خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۸ شماره ۲ تابستان ۱۴۰۰ (۱۴۷-۱۴۲)

گزارش مورد

گزارش یک مورد لوسمی لنفوبلاستی حاد سلول T با اختلالات کروموزومی پیچیده در یک کودک مبتلا به آتاکسی تلانژکتازی

معین‌الدین صفوی[۱]، اکبر صفایی[۲]، غلامرضا فتح‌پور[۳]

چکیده

سابقه و هدف

آتاکسی تلانژکتازی، یک بیماری همراه با ناپایداری کروموزومی است که باعث استعداد ابتلا به بدخیمی می‌شود.

مورد

بیمار پسری ۷ ساله، ساکن شیراز و مورد آتاکسی تلانژکتازی بود که به دلیل تب و لنفادنوپاتی در بیمارستان بستری شد. آسپیراسیون مغز استخوان ۶۰٪ بلاست را نشان داد که ایمونوفنوتیپی مطابق با لوسمی لنفوبلاستی حاد سلول T داشت. در بررسی سیتوژنتیک مغز استخوان، اختلالات کروموزومی پیچیده به صورت 42,XY,-5, del(6)(q22), der(8)t(8;17)(q24;q12~q22),t(9;16)(q12;q24),dic(12;14)(p11;q24),+13,-14,-22 دیده شد. علی‌رغم شیمی‌درمانی، پس از دو عود لوکمی بیمار فوت کرد.

نتیجه‌گیری

لوسمی لنفوبلاستیک حاد سلول T در زمینه آتاکسی تلانژکتازی، به علت ناپایداری کروموزومی می‌تواند با اختلالات کاریوتایپی پیچیده همراه باشد که منجر به عود مکرر و پیش‌آگهی نامطلوب می‌شود.

کلمات کلیدی: **آتاکسی تلانژکتازی، ناهنجاری‌های سیتوژنتیک، لوسمی**

تاریخ دریافت: ۹۹/۱۱/۲۵
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۲/۱۱

۱- مؤلف مسئول: متخصص آسیب‌شناسی و فلوشیپ پاتولوژی مولکولی و سیتوژنتیک ـ استادیار مرکز طبی کودکان ـ دانشگاه علوم پزشکی تهران ـ تهران ـ ایران ـ کدپستی: ۱۴۱۹۷۳۳۱۵۱
۲- متخصص آسیب‌شناسی و فلوشیپ پاتولوژی مولکولی و سیتوژنتیک ـ استاد دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز ـ شیراز ـ ایران
۳- فوق تخصص خون و انکولوژی کودکان ـ مرکز تحقیقات هماتولوژی ـ دانشگاه علوم پزشکی شیراز ـ شیراز ـ ایران

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

مقدمه

لوسمی لنفوبلاستیک حاد سلول T ، ۱۰٪ تا ۲۰٪ لوسمی‌های لنفوبلاستی حاد را به خود اختصاص می‌دهد. عوامل زمینه‌ساز آن عبارتند از بیماری‌های ژنتیکی من جمله بیماری آتاکسی تلانژکتازی و عوامل محیطی مثل پرتو تابی و مواد شیمیایی. این نوع لوسمی در پسرها بیشتر روی می‌دهد. بیماران از نظر سنی نسبت به لوسمی لنفوبلاستی حاد سلول B کمی مسن‌تر هستند. بیماران لوسمی لنفوبلاستیک حاد سلول T ، معمولاً تعداد لکوسیت بالاتر و درگیری مدیاستن دارند. همه این خصوصیات با خطر بالای بالینی همراه هستند(۱).

آتاکسی تلانژکتازی، یک بیماری همراه با ناپایداری کروموزومی و یک اختلال نورودژنراتیو اتوزومی مغلوب با شیوع یک مورد در ۴۰۰۰۰ تا یک مورد در ۱۰۰۰۰۰ است. این اختلال ارثی با تلانژکتازی چشمی پوستی پاتوگنومونیک، آتاکسی مخچه‌ای پیشرونده، عفونت عود کننده دستگاه تنفسی، نقص ایمنی، استعداد ابتلا به بدخیمی و آسیب‌پذیری در برابر اشعه‌های یونیزان همراه است(۲). ارزیابی‌های پاراکلینیکی مانند سطح آلفا فتوپروتئین، شناسایی ژن جهش یافته *ATM* و مطالعه ناپایداری کروموزومی ممکن است در تشخیص به موقع نقش داشته باشد.

