

## بروز لنفومای ویروسی تیموس همراه با درگیری گره‌های لنفاوی و طحال در گوساله‌ی ماده‌ی ۳/۵ ماهه از نژاد هلشتاین

تقی تقی‌پوربازرگانی<sup>۱</sup>، محمدجواد قراگزلو<sup>۲\*</sup>، فرهاد موسی‌خانی<sup>۳</sup> و سعید مهدی‌زاده<sup>۴</sup>

تاریخ دریافت: ۹۲/۴/۲۵

تاریخ پذیرش: ۹۲/۹/۲۰

### چکیده

در یک گاوداری با ۱۶۰۰ گاو دوشا، گوساله‌ای ۳/۵ ماهه دچار لنفومای تیموسی با علائم ورم سفت و برجسته بخش پایینی گردن و عوارض آن (نفخ شکمبه و سختی در نفس کشیدن) مورد توجه قرار گرفت. در کالبدگشایی این گوساله منهای بزرگ شدگی تعجب برانگیز تیموس خارج سینه‌ای و تا حدی داخل سینه، بزرگ شدگی حیرت‌آور تعداد زیادی از گره‌های لنفاوی و بزرگ شدن طحال نیز خودنمایی می‌کرد.

در مطالعه‌ی هیستوپاتولوژی جایگزین شدن پارانشیم تیموس، گره‌های لنفاوی و طحال به وسیله‌ی سلول‌های لنفوئیدی بدخیم جلب نظر نمود. به علاوه، بافت‌های عضلانی اسکلتی و بافت‌های چربی مجاور تیموس مبتلا، مورد تهاجم سلول‌ها توموری قرار گرفته بودند. در C.B.C این دام لوکوسیتوز (بالای ۴۵۰۰۰) و لنفوسیتوز (بالای ۹۳ درصد با ۲ درصد لنفوسیت آتیپیک) کاملاً برجسته بود. تست PCR نمونه‌ی خون این بیمار مثبت و در آزمایش به روش ELISA میزان آنتی‌بادی سرم آن ۲۸ PP (منفی) بود. آزمایش‌های الیزا (ELISA) و واکنش زنجیره‌ی پلی‌مرز (PCR) برای مادر این گوساله منفی در حالی که نمونه‌ی تانک شیر این گاوداری شدیداً برای PCR مثبت بود. با توجه به آخرین اطلاعات این اولین گزارش از این نوع لنفوسارکومای گوساله در جهان است.

کلمات کلیدی: گوساله، لنفومای تیموس، لنفادنوپاتی فراگیر، لنفوسیتوز

### مقدمه

لوکوزیس گوساله‌ها و دام‌های جوان، شکل تیموسی یا بالغین (جوانی) و لنفوما لوکمیای پوستی. در این مقاله بروز لنفومای ویروسی تیموس همراه با لنفادنوپاتی فراگیر و درگیری طحال گزارش می‌شود.

بروز لنفومای تیموسی، بسیار نادر است و معمولاً در سنین ۶ تا ۲۴ ماهه دیده می‌شود ولی ممکن است در گوساله‌های تازه تولد تا گاوهای ۴ ساله نیز رخ دهد (Angelos and Thurmond 2009, Divers and Peek 2007, Radostis et al. 2008). در این حالت ممکن است تیموس خارج سینه‌ای به تنهایی یا تیموس خارج و داخل سینه‌ای درگیر باشند، یا تیموس و گره‌های لنفاوی

زیاد شدن گویچه‌های سفید نئوپلاستیک که منجر به شکل‌گیری سرطان لنفوئیدی می‌شود به دو دسته لنفوئید و میلوئید تقسیم شده است (Angelos and Thurmond 2009).

سرطان لنفوئیدی در گاو، لنفوما، لنفوسارکوما، لوکمیای و لوکوز نامیده می‌شود. لنفومای گاو به شکل انفرادی و آنژئوتیک بروز می‌کند (Divers and Peek 2008).

