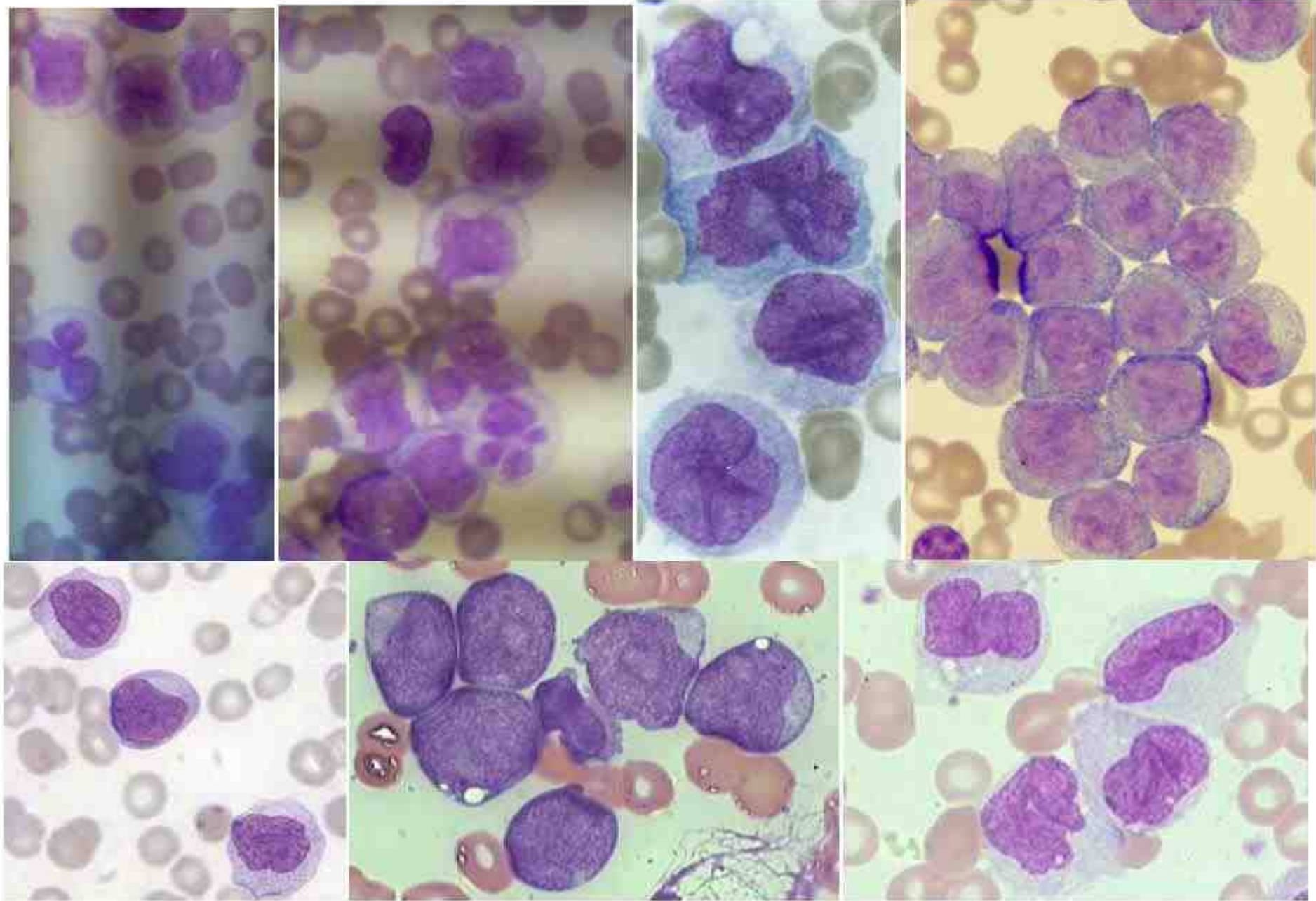
شکل ۴۲-۶۹: ۱) لام خون محیطی بیمار M4-AML که چندین میلو بلاست (با سایز متوسط و N/C بالا) و تعدادی مونوبلاست (که بزرگتر بوده، سیتوپلاسم فراوان تر و یک هسته تاخورده با الگوی کروماتینی باز دارد) را نشان می دهد. ۲) مغزاستخوان همان بیمار که با SBB رنگ شده است. دو مونوبلاست با واکنش ضعیف گرانولار و دو سلول از رده گرانولوسیتی با واکنش بسیار قوی را نشان می دهد. ۳) واکنش مثبت میلو بلاست ها به MPO (سلول قهوه ای) در کنار واکنش منفی مونوبلاست ها



شکل ۴۳-۶۹: راست) برش پاتولوژی یک بیوپسی ترفین از بیمار M4Eo-AML که در آن سلول ها هم شامل انوزینوفیل ها و هم مونوبلاست ها هستند که به صورت سلول های بزرگ با هسته لوبوله و هستک مشخص و بزرگ مشخص می شوند (برش آمایش شده با پلاستیک و رنگ شده با H&E). وسط) همان گستره با رنگ آمیزی MGG (چپ) لام خون محیطی از همان لوبوله و



شکل ۴۴-۶۹: لام خون محیطی بیمار M4-AML/ M4Eo-AML/inv(16) که هم دارای تمایز ائوزینوفیلی و هم بازوفیلی است. ۱) یک سلول بلاست و دو سلول ابتدایی حاوی گرانول‌های بازوفیل که یکی از آنها نیز واکوئوله است. ۲) رنگ آمیزی تولوئیدین بلو که رنگ آمیزی متاکروماتیک پیش‌سازهای بازوفیل را نشان می‌دهد. ۳) رنگ آمیزی دوپل استراز که یک واکنش مثبت CAE (قرمز) نسبت به رده گرانولوسیتی و یک واکنش مثبت αNAE (قهوه‌ای - سیاه) نسبت به رده مونوسیتی نشان می‌دهد.

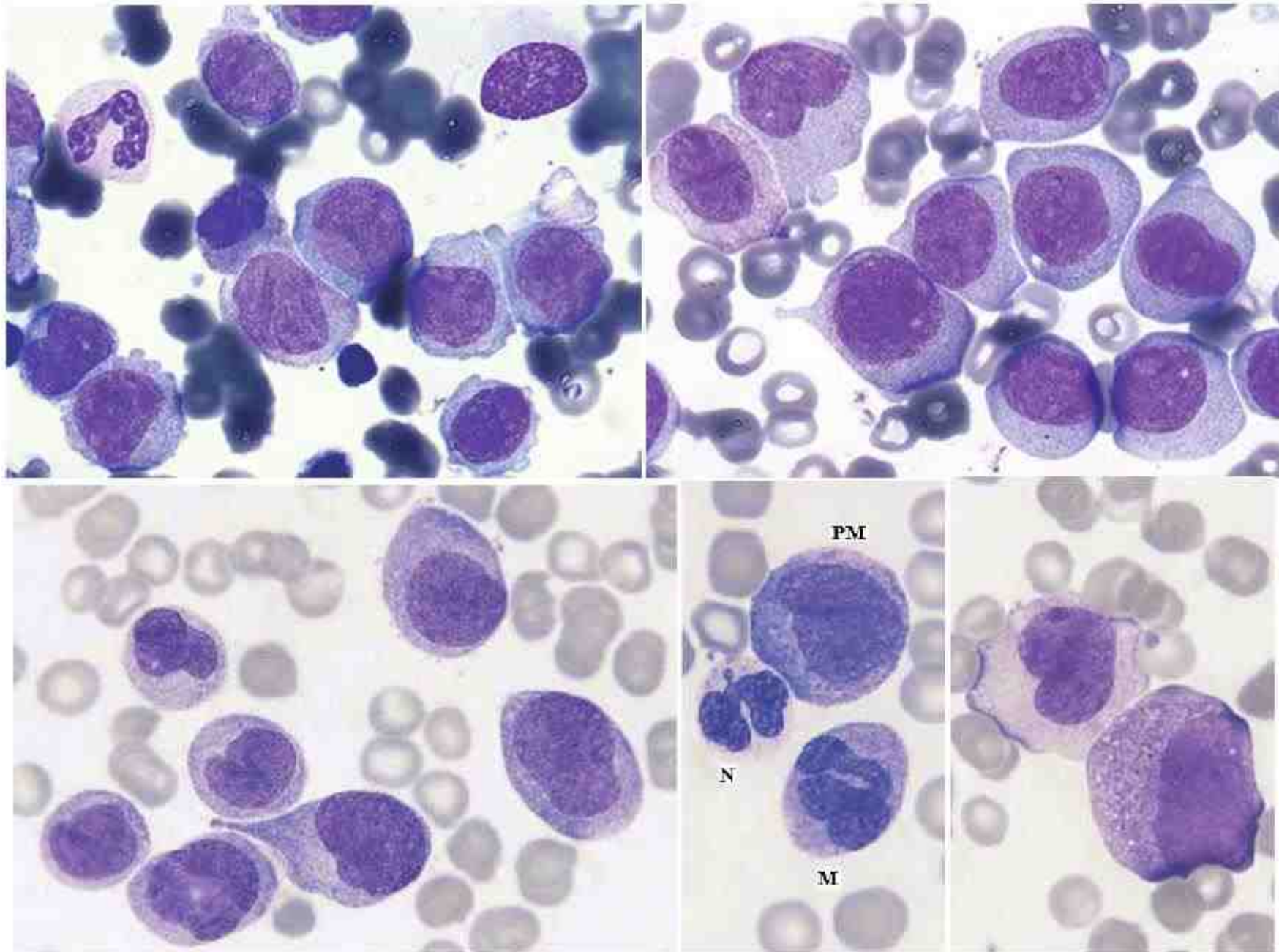


شکل ۴۵-۶۹: مونوبلاست‌هایی با سیتوپلاسم بزرگ، خاکستری، واکوئوله و غیرگرانوله و هسته دنداندار، لوبوله، برگ شیدری، تاخورده و پیچ خورده در M5a

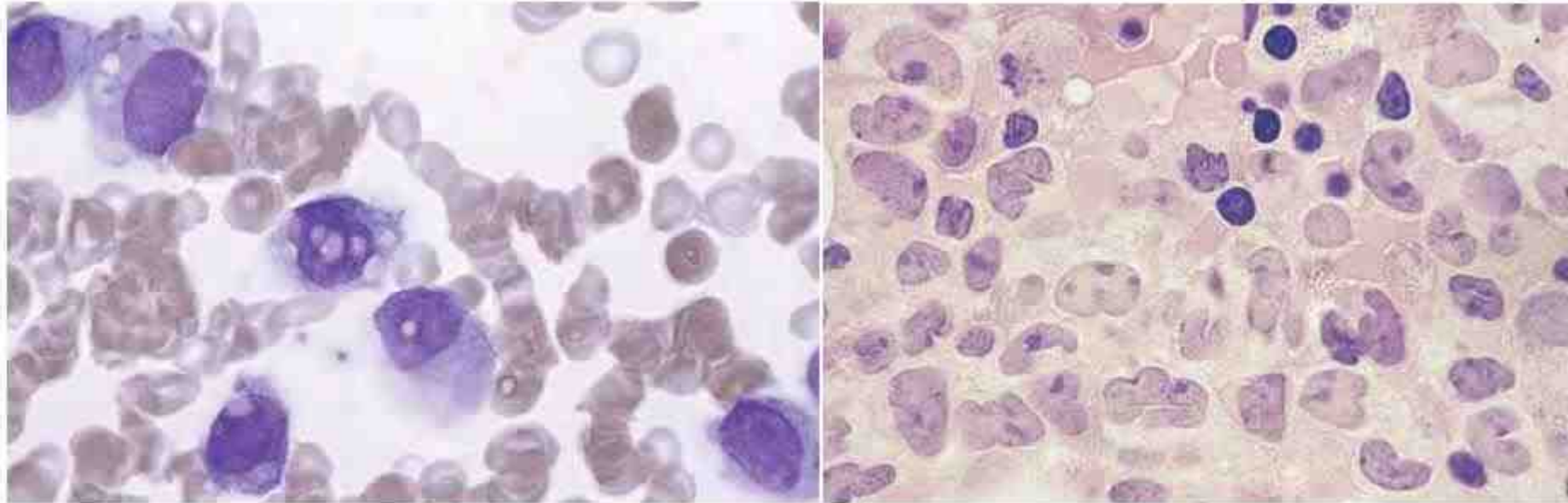
می‌توان تمایز مونوسیتی را با روش سیتوشیمی، اندازه‌گیری غلظت لیزوزیم سرم و ادرار و یا روش‌های ایمونوفلوسایتمتری (ICC یا فلووسایتومتری) تأیید و تصدیق کرد. در M5b بیش از ۲۰٪ از سلول‌های مونوسیتی بلوغ پیدا کرده و هسته آنها به صورت پیچ خورده و سیتوپلاسم آنها، آبی خاکستری و دارای گرانول می‌باشد. این درحالی است که در M5a کمتر از ۲۰٪ سلول‌های میلوئیدی در حال بلوغ بوده و بالای ۸۰٪ آنها مونوبلاست هستند (نسبت سلول‌های در حال بلوغ M5a و M5b مشابه نسبت M1 و M2 است). معمولاً در M5a آئوررادی دیده نمی‌شود ولی حدود ۳۰٪ از موارد M5b می‌توانند آئوررادی داشته باشند. در یک شکل نادری از لوسمی حاد مونوسیتی، سلول‌ها دارای خاصیت سیتولوژیکی مشابه ماکروفاژها یا هیستوسیت‌ها می‌باشند که می‌توان آن را به عنوان یک فاز لوسمیک هیستوسیتوزیس بدخیم در نظر گرفت. امروزه طراحی گروه M5c نیز پیشنهاد شده است. زیرگروه‌های M5 حدود ۱۵٪ از موارد AML را تشکیل می‌دهد.

جدول ۱۱-۶۹: معیارهای تشخیصی M5-AML (لوسمی حاد مونوبلاستیک / مونوسیتیک)

Blasts $\geq 30\%$ of bone marrow cells
Blasts $\geq 30\%$ of bone marrow non-erythroid cells
Bone marrow monocytic component $\geq 80\%$ of non-erythroid cells
<i>Acute monoblastic leukaemia (M5a)</i>
Monoblasts $\geq 80\%$ of bone marrow monocytic component
<i>Acute monocytic leukaemia (M5b)</i>
Monoblasts $< 80\%$ bone marrow monocytic component



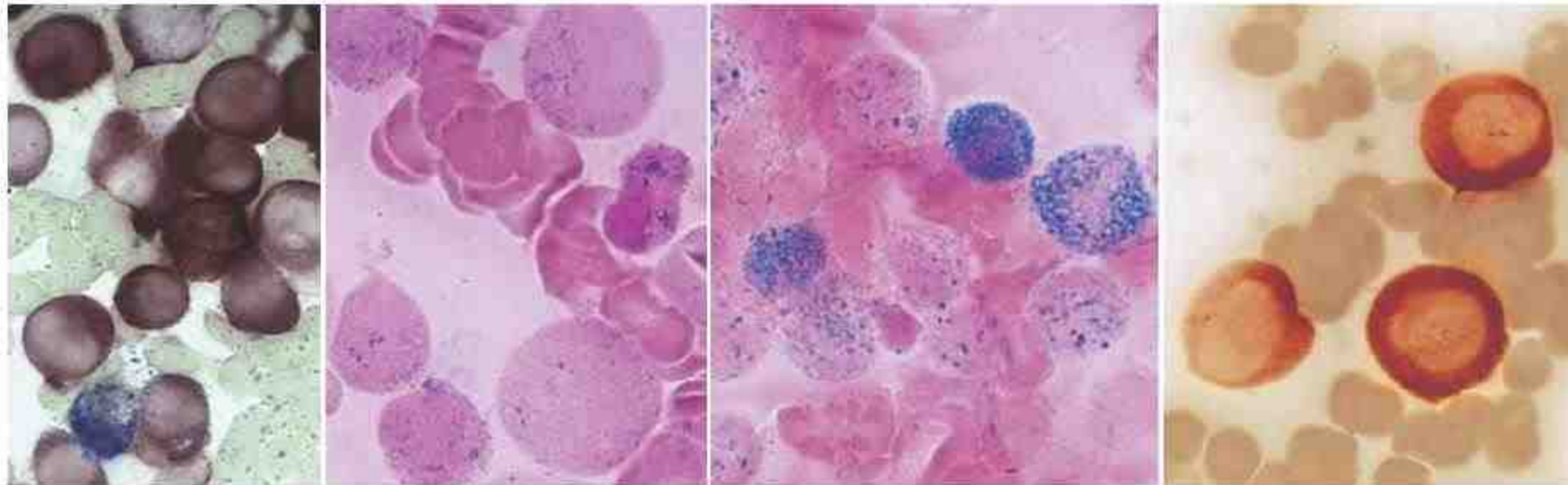
شکل ۴۷-۶۹: گستره خون محیطی از M5b که در آن تعداد زیادی پرومونتوسیت گرانوله با گرانول‌های آزر قرمز دیده می‌شود.



شکل ۴۸-۶۹: راست) برش پانولوژیکی از پیوسی ترفین بیمار مبتلا به M5b-AML توأم با میلودیسهپلازی. مونوبلاست‌ها و مونوسیت‌ها قابل شناسایی هستند. مونوبلاست‌ها سلول‌هایی هستند بزرگ با هسته گرد یا لوبوله. الگوی کروماتینی باز و هستک مشخص، ولی مونوسیت‌ها کوچکتر بوده، هسته لوبوله داشته و کروماتین کلامپ‌تری دارند. سلول‌های حاوی هسته کوچک تیره، اریتوبلاست‌ها هستند که یکی از آنها هسته ای با شکل غیرطبیعی دارد. چپ) لام مغراستخوان بیمار مبتلا به لوسمی M5 که مورفولوژی و تمایز متفاوت دارد (M5c).

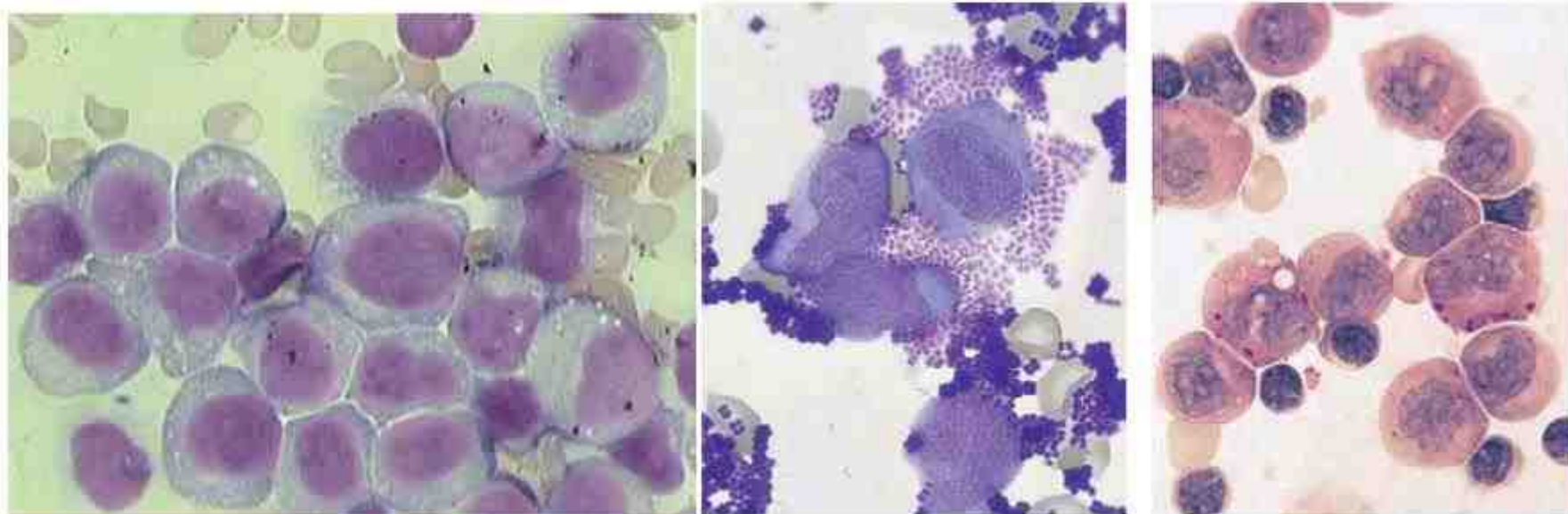
واکنش‌های سیتوشیمیایی در M5-AML

معمولاً واکنش‌های MPO و SBB در M5a منفی بوده، هر چند تعدادی گرانول ریز با واکنش مثبت نیز ممکن است در سلول‌ها دیده شود. واکنش با CAE نیز منفی یا بسیار ضعیف است. همان‌طور که ذکر شد، هایهو و کواگلینو دریافتند که رنگ SBB نسبت به MPO در آشکارسازی تمایز مونوسیتی حساستر عمل می‌کند. آنها متوجه شدند که هنگام رنگ‌آمیزی با SBB، گرانول‌های مونوبلاست‌ها معمولاً حالت پراکنده و ریز داشته در حالی که در میلوبلاست‌ها، واکنش رنگی یا متمرکز و لوکالیزه بوده و یا کل سیتوپلاسم را پر کرده و می‌پوشاند. مونوبلاست‌ها به طور مشخص نسبت به MPO منفی بوده ولی با NSE‌ها مثل ANAE، ANBE و NASDA (NASA) واکنش شدیداً مثبتی می‌دهد که البته تمام این فعالیت‌های استرازی توسط فلوراید مهار می‌شود. ولی فقط در مورد انجام تست NASDA است که حضور و فقدان فلوراید برای نشان دادن اختصاصیت واکنش ضروری است. در رابطه با ANAE و ANBE، واکنش در سلول‌های رده گرانولوسیتی منفی یا ضعیف است. البته گاهی نیز واکنش‌های استرازی نابجا و گمراه‌کننده‌ای دیده می‌شود، به طوری که در برخی موارد واکنش در برابر NSE منفی می‌شود یا در برخی موارد که واکنش برای NSE بسیار قوی و شدید است، با CAE نیز واکنش مثبت می‌دهد. مونوبلاست‌ها فعالیت اسیدفسفاتازی منتشره‌ای دارند که به نظر می‌رسد همانند فعالیت NSE از نظر زمانی نسبت به SBB و MPO مقدم‌تر بوده و قبلاً



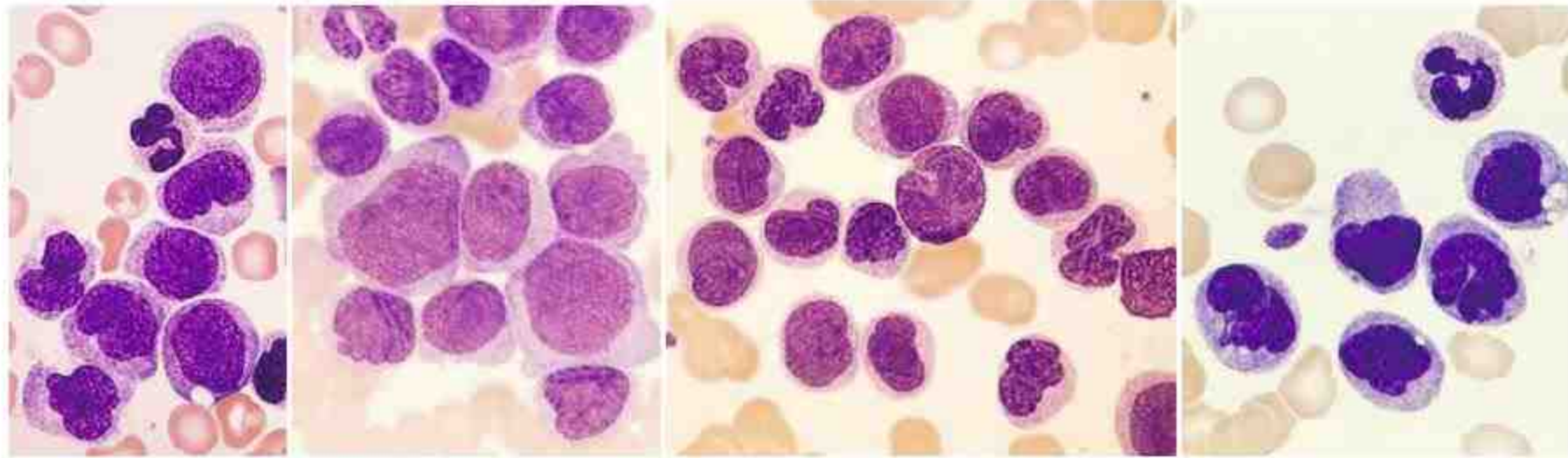
شکل ۴۹-۶۹: (۱) مغزاستخوان یک بیمار مبتلا به M5a-AML که برای ANAE رنگ‌آمیزی شده است. (۲) مغزاستخوان بیمار مبتلا به M5b-AML که برای NASA رنگ‌آمیزی شده است که بدون فلوراید و (۳) همراه فلوراید مهارکننده می‌باشد (مهار فعالیت NASA توسط فلوراید مشهود است). (۴) واکنش دابل استراز که در آن یک عدد نوتروفیل با CAE (آبی) واکنش داده و بقیه سلول‌ها که مونوبلاست هستند، با یک NSE (قهوه‌ای) واکنش داده‌اند.

فعالیت لیزوزیمی را نیز می‌توان به وسیله سیتوشیمی نشان داد که تقریباً این فعالیت به طور همزمان با فعالیت MPO بروز می‌کند. در این تست سلول‌های لوسمیک بیمار را با باکتری میکروکوکوس لیزودئیکتیکوس^۱ مجاورت می‌دهند، برخی از سلول‌های لوسمیک که لیزوزیم ترشح می‌کنند، باکتری مجاور را لیز نموده و لذا این باکتری‌ها در مقایسه با دیگر باکتری‌های دست نخورده، رنگ پریده‌تر و کمرنگ‌تر دیده می‌شود. واکنش PAS در مونوبلاست‌ها یا منفی و یا مثبت منتشره است که در روی آن گرانول‌های ریز یا درشت PAS قرار می‌گیرد، یا به طور اتفاقی و در چند نقطه، بلوک‌های PAS مثبت در زمینه منتشره مثبت دیده می‌شود (به عبارتی، زمینه یا بک‌گراند به صورت منفی یا مثبت ضعیف منتشره است که بر روی آن بلوک‌ها یا گرانول‌های ریز یا درشت مثبت قرار گرفته است). معمولاً در M5 عیار NAP در حد نرمال یا بالا است در حالی که در AML‌هایی که در آنها بلوغ گرانولوسیتی وجود دارد، عیار NAP پایین بوده و حالت عکس دارد.

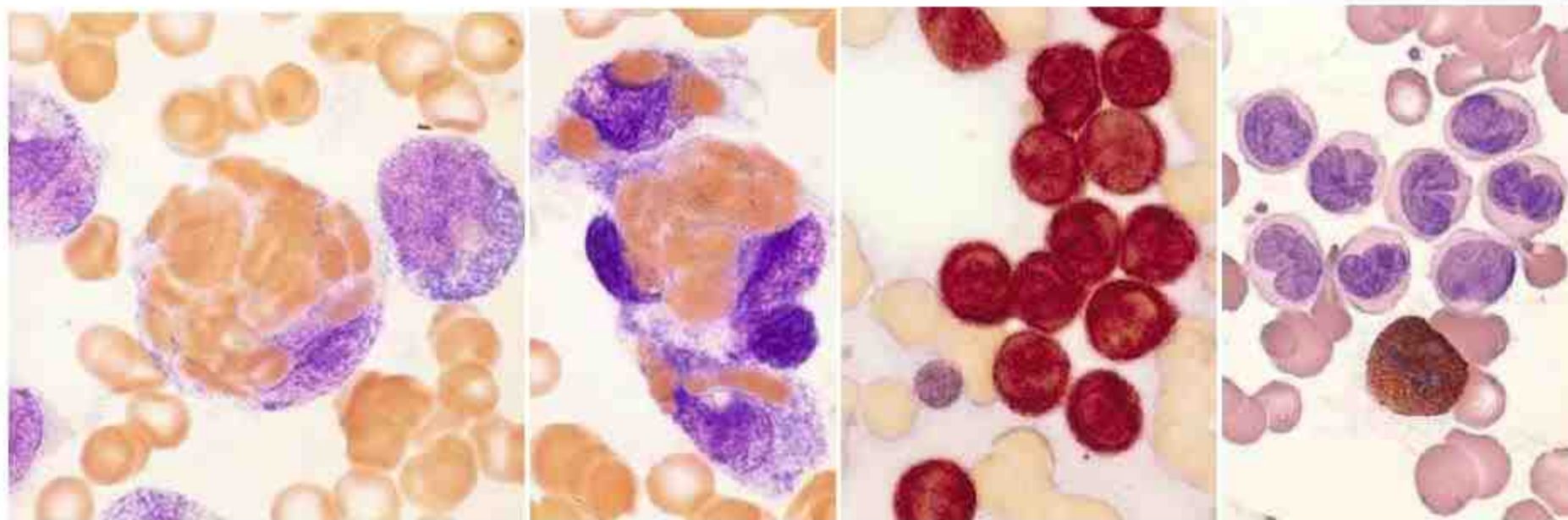


شکل ۵۰-۶۹: (۱) رنگ آمیزی PAS خون محیطی بیمار M5a-AML که بلوک‌ها گرانول‌های مثبتی را روی زمینه‌ای منتشر نشان می‌دهد. (۲) بررسی فعالیت لیزوزیم در یک بیمار M5b-AML که در آن، سلول‌های لوسمیک را با سوسپانسیون از باکتری میکروکوکوس لیزودئیکتیکوس مخلوط می‌کنند، برخی از سلول‌های لوسمیک که لیزوزیم ترشح نموده و باکتری‌های مجاور خود را لیز می‌کنند، کمرنگ‌تر از دیگر باکتری‌های دست نخورده مشاهده می‌شوند، (۳) مونوبلاست‌های ابتدایی خون محیطی در بیمار مبتلا به M5a

باید توجه داشت که در برخی از موارد M5a به دلیل نارس بودن شدید مونوبلاست‌ها، همه واکنش‌های NSE، MPO و SBB منفی می‌شود که چنین



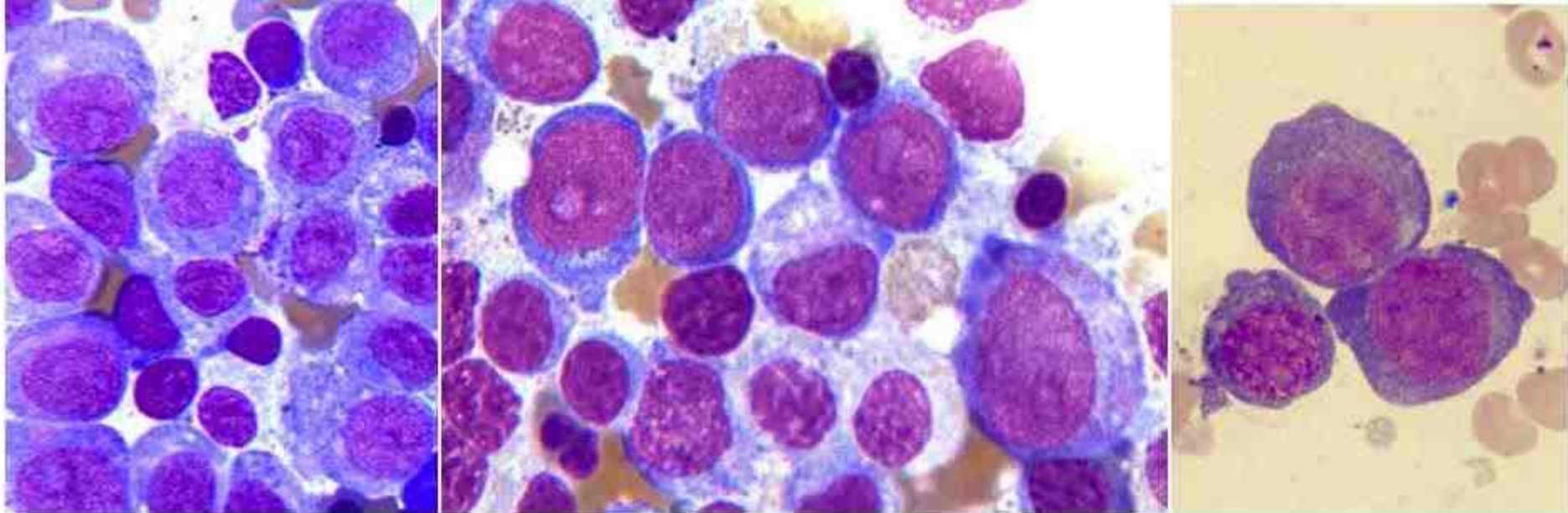
شکل ۵۲-۶۹: تصویر انواع مونوبلاست‌ها و پرومونوسیت‌ها در M5b با کمتر از ۸۰٪ مونوبلاست