جهش دو آللی در ژن جهش یافته *ATM*، که یک پروتئین کیناز سرین/ترئونین را کد می‌کند، منجر به عوارض آتاکسی تلانژکتازی می‌شود. این ژن در ترمیم شکستگی دو رشته DNA و کنترل چرخه سلولی نقش دارد. اختلال عملکرد این ژن منجر به بی ثباتی ژنوم می‌شود که به صورت اختلالات نورودژنراتیو، حساسیت به رادیاسیون و استعداد ابتلا به بدخیمی تظاهر پیدا می‌کند(۳). تظاهرات مختلف آتاکسی تلانژکتازی ممکن است منجر به تشخیص نادرست شود، بنابراین آشنایی با این اختلال نادر از اهمیت زیادی برخوردار است(۲).

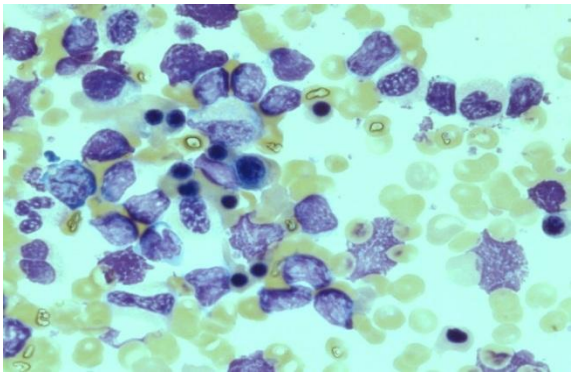
در این گزارش، تظاهرات بالینی، یافته‌های هماتولوژیک و سایتوژنتیک، درمان تجربی و میزان بقای یک بیمار لوسمی حاد لنفوبلاستیک سلول T در زمینه آتاکسی تلانژکتازی ارائه شده است.

گزارش مورد

یک پسر ۷ ساله اهل و ساکن شیراز به دلیل تب، لنفادنوپاتی گردنی و توده بیضه در بیمارستان بستری شد. سابقه پزشکی گذشته وی از زمان شیرخوارگی آتاکسی مخچه را نشان می‌داد. وی بعداً در دوران کودکی خود به تلانژکتازی پوستی‌ـــ چشمی و دوره‌های عودکننده عفونت‌های سینوسی- ریوی مبتلا شده بود. تست‌های آزمایشگاهی، میزان آلفا فتوپروتئین را ۳۷ نانوگرم در میلی‌لیتر(۶-۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) نشان داد که تاییدکننده تشخیص قبلی آتاکسی تلانژکتازی بود. یافته‌های هماتولوژی و سیتوژنتیک به صورت زیر بود:

اسمیر خون محیطی و آسپیره مغز استخوان:

در اسمیر خون محیطی این بیمار، ۵۰٪ بلاست لنفوییدی گزارش شد. بنابراین بیمار تحت آسپیراسیون مغز استخوان قرار گرفت که تعداد زیادی بلاست لنفوئیدی را نشان داد(شکل ۱).

