

گزارش یک مورد همراهی سندرم سزاری با سارکوم کاپوزی و عفونت درماتوفیتی منتشر

دکتر حسین مرتضوی^۱، دکتر فرشاد فرنقی^۱، دکتر حسن صیرفی^۱، دکتر سیدناصر عمادی^۲، دکتر فرید صفر^۲

۱- استادیار، ۲- دستیار؛ گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران

محیطی سلولهای Sezary و نسبت بالای لنفوسیت‌های $CD4/CD8 = 45$ تشخیص سندرم سزاری را تأیید نمود. نمونه برداری از ضایعات سر آلت با نمای سلولهای فیروبلاست و دوکی در زمینه هموراژی مؤید تشخیص سارکوم کاپوزی بود. با پیشرفت بیماری عفونت منتشر درماتوفیتی در بیمار ایجاد گردید. اسمیر و کشت از ضایعات آنولر، عفونت درماتوفیتی تریکوفیتون روبروم را تأیید نمود.

واژه‌های کلیدی: میکوزیس فونگوئید، سارکوم کاپوزی، درماتوفیت، سندرم سزاری

فصلنامه بیماریهای پوست، بهار ۱۳۸۳؛ ۲۷: ۱۷۱-۱۷۸

رابطه بین ضعف سیستم ایمنی با افزایش بروز بدخیمی‌ها و عفونت درماتوفیتی منتشر در بیماران مبتلا به سندرم سزاری بخوبی شناخته شده است. در این گزارش بیمار ۵۸ ساله‌ای معرفی می‌شود که علاوه بر سابقه ۲ ماهه ضایعات پوستی خارش دار شدید، اخیراً دچار ضایعات پاپولر عروقی و پیگمانته در ناحیه سر آلت (glans) شده بود. در آزمایش خون بیمار لکوسیتوز با ائوزینوفیلی ۲۰٪ و لنفوسیت آتیپیک بیش از ۱۰٪ مشاهده گردید. در نمونه برداری از تنه، وجود میکرو آبسه پوتریه با ارتشاح لنفوسیتی درمال و آتیپیس سلولی و در اسمیر خون

مقدمه

میکوزیس فونگوئید را اولین بار آلبرت (Alibert) در سال ۱۸۰۶ شرح داد. لنفوم پوستی سلول T (Cutaneous T-cell Lymphoma=CTCL) و لنفوم سلول کوچک و سربریفرم مترادف با میکوزیس فونگوئید بکار رفته است. از نظر تعریف میکوزیس فونگوئید لنفوم درجه پایین (low grade) سلول T است که بطور اولیه (ابتدایی) پوست را گرفتار ساخته و تابلوهای بالینی ویژه‌ای دارد (۱). پیشرفت بیماری از مراحل پیچ و پلاک به تومور و ایترودرمی است. لنفوم پوستی ایترودرمیک سلول T

شامل تمام مراحل ایترودرمی و لوسمی بیماری می‌شود که می‌تواند با وجود یا عدم وجود سلول سزاری در خون محیطی همراه باشد (۲). معمولاً مرحله ایترودرمیک CTCL با گرفتاری گسترده پوستی و خون محیطی همراه است. ولی ممکن است گرفتاری خون محیطی در شمارش کامل خون نشان داده نشود (۲). وجود ایترودرمی، لنفادنوپاتی و لنفوسیت‌های سربریفرم و آتیپیک در خون محیطی در بیماری میکوزیس فونگوئید، سندرم سزاری نامیده می‌شود (۱).

معرفی بیمار

مردی ۵۸ ساله و کشاورز ساکن روستایی در حاشیه دریای خزر در استان گیلان در آبان ۱۳۸۰ به علت ضایعات پوستی خارش دار که از دو ماه قبل شروع شده به بیمارستان

مؤلف مسئول: دکتر سیدناصر عمادی - تهران، میدان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی، بخش پوست

اما بدلیل عدم رضایت بیمار نمونه برداری از غدد لنفاوی انجام نگرفت.

در نمونه برداری از تنه بیمار که طی دو مرحله انجام شد، پس از رنگ آمیزی با هماتوکسیلین و ائوزین، پاراکراتوز فوکل همراه با آکانتوز نامنظم و تهاجم سلولهای لنفوسیتی بصورت تک سلولی و تجمع چند سلولی بصورت میکروآبسه پوتریه (Pautrier micro abscess) در اپیدرم دیده شد. در درم فوقانی ارتشاح شدید و لیکنوئید خفی لنفوسیت وجود داشت. آزمایشهای HIV Ab، Anti HCV، HBSAg و HTLV در دو مرحله همگی منفی گزارش گردید.

