

مروری بر خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک، پاتوژنز و تشخیص‌های افتراقی بیماری زنجیره سنگین آلفا، لنفوم مدیترانه‌ای و بیماری ایمونوپرولیفراتیو روده باریک

ترجمه از: دکتر محمد جواد کایوانی *

چکیده

در تعدادی از سندروم‌های بالینی اسهال مزمن، سوءجذب و ازدیاد سلول‌های لنفو پلاسما سیتز روده باریک دیده می‌شود. در کشورهای مدیترانه‌ای و خاورمیانه بیماری ایمونوپرولیفراتیو روده باریک به صورت اندمیک وجود دارد در حالی که در بقیه دنیا (شامل اروپای شمال غربی و امریکای شمالی) بیماری سلیاک اسپورو و سایر سندروم‌های شبه اسپورو مقاوم به درمان تغذیه‌ای (حذف گلوتن از غذا) غالب است. به نظر می‌رسد که تمام سندروم‌های یاد شده در تحریک مزمن بافت لنفوی ضمیمه‌ای مخاط روده دخالت دارند و این امر با ریسک بالای تبدیل شدن به بدخیمی همراه است. در این مقاله خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک این بیماریها و نکات تفارق میان سندروم‌های خاورمیانه‌ای و انواع شایعتر آن در نیمکره غربی مرور می‌شود.

مقدمه

انجام یک سری ارزیابی‌های تشخیصی در مورد بیمارانی که اسهال مزمن، سوءجذب مواد غذایی و/یا کاهش وزن پیش بینی نشده دارند، مورد نیاز است. این ارزیابی‌ها در اغلب موارد شامل نمونه‌برداری از قسمت‌های ابتدایی روده باریک است. گاهی اوقات این نمونه‌برداری‌ها ازدیاد تعداد لنفوسیتها و/یا پلاسما سل‌ها در لامینا پروپریا و همچنین موارد غیرطبیعی را در ساختمان ویلوسها نشان می‌دهند. از آنجا که این یافته‌های هیستوپاتولوژیک اختصاص به هیچ بیماری خاصی ندارند، لذا بایستی بر اساس زمینه بالینی مورد توجه قرار گیرند. برای رسیدن به تشخیص درست علاوه بر در نظر گرفتن تظاهرات کلینیکوپاتولوژیک شخص بیمار، توجه به ریشه‌های ژنادی و ملیت وی نیز الزامی است. به عنوان مثال در بیماران اروپای شمال غربی (شامل اکثر سفید پوستان ساکن امریکای شمالی) ازدیاد سلول‌های مونونوکلئار و اتروفی ویلوس (قسمتی، تقریباً تمام یا تمام) در قسمت‌های ابتدایی روده باریک در بیشتر موارد نشانگر بیماری سلیاک اسپورو است. در حالی که وجود همین ضایعات در بیماران بومی مناطق مدیترانه‌ای و خاور میانه بیماری ایمونوپرولیفراتیو روده باریک (ایپسید IPSID) را به عنوان شایعترین تشخیص افتراقی مطرح می‌کند. در این مقاله ابتدا بعضی از جزئیات کلینیکوپاتولوژیک و پاتوژنز ایپسید را مرور می‌کنیم و به دنبال آن نگاهی گذرا به برخی بیماریها که سبب ازدیاد سلول‌های ایمنی و تغییرات غیر طبیعی در ساختمان ویلوس می‌شوند و در نیمکره غربی شایع‌ترند خواهیم داشت.

بیماری ایمونوپرولیفراتیو روده باریک (ایپسید)

تاریخچه و نامگذاری

در اوایل تا اواسط دهه ۱۹۷۰ میلادی (۱۹۶۰-۱۹۶۹) گزارش‌هایی از اسرائیل - که حاکی از وجود لنفوم اولیه روده باریک به همراه

سوءجذب مواد غذایی در جوانان بود- رسید. هیستوپاتولوژی این بیماری مشخصاً شامل نفوذ گسترده پلاسما سل‌ها و لنفوسیت‌های به ظاهر خوش خیم - که در بین آنها لنفوسیت‌های بدخیم دیده می‌شد- در لامینا پروپریا و یا در تمام لایه‌ها بود. این بیماری به نام لنفوم مدیترانه‌ای شناخته شد.

در اواخر دهه ۷۰ قسمتی از زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین A (IgA) که عاری از مواد زنجیره سبک بود، در سرم و سایر مایعات بدن برخی از بیماران مبتلا به لنفوم مدیترانه‌ای کشف شد. بزودی مشخص شد که این پروتئین (پروتئین زنجیره آلفا یا به اختصار α -CP) به وسیله پلاسما سل‌های موجود در لامینا پروپریای روده ترشح می‌شود. گر چه سندروم این بیماران اولیه (یا α -CP در مایعات بدن) از نظر کلینیکوپاتولوژیک شبیه لنفوم مدیترانه‌ای بود، اما وجود این پاراپروتئین سبب شد- که همانند بیماری زنجیره سنگین گامای IgG (یک دیسکرازی بدخیم پلاسما سل که چند سال زودتر کشف شده بود- دیگر محققین کلینیکی را به نام بیماری زنجیره سنگین آلفا رهنمون شود. بنابراین دو نام برای یک بیماری که به نظر یک سندروم واحد می‌رسید انتخاب شد و این آغازی دست و پا شکسته برای یک بیماری واحد لنفوپرولیفراتیو بود. علاوه بر این، گزارش‌های بعدی توضیح دهنده کشف α -CP در اشخاص جوان با سندروم‌های سوءجذب بود که در پاتولوژی فقط نفوذ یک سری سلول‌های خوش خیم لنفوپلاسما سیتیک بدون وجود لنفوم در روده باریک دیده می‌شد. به دلیل وجود α -CP، این شکل خوش خیم بیماری نیز، بیماری زنجیره آلفا نامیده شد.

در طی چند سال این موضوع خاطر نشان شد که برخی از بیماران مبتلا به نوع «خوش خیم» بیماری زنجیره سنگین آلفا به لنفوم گسترده روده باریک تبدیل شده‌اند و این تفکر نضج گرفت که این سندروم از یک مرحله هیستوپاتولوژیک به ظاهر خوش خیم، قبل از ظهور سلول‌های کاملاً بدخیم سیر می‌کند. در یک یادداشت - که در سال ۱۹۷۶ میلادی

به چاپ رسید - هیأتی از متخصصین نتیجه گرفتند که بیماری زنجیره سنگین آلفا و لنفوم مدیترانه‌ای طیف‌های یک بیماری با مراحل خوش‌خیم، میانه و کاملاً بدخیم به نام ایپسید هستند.

