

تظاهرات‌های اختصاصی پوستی در لوسمی / لنفوم سلول T بزرگسالان

دکتر فخرالزمان پزشکیپور^۱، دکتر محمدجواد یزدان پناه^۱، دکتر عباس شیردل^۲

۱- استادیار پوست، ۲- دانشیار داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

زمینه و هدف: لوسمی / لنفوم سلول T بزرگسالان (ATLL) Adult T cell lymphoma/leukemia نوعی بدخیمی مهاجم است که ممکن است در فرد آلوده به Human T lymphotropic Virus 1 (HTLV1) رخ دهد. HTLV1 با فراوانی ۲/۳٪ در خراسان آندمیک است. چون امکان دارد تظاهرات‌های اختصاصی پوستی لنفوم در گروه قابل توجهی از بیماران رخ دهد لذا به بررسی آن در بین بیماران ATLL در بیمارستان قائم (عج) مشهد پرداخته شد.

روش اجرا: در این مطالعه متکی بر داده‌های موجود، نشانه‌های دموگرافیک و بالینی ۲۳ بیمار مبتلا به ATLL با انفیلترای سلول‌های آتیپیک در ضایعه پوستی تایید شده وسیله آسیب‌شناسی که از سال ۱۳۷۴ الی ۱۳۸۳ در بخش خون یا پوست بیمارستان قائم (عج) شهر مشهد ثبت شده بود استخراج و مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: ۱۱ بیمار مذکر و ۱۲ بیمار مؤنث بودند. سن متوسط بیماران $48/17 \pm 14/1$ سال و محل تولد آن‌ها در بیش از ۸۵٪ موارد، نواحی شمالی استان خراسان بود. شایع‌ترین ضایعه پوستی اختصاصی، راش ماکولوپاپولر در ۱۱ بیمار (۴۷/۸٪) و ضایعه‌های پاپولر در ۴ بیمار (۱۷/۴٪) بود. سایر ضایعه‌ها شامل پلاک، شبیه ایکتیوز، اریترودرمی، تومور و ضایعه‌های ندولر بود. در بیش‌تر بیماران (۵۶/۵٪) ضایعه‌های پوستی ژنرالیزه بود.

نتیجه‌گیری: شایع‌ترین نوع ضایعه‌های پوستی در ATLL، راش ماکولوپاپولر به خصوص با انتشار ژنرالیزه بود. سایر انواع ضایعه‌های پوستی اختصاصی به ترتیب فراوانی شامل پاپول، پلاک، شبیه ایکتیوز، ندول، تومور و اریترودرمی بود.

واژه‌های کلیدی: HTLV1، ATLL، لنفوم، ضایعه پوستی اختصاصی

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۵؛ دوره ۹ (۳): ۲۲۷-۲۳۲

وصول مقاله: ۸۴/۹/۲۷ پذیرش: ۸۴/۱۲/۳

مقدمه

پزشکان نسبت به بیماری بیماران مراجعه‌کننده است (۲).

این مطالعه با هدف تعیین تظاهرات‌های اختصاصی پوست در بیماران مبتلا به ATLL که در نمای آسیب‌شناسی ضایعه، تشخیص لنفوم اثبات شده‌ای داشتند صورت گرفت.

روش اجرا

این مطالعه به روش متکی بر داده‌های موجود با مراجعه به پرونده‌های بیماران مبتلا به ATLL در بخش خون یا پوست بیمارستان قائم (عج) شهر مشهد از سال ۱۳۷۴ تا آخر ۱۳۸۳ صورت گرفت. تشخیص بیماری با بررسی

