

دکتر اردشیر قوام زاده\* - دکتر طالب آزرم\*

Small Intestinal Lymphoma and Alpha heavy chain disease

محیطی نادر است (۹۰،۸۰۵) کلینیک انگشتان دست و پا دیده می‌شود.

از نظر پاتولوژی Pathology در بیماری αHCD (α Heavy Hain Disease) معمولاً "قسمت دوم و سوم و چهارم دئودنوم را گرفتار می‌کند و قسمت ژژنوم نیز گاهی دچار می‌شود، گرفتاری ایلئوم و یا تمام روده بسیار نادر است (۲۲،۲۱). انتشار بیماری به معده و یا روده بزرگ خیلی نادر است (۲۱).

ضایعات روده معمولاً "منتشر و تمام ضخامت مخاط را می‌گیرد و بندرت ضایعات بصورت ندولهای ریز و گاهی منظر سنگفرش Cobbleston pattern دیده می‌شود (۲۲).

تغییرات میکروسکوپی سطح مخاطی روده شامل بر ترانسفورماسیون ستونهای اپی تلیال مخاط روده که بشکل مکعبی شده (21) (Loss of nuclear polarity) وجود دارد (۲۱). سلولهای مخاطی روده بطور فوکال (تکه تکه) و یا بطور منتشر دچار تخریب می‌شوند. مهاجرت لنفوسیت‌ها از ناحیه‌ای تلیال و بوجود آمدن اولسراسیون

نام دیگر این بیماری

Immunoprolifrative (IPSID) می‌باشد (۲۱ و ۱۸). این بیماری اولین بار بوسیله Seligmann در سال ۱۹۶۸ میلادی شرح داده شد (۲۴). و مشاهده شد که شایعترین نوع بیماری زنجیره سنگینی می‌باشد (۱۲ و ۱۶ و ۱۷ و ۱۸ و ۲۵) با مقایسه با انواع دیگر بیماری زنجیره سنگین این بیماری تمایل به گرفتاری افراد جوان و اطفال دارد (۱۷ و ۲۵ و ۲۶) و شایعترین سن ابتلا بین ۱۰-۳۰ سالگی می‌باشد. محل گرفتاری بیماری بستگی به محل انفیلتراسیون سلولهای تک‌فاز IGA ترشح می‌کنند و اغلب در روده باریک (۲ و ۱۷ و ۱۸ و ۲۱ و ۲۵) و بندرت دستگاه تنفس است (۳، ۴، ۲۶) علائم بیماری شامل برعلائم سندرم اختلال جذب شدید که شامل بر اسهال - دردهای شکمی - استنتی و کاهش شدید وزن می‌باشد، تب ناشایع است و ممکن است بیمار علائم انسداد روده پیدا کند، تشدید و تخفیف خودبخود علائم بیماری وجود دارد و گاهی نیز برای مدتی بیماری فروکش می‌کند. در معاینه فیزیکی ممکنست اتساع شکم و لمس توده‌های غده‌های لنفاوی در شکم داشته باشد ولی هیاتواسپانومگالی و لنفوادنوپاتی

از نظر پاتوژنز Pathogenesis:

۱- Environmental factors - این بیماری

بیشتر در طبقه محروم اجتماع دیده می‌شود و بیشتر در بین مردم خاور میانه - حوزه مدیترانه - قسمت جنوبی و مرکزی آفریقا و جنوب شرقی آسیا و همچنین جنوب و قسمت مرکزی آمریکا دیده می‌شود.

فقر اقتصادی - بهداشت نامساعد آلودگی به پارازیتها و عفونت های آنزیمتی مکرر در بچه ها از عوامل مساعد کننده ابتلا به این بیماری می‌باشد (۲۳، ۲۱، ۱۱، ۸) کم بودن نسبت ابتلا در بچه های یهودیها و جوانان و بالغین که ساکن شمال آفریقا و آسیا و قبلا " متولد اسرائیل بودند با مقایسه با یهودیهاییکه متولد در شمال افریقا و یا آسیا و مهاجرت کرده به اسرائیل اهمیت شرایط محیط در دوران شیرخوارگی را نشان می‌دهد.