ایپیدمیولوژی

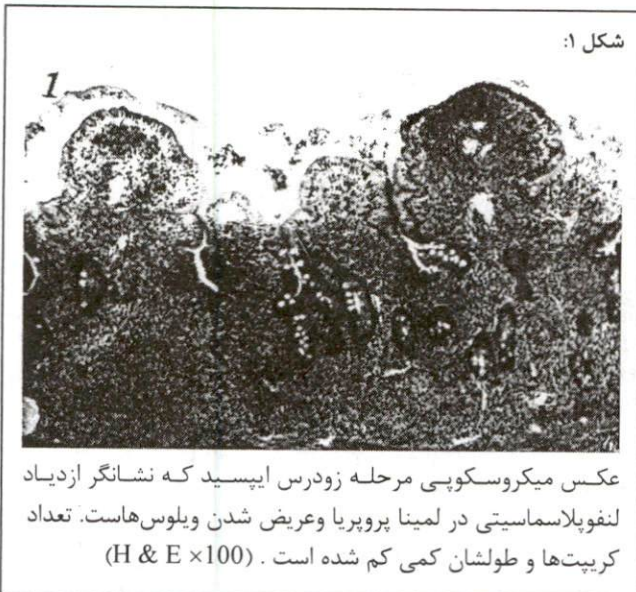
غالب بیماران گزارش شده با بیماری زنجیره سنگین آلفا یا لنفوم گسترده روده باریک از شمال آفریقا، اسرائیل و اطراف خاور میانه/کشورهای مدیترانه‌ای و تعداد کمتری از آفریقای مرکزی و جنوبی، آسیای شرقی و امریکای مرکزی و جنوبی بوده‌اند. معمولاً این بیماران در یک وضعیت اجتماعی اقتصادی پایین بسر می‌برده‌اند و در مناطق فقیر از نظر بهداشتی زندگی می‌کرده‌اند: اکثر آنان جوان بوده‌اند (دهه دوم یا سوم زندگی) و نسبت مردان و زنان مبتلا تقریباً یکسان بوده است. گزارش‌هایی از ایپسید در تعداد کمی از بیماران ساکن غرب اروپا و یا ایالات متحده در ادبیات منتشر شده پزشکی موجود است ولی آنها از خصوصیات مردم شناختی (دموگرافیک) مرسوم این بیماری پیروی نمی‌کرده‌اند.

خصوصیات بالینی

معمولاً این بیماران با سندروم سوء‌جذب، کم شدن وزن و درد شکم برای چند ماه یا چند سال مراجعه می‌کنند. در معاینه بالینی علاوه بر علائم سوء‌تغذیه در اغلب موارد ادم محیطی، چماقی شکل شدن نوک انگشتان و یا یک توده شکمی نیز مشهود است. اندوسکوپی روده باریک نشانگر تغییرات غیرطبیعی گوناگونی شامل ضخیم شدن چین‌های مخاط (Mucosal folds)، نودول، زخم، طرح موزائیکی و/یا نفوذ به بافت زیر مخاط است و این در حالیست که روده بی حرکت، سخت و غیر قابل انبساط است. عکس‌های رنگی از روده باریک گشاد - شدن دیودنوم، ژژونوم و قسمت‌های ابتدایی ایلئوم به طور گسترده، ضخیم شدن چین‌های مخاط و تیز شدن کناره‌های آن (شبه به کناره‌های تمبر پستی) را نشان می‌دهند. افزایش رشد باکتریائی (Bacterial overgrowth) در روده باریک و پارازیتوز روده (بیشتر با ژیاودیلا)، کم خونی و کمبود ویتامین شایع هستند. سطح سرمی IgG و IgM ممکن است بالا یا پایین باشد ولی هنگامیکه α -CP وجود دارد، IgA کامل معمولاً در سرم یا وجود ندارد و یا خیلی کم است. زنجیره سبک مونوکلونال ایمونوگلوبولین (پروتیین بنس جونز) مشخصاً در سرم این بیماران وجود ندارد. در اغلب موارد تعداد لنفوسیت‌های در گردش و همچنین پاسخ‌های ایمنی هومورال و با واسطه سلولی کم شده‌اند.

سرولوژی

اختصاصی‌ترین نکته غیرطبیعی در آزمایش‌های مربوط به ایپسید، وجود α -CP است. این پروتیین وزن مولکولی ۲۹۰۰۰-۳۴۰۰۰ دارد و زنجیره سنگین آلفا یک است که آمینو اسیدهای حذف شده‌ای در



نواحی متغیر و ثابت یک (VH and CH 1) دارد و هیچ قسمتی از زنجیره سبک را در ساختمان خود ندارد. تئوری به این ترتیب است که تحریک مزمن سیستم ایمنی IgA ترشحی روده به وسیله میکروارگانیسم‌ها سبب‌ساز ازدیاد سلول‌های ایمنی با گسترش چند دودمان (Clone) خاص پلاسماسل می‌شود. با گذشت زمان، جهشی ساختمانی در نقطه‌ای خاص از زنجیره رخ می‌دهد - که منجر به حذف برخی از قسمت‌های زنجیره سنگین آلفا می‌شود و همچنین قدرت ساختن زنجیره‌های سبک از بین می‌رود - نتیجه، ترشح α -CP به جای IgA کامل است. گرایش به نوع ویا انجام جهش این پلاسماسل‌ها ممکن است تحت کنترل ژنتیکی باشد. α -CP را می‌توان با روش‌های ایمینوالکتروفورز، الکتروفورز و یا ایمونوسلکشن (حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین تست) در سرم، بزاق، ادرار و یا ترشحات روده پیدا کرد. احتمال شناسایی α -CP در سرم یا ترشحات در بیماران متفاوت است و این امر بستگی به نوع تست بکار رفته و مرحله بیماری دارد چنانکه در مراحل زودتر (بر خلاف آنچه در مراحل پیشرفته تر است)، احتمال شناسایی این پروتیین خیلی بیشتر است. در بیشتر بیماران مبتلا به ایپسید، صرف‌نظر از مرحله بیماری، α -CP را می‌توان در برش‌های بافت به وسیله رنگ‌آمیزی پلاسماسل‌ها یا سلول‌های لنفوم با روش ایمونوفلورسانس یا ایمونوپراکسیداز کشف کرد.

نظر رایج و مرسوم در مورد پاتولوژی روده

مرسوم است که پاتولوژی روده در ایپسید را با دیدی مرحله‌ای مشخص می‌کنند (جدول ۱). مرحله زودرس با «نفوذ گسترده پلاسماسیتی و یا لنفوسیتی به ظاهر خوش خیم در لامینا پروپریای روده باریک» مشخص می‌شود. این نفوذ سبب عریض شدن ویلوسها و کوتاه و جدا شدن کریپت‌ها (Crypts) از یکدیگر می‌شود (شکل ۱) شبیه به

جدول شماره ۱: سه گونه مرحله گذاری بیماری (Staging) برای ایپسید.

From WHO Memorandum

- (a). Diffuse, dense, compact, and apparently benign lymphoproliferative mucosal infiltration.
 (I) Pure plasmacytic
 (II) Mixed lymphoplasmacytic
 (b). As in (a), plus circumscribed "immunoblastic" lymphoma, in either the intestine and/or mesenteric lymph nodes.
 (c). Diffuse "immunoblastic" lymphoma with or without demonstrable, apparently benign lymphoplasmacytic infiltration.

From Salem et al.

