

گزارش دو بیمار مبتلا به لوسمی/لنفوم سلول-T بالغین دارای آنتی بادی ضدویروس HTLV-1 از آذربایجان غربی

دکتر داود ملکی^۱، دکتر ساسان حجازی^۲، دکتر محمد کرمیار^۳

تاریخ دریافت 86/02/02 تاریخ پذیرش 86/08/30

چکیده

لوسمی/لنفوم سلول-T بالغین (ATLL) بیماری لنفوپرلیفراتیو ناشی از ویروس-1 HTLV. که عامل اتیولوژیک پاراپارزی اسپاستیک منطقه ای نیز است، می باشد (۱،۲،۳). این بیماری در تمام نقاط دنیا گزارش شده و در بعضی مناطق به صورت اندمیک می باشد، مانند ژاپن، آفریقا و خراسان ایران (۴-۶). و هدف ما گزارش دو مورد از این بیماری در استان آذربایجان غربی است تا توجه به این بیماری و ویروس درمنطقه را بیشتر جلب نماید. در این مقاله دو بیمار معرفی می شود، یک نفر مرد و یک نفر زن، به ترتیب ۴۵ و ۵۳ ساله با عالیم بالینی، آزمایشگاهی و مرفوЛОژی سلولی ویژه ATLL که سرمه در نسبت به آنتی بادی ضد ویروس-1 HTLV مثبت بودند، تشخیص، و هر دو بیمار تحت شیمی درمانی قرار گرفته و بعد از ۹ ماه فوت نمودند. براساس یافته های فوق ویروس-1 HTLV در منطقه آذربایجان غربی نیز وجود دارد. با توجه به این که بیماری ناشی از این ویروس درمانی ندارد، بهترین راه شناسایی افراد آلوهه برای پیشگیری از انتقال به دیگران است.

کلید واژه ها: ویروس-1، ATLL، HTLV، اندمیک

مجله پزشکی ارومیه، سال نوزدهم، شماره سوم، ص ۲۷۴-۲۷۱، پاییز ۱۳۸۷

آدرس مکاتبه: ارومیه، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)، تلفن ۰۹۱۴۴۴۳۱۶۳۲

E-mail: davood.maleki@gmail.com

مقدمه

محیطی، لنفوسيت هایی با هسته چند لوبه و شبیه گل "Flower cell" وايمونوفنوتاپ سلول های T-helper با بروز CD2، CD3، CD4، CD5 و عدم بروز CD7 و CD8 می باشند. بروز شدید CD25 از مشخصات ATLL و تمایز دهنده آن از لنفوم سلول-T پوستی است. ATLL حاد بیماری مهاجم با طول عمر متوسط ۶ ماه می باشد و درمان با نشیمی درمانی مورد استفاده در درمان لنفوم های غیر هوچکین در این بیماری مؤثر نیست. ATLL لنفومایی بالغدانوپاتی عمومی بدون گرفتاری خون محیطی مشخص شده، گاهآبا هپاتوسپلنومگالی و هیپرکلسیمی همراه بوده و بیماری مهاجم با طول عمر متوسط ۹ ماه می باشد. ATLL مزمن و SMOULDERING با طول عمر طولانی و به ترتیب با سلول های لوسمیک خون محیطی بیش از ۱۰٪ و کمتر از ۵٪ همراه هستند (۱-۲).

ATLL شامل گروهی از بیماری های لنفوپرلیفراتیو است که از تکثیر منوکلونال لنفوسيت های T-آلوهه به ویروس HTLV-1 ناشی می شوند (۱)، و برای اولین بار در سال ۱۹۷۷ Takatusuki و همکاران در ژاپن ارتباط ویروس-1 HTLV را با آن گزارش کردند (۱). ATLL شامل چهار زیر گروه حاد، لنفو مایی، مزمن و SMOULDERING می شود. شکل حاد معمولاً با گرفتاری ارگان های متعدد از جمله سیستم عصبی مركزی، پوست، تغییرات لوسمیک خون محیطی، هپاتوسپلنومگالی و لنفادنوباتی سیستمیک بروز می یابد. ضایعات لیتیک استخوانی نیز ممکن است رخ دهد که معمولاً با هیپرکلسیمی بروز می یابد (۱). سلول های لوسمیک خون