تا به امروز ماده غذایی خاصی و یا عوامل پاتوژن خاص مشاهده نشده است که بتواند این بیماری را ایجاد نماید (۲۷، ۲۳، ۲۲، ۲۱).

از نظر پاتوفیزیولوژی، جغرافیایی و تاریخی این بیماری با Cholera همراه است ولی تاکنون ثابت نشده است که Vibrio cholerae عامل بیماری IPSID باشد (۲۹).

Host Factor: ابتلا به این بیماری رابطه‌ای با

HLA AW19 و B12 و A9 دارد. ترانس لوکاسیون کروموزوم ۱۴ (D<sub>14</sub>+9) از مشخصات ژنتیکی بیماری IPSID بحساب می‌آید (۳۸، ۳۳، ۲۱، ۲۷).

افراد گروه خون B احتمالاً " استعداد بیشتری به ابتلا به این بیماری در آفریقا دارند (۲۸). افزایش سطح الکالین فسفاتاز (ازوانزیم روده‌ای) در بیماران وفامیل‌های سالم بیماران وجود دارد که شاید بعنوان یک عامل ارشی مستعد کننده برای ابتلا به این بیماری باشد (۳۰).

علائم کلینیکی

Clinical Features

حداکثر گرفتاری بیماری در دهه دوم و یا سوم زندگی است، زن و مرد بطور یکسان دچار می‌شوند (۲۱، ۲۲، ۴۰). برخلاف یافته‌های وسیع و گسترده هیستوپاتولوژیکی علائم عمومی و کلینیکی تقریباً " یکسان است و عبارتند از

در مخاط منجر به مخلوط شدن واکنش التهابی با انفیلتراسیون سلولار می‌شود (۲۱، ۲۲).

تنگی کریپت های لیبرکون Lieberkuhn و اتساع وانسداد و افسامان ویلوزتیه هایک علامت ثابت و نشاندهنده شدت ضایعات و شدت انفیلتراسیون موکوزال می‌باشد (۲۱، ۲۲) انفیلتراسیون منتشر و شدید سلولهای لنفوپلاسماسیتیک در مخاط روده از علائم ثابت پاتولوژیکی این بیماری می‌باشد (۳۰، ۲۲، ۱۴، ۸، ۶).

ضایعات αHCD از نظر پاتولوژیکی به ۳ مرحله تقسیم می‌کنند (۴۰، ۲۲، ۱۲).

مرحله A انفیلتراسیون منتشر مخاط روده باریک و Lamina propria بوسیله پلازما سل ها و لنفوسیت های نرمال است. مزانتروعدد لنفاوی رتروپیریتونئال Retroperitoneal نیز گاهی انفیلتره می‌شوند.

مرحله B: پلازما سل های انفیلتره شده ممکنست در عمق زیر مخاط و در Muscularis propria باشند ولی این حالت تمام روده را نمی‌گیرد کریپت ها متسع و گشاد و نامنظم اند و ساختمان ویلوزتیه‌ها ممکنست از بین رفته باشند و تغییرات بصورت ندول بندرت اتفاق می‌افتد. پلازما سل های آنتیپیک و بعضی از آنها بزرگ همراه با سلولهای ایمنوبلاست دیده می‌شوند.

این انفیلتراسیون پلئومورفیک باعث بهم خوردن ساختمان غده لنفاوی مزانتر می‌شوند.

مرحله C: این مرحله بنام مرحله ایمنوبلاستیک سارکوما بوده که روده باریک، مزانتر و غده لنفاوی گرفتار می‌سازد، گرفتاری غده لنفاوی محیطی و مغز استخوان نادر است.