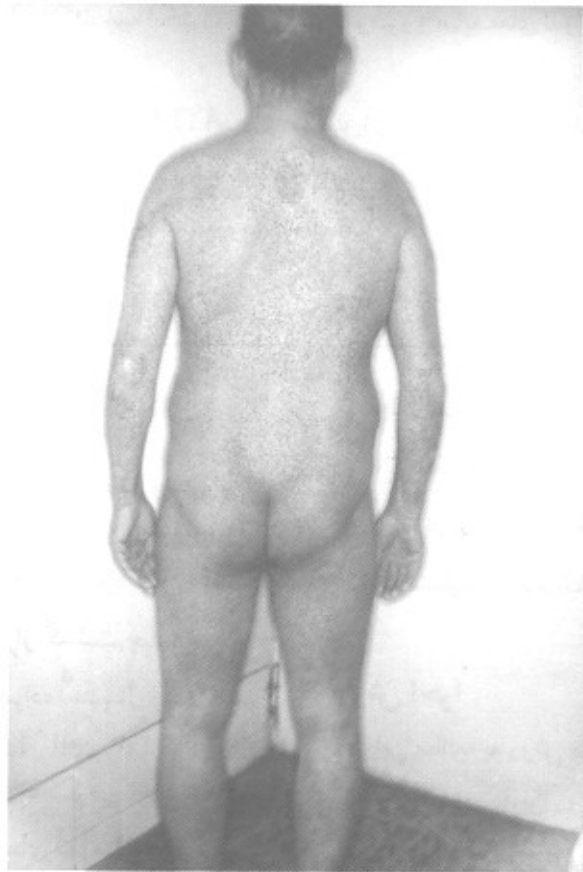
خراسان یکی از نواحی آندمیک آلوده به ویروس Human T cell lymphotropic virus 1 (HTLV1) است. در ۲/۳٪ افراد جامعه این منطقه، آلودگی با این ویروس گزارش شده است (۱). پس از گذشت چند دهه از آلودگی به ویروس، در ۵-۲٪ افراد، احتمال ابتلا به Adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL) وجود دارد. تظاهرات‌های پوستی به خصوص تظاهرات‌های جلدی اختصاصی (وجود سلول‌های لنفومی در نمای آسیب‌شناسی در بیوپسی پوست) یکی از راه‌های شناخت

و ۱۲ نفر (۵۲/۲٪) زن بودند. متوسط سن بیماران $48/17 \pm 14/1$ سال بود (حداقل ۱۷ و حداکثر ۷۰ سال). سیزده بیمار (۵۶/۵٪) متولد مشهد، چهار بیمار (۱۷/۴٪) متولد نیشابور، دو مورد متولد قوچان (۸/۷٪) و متولدین شهرهای تهران، تربت جام هر کدام یک مورد بودند و در ۲ مورد باقی مانده، محل تولد در پرونده قید نشده بود. نمای بالینی شامل ضایعه‌های پوستی شکل ماکولوپاپولر در ۱۱ بیمار (۴۷/۸٪) (تصویر شماره ۱)، نوع پاپولر در چهار بیمار (۱۷/۴٪)، نوع پلاک یا پاپول و پلاک همراه با هم در سه بیمار و اریترودرمی، تومورال یا ضایعه‌های ندولر هر مورد در یک بیمار بود (تصویر شماره ۲). در ۲ مورد، (۸/۷٪) بیماران به نوع ایکتیوزی مبتلا بودند (تصویر شماره ۳).

آسیب‌شناسی ضایعه پوستی صورت پذیرفت. ملاک تشخیص ATLL، شامل آلودگی به HTLV-1 بر اساس سرولوژی و PCR و تایید نمونه بافتی از نظر بدخیمی لنفوپرولیفراتیو سلول T بر اساس بیوپسی، ایمونوهیستوشیمی و فلوسیتومتری بوده است. سن، جنس، محل تولد، نمای بالینی ضایعه‌های پوستی و جایگزینی آن‌ها از پرونده بیماران استخراج شد و مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

طی این دوره ۱۰ ساله، تعداد ۲۳ بیمار با تشخیص ATLL همراه با ابتلا پوستی به لنفوم در بخش خون و پوست بستری شده بودند. از این تعداد ۱۱ نفر (۴۷/۸٪) مرد