^۱ استادیار گروه بیماری های داخلی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

^۲ استادیار گروه بیماری های اطفال دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۳ استادیار گروه بیماری های اطفال دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

آمبولی ریه تحت درمان با هپارین و وارفارین قرار گرفت سیتولوژی مایع بلور گرفتاری لنفومنی را نشان نداد. با بهبود علایم بیمار از ادامه شیمی درمانی منصرف و تنها مصرف وارفارین را ادامه داده بود. تا سه ماه خوب بوده ولی بعد از آن دچار اختلال رفتاری شده وارفارین را قطع کرده دچار تورم یکطرفه پا شده با اوترا سونوگرافی ترمبوز و بیدی تایید و درمان مجدد شروع شد اختلال هوشیاری به کاهش هوشیاری و کومای عمیق پیش رفته و بیمار در ماه ۹ تشخض ATLL فوت نمود.

بیمار دوم: خانم ۵۳ ساله، خانه دار، اهل و ساکن ارومیه، تحصیل کرده، با موقعیت اقتصادی و اجتماعی خوب با تشخیص لنفوم Large cell از بیوپسی لنفادنوباتی زیر بغل چپ، به بخش هماتولوژی و انکولوژی بیمارستان امام خمینی ارجاع شده بود. در جریان معاینه اولیه علاوه بر وجود بقایای لنفادنوباتی زیر بغل، ضایعه پوست پرتنقالی بر روی ۱/۴ خارجی و تحتانی پستان چپ نیز یافت شد.

بیمار شش دوره تحت شیمی درمانی با رژیم CHOP قرار گرفت و بهعلت عدم رفع کامل ضایعه پوست پرتنقالی پستان تحت بیوپسی مجدد تشخیصی قرار گرفت. با افزایش اریتم در پستان ضایعه پیشرفت نموده و بیمار تحت درمان با رژیم MINE قرار گرفت. با وجود دریافت درمان دو ماه بعد بیمار با حال عمومی بد و تب مراجعه نمود که در بررسی لکوسیت ۳۱۲۸۰ با لنفوسيت ۷۶٪ و نوتروفیل ۲۴٪، هموگلوبین ۷/۶ و شمارش پلاکت ۲۱ هزار داشت. ایمونوفوتایپ فلوسیتومتری خون محیطی به صورت CD3:۴٪ CD4:۵۵.۶٪ CD5: ۹.۵٪ CD7: ۴.۹٪ CD8: ۳.۹٪ CD10: ۲.۶٪ CD14: ۳.۳٪ CD15: ۱۸٪ CD19: ۲.۱٪ Anti-HTLV₁ و CD20: ۰.۷٪ CD34: ۴٪ CD13/33: ۳۵٪ در سرم بیمار مثبت بود. بیمار سابقه انتقال خون، اعتیاد، تزریق، اسکان و تماس جنسی در مشهد را نداشت و دو فرزند بیمار حاضر به بررسی نشدنده و همسر و والدین بیمار قبل از فوت نموده بودند. علی‌رغم درمان ATLL بیمار دچار هیپرکلسیمی ۱۷/۵ همراه با کاهش هوشیاری شد، که تحت درمان با کورتن و پامیدورانات قرار گرفت و علی‌رغم پاسخ مناسب اولیه در کمتر از ۳ هفته هیپرکلسیمی بیمار عود و سرانجام با تابلوی بالینی بالا بیمار فوت کرد.

بحث

پانل ایمونوفوتایپ مرکز ما محدود و امکان تعیین تمام مارکرهای مورد نظر از جمله CD2 و CD25 را نداشتیم همچنین آزمون تایید کننده HTLV-1 مقدور نشد. لذا تشخیص براساس علایم بالینی مورفولوژی سلولی، بافتی و معین شدن سلول T بودن

ویروس 1 HTLV-1 از رتروویرس‌ها بوده و علاوه بر ATLL عامل اتیولوژیک پاراپارزی اسپاستیک منطقه‌ای نیز می‌باشد (۱-۳). همچنین همراهی 1 HTLV با اختلالات ایمنی و بیماری‌های اتوایمیون از جمله آرتروپاتی، یووئیت، درماتیت، سندروم شوگرن و تیروئیدیت گزارش شده است (۱-۵,۳).