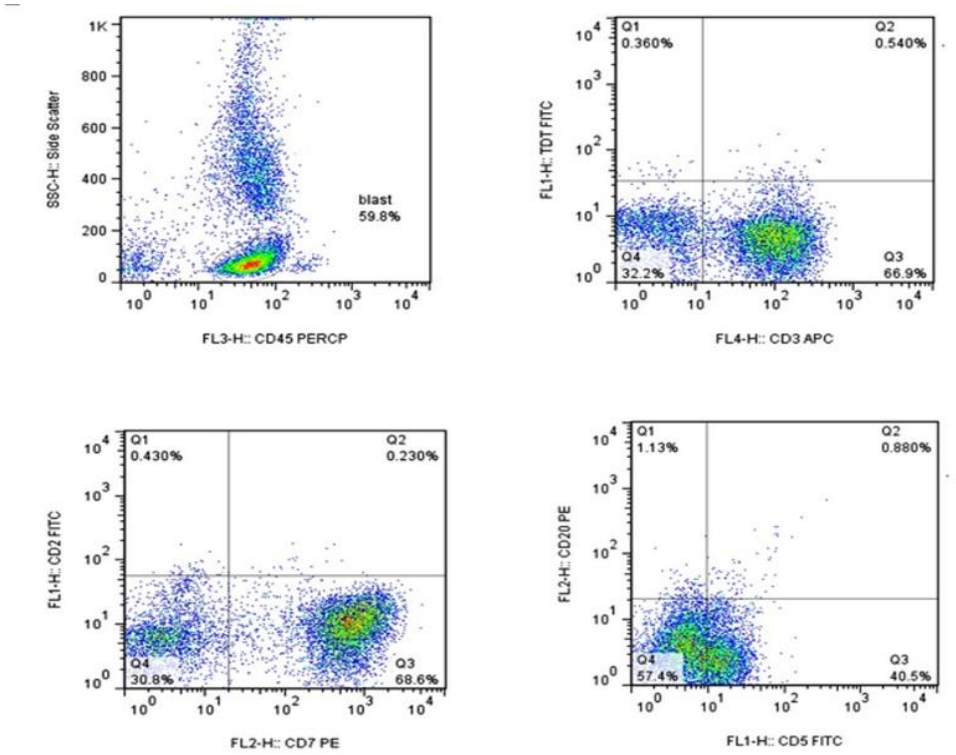


شکل ۱: بررسی میکروسکوپی آسپیره مغز استخوان. تعداد فراوان بلاست‌های لنفوبلاستیک در آسپیره مغز استخوان(رنگ‌آمیزی گیمسا با بزرگ‌نمایی ۱۰۰۰)

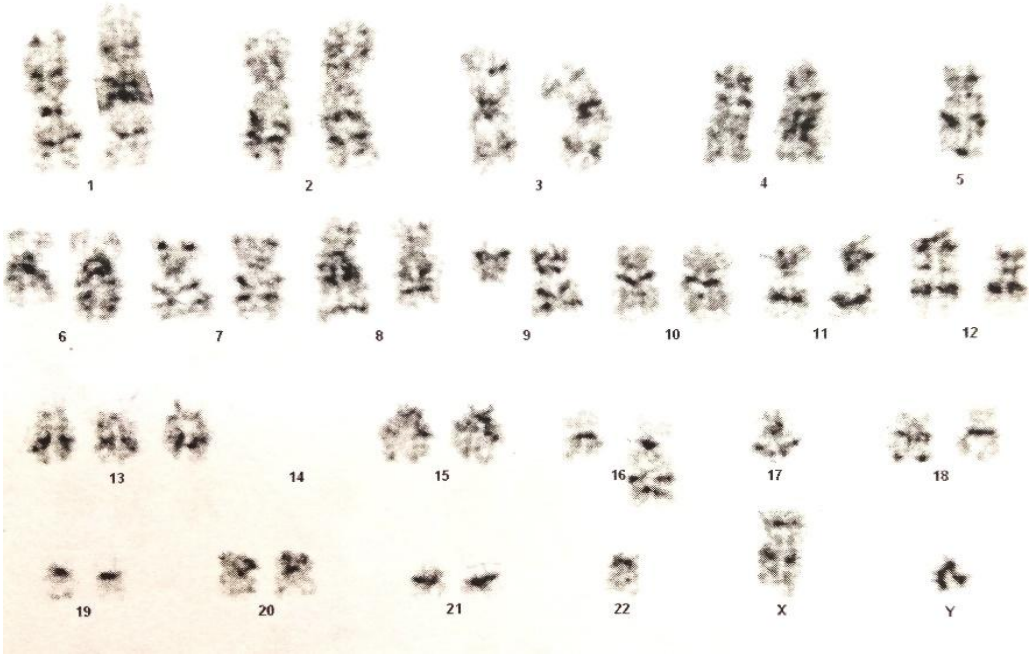
فلوسیتومتری:

