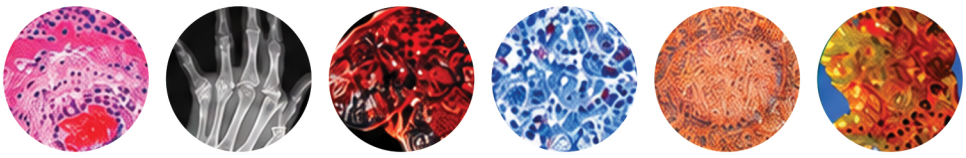
پاتولوژی عمومی رابینز

Basis, 2026

دکتر مهسا ضیائی اردستانی
متخصص پاتولوژی



فهرست

فصل ۱: The Cell as a Unit Health and Disease ۷

فصل ۲: Cell Injury, Cell Death, and Adaptations ۵۴

فصل ۳: Inflammation and Repair ۱۱۱

فصل ۴: Hemodynamic Disorders, Thromboembolic Disease, and Shock ۱۷۰

فصل ۵: Genes and Human Diseases ۲۰۶

فصل ۶: Diseases of the Immune System ۲۸۳

فصل ۷: Neoplasia ۳۹۶

فصل ۸: Infectious Disease ۵۰۱

فصل ۹: Environmental and Nutritional Diseases ۶۱۸

فصل ۱۰: Diseases of Infancy and Childhood ۶۹۷

مقدمه

علم پاتولوژی در خصوص تأثیر بیماری‌ها و آسیب‌ها در سطح بافتی، سلولی و مولکولی بحث می‌کند. یکی از کتاب‌های مرجع برای آشنایی با اصول پایه‌ای این علم، کتاب ارزشمند ROBBINS & COTRAN PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE می‌باشد. مجموعهٔ پیش رو ترجمهٔ ویرایش ۲۰۲۶ این کتاب است که امید است مورد توجه دانش‌پژوهان گرامی قرار گیرد. این مجموعه بدون شک عاری از خطا و اشتباه نیست؛ لذا از همهٔ دانش‌پژوهان بزرگوار تقاضا می‌کنم راهنمایی‌ها و انتقادات خود را به ایمیل ziaeiardestani@gmail.com ارسال فرمایند.

دکتر مهسا ضیائی اردستانی
متخصص پاتولوژی

فهرست فصل ۱

THE GENOME ۸
Noncoding DNA ۸
Histone Organization ۱۰
MicroRNA and Long Noncoding RNA ۱۲
MicroRNA (miRNA) ۱۲
Long Noncoding RNA (lncRNA) ۱۴
Gene Editing ۱۴
CELLULAR HOUSEKEEPING ۱۵
Intracellular Organelles ۱۶
Plasma Membrane: Protection and Nutrient Acquisition ۱۸
Membrane Transport ۲۰
Passive Diffusion ۲۰
Carriers and Channels ۲۰
Receptor-Mediated and Fluid-Phase Uptake ۲۲
Cytoskeleton ۲۳
Cell-Cell Interactions ۲۵
Biosynthesis and Secretion: Endoplasmic Reticulum and Golgi Apparatus ۲۸
Golgi apparatus ۲۹
Waste Disposal: Lysosomes and Proteasomes ۳۱
CELLULAR METABOLISM AND MITOCHONDRIAL FUNCTION ۳۱
CELLULAR SIGNALING ۳۳
Signal Transduction Pathways ۳۶
Modular Signaling Proteins, Hubs, and Nodes ۳۸
Transcription Factors ۳۹
GROWTH FACTORS AND RECEPTORS ۴۰
EXTRACELLULAR MATRIX ۴۳
Components of the Extracellular Matrix ۴۴
MAINTAINING CELL POPULATIONS ۴۸
Proliferation and the Cell Cycle ۴۸
Stem Cells ۵۰
Regenerative Medicine ۵۲

فصل
۱

The Cell as a Unit Health and Disease

کلمهٔ پاتولوژی از دو جزء pathos به معنای رنج و بیماری و logos به معنای مطالعه تشکیل شده است؛ در پزشکی مدرن، این واژه به معنای مطالعهٔ بیماری‌ها می‌باشد. Virchow عقیده داشت که بیماری در سطح سلولار منشأ می‌گیرد، ولی اکنون ما می‌دانیم که آسیب‌های سلولی ناشی از آشفتگی در مولکول‌ها (ژن‌ها، پروتئین‌ها و متابولیت‌ها) می‌باشد که بر بقاء و رفتار سلول اثر می‌گذارند. بنابراین، اساس پاتولوژی مدرن شناسایی اختلالات سلولی و ملکولی است که منجر به بیماری‌ها می‌شود. بررسی این ناهنجاری‌ها در چارچوب ساختار و عملکرد طبیعی سلول، که موضوع این فصل مقدماتی است، روشنگر خواهد بود.