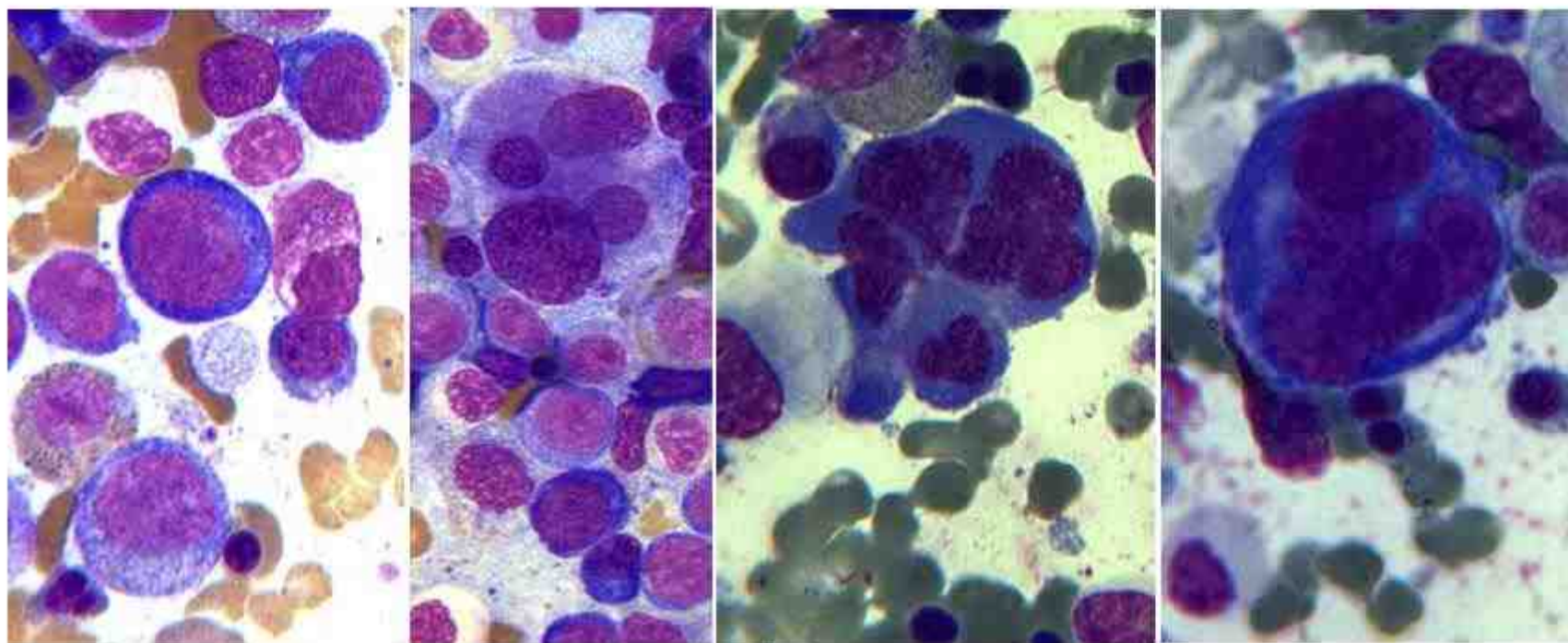
شکل ۵۳-۶۹: تصویر (۱) یک نوتروفیل MPO+ و ۸ مونوبلاست MPO-، (۲) مونوبلاست‌های شدیداً ANAE+ و (۳) اریثروفاگوسیتوز در M5b

شکل ۵۱-۶۹: تصویر (۱) مونوبلاست با واکنش ANAE+، (۲) یک نوتروفیل MPO+ و ده‌ها مونوبلاست MPO-، (۳) مونوبلاست‌های شدیداً ANAE+ و (۴) نوتروفیل با PAS+ منتشره و مونوبلاست-

ها با PAS+ منتشره ضعیف و گرانول‌های PAS+ حاشیه‌ای در M5a

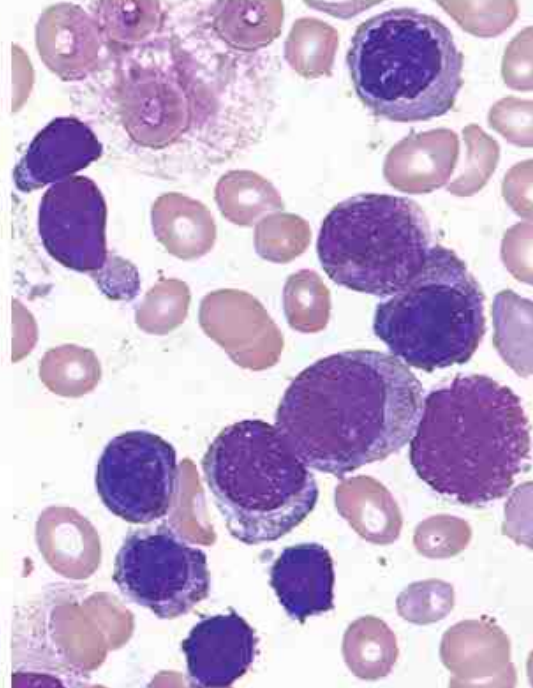
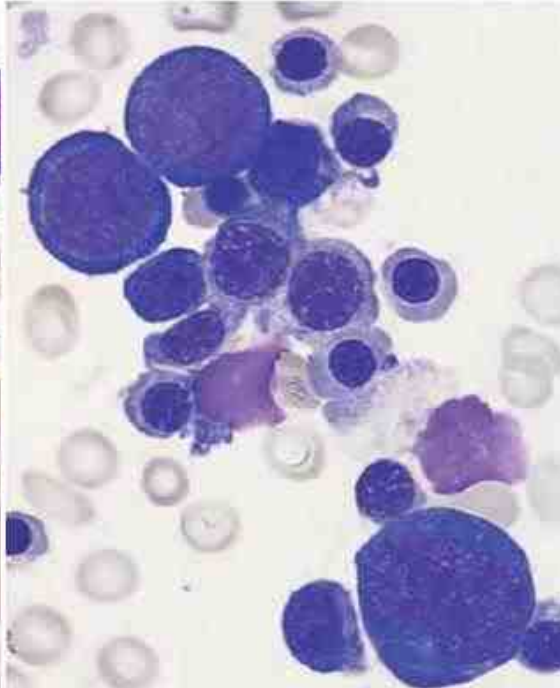
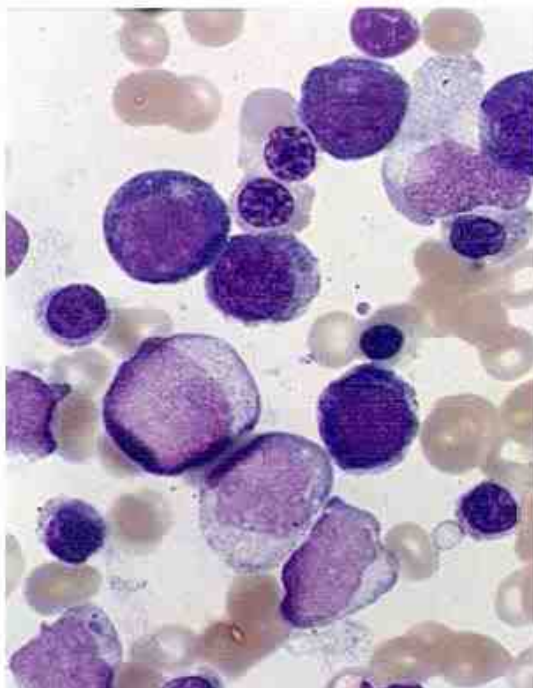


شکل ۵۴-۶۹: پرونورموبلاست‌ها و بازوفیلیک نورموبلاست‌های غالب در BM بیمار مبتلا به AML-M6

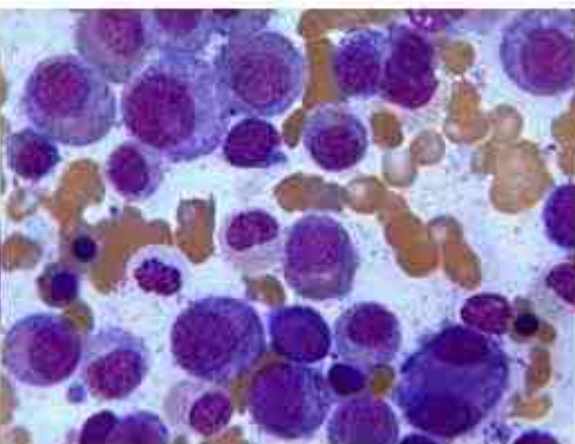
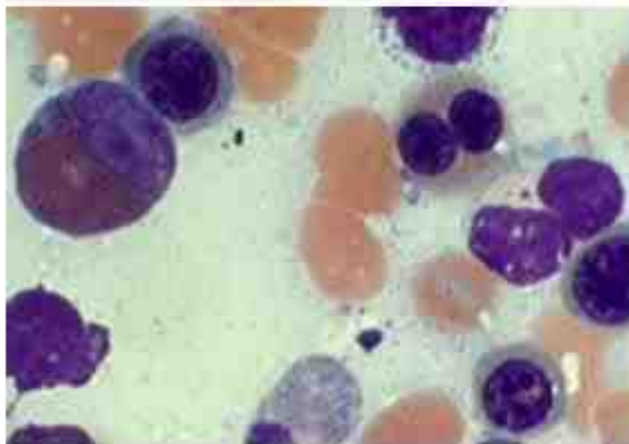


شکل ۵۵-۶۹: گستره BM بیمار مبتلا به AML-M6 که هیپرپلازی اریتروئیدی توأم با دیسپلازی ۲-۳ رده‌ای با غالبیت دیسپلازی اریتروئیدی را نشان می‌دهد.

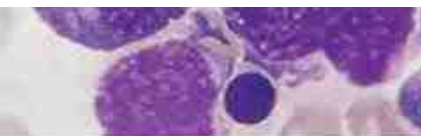
ل ۳۰٪ از
که در آنها
مشخص
ی هستند،
سته دار که
متر از حد
بل توجهی
واردی که
M6 حدود
شد. در یک



بر اسه
سلول
سلول
می ش
به جه
۵۰٪
شده
از سل
ML
۴-۲
۱۱۵

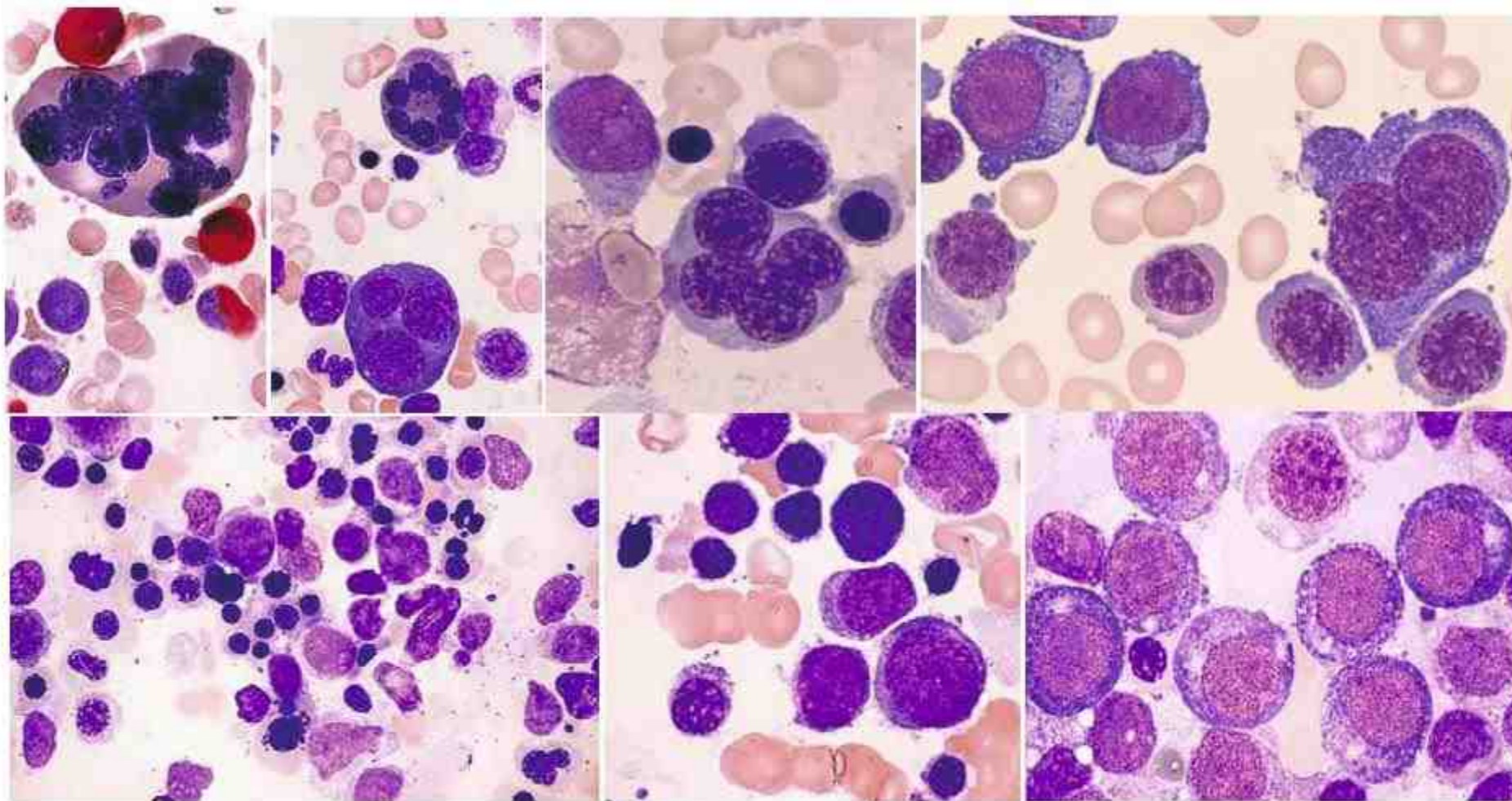


شکل ۵۸-۶۹: دیسپلازی شدید اریتروئیدی در لوسمی M6 که شامل کارپورکسی، نورموبلاست دوهسته‌ای، میکرومگاکاریوسیت و میتوزهای ناقص می‌باشد.



شکل ۵۷-۶۹: مشاهده نورموبلاست‌ها و میلوپلاست‌ها (با غالبیت نورموبلاست‌ها) به همراه هیپرپلازی و دیسپلازی شدید اریتروئیدی (نورموبلاست‌های چند هسته‌ای، جایانت و واکوتوله PAS مثبت)

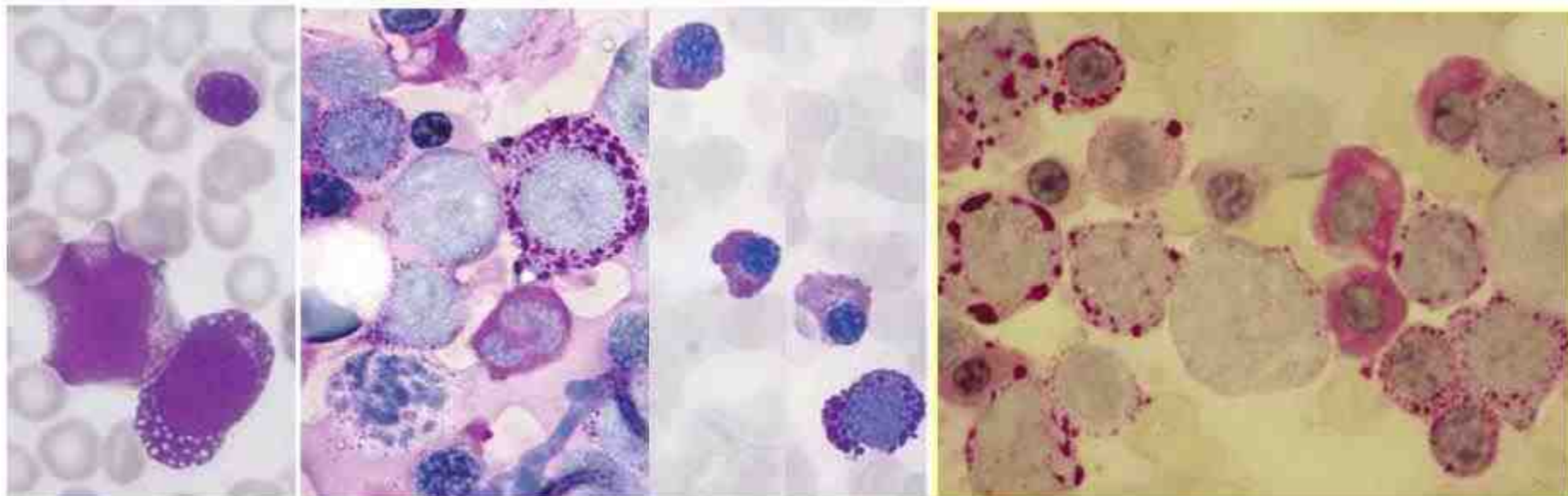
در لوسمی M6



شکل ۶۰-۶۹: تصویری از دیسپلازی اریتروئیدی در M6 که در تصویر بالا-چپ، یک نورموبلاست CAE- در حضور نوتروفیل‌های CAE+ دیده می‌شود. تصویر پایین-راست، نورموبلاست‌های ابتدایی و بدن تمایز در M6a و مقایسه آن با دو تصویر وسط و چپ که لوسمی M6b را با تعداد بالای نورموبلاست‌های بالغ‌تر و متمایزتر (PCNB و OCNB) نشان می‌دهد.

واکنش‌های سیتوشیمیایی در M6-AML:

در M6 میلوبلاست‌ها و آنورادها واکنش سیتوشیمیایی مشابه سایر گروه‌های AML نشان می‌دهند. میزان رنگ‌پذیری و فعالیت NAP ممکن است کاهش یا افزایش داشته باشد. ممکن است یک جمعیت از نوتروفیل‌های فاقد فعالیت SBB و MPO نیز وجود داشته باشد. اریتروبلاست‌ها در رنگ‌آمیزی با PAS یک واکنش مثبت منتشره یا گرانولار ریز نشان می‌دهند که ممکن است در کنار آنها، گرانول‌ها یا بلوک‌های خشن PAS مثبت نیز وجود داشته باشد یا نباشد (هایهو و کواگلینو، رنگ‌پذیری PAS مثبت گرانول‌ها در اریتروبلاست‌های اولیه را به صورت گرانولار یا بلوک و در اریتروبلاست‌های بالغ‌تر و برخی اریتروسیت‌ها به صورت منتشره و ریز توصیف کردند). البته حالت PAS مثبت منحصر به M6 نبوده و در آنمی فقر آهن، آنمی همولیتیک شدید، تالاسمی ماژور و گاهی اوقات در برخی موارد آنمی مگالوبلاستیک نیز دیده می‌شود. مثبت بودن PAS در MDS و دیگر گروه‌های AML نیز دیده می‌شود (به طور کلی در حدود ۲۰٪ موارد) و نشان می‌دهد که اریتروبلاست‌ها حتی زمانی که کمتر از ۵۰٪ سلول‌های هسته‌دار مغزاستخوان را تشکیل می‌دهند، باز بخشی از جمعیت کلون لوسمیک یا میلودیسپلاستیک را تشکیل می‌دهد. اریتروبلاست‌ها در M6 ممکن است فعالیت اسید فسفاتازی کانونی^۱ داشته باشد که اغلب در زون گلژی متمرکز می‌شود. اریتروبلاست‌ها معمولاً برای ANAE و ANBE مثبت می‌باشند که این واکنش‌ها، اریتروبلاست‌های M6 را از

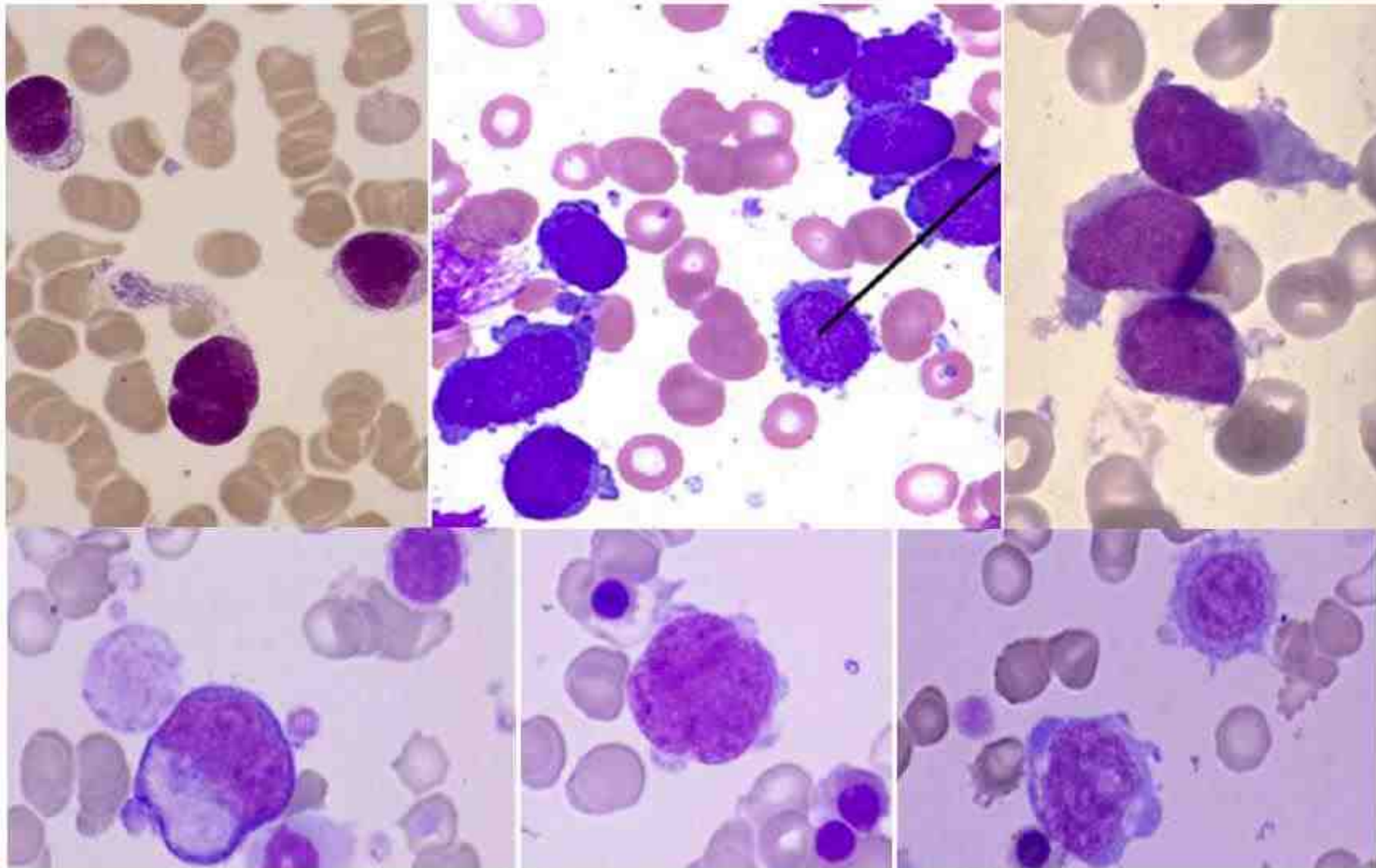


شکل ۶۱-۶۹: آسپیراسیون مغزاستخوان در M6-AML که واکنش PAS مثبت منتشره‌ای را در اریتروبلاست‌های تمایز یافته و واکنش مثبت بلوک‌فرمی را در اریتروبلاست‌های اولیه نشان می‌دهد (به عبارتی دیگر، با افزایش بلوغ نورموبلاست‌ها، واکنش مثبت بلوک به فرم گرانول و سپس به فرم منتشر تبدیل می‌شود). البته رنگ آمیزی همزمان با MGG نیز واکنش‌های کانونی را در اریتروبلاست اولیه نشان می‌دهد که تشکیل واکنش‌ها را می‌توان به حل شدن گلیکوژن داخل آن طی رنگ‌آمیزی نسبت داد. تصویر چپ رنگ‌آمیزی MGG از نورموبلاست‌های واکنش‌ها را نشان می‌دهد.

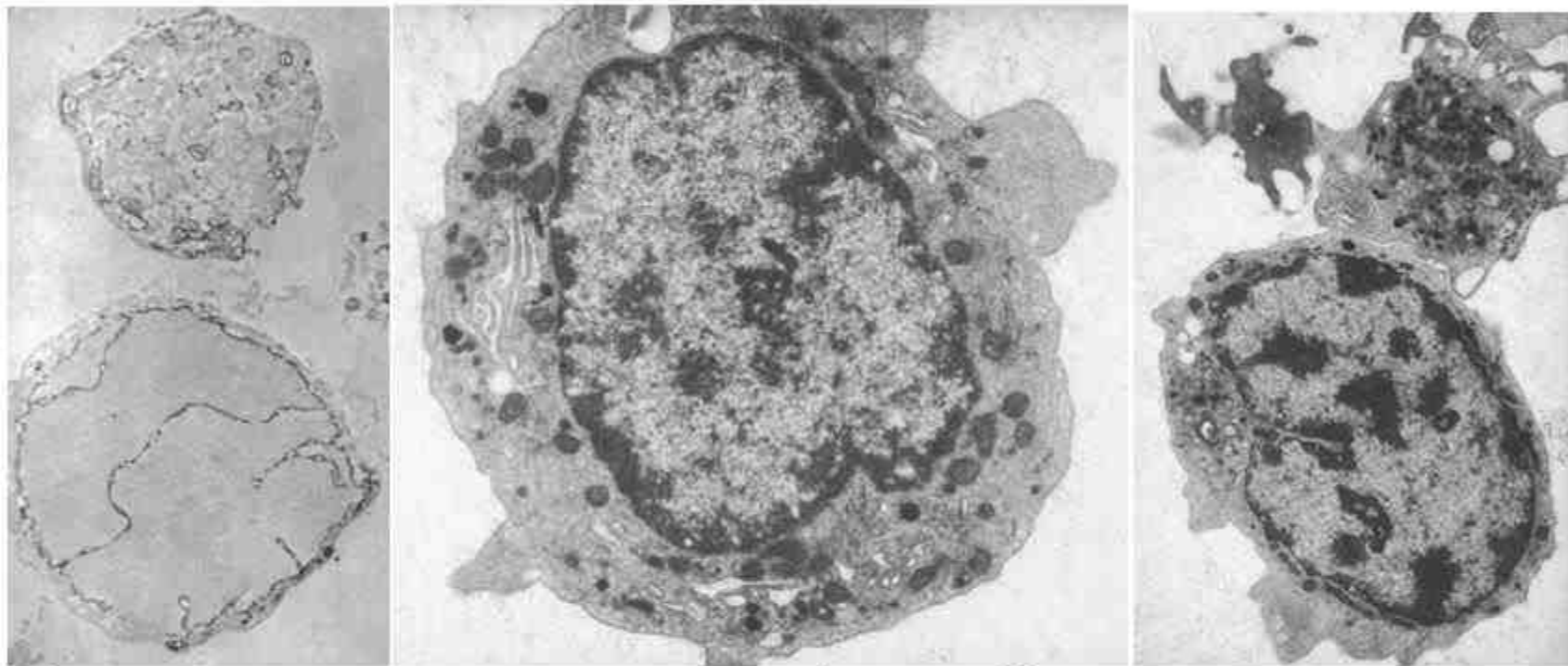
لوسمی ماد مگاکاریوبلاستیک (M7-AML):

این نوع لوسمی در دسته‌بندی اولیه FAB وجود نداشت ولی به دنبال کشف ایمونوتایپیک این موضوع که در برخی از بیماران AML، بلاست‌های ابتدایی و

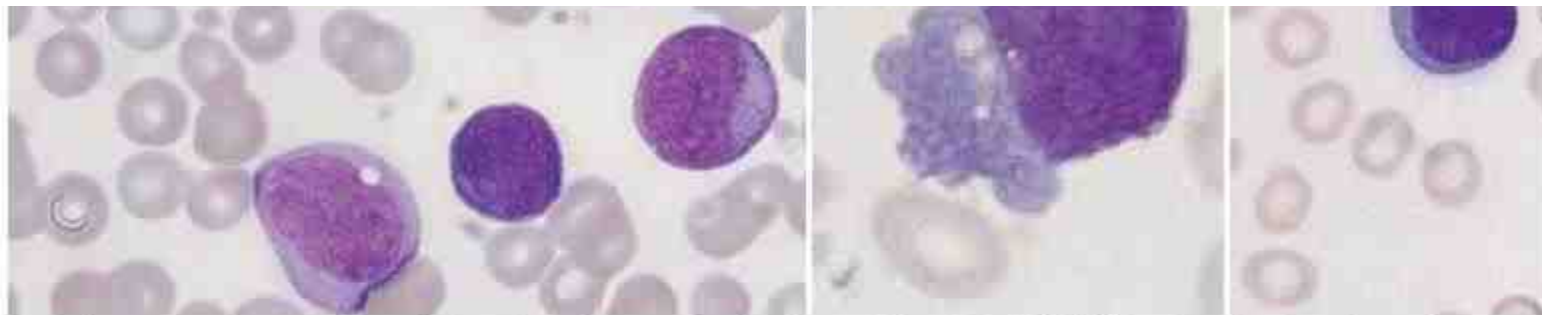
DDO TEMI AML M7 FAB



شکل ۶۲-۶۹: لام خون محیطی از بیماران مبتلا به AML-M7 که در آن مگاکاریوبلاست‌هایی با زوایید پلاکتی، N/C بالا، ستلاتیسم پلاکتی و کروماتین لانه زنبوری مشاهده می‌شوند.