عنفونت با ویروس 1 HTLV در نقاط خاصی از جمله در کاراییب، جنوب غرب ژاپن، قسمت‌هایی از امریکای مرکزی و جنوبی، آسیای مرکزی، خاورمیانه به خصوص استان خراسان در ایران، و قسمت‌هایی از آفریقا اندمیک است، ولی در اغلب نقاط دنیا از جمله آلاسکا، سوئد، شرق روسیه، شیلی، آرژانتین و استان کردستان ایران مشاهده و گزارش شده است (۴, ۷-۱۴).

انتقال ویروس 1 HTLV از مادر به بچه معمولاً از راه شیر و گاهی از راه جفت، تماس جنسی (بیشتر از جنس مذکور به مؤنث)، انتقال خون (فراورده سلولی)، سوزن تزریق آلوده اثبات شده است (۶). در موارد ابتلاء خانوادگی انتقال ویروس 1 HTLV از مادر به بچه عامل عمدۀ سرایت است (۱۵). اغلب افراد مبتلا عوارض جدی پیدا نمی‌کنند، ۱ تا ۴٪، با دوران نهفتگی ۲۰ تا بیش از ۳۰ سال، دچار ATLL و یک دهم درصد تا ۴٪ با دوران نهفتگی کمی کوتاه‌تر دچار پاراپارزی اسپاستیک می‌گردد (۱-۳).

شرح حال و معرفی بیمار

بیمار اول: مردی است ۴۵ ساله اهل و ساکن ارومیه با تحصیلات عالی، متاهل، موقعیت شغلی و اجتماعی بالا که با کسالت عمومی، ضعف، لنفادنوباتی متعدد در زنجیره لنفاوی گردنی مراجعه نموده، در آزمایش‌ها شمارش لکوسیت ۶۴ هزار با ۹۰٪ لنفوسيت و ۱۰٪ نوتروفیل، هموگلوبین ۱۴/۶ و پلاکت ۲۵۷ هزار داشت. در ایمونوفوتایپ فلوسیتومتری خون محیطی CD3: ۸.۵٪ CD4: ۷.۳٪ CD5: ۸۰٪ CD7: ۶٪ CD8: ۱.۴٪ CD10: ۹٪ CD19: ۲.۱٪ CD20: ۵.۷٪ CD34: ۰.۶٪ CD13/33: ۱۴٪ گزارش و آنتی بادی Anti-HTLV₁ در سرم بیمار مثبت یافت شد. بیمار سابقه انتقال خون، اعتیاد، تزریق، اسکان و تماس جنسی در مشهد را نداشت و دو فرزند و همسر بیمار از نظر آنتی بادی Anti-HTLV₁ در سرم منفی بودند. والدین بیمار هر دو با عالی که برای بیمار مشخص نبود قبلاً فوت نموده بودند. بیمار در عرض ۱۰ روز دچار ضایعات جلدی بثوری به صورت انفیلتراسیون وسیع در پوست نواحی پشت و جلو تنه، صورت و گردن مشابه کهیر ولی سفت شد و تحت درمان با فلودرایپین و سیکلوفسفاید قرار گرفت و لنفادنوباتی، علایم پوستی و خون محیطی به طور کامل بهبود یافت. درمان هر ۲۸ روز تکرار شد. در جریان دوره سوم شیمی درمانی دچار تب و افیوژن پلور دو طرفه شد. با شک به ترمبو-

برای بررسی ارتباط ویروس موجود با ویروس‌های سایر مناطق به خصوص مشهد مطالعات بیشتری لازم است ولی با توجه به عدم وجود سابقه مهاجرت در نسل‌های گذشته احتمالاً وجود ویروس در منطقه به زمان‌های دور برمی‌گردد.

با توجه به بروز ATLL در ۱ تا ۴% مبتلایان به ویروس، مشاهده این موارد بیانگر وجود تعداد بیشتری افراد آلوده به ویروس در منطقه بوده که می‌توانند منشاء آلودگی و گسترش آن در جامعه شوند. لذا مطالعات بیشتر برای شناسایی افراد آلوده، ضرورت دارد. تا براساس آن اقدامات پیشگیرانه مناسب به کارگرفته شود. و از انتقال ویروس و گسترش آلودگی در جامعه و بروز بیماری غیرقابل درمان ATLL و سایر عوارض جلوگیری گردد.