خلاصه کردن و گنجاندن حوزهٔ وسیع و جذاب بیولوژی سلولی در یک فصل واحد، غیرواقع‌بینانه (و حتی نامطلوب) است. در عوض، بجای پرداختن به توضیحات کامل و جامع، برخی اصول کلی و پیشرفت‌های اخیر مرتبط با مکانیسم‌های بیماری‌ها ذکر می‌شود.

THE GENOME

تعیین توالی ژنوم انسان در آغاز قرن ۲۱ به عنوان یک دستاورد بسیار عظیم در علوم در بیومدیکال در نظر گرفته می‌شود. از آن زمان تا کنون، کاهش هزینهٔ توالی‌یابی ژنوم، توانایی روزافزون کامپیوتر برای بررسی اطلاعات بدست آمده و توسعهٔ ابزار و وسایلی برای آنالیز خروجی‌ها (genomics, proteomics, metabolomics) چشم‌انداز تحولی عظیم در شناسایی سلامتی و بیماری فراهم می‌کند. اطلاعات جدید سطحی از پیچیدگی را فرای یک توالی خطی و ساده از ژنوم آشکار نموده است. ظرفیت این نوآوری‌های قدرتمند برای توضیح پاتوژنز بیماری‌ها و درمان آنها موجب تحریک و شورآفرینی در دانشمندان و عامهٔ مردم می‌شود. ژنوم شامل هر دو نوع DNA کدکننده و غیرکدکننده است. همانطور که در ادامه مورد بحث قرار گرفته است، اهمیت مورد دوم به تازگی در حال آشکار شدن است.

Noncoding DNA

ژنوم انسان از ۳/۲ میلیارد جفت باز base pair تشکیل شده است. در ژنوم انسان ۲۰،۰۰۰ تا ۲۵،۰۰۰ ژن کدکنندهٔ پروتئین وجود دارد که ۱/۵ درصد از کل ژنوم انسان را به خود اختصاص می‌دهد. به نظر می‌رسد، عدد ۲۰،۰۰۰ تخمینی کمتر از حد واقعی از ژن‌ها باشد، چون برخی ژن‌ها می‌توانند چندین mRNA بسازند که هر یک به ایزوفرم‌های پروتئینی مختلف ترجمه می‌شوند؛ نکتهٔ جالب اینکه یک کرم با دارا بودن کمتر از ۱۰۰۰ سلول و ژنومی ۳۰ برابر کوچکتر نیز دارای ۲۰،۰۰۰ ژن کدکنندهٔ پروتئین است. بسیاری از این پروتئین‌ها هومولوگ‌های مولکول‌های بیان‌شده در انسان می‌باشند. پس چه چیزی انسان را از یک کرم متمایز می‌کند؟

پاسخ این پرسش به درستی مشخص نیست، ولی شواهد مطرح می‌کنند که این تمایز بخاطر آن ۹۸/۵ درصد ژنومی است که پروتئینی را کد نمی‌کند. فاصله بین ژنهای کدکننده، Noncoding DNA قرار دارد که تحت عنوان Dark matter نیز شناخته می‌شود و عملکرد آن برای سال‌ها نامعلوم بود. هر چند، درنهایت بیش از ۸۵٪ ژنوم انسان مورد نسخه‌برداری قرار می‌گیرد و نزدیک ۸۰٪ در تنظیم بیان ژن نقش دارند. بنابراین، هر چند

• Removal of the stimulus. زدودن عامل محرک التهاب عمدتاً توسط سلول‌های فاگوسیت انجام می‌شود که میکروب‌ها و سلول‌های مرده را بلعیده و تجزیه می‌کنند.
• Regulation of the response. تنظیم پاسخ التهابی پس از کامل شدن جهت خاتمهٔ آن ضروری است.
• Repair. ترمیم شامل مجموعهٔ حوادثی است که بافت آسیب دیده را التیام می‌بخشد. در این فرآیند، بافت آسیب‌دیده از طریق رژنراسیون سلول‌های بر جای مانده و پر کردن نقص‌های باقی‌مانده با بافت همبند (اسکار) جایگزین می‌شود.