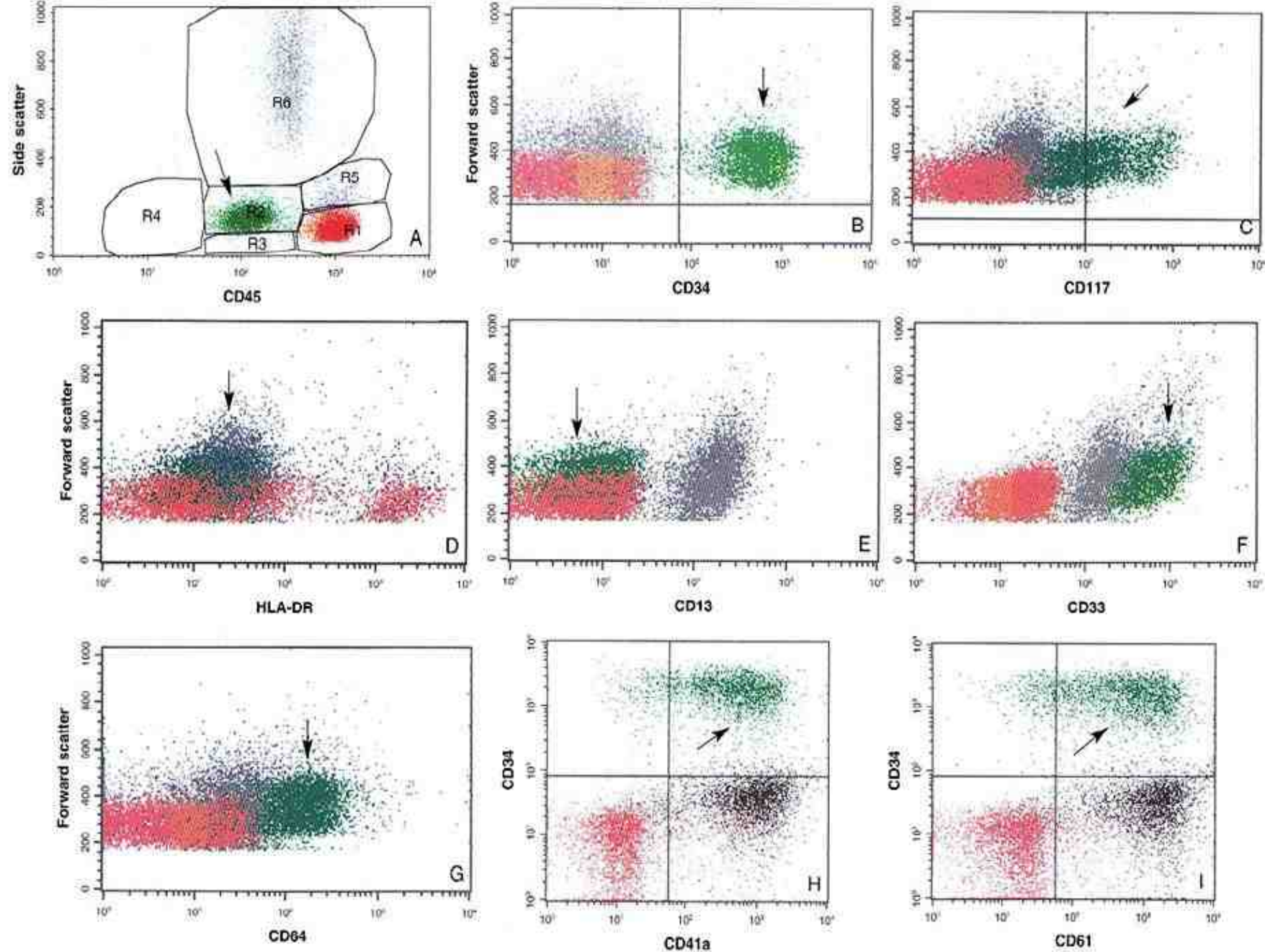


شکل ۶۴-۶۹: بررسی فراساختاری سلول‌های خون محیطی یک بیمار CGL مبتلا به استخاله مگاکاریوبلاستیک. که (۱) یک سلول بلاست و یک جایانت پلاکت را نشان می‌دهد. مگاکاریوبلاست گرانول‌های مشخصی دارد که عمدتاً گرانول‌های چشم گاوی (۵) آنها هستند. (۲) یک مگاکاریوبلاست را با زواید پلاکتی نشان می‌دهد. (۳) سیتوشیمی فراساختاری سلول‌های بلاست که یک واکنش مثبت پراکسیداز پلاکتی را نشان می‌دهد.



شکل ۶۳-۶۹: لام خون محیطی و مغزاستخوان بیمار مبتلا به M7-AML که با یک میلو فیروز حاد مراجعه کرده بود. ماهیت لوسمی از طریق واکنش مثبت آن نسبت به پراکسیداز پلاکتی مشخص شده است. (۱) لام خون محیطی آنیزوسیتوزیس خفیف و یک سلول بلاست که ویژگی مشخصه خاصی ندارد را نشان می‌دهد (۲) لام مغزاستخوان که یک مگاکاریوبلاست را نشان می‌دهد. (۳) لام خون محیطی بیمار مبتلا به سندرم داون و M7-AML: بلاست‌ها ابتدایی. پلئومورفیک، چندشکلی و هتروژن بوده، ویژگی مشخصه خاصی ندارند. ماهیت لوسمی از طریق واکنش مثبت نسبت به Mc-Ab ضد CD61 (گلیکوفورین پلاکتی IIb/IIIa) مشخص شده است.

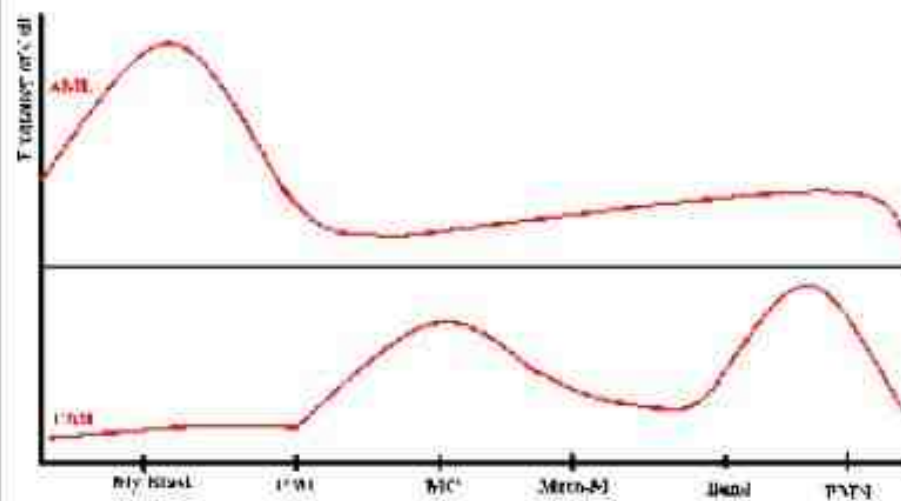
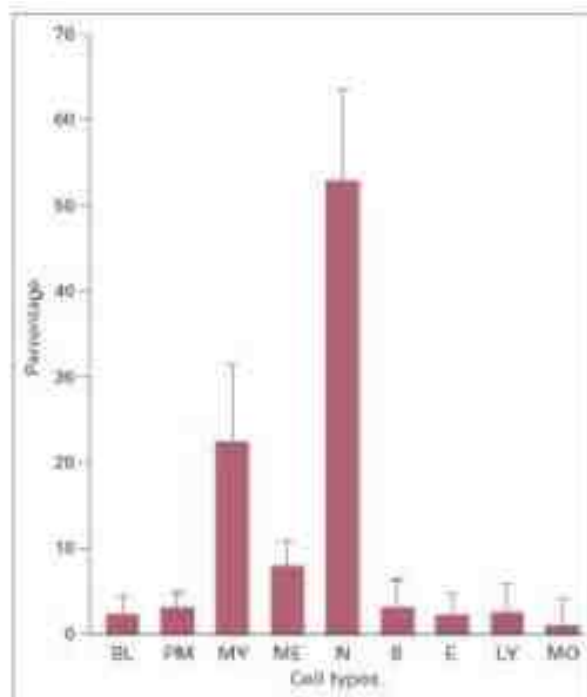
NS
تی-
PA
اشیه
های
لمری
ست-
کتی
وژن



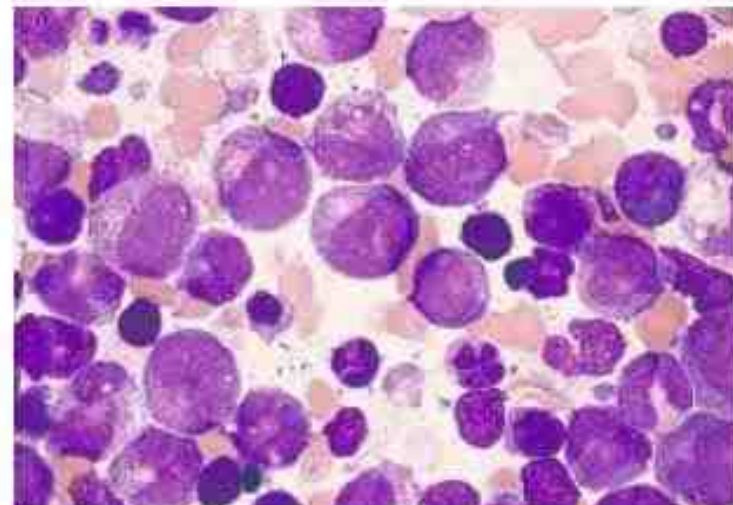
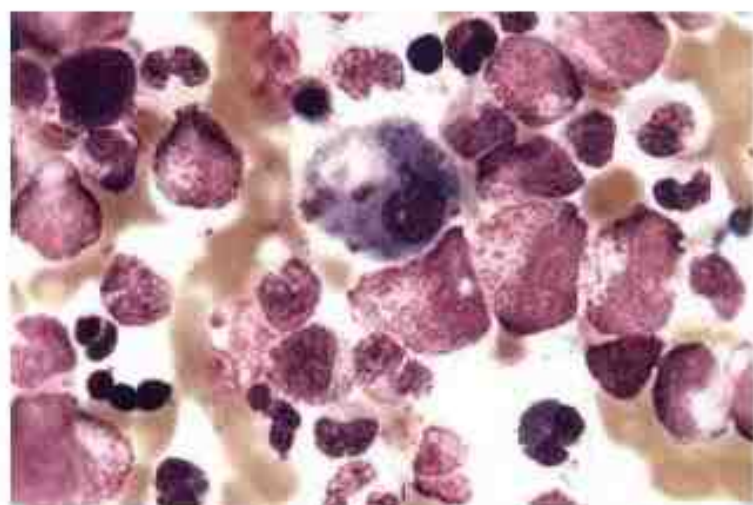
شکل ۶۶-۶۹: فلوسایتمتری از بیمار مبتلا به M7 که دارای SSC پایین (A)، CD34 مثبت (B)، CD117 منفی (C)، HLA-DR منفی (D)، CD13 منفی (E)، CD33 مثبت واضح (F)، CD64 مثبت (G)، CD41 مثبت (H) و CD61 مثبت (I) می باشد.

FAB	جدول ۱۵-۶۹: خصوصیات انواع مختلف AML (بر اساس طبقه بندی WHO)			
	Granulocytopoiesis	Monocytopoiesis	Erythropoiesis	Immune
Morphology	FAB classification	Cytogenetics	Molecular genetics	Frequency (%)
Promyelocytic leukemia				
Hypergranular	M3	t(15;17)	PML / RAR α	~ 5
Microgranular	M3v			
Myeloblastic leukemia	M1 / M2	t(8;21)	AML1 / ETO	~ 10
Myelomonocytic leukemia with abnormal Eo	M4Eo	inv(16) t(16;16)	MYH11 / CBF β	~ 5
Myelomonocytic/monocytic-monoblastic leukemia	M4 / 5	11q23	various	> 5; more frequent in children
Myeloblastic leukemia etc., often with increased basophils	M1 / 2 MDS	t(6;9)	DEK / CAN	< 1
special "myelo-monoblast" with ery phagocytosis	M4 / 5 (5 ep)	t(8;16)	CBP-MOZ	< 0,1
Myeloblastic leukemia with dysmegakaryo-cytopoiesis	M1 etc.	3q21 and/or 3q26	e. g., EVI 1 / EAP / MDS1	~ 1
AML and MDS with pseudo-Pelger-Huet anomalies	AML u. MDS	17p with complex aberration	p53 alterations	3-5
Megakaryoblastic leukemia	M7	t(1;22)	?	~ 1 (small children)
■				
megakaryoblasts			CD 61 pos.	
characteristic results				





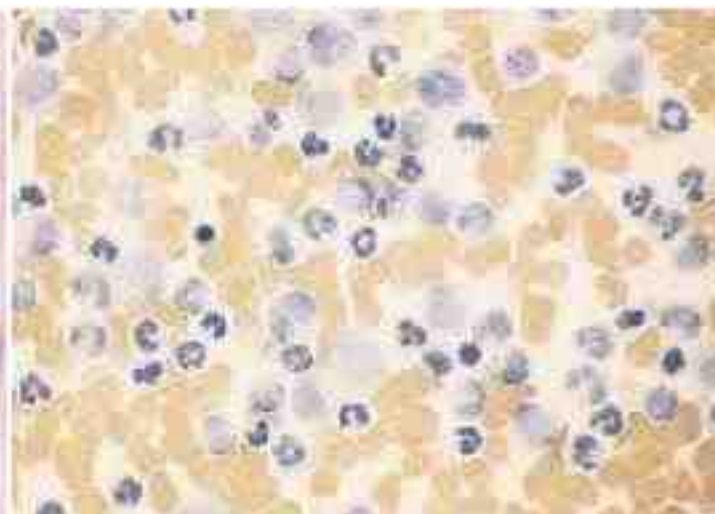
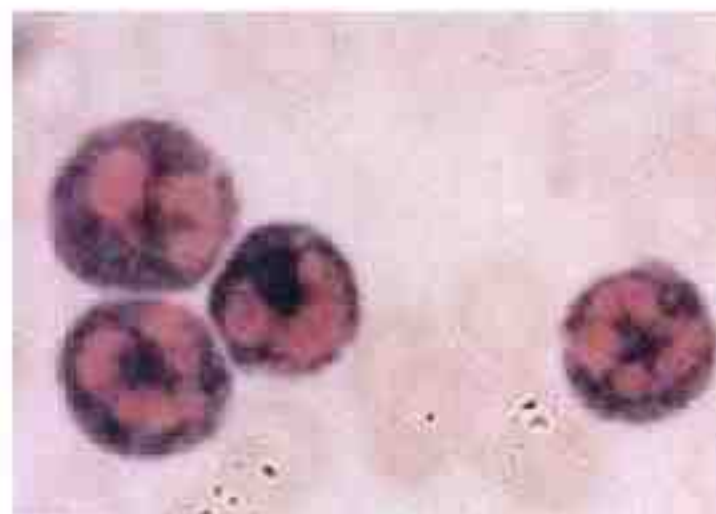
شکل (۱-۱): دیاگرامی از شمارش افتراقی در ۵۰ بیمار مبتلا به لوسمی CGL در زمان نشده و *New Case* که تمام موارد از نظر کروموزوم فیلادلفیا مثبت بودند. هر شمارش افتراقی بر غنای ۱۵۰۰ سلول بوده است. (BL: بلاست، PM: پرومیلوسیت، MT: میلویت، ME: متامیلوسیت، N: نوتروفیل، B: بازوفیل، E: ائوزینوفیل، LY: لنفوسیت و MO: مولوسیت) و میانگین و انحراف معیار هر کدام از سلول‌ها نیز نشان داده شده است. همان‌طوری که مشهود است، برخلاف AML در CGL بین دو پیک نوتروفیل و میلویت یک گپ وجود دارد و نمودار آن دو قله‌ای یا Bimodal Peak می‌باشد.



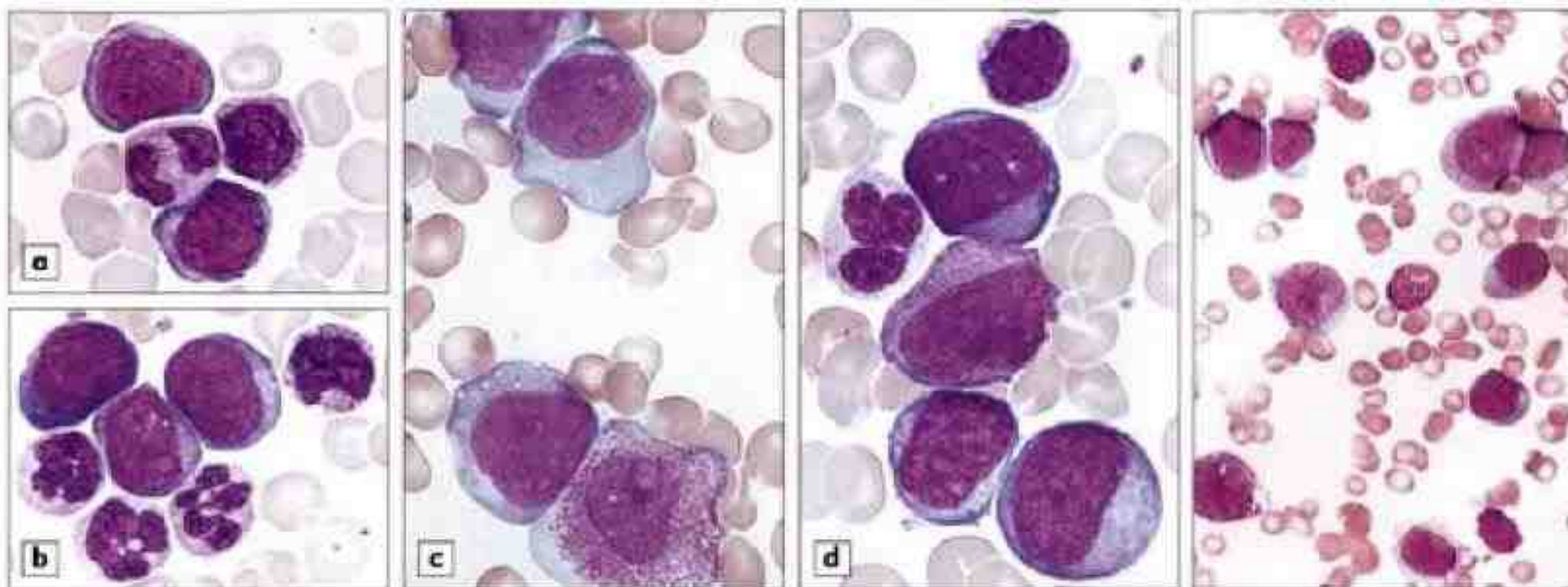
شکل (۱-۱): راست: لام خون محیطی بیمار مبتلا به CGL که طیفی از سلول‌های پرومیلوسیت، میلویت، بازوفیل، ائوزینوفیل، *N-RBC* و تعدادی نوتروفیل و اشکال بلند را نشان می‌دهد. چپ: لام مهر استخوان



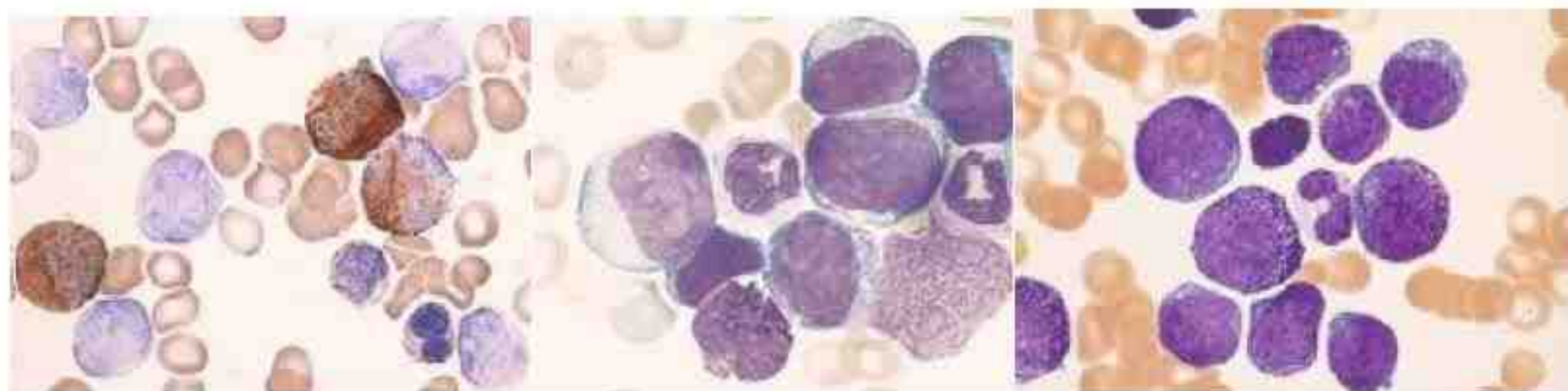
شکل ۱۱-۱۱: افزایش شدید سلولاریته BM توسط رده گرانولوسیتی که توسط واکنش مثبت با ASD-CAE (قرمز) تأیید شده است.



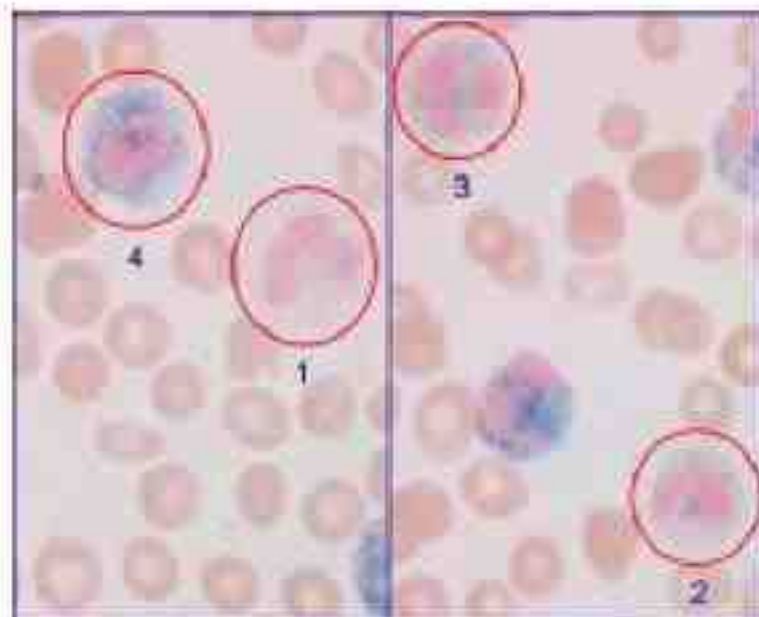
شکل ۱۱-۱۱: تصاویر ۱ و ۲) تست NAP منفی در CGL را در مقایسه با NAP مثبت و طبیعی (تصویر ۳) در واکنش های لوکموئید و عفونت میکروبی نشان می دهد.



شکل ۱۱-۱: استحالہ میلو بلاستیک در یک بیمار CGL که بیش از ۷۵۰ از گلبول‌های سفید وی را بلاست‌ها تشکیل داده‌اند. تست CBC وی به صورت $WBC=110 \times 10^9/L$, $HcB=8.5g/dl$ و $Plt=45 \times 10^9/L$ نوتروفیل‌های آتیپیک و پرومیلوسیت‌های غیرطبیعی نیز در این بیماران مشاهده می‌شود. منظره گستره خون محیطی شباهت زیادی به AML-M2 دارد.



شکل ۱۱-۱: تصویر راست و وسط: استحالہ میلو بلاستیک که افزایش بازوفیل، میلو بلاست‌ها و پرومیلوسیت را در فاز حاد نشان می‌دهد. تصویر چپ: واکنش مثبت بلاست‌ها به میلوپراکسیداز که استحالہ میلو بلاستی را از لنفو بلاستی تفکیک می‌کند، چرا که اغلب بلاست‌ها تمایز نیافته بوده و گاهی با لنفو بلاست اشتباه می‌شوند.



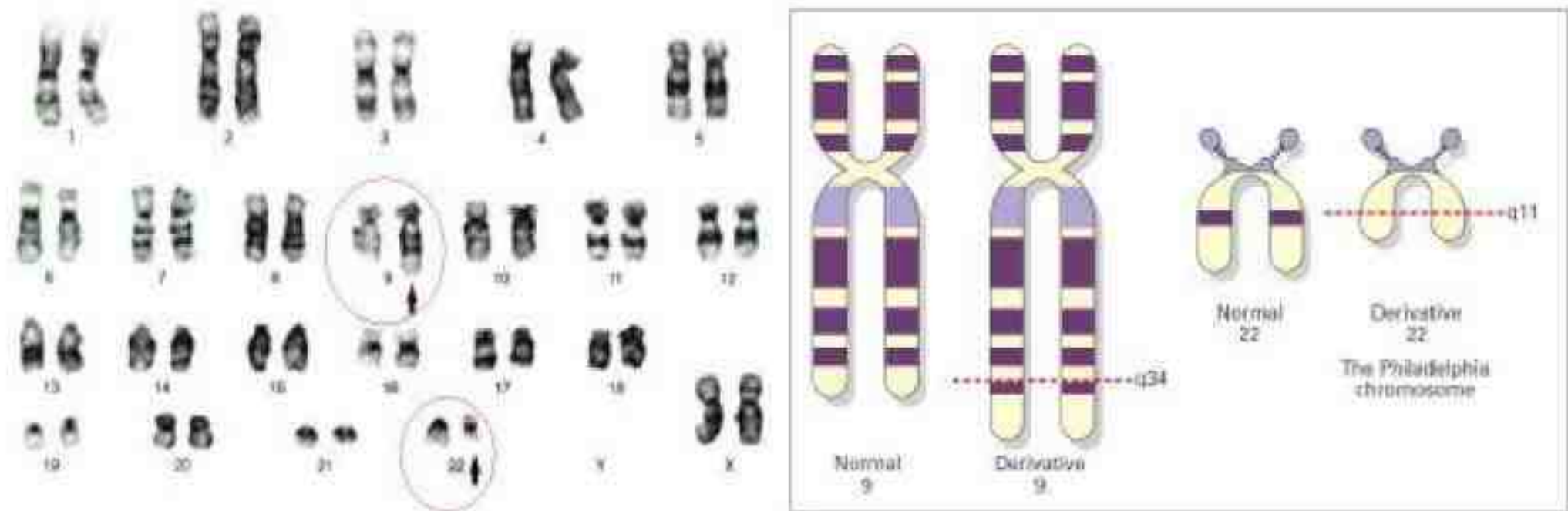
Grade	Stain Intensity	Granules Stained
0	None	None
1+	Fine/diffuse	Occasional
2+	Moderate	Moderate
3+	Strong	Many
4+	Brilliant	Nucleus obscured

LAP Scoring Example

Score	# of PMNs	
0	x 52	= 0
1+	x 20	= 20
2+	x 16	= 32
3+	x 10	= 30
4+	x 2	= 8
		100
		90 = LAP score



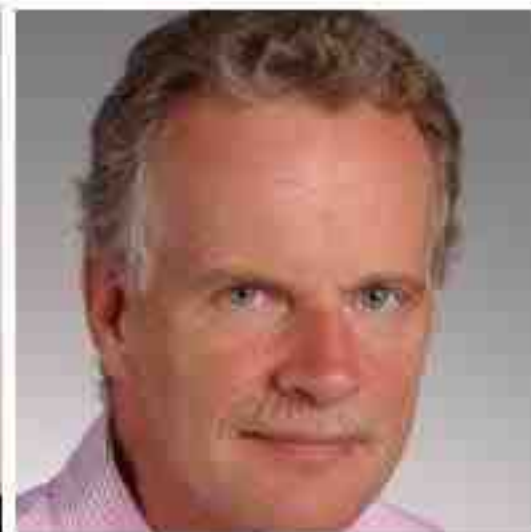
شکل ۱۱-۱: مقایسه عیار NAP در واکنش لوکموئید و CML که باید برای انجام آن از ۱۰۰ نوتروفیل در پنج امتیاز ۰ تا ۴+ عیارگیری نمود سپس ضریب مربوطه (مثلاً ۴+ را در تعداد نوتروفیل حاوی NAP+ درجه ۴+) ضرب نمود و در نهایت از آنها میانگین گرفت. در شکل سمت چپ، اغلب نوتروفیل‌ها دارای امتیاز ۰ بوده، یک نوتروفیل دارای امتیاز ۲+ و دو نوتروفیل امتیاز ۱+ دارند. امتیاز نرمال NAP ۱۵۰-۲۰۰ بوده و مقادیر زیر ۲۰ به عنوان کاهش و مقادیر ۴۰۰ (همه ۱۰۰ نوتروفیل با امتیاز ۴+) به عنوان ماکزیم NAP شناخته می‌شوند.



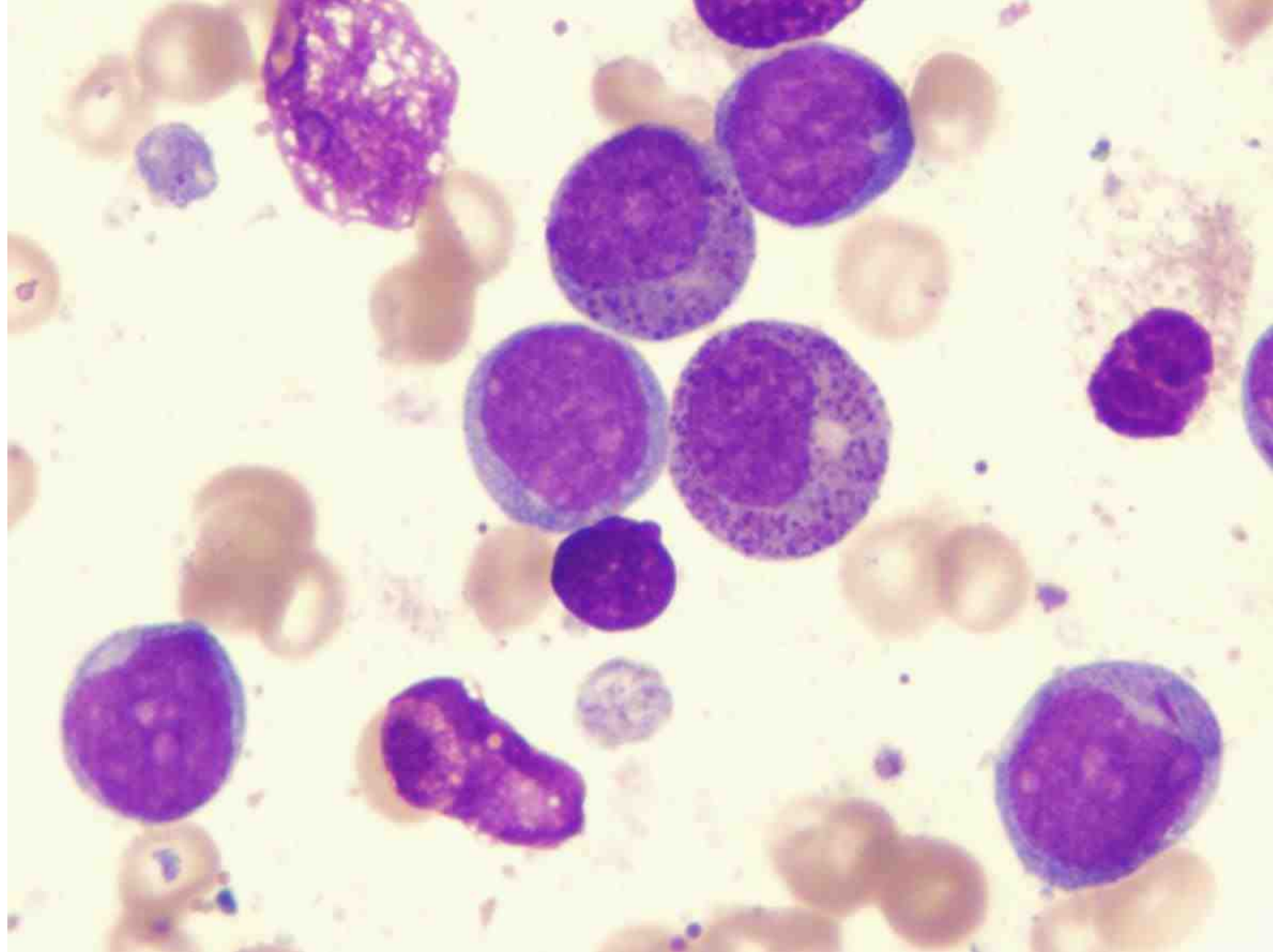
شکل ۱۱-۱: دیانگرامی از $t(9;22)(q34;q11)$ و کایروتایپ بیمار مبتلا به CGL که $t(9;22)(q34;q11)$ را نشان می‌دهد. کروموزوم مشتق و کوتوله $22q$ را کروموزوم فیلادلفیا می‌گویند.

