

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

دکتر داود ملکی<sup>۱</sup>، دکتر ساسان حجازی<sup>۲</sup>، دکتر محمد کریمیار<sup>۳</sup>

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

### چکیده

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

**کلید واژه‌ها:** ویروس HTLV-1، ATLL، اندمیک

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

آدرس مکاتبه: ارومیه، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)، تلفن ۰۹۱۴۴۳۱۶۳۲

E-mail: davood.maleki@gmail.com

### مقدمه

ATLL شامل گروهی از بیماری‌های لنفوپرلیفراتیو است که از تکثیر منوکلونال لنفوسیت‌های T- آلوده به ویروس HTLV-1 ناشی می‌شوند (۱)، و برای اولین بار در سال ۱۹۷۷ Takatusuki و همکاران در ژاپن ارتباط ویروس HTLV-1 را با آن گزارش کردند (۱). ATLL شامل چهار زیرگروه حاد، لنفومایی، مزمن و SMOULDERING می‌شود. شکل حاد معمولاً با گرفتاری ارگان‌های متعدد از جمله سیستم عصبی مرکزی، پوست، تغییرات لوسمیک خون محیطی، هپاتواسپلنومگالی و لنفادنوپاتی سیستمیک بروز می‌یابد. ضایعات لیتیک استخوانی نیز ممکن است رخ دهد که معمولاً با هیپرکلسیمی بروز می‌یابد (۱). سلول‌های لوسمیک خون

محیطی، لنفوسیت‌هایی با هسته چند لوبه و شبیه گل "Flower cell" و ایمونوفنوتایپ سلول‌های T-helper با بروز CD2, CD3, CD4, CD5 و عدم بروز CD8 و CD7 می‌باشند. 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 می‌باشد و درمان بانشیمی درمانی مورد استفاده در درمان لنفوم‌های غیر هوچکین در این بیماری مؤثر نیست. ATLL لنفومایی بالنفادنوپاتی عمومی بدون گرفتاری خون محیطی مشخص شده، گاهاً با هپاتواسپلنومگالی و هیپرکلسیمی همراه بوده و بیماری مهاجم با طول عمر متوسط ۹ ماه می‌باشد. ATLL مزمن و SMOULDERING با طول عمر طولانی و به ترتیب با سلول‌های لوسمیک خون محیطی بیش از ۱۰٪ و کمتر از ۵٪ همراه هستند (۱-۳).

<sup>۱</sup> استادیار گروه بیماری‌های داخلی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> استادیار گروه بیماری‌های اطفال دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۳</sup> استادیار گروه بیماری‌های اطفال دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

آمبولی ریه تحت درمان با هپارین و وارفارین قرار گرفت سیتولوژی مایع پلور گرفتاری لنفومی را نشان نداد. با بهبود علائم 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 یک طرفه پا شده با اولترا سونوگرافی ترمبوز وریدی تایید و درمان مجدد شروع شد اختلال هوشیاری به کاهش هوشیاری و کوما عمیق پیش رفته و بیمار در ماه ۹ تشخیص 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 لنفادنوپاتی زیر بغل چپ، به بخش هماتولوژی و انکولوژی بیمارستان امام خمینی ارجاع شده بود. در جریان معاینه اولیه علاوه بر وجود بقایای لنفادنوپاتی زیر بغل، ضایعه پوست پرتقالی بر روی ۱/۴ خارجی و تحتانی پستان چپ نیز یافت شد.

بیمار شش دوره تحت شیمی درمانی با رژیم CHOP قرار گرفت و به علت عدم رفع کامل ضایعه پوست پرتقالی 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 لنفوسیت ۷۶٪ و نوتروفیل ۲۴٪، هموگلوبین ۷/۶ و شمارش پلاکت ۲۱ هزار داشت. ایمونوفنوتایپ فلوسیتومتری خون محیطی به صورت CD3:4% CD4:55.6% CD5: 9.5% CD7: 4.9% CD8: 3.9% CD10: 2.6% CD14: 3.3% CD15: 18% CD19: 2.1% CD13/33:35% و CD20:0.7% CD34: 4% Anti-HTLV<sub>1</sub> 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 نشدند و همسر و والدین بیمار قبلاً فوت نموده بودند. علی‌رغم درمان ATLL بیمار دچار هیپرکلسمی 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 هیپرکلسمی بیمار عود و سرانجام با تابلوی بالینی بالا بیمار فوت کرد.

### بحث

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

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

عفونت با ویروس HTLV-1 در نقاط خاصی از جمله در کاراییب، جنوب غرب ژاپن، قسمت‌هایی از آمریکای مرکزی و جنوبی، آسیای مرکزی، خاورمیانه به‌خصوص 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، ۱-۴).

انتقال ویروس HTLV-1 از مادر به بچه معمولاً از راه شیر و گاهی از راه جفت، تماس جنسی (بیشتر از جنس مذکر به مؤنث)، انتقال خون (فراورده سلولی)، سوزن تزریق آلوده اثبات شده است (۶). در موارد ابتلا خانوادگی انتقال ویروس HTLV-1 از مادر به بچه عامل عمده 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 پاراپلازسی اسپاستیک می‌گردند (۳-۱).

### 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، لنفادنوپاتی متعدد در زنجیره لنفاوی گردنی مراجعه نموده، در آزمایش‌ها شمارش لکوسیت ۶۴ هزار با ۹۰٪ لنفوسیت و ۱۰٪ نوتروفیل، هموگلوبین ۱۴/۶ و پلاکت ۲۵۷ هزار داشت. در ایمونوفنوتایپ فلوسیتومتری خون محیطی CD3:8.5% CD4:73% CD5:80% CD7:6% CD8:1.4% CD10:9% CD19:2.1% CD20:5.7% CD34:0.6% CD13/33:14% گزارش و آنتی بادی Anti-HTLV<sub>1</sub> 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-HTLV<sub>1</sub> در سرم منفی بودند. والدین بیمار هر دو با عللی 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 فلودراپین و سیکلوفسفاید قرار گرفت و لنفادنوپاتی، علائم پوستی و خون محیطی به‌طور 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 ترومبو

برای بررسی ارتباط ویروس موجود با ویروس‌های سایر مناطق به‌خصوص 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 منشأ آلودگی و گسترش آن در جامعه شوند. لذا مطالعات بیشتر برای شناسایی افراد آلوده، ضرورت دارد. تا براساس آن اقدامات پیشگیرانه مناسب به‌کارگرفته شود. و از انتقال ویروس و گسترش آلودگی در جامعه و بروز بیماری غیرقابل درمان ATLL و سایر عوارض جلوگیری گردد.

لنفوسیت‌های لوسمیک همراه با مثبت 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 منشأ مادر مبتلا شده باشند. البته همسر و فرزندان بیمار مذکور بر خلاف 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, Tabatabaee 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, Diakhaté 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, Kyrtsionis 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، افراسیابیان 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.