فلوسیتومتری آسپیراسیون مغز استخوان با دستگاه BD FACScalibur ، تقریباً ۶۰٪ بلاست را نشان داد که برای CD45، CD5، CD3 و CD7 مثبت بودند(شکل ۲). آن‌ها برای CD19، CD10، CD20، CD4 و CD8 منفی بودند. بنابراین تشخیص لوسمی حاد لنفوبلاستیک سلول T در یک بیمار آتاکسی تلانژکتازی گذاشته شد.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]



شکل ۲: ایمیونوفنوتیپ آسپیره مغز استخوان. فلوسیتومتری سلول‌های مغز استخوان نشان داد که بلاست‌ها برای CD3، CD5، CD7 مثبت هستند.



شکل ۳: بررسی سیتوژنتیک آسپیره مغز استخوان. اختلالات کروموزومی پیچیده به صورت 42,XY,-5,del(6)(q22),der(8)t(8;17)(q24;q12~q22),t(9;16)(q12;q24),dic(12;14)(p11;q24),+13,-14,-22 دیده شد.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

سیتوژنتیک:

کشت هم‌زمان شده مغز استخوان پس از هاروست و رنگ‌آمیزی به روش گیمسا تریپسین به وسیله نرم‌افزار Cytovision تجزیه و تحلیل شد که اختلالات سیتوژنتیکی پیچیده‌ای را به صورت:

42, XY, -5, del (6) (q22), der (8)t(8;17) (q24;q12~q22), t(9;16)(q12;q24),dic(12;14)(p11;q24),+13,-14,-22

نشان داد (شکل ۳).

ابتدا بیمار با دستورالعمل لوسمی لنفوبلاستی حاد سلول T (LANZKOWZSKY) ویرایش پنجم سال ۲۰۱۶ با ۳۰٪ کاهش دوز داروها و بدون پرتو تابی به مدت سه سال تحت درمان قرار گرفت. پس از آن لوسمی لنفوبلاستی حاد سلول T دوباره عود کرد ولی به دلیل این که دهنده مناسب نداشت، با دستورالعمل لوسمی میلوییدی حاد با ۳۰٪ کاهش دوز تحت درمان قرار گرفت. پس از پایان درمان، لوسمی لنفوبلاستی حاد سلول T مجدد عود کرد که نهایتاً روی درمان مترونومیک قرار گرفت اما به دلیل عدم پاسخ به شیمی درمانی و عفونت متأسفانه بیمار فوت شد.

بحث

بیمار پسر ۷ ساله، مورد شناخته شده آتاکسی تلانژکتازی بود که در زمینه این بیماری ژنتیکی به لوسمی لنفوبلاستی حاد سلول T مبتلا بود. بررسی سیتوژنتیک مغز استخوان، اختلالات کروموزومی پیچیده من جمله t(8;17), del(6), t(9;16), dic(12;14) و هیپودیپلوییدی را نشان داد. علی‌رغم شیمی درمانی بدون پرتو درمانی، لوسمی بیمار دو مرتبه عود کرد و نهایتاً بیمار فوت کرد.

تقریباً یک سوم از بیماران آتاکسی تلانژکتازی به سرطان مبتلا می‌شوند(۴). لنفوم سلول B شایع‌ترین نوع بدخیمی است. افزایش خطر ابتلا به سرطان خون حاد لنفوبلاستیک سلول T در آتاکسی تلانژکتازی به دلیل از دست رفتن هتروژنی ژن *ATM* توصیف شده است. پنج موتاسیون ژن *ATM* شامل p.D1853N, p.S707P, p.F858L, p.P1054R, p.L1472W, p.Y1475C در لوسمی لنفوبلاستی حاد سلول T مشاهده شده‌اند و با تعداد بالاتر گلبول‌های سفید خون و میزان عود بالاتر همراه بوده‌اند(۷، ۶). بدخیمی‌های غیر لنفاوی نیز به ویژه در بیماران آتاکسی تلانژکتازی بعد از نوجوانی دیده می‌شود که ممکن است از رحم، تخمدان، معده، کبد و غده پاروتید منشا بگیرند(۹، ۸).