تاکنون تلاش شده است که لوکمیای تک گیر گاوها به سه دسته زیر از یکدیگر تفکیک گردد (Angelos and Thurmond 2009, Divers and Peek 2008, Hendrick 2002, Radostits et al. 2007, Sparling 2000).

<sup>۱</sup> استاد بازنشسته گروه علوم درمانگاهی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه تهران

<sup>۲\*</sup> استاد گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه تهران

<sup>۳</sup> مسئول آزمایشگاه دامپزشکی بخش خصوصی، کرج، استان البرز

<sup>۴</sup> کاردان دامپزشکی، بخش خصوصی

(نویسنده‌ی مسئول)

E-mail: mjavad@ut.ac.ir

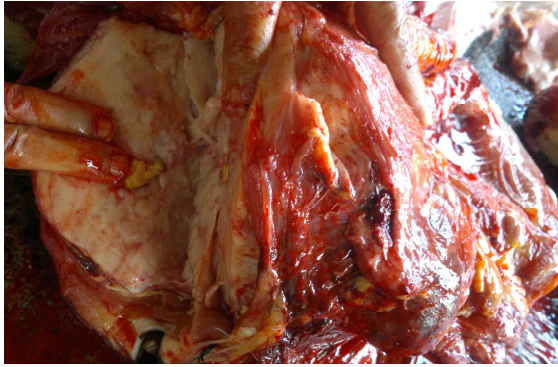
می‌توان به آزاد شدن فاکتورهای تبرزای داخلی از جمله نومور نکروزیس فاکتور آلفا یا عفونت ثانویه ریه توجه نمود.

قابل ذکر آن که در پنج ناحیه از فرانسه در خلال ۵ ماه از ۱۹۸۷ و ۱۹۸۸ در گله‌های پاک از BLV تعداد ۷۳ رأس گوساله مبتلا به شکل تیموسی لنفوما شناسایی شدند و مادران ۶۷ رأس از آنها (نزدیک به ۹۲٪) تنها با اسپرم یک رأس گاو نر آبتن شده بودند و به همین جهت جنبه‌ی ارثی بودن شکل تیموسی لوکوز نیز ممکن است برای خود جایگاهی داشته باشد (Radostits et al. 2007).  
به هر حال نقش BLV در تعدادی از موارد لنفومای انفرادی گاو نیازمند آزمایش مجدد است، به دلیل آن که در مواردی این بیماران به صورت پایدار سرم منفی و PCR مثبت یا سرم مثبت و PCR منفی بوده که مؤید آن است که BLV را به عنوان سبب لوکوز انفرادی گاو نمی‌توان نادیده گرفت. پر واضح است که بر اساس یافته‌های هیستوپاتولوژیک نمی‌توان لوکوز آنزوتوتیک را از لوکوز اسپورادیک متمایز ساخت. توصیه شده است که ELISA به عنوان یک متد انتخابی در تفریق شکل آنزوتوتیک از شکل انفرادی، در نظر گرفته شود. PCR مفیدترین متد برای تشخیص BLV است (Radostits et al. 2007).

#### تاریخچه

در یک گاوداری با ۱۶۰۰ گاو دوشا در تاریخ ۹۱/۱/۱۸ در معاینه‌ی بالینی گوساله‌ای ۳/۵ ماهه که دارای ورمی سفت و برجسته در بخش پایینی گردن (تصویر ۱) و عوارض آن (نفخ گازی شکمبه و سختی در نفس کشیدن) بود، لنفومای تیموس تشخیص داده شد. این بیمار سومین گوساله‌ی مادری بود که برای اولین بار با اسپرم وارداتی ۱۳۸۵۵۰۳۹۴ آبتن شده بود. در سال ۱۳۹۰، از این اسپرم در آبتن کردن ۱۶۹ رأس گاو از این گله استفاده شده بود. گوساله‌ی بیمار در ۹۱/۱/۲۱ به علت تنگی نفس بسیار شدید کشتار شد.