تصویر شماره ۱- بیمار مبتلا به ATLL و ضایعه‌های ماکولوپاپولر منتشر در تنه و اندام‌ها



تصویر شماره ۲- ضایعه‌های ندولر در بیمار مبتلا به ATLL



تصویر شماره ۳- نمای نوع اکتیووزی در بیمار مبتلا به ATLL

۷. Lentivirus، شامل ویروس‌هایی می‌شود که قادرند عفونت‌های مزمن یا اختلال‌های عصبی - به طور آهسته پیش رونده - ایجاد کنند، مانند ویروس نقص ایمنی اکتسابی انسان (AIDS)

در بین این طیف وسیع از خانواده رتروویریده گرچه رتروویروس‌های متعددی در جمعیت‌های انسانی، آندمیک هستند اما فقط تعداد اندکی از این ویروس‌ها با ایجاد تومورهای انسانی مرتبط‌اند.

HTLV1 عامل ایجاد ATLL و یک دسته بیماری‌های دیگر است که در ادامه ذکر خواهد شد. یک ویروس مشابه با آن به نام HTLV2 نیز از آن جدا شده که به طور قطعی با بیماری خاصی در ارتباط نیست. گروه دیگری از رتروویروس‌ها که عامل ایجاد AIDS هستند، گرچه سیتولیتیک‌اند و ترانس فرم‌کننده نیستند ولی به عنوان لنتی ویروس‌ها طبقه‌بندی می‌شوند و به دلیل سرکوب ایمنی ایجاد شده، مبتلایان مستعد سرطان‌هایی از جمله لنفوم و کانسر سرویکس می‌شوند (۳).

تخمین زده می‌شود که ۲۰-۱۰ میلیون فرد آلوده به HTLV1 در سرتاسر جهان وجود دارد (۴). اکثر افراد آلوده به ویروس بدون علامت می‌مانند و حدود کم‌تر از ۵ درصد دچار بیماری می‌شوند. در میان بیماری‌های شناخته شده مرتبط با ویروس HTLV1، لوسمی لنفوم سلول T افراد بالغ (ATLL) که در ۲-۴٪ موارد، آلودگی به این ویروس ایجاد می‌شود و هم چنین میلوپاتی مرتبط به HTLV1 (پاراپلازای اسپاستیک) و بیماری‌های مختلف التهابی شامل infective dermatitis، اوویت، آرتریت، پلی میوزیت و نروپاتی محیطی است (۶-۴). در افراد آلوده، ویروس HTLV1 عمدتاً در سلول‌های لنفوسیت CD4+T یافت می‌شود (۷) و زمان بین عفونت تا ایجاد ATLL، ۲۰-۱۵ سال یا بیش‌تر طول می‌کشد (۲).

راه عمده انتقال ویروس از طریق مادر آلوده به کودک

در ۱۳ مورد (۵۶/۵٪) بثورات در سراسر بدن منتشر بود و شایع‌ترین نمای بالینی ضایعه‌ها در این بیماران (۹ مورد از ۱۳ بیمار) نوع ماکوپولر بود. گرفتاری تنه به تنهایی در ۲ مورد (۸/۷٪)، ابتلا تنه و اندام‌ها در ۶ مورد (۲۶/۱٪)، ابتلا سروگردن، اندام‌ها و ساق پا به تنهایی هر کدام در یک مورد (۴/۳٪) به ثبت رسیده بود. در ۲۱ مورد (۹۱/۳٪) تنه شایع‌ترین ناحیه آناتومیک درگیر، با و بدون ابتلا نواحی دیگر، گزارش شده بود. جایگزینی بثورات در کف دست با نمای بالینی پلاک یا پاپول یا ماکولوپولر در ۳ بیمار (۱۳/۰۴٪) اعلام شده بود.