Stage	Description
0	Benign - appearing lymphoplasmacytic mucosal infiltrate (LPI), no evidence of malignancy
I	LPI and malignant lymphoma in either intestine (Ii) or mesenteric lymph nodes (In), but not both
III	Involvement of retroperitoneal and/or extra-abdominal lymph nodes
IV	Involvement of noncontiguous nonlymphatic tissues

Unknown Inadequate staging.

	Small Intestine	Mesenteric Lymph Nodes	Other abdominal and Retroperitoneal lymph Nodes	Other Lymph Nodes	Other Sites
	Site I	Site IIa	Site IIb	Site III	Site IV
Stage A	Mature* plasmacytic or lymphoplasmacytic infiltration of mucosal lamina propria**. Inconstant and variable villous atrophy	Mature* plasmacytic infiltration, with no or limited disorganization of general lymph node architecture			Infiltrate cytologically similar to that in site I.
Stage B	Atypical plasmacytic or lymphoplasmacytic infiltrate, with presence of more or less atypical immunoblast-like cells, extending at least to submucosa. Subtotal or total villous atrophy	Atypical plasmacytic infiltration, with presence of more or less atypical immunoblast-like cells. Total or subtotal obliteration of nodal architecture***.			Infiltrate cytologically similar to that in site I.
Stage C	Lymphomatous proliferation invading the whole depth of intestinal wall	Lymphomatous proliferation with total obliteration of nodal architecture***.			Lymphomatous proliferation similar to that in site I.

* Rare cells may show an immature pattern

** Limited and superficial extensions to submucosa may be observed.

*** Some sinuses, especially in the peripheral area, are usually still recognizable.

زنجیره سبک (Light chain restriction) * و خصوصیات نیوپلاستیک در ساختمان‌های کوچک پلازما سل‌های به ظاهر خوش‌خیم شناخته

* Restriction Enzyme و Restriction Enzyme پایه و اساس تکنولوژی نوترکیبی DNA را گروهی از آنزیم‌ها تشکیل می‌دهند که آنها را به نام آنزیم‌های محدودکننده یا مجزاساز (تجزیه‌کننده) یا Restriction Enzyme می‌نامند، چرا واژه Restriction که معنای «محدودکننده» دارد به کار می‌رود؟

این آنزیم‌ها از باکتری‌ها مجزا می‌شوند و به عنوان عامل دفاعی در باکتری‌ها عمل می‌کنند و مانع رشد ویروس‌ها در آنها می‌وند به عبارتی باکتری‌ها با اسیدهای نوکلئیک مهاجم به مقابله برمی‌خیزند یعنی باعث محدودیت عمل

همین ایمنونوپرولیفراسیون ممکن است در غدد لنفاوی مزانتر، روده بزرگ و یا معده نیز دیده شود ولی چنین تغییراتی در مغز استخوان (در این مرحله) مشهود نیست. سلول‌های اپی‌تلیال روده ممکن است طبیعی (استوانه‌ای) یا سنگفرشی باشند ولی با کمال تعجب، دست نخورده باقی می‌مانند. زخمی شدن سطح مخاط نشانگر ضایعه‌ای پیشرفته تر و احتمالاً بدخیم است. در گذشته (قبل از به‌کارگیری گسترده روش‌های پیشرفته آنالیز مولکولی)، این ضایعه زودرس، «واکنش»، خوش‌خیم و قابل برگشت در نظر گرفته می‌شد ولی بازآرایی ژن ایمنوگلوبولین مونوکلونال (Monoclonal immunoglobulin gene rearrangement)، تجزیه

شده‌اند و همگی اشاره به این دارند که حتی این مرحله زودرس نیز ممکن است نشانه‌های یک فرایند نئوپلاستیک (Neoplastic) را در خود داشته باشد.

مراحل میانی و دیررس بیماری با عریضتر شدن بیشتر ویلوس‌ها (احتمالاً تا نقطه‌ای که کاملاً صاف شوند)، کمتر و اندک شدن کریپت‌ها و نفوذ بیشتر سلول‌های ایمنی در لایه‌های عمقی تر مشخص می‌شود (شکل ۲). سلول‌های غیرمعمولی (Atypical) لنفویید در بین سلول‌های به ظاهر خوش‌خیم ایمنی نفوذ می‌کنند و با گذشت زمان، این فرایند به یک لنفوم تمام عیار ختم می‌شود. از دیدگاه بافت‌شناسی درجات مختلف کم، متوسط و زیاد تشریح شده است. اگرچه مکانیسم‌های مولکولی گذار از مراحل زودرس به میانی و دیررس بدخیم ناشناخته مانده است ولی آنچه مشخص شده، منشأ مشترک دودمانی (کلونال) پلاسماسل‌های به ظاهر خوش‌خیم و سلول‌های لنفوم است. فرایند بدخیمی ممکنست تنها در لایه‌های عمقی دیواره روده و گره‌های لنفاوی مزانتر نمود داشته باشد و در این صورت برای رسیدن به تشخیص صحیح و تعیین درست مرحله بیماری (Staging)، لاپاروتومی و نمونه‌برداری از تمام ضخامت دیواره روده الزامی خواهد بود. غامض‌تر این که درجه‌بندی (Grading) بافتی بدخیمی نیز ممکن است در محل‌های مختلف آناتومیک (در یک بیمار) با یکدیگر متفاوت باشند. درگیری کبد، طحال، مغز استخوان و سایر قسمت‌های خارج شکمی توسط بدخیمی (اگر اتفاق بیفتد)، فقط در انتهای بیماری است.

تومورهای مراحل بالا را به صورت مختلف مثل سارکوم سلول‌های رتیکولوم، هیستوسیتی یا ایمونوبلاستی، و یا (جدیدتر) «لنفوم درجه بالای ایمونوبلاستی سلول‌های بزرگ تیپ پلاسماسیتیوید» (High grade, large cell immunoblastic lymphoma of plasmacytoid type) طبقه بندی کرده‌اند ولی این گونه طبقه‌بندی در ابتدا برای لنفوم‌های غیرهوجکینی غدد لنفاوی باب شد و تطبیق دقیق آن با لنفوم اولیه دستگاه گوارش مشکل است. دیدگاهی تازه تر در مورد شکل و پاتوزنز ایپسید، منشأ احتمالی آنرا از بافت لنفاوی مربوط به مخاط (Mucosa associated lymphoid tissue = MALT) روده باریک می‌داند. بنابراین فعلاً آنچه در مورد نامگذاری تغییرات سرطانی مالت (مالتوم = MALToma) اجرا می‌شود، در مورد لنفوم وابسته به ایپسید نیز جاری است.

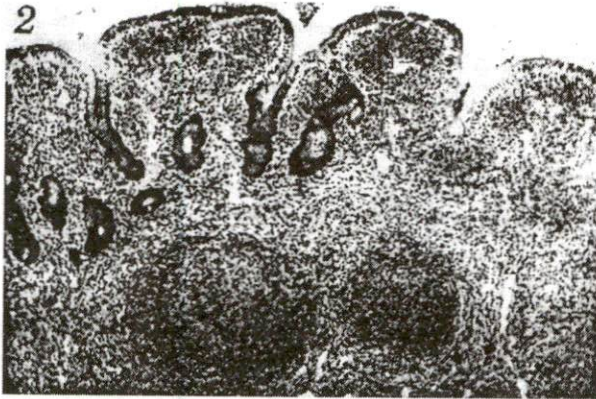
پاتوزنز: ایپسید به عنوان یک «مالتوم سلول ب»

در سال ۱۹۸۳، ایزاکسون و همکاران (Isaacson et al) یک لنفوم

(Restriction) ویروس‌ها می‌شوند.