لوسمی لنفوبلاستی حاد در آتاکسی تلانژکتازی معمولاً با ویژگی‌های پیش‌آگهی ضعیف مانند شروع بیماری در سنین بالاتر، جنس مذکر، تعداد بالای گلبول‌های سفید خون و توده مدیاستن همراه است(۸).

پرتو درمانی با دوز معمولی در بیماران آتاکسی تلانژکتازی منع کاربرد دارد. بنابراین تشخیص نادرست آتاکسی تلانژکتازی به عنوان یکی از دلایل اصلی ابتلا به بدخیمی‌های لنفاوی/لوسمی ممکن است به دلیل استفاده نادرست از پرتودرمانی و داروهای رادیومیمتیک، منجر به عواقب فاجعه بار شود(۱۰، ۹، ۲).

به دلیل این آتاکسی تلانژکتازی که جزو اختلالات ناپایداری کروموزومی است، در صورتی که بیمار در زمینه آن مبتلا به بدخیمی شود، خصوصاً در موارد مواجهه با اشعه، احتمال اختلالات سیتوژنتیکی پیچیده بالا می‌رود. در یکی از معدود مطالعاتی که روی اختلالات سیتوژنتیک در لوسمی لنفوبلاستی حاد سلول T ناشی از آتاکسی تلانژکتازی به وسیله تیلور و همکارانش انجام شده است، تنها اطلاعات سیتوژنتیک سه مورد در آن مقاله آورده شده است. هر سه مورد مانند بیمار ما هیپودیپلوییید بوده و اختلالات پیچیده کروموزومی را نشان دادند که علاوه بر بازآرایی کروموزوم ۱۴ ، یک مورد t(9;16) مشاهده شد. بنابراین هیپودیپلوییدی و t(9;16) می‌تواند در لوسمی لنفوبلاستی حاد سلول T ناشی از آتاکسی تلانژکتازی، علاوه بر بازآرایی کزوموزوم ۱۴ مشاهده شود. متأسفانه اطلاعاتی در مورد میزان بقای این سه مورد ذکر نشده است(۷). اما اطلاعات بیمار حاضر نشان داد این یافته‌های سیتوژنتیکی علی‌رغم شیمی‌درمانی‌های متفاوت با عود مکرر و پیش‌آگهی نامطلوب همراه است و درمان مناسب‌تر در این بیمار، پیوند سلول‌های هماتوپوئتیک بود که متأسفانه دهنده مناسبی برای وی وجود نداشت.

یکی از ترانسلوکاسیون‌های بیمار ما یعنی t(8;17) ، تنها یک بار در یک لوسمی پرولنفوسیتی در یک فرد بزرگسال با سیر مهاجم گزارش شده است و ذکر شده که این ترانسلوکاسیون ممکن است باعث فیوژن ژن‌های BCL3/

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

MYC شود(۱۱).

نتیجه‌گیری

آتاکسی تلانژکتازی می‌تواند باعث ابتلا به سرطان‌هایی مثل لوسمی لنفوبلاستیک حاد سلول T شود. آگاهی در مورد این اختلال ژنتیکی به عنوان یک علت زمینه‌ای احتمالی برای لوسمی لنفوبلاستیک حاد سلول T مهم است، زیرا رادیوتراپی و عوامل شیمی درمانی رادیومیمتیک در این بیماران به علت ناپایداری کروموزمی، منع مصرف دارند و ممکن است منجر به عواقب نامطلوب و جبران ناپذیری شود. ناپایداری کروموزومی که از خصوصیات این بیماری است می‌تواند باعث اختلالات کروموزومی پیچیده در لوکمی‌های ناشی ازاین بیماری شود و با عود مکرر و پیش‌آگهی نامطلوب مرتبط باشد.