پیش از بحث مکانیسم‌ها، عملکرد و پاتولوژی پاسخ التهابی، لازم است برخی ویژگی‌های کلی در این زمینه بحث شوند.
• Components of inflammatory response. اجزای اصلی واکنش التهابی در بافت‌ها، عروق خونی، لکوسیت‌ها و انواع پروتئین‌های پلاسمایی می‌باشند (شکل ۱-۳). در ابتدا، عروق خونی در پاسخ به محرک‌های التهابی اتساع یافته، پرمئابیلیتی آنها افزایش می‌یابند تا برخی پروتئین‌های در گردش به محل عفونت یا آسیب بافتی برسند. به علاوه، اندوتلیوم مفروش کنندهٔ عروق خونی نیز تغییر می‌کند تا لکوسیت‌های در گردش به اندوتلیوم چسبیده و سپس به سوی بافت مهاجرت کنند. لکوسیت‌ها، در زمان فراخوانی، فعال شده و توانایی بلع و تخریب میکروب‌ها و سلول‌های مرده، مواد خارجی و سایر مواد ناخواسته در بافت‌ها را پیدا می‌کنند.
• Acute and chronic inflammation. افتراق بین التهاب حاد و مزمن در ابتدا از روی طول مدت واکنش تعریف می‌شد، اما اکنون مشخص شده است که التهاب حاد و مزمن در چندین بخش با یکدیگر تفاوت دارند (جدول ۱-۳). التهاب حاد یک پاسخ سریع و اغلب خود محدود شونده در برابر عوامل مهاجمی است که به راحتی محدود می‌شوند، مانند بسیاری از باکتری‌ها، قارچ‌ها و سلول‌های مرده. التهاب حاد ظرف چند دقیقه تا چند ساعت کامل می‌شود، طول مدت کوتاهی دارد و در عرض چند ساعت تا حداکثر چند روز برطرف می‌شود. التهاب حاد با تراوش (اگزوداسیون) مایع و پروتئین‌های پلاسما (ادم) و مهاجرت لکوسیت‌ها به ویژه نوتروفیل‌ها مشخص می‌شود. اگر عامل مهاجم محدود شود، واکنش التهابی فروکش خواهد کرد و آسیب بر جای مانده ترمیم می‌شود.

التهاب مزمن ممکن است به دنبال التهاب حاد ایجاد شود یا به صورت de novo شکل گیرد. التهاب مزمن پاسخ ایجاد شده در برابر عواملی است که به راحتی برطرف نمی‌شوند، مانند:
✓ برخی باکتری‌ها (باسیل سل) و سایر پاتوژن‌ها (ویروس‌ها و قارچ‌ها)
✓ آنتی‌ژن‌های خودی
✓ آنتی‌ژن‌های محیطی

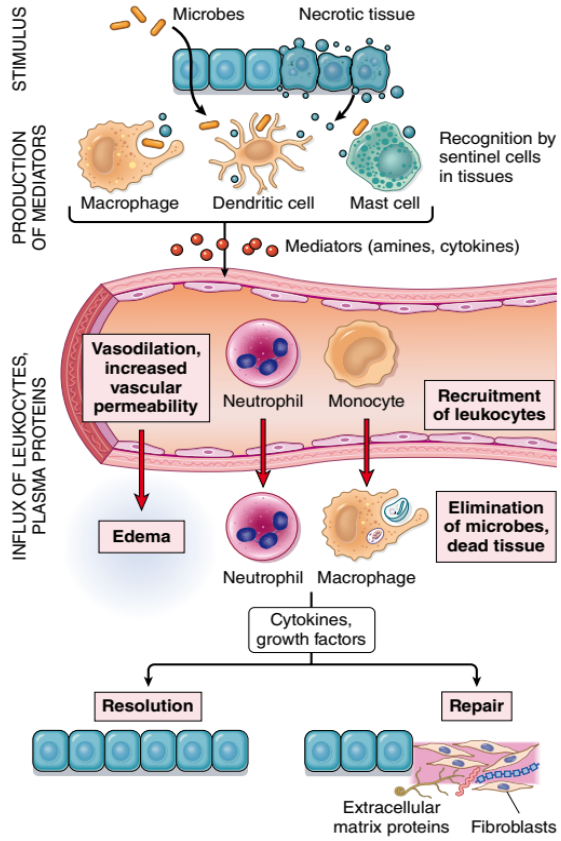


Fig. 3.1 Sequence of events in an inflammatory reaction. Sentinel cells in tissues (macrophages, dendritic cells, and other cell types) recognize microbes and damaged cells and liberate mediators, which trigger the vascular and cellular reactions of inflammation. Plasma proteins involved in inflammation are not shown.

TABLE 3.1 Features of Acute and Chronic Inflammation

Feature	Acute	Chronic
Onset	Fast: minutes or hours	Slow: days
Cellular infiltrate	Mainly neutrophils	Monocytes/macrophages and lymphocytes
Tissue injury	Usually mild and self-limited	May be severe and progressive
Fibrosis	None	May be severe and progressive
Local and systemic signs	Prominent	Less

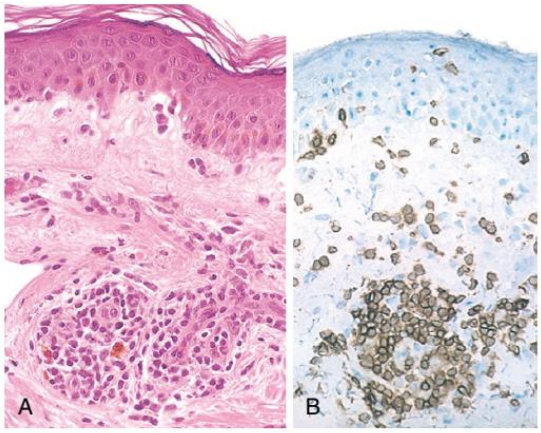


Fig. 6.19 Delayed-type hypersensitivity reaction in the skin. (A) Perivascular accumulation ("cuffing") of mononuclear inflammatory cells (lymphocytes and macrophages), with associated dermal edema and fibrin deposition. (B) Immunoperoxidase staining reveals a predominantly perivascular cellular infiltrate that marks positively with anti-CD4 antibody. (Courtesy Dr. Louis Picker, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas.)