این آنزیم‌ها قطعه خاصی از DNA ویروسی را شناسایی می‌کنند و با شکستن آن قطعه جلوی رشد ویروس‌ها را می‌گیرند. بنابراین معنای دیگر این واژه «مجازاً» است. این زیرنویس بدین منظور آورده شده که چرایی مفهوم «محدود کننده» را که در این واژه نهفته است شرح دهد. واژه تجزیه‌کننده در اینجا معادل «مجازاً» است.

شکل ۲:



عکس میکروسکوپی مرحله میانی ایپسید که نشانگر نزدیک به صاف شدن ویلوس‌ها، کم شدن کریپت‌ها و خصوصیات مالتوم سلول «ب» شامل ازدیاد لنفوپلاسماستی در لامینا پروپریا که به ناحیه مخاط نیز کشیده شده است، سلول‌های بدخیم شبه سنتروسیت در عمق مخاط و زیر مخاط و نزدیک فولیکول‌های واکنشی است (H&E × 100).

اولیه معده در یک مرد انگلیسی ۳۸ ساله و یک ایپسید بدخیم انتهایی را در یک عرب ۲۳ ساله گزارش کردند که از نظر خصوصیات بافت‌شناسی مشابه یکدیگر بودند. آنان پیشنهاد یک دید مشترک تشریحی را برای هیستوزنز این تومورها دادند. تز آنها با تشریح شکل و کار مالت سازمان یافته روده - که بیشتر در انتهای روده باریک و تمام قسمت‌های روده بزرگ دیده می‌شود - آغاز می‌شود. در مالت سازمان یافته (فولیکولر) - که پلاک‌های پیر (Peyer's patches) ایلیم شاخص این نوع است - لنفوسیت‌های نوع ب شکافدار کوچک (Small cleaved) - که از نظر شکلی و ایمونوفنوتیپی مشابه سلول‌های ب مرکز گره‌های لنفاوی هستند - بیشتر مرکز فولیکول‌ها را اشغال نموده‌اند. بین فولیکول‌ها و اپی‌تلیوم سطحی سلول‌های ب کمی بزرگتر مخلوط با سلول‌های ت، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتی قرار دارند. این ناحیه به نام منطقه سلول‌های مخلوط (Mixed cell zone) یا منطقه کناری مالت روده‌ای شناخته شده است. پس از گرفتن آنتی‌ژن لومینال از طریق سلول‌های تخصصی سطحی اپی‌تلیومی به نام سلول‌های ام (M-cells) و عرضه

* M-Cell: سلول‌های اپی‌تلیالی دستگاه گوارش هستند که میکروارگانسیم‌ها و ماکرومولکول‌ها را از لومن دستگاه گوارش می‌گیرند و به پلاک‌های پیر می‌رسانند. این سلول‌ها با چین‌های بسیاری که در سطح خود دارند، سطح وسیع تماسی را جهت یافتن میکروارگانسیم‌ها و ماکرومولکول‌ها به وجود می‌آورند، زوائد سیتوپلاسمی M سل‌ها به سلول T سل CD4+ کشیده می‌شود و با آنها اتصال می‌یابد. از این روست که اگرچه این سلول‌ها جزو سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن نیستند، اما در ارسال آن نقش دارند. (ویراستار)

نمودن (Presentation) آن به وسیله سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن، سلول‌های ب منطقه کناری و مرکز فولیکول تحریک می‌شوند. سپس این لنفوسیتها از طریق عروق لنفاتیک برنده، گره‌های لنفاوی منطقه و مجرای سینه‌ای (Thoracic duct)، از فولیکول خارج و به جریان خون سیستمی وارد می‌شوند. پس از یک سفر کوتاه در خون محیطی، این سلول‌ها به خانه اول خود (روده باریک) بازمی‌گردند و در آنجا به پلاسماسل مشتق شده، قدرت شکل دهی، ساختن و ترشح ایمونوگلوبولین را پیدا می‌کنند.

اگر (چنانکه این طور نیز به نظر می‌رسد)، مالتوماهای سلول ب از سلول‌های طبیعی موجود در مالت مشتق شوند و اگر بیشتر نظم تحریک آنتی‌ژنی، گردش، بازگشت به خانه و اشتقاق، دست نخورده باقی بمانند، آنگاه شکل‌شناسی و خصوصیات کلینیکی ایپسید، بیشتر لنفوم‌های معده و سایر لنفوم‌های خارج گرهی (Extranodal) قابل فهم خواهد بود.

توجه به لنفوم‌های سلول ب برخاسته از مواردی غیر از سندرم‌های ایمونوپرولیفراتیو روده‌ای (مثل مالتوماها)، می‌رساند که آنها دارای ویژگی‌های شکل‌شناسی و رفتارهای بالینی خاصی هستند که شامل موارد زیر است:

الف: تکثیر لنفوسیت‌های کوچک، پلاسماسل‌ها و/یا لنفوسیت‌های مونوسیتیوید ب در مخاط سطحی که ظاهراً خوش خیم هستند ولی قسمت‌هایی از زنجیره سبک یا سنگین را به صورت مونوکلونال دارند.

ب: ازدیاد لنفوسیت‌های شکاف خورده بزرگ یا کوچک بدخیم و/یا لنفوبلاست‌های بزرگ شکاف نخورده (که تمام اینها را شبه سنتروسیت می‌نامند) در قسمت‌های عمقی مخاط و/یا زیر مخاط است. [به دلیل این که مالتوماها غالباً بیشتر از یک شکل سلولی دارند، برخی از محققین این تومورها را لنفوم چند شکلی سلول ب (Polymorphic B-Cell Lymphoma) می‌دانند حال چه درجه پایین (کمتر از ۲۰٪ بلاست) و یا بالا (بیش از ۲۰٪ بلاست). اخیراً به دلیل تشابه سلول‌های ب کناری با شبه سنتروسیت‌های بدخیم، این تومورها را لنفوم‌های خارج‌گره‌ای سلول‌های ب منطقه کناری (Extranodal marginal zone B-cell lymphoma) نامیده‌اند.]

ج: حضور فولیکول‌های لنفویید واکنشی خوش خیم که توسط سلول‌های بدخیم شبه سنتروسیت «اشغال» (Clonized) شده‌اند (شکل ۲).

د: تهاجم و تخریب فرورفتگی‌های اپی‌تلیوم توسط سلول‌های بدخیم شبه سنتروسیت و تشکیل ضایعات لنفوآپی‌تلیال.