به طور عام مبتلا باشند (متداول نیست) و بالاخره تیموس و گره‌های لنفاوی و دیگر اندام‌ها مثلاً پستان مبتلا شوند و به همین دلیل شکل تیموسی لنفوما ممکن است آتیپیک یا متاستاتیک باشد (Angelos and Thurmond 2009).  
در همین رابطه یادآوری می‌شود با وجود آن که لنفوسارکومای تیموسی با عفونت BLV همراه نیست ولی در تلیسه‌ای ۱۸ ماهه تست PCR تیموس، کبد، بافت کلیه مثبت و پرو ویروس BLV(DNA) در آنها حضور داشت (Angelos and Thurmond 2009). در لوکمیای تیموسی بزرگ شدگی این اندام به شکل ورم سفت پیش سینه خودنمایی می‌کند که ممکن است با عارضه ادم سینه همراه باشد (Angelos and Thurmond 2009, Hendrick 2002). در این شکل از لنفومای تیموسی اشکال در خوردن غذا، نفخ گازی شکمبه و کاهش وزن بدن جزئی از تاریخچه‌ی دام بیمار است و تردید نیست که اختلال در عمل آروغ زدن موجب نفخ گازی شکمبه می‌شود (Angelos and Thurmond 2009, Divers and Peek 2008). در این شکل هر چند که بزرگ شدگی فراگیر گره‌های لنفاوی رایج نیست ولی بزرگی گره‌های لنفاوی سطحی گردن و پیش کتفی معمول بوده و در همین ارتباط گشاد شدگی ورید و داج بدون نبض، تاکی کاردی تا شنیده نشدن صدای قلب، اشکال تنفسی و بروز سرفه خودنمایی می‌کند (Angelos and Thurmond 2009, Divers and Peek 2008). در CBC، لنفوسیتوز به صورت نادر دیده می‌شود و به همین جهت کم خونی مخاطات چشم، بینی و دهان با اهمیت نیست (Angelos and Thurmond 2009). دوره‌ی این بیماری ۹-۲ هفته برآورد شده و علت مرگ نارسایی قلبی، تنفسی (نه تنها به علت تنگی مجاری هوایی بلکه ادم ریه و حتی پرده جنب) و نفخ گازی است (Hendrick 2002). اگر زمانی پیامدهای فوق‌الذکر در قلب و تنفس در نوع گاو، جلب نظر کرد، می‌توان به درگیری تیموس داخل سینه‌ای فکر نمود (Angelos and Thurmond 2009). قابل ذکر آن که، اگر در این حالت تب نیز بروز کند در توجیه آن



تصویر ۳: برش‌های متعدد از توده‌ی توموری تیموس بعد از برداشت پوست و عضلات گردن. رنگ سفید متمایل به کرم تومور و لوبوله بودن آن توجه را به خود جلب می‌کند.



تصویر ۱: منظره‌ی بالینی نیوپلاسم تیموس در گوساله‌ی ۳/۵ ماهه نژاد هلشتاین. توده‌ی توموری در بخش تحتانی گردن چسبیده به مدخل سینه مشهود است.



تصویر ۴: منظره‌ی ماکروسکوپیک تومور تیموس در قفسه‌ی صدری و در مقابل بخش قدامی قاعده قلب.

در کالبدگشایی این گوساله منهای بزرگ شدگی تعجب برانگیز تیموس بخش خلفی پایین گردن در جلوی سینه (تصاویر ۲ و ۳) و بخش قفسه‌ی صدری آن، بزرگ شدگی همه گره‌های لنفاوی بدن بیمار (تصویر ۵) و بزرگ شدگی طحال (تصویر ۶) خودنمایی می‌کرد. به منظور انجام آزمایش‌های آسیب‌شناسی از بافت‌های گرفتار نمونه‌هایی دریافت و پس از پایدار کردن آن‌ها در فرمالین ۱۰ درصد و متعاقباً پاساژ بافتی و تهیه‌ی بلوک‌های پاران، مقاطعی به ضخامت ۴-۵ میکرون تهیه و با روش هماتوکسیلین و ایوزین هاریس رنگ‌آمیزی شدند (Luna 1960).