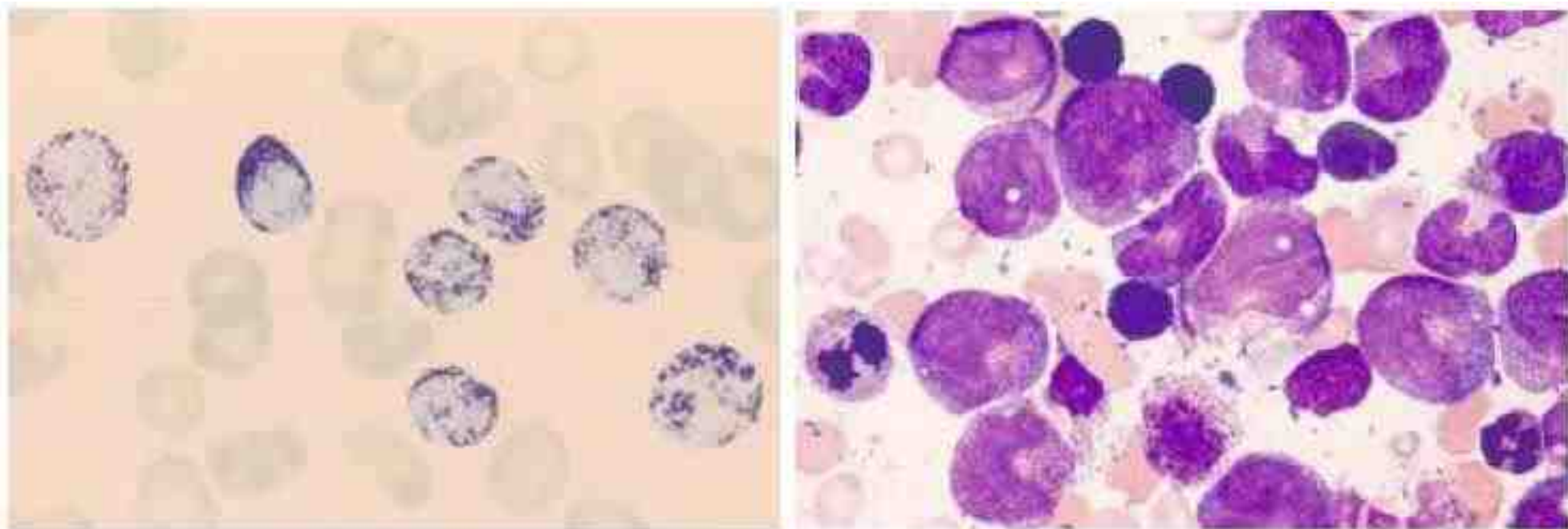


شکل ۱۱-۱: دکتر پیتراول و دانشجوی دکتری ایشان، دیوید هانگرفورد از دانشگاه پنسیلوانیا (کاشفین کروموزوم Ph) و خاتم ژانت راولی از دانشگاه شیکاگو (کاشف $t(9;22)$ و $t(8;21)$)

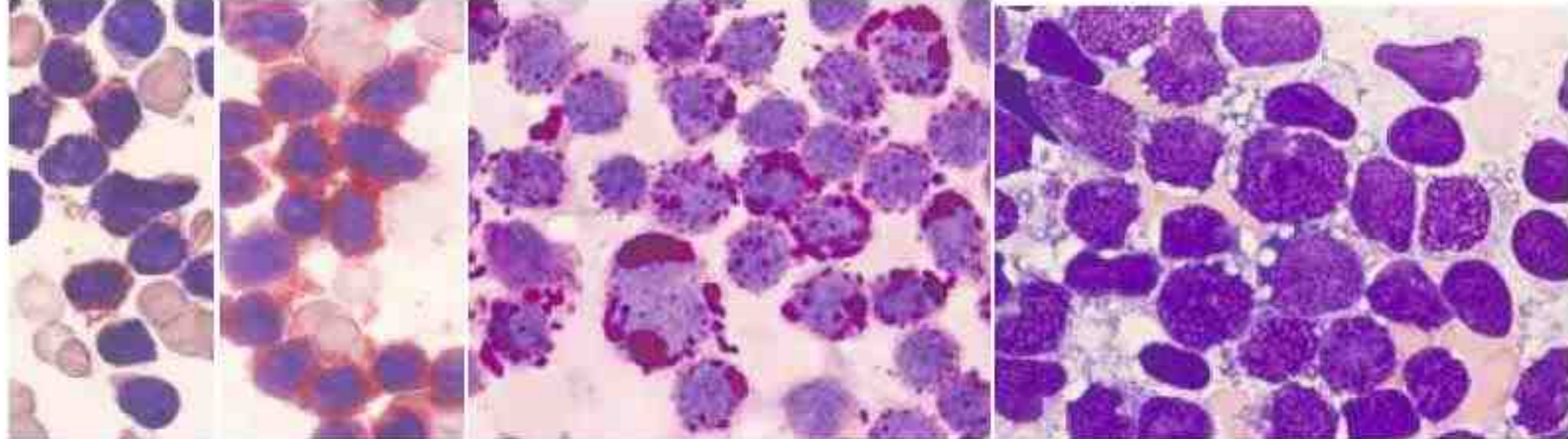


شکل ۱۱-۱: آقای جerald گراسولد در سال ۱۹۸۲ نقطه شکستگی مازور را به همراه تیم خود در دانشگاه اراسموس روتردام (هلند) و در اکثریت بیماران CML توصیف نمود و بعدها در سال ۱۹۸۷ همکاری، آقای آندره هرمانس^۱ نقطه شکستگی میتور را در بیش از ۷۰٪ بیماران Pre-B ALL و ۱٪ بیماران AML معرفی نمود. در همین سال دکتر فابریو بیان از دانشگاه نابیل ایتالیا نیز نقطه شکستگی میکرو را در تعدادی از بیماران CML نوتروفیلیک با پروگنوز ملایم معرفی نمود. دکتر هریر ابلسون^۲ که اولین بار رتروویروس کلاس VI، یعنی A-MuLV را شناسایی نمود، این ویروس به کمک یک ویروس یاور و کمکی مثل M-MuLV باعث استحاله لنفوبلاستی و بروز لنفوسارکوما^۳ رده B در موش می شود که نه بیماری ابلسون معروف بوده و باعث درگیری تیموس نمی شود. ژن ابلسون (هابیل) به همراه ژن قاتل (قابیل) بر روی کروموزوم 9q34 قرار داشته و هر دو می توانند طی دو ترانسلوکاسیون t(6;9) و t(9;22) باعث بروز بازوفیلی در بیماری CML و M2Baso شوند. از آنجایی که ابتدا تصور می کردند در t(6;9) نیز ژن Abel درگیر هست ولی بعدها مشخص شد که ژن مجاور آن در فیوژن مربوطه نقش دارد. لذا به تبع ژن هابیل، به ژن مذکور، قابیل (Cam) اطلاق گردید^۴.

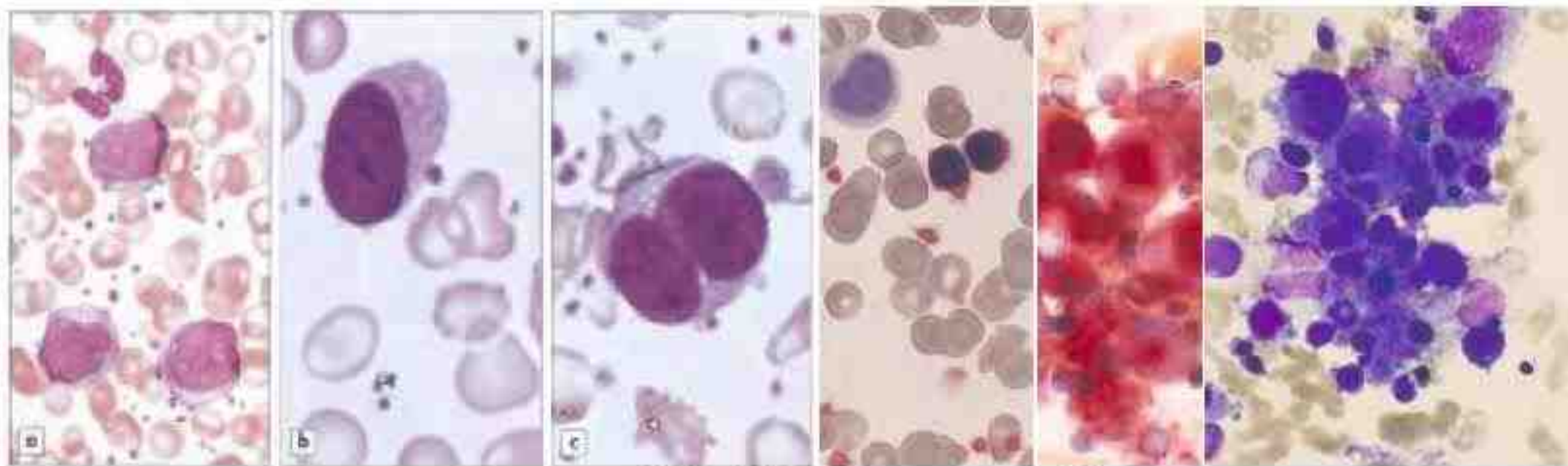




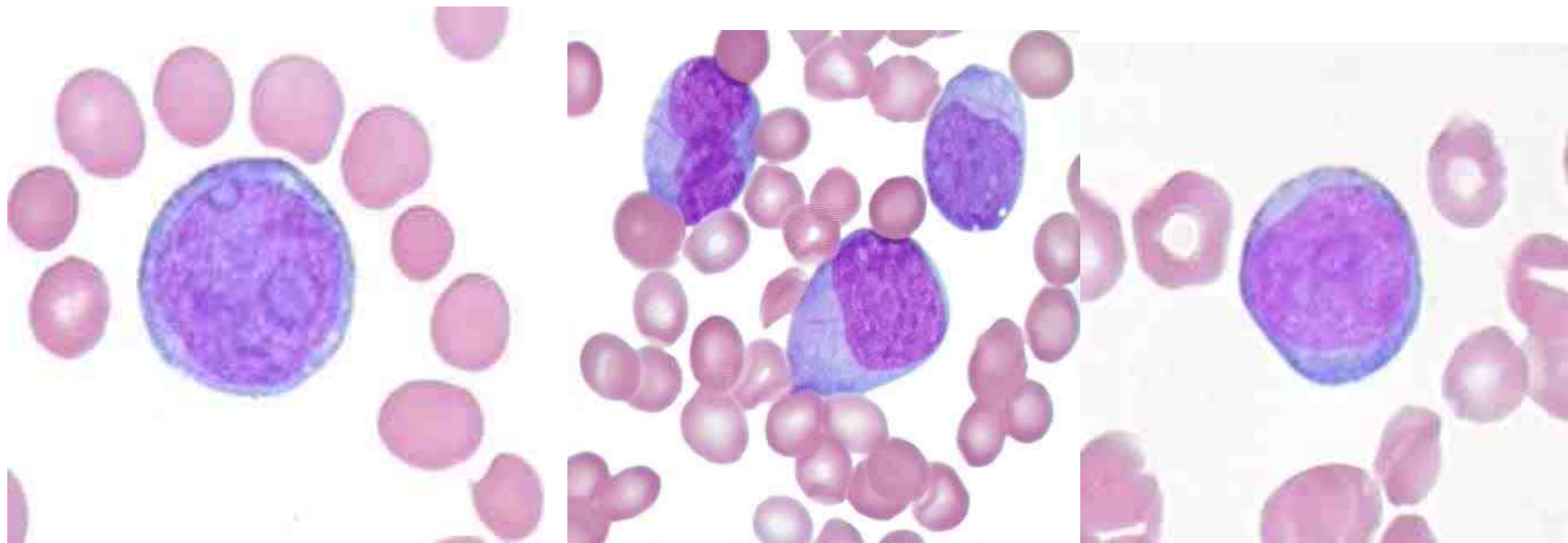
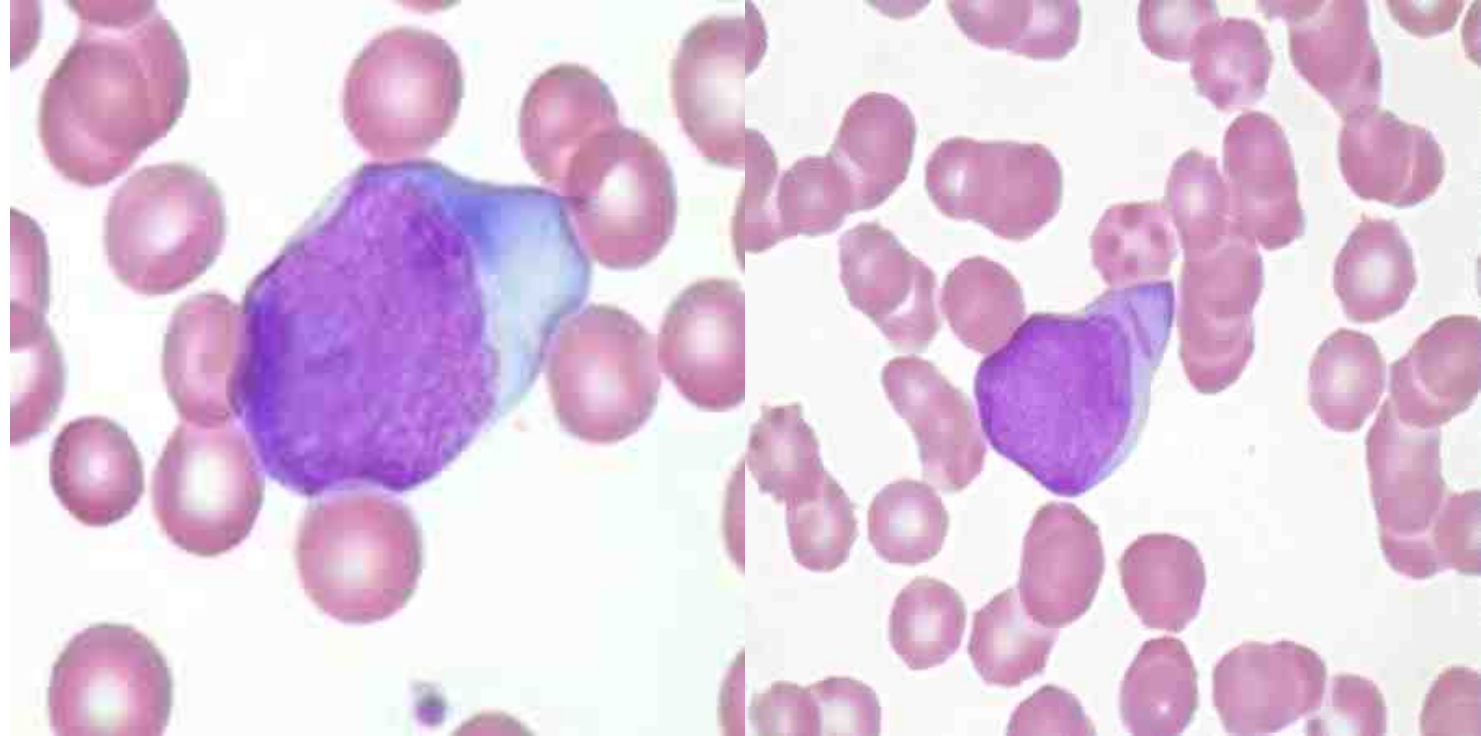
تصویر راست: فاز تشدید CGL که افزایش بازوفیل‌ها و سلول‌های بدفرم را نشان می‌دهد. تصویر چپ: رنگ آمیزی آبی تولوئیدن نیز گرانول‌های متاکروماتیک را در سلول‌های بازوفیل نشان می‌دهد.

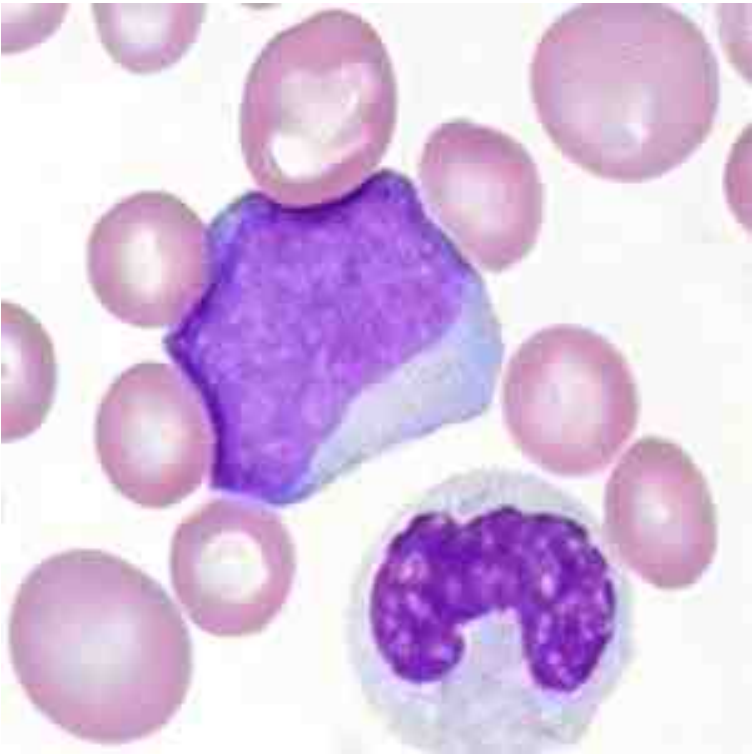
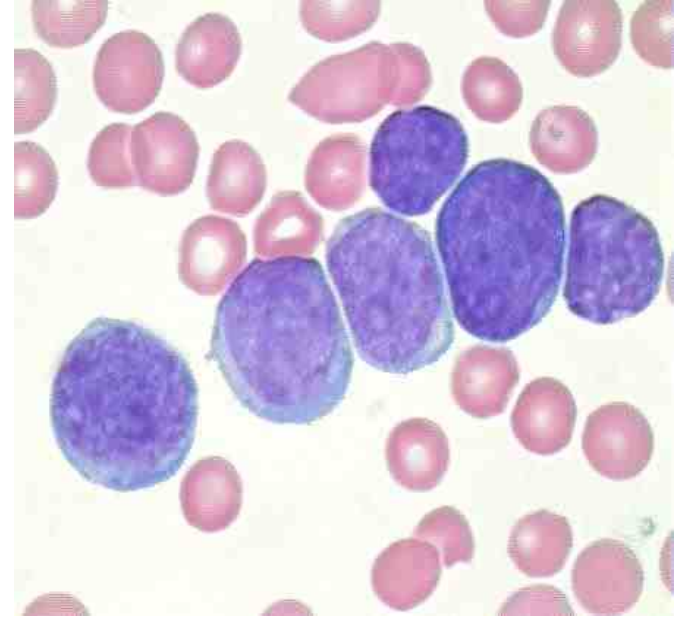
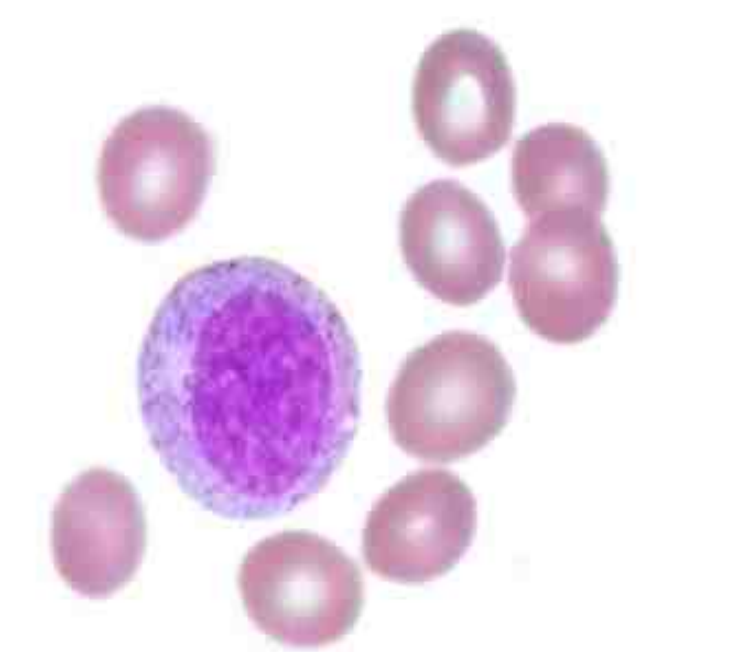


شکل ۱۱-۱: از راست به چپ: استخاله لنفوبلاستی که نسبت به PAS واکنش مثبت بلوک قرمز و نسبت به CD19 و CD10 نیز واکنش مثبت قرمز رنگ نشان می‌دهند.



شکل ۱۱-۱: از راست به چپ: استخاله مگاکاریوبلاستیک CGL در خون محیطی که رنگ آمیزی ANBE و CD61 آنها مثبت می‌باشد، سه تصویر سمت چپ نیز مربوط به استخاله مگاکاریوبلاستی

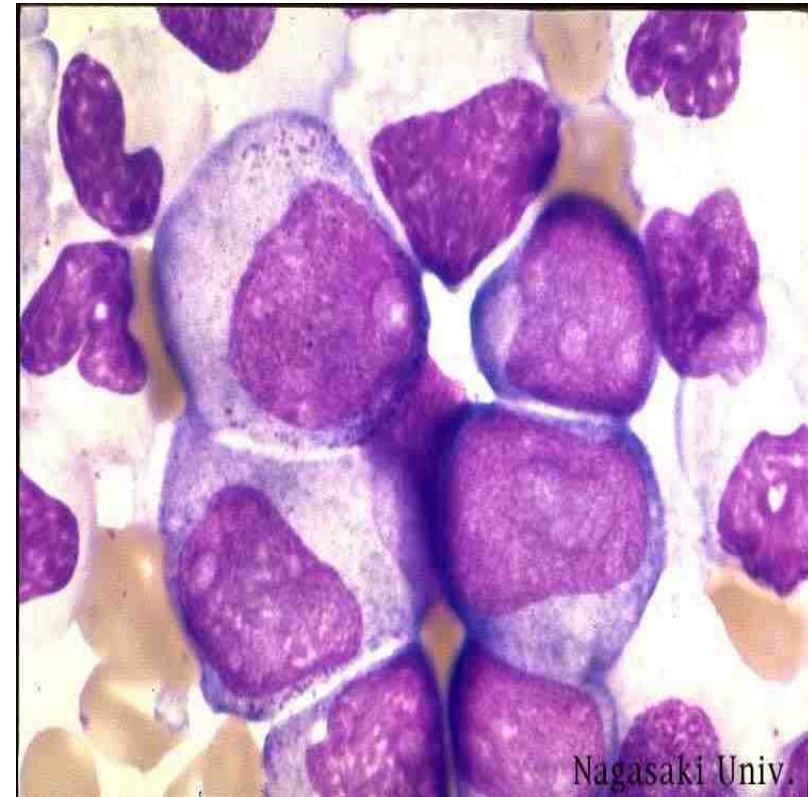




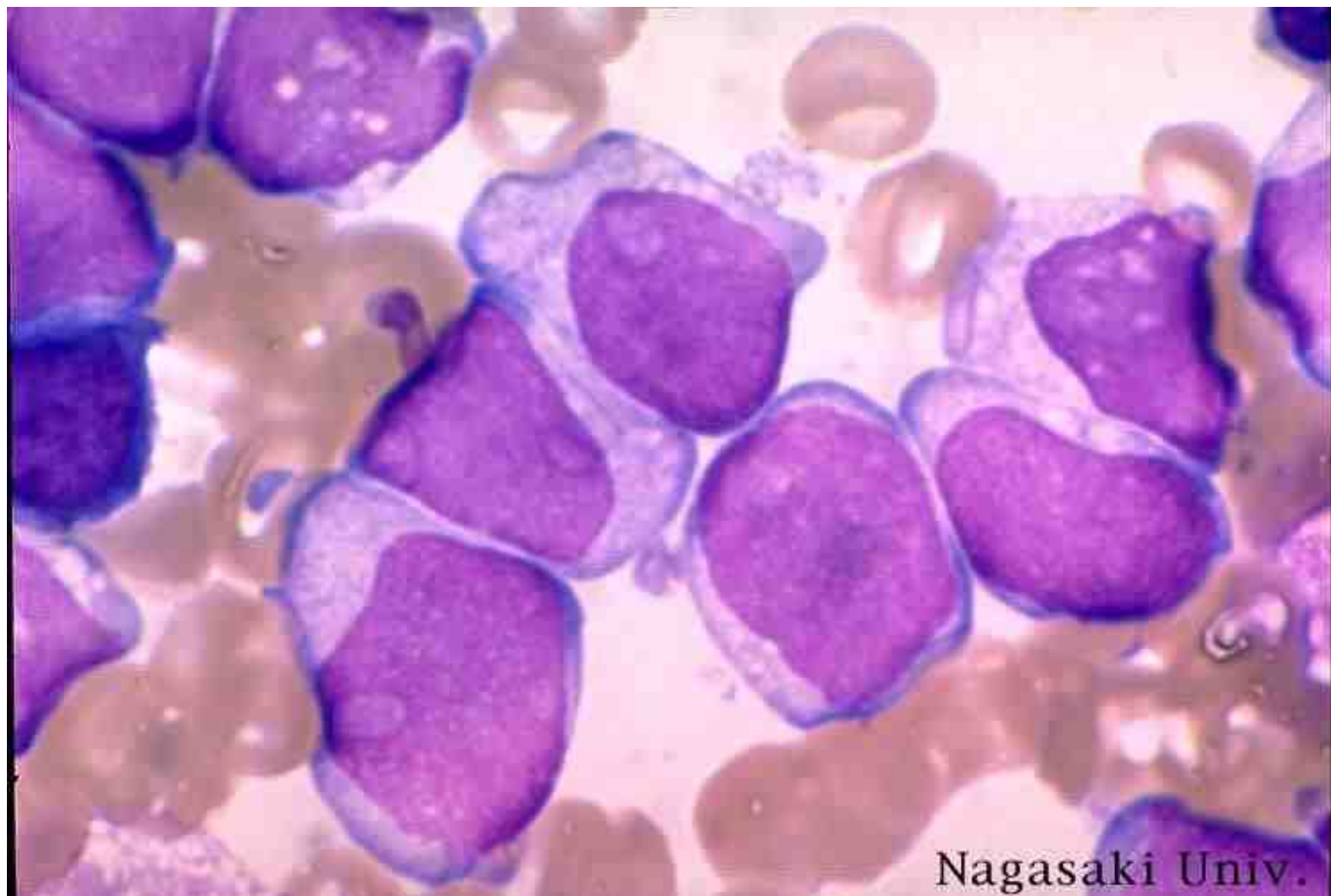
M2 AML with maturation

30% - 90% are myeloblasts
~ 15% with t(8:21)

30 - 40%



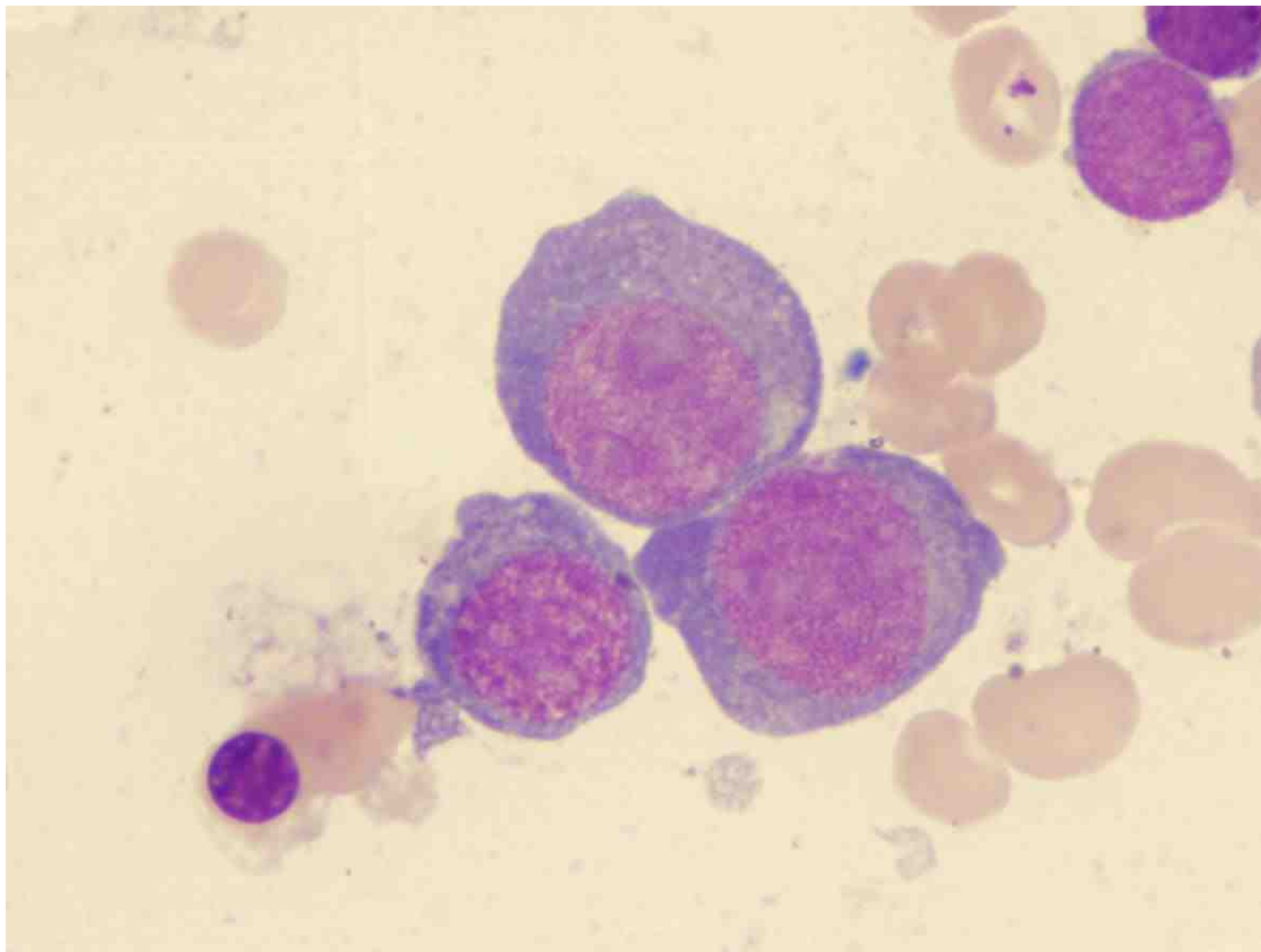
Nagasaki Univ.