با وجود برخی آنتی‌ژن‌های پایدار یا غیرقابل تجزیه، مانند باسیل‌های سل که ریه‌ها یا سایر بافت‌ها را آلوده می‌کنند، ارتشاح سلولی در عرض ۲ تا ۳ هفته با ماکروفاژها جایگزین می‌شود. با تحریک مداوم، ماکروفاژها به سلول اپیتلیوئید، سلول‌های بزرگ با سیتوپلاسم فراوان تغییر شکل می‌دهند. تجمع سلول‌های اپیتلوئید، معمولاً احاطه‌شده با حلقه‌ای از لنفوسیت‌ها، ندول‌های قابل رؤیت به نام گرانولوم می‌سازند (شکل ۲۲-۳). این شکل از الگوی التهابِ مزمن التهاب گرانولوماتوز نام دارد (فصل ۳) و همراه با فعالسازی Th1 و ترشح سیتوکاین‌هایی چون IFN-γ می‌باشد. این نوع التهاب در اثر مواد خارجی غیرقابل‌تجزیه indigestible foreign bodies نیز ایجاد می‌شود. در این حالت، مواد بیگانه ماکروفاژها را بدون برانگیختن پاسخ ایمنی اکتسابی فعال می‌کنند. در برخی عفونت‌های کرمی مانند شیستوزومیازیس، تخم‌گذاری کرم منجر به برانگیختن واکنش‌های گرانولوماتوز می‌شود. این واکنش‌ها معمولاً غنی از ائوزینوفیل‌ها بوده و توسط پاسخ‌های شدید Th2 شکل می‌گیرند که تیپیک بسیاری عفونت‌های کرمی (helminthic infections) هستند.

درماتیت تماسی[1] مثال شایع دیگر از آسیب بافتی ناشی از DTH می‌باشد. علت آن ممکن است تماس با urushiol مادهٔ آنتی‌ژنیک در برخی گیاهان سمی (پیچک سمی و بلوط سمی) باشد که به شکل درماتیت خارش‌دار و تاولی بروز می‌یابد. در این واکنش، مادهٔ شیمیایی به برخی پروتئین‌های درون بدن اتصال می‌یابد و آنها را از نظر ساختاری تغییر می‌دهد. پپتیدهای مشتق از این پروتئین‌های تغییریافته توسط لنفوسیت‌های T شناسایی شده، موجب برانگیختن واکنش می‌شوند. همچنین ممکن است مواد شیمیایی مولکول‌های HLA را تغییر دهند و آنها را به شکل یک مولکول بیگانه برای لنفوسیت T درآورند. مکانیسم مشابهی برای واکنش‌های دارویی وجود دارد که جزو شایع‌ترین واکنش‌های ایمونولوژیک رخداده در انسان است و معمولاً به شکل راش‌های پوستی تظاهر می‌کند.



Poison ivy has three leaflets on each leaf and grows as a bush or vine.



Poison oak has three leaflets on each leaf, with rounded tips, and grows like a shrub or vine.

التهاب با واسطهٔ CD4+ T cell زمینه‌ساز آسیب بافتی در بسیاری از بیماری‌های خودایمن، از نوع مختص ارگان و سیستمیک، می‌باشد مانند آرتریت روماتوئید و مولتیپل اسکلروزیس. التهاب با واسطهٔ CD4+ T cell همچنین در بیماری‌های مرتبط با واکنش‌های کنترل‌نشده به باکتری‌های فلور بدن[2]، مانند بیماری التهابی روده IBD نیز نقش دارد (جدول ۵-۶).

[1] contact dermatitis

[2] bacterial commensals

بر پایهٔ اکتین از سلولی به سلول دیگر پخش می‌شوند (spotted fever group). اختلال عملکرد گسترده در اندوتلیوم منجر به علایم زیر می‌شود:

- ✓ shock
- ✓ peripheral and pulmonary edema
- ✓ DIC
- ✓ renal failure
- ✓ CNS manifestations including coma

پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت ریکتزیایی پیچیده است، اما شامل NK cells می‌شود که IFN-γ تولید می‌کنند که تولید مشتقات اکسید نیتریک باکتری‌کش در ماکروفاژها را تحریک می‌کنند. در مراحل بعدی عفونت، CTLs سلول‌های آلوده را لیز می‌کنند و تکثیر باکتری‌ها را کاهش می‌دهند.

MORPHOLOGY

Typhus Fever. در موارد خفیف، تغییرات گروس محدود به راش و هموراژی‌های کوچک ناشی از ضایعات عروقی می‌باشد. در موارد شدیدتر، ممکن است کانون‌هایی از نکروزِ پوست و گانگرن در نوک انگشتان، بینی، لالهٔ گوش، اسکروتوم، پنیس و وولو ایجاد شود. در این موارد، هموراژی‌های اکیموتیک نامنظم در ارگان‌های داخلی، به ویژه در مغز، قلب، عضله، بیضه‌ها، غشاهای سروزی، ریه و کلیه شکل می‌گیرند.