ه: درگیری آناتومیکی تا مدتها قبل از پخش شدن در جاهای دوردست، محدود به دستگاه گوارش و یا گره‌های لنفاوی محلی خواهد بود. مراحل میانی و دیررس ایپسید تمام این ویژگی‌ها را دارد.

مطالعات ایمونوهیستوکمیکال ایزاکسون و همکاران نشان داده که پلاسماسل‌های به ظاهر خوش خیم موجود در مخاط سطحی از نظر خصوصیات سیتولوژیکی با سلول‌های شبه سنتروسیت که در مخاط ژرف

تر تکثیر پیدا می‌کنند، تفاوت دارد. پلاسماسل‌ها α -CP و زنجیره J را در سطح و سیتوپلاسم خود دارند ولی شبه سنتروسیت‌ها α -CP را بیشتر در سیتوپلاسم خود دارند. از این فراتر، شبه سنتروسیت‌ها (و نه پلاسماسل‌ها) با نشان‌های مخصوص سلول‌های ب به نام‌های CD 20 (در بافت‌های فیکس نشده یخ زده) رنگ می‌پذیرند. این مشخصات خاص مورفولوژیک، خصوصیات رنگ آمیزی ایمونوپراکسیداز و (معمولاً) جدایی کامل این دو جمعیت سلولی در بافت (بدون وجود یک سیر تدریجی) سبب به وجود آمدن تردید در این فرضیه سنتی - که معتقد است: شبه سنتروسیت‌ها محصول مستقیم سیر تحولی پلاسماسل‌های به ظاهر خوش خیم به سمت بدخیمی و عدم تمایز است - شده است. از این گذشته خصوصیات این تومورها در رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوکمیکال به نفع این فرضیه است که شبه سنتروسیت‌ها از سلول‌های ب منطقه کناری مالت روده‌ای منشأ می‌گیرند و توانایی خود را برای تمایز به سلول‌های پلاسماسیتیوید و یا پلاسماسل‌های کامل (که بالطبع α -CP را ترشح می‌کنند) حفظ می‌کنند.

از همراهی اپیدمیولوژیک عفونت هلیکوباکتر پیلوری با لنفوم اولیه معده و این که با ریشه‌کن نمودن این عفونت با آنتی‌بیوتیک می‌توان برخی از این تومورها را از بین برد، می‌شود حدس زد که مالتوماها در جریان پاسخ سلول‌های خوش خیم ب به آنتی‌ژن‌ها به وجود می‌آیند و تا مدت‌ها حیات این نطفه‌های بدخیمی به آنتی‌ژن‌ها وابسته است. اگر پاتوژن مشابهی برای ایپسید در نظر بگیریم ممکنست بتوانیم این موضوع را - که این بیماری ترجیحاً در طبقات پایین اجتماع که انگل‌های گوارشی فراوان دارند و در مناطقی که از نظر بهداشتی ضعیف است زندگی می‌کنند - توضیح دهیم. بنابراین، ایپسید نیز محصول یک پاسخ مزمن ایمونوپرولیفراتیو سلول‌های ب مرکز فولیکول و/یا منطقه کناری به باکتری‌ها یا پارازیت‌هاست که در نهایت مونوکلونال می‌شود. ایپسید نیز همچون لنفوم معده‌ای درجه پایین ملازم با هلیکوباکتر پیلوری اگر زود تشخیص داده شود، ممکنست با درمان آنتی‌بیوتیکی از بین برود.

درمان

به دلیل وجود پدیده افزایش رشد باکتریایی در اکثر موارد، در مراحل زودرس ایپسید، درمان با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف (با یا بدون کورتیکواستروئیدها) توصیه شده است. این درمان گاهی سبب فروکش (Remission) بالینی و/یا هیستولوژیک/ایمونوکمیکال به صورت موقت و یا در طولانی مدت می‌شود. گزارش‌های معدودی که در مورد درمان آنتی‌بیوتیکی در مراحل زودرس بیماری وجود دارد، نشانگر پاسخ در ۲۳٪ تا ۷۱٪ بیماران بوده است. در مورد کسانی که جواب به این درمان نمی‌دهند و همچنین کسانی که در مراحل میانی و یا دیررس بیماری هستند، پرتودرمانی به تمام شکم (البته با گذاشتن محافظ برای

کلیه‌ها و کبد) و یا (بیشتر موارد) شیمی‌درمانی ترکیبی به کار رفته است. با به کار بردن رژیم‌های ترکیبی - که معمولاً شبیه رژیم‌های درمانی لنفوم غیر هوچکینسی (مثل CHOP, CHOP-Bleo., m-BACOD) است - به طور متوسط فروکش کامل در ۶۴٪ موارد اتفاق می‌افتد. برخی از محققین بر اهمیت افزودن آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف مثل تراسیکلین به رژیم‌های شیمی‌درمانی تأکید کرده‌اند. در مجموع میزان امید به زندگی ۵ ساله در بیماران مبتلا به ایپسید و تحت درمان، حدود ۶۷٪ بوده است.

ایپسید در اروپای شمال غربی و امریکای شمالی

اگرچه اکثر گزارش‌های ایپسید مربوط به جمعیت ساکن در حوزه اطراف مدیترانه و خاور میانه بوده است ولی محدود بیماران از اروپای شمال غربی و امریکای شمالی با ازدیاد لنفوپلاسماسیت‌ها در روده باریک گزارش شده‌اند که اینان نیز مبتلا به ایپسید بوده‌اند. علی‌رغم این که اکثر اینان با سندروم سوءجذب مراجعه کرده‌اند، ولی هیچکدام ویژگی‌های جمعیتی و کلینیکوپاتولوژیک ذکر شده در بالا را نداشته‌اند. به عنوان مثال این بیماران متعلق به طبقه پایین اجتماعی-اقتصادی نبوده‌اند، از بیماران مشخص ایپسید، کم سن و سالتر و یا پیرتر بوده‌اند و مهمتر اینکه متفقاً α -CP در مایعات بدن یا بافت نداشته‌اند. از این بالاتر لنفوم روده باریک در بیماری گزارش شده که او نه اسهال داشته است و نه سندروم سوءجذب، و بیماری وی گسترده نیز نبوده است و تمام اینها با لنفوم روده باریک نوع غربی که بیشتر ساکنین نیمکره غربی را مبتلا می‌نماید، سازگار است.

لنفوم روده باریک نوع غربی بر خلاف لنفوم مدیترانه‌ای که به طور گسترده روده را درگیر می‌کند، فقط قسمتی از روده را (به ترتیب فراوانی: ایلیم، ژژونوم و یا دیودنوم) مبتلا می‌نماید و بیشتر سبب بروز علائم انسدادی (و نه اسهال و سوءجذب) می‌شود. برخی مبتلایان به این لنفوم در زمان تشخیص نفوذ گسترده لنفوپلاسماسیتی به لامینا پروپریای روده باریک و همچنین اتروفی ویلوس (شبیه آنچه در سلیاک اسپورو اتفاق می‌افتد) دارند. با این که این اعتقاد وجود دارد که اکثر این بیماران مبتلا به سلیاک بوده‌اند که از نظر بالینی خفته بوده و تشخیص داده نشده است جالب آن است که، اکثر آنها اسهال و یا سایر علائم سلیاک اسپورو را ندارند. درتأیید این تئوری، برخی از این بیماران پس از درمان موفقیت آمیز لنفومشان دچار علائم سوءجذب می‌شوند که به حذف گلوتن از غذا کاملاً جواب می‌دهند. با در نظر گرفتن این موارد مسلم، این تئوری داده شده که بیماران امریکایی با ایپسید ممکنست واقعاً لنفوم سلول ب به عنوان یک عارضه سلیاک اسپورو (یا بیماری مشابه آن) داشته‌اند.