References:

1- Karrman K, Johansson B. Pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. Genes, Chromosomes and Cancer. 2017; 56(2): 89-116.
2- Sharma A, Buxi G, Yadav R, Kohli A. Ataxia telangiectasia: A report of two cousins and review of literature. Indian J Med Paediatr Oncol 2011; 32(4): 217-22.
3- Keklik M, Koker MY, Sivgin S, Camlica D, Pala C, Cetin M, *et al*. Detection of Acute Lymphoblastic Leukemia Involvement in Pleural Fluid in an Adult Patient with Ataxia Telangiectasia by Flow Cytometry Method. Indian J Hematol Blood Transfus 2014; 30(1): 73-6.
4- Huang KY, Shyur SD, Wang CY, Shen EY, Liang DC. Ataxia telangiectasia: report of two cases. J Microbiol Immunol Infect 2001; 34(1): 71-5.
5- Alyasin S, Esmaeilzadeh H, Ebrahimi N, Nabavizadeh SH, Nemati H. Clinical presentation of ataxia-telangiectasia. Arch Iran Med 2019; 22(12): 682-6.
6- Viniou N, Terpos E, Rombos J, Vaiopoulos G, Nodaros K, Stamatopoulos K, *et al*. Acute myeloid leukemia in a patient with ataxia-telangiectasia: a case report and review of the literature. Leukemia 2001; 15(10): 1668-70.
7- Meier M, Den Boer ML, Hall AG, Irving JA, Passier M, Minto L, *et al*. Relation between genetic variants of the ataxia telangiectasia-mutated (ATM) gene, drug resistance, clinical outcome and predisposition to childhood T-lineage acute lymphoblastic leukaemia. Leukemia. 2005; 19(11): 1887-95.
8- Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. Blood. 1996; 87(2): 423-38.
9- Cao J, Tan RY, Li ST, Courtney E, Goh RC, Fan BE, *et al*. Identifying ataxia-telangiectasia in cancer patients: Novel insights from an interesting case and review of literature. Clin Case Rep 2021; 9(2): 995-1009.
10- Janic D, Dokmanovic L, Jovanovic N, Lazic J. T-cell acute lymphoblastic leukemia in a child with ataxia-telangiectasia: case report. J Pediatr Hematol Oncol 2007; 29(10): 713-5.
11- Huret JL. t(8;17)(q24;q22) ???BCL3/MYC. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol 2012; 16(3): 236-7.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2021; 18 (2): 142-147

Case report

A Case Report of Acute T Cell Lymphoblastic Leukemia with Complex Chromosomal Abnormalities in a Child with Ataxia Telangiectasia

Safavi M.[1], Safaei A.[2], Fathpour Gh.R.[3]

[1]Pathology Department, Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Pathology Department, Medical Faculty, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
[3]Hematology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Abstract

Background and Objectives

Ataxia telangiectasia is a disease with chromosomal instability that causes susceptibility to malignancy.

Case

The patient was a 7-year-old boy living in Shiraz who had ataxia telangiectasia and was hospitalized due to fever and lymphadenopathy. Bone marrow aspiration showed a 60% blast population that was consistent with acute T cell lymphoblastic leukemia, immunophenotypically. In cytogenetic examination of bone marrow aspiration, complex chromosomal abnormalities as 42,XY,-5,del(6)(q22),der(8)t(8;17)(q24;q12~q22),t(9;16)(q12;q24),dic(12;14)(p11;q24),+13,-14,-22 were observed. Despite chemotherapy, the patient expired after two relapses of leukemia.

Conclusions

T cell acute lymphoblastic leukemia due to ataxia telangiectasia can be associated with complex karyotype abnormalities leading to leukemia relapse and adverse prognosis.

Key words: Ataxia Telangiectasia, Cytogenetic Aberrations, Leukemia

Received: 13 Feb 2021
Accepted: 1 May 2021

Correspondence: Safavi M., MD, Pathlogist and Fellow of Molecular Pathology and Cytogenetics. Assistant Professor of Pathology Department, Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences.
Postal code: 1419733151, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 61472404; Fax: (+9821) 66948780
E-mail: *moein.safavi@gmail.com*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]