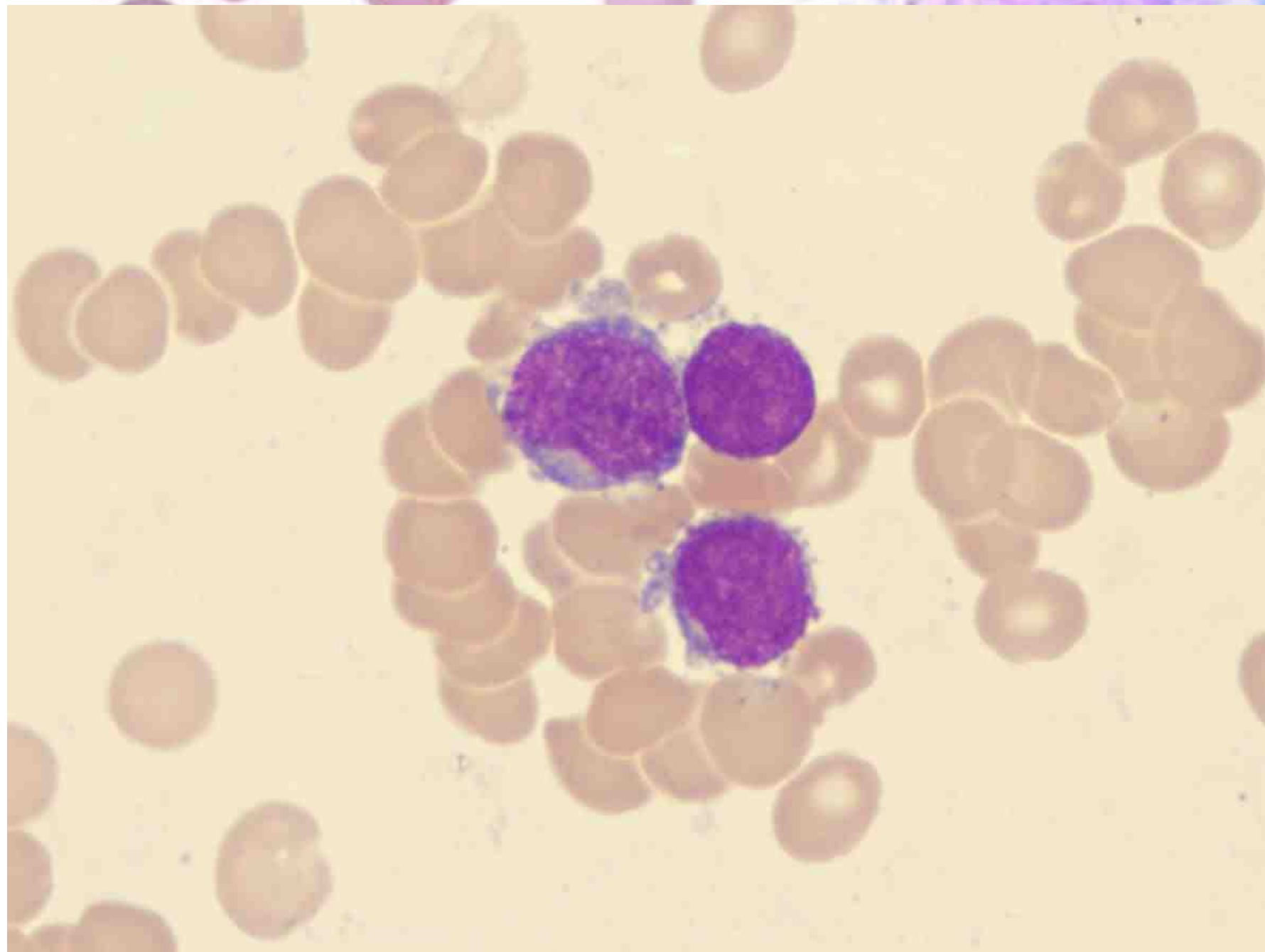


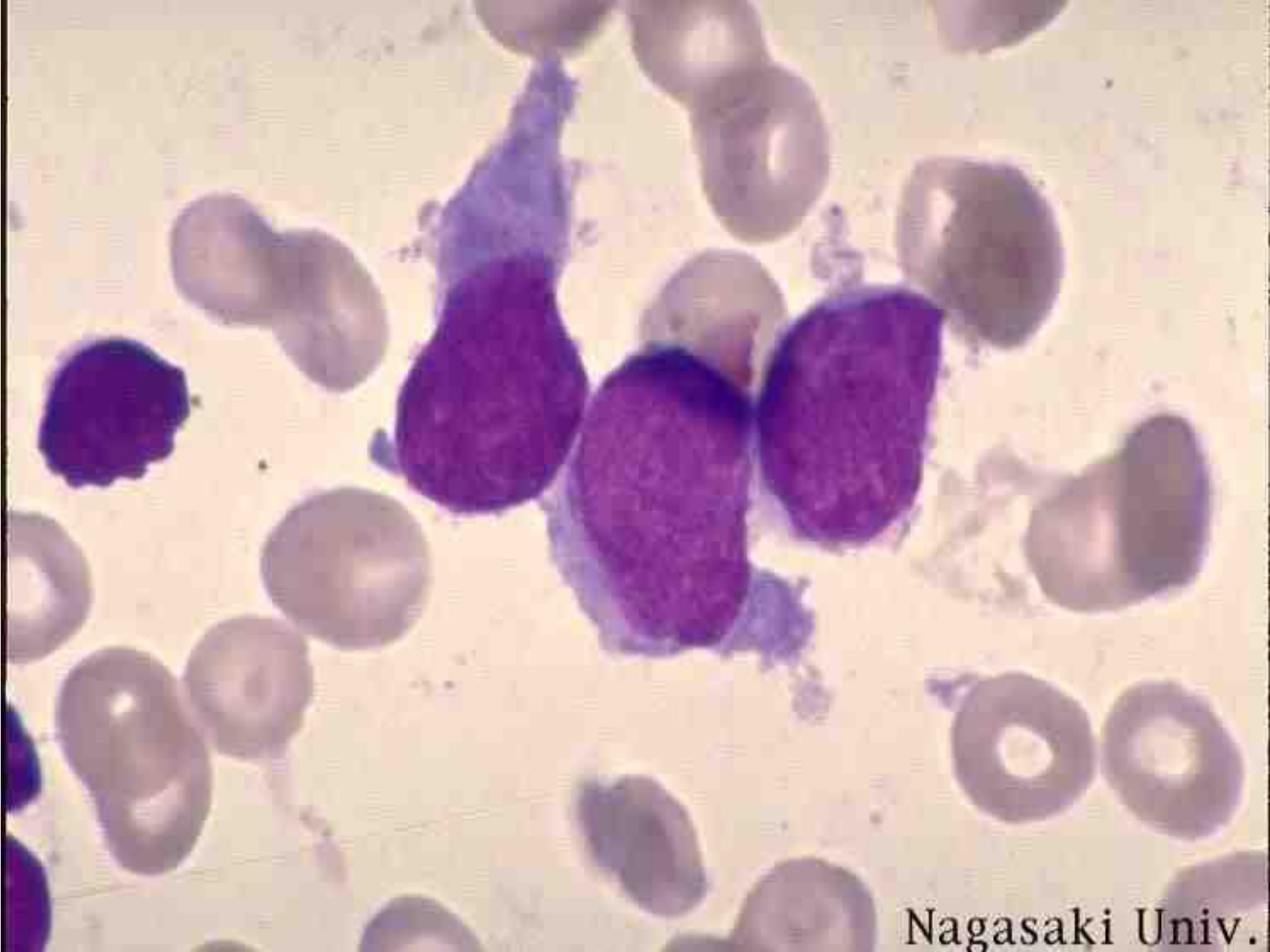
Nagasaki Univ.

AML m1
blast



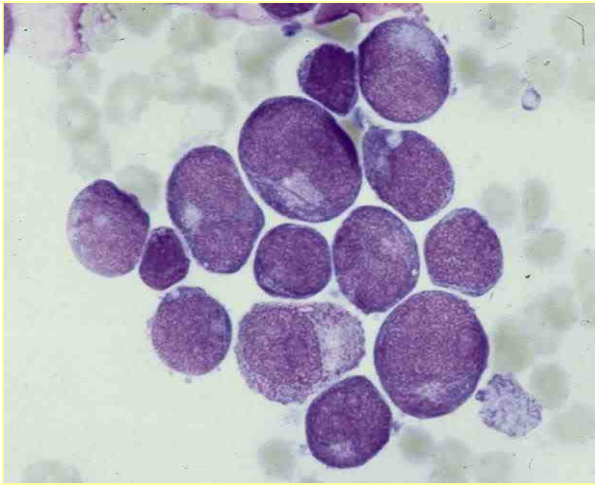




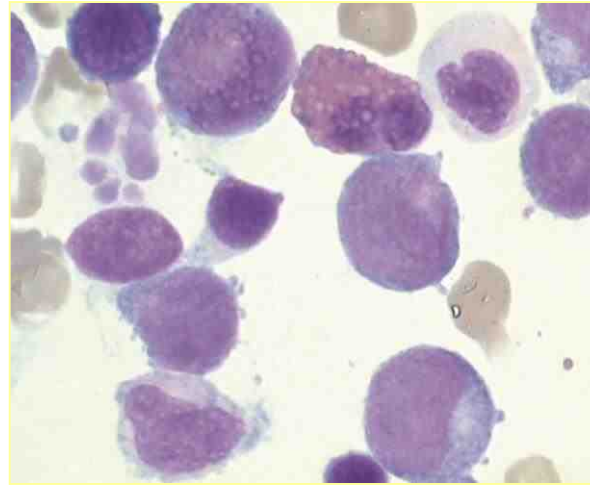


Acute Myeloid Leukaemia (AML)

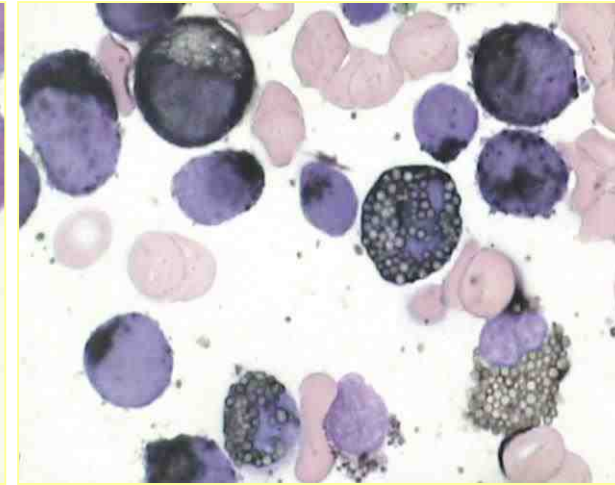
AML with recurrent cytogenetic translocations



t(8;21): Marrow, MGG stain. Mainly blast cells, minimal maturation (FAB M1). Note prominent Golgi region, indented nuclei and long slender Auer rod.



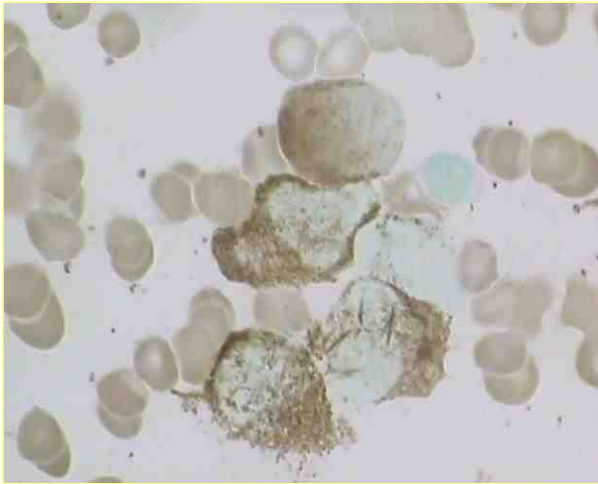
t(8;21): Marrow, MGG stain. M2 type. Blasts show prominent Golgi regions. One long Auer rod present. Note dysplastic granulocytes and abnormal eosinophils.



t(8;21): Marrow, Sudan Black B stain. M2 type. Note intense localised staining in the blasts, heavy staining of maturing cells and abnormal eosinophil granules.

Acute Myeloid Leukaemia (AML)

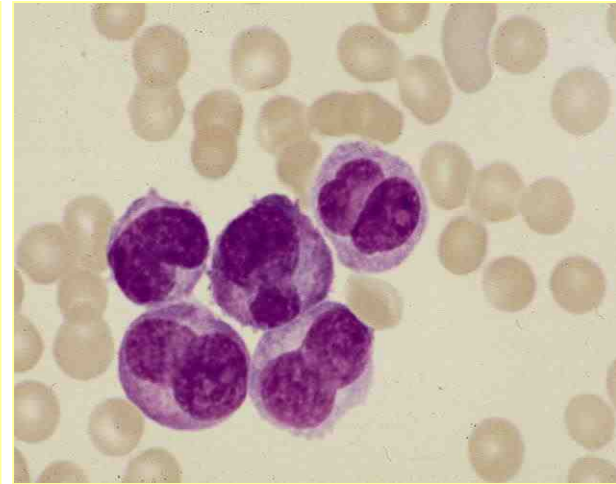
AML with recurrent cytogenetic translocations



Acute promyelocytic leukaemia, hypergranular type (M3): Bone marrow MPO stain. Characteristic heavy cytoplasmic staining and multiple Auer rods shown.



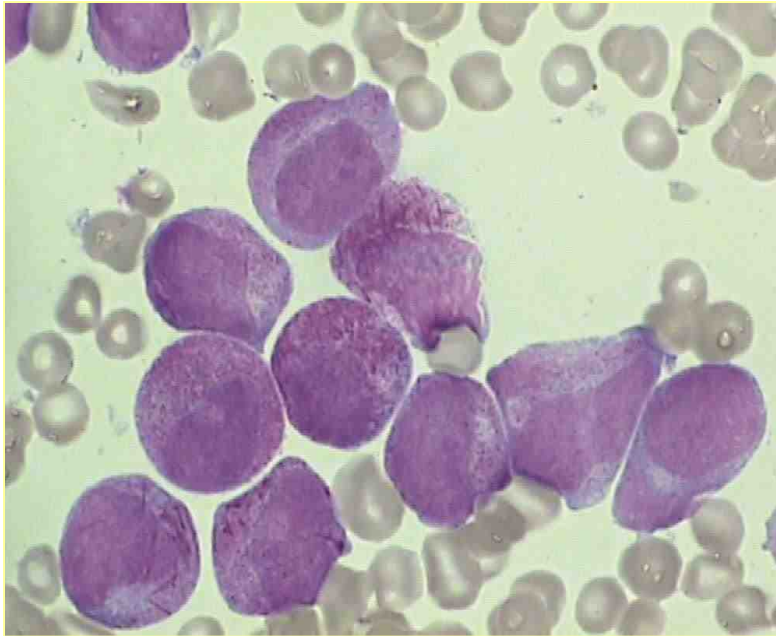
Acute promyelocytic leukaemia, hypergranular variant (M3): Bone marrow chloroacetate esterase stain. Heavy staining confirms maturation beyond the blast stage. Note multiple Auer rods.



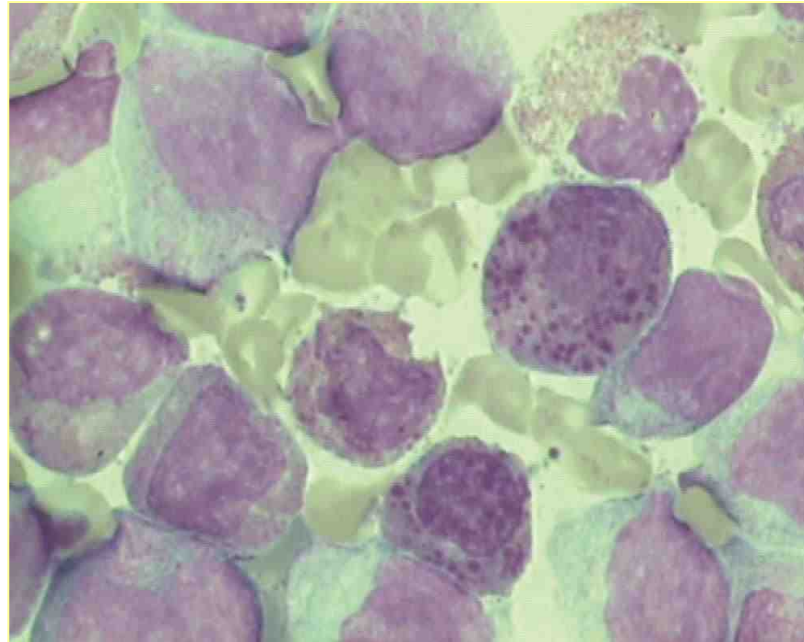
Acute promyelocytic leukaemia, hypogranular variant (M3v): Bone marrow MGG stain. Characteristic bilobed nuclei and basophilic agranular cytoplasm.

Acute Myeloid Leukaemia (AML)

AML with recurrent cytogenetic translocations



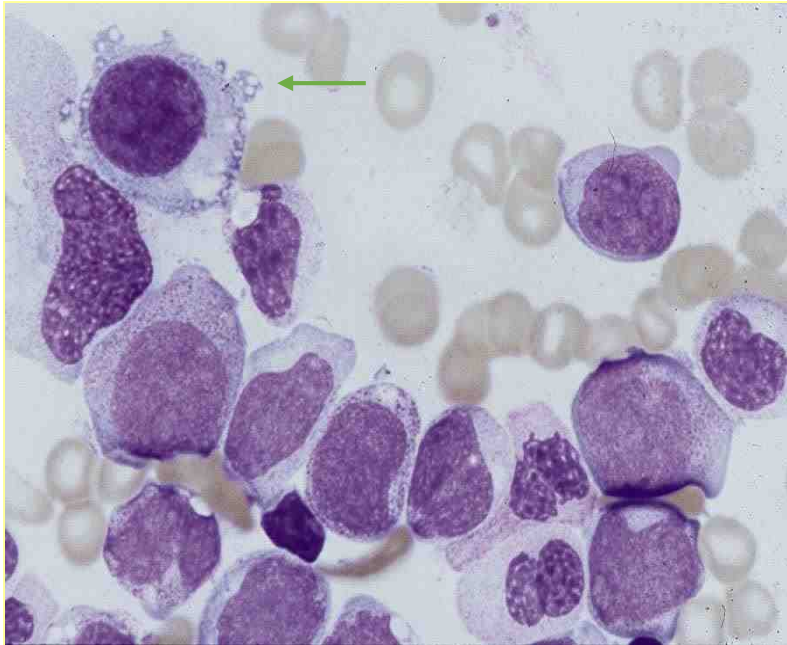
Hypergranular acute promyelocytic leukaemia (FAB M3): Bone marrow MGG stain. Two cells show multiple Auer rods. Variable purple granules in the other cells.



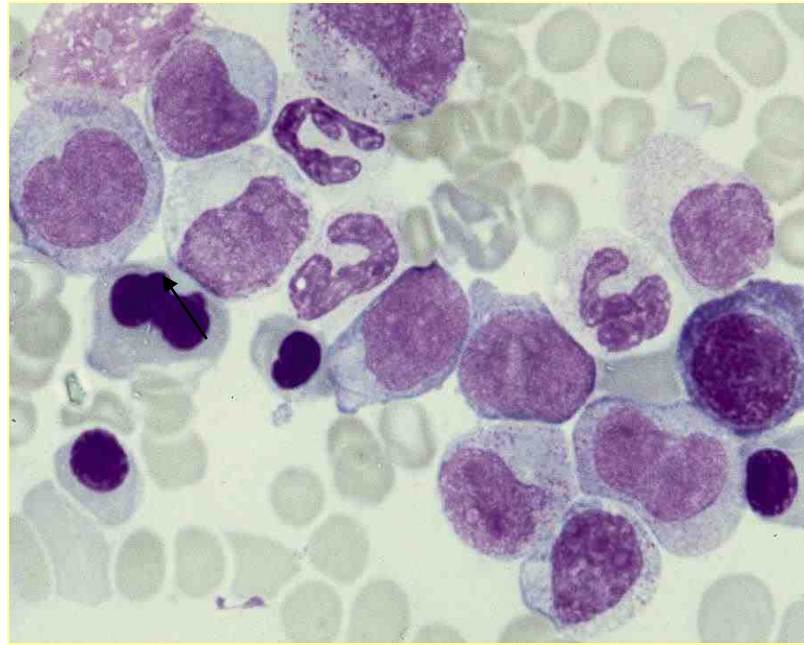
Inv(16), (FAB M4EO). Bone marrow MGG stain. Myelomonocytic leukaemia with abnormal eosinophils and diagnostic cells with prominent blue/black granules.

Acute Myeloid Leukaemia (AML)

AML with multilineage dysplasia



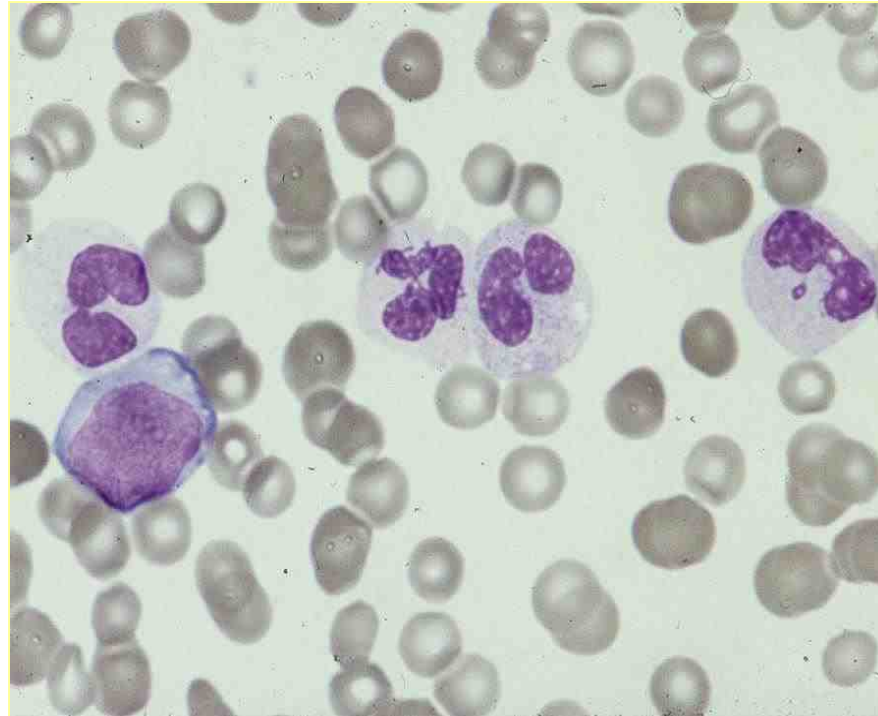
AML with multilineage dysplasia: Marrow MGG stain. Note small mononuclear megakaryocyte (arrow) and hypogranular poorly segmented neutrophils.



AML with multilineage dysplasia: Marrow MGG stain. Dyserythropoiesis (arrow) and hypogranular neutrophils.

Acute Myeloid Leukaemia (AML)

AML therapy-related



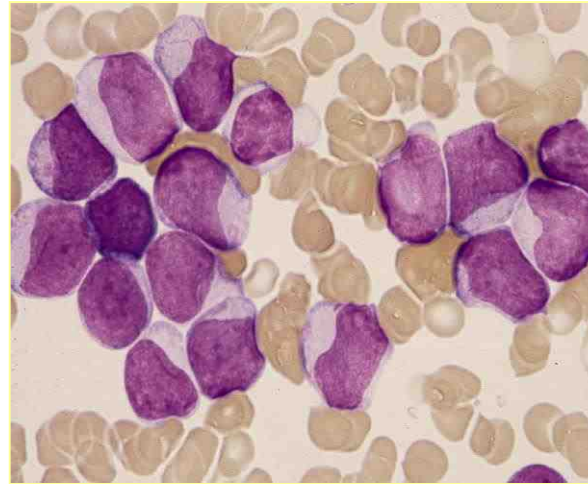
**AML, alkylating agent-related: Peripheral blood MGG stain.
Dysplastic neutrophils, large undifferentiated blast cell.**

Acute Myeloid Leukaemia (AML)

AML not otherwise categorised



AML minimally differentiated (FAB M0): Bone marrow MGG stain. Small undifferentiated blasts. Cytochemistry negative. CD34+, CD13+, CD33+.



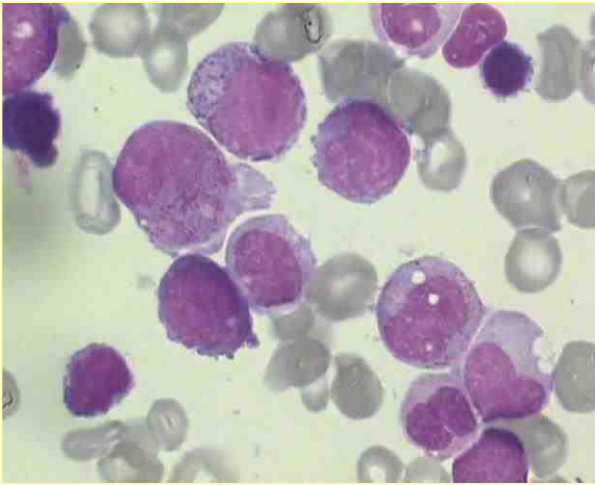
AML, without maturation (FAB M1). Bone marrow MGG stain. The marrow is replaced by agranular blast cells. Fine Auer rods are present.



AML without maturation (FAB M1): Bone marrow Myeloperoxidase stain. Majority of blasts positive, frequent Auer rods present.

Acute Myeloid Leukaemia (AML)

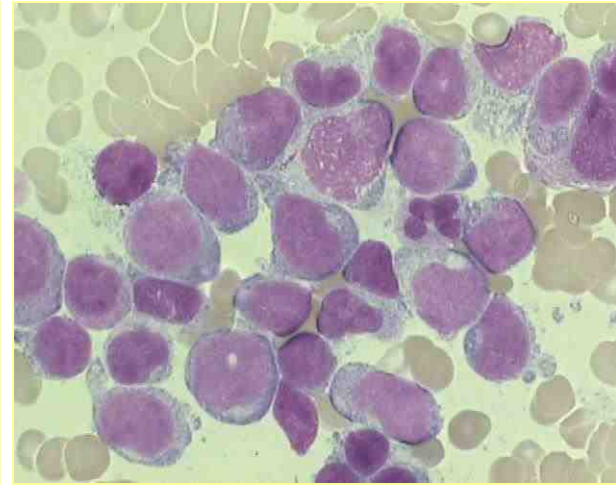
AML not otherwise categorised



AML with maturation (FAB M2):
Bone marrow MGG stain.
Note abnormal promyelocytes
and dysplastic metamyelocyte
and neutrophil.



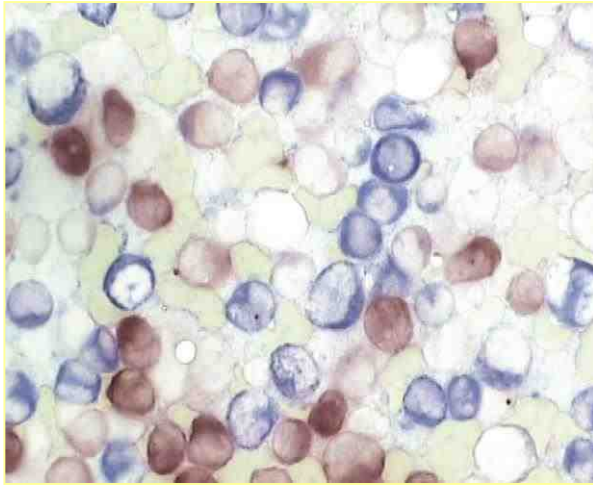
AML with maturation (FAB M2):
Bone marrow combined
esterase stain. The blue
(chloroacetate esterase) staining
confirms maturing granulocytes.



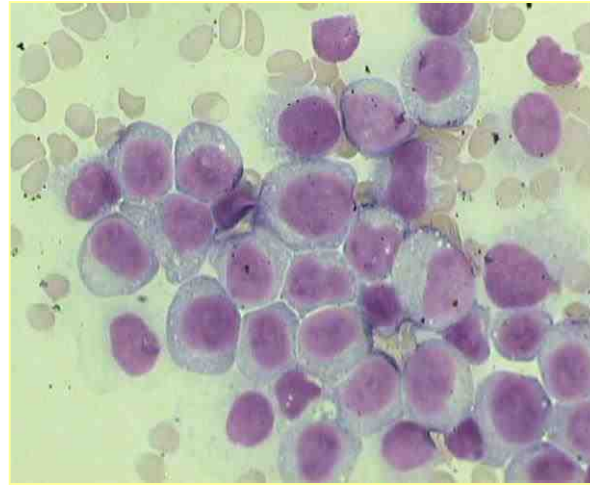
AML, myelomonocytic (FAB M4):
Bone marrow, MGG stain.
Note variation in blast size and
nuclear/cytoplasmic ratio.

Acute Myeloid Leukaemia (AML)

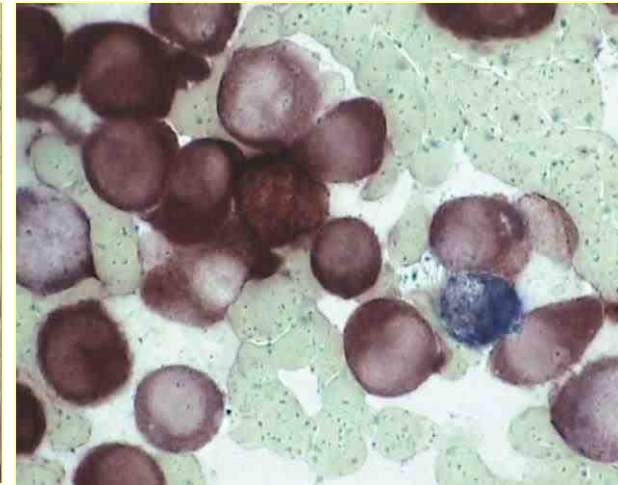
AML not otherwise categorised



AML, Myelomonocytic, combined esterase stain. Granulocyte component blue (chloroacetate esterase), monocyte component brown (non-specific esterase).



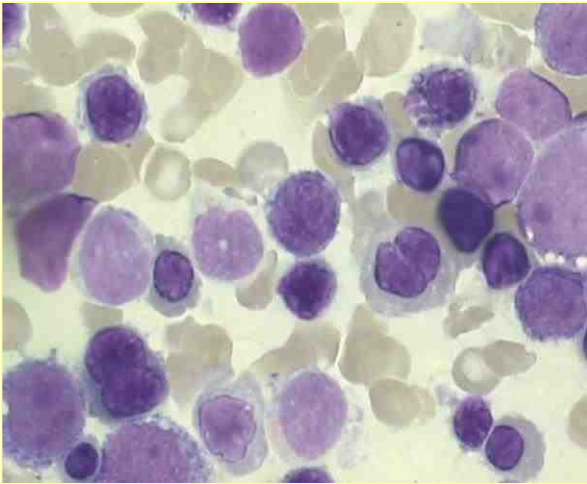
AML, monocytic (FAB M5): Bone marrow MGG stain. Monoblasts are large with rounded central nuclei and abundant cytoplasm.



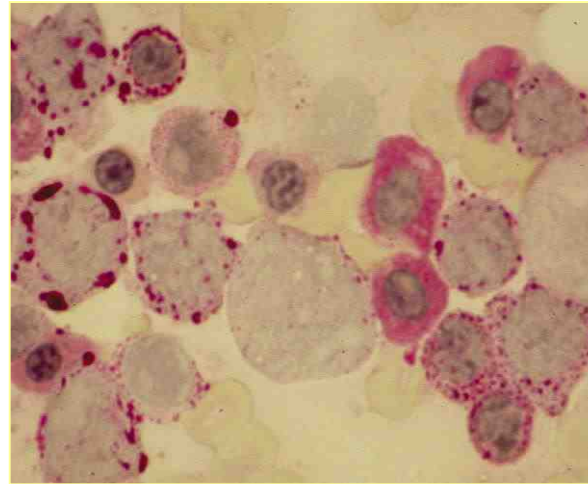
AML, monocytic (FAB M5): Bone marrow combined esterase stain. Monoblasts staining brown (non-specific esterase). One neutrophil is blue (chloroacetate).

Acute Myeloid Leukaemia (AML)

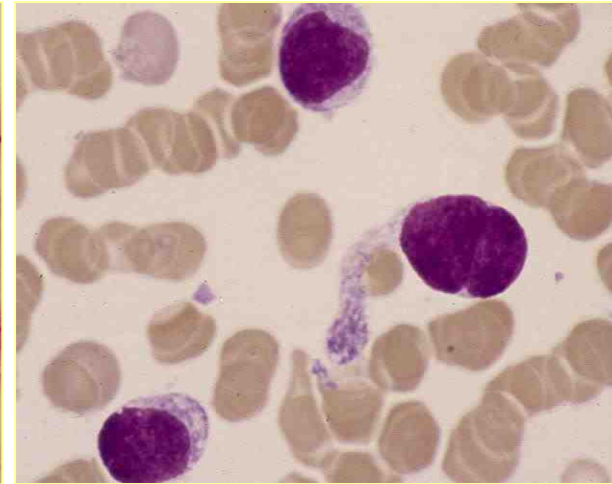
AML not otherwise categorised



AML, erythroid (FAB M6): Bone marrow MGG stain. Majority of cells are abnormal erythroid precursors.



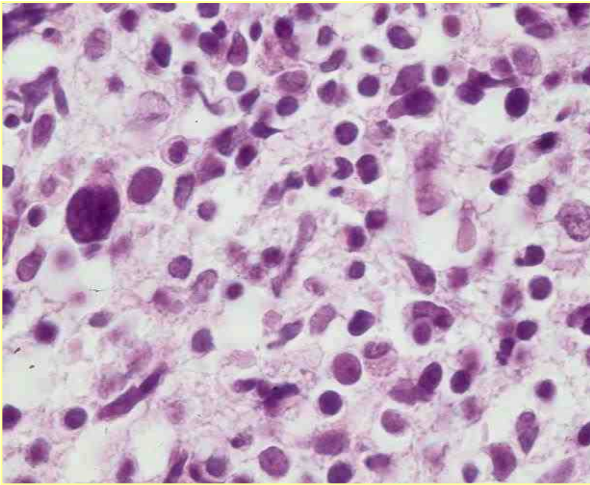
AML, erythroid (FAB M6): Bone marrow PAS stain. All the erythroid precursors contain glycogen (red), which is never present in normal red cell precursors.