مطالعات ایمنوفلوروسانس نشان می‌دهد که در داخل سیتوپلاسم سلولهای اندیفرانسیه مقداری پروتئین αHCD وجود دارد (۲۲، ۲۱، ۱۹، ۱۷) و همچنین زنجیره الفا در اطراف هستند سلولهای ایمنوبلاستیک با مطالعه بوسیله میکروسکوپ الکترونی بشوت رسیده است (۱۳). و مابران سلولهای ایمنوبلاستیک حاوی زنجیره الفا بوده است (۲۷، ۹، ۸، ۷).

در بعضی موارد invitro سنتز پروتئین αHCD بوسیله سلولهای ایمنوبلاست سل های رسیده مشتق شده‌اند (۲۱، ۲۷).

STAGING α HCD (IPSID)

علائم هموتوپاتولوژیکی	علائم کلینکی	علائم ایمونوسوزیکلی
A/Prelymphomatous (Early phase)	<p>ملاحظه می‌شود یا بدون عملکرد اسپرم</p> <p>به مخاط‌زوده باریک و عدد لنفوی مریز</p>	<p>اسهال دورانی و یا مداوم ، کاهش وزن شکم درد</p> <p>یا بدون علامت کلاسیک انگشتان علامت رادیو- لوزی روده شبه اسپرو- دلائل مایکروسکوپیک و</p>
B/Late phase	<p>ملاحظه می‌شود و سینه رسیده- اسپرماسیون</p> <p>ملاحظه می‌شود باریک و به زیر</p> <p>مخاطو عدد لنفوی مریز ، سفت</p> <p>گرمای عدد لنفوی و اعضای دیگر ، سلولهای مایکانت دیده نمی‌شود</p>	<p>علائم کلینکی شبه فاز اولیه</p> <p>Occasionally detectable</p>
C/Lymphomatous	<p>پروسیستوسون لنفوما تور و گرمای جدار روده</p> <p>باریک ، عدد لنفوی مریز و با هردو عدد</p> <p>لنفوی دیگر و با اعضای دیگر ممکنست نیز</p> <p>گرمای باشند</p>	<p>اسهال مداوم شکم درد- لمس نوده در شکم - کاهش وزن - کلاسیک انگشتان - اسهال در رادیوگرافی روده علامت پرولینفوماتوز + تومورهای پولیپوئید یا اسپرماسیون روده باریک</p> <p>Rarely detectable</p>

اسهال مزمن که از علائم برجسته بیماری بحساب می آید . اغلب اوقات منجر به سوء جذب - کاهش وزن و درد شکم می شود .

در فاز اولیه بیماری اسهال انترمتانت است . علت اسهال بقرار زیر است :

- ۱- کاهش سطح جذب روده‌ای
- ۲- اختلال حرکات روده‌ای
- ۳- رشد عوامل پاتوژن در لومن روده
- ۴- افزایش نسبت عدم تحمل به لاکتوز

فیستولهای بین قوسهای روده بندرت بوجود می آید . کلابنیک انگشتان دست و پاها شایع است (۲۱، ۲۲، ۲۳، ۲۴، ۲۶، ۴۰) .

ادم در اندام ها و لمس توده‌های شکمی در مراحل پیشرفته شایع است .

علائم انسداد روده و یا پرفوراسیون آن بندرت اتفاق می افتد ولی این عوارض بمقدار زیادی در بیمارانیکه گرفتاری ایلئوم دارند ، دیده می شود .

تب ، آسیت و هیپتواسیلنومگالی بندرت گزارش شده است . لنفوادنویاتی ژنرالیزه یافته غیر معمول است ولی در مراحل آخر بیماری بوجود می آید .

#### علائم لابراتواری (Laboratory Finding)

آئمی متوسط بعلت اختلال تغذیه و یاسوء جذب باشد ، آئمی ممکنست بعلت کمبود فولات و یا ویتامین B<sub>12</sub> و یا فقر آهن باشد .

تست های تشخیص برای سوء جذب در این بیماری مثبت است و از دست دادن پروتئین از روده Protein losing enteropathy در اغلب اوقات وجود دارد .