مهم‌ترین تغییرات میکروسکوپیک ضایعات عروق کوچک و مناطق فوکال هموراژی و التهاب در ارگان‌ها و بافت‌های مختلف است. تورم اندوتلیال در مویرگ‌ها، آرتریول‌ها و ونول‌ها منجر به باریک‌شدگی لومن این عروق می‌شود. یک حاشیه از سلول‌های التهابی مونونوکلئار معمولاً در اطراف عروق درگیر تجمع پیدا می‌کنند. گاه، لومن‌های عروقی ترومبوزه است. نکروز دیوارهٔ عروقی در تیفوس غیرمعمول است (در مقایسه با تب منقوط کوههای راکی). در اقلیتی از بیماران، ترومبوزهای عروقی منجر به نکروز ایسکمیک پوست و سایر ساختارها می‌شود. در مغز، ندول‌های تیفوسی کاراکتریستیک متشکل از پرولیفراسیون‌های فوکال میکروگلیال همراه با ارتشاح مخلوط لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها تشکیل می‌شوند (شکل ۴۰-۸).

Scrub typhus یا mite-borne infection نسخهٔ خفیف‌تر تب تیفوسی است. راش پوستی معمولاً گذرا است یا ممکن است اصلاً ظاهر نشود. نکروز یا ترومبوز عروقی نادر است، ولی ممکن است لنفادنوپاتی التهابی قابل‌توجه ایجاد شود.

Rocky Mountain Spotted Fever. یک راش هموراژیک که سرتاسر بدن، از جمله کف دست‌ها و پاها گسترش می‌یابد شاه‌علامت تب منقوط کوههای راکی است. اسکار در محل گزش کنه در این بیماری غیرمعمول است. ضایعات عروقی زمینه‌ساز راش موجب بروز تغییرات زیر نیز می‌شوند (شکل ۴۱-۸):

- ✓ acute necrosis
- ✓ fibrin extravasation
- ✓ occasionally, thrombosis of the small blood vessels, including arterioles

در RMSF شدید، کانون‌هایی از نکروز پوست، به ویژه در انگشتان دست و پا، آرنج، گوش و اسکروتوم، ظاهر می‌شوند. پاسخ التهابی پری‌واسکولار، شبیه به تیفوس، در مغز، عضلات اسکلتی، ریه، کلیه، بیضه و عضلهٔ قلبی دیده می‌شود. ضایعات عروقی در مغز ممکن است عروق بزرگتر را درگیر نموده و میکروانفارکت ایجاد نمایند. ادم ریوی غیرکاردیوژنیک، با ایجاد ARDS، علت اصلی مرگ در بیماران با RMSF است.

ehrlichiosis و anaplasmosis تظاهرات مشابهی دارند. راش غیراختصاصی است و می‌تواند ماکولار، ماکولوپاپولار یا پتشیال باشد. انکلوزیون‌های سیتوپلاسمیک کاراکتریستیک (morulae)، متشکل از توده‌های باکتری و گاهی به شکل شاه‌توت، در لکوسیت‌ها شکل می‌گیرند (شکل ۴۲-۸).

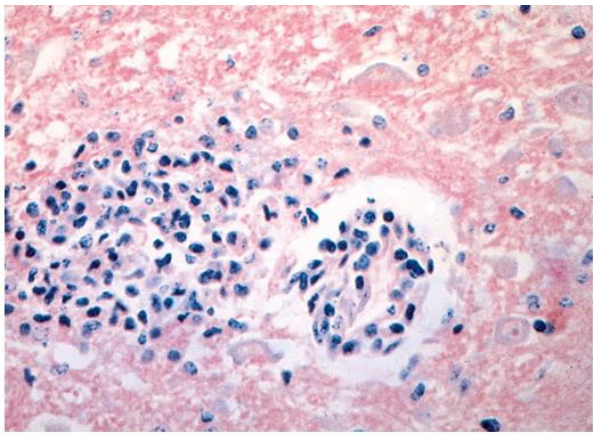


Fig. 8.40 Typhus nodule in the brain.