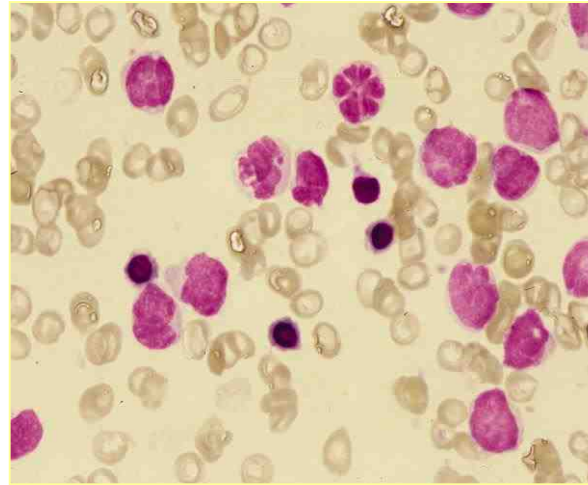
AML, megakaryoblastic (FAB M7): Bone marrow MGG stain. Shows blasts with dense chromatin and reticulated cytoplasm. Blasts CD61 positive.

Acute Myeloid Leukaemia (AML)

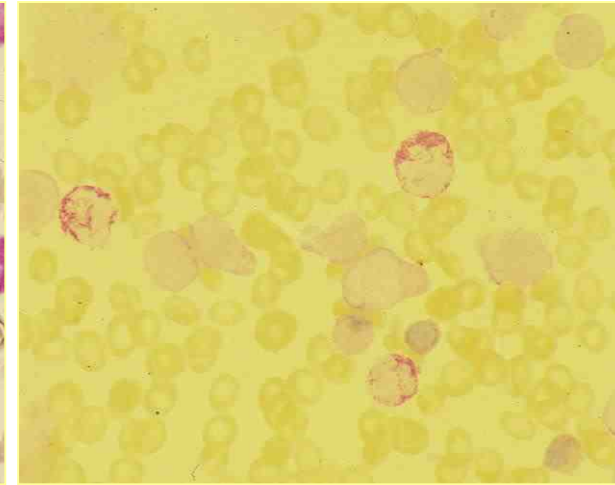
AML not otherwise categorised



AML megakaryoblastic: Bone marrow trephine H&E stain. Atypical small megakaryocytes, fibrosis and megakaryoblasts with dense nuclei.

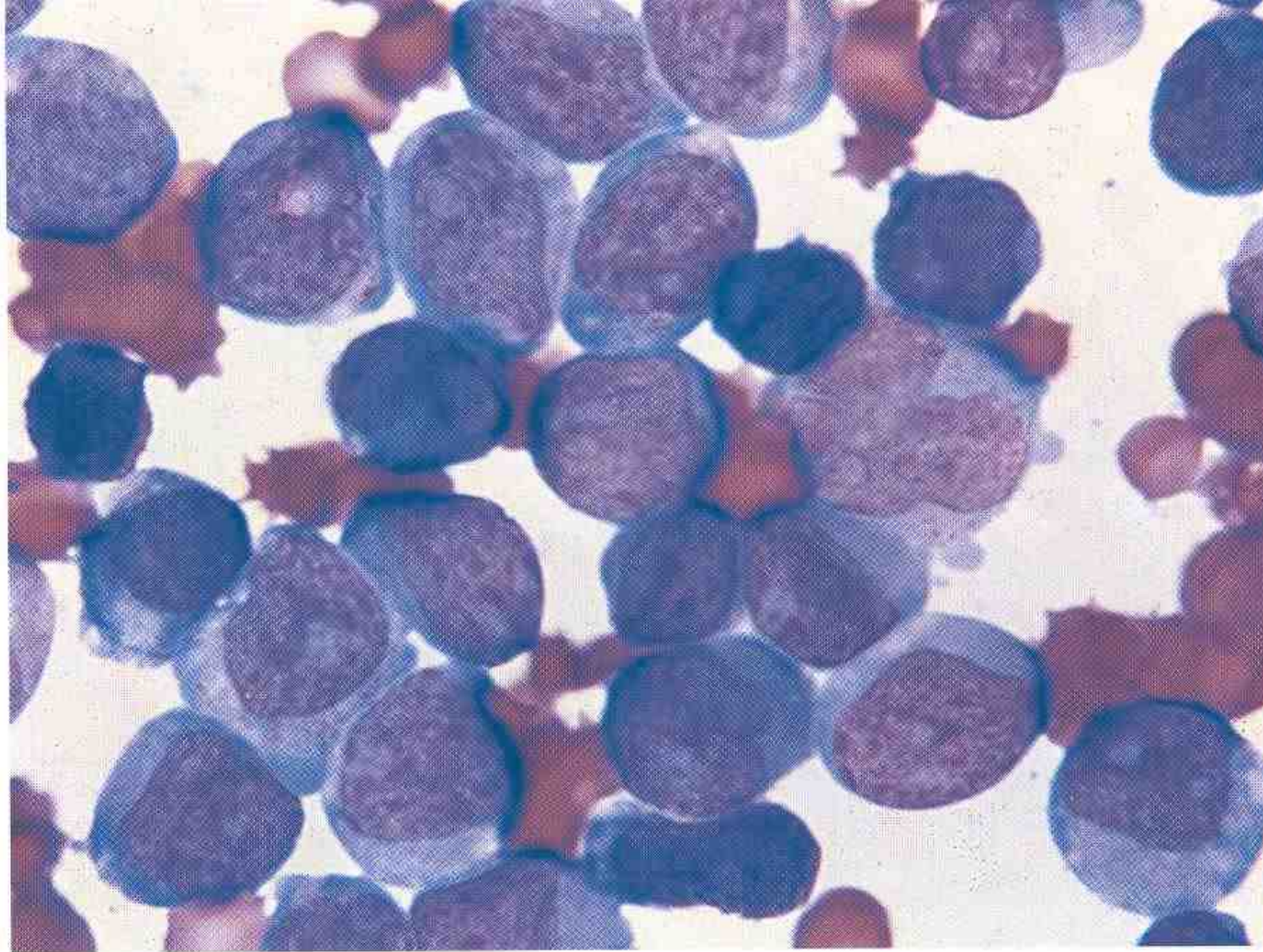


AML, basophilic: Bone marrow MGG stain. Abnormal basophils are agranular with bizarre nuclei showing overlapping nuclear segments.

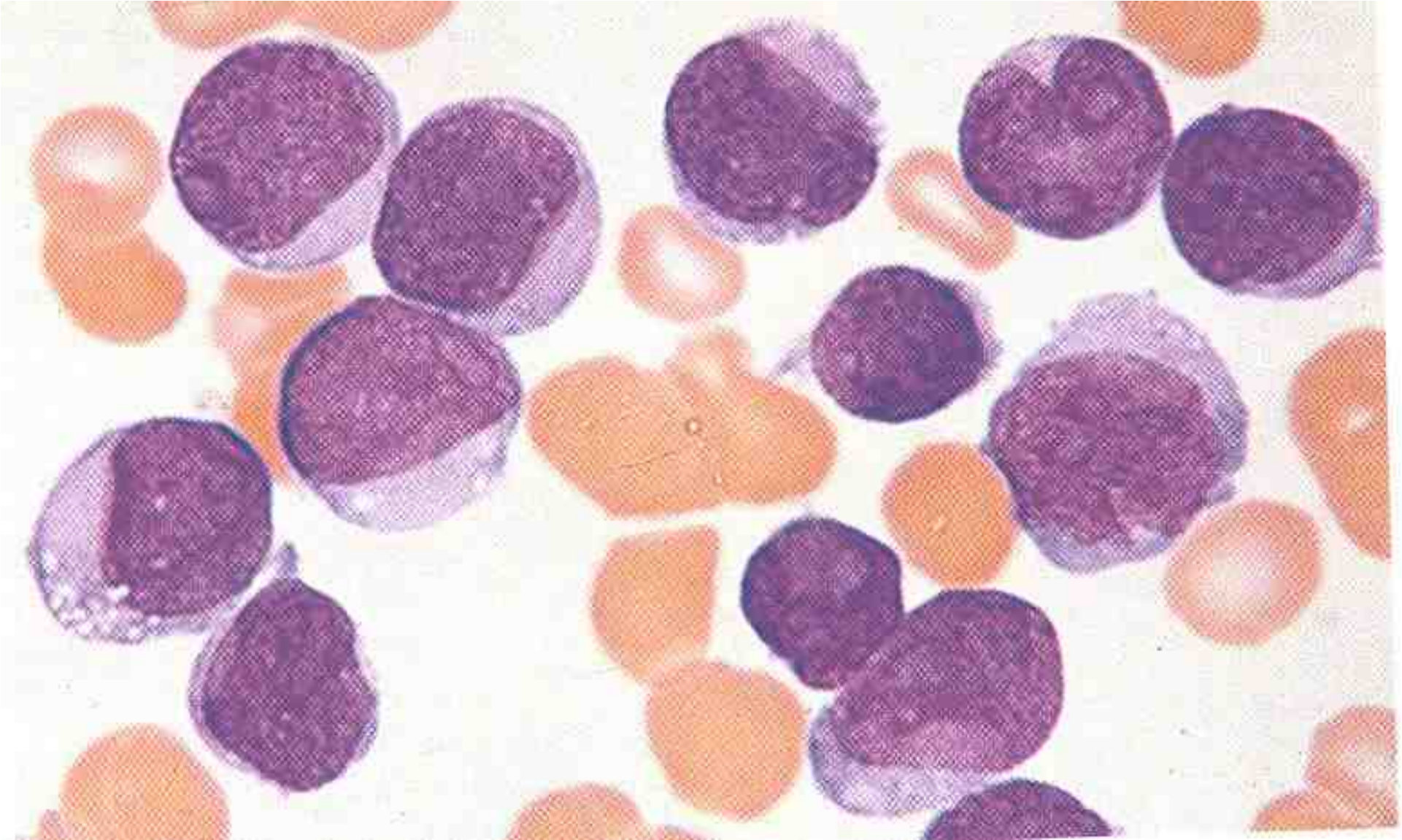


Acute basophilic leukaemia: Bone marrow toluidine blue stain. Three abnormal basophils show bright red metachromatic granules.

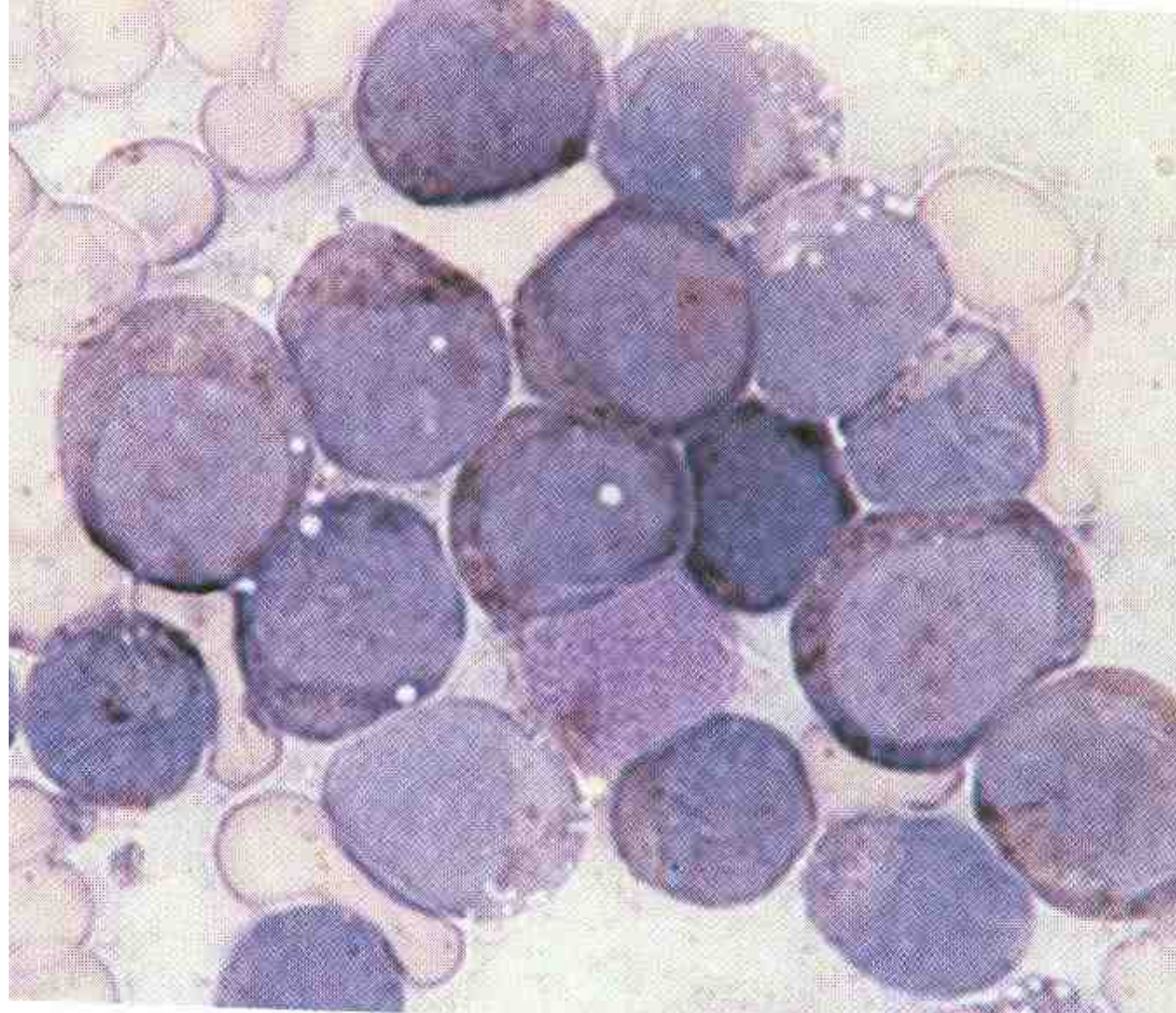
Acute Myeloblastic leukemia with minimal differentiation-M0



Blood Film M1

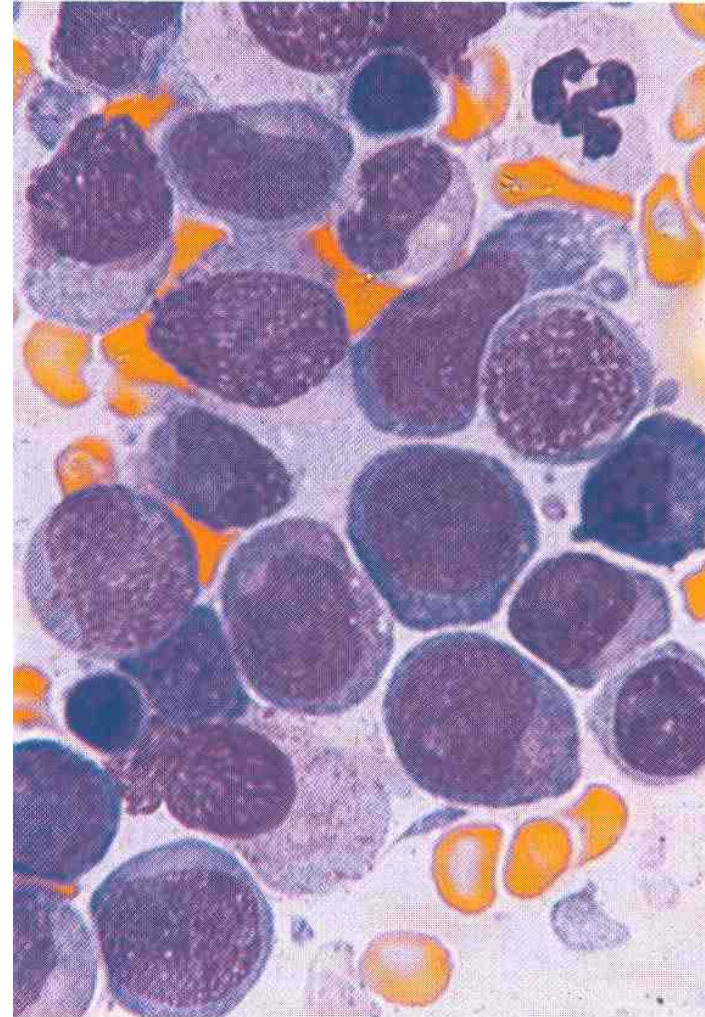


Marrow Film M1- SBB

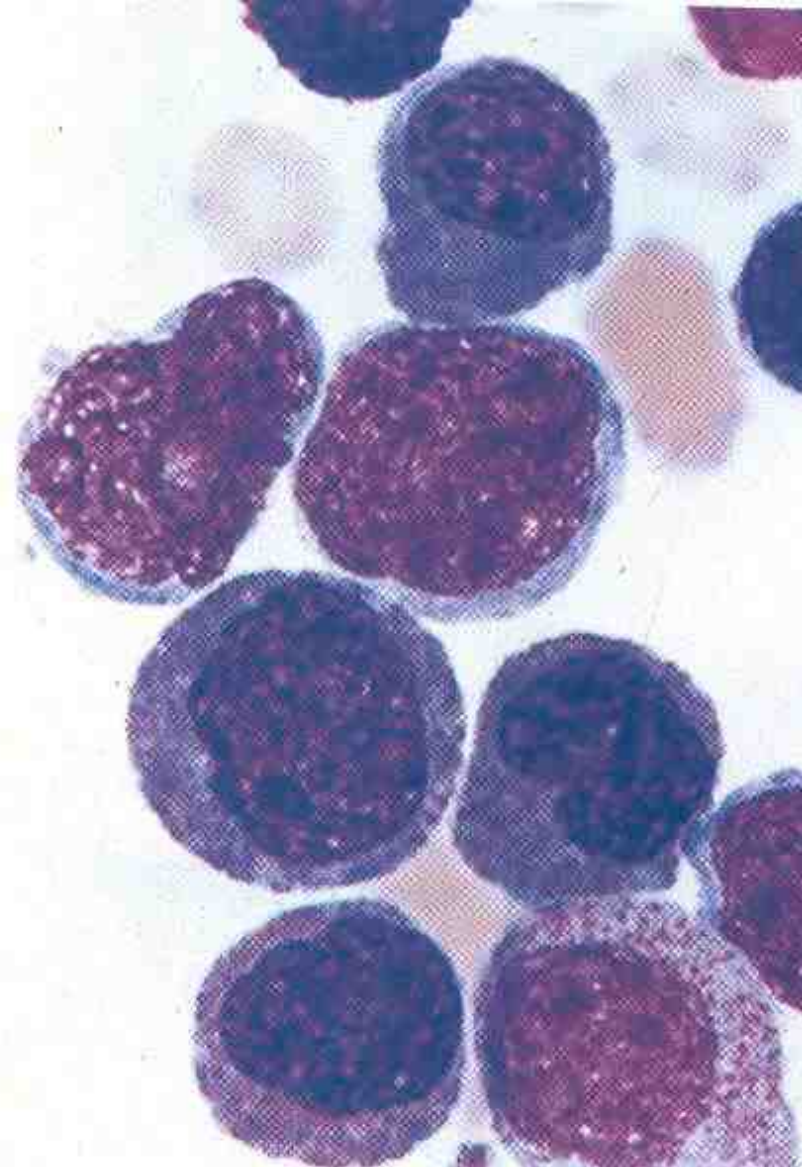


Acute Myeloblastic Leukemia With Maturation-M2

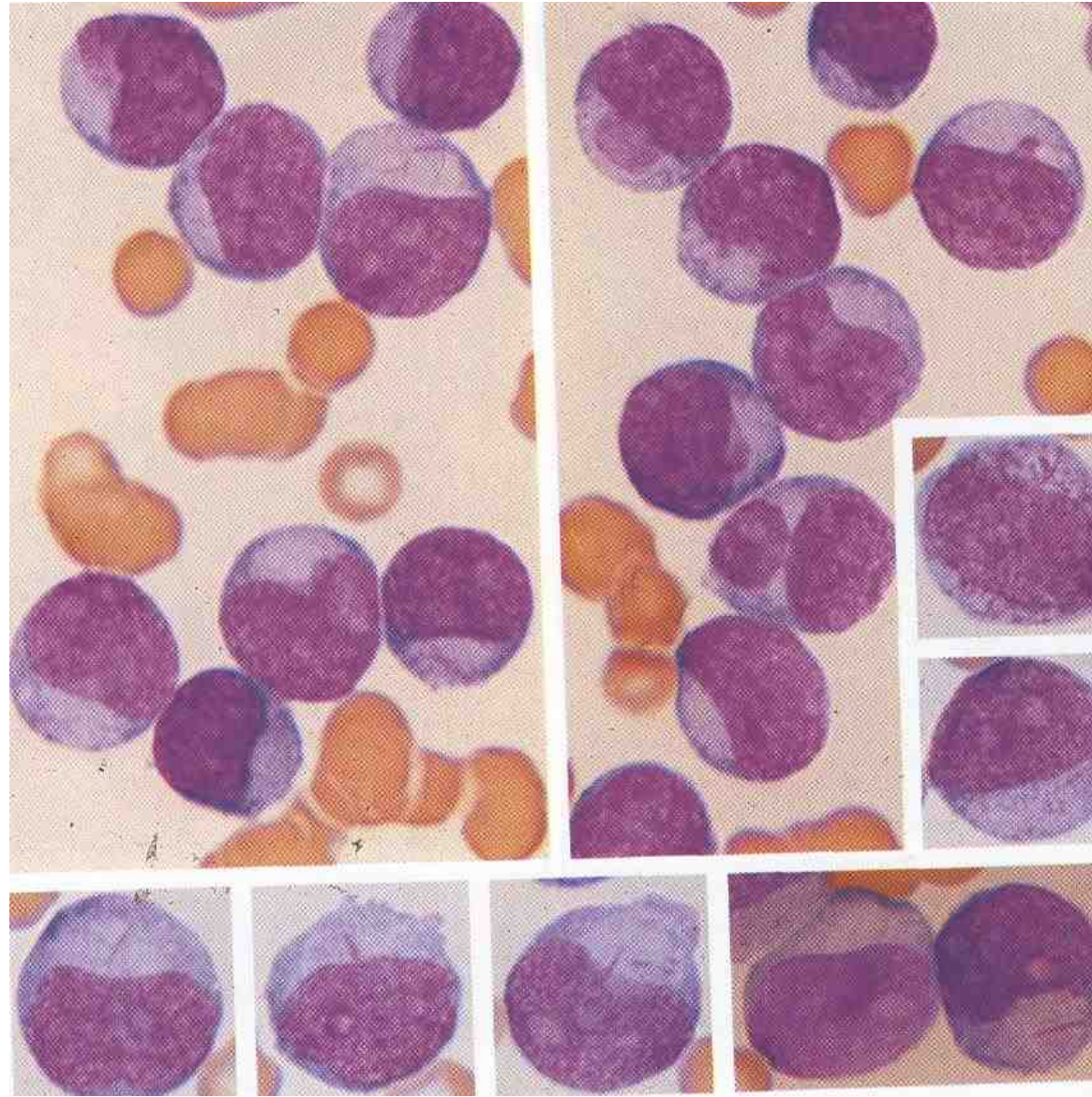
- > 30 % of ANC are type I and type II blasts
- < 90 % of NEC are blasts
- > 10 % Of NEC are promyelocytes or more mature granulocyte
- < 20 % of NEC are of monocytic lineage
- > 85 % of Blasts are positive for Px/SBB