لنفوسيت‌های لوسمیک همراه با مشیت شدن سرم بیماران برای آنتی بادی ضد HTLV-1 گذاشته شد.

از نظر تعیین منبع عفونت تعداد موارد کم و از طرف دیگر شوهر یکی و والدین هر دو بیمار فوت نموده‌اند ولی با توجه به عدم سابقه مهاجرت، بستری بیمارستانی، انتقال خون، اعتیاد و در معرض تزریقات ناخواسته و اتفاقی بودن و سطح تحصیلات و منزلت اجتماعی بالا از یک طرف، طولانی بودن دوران نهفتگی و ارتباط بیشترش با ابتلا از مادر به نظر می‌رسد از طریق خانوادگی و احتمالاً از منشاء مادر مبتلا شده باشند. البته همسر و فرزندان بیمار مذکور برخلاف روال شایع مبتلا نشده‌اند.

References:

1. Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene* 2005; 24:6058-68.
2. Nicot C. Current views in HTLV-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Am J Hematol* 2005; 78:232-9.
3. Yamaguchi K, Watanabe T. Human T-lymphotropic virus type-I and adult T-cell leukemia in Japan. *Int J Hematol* 2002; 76 Suppl 2:240-5.
4. Abbaszadegan MR, Gholamin M, Tabatabaei A, Farid R, Houshmand M, Abbaszadegan M. Prevalence of human T-lymphotropic virus type I among blood donors from Mashhad, Iran. *J Clin Microb* 2003; 41:2593-5.
5. Matsuda T, Tomita M, Uchihara JN, Okudaira T, Ohshiro K, Tomoyose T, et al. Human T cell leukemia virus type I-infected patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5704-10.
6. Kakuda K, Ikematsu H, Yong CW, Hayashi J, Kashiwagi S. Molecular epidemiology of human T lymphotropic virus type I transmission in Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66: 404-8
7. Saliou DS, Calattini S, Abah-Dakou J, Thiam T, Diakhhaté L, Gessain A. Seroprevalence and molecular epidemiology of human T-Cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2 in blood donors from Dakar. *J Clin Microbiol* 2006; 44(4): 1550-4.
8. Kokoris SI, Siakantaris MP, Kontopidou FN, Kyrtsonis MC, Tsakris A, Spanakis N, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL): report of two fully documented Hellenic patients. *Leuk Lymphoma* 2004;45(4):715-21
9. Cabrera ME, Labra S, Catovsky D, Ford AM, Colman SM, Greaves MF, et al. HTLV-I positive adult T-cell leukaemia/lymphoma (ATLL) in Chile. *J Leukemia* 1994; 8:1763-7.
10. Marin O, Hasui K, Remondegui C, Sato E, Aye MM, Takenouchi N, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jujuy, North-West Argentina. *J Pathol Int* 2002; 52:348-57.
11. Wang C, Yao Z, Liao J, Luo Y, Ma Y, Chen G, et al. Clinicpathologic, immunophenotypic and ultrastructural analyses of ATLL patients with cutaneous involvement. *Chin Med J* 1999; 112:461-5.
12. Lou H, Li HC, Kuwayama M, Yashiki S, Fujiyoshi T, Suehara M, et al. HLA class I and class II of the Nivkhi, an indigenous population

- carrying HTLV-I in Sakhalin, Far Eastern Russia.
Tissue Antigens 1998; 52:444-51.
13. Fahim S, Prokopetz R, Jackson R, Faught S, McCarthy AE, Andonov A, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma in the Inuit people of Nunavut. CMAJ 2006; 175: 561.
۱۴. حسن ب، افرازیابیان ش: گزارش یک مورد ابتلا به ویروس HTLV-1 در کردستان. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان. سال دهم، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۴. ص ۶۵
15. Hu CY, Lin MT, Yang, Yang JL, Tang SE, Chung CH, et al. Familial transmission of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma or HTLV-1-associated myelopathy. J Formos Med Assoc 1998; 97:101-5.