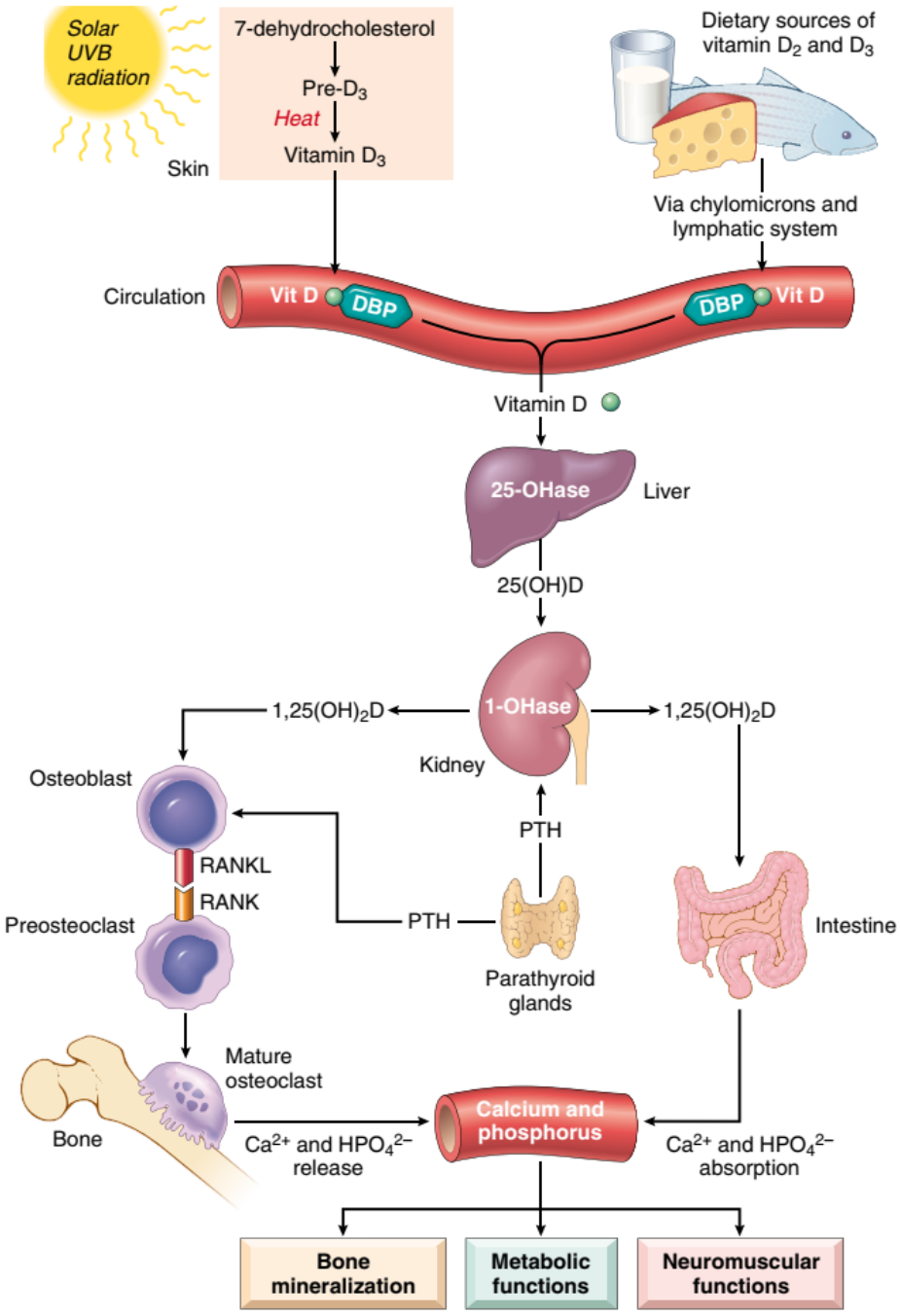


Fig. 9.24 Vitamin D metabolism. Vitamin D is produced from 7-dehydrocholesterol in the skin or is ingested in the diet. It is converted in the liver into 25(OH)D and in the kidney into 1,25-dihydroxyvitamin D *(1,25[OH]$_2$D)*, the active form of the vitamin. 1,25(OH)$_2$D stimulates the expression of RANKL, an important regulator of osteoclast maturation and function, on osteoblasts and enhances the intestinal absorption of calcium and phosphate. In the setting of hypocalcemia, increased release of PTH from the parathyroid glands increases the level of 1-α-hydroylase in the kidney and expression of RANKL on osteoblasts. *1-OHase*, 1-Hydroxylase; *25-OHase*, 25-hydroxylase; *DBP*, vitamin D–binding protein (α_1-globulin); *PTH*, parathyroid hormone.

TUMORS AND TUMOR-LIKE LESIONS OF INFANCY AND CHILDHOOD

فقط ۲٪ تمام تومورهای بدخیم در شیرخوارگی و کودکی رخ می‌دهند؛ علیرغم این، کانسر (شامل لوکمی) عامل حدود ۱۶٪ مرگ‌ها در ایالات متحده در کودکان بین ۵ و ۱۴ سال می‌باشد و فقط تصادفات میزان مرگ بیشتری را به خود اختصاص می‌دهد. تومورهای خوش‌خیم البته شایعتر از کانسرها می‌باشند. اغلب تومورهای خوش‌خیم نگران‌کننده نیستند، ولی گاهی ممکن است به دلیل محل یا اندازه عوارض جدی ایجاد نمایند.

گاهی، افتراق تومورها یا نئوپلاسم‌های واقعی از ضایعات شبه توموری در شیرخواران و کودکان دشوار است. در این مورد، دو گروه از ضایعات شبه توموری باید از تومورهای واقعی افتراق داده شوند.