تصویر ۵: لنفادنوپاتی گسترده‌ی ناشی از لنفوما در محوطه‌ی بطنی گوساله.



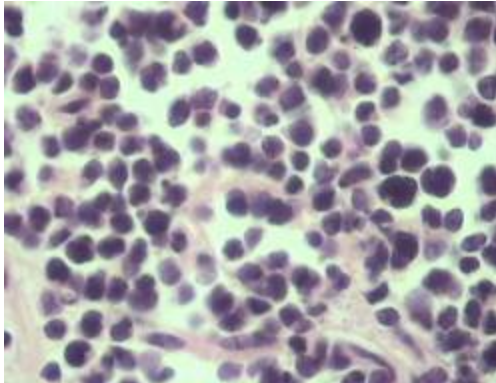
تصویر ۲: تیموس مبتلا به لنفوما.

را از خود نشان می‌دادند (تصویر ۱۰). میانگین تقریبی تقسیمات سلولی پس از مطالعه اتفاقی ده میدان میکروسکوپی با بزرگنمایی  $\times 400$ ، برابر با ۷ عدد بود. به علاوه، مقادیر قابل توجهی از اجرام اپوپتوتیک در بین سلول‌های لنفوئیدی بدخیم مشاهده گردید. پارانشیم عقده‌های لنفوی مبتلاء به وسیله‌ی سلول‌های نئوپلاستیک جایگزین شده و ساختمان طبیعی آن متشکل از بخش‌های کورتکس، پاراکورتکس، مدولا، سینوس‌های زیرکپسولی، بینابینی و مرکزی و شماری از ترابکول‌های موجود در پارانشیم آن‌ها ناپدید شده بود. در یکی از عقده‌های لنفوی مورد آزمایش به استثنای ناحیه‌ی کوچکی از کپسول که مورد تهاجم سلول‌های نئوپلاستیک قرار گرفته بود، بخش‌های دیگر آن دست نخورده و طبیعی به نظر می‌رسید. از یافته‌های دیگر می‌توان به انباشته بودن رگ‌های لنفوی آوران از سلول‌های لنفوئیدی نئوپلاستیک اشاره نمود. به علت گسترش و استقرار سلول‌های بدخیم در طحال، طرح و الگوی بافت‌شناسی این عضو آن چنان تغییر کرده بود که بخش‌های پولپ سفید و سرخ طحال غیرقابل تشخیص و آثاری از فولیکول‌های لنفوئیدی مشاهده نگردید. ویژگی‌های مورفولوژیک سلول‌های لنفوئیدی نئوپلاستیک همانند ویژگی‌هایی بود که برای تیموس مبتلاء شرح داده شد، مضافاً این که در طحال و عقده‌های لنفوئیدی مبتلاء لکوسیت‌هایی با گرانول‌های ائوزینوفیلیک درون سیتوپلاسمی مشاهده گردید لکن این سلول‌ها در تومور تیموس یافت نشد. یافته‌های آسیب‌شناسی مؤید لنفومای مولتی سانتربیک است که در آن عقده‌های لنفوئیدی و طحال نیز گرفتار شده‌اند (Jacobs et al. 2002, Moulton 1987).

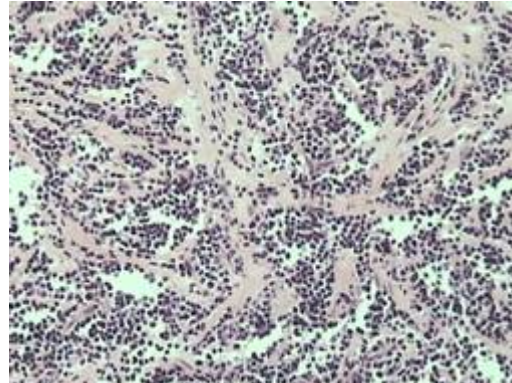


تصویر ۶: بزرگ شدگی طحال ناشی از اشغال پارانشیم به وسیله‌ی سلول‌های لنفوئیدی بدخیم.