سطح آلبومین سرم پائین است و سطح سرمی الکالین فسفاتاز (ایزوانزیم روده‌ای) ممکنست بالا باشد (۳۸، ۱۴) . در مطالعه گسترش مغز استخوان پلاسما سیتوز و یا حالت Plasma cell leukemia ندرتا " در زمینه بیماری IPSID دیده شود .

۲۵- ۶۹% بیماران می توان در سرم ثابت کرد که بوسیله abnormal alpha chain peptide در حدود

تکنیکهای ایمونولوژیکی بررسی می شوند .

سطح سرمی IgA و IgG و IgM پائین است کسه نمی توان فقط بعلت Protein losing entropathy دانست .

سطح سرمی البومین ، پتاسیم ، مگنیزیم و کلسیم پائین است که شاید بعلت انتروپاتی باشد .

مطالعات پارازیتولوژی infestation Heavy intestinal مخصوصا " بوسیله Giardia Lamblia در درصد زیادی از بیماران دیده می شود .

علائم رادیولوژیکی : علائم رادیولوژیکی در بیماری IPSID رحسب مراحل ضایعات پاتولوژیکی بوجود می آید . در رادیوگرافی از روده باریک در اغلب اوقات

علائم هیپرتروفی و منظره پسودوپولیپوئید در ذئودنوم و ژژنوم نشان داده می شود . گاهی تنگی و اتساع سگمانتال و گاهی سطح مایع و گاز در این قسمت از روده در رادیولوژی دیده می شود (۲۱، ۱۵) .

در موقع انتشار عفونت در طول روده باریک مخصوصا " ذئودنوم و پیدایش علامت Postage stamp edge در مخاط روده شدت بیماری IPSID را مطرح می کند و بندرت علائم استئولیز و Resorption bone دیده می شود (۲۱، ۱۵، ۳۶) .

در لنفوآنژیوگرافی شکمی بزرگی غده لنفاوی

تغییرات ایمنی : نقص سیستم ایمنی در بعضی بیماران بشوت رسیده است (۲۱، ۲۰، ۵) . از جمله کاهش تعداد سلولهای لنفوسیت ، منفی شدن واکنش (حساسیت تاخیری) نسبت به محلول توپرکولین و ناتوانی واکنش به محلول دی کلرونیتروبنزن DCNB وجود دارد (۵) . سلولهای B لنفوسیت در سیرکولاسیون کمی افزایش پیدا می کنند (۵) ولی سطح سرمی ایمونوگلوبولینهای نرمال کاهش مایند (۲۱) ، (۲۶) و این حالت فقط بعلت از دست دادن پروتئین از روده نمی تواند باشد چون با مقایسه با مقدار البومین سرم ، مقدار ایمونوگلوبولینهای نرمال کاهش سشتری پیدا می کنند (۲۱) ، (۲۶) .

در الکتروفورز، ایمونوگلوبولینهای سرم یک منحنی مونوکلونال وجود دارد که ممکنست بصورت هتروژنوس باشد (۲۶، ۲۱، ۱) که شاید بعلت تمایل به بولی مریزه شدن و یا

می‌باشد. بسیار بندرت با Alpha heavy chain همراه است. همپریلازی کریپت ها و گرفتاری مخاط ژژنوم از مشخصات این واریانت می‌باشد. این نوع از لنفوم روده اولیه را گرفتار می‌کند و با درمانیت هریتی فورم و یا بیماری سلیاک و یا هردو ممکنست همراه باشد. اسهال و کلابینگ، در این واریانت نادر است. اسپلنومگالی و هپاتومگالی و ادنوپاتی ژنرالیزه شایع است. علائم سوء جذب و استاتوره نادرست همراه با آلودگی انگلی نبوده و یا بسیار بندرت اتفاق می‌افتد. اغلب اوقات سدیمانتاسیون بالا نمی‌باشد و الکالن فسفاتاز بالا نمی‌رود و تیپ هیستولوژیکی بیشتر با لنفوسارکوم و یا رتیکلوم سل سارکوم مطابقت دارد.