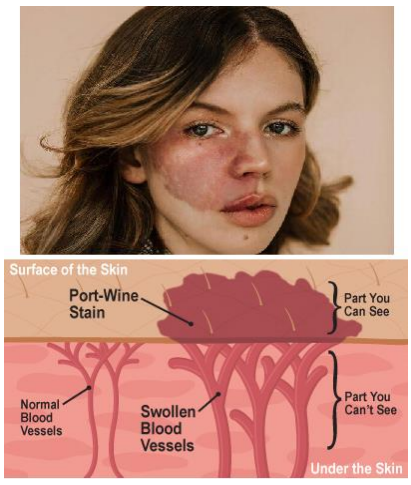
- Heterotopias یا choristoma به سلول‌ها یا بافت‌های نرمال از نظر میکروسکوپی اطلاق می‌شود که در جایگاه غیرطبیعی قرار دارند. مثال‌هایی از هتروتوپی شامل بخشی از بافت پانکراس در دیوارهٔ معده یا رودهٔ باریک یا تودهٔ کوچکی از سلول‌های آدرنال در کلیه، ریه‌ها یا تخمدان‌ها است. این کانون‌های هتروتوپیک معمولاً فاقد اهمیت هستند، ولی ممکن است در بالین با نئوپلاسم اشتباه شوند. به ندرت، این بافت‌ها خود منشأیی برای نئوپلاسم‌های واقعی هستند، مانند کارسینوم کورتکس آدرنال در تخمدان.
- Hamartoma اصطلاح هامارتوم به رشد بیش از حد و کانونی سلول‌ها و بافت‌های بومی یک ارگان: cells and tissues native to the organ اشاره دارد. هرچند اجزای سلولار همگی بالغ و شبیه سلول‌های موجود در بقیهٔ آن ارگان هستند، ولی فاقد ساختار طبیعی بافت پیرامون هستند. خط مرزی بین هامارتوم و یک نئوپلاسم خوش‌خیم اغلب نامشخص است، چون هر دو ضایعه می‌توانند کلونال باشند. همانژیوم‌ها، لنفانژیوم‌ها، رابدومیومای قلب، آدنوم‌های کبد و کیست‌های تکاملی در کلیه، ریه یا پانکراس توسط برخی محققین به عنوان هامارتوم و توسط گروهی دیگر به عنوان نئوپلاسم واقعی در نظر گرفته می‌شوند. گاهی علیرغم دارا بودن هیستولوژی خوش‌خیم، ممکن است سیر بالینی ناگوار و حتی تهدیدکنندهٔ حیات رخ دهد.

Benign Tumors and Tumor-like Lesions

تقریباً تمام تومورها در کودکان رخ می‌دهند، اما در این طیف وسیع، همانژیوم‌ها، ضایعات فیبروز و تراتوم‌ها شایسته توجه ویژه هستند. شایع‌ترین نئوپلاسم‌های توپر دوران کودکی، تومورهای بافت نرم با منشأ مزانشیمی هستند. این حالت برخلاف بالغین است که در آنها اغلب تومورهای شایع، خوش‌خیم یا بدخیم، منشأ اپیتلیالی دارند. تومورهای خوش‌خیم از بافت‌های مختلف در فصول مربوطه اشاره می‌شوند؛ در اینجا فقط به چند نکته پیرامون تومورهای دوران کودکی اشاره می‌شود.

Hemangiomas and Vascular Malformations

ضایعات توده‌ای با منشأ عروقی به تومورهای عروقی پرولیفراتیو و مالفورماسیون‌های عروقی غیرپرولیفراتیو تقسیم می‌شوند. تمایز بین این دو گروه اغلب از نظر بالینی و مورفولوژیکی نامشخص است و نامگذاری آنها می‌تواند تا حدودی متناقض باشد، به طوری که اصطلاح "همانژیوم" به تومورهای خوش‌خیم عروقی اشاره دارد، اما اغلب برای توصیف انواع خاصی از مالفورماسیون‌های عروقی نیز استفاده می‌شود. ضایعات عروقی شایع‌ترین ضایعات از گروه mass-forming lesions دوران شیرخوارگی هستند (فصل ۱۱). از نظر ساختاری، تفاوتی با انواع رخداده در بالغین ندارند. در کودکان، بیشتر در پوست، به ویژه روی صورت و اسکالپ، ایجاد می‌شوند و به شکل توده‌های صاف تا برجسته، نامنظم و قرمز-آبی بروز می‌یابند. برخی از ضایعات مسطح بزرگتر به عنوان لکه‌های شرابی port-wine stains شناخته می‌شوند.