بیماری از ایالات متحده که منشأ نژادی ایتالیایی - لیتوانی داشت، پروتئین α -CP در سرم داشت و به عنوان پولیپوز متعدد لنفوماتوس (نوعی لنفوم نوع غربی) تشخیص داده شد. سه بیمار مکزیک -

آمریکایی با لنفوم گسترده روده (مطابق با ایپسید) ولی بدون α -CP گزارش شده‌اند.

نتیجه این که یافتن بیماران زنجیره سنگین آلفا یا ایپسید به شکل حقیقی مدیترانه‌ای در نیمکره غربی سخت است. بنابراین هرگاه به بیماران امریکایی یا اروپای شمال غربی که اسهال مزمن و/یا سوءجذب و ازدیاد سلول‌های لنفوپلاسماسیتی در روده باریک دارند برخوردیم، بایستی سندرم‌های دیگری بجز ایپسید را نیز در نظر بگیریم.

عدم وحدت در نامگذاری لنفوم مدیترانه‌ای، بیماری زنجیره سنگین آلفا و ایپسید در ادبیات مکتوب پزشکی

هنگامی که بیماری زنجیره سنگین آلفا و لنفوم مدیترانه‌ای دو باره تحت یک بیماری با مراحل مختلف طبقه‌بندی شد، محققین امیدوار بودند که در آینده فقط از لفظ ایپسید استفاده شود ولی به کارگیری الفاظ بیماری زنجیره سنگین آلفا (ویا حتی بیماری زنجیره آلفا) و لنفوم مدیترانه‌ای در ادبیات مکتوب ادامه یافت و ایپسید به جای جایگزینی الفاظ قبلی، خود در کنار آنها قرار گرفت. هنوز اشتقاق‌های واژه‌ای مانند «ایپسید غیر مترشح»، «بیماری زنجیره آلفای غیر مترشح»، «انفیلتراسیون پلاسموسیتی روده»، «ترانسفورماسیون (استحاله) پالموسیتی» و «پلاسماسیتوما گسترده روده باریک» در هنگام دیده نشدن α -CP در سرم و/یا سلول‌های ایمنی روده به کار می‌رود. کلمه «لنفوم همراه با ایپسید» برای توضیح مرحله انتهایی ایپسید و «ایپسید غیر بدخیم» برای مرحله زودرس استفاده شده است. از این بالاتر، در بیماران که α -CP مثبت در سرم و فقط بیماری خارج روده‌ای (مثل دستگاه تنفس) و یا فقط درگیری معده و یا روده بزرگ داشته‌اند، گفته شده که بیماری زنجیره آلفا دارند. بالاخره بیماران که تعریف کلینیکوپاتولوژیک ایپسید در موردشان صادق است ولی با پارپروتئین دیگری بجز α -CP همراه هستند، بر اساس نوع پارپروتئین نامگذاری شده‌اند مثلاً بیماران «زنجیره سنگین گاما» یا ماکروگلوبولینمی والدنشتروم روده.

این اختلاف نظر در مورد نامگذاری اشاره به این دارد که نامگذاری بایستی بهتر شود. در این ارتباط دو مطلب حائز اهمیت است:

الف) آیا وجود α -CP بایستی جزء خصوصیات تشخیصی باشد یا نه و اگر چنین باشد، با چه شرایطی (به صورت پروتئین در سرم یا بافت و یا فقط به صورت ژنتیکی که با PCR یا روش‌های دیگر قابل کشف باشد)؟

ب) بیماری پلی‌کلونال (که فقط در مراحل خیلی زود اتفاق می‌افتد) است یا مونوکلونال و با چه فن‌آوری می‌توان آن را تعیین کرد (ایمونوهیستوشیمی، بازترتیبی ژن، فلو-سیتومتری و ...)? یکسان‌سازی کلمات برای بیماری‌های شبه‌ایپسید که سایر پارپروتئین‌ها را ترشح می‌کنند نیز مفید خواهد بود.

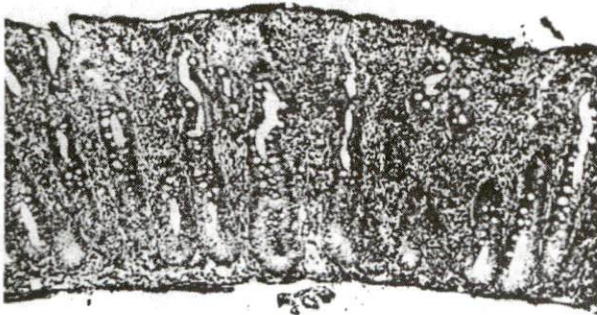
تشخیص افتراقی ازدیاد لنفوپلاسماسیتی و تغییرات ساختمانی غیرطبیعی ویلوس روده باریک

همان گونه که گفته شد، در بیشتر موارد، تشخیص افتراقی ازدیاد لنفوپلاسماسیتی در لامینا پروپریا روده باریک با تغییرات ساختمانی غیرطبیعی ویلوس در یک بیمار اهل منطقه مدیترانه‌ای یا خاورمیانه مبتلا به اسهال مزمن، سوءجذب مواد غذایی و/یا کم شدن وزن غیرقابل توجیه، ایپسید است ولی در بیماران اروپایی (شامل اکثر سفید پوستان ساکن آمریکای شمالی) ازدیاد سلول‌های منونوکلنار و تغییرات غیرطبیعی ویلوس روده باریک در بیشتر موارد تظاهری از سلیاک اسپورو است. خصوصیات بافت‌شناسی که ایپسید را از سلیاک اسپورو جدا می‌کند آتروفی ویلوس به طور کلی (ونه عریض شدن یا صاف شدن ویلوس که در ایپسید دیده می‌شود)، هیپرپلازی و طویل شدن کریپت‌ها (و نه کوتاه شدن و کم شدن کریپت‌ها)، لنفوسیتوز درون اپی‌تلیوم و صاف شدن سطح اپی‌تلیوم است (شکل ۳). در فرم‌های ضعیف‌تر سلیاک اسپورو در بیمارانی که برای مدت زمان کمی (کمتر از ۶ ماه) رژیم غذایی بدون گلوتن داشته‌اند و یا کسانی که به خوبی رژیم غذایی خود را تحمل نمی‌کنند، ممکنست آتروفی ویلوس به صورت ناقص اتفاق افتد (شکل ۴). برای تشخیص سلیاک اسپورو نیاز به بهبود کلینیکی غیرقابل تردید پس از اجتناب از غذاهای حاوی گلوتن است ولی حضور آنتی‌گلیادین و آنتی‌اندومیزیل آنتی‌بادی در سرم و سرولوژی فنوتیپ HLA - DQ2 (در ارتباط با ژنوتیپ DQA-0501, DQA-0201 که در ۹۵٪ بیماران می‌توان یافت، کمک تشخیصی خواهد بود. پس از یک دوره بحرانی اجتناب از گلوتن (۶ تا ۳۶ ماه) در اکثر بیماران بافت روده طبیعی خواهد شد. بیماران مبتلا به سلیاک اسپورو شانس بالاتری برای ابتلا به لنفوم اولیه روده دارند، هنگامی که لنفوم، بر سلیاک اسپورو، (به صورت افزایش لنفوپلاسماسیتی و آتروفی ویلوس) اضافه می‌شود، ممکنست با ایپسید اشتباه شود. علاوه بر مطالب ذکر شده در بالا، لنفوم اضافه شده بر سلیاک اسپورو (اکتون به نام «لنفوم همراه با انتروپاتی» مشهور است) چند خصوصیت ویژه دارد که آنرا از منشأ این لنفوم سلول‌های «ت» هستند و نه «ب» و در یک محل مجتمع است و نه گسترده.