در مقاطع تهیه شده از تیموس مبتلاء نشان داده شد که بافت مذکور نه تنها به لنفوما دچار شده است، بلکه بافت‌های مجاور آن هم چون عضلات مخطط ناحیه‌ی تحتانی گردن به ویژه در نزدیکی مدخل سینه و بافت‌های چربی این ناحیه، نیز مورد تهاجم سلول‌های نئوپلاستیک واقع شده‌اند. بخش‌های کورتکس، محل اتصال کورتکس به مدولا و مدولای تیموس به دلیل جایگزین شدن با سلول‌های نئوپلاستیک محو شده، شبکه بافت رتیکولر هیپرپلاستیک (تصویر ۷) و تیغه‌های بافت همبند بین لوبولی ضخامت غیرطبیعی داشتند. کپسول بافت همبند پیرامون تیموس مبتلاء به علت تهاجم سلول‌های لنفوئیدی توموری و یکی شدن آن با بافت‌های عضلانی و چربی غیرقابل تشخیص بود. بخش‌های وسیعی از بافت‌های عضلانی (تصویر ۸) و بافت‌های چربی (تصویر ۹) مجاور تیموس توموری به وسیله‌ی سلول‌های لنفوئیدی نئوپلاستیک اشغال شده بودند. سلول‌های عضلانی باقیمانده در بافت توموری تغییرات آتروفیک، دژنراتیو یا نکروتیک را نشان می‌دادند (تصویر ۸). سلول‌های لنفوئیدی نئوپلاستیک پلی‌مورفیک، هسته‌ها با اشکال و اندازه‌های مختلف، هستک‌ها درشت و در شماری از آن‌ها متعدد و برخی از آن‌ها اشکال سلولی عجیب و غیرعادی



تصویر ۱۰: بزرگنمایی بالاتر از سلول‌های لنفوئیدی نیوپلاستیک. اشکال پلی‌مورفیک سلولی، هسته‌های با اشکال و اندازه‌های مختلف با هستک یا هستک‌های متعدد، اشکال عجیب و غیرطبیعی سلولی و تقسیمات سلولی قابل رویت است. رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ایوزین  $\times 400$



تصویر ۷: منظره‌ی ریزبینی لنفومای تیموس در گوساله‌ی ۳/۵ ماهه نژاد هلشتاین. سلول‌های لنفوئیدی نیوپلاستیک و ماتریکس تومور که از بافت رتیکولر هایپرپلاستیک تشکیل شده است قابل رویت می‌باشد. رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ایوزین  $\times 100$

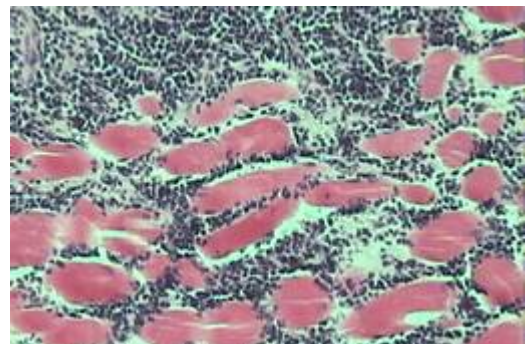
در C.B.C این دام لوکوسیتوز (بالای ۴۵۰۰۰) و لنفوسیتوز (بالای ۹۳ درصد با ۲ درصد لنفوسیت آتیپیک) کاملاً برجسته بود. تست PCR نمونه‌ی خون این بیمار مثبت و تست سرمی به روش الیزا میزان آنتی‌بادی سرم ۲۸ PP (منفی) بود. آزمایش‌های ELISA تست PCR برای مادر این گوساله منفی در حالی که نمونه‌ی تانک شیر این گاوداری شدیداً در تست PCR مثبت بود (جدول ۱).