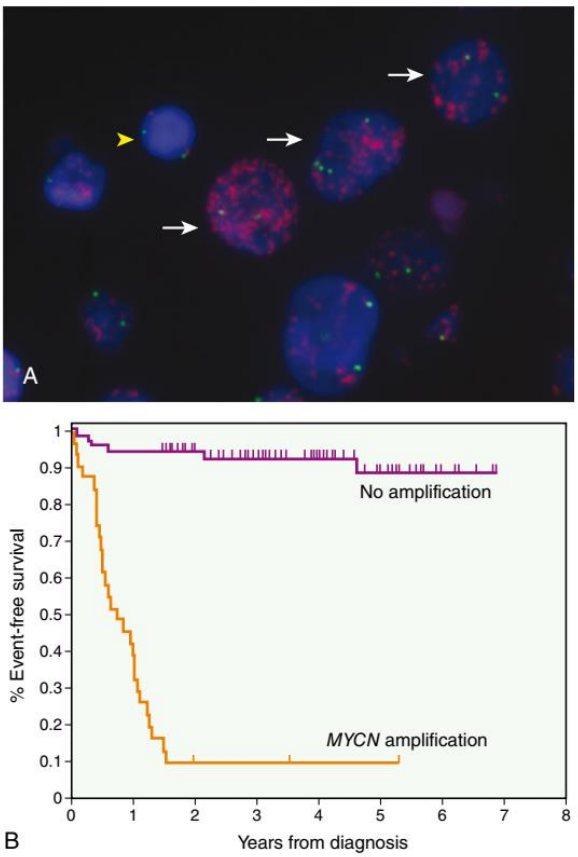


Fig. 10.25 MYCN amplification in neuroblastoma. (A) Fluorescence in situ hybridization using a fluorescent probe for *MYCN* on a tissue section. The neuroblastoma cells *(white arrow)* have large areas of staining *(red);* this corresponds to amplified *MYCN* in the form of homogeneously staining regions. A background normal cell *(yellow arrowhead)* shows only two (normal) *MYCN (red)* and chromosome 2 *(green)* signals. (B) A Kaplan-Meier survival curve of infants younger than 1 year of age with metastatic neuroblastoma. The 3-year event-free survival of infants whose tumors lacked *MYCN* amplification was 93%, whereas those with tumors with *MYCN* amplification had only a 10% event-free survival. (B, From Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:203-216.)

توالی‌یابی کل ژنوم، تغییراتی را در انواع ژن‌ها آشکار کرده است. برخی از این تغییرات دارای پیامدهای پروگنوستیک هستند. این تغییرات شامل ژن‌هایی است که محصولات آنها در neuritogenesis (فرآیندی در تمایز عصبی که شامل جوانه زدن نوریت‌ها می‌شود که بعداً به دندریت‌ها و آکسون‌ها تبدیل می‌شوند) نقش دارند. تأثیر این تغییرات ژنتیکی بر پروگنوز در دست بررسی است. مثال‌هایی از این ژن‌ها عبارتند از:

- alpha thalassemia/ mental retardation, X linked (ATRX)
- genes involving chromatin remodeling, such as AT-rich interaction domains 1A and 1B (ARID1A and ARID1B)
- neurotrophin receptors (NTRK1, NTRK2, and NTRK3)

اگرچه بحث در مورد روش‌های درمانی نوروبلاستوما فراتر از محدوده این کتاب است، اما به شکل گذرا به دو رویکرد تجربی امیدوارکننده اشاره می‌کنیم. اولین رویکرد استفاده از رتینوئیدها به عنوان درمان کمکی برای تحریک تمایز در نوروبلاستوم است. مسیر اسید رتینوئیک نقش اساسی در تمایز سلولی در طی امبریوژنز دارد. درمان دوم استفاده از مولکول‌های کوچک مهارکنندهٔ ALK برای درمان تومورهای واجد موتاسیون‌های فعال‌کنندهٔ ALK می‌باشد.

Wilms Tumor

تومور ویلمز یا نفروبلاستوما ۱ کودک از هر ۱۰،۰۰۰ کودک در ایالات متحده را گرفتار می‌کند و به عنوان شایعترین تومور اولیه کلیوی در کودکی و چهارمین بدخیمی کودکان در ایالات متحده محسوب می‌شود. اوج بروز تومور ویلمز بین ۲ تا ۵ سالگی است و ۹۵٪ تومورها قبل از سن ۱۰ سالگی تظاهر می‌یابند. حدود ۱۰-۵٪ تومورهای ویلمز هر دو کلیه را درگیر می‌کنند که ممکن است به شکل همزمان (synchronous) یا غیرهمزمان (یکی بعد از دیگری: metachronous) رخ دهند. تومورهای ویلمز دوطرفه دارای میانگین سنی شروع حدود ۱۰ ماه زودتر از تومورهای یکطرفه است و این بیماران دارای موتاسیون ژرم‌لاین در یکی از ژن‌های مستعدکنندهٔ تومور ویلمز هستند (در ادامه بحث می‌شود). بیولوژی این تومور چندین جنبهٔ مهم از نئوپلاسم‌های دوران کودکی را نشان می‌دهد:

- relationship between malformations and neoplasia
- histologic similarities between organogenesis and oncogenesis
- two-hit theory of recessive tumor suppressor genes (chapter 7)
- role of premalignant lesions
- potential for treatment to affect prognosis and outcome