#### Staging طبقه بندی انتشار بیماری:

غیر از طبقه بندی انتشار بیماری که از طرف Galiant پیشنهاد شده که قبلاً ذکر شده، طبقه بندی (Staging) دیگر برای بررسی وسعت انتشار بیماری توصیه شده که در جدول زیر آمده است.

زیاد بودن مقدار کربوهیدرات آنها و یا بعلت مختلف بودن اسید آمینه ترمینال آنها می‌باشد (۲۶، ۲۱). مطالعات ایمونولوژیکی و بیوشیمی برای آنالیز این پولی پپتید غیر طبیعی نشان داده که تشکیل شده از الفایک زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین پیوند شده با زنجیره سبک می‌باشد (proteinsubclass)  $\alpha$  (۲۶، ۲۱، ۱۴، ۱۷). پروتئین OHCD ممکنست سطح ژژنوم را بپوشاند و در شیره آن یافت شود و اندازه گیری آن برای تشخیص بیماری ارزش دارد (۲۱، ۲۵). این پروتئین در ادرار یافت نمی‌شود.

بیماری IPSID بدون شرح پروتئین OHCD-یگر گزارش شده است (۲۵).

یک واریانت بیماری بنام Western variant وجود دارد که علائم آن بفرار زیر است:

سن گرفتاری در Middle age و گرفتاری مردها ۳ برابر زن‌هاست و به منطقه جغرافیایی مخصوص محدود نمی‌باشد، با وضع اقتصادی و فرهنگی مردم رابطه‌ای ندارد. ابتلاء بیشتر در قسمت دیستال روده (ژژنوم و ایلئوم) باریک

#### C. RECOMMENDED STAGING CLASSIFICATION

- Stage 0 (\*) Benign-appearing lymphoplasmocytic mucosal infiltrate. No evidence of malignancy .
- Stage I Diffuse lymphoid infiltration of intestinal mucosa and malignant lymphoma in either intestine (Ii) or mesenteric lymph nodes (In) but not both.
- Dyshr II Diffuse lymphoid infiltration of intestinal mucosa and malignant lymphoma in both intestines and mesenteric lymph nodes.
- Stage III Diffuse lymphoid infiltration of intestinal mucosa, malignant lymphoma in abdomen and metastasis to retroperitoneal and/or extra-abdominal peripheral lymph nodes.
- Stage IV Presence of metastasis in noncontiguous, non-lymphatic tissues in addition to abdominal lymphoma.
- Unknown Exploratory laparotomy not done, no detectable extra-abdominal disease.
- (\*) "Pre-malignant" phase of the disease. Should not be diagnosed short of adequate staging laparotomy. Stage 0 potentially curable by prolonged antibiotic treatment.

سیتیک پاسخ به تتراسیکلین کاهش می یابد، روشهای درمانی که بوسیله UICC در سال ۱۹۸۱ پیشنهاد شده در جدول زیر آمده است.

درمان: اثرات تتراسیکلین در وجود آوردن رمیسیون (فروکش) در علائم کلینیکی و هیستولوژی و ایمونولوژی در مرحله بیماری  $\alpha$ HCD بکرات گزارش شده است و با پیشرفت ضایعات مخاطی و وجود آمدن انفیلتراسیون لنفوپلاسم

#### A. EVALUATION OF TREATMENT

- Small bowel series
- absorption studies
- studies relating to alpha heavy-chain protein in serom, intestinal juice, and at the cellular level with immunofluorescence
- multiple intestinal per-oral biopsies

#### TREATMENT AND RESULTS

Stage	Treatment	Results
0	Noecific anti-cancer therapy Indicated. Maturity of patients cured by prolonged tetracycline treatment	curable 80-90%
I	Radiotherapy alone	curable 40-50%
II	Radiotherapy followed by 6 cycles of chemoerapy	curable approximately 25%
III	Six cycles of chemotherapy followed by radiation therapy. In case of residual disease after radiation therapy, chemotherapy should be pursed	cure rate is very low-medium survival is approximately 18 months
IV	Chemotherapy alone. Radiation therapy may be used to control local bulky disease	Medium survival is approxiamtely 10 monoths

N.B. Radiotherapy should include whole abdomen with protection of kidneys and liver: 3000-3500 R with localized boosting where necessary.