بحث

خانواده رتروویریده، شامل گروه بزرگ و متنوعی از ویروس‌ها می‌شود که در تمام مهره‌داران یافت می‌شود. این ویروس‌ها جزو ویروس‌های بازنوم RNA هستند اما بعد از ورود به سلول میزبان RNA وسیله ترانس کریپتاز معکوس به DNA تبدیل و به DNA کروموزومی میزبان متصل می‌شوند.

این خانواده از ویروس‌ها به هفت جنس تقسیم می‌شوند:
۱- آلفا رتروویروس‌ها (که شامل ویروس‌های لکوز و سارکوم پرندگان هستند).

۲- بتا رتروویروس‌ها (ویروس تومور پستان موش)

۳- گاما رتروویروس‌ها (ویروس‌های لوسمی و سارکوم پستانداران)

۴- دلتا رتروویروس‌ها (ویروس‌های T لنفوتروپیک انسانی [HTLV] و ویروس لوسمی گاوی BLV)

۵- اپسیلون رتروویروس‌ها (ویروس‌های ماهی‌ها)

۶- Spumavirus، شامل ویروس‌هایی است که پس از تلقیح به سلول‌های به دژنرسانس کف آلود منجر می‌شوند، اما با هیچ یک از بیماری‌های شناخته شده ارتباطی ندارند.

هیپوپیگمانته و شبیه گرانولوما با اجتماع ندولار درمی نیز گزارش شده است (۹). گزارش موردی از ضایعه‌های وزیکولی و تاولی نیز وجود دارد (۱۱). در مطالعه حاضر شایع‌ترین شکل ضایعه‌های پوستی بثورات ماکولوپاپولر ژنرالیزه بود در حالی که در بیماران جامانیکایی تظاهر به صورت تومور، ندول، پلاک و اولسر، شایع‌تر از بثورات ماکولوپاپولر دیده شد و سایر موارد ذکر شده شامل بثورات جلدی شبیه اگرما، اسکرودرمی و یا ایکتیوز بود (۱۲).

در نمای آسیب‌شناسی ATLL در پاپول‌های کوچک یک ارتشاح متراکم در درم پاپلر از نفوسیت‌های با هسته پرشکنج (Convolutated) که اندازه متوسط دارند با نمای شبیه باند دیده می‌شود. این نفوسیت‌ها در داخل اپیدرم نیز مشاهده می‌شوند که مشابه مایکوزیس فونگوئید است. در ضایعه‌های ندولر و تومورال ATLL نفوسیت‌ها هسته بزرگ و وزیکولر دارند و کروماتین درهم فشرده مشابه لنفوم با سلول بزرگ آناپلاستیک است (۱۳).

در این مطالعه در بین بیماران با ضایعه اختصاصی که از نظر آسیب‌شناسی تشخیص لنفوم پوستی در آن‌ها تایید شده بود، اکثر ضایعه‌ها دارای نمای ماکولوپاپولر و پاپولر بودند و بیش‌تر بیماران در زمان مراجعه، در تمام سطح پوست بثورات منتشر داشتند. در بین نواحی مختلف، در مجموع، تنه در ۹۱/۳٪ موارد به طور ثابت ابتلا داشت. بیش از ۸۵٪ بیماران این مطالعه ساکن نواحی شمالی خراسان به خصوص مشهد و نیشابور بودند.

از طریق شیر مادر است که احتمال ابتلا کودک ۲۵٪ است. از راه‌های دیگر انتقال تماس جنسی است که عمدتاً از مرد به زن و هم چنین از راه خون صورت می‌گیرد (انتقال گلبول سفید ضروری است) (۲).