جدول ۱: وضعیت مادر، گوساله و نمونه‌ی شیر تانک از نظر درگیری با ویروس لوکوز

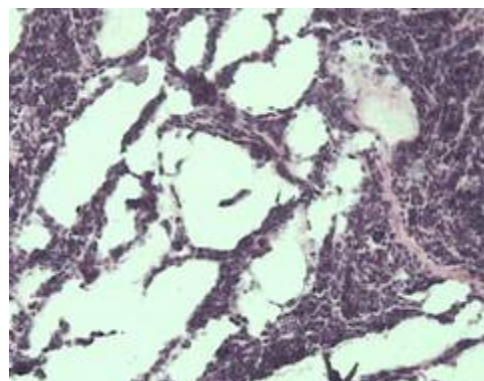
BLV ELISA	BLV PCR	موارد آزمایش شده
20PP(-)	منفی	گاو مادر (شماره ۲۱۰۰)
28PP(-)	مثبت	گوساله (شماره ۸۹۱۸)
انجام نشد	شدیداً مثبت	نمونه‌ی تانک شیر

### بحث و نتیجه‌گیری

نکات منحصر به فردی که در این مقاله توجه را به خود جلب می‌کند سن ابتلا به این نوع لنفوم ویروسی تیموس، حجم زیاد تومور در بخش خارج سینه‌ای، تهاجم به کپسول تیموس و بافت‌های پیرامون آن از جمله بافت



تصویر ۸: تهاجم بافت عضلانی اسکلتی مجاور تومور به وسیله‌ی سلول‌های لنفوئیدی نیوپلاستیک. بخش عمده‌ای از بافت عضلانی به وسیله‌ی سلول‌های توموری جایگزین شده است. رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ایوزین  $\times 100$



تصویر ۹: تهاجم به بافت چربی مجاور نیوپلاسم تیموس به وسیله‌ی سلول‌های لنفوئیدی بدخیم. رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ایوزین  $\times 100$

یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی، گوساله‌ی مورد این گزارش و مادر این گوساله و نیز نتیجه PCR نمونه‌ی تانک شیر (جدول ۱)، پر واضح است که این دام مستعد ابتلاء به شکل لنفومای تیموسی، به ویروس عامل لوکوزیس آنژئوتیک آلوده بوده است و می‌توان این گونه استنتاج نمود که به علت عدم دریافت ایمنی هومورال مادری (جدول ۱) و بی‌کفایتی سیستم ایمنی حیوان (پستانداران به شرط آن که دچار فقر ایمنی مادرزادی نباشند می‌توانند در ۴ ماهگی سیستم ایمنی بالغ داشته باشند (Hendrick 2002)، گوساله‌ی مذکور پس از خوردن شیر آلوده به عامل لکوز به لنفومای از نوع آتپیک و متاستاتیک مبتلا شده است. اطلاعات موجود حاکی از این است که این شکل از لنفومای ویروسی در گوساله تاکنون در سطح بین‌المللی مشاهده نشده بنابراین برای اولین بار گزارش می‌شود.

چربی و عضلات مجاور آن، لنفادنوپاتی و اسپلنومگالی ناشی از گسترش و رشد سلول‌های لنفوئیدی بدخیم است که در یک فاصله‌ی زمانی نسبتاً کوتاه، اتفاق افتاده است. احتمالاً شاید بتوان این گونه تصور نمود که حیوان مذکور علاوه بر داشتن استعداد ارثی (Radostits et al. 2007) و نداشتن ایمنی پاسیو مادری از نظر ایمنی ذاتی و اختصاصی نیز ممکن است به نقص دچار بوده است (Hendrick 2002) که انعکاس آن ابتلا و رشد سریع تومور می‌باشد. از سوی دیگر وجود مشترک مابین ویژگی‌های بالینی این نوع تومور با تومور غیر ویروسی تیموس می‌باشد که در هر دو بروز نفخ، اختلالات قلبی-تنفسی و حضور لنفادنوپاتی پدیدار می‌شوند، بنابراین لازم است با استفاده از روش‌های مولکولی این دو را از یکدیگر متمایز نمود (Angelos and Thurmond 2009, Divers and Peek 2008, Hendrick 2002, Rodostits et al. 2007). با توجه به مطالب بخش مقدمه و نیز برابر