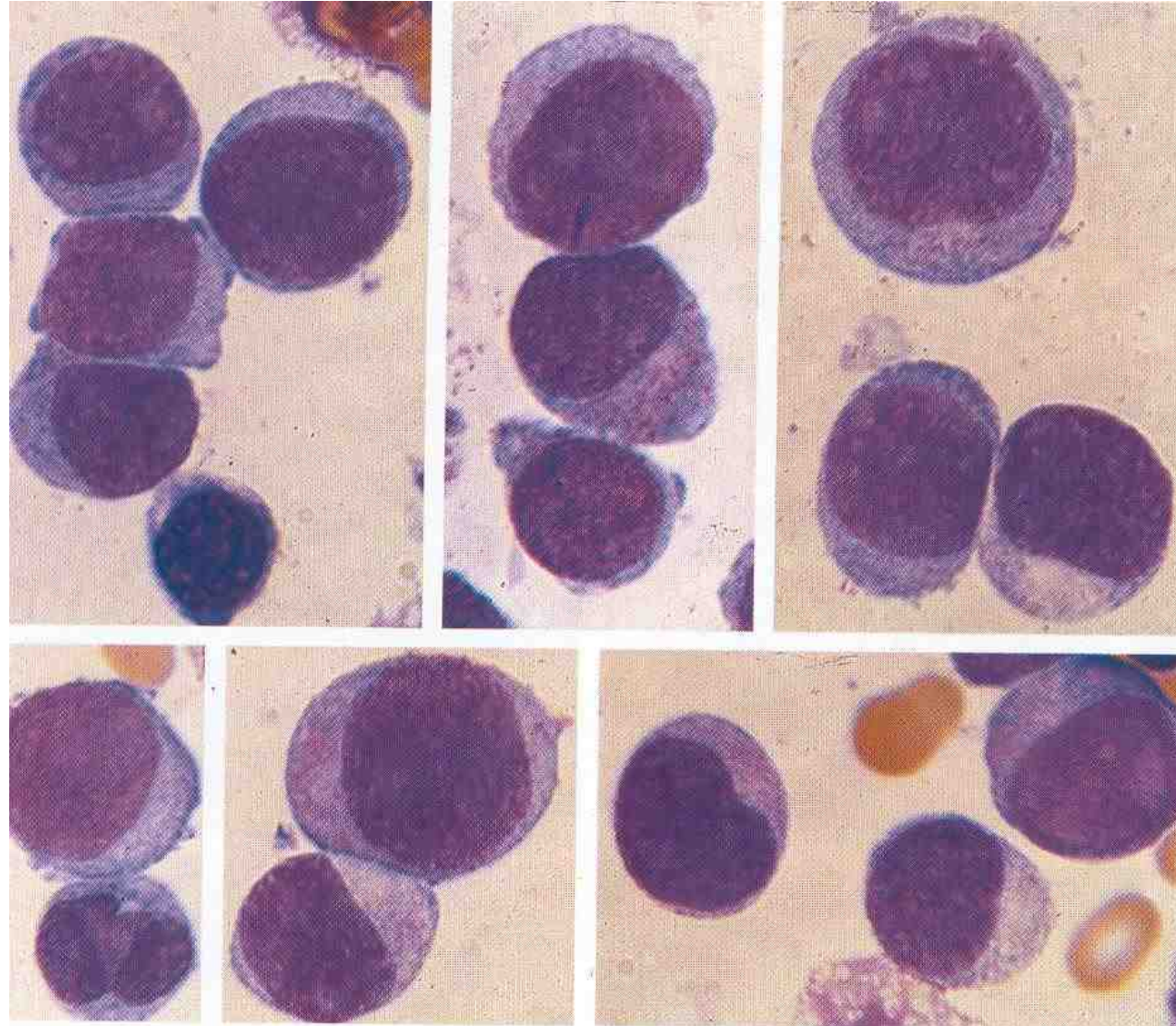
Blood Film M2



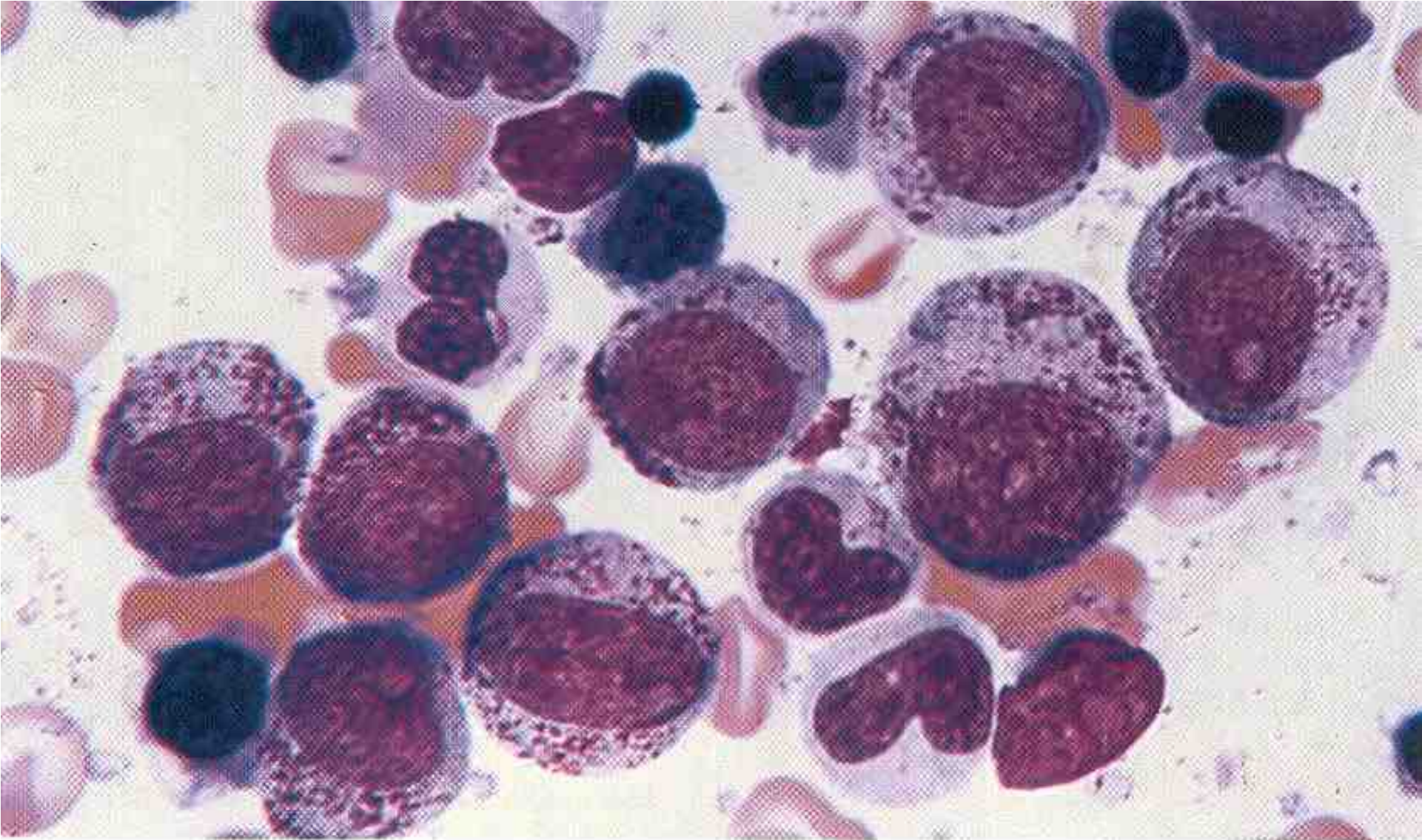
Blood Film Aure rods M2



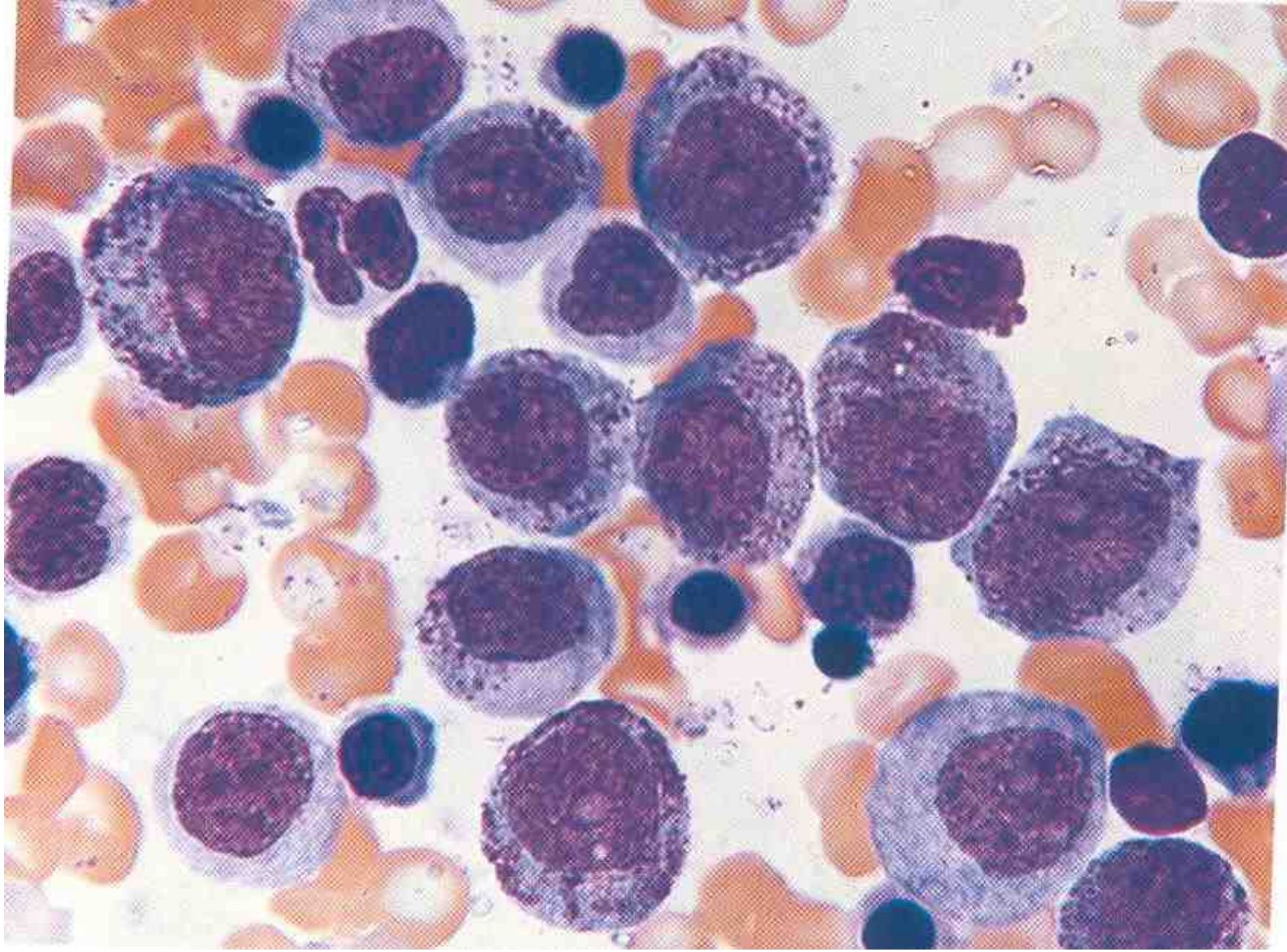
Acute Myeloid Leukemia-M2



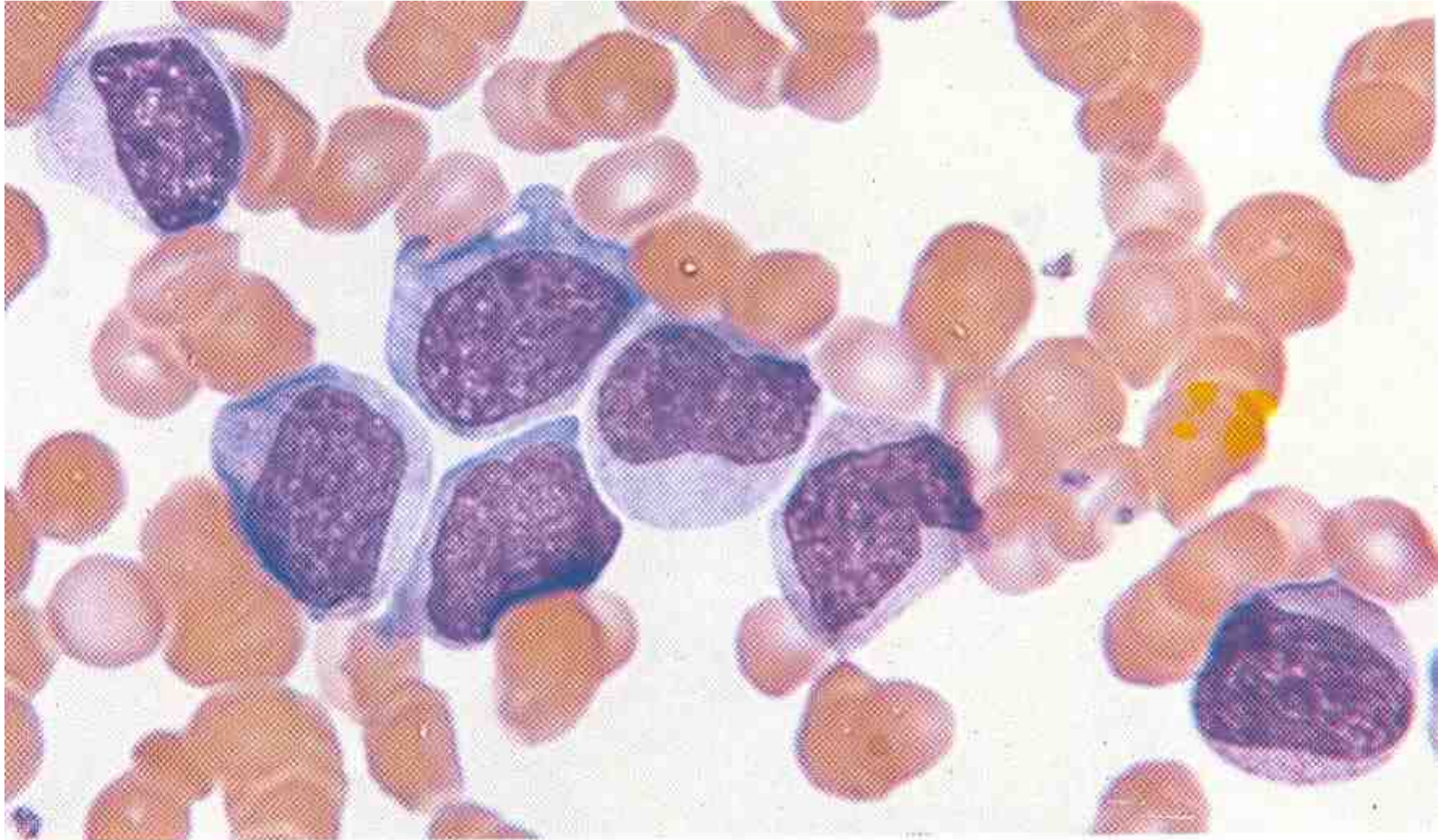
Acute Myeloid Leukemia-M3



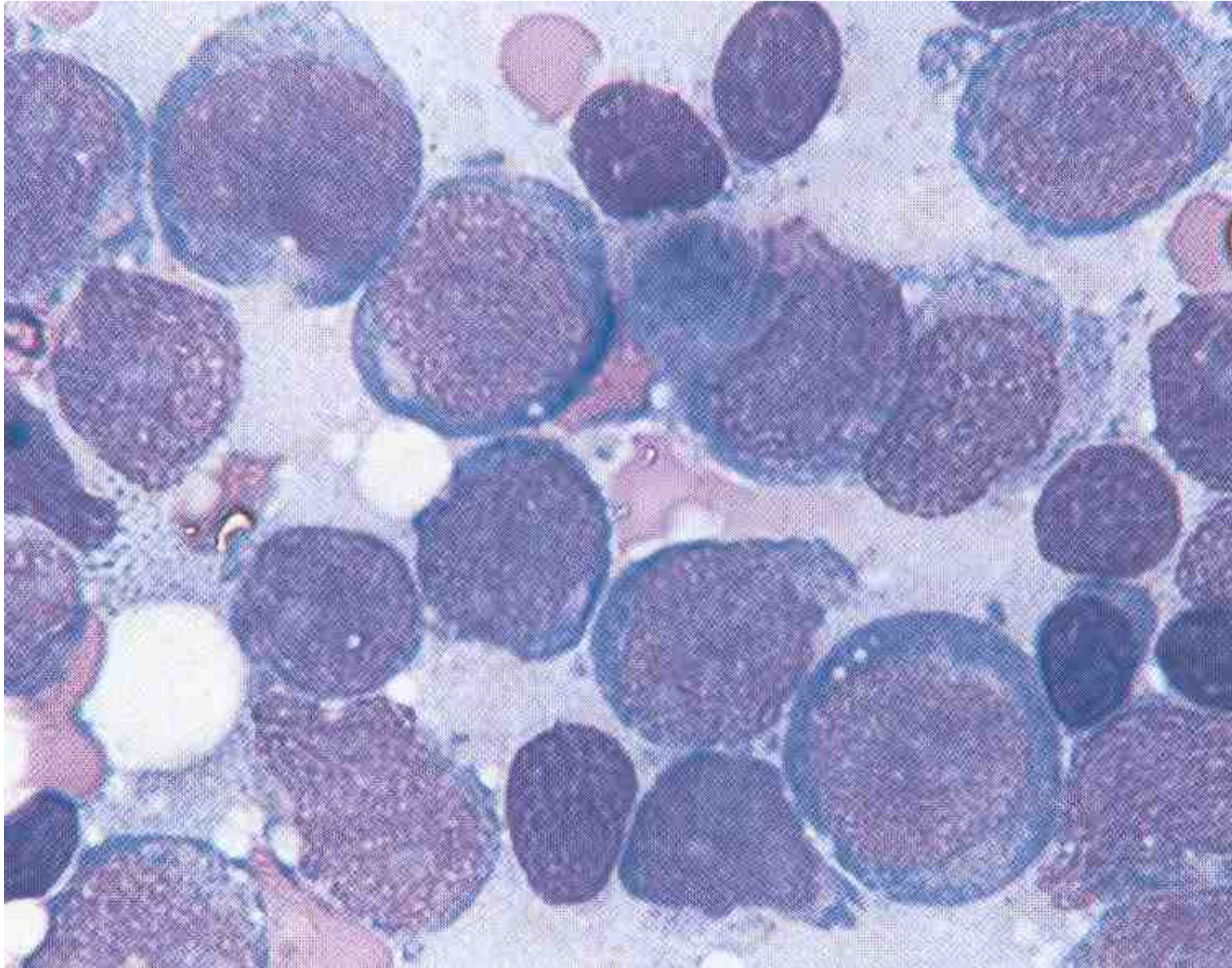
Marrow Film M3



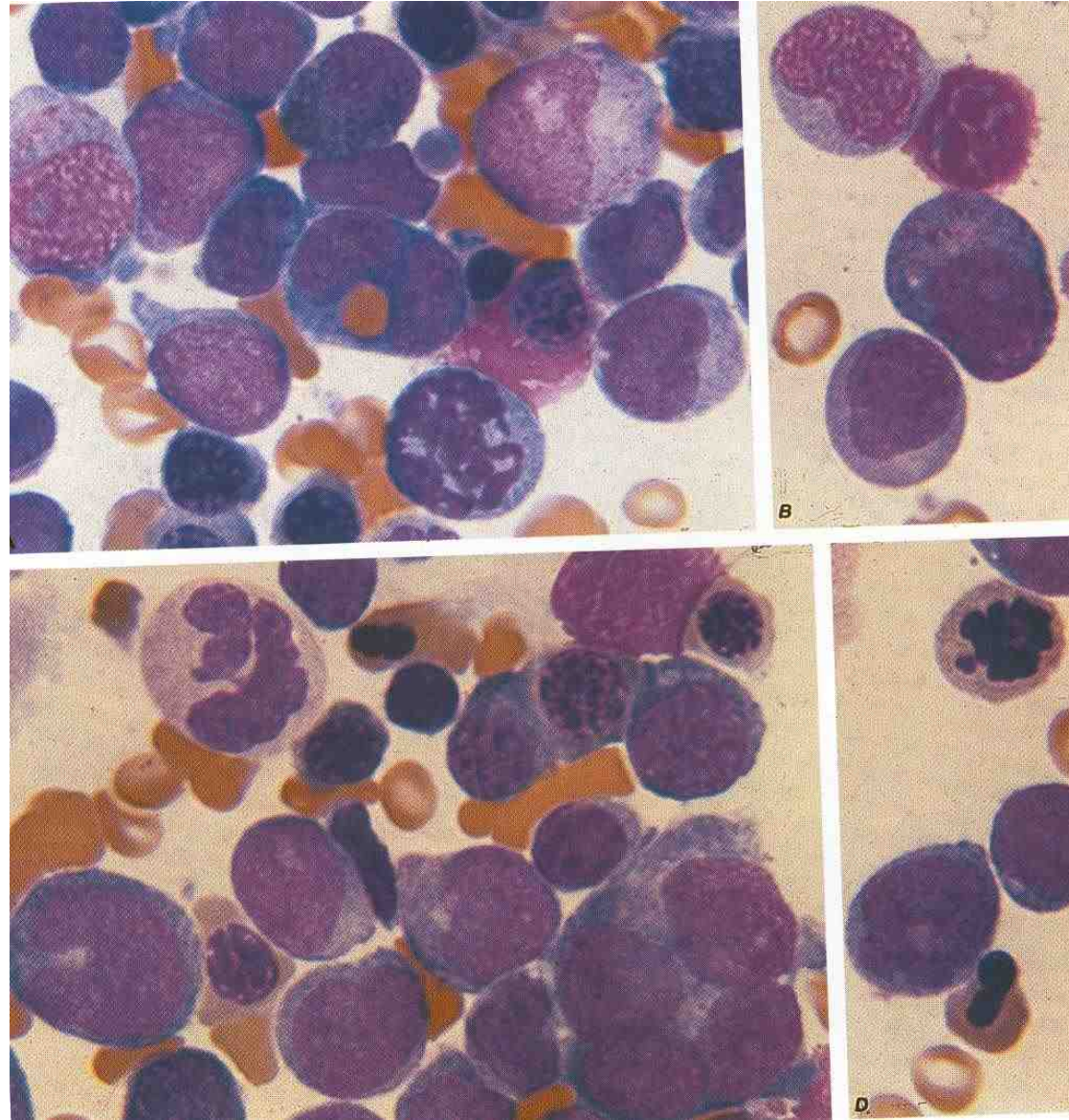
Blood Film M4



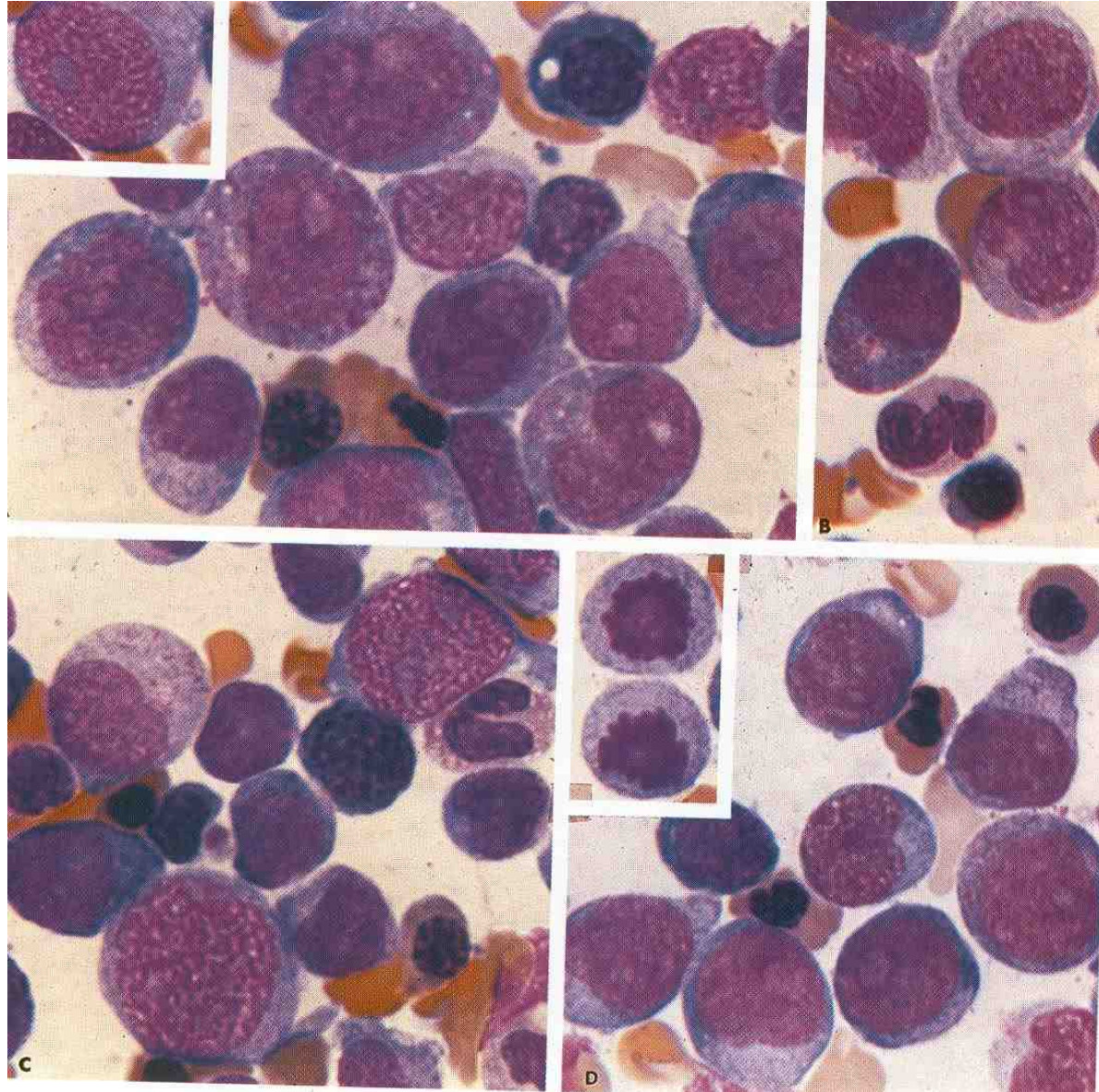
Marrow Film M4



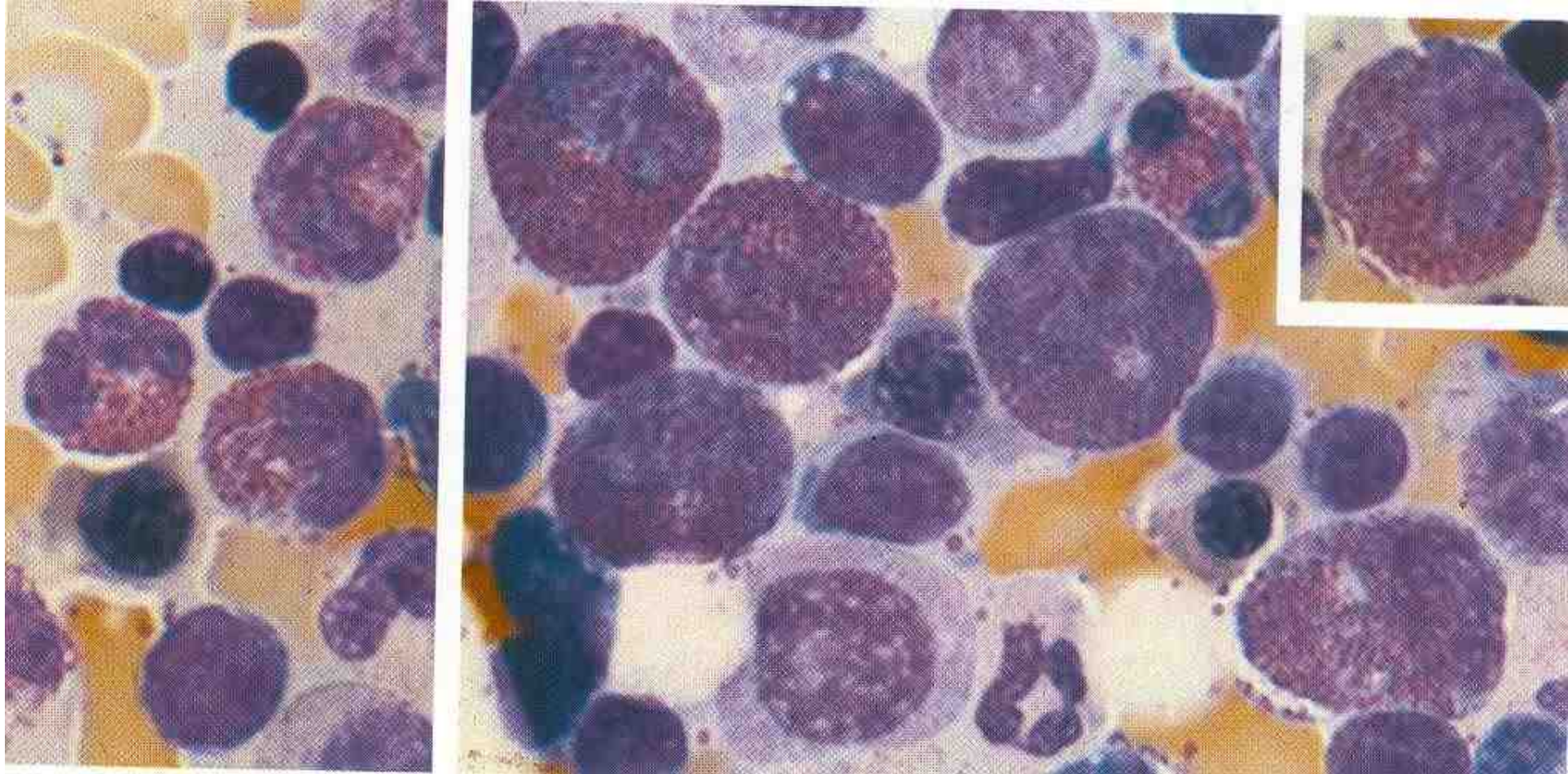
Marrow Film M4



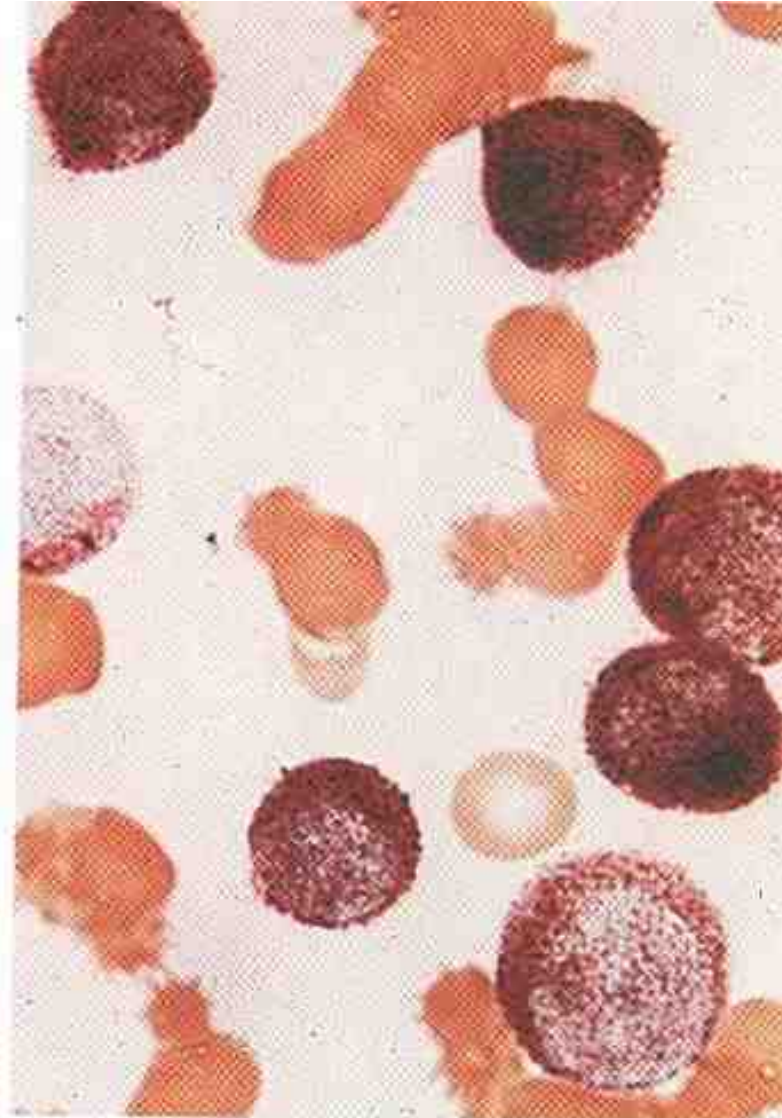
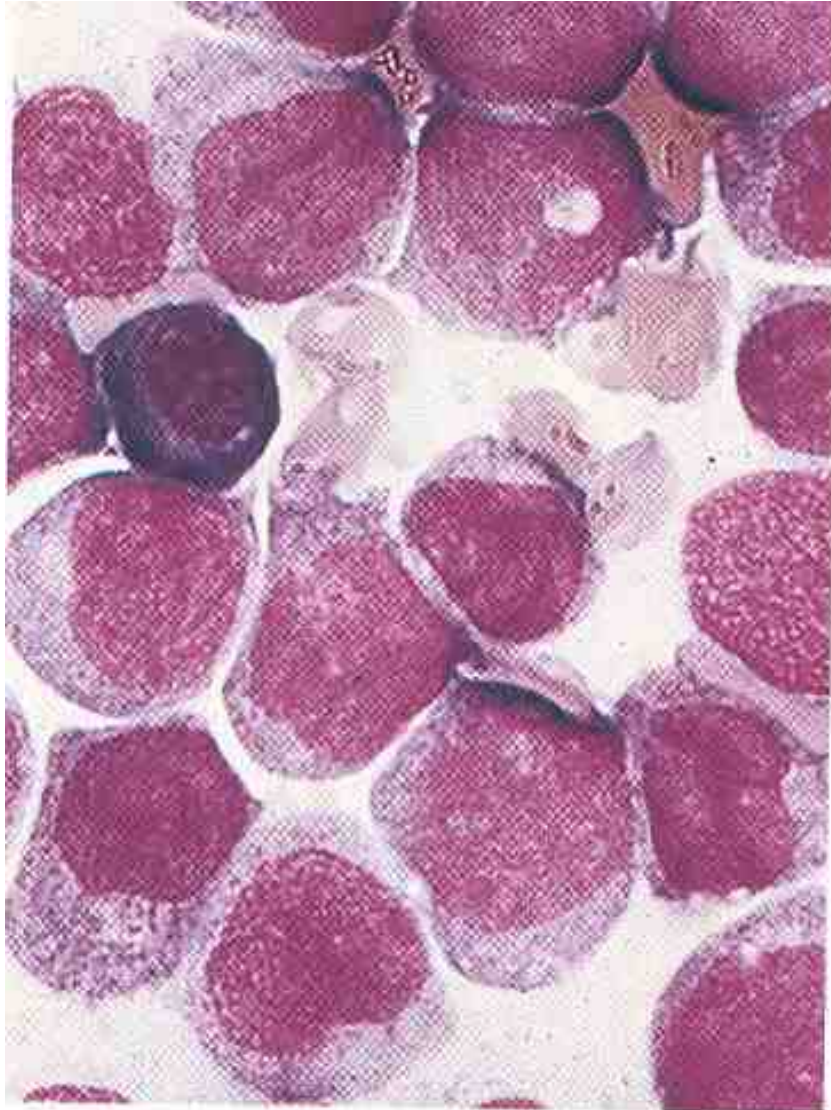
Marrow Film M4



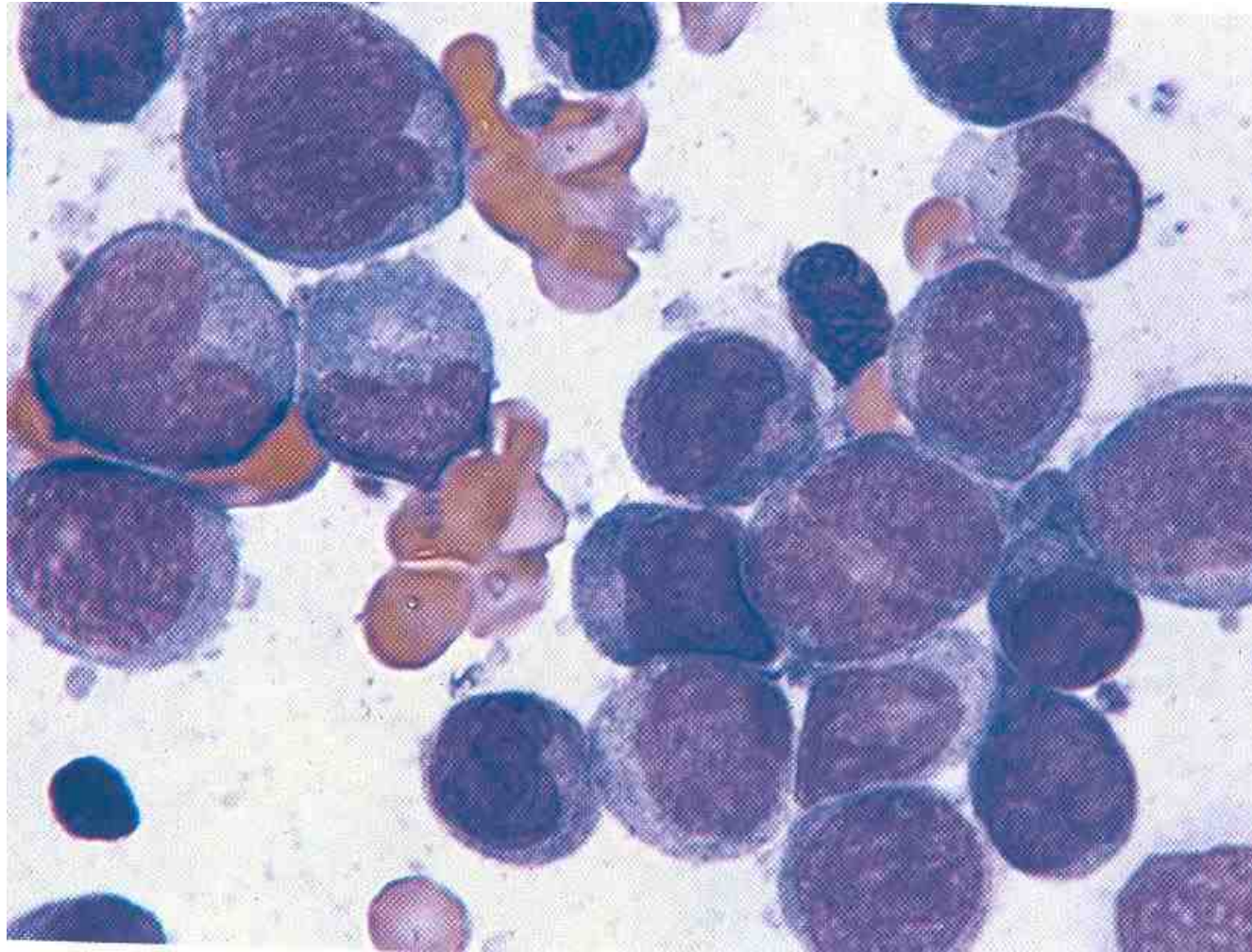
Bone Marrow AML-M4E



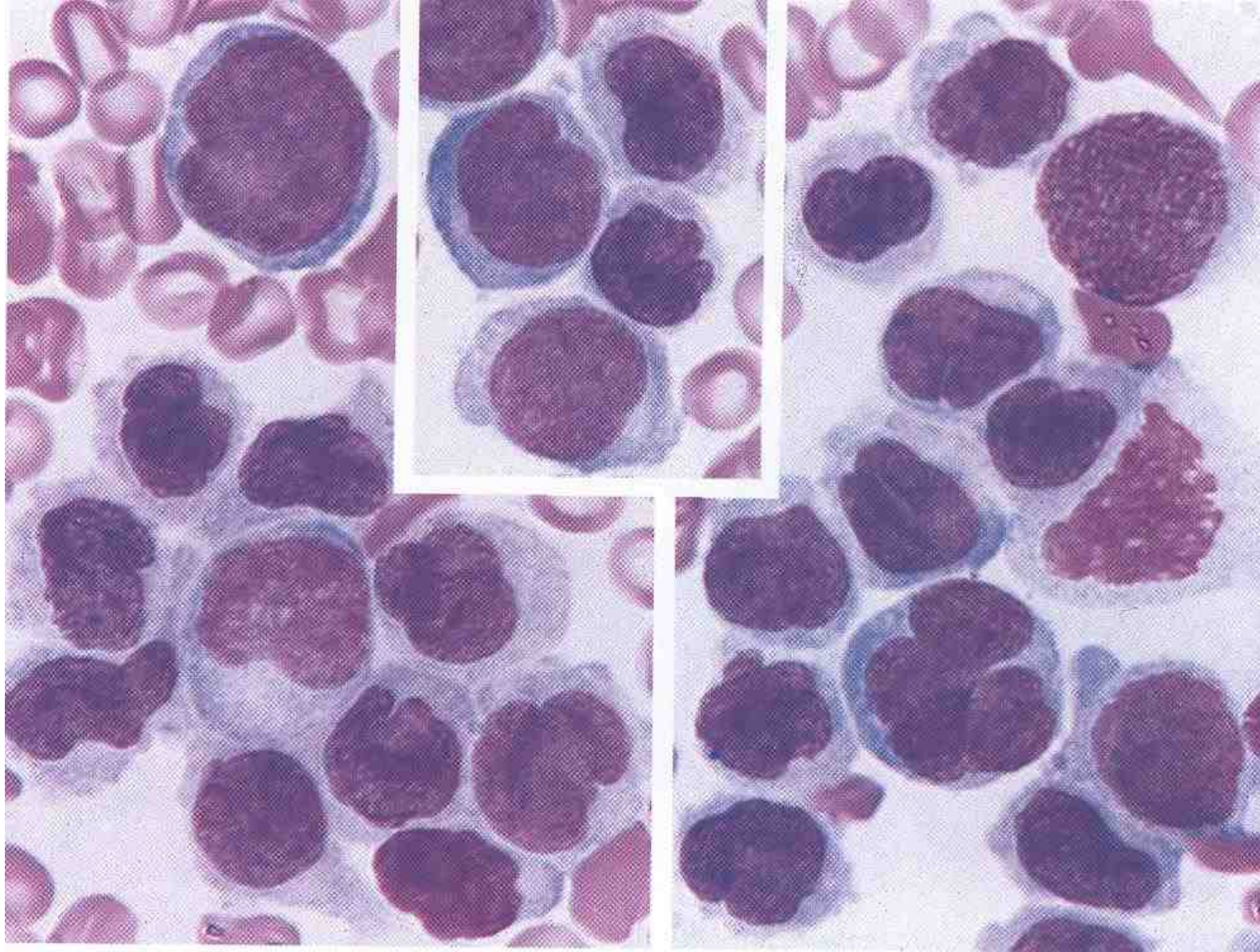
Marrow Film:AML-M5(a)