#### RECOMMENDED CHEMOTHERAPY FOR IPSID

- Adriamycin  $40 \text{ mg/m}^2$  i.v.
- Cyclophosphamide  $600 \text{ mg/m}^2$  i.v.
- Vincristine  $1.4 \text{ mg/m}^2$  i.v.
- Predaisone  $40 \text{ mg/m}^2$  /day x 5 p.o.  
repeated every 3 weeks

## REFERANCE

- 1- Doe WF et al: Immunodignosis of alpha chain disease. Clin Exp Immunol 36:189. 1979.
- 2- Frangione B, Franklin Be: Heavy chain disease: Clinical features and molecular significance of the disordered Immunoglobulin structure: Semir Hematol 10: 53, 1973.
- 3- Stoop JW et al: Alpha chain disease with involvement of the respiratory tract in a Dutch child. Clin Exp immunol 9:625 1973.
- 4- Florin-Christensen A et al: Alpha chain disease with pulmonary manifestation. Br Med. J. 2:413, 1974.
- 5- Kharazmi A et al T. and B Lymphocystes in alpha - chain disease Br. J. Cancer 37. 48, 1978.
- 6- Lewin K at al: Primary intestinal lymphoma of western and mediterranean type, alpha chain disease and massine plasma cell infiltration. Cancer 38: 2511, 1976.
- 7- Preusd, homme JL et al: Cellular immunoglobulins in human J and heavy chain disease. Clin Exp Immunol 37: 282, 1939.
- 8- Brouet J C et al: Alphaehain disease: Evidence for elonal origin of intestinal immunoblastic lymphoma and plasmaeytic protiferation. Cancet 1: 861, 1977.
- 9- Cohen HS et al: New Presentation of alpha heavy chain disease: North American polypoid gastrointestinal Lymphoma. Cancer 41: 1161, 1978.
- 10-Doe WF et al: Radiological and histological findings in six patients with alph-chain disease. Br. J. Radiol 49: 3, 1976.
- 11-Manousos on et al: Alpha Chain disease with clinical, Immunological and histological recovery. Br Med J 2: 409, 1974.
- 12-Rambaud JC, Matuchansky C: Alph Chain disease. Lancet 1:1430,1973.
- 13-Ramboud JC et al: Natural history of chain disease and the so-called mediterranean lymphoma. Receny Result cancer Res 64: 271, 1976.
- 14-Roge J et al: Lymphoma Mediterraniance aree maladie des chaines alpha. Patbul Biol. 18: 851, 1970.
- 15-Seligmann M: Immunobiology and pathogenesis of alpha chain disease. Ciba fiynd symp 46: 1396, 1968.
- 16-Seligmann M et al: Immunocheinical stadies in four cases of allha chain disease. J Clin Invest 48: 2374, 1969.
- 17-Seligmann M, Rambaud JC: Alpha chain disease. A possible model for the pathog-