برخی از بیماران با پاتولوژی منطبق با سلیاک اسپورو فقط به طور موقت به رژیم غذایی بدون گلوتن جواب می‌دهند و یا اصلاً جواب نمی‌دهند. این وضعیت که معمولاً پیش‌آگهی بدی دارد، سلیاک مقاوم یا غیرطبقه بندی شده نام دارد. بیشتر این بیماران همچنین پاسخ التهابی مشابهی در روده بزرگ دارند. علت سلیاک مقاوم نامعلوم است ولی ممکنست مصرف آزادانه یا گاهی گلوتن باشد. همچنین ممکن است حساسیت ایمونولوژیک به آنتی‌ژن‌های غذایی دیگری غیر از گلوتن باشد و یا پروسه‌های خودایمنی یا عفونی دیگری وجود داشته باشد. ضایعات آتروفی ویلوس و ازدیاد سلول‌های ایمنی در اسپورو مقاوم

شکل ۳:

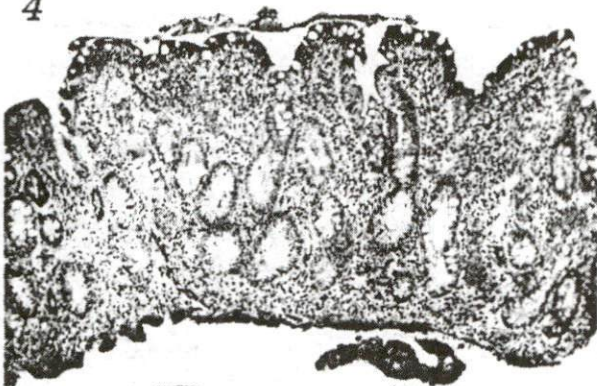
3



عکس میکروسکوپی نمونه‌ای از بیمار درمان نشده سلیاک اسپورو. نمونه نشانگر سطح صاف شده اپی‌تلیوم، آتروفی ویلوس، هیپرپلازی و عمیق شدن کریپت، ازدیاد لنفوسیت‌ها در اپی‌تلیوم و ازدیاد چشمگیر لنفوپلاسماسیتی در لامینا پروپریا است (H & E × 100)

شکل ۴:

4



عکس میکروسکوپی از نمونه انتهایی دئودنوم بیمار شناخته شده سلیاک (که ۵ سال پیش تشخیص داده شده است و گاهی اوقات رژیم غذایی را رعایت نمی‌کند)، نمونه نشانگر اترفی ناقص ویلوس، عمیق شدن مختصر کریپت و ازدیاد متوسط لنفوپلاسماسیتی در لامینا پروپریا است (H & E × 100).

ممکن است نشانگر بدخیمی مالت درجه کم و یا اسپورو و یک لنفوم در جایی دور در روده باریک باشد.

اگر لنفوم روده‌ای سلول «ت» بر انتروپاتی ناشی از سلیاک درمان شده، اضافه شده باشد، معمولاً سبب برگشت علائم بیماری، علیرغم رعایت رژیم غذایی غیرگلوتنی خواهد شد. به ندرت بیماران مبتلا به کمبود ایمنی مشترک متغیر (Common variable immunodeficiency) نوعی سندرم سوءجذب و بیماری شبیه به سلیاک اسپورو با آتروفی ویلوس در روده باریک دارند

که به رژیم غذایی نیز جواب نمی‌دهد. هیستوپاتولوژی این ضایعه که «اسپورو هیپوگاماگلوبولینمی» نامیده می‌شود، به طور مشخص فاقد پلاسماسل در لامینا پروپریای روده است.

اگرچه شباهت‌های کلینیک پاتولوژیک زیادی بین اسپوروی مقاوم در نیمکره غربی و ایپسید در خاورمیانه و مناطق مدیترانه‌ای وجود دارد ولی اینها از نظر علت‌یابی و پاتوژنز از هم مجزا هستند. شناخت این بیماری‌ها بر اساس زمینه‌های اپیدمیولوژیک و یا تفاوت‌های پاتولوژیک که ذکر شد قرار دارد. (یعنی آتروفی کامل ویلوس‌ها، با تعداد زیادی کریپت‌های هیپرپلازیه و طویل در اسپوروی مقاوم ولی صاف شدن ویلوس با اندک کریپت‌های اتروفیک در ایپسید و در هنگام شدیدتر

شدن به همراه خصوصیات مالتومای سلول ب، به شکل‌های ۲ و ۳ مراجعه شود.)

خصوصیات کلینیک پاتولوژیک ایپسید، سلیاک و اسپوروی مقاوم و دیگر موارد ناشی از پرولیفراسیون لنفوپلاسموسیتی در روده کوچک، در جدول ۲ خلاصه شده است.

* - استادیار بخش داخلی دانشگاه علوم پزشکی شیراز - بیمارستان نمازی

جدول ۲: خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک بیماری‌هایی که باعث ازدیاد لنفوپلاسماسیت‌های روده باریک می‌شوند.