## منابع

- Angelos, J.A. and Thurmond, M.C. Bovine lymphoma. In: Smith B.P. (2009). Large Animal Internal Medicine. 4 th ed. pp: 1173-6.
- Divers, T.J. and Peek, S.F. (2008). In Diseases of Dairy Cattle, 2 nd ed. pp: 530, 624-33.
- Hendrick, S.H. (2002). Atypical sporadic bovine leucosis in a beef Feedlot heifer. The Canadian Veterinary Journal, 43: 617-619.
- Jacobs, R.M.; Messick, J.B. and Valli, V.E. Tumors of the Hemolymphatic System. In: Meoton D.J. (2002). Tumors in Domestic Animals. 4 th ed. Iowa State Press. A Blackwell Publishing Company. pp: 165-166.
- Luna, L.G. (1960). Manual of histologic staining methods of Armed Forces Institute of Pathology. 3 rd ed. The Blakiston Division, Mc Graw Hill Book Company, New York. pp: 38-39.
- Moulton, J.E. (1978). Tumors in Domestic Animals. 2nd ed. University of California Press, Berkly. pp: 177-178.
- Radostits, O.M.; Gay, C.C.; Hinchcliff, K.W. and Constable, P.D. (2007). Bovine Leukemia. In: Veterinary Medicine. 10 th ed. pp: 1210-1221.
- Sparling, A.M. (2000). An unusual presentation of enzootic bovine leukosis. Can. Vet. J. 41: 315-6.

## Occurrence of viral thymic lymphoma associated with generalized lymphadenopathy and splenomegally in a 3.5 month old Holstein female calf

Taghipour Bazargani, T.<sup>1</sup>; Gharagozlou, M.J.<sup>2</sup>; Moosakhani, F.<sup>3</sup> and Mehdizadeh, S.<sup>4</sup>

Received: 16.07.2013

Accepted: 11.12.2013

### Abstract

In a dairy farm with 1600 milking cows, a 3.5- month old Holstein female calf showed a prominent hard subcutaneous mass at the lower part of the neck resulted in rumen bloat and dyspnea.

In postmortem examination of the calf, apart from huge mass of thymus, astonishing enlargement of innumerable lymph nodes and a large spleen were noticed as well.

In histopathologic study, replacement of the thymus, lymph nodes and spleen tissues with immature malignant lymphocytes were found. The adjacent muscles and fats of the extra-thoracic thymus lymphoma were invaded by the neoplastic lymphoid cells.

CBC of the patient showed leukocytosis (more than 45000) and lymphocytosis (higher than 93% with 2% atypical lymphocyte). PCR of blood sample of the calf was positive and in ELISA test, the serum antibody was negative (28pp).

PCR and ELISA of the mother of this calf were negative while PCR of a sample from the dairy milk tank was strongly positive.

It is suggested that due to lack of maternal passive immunity and immaturity of immune system, following ingestion of BLV- contaminated milk, the calf became infected, resulted in occurrence of atypical and widespread viral lymphoma. By the best knowledge of the authors this is the first report of this kind of calf lymphomasarcoma world-wide.

**Key words:** Calf, Thymus lymphoma, Generalized lymphadenopathy, Lymphocytosis

---

1- Professor, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Teheran, Iran

2- Professor, Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Teheran, Iran

3- Chief of private veterinary diagnostic laboratory Karaj city Alborse province

4- Private veterinary Technician

**Corresponding Author:** Gharagozlou, M.J., E-mail: mjavad@ut.ac.ir