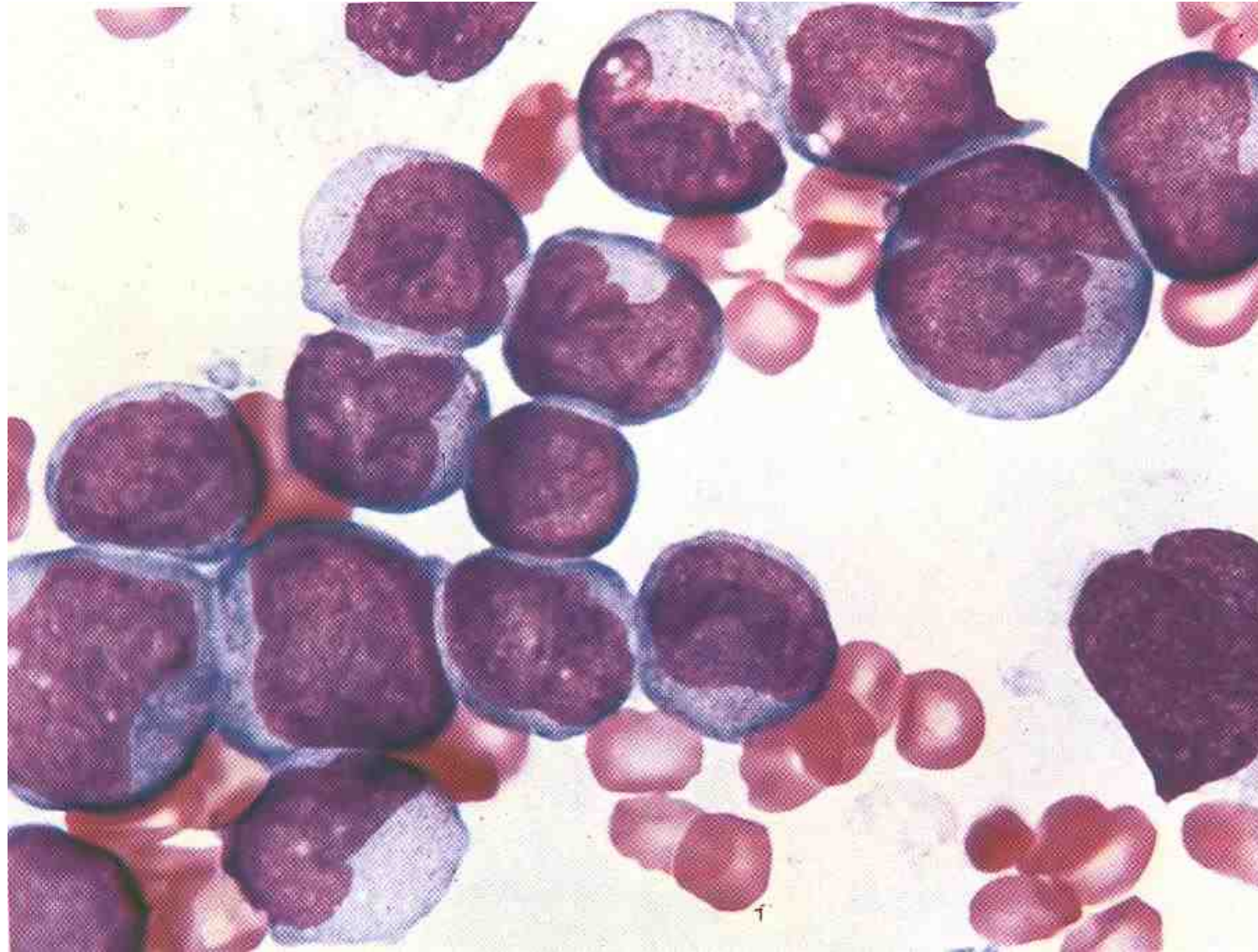
Acute Monoblastic Leukemia-M5(b)



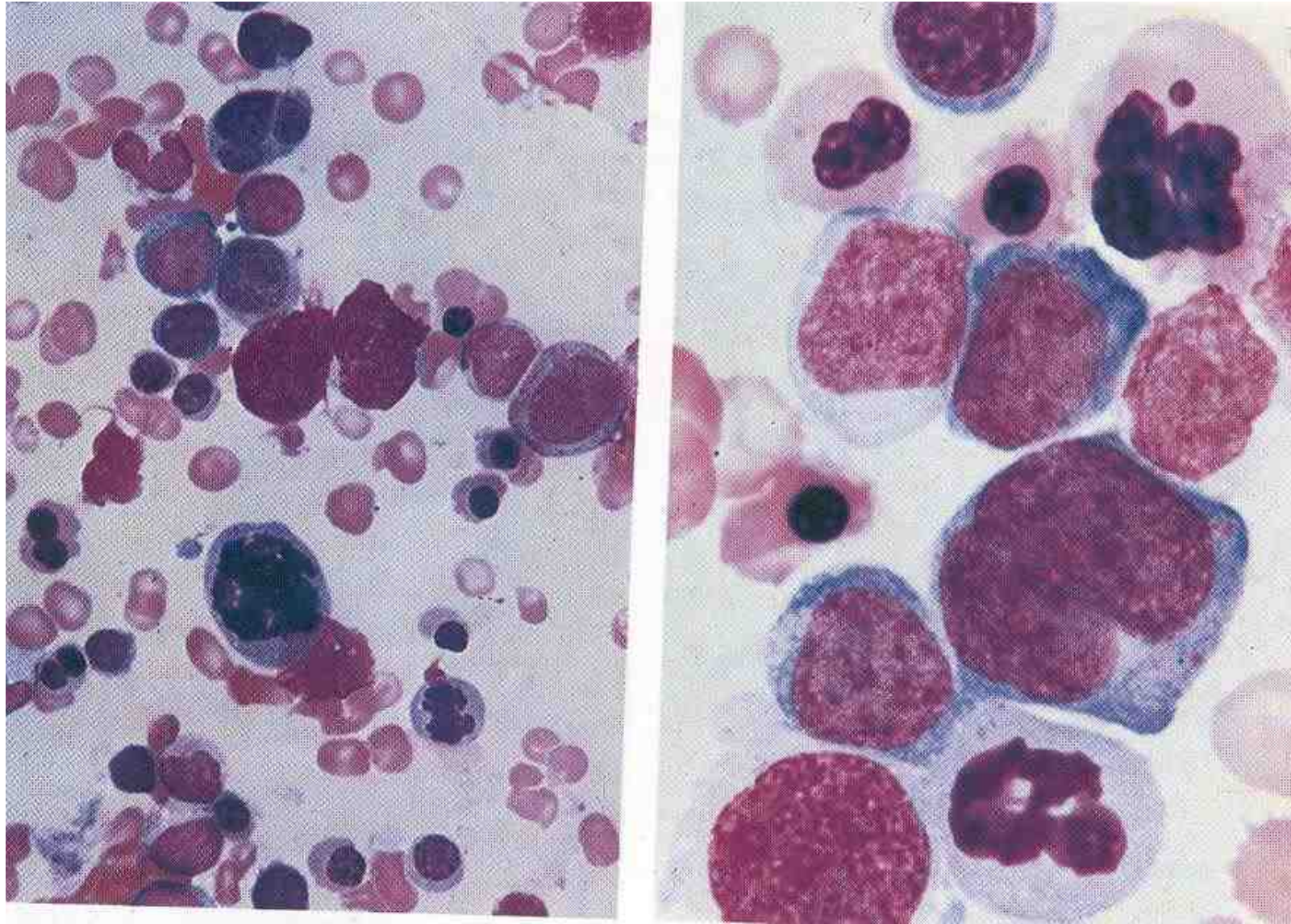
Marrow Film: Monocytic Leukemia-M5(b)



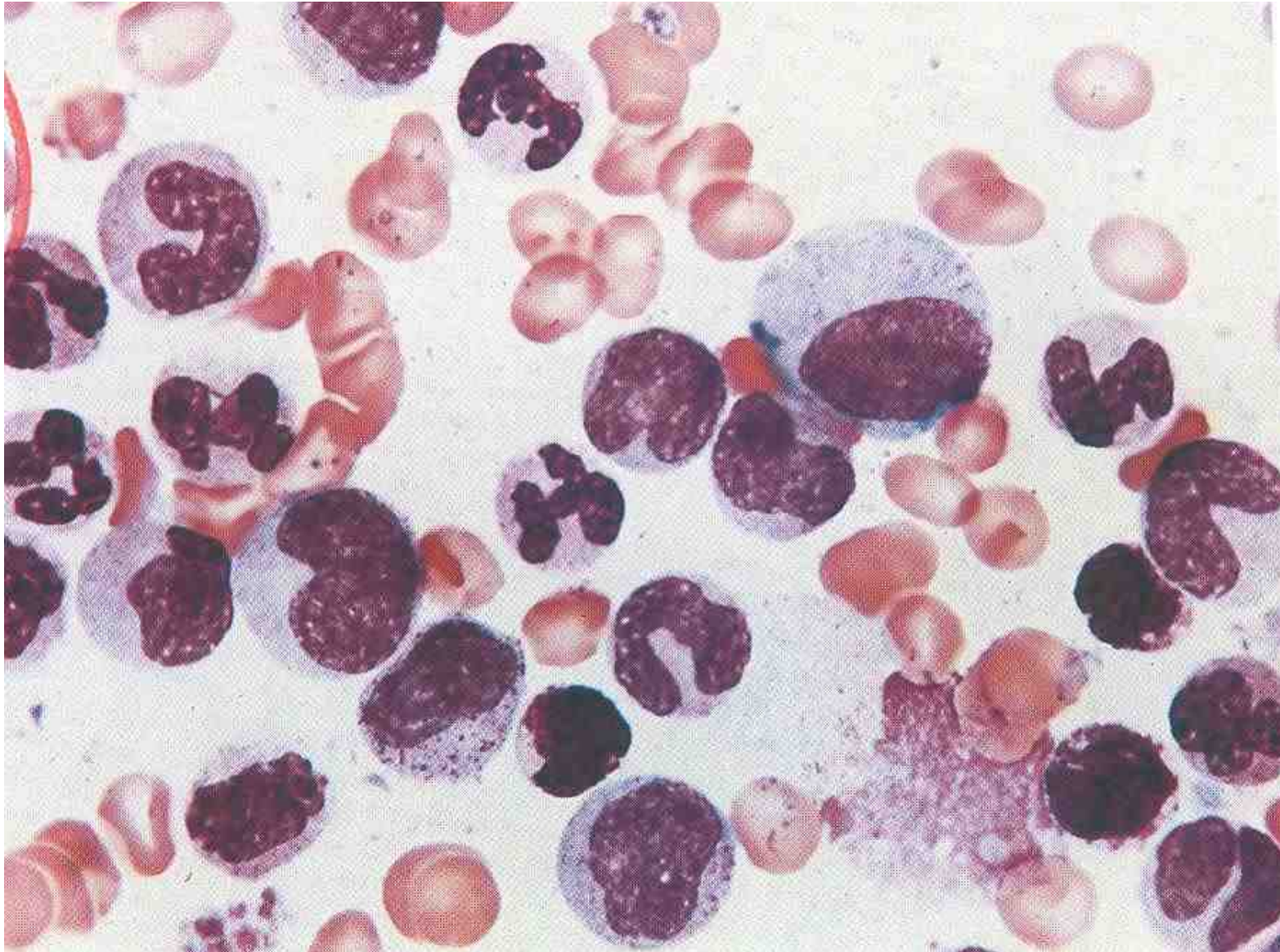
Blood Film:AML-M5(b)



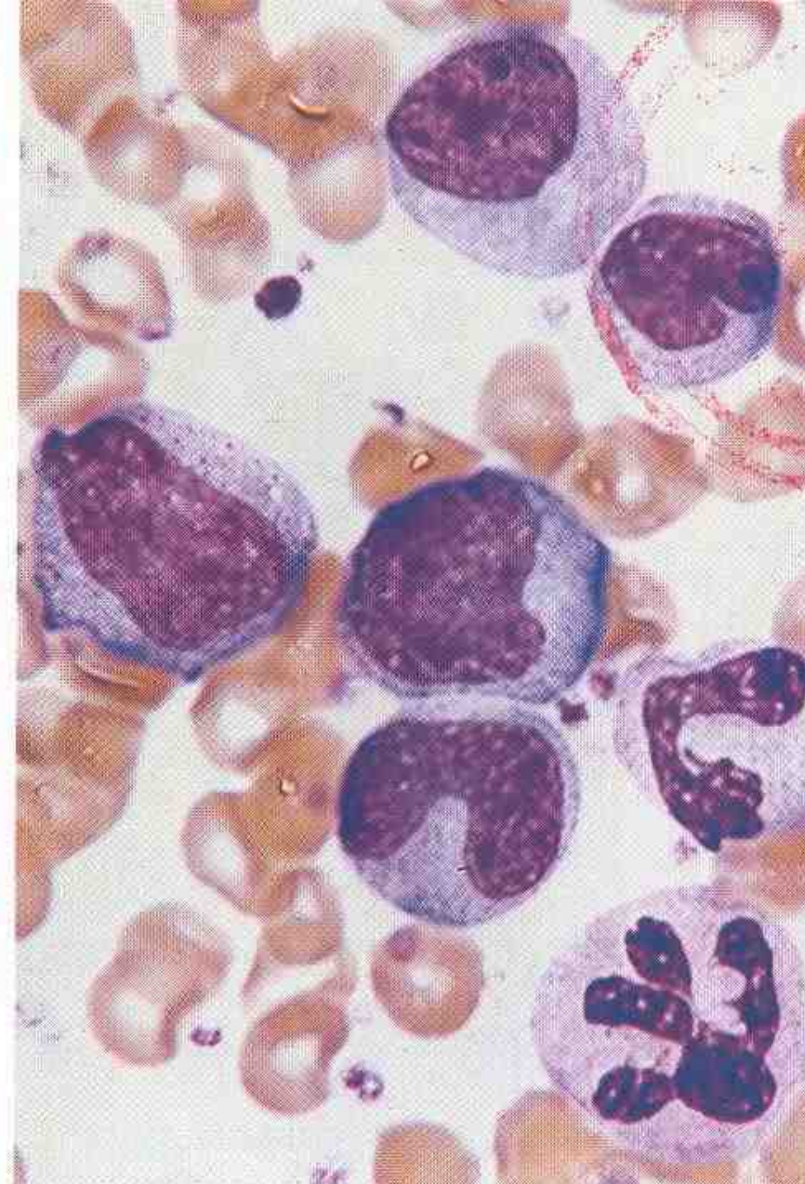
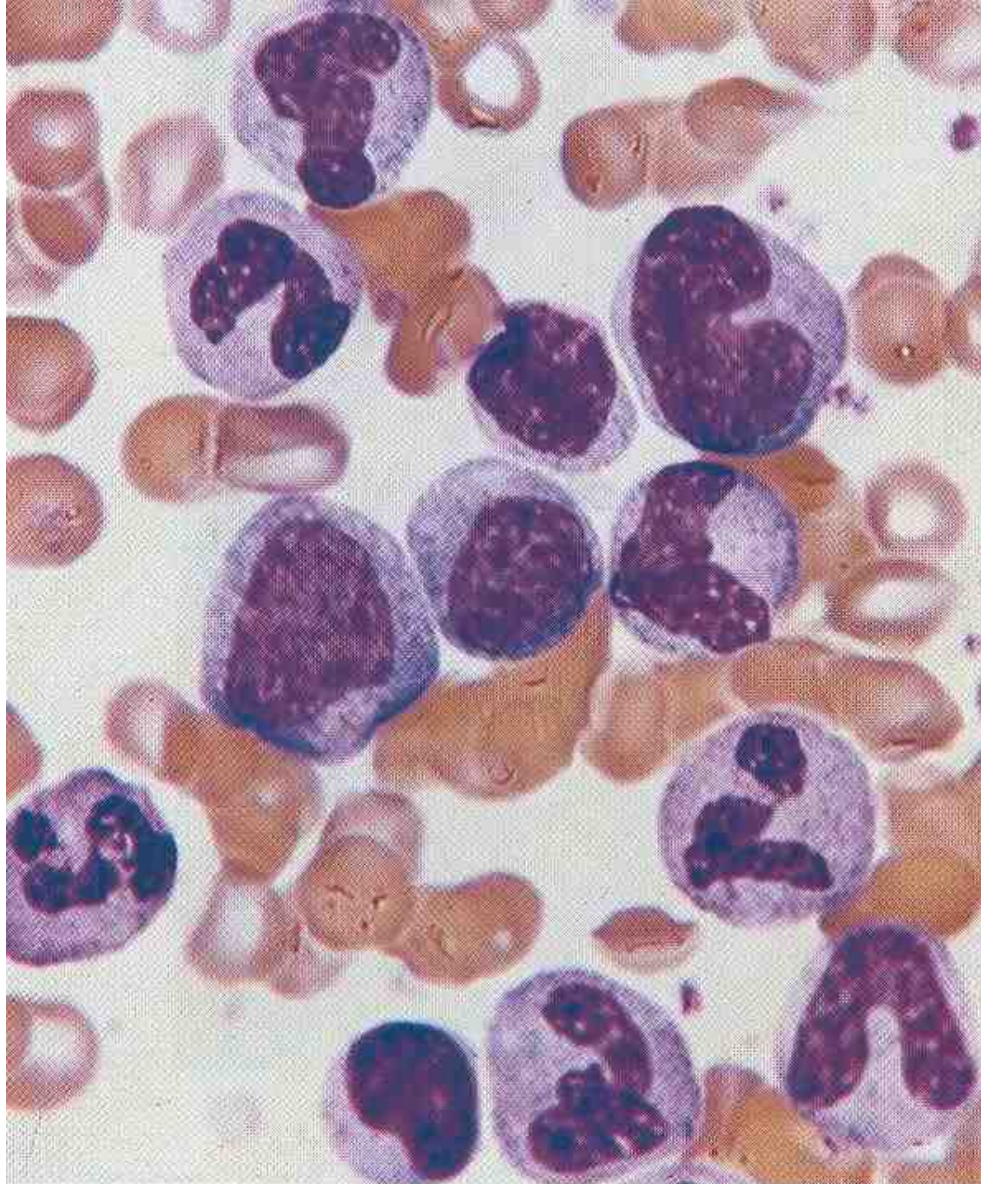
Erythroleukemia -M6



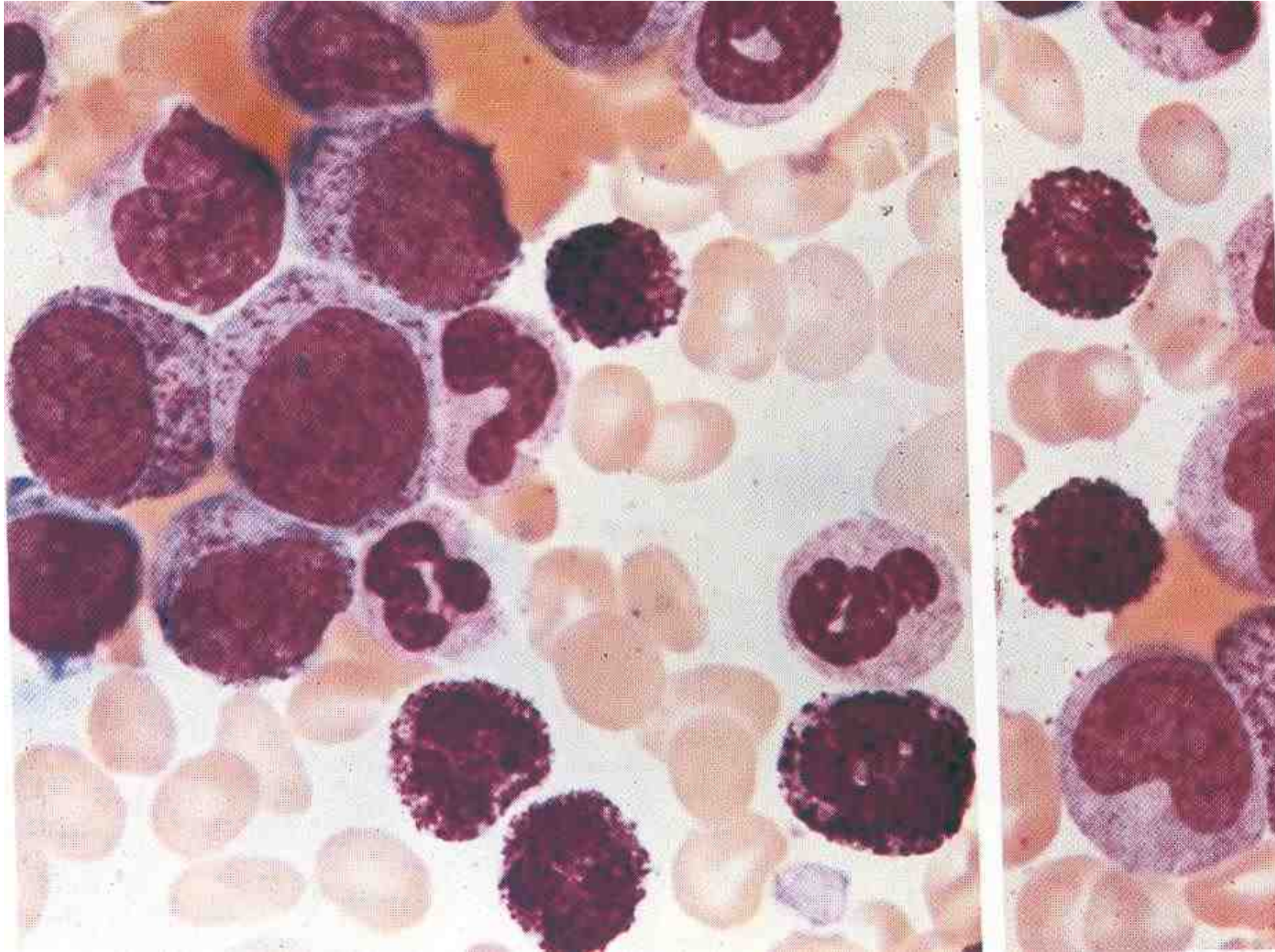
Chronic Myeloid Leukemia



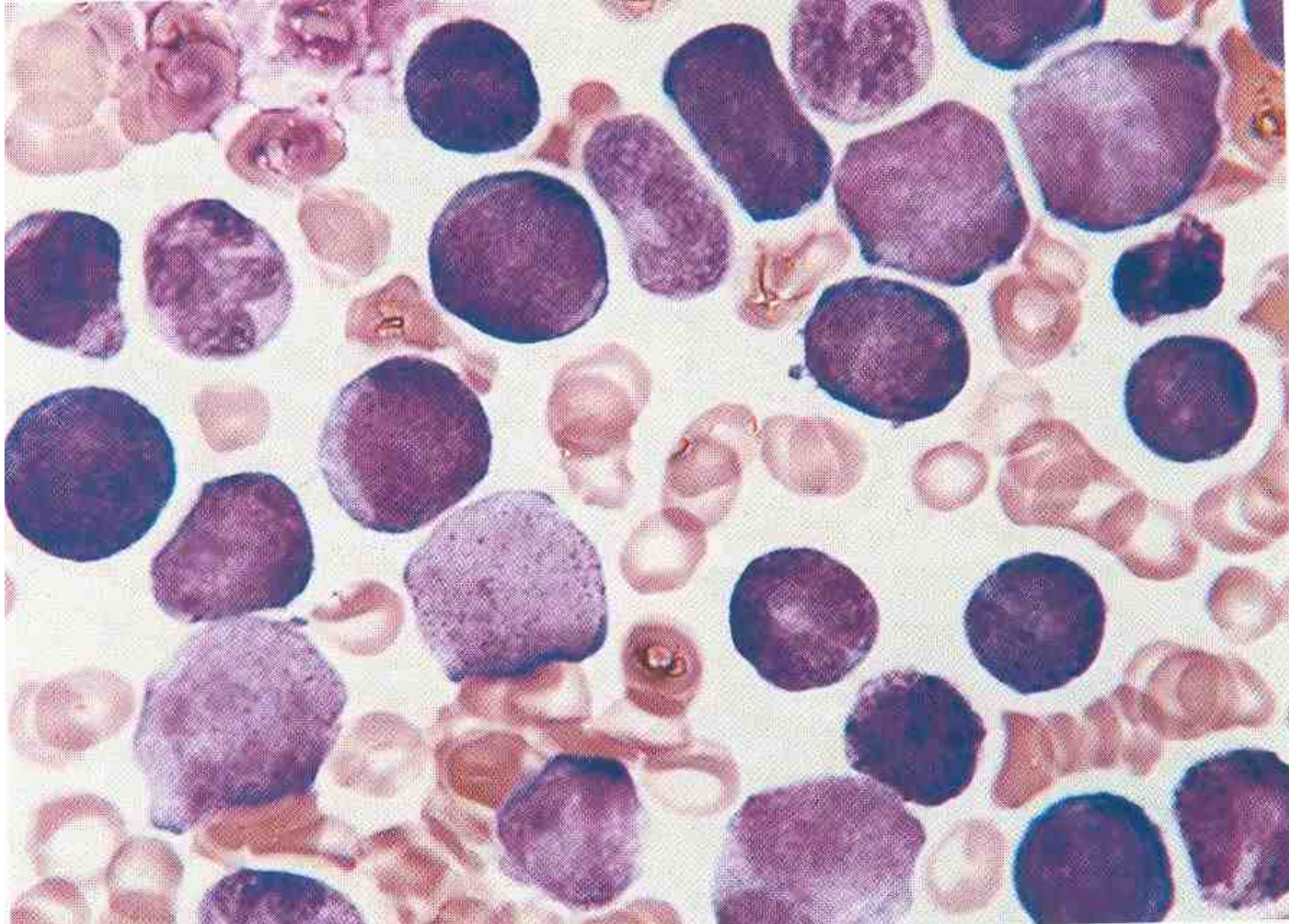
Chronic Myeloid Leukemia



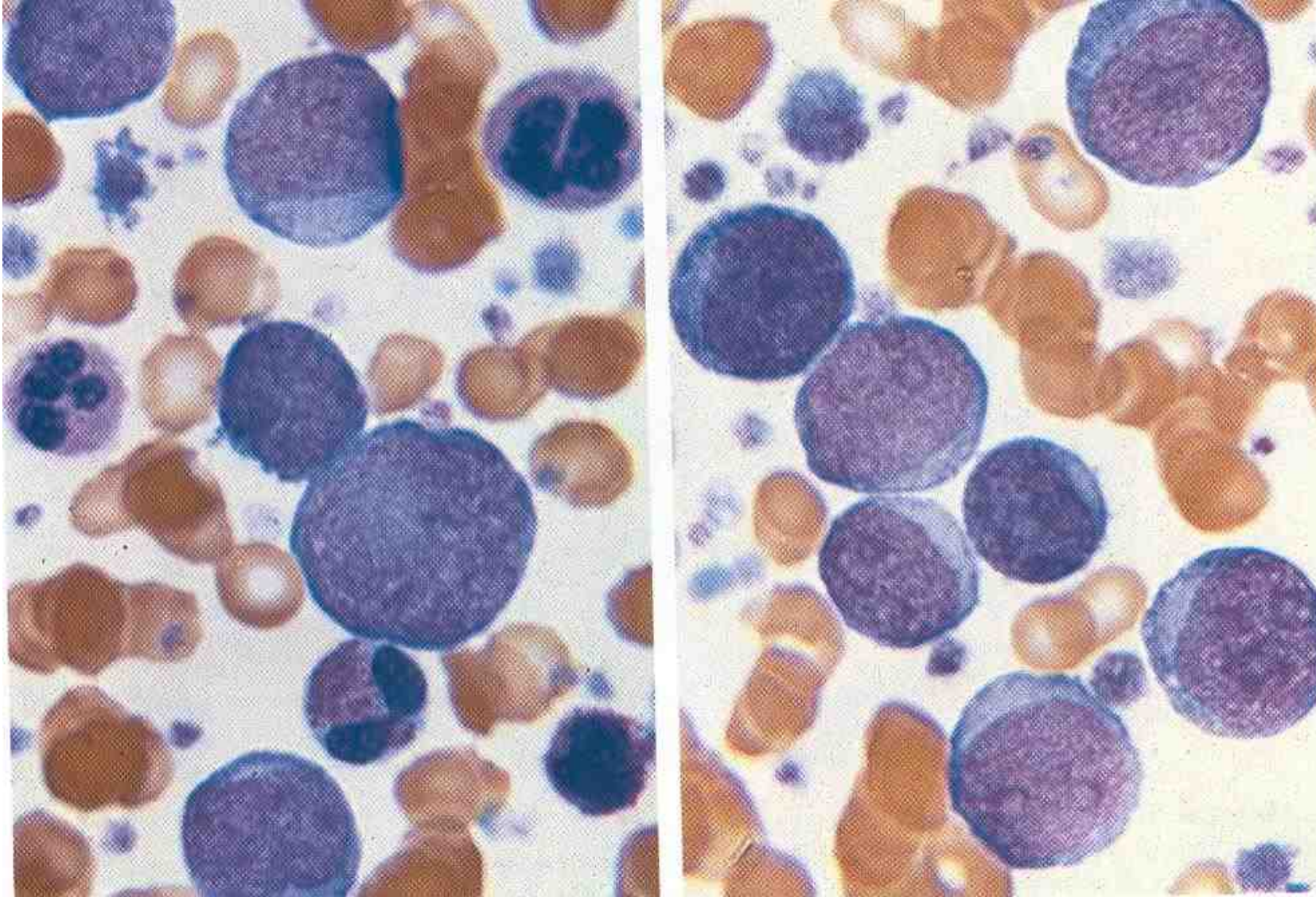
Chronic Myeloid Leukemia



Accelerated phase Of CML



Blast Transformation In CML



با تشکر از حسن توجه شما