- genesis of human lymphomas. comprehensive immunology, vol.9, eds J. Twomy RA Good. New York, Planam Medical Book Comapny 1978, P. 425.
- 18- WHO Report: Alpha chain disease and related small intestinal lymphoma: amemorandum. Bull WHO 54: 615. 1976.
- 19- Bognel JC et al: Etude clinique. anayomopathologique et immunoclinicalinque d'un nouveau eas de maladie des chains alpha suivi pendant. Cing ans. Rev Zur Ktui Clin Biol 14, 362, 1972.
- 20- Rambaud JC et al: Non-searetory alpha-chain disease in intestinal lymphoma (Letter) N. Onql J. Med 303: 53, 1980.
- 21- Ali Khojasteh et al: Immunoproliforative small intestinal disease. The New England Journal of medicine Vol. 303. No.23. June 9, 1983.
- 22- Annie Galina et al: Pathological study of alpha chains disease with special emphasis on evolution Cancer Vol, 39 May. 1977.
- 23- Z: Al Bahrani, T. et al; Alpha heavy chain disease (report of 13 eases from Iraq) Gut, 1978, 19, 627-631).
- 24- Seligmann M et al: Alpha chain disease: A new immunoglobulin abnormality science 162: 1396, 1968.
- 25- Rambaud J C, Seligmanc. M: Alpha chain disease. Clin Gastroenterol 5: 341 1978.
- 26- Seligmann M et al: Heavy Chain disease: Current findings and concepts. Immunol Rev 48: 145, 1979.
- 27- Ramot B et al: The mutual clonal origin of the lymphoplasmocytic and lymphoma cell in alpha heavy chain disease. Clin Exp: Immunol 27: 446, 1977.
- 28- Novis BH. Primary intestinal lymphoma in south Africa. Isr. J.Med.Sci. 1979; 15: 386-9.
- 29- Al Salcem TI. Evidence of aquired immune deficiencies in mediterranean lymphoma. a possible etiological lik. Lancet 1978; 2:709-12.
- 30- Ramot 3, Streiffer C. Raised serum-alkaline-phosphatase. Lancet 1966; 2:587.
- 31- Guardia J, Mirada A. Morages A, Annengol JR. Martine 2-vazquez JM. Alpha chain disease of the stomach. Hepatogastroenterology. 1980 27: 238-9.
- 32- Rhodes JM, Tewell DP. Janossy G. Alpha-chain disease diagnosed by rectal biopsy. Br. Med J. 1980. 280:1043-4.
- 33- Gafter u. Kessler A, Shnabtay F, Shaked P, D Jaldetti M. Abnormal chromosomal marker (D 149+) in a patient with alpha heavy chain disease. J Clin Pathol 1980; 33: 136-44.
- 34- Savilahti E, Brandtzaeg P. Kuitunen P. Atypical intestinal alpha chin disease

- evolving in the selective immunoglobulin adeficiency in a finnish boy. Gastroenterology 1980, 79: 1303-10.
- 35- Ramboud J.C et al. Diffuse follicular lymphoid hyperplesia of the small intestinal without primary immunoglobulin deficiency. Am J. Med. 1982; 73:125-32.
- 36- Vessel K, Dutz W, Kohout E, Resvani L. Immunoproliffrative small intestinal disease with deodenojejunal lymphoma: Radiologic changes, AJR 1980: 135:491-7.
- 37- Ramband J.C. Small intestinal Lymphoma and Alpha - Chain diseas Clinics in gastroenterology - Volume 12, No 3, September 1983 .
- 38- Nikbin, B. Banisadre. M. Ala. F. and Mojtabai A. HAL Awig, B<sub>12</sub> immunoprolifera-tive small intestima iesease - Gut. 20 : 226. 1979.
- 39- Rambaud J.C. et A. N ajman. Les Lymphomes malins primitifs du tube digestif de l'adulte ont des traits particulies, la Laparatomie grade une place pour le diagnostic et al traitement.

۳۹- مجنهد زاده - حسین ، مابانی ایمونولوژی لنفوم مدیترانه‌ای و بیماری زنجیره سنگین آلفا پایان نامه تحصیلی ، تهران دانشکده پزشکی تهران .

۴۰۰- دکتر راشد محمدعلی ، بررسی بالینی ۲۰ مورد بیمار مبتلی به لنفوم مدیترانه‌ای مجله دانشکده پزشکی مشهد پائیز و زمستان ۱۳۶۳ صفحه ۱۲ - ۲۱ .