بیماری	خصوصیات بالینی	محل‌های درگیری	خصوصیات پاتولوژیک
ایپسید	معمولاً زنان و مردان کم بضاعت مناطق میترانه‌ای و خاور میانه را که از نظر بهداشتی در شرایط بدی بسر می‌برند را درگیر می‌کند. اسهال، سوءجذب، کم شدن وزن، درد شکم بیشتر مواقع رشد بیش از حد باکتری و پارازیتوز در روده باریک دارند. گاهی اوقات خود به خود خوب می‌شود.	روده باریک، معمولاً بدون درگیری انتهای ایلئوم گره‌های لنفاوی مزانتر معدده، روده بزرگ، راست روده (گاهی) درگیری خارج روده‌ای (ندرتاً)	مرحله زودرس: پلاسماسیت‌های به ظاهر خوش‌خیم یا ازدیاد لنفوپلاسماسیتی در لامینا پروپریا، عریض و صاف شدن ویلوس‌ها، کم و کوتاه شدن کریپت‌ها، دست نخورده ماندن اپی تلیوم ستونی و مکعبی و (گاهی) زخم‌های خیلی کوچک، (بیشتر) ترشح CP- α در سرم، ادرار یا مایع روده و (کمتر) تنها رو یا درون پلاسماسل‌های لامینا پروپریا مرحله میانی: گسترش ازدیاد پلاسماسیتی یا لنفوپلاسماسیتی به زیر مخاط، سلول‌های بدخیم شبه سنتروسیت بصورت پراکنده در مخاط و بیشتر در زیر مخاط، فولیکول‌های لنفویید واکنشی که بوسیله شبه سنتروسیت‌ها اشغال شده‌اند، ضایعات لنفوپای تلیال، کشف CP- α در سرم (کمتر اتفاق می‌افتد). مرحله دیررس: درجه پایین یا بالای لنفوم ایمونوبلاستیک سلول‌های ب ناحیه کناری که تمام ضخامت روده را گرفته‌اند و معمولاً به تمام نواحی روده باریک دست انداخته‌اند.
سلیاک اسپورو	اسهال در حداکثر تا ۸۰٪ بیماران سوءجذب مواد غذایی در اکثر بیماران پاسخ به حذف گلوتن از غذا	روده باریک، ابتدا بیش از انتها	ازدیاد لنفوپلاسماسیتی در لامینا پروپریا، آتروفی ناقص، تقریباً کامل یا کامل ویلوس، هیپرپلازی و عمیق شدن کریپت‌ها، اپی تلیوم مکعبی، لنفوسیتوز درون اپی تلیوم

ادامه جدول ۲:

بیماری	خصوصیات بالینی	محل‌های درگیری	خصوصیات پاتولوژیک
اسپوروی مقاوم	اسهال / سوء جذب پاسخ موقت یا عدم پاسخ به حذف گلوتن از غذا بیماران ممکنست شواهد سرولوژیک حساسیت به گلوتن را نداشته یا نداشته باشند.	روده باریک، معمولاً با گستردگی آناتومیکی بیش از سلیاک اسپورو	همانند سلیاک به علاوه زخم (گاهی اوقات)
لنفوم روده‌ای فوکال (نوع غربی)	بزرگسالان دهه ۵ یا ۶: کودکان زیر ۱۰ سال مذکر بیش از مؤنث درد، انسداد یا پارگی روده ازدیاد شیوع سلیاک یا بیماری‌های کمبود ایمنی دیگر	بیش از همه جا انتهای ایلیم (اینٹوسپسیون در اطفال) ژژنوم بیش از دیودنوم	معمولاً گسترده و دارای سلول‌های بزرگ (در بزرگسالان)، سلول‌های کوچک و شکاف نخورده (در اطفال) معمولاً فوکال است و یک سگمان روده را بیشتر نمی‌گیرد، ضایعات ممکنست شبه پولیپ باشد، ممکنست ضایعه‌ای شبیه سلیاک اسپورو در نزدیکی (یا دور از) تومور داشته باشد.
التهاب مزمن اولسراتیو غیرگرانولومایی	اسهال / سوء جذب درد شکم خونریزی و / یا انسداد روده‌ها در برخی مواقع بیماران ممکنست شواهد سرولوژیکی حساسیت به گلوتن را داشته باشند.	هر جای روده باریک ولی معمولاً ژژنوم	ازدیاد لنفوپلاسماسیتی، ممکنست نفوذ گسترده نوتروفیل‌ها و گاهی آبسۀ کریپت داشته باشد. اتروفی ناقص، تقریباً کامل و یا کامل ویلوس زخم‌های سطحی یا عمقی
بیماری کرون	اسهال خونی یا غیرخونی کم شدن وزن، تب، درد شکم، کم خونی	انتهای ایلیم، روده باریک، روده بزرگ، معده	ازدیاد لنفوپلاسماسیتی و تجمع‌های لنفویید در تمام لایه‌های روده، برخی درجات التهاب نوتروفیلی، زخم / فیسور خطی، گرانولوم تنها در ۵۰-۶۰٪ نمونه‌های راست روده، درگیری‌های ناحیه‌ای با نواحی سالم در بین

ادامه جدول ۲ :

عفونتها			
بیماری	خصوصیات بالینی	محل های درگیری	خصوصیات پاتولوژیک
رشد بیش از حد باکتری	اسهال و استاتوره کم یا متوسط پاسخ به آنتی بیوتیک	روده باریک	ازدیاد کم یا متوسط لنفوپلاسماسیتی در لامیناپروپریا، ضخیم شدن (Blunting) نوک ویلوس (و نه اتروفی کامل)
التهاب ویروسی / باکتریایی روده	اسهال زودگذر سوءجذب ممکنست پس از آن باشد.	روده باریک	ازدیاد کم یا متوسط لنفوپلاسماسیتی در لامیناپروپریا، اتروفی کامل ویلوس (در سندروم سوءجذب پس از عفونت)
اسپوروی تروپیکال	اسهال، سوءجذب	روده باریک	شبهه سلیاک اسپورو اگرچه اتروفی کامل ویلوس نادر است: ضخامت موکوزا ممکنست کم شود.
سل	معمولاً درد و علایم انسداد اسهال کمتر اتفاق می افتد.	بیشترین جا ایلوم	ازدیاد لنفوپلاسماسیتی با گرانولوم (با یا بدون نکروز پنیری)، کشت یا رنگ آمیزی مثبت برای باسیل اسید - فاست
هیپرپلازی بافت لنفویید روده باریک	دردهای شکمی عودکننده و انسداد گاهگاهی اگر در انتهای ایلوم باشد ممکنست سبب اینٹوسپسیون (معمولاً در بچه ها) شود و یا علایم آپاندیسیت حاد را تقلید کند.	روده باریک انتهای ایلوم (به عنوان بیماری مستقل)	لنفوسیت های کوچک بدون مراکز برجسته ژرمینال در مخاط، زیرمخاط و/ یا لایه های عمیقتر تعداد طبیعی پلاسماسل ها و اتوزینوفیل ها نبود زخم مخاطی
هیپرپلازی لنفویید فولیکولار روده	بیماران ممکنست کمبود ایمنی مشترک متنوع داشته باشند. ممکنست ژناردیاز و سوءجذب داشته باشند ممکنست تصادفاً در بزرگسالان هنگام اتوپسی یا در اطفال موقع تنقیه باریم کشف شود. احتمال لنفوم زیاد است.	روده باریک روده بزرگ	هیپرپلازی نودول های لنفویید و مراکز ژرمینال، نبود یا کمبود پلاسماسل ها (اگر کمبود ایمنی مشترک متنوع داشته باشند)، اتروفی ویلوس (بیشتر در بیماران با کمبود ایمنی مشترک متنوع)

مأخذ:

Kenneth D. Fine and Marvin J. Stone: "α-Heavy Chain Disease, Mediterranean Lymphoma, and Immunoproliferative Small Intestinal Disease" Am J Gastroenterol 1999; 94: 1139-1152.