سن متوسط شروع ATLL در بیماران مناطق مختلف متفاوت گزارش شده است. این سن در ژاپن ۵۶ سال و در نواحی کارائیب ۴۳ سال است (۶). نمای بالینی ATLL به صورت یک بدخیمی است که در بزرگسالی شروع می‌شود و نمای بالینی آن در نواحی مختلف آندمیک مشابه است و با ترکیب متغیر از گرفتاری چندین ارگان بروز می‌کند. این گرفتاری‌ها شامل هپاتواسپلنومگالی، لنفادنوپاتی ژنرالیزه، گرفتاری سیستم عصبی مرکزی، ضایعه‌های پوستی و وجود سلول‌های لوسمی مولتی لوبله در خون محیطی است. انفیلترای سلول‌های لوسمی در ارگان‌های مختلف، نمای بالینی بیماری و هم چنین مرگ و میر ناشی از بیماری را تعیین می‌کند (۶).

ضایعه پوستی متنوع است و تا $\frac{2}{3}$ موارد دیده می‌شود. بثورات پوستی اختصاصی که انفیلترای سلول‌های لوسمی را در ضایعه‌ها می‌توان یافت شامل ندول، تومور، پلاک، پاپول، بچ‌های غیر اختصاصی اریتماتو و اریترودرمی است (۸). ممکن است ضایعه‌های پوستی به صورت پورپورا به علت ارتشاح و تخریب عروق خونی پوست با سلول‌های بدخیم دیده شود (۹). از اشکال نادر ضایعه‌های شبیه همفولیکس در کف دست و پا، ندول‌های نکروتیک و زخمی را می‌توان نام برد (۱۰). ضایعه‌های شبیه کلونید،

References

- 1-Farid R, Etemadi M, Baradaran H, Nikbin B. Seroepidemiology and virology of HTLV1 in the city of Mashhad, northeastern Iran. *Serodiagn Immunother Infect Disease* 1993; 5: 251-52.
- 2-Sterling JC. Virus infections. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (editors). *Rook's textbook of dermatology*. London: Blackwell Sciences, 2004; 25.1-25.83.
- 3-Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Human cancer viruses. In: Brooks GF, Butel JS, Morse SA, et al (editors). *Medical microbiology*. Singapore: McGrawHill 2004: 587-607.

- 4-Gessain A. Epidemiology of HTLV1 and associated diseases. In: Hollenberg P, Hafler DA (editors). Human T-cell lymphotropic virus type I. Chichester: Wiley, 1996: 33-64.
- 5-Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al. Adult T cell leukemia: Clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977; 50: 481-92.
- 6-Tschachler E, Reitz MS, Franchini G. Human retroviral disease: Human T-lymphotropic viruses. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al (editors). *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill, 1999: 2497-2505.
- 7-Richardson JH, Edwards AJ, Cruickshank JK, et al. In vivo cellular tropism of human T-cell leukemia virus type 1. *J Virol* 1990; 64: 5682-87.
- 8-Schulz TF, Neil JC. Viruses and leukemia. In: Henderson ES, Lister TA, Grenves MF (editors). *Leukemia*. Philadelphia: W.B.Saunders 1996: 165-69.
- 9-Dicaudo DJ, Perniciaro C, Worrel JT. Clinical and histologic spectrum of human T-cell lymphotropic virus type 1-associated lymphoma involving the skin. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 69-76.
- 10-Whittaker SJ, Rustin M, Levene G, et al. HTLV-I associated cutaneous disease: A clinicopathological and molecular study of patients from the U.K. *Br J Dermatol* 1993; 128: 483-492.
- 11-Michael EJ, Shaffer JJ, Collins HE, et al. Bullous adult T-cell lymphoma leukemia and human T-cell lymphotropic virus-1 associated myelopathy in a 60-year-old man. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 137-141.
- 12-Hanchard B. Adult T-cell leukemia lymphoma in Jamaica: 1986-1995. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13(Suppl.1): 20-25.
- 13-LeBoit PE, Mc Calmont TH. Cutaneous lymphomas and leukemias. In: Elder D, Elenitsas R, Christine J, et al (editors). *Levers histopathology of the skin*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 805-46.