نتایج بررسی ایمونوفنوتیپی به روش فلوسیتوتری سلولهای T به شرح ذیل بود:

$CD_8=2/6\%$ ، $CD_4=96/1\%$ ، $CD_3=90/5\%$ ، $CD_2=78/9\%$ ، $CD_7=10/2\%$ ، $CD_45=97/7\%$ ، $CD_4/CD_8=45/1\%$ ، $CD_{14}=4/7$ ، CD_{19} گزارش گردید.

در لام خون محیطی که توسط هماتولوژیست بررسی شد، لنفوسیت آتیپیک بیش از ۱۰٪ و سلول سزاری نیز مشاهده گردید.

بیمار با تشخیص سندرم سزاری که بعلت نقص ایمنی سلولی دچار سارکوم کاپوزی و عفونت درماتوفیتی منتشر و عفونت باکتریال پوستی گردیده تحت اقدامات درمانی ذیل قرار گرفت:

۱- با توجه به تب و لرز، ضایعات تاولی چرکی، شقاق و sepsis، سیپروفلوکساسین و کلیندامایسین تجویز گردید که بعد از ده روز موجب بهبودی نسبی بیمار شد.

۲- برای ضایعات درماتوفیتی منتشر روزانه یک قرص تربینافین ۲۵۰ میلیگرمی و کلوتریمازول موضعی ۲ بار در روز، به مدت یک ماه تجویز گردید که علاوه بر کاهش نسبی خارش بیمار، ضایعات آنولر اندامها و تنه از بین رفته و اسمیر قارچ نیز منفی شد.

رازی تهران مراجعه و با تشخیص اریترودرمی بستری گردید.

شروع ضایعات از اندام تحتانی بصورت پاپول و پلاک اریتماتو بوده که به تدریج به تنه، اندام فوقانی و سرگسترش یافته بود، بطوریکه در زمان مراجعه از خارش منتشر، تب، لرز و ضعف عمومی رنج می برد. در معاینه علاوه بر اریترودرمی و ضایعات آنولر در تنه و اندام تحتانی، ادم مچ هر دو پا با کراتودرمی کف دست و پا، دیستروفی ناخنها و تاولهای چرکی با دلمه زرد و شقاق در نوک انگشتان دست و پا وجود داشت (تصاویر شماره ۱ و ۲). متعاقب این ضایعات بیمار از درد و لنگیدن در هنگام راه رفتن شاکی بود. در معاینه، آدنوپاتی دو طرفه کشاله ران و زیر بغل لمس گردید، ولی کبد و طحال قابل لمس نبود. نبضهای محیطی طبیعی بودند.

در ناحیه *sulcus corona* و *glans* ضایعات متعدد پاپول قرمز عروقی و پیگمانته که شروع آن به گفته بیمار از ۲ هفته قبل بود مشاهده گردید (تصویر شماره ۳).

نتیجه اولیه اقدامات آزمایشگاهی به شرح زیر می باشد:

در بررسی خون محیطی ۱۶۰۰۰ گلبول سفید در میلیمتر مکعب مشاهده شد که حاوی ۲۹٪ سلولهای پلی مورف، ۵۱٪ لنفوسیت و ۲۰٪ ائوزینوفیل بود. سایر آزمونهای کبدی و کلیوی در حد طبیعی بودند.

طی دو مرحله اسمیر و کشت از ضایعات آنولر منتشر تنه و اندام تحتانی، عفونت تریکوفیتون روبروم تأیید شد. اسمیر از ضایعات تاولی دیستال انگشتان اندام تحتانی کوکسی های گرم مثبت را نشان داد.

در سونوگرافی شکم، طحال بزرگتر از اندازه طبیعی (طول ۱۴/۲ سانتیمتر و عرض ۸/۸ سانتیمتر) و در سی تی اسکن قفسه سینه، شکم، لگن، علاوه بر طحال بزرگ، لنفادنوپاتی دو طرفه زیر بغل و کشاله ران نیز گزارش شد،

ایتترفرون آلفا بیمار از درد و تب مختصر شکایت داشته که با تجویز استامینوفن علائم بهبودی یافته است. با وجود درمانهای انجام شده بیمار در خرداد ۱۳۸۱ بدنبال sepsis و کاهش وزن شدید فوت نمود.

۳- برای درمان میکوزیس فونگوئید اریترودرمیک و سارکوم کاپوزی با نظر متخصصین خون Epirubicin داخل وریدی ۸۰ میلیگرم هر ۳ هفته یکبار طی ۶ مرحله و ایتترفرون آلفا با دوز $10^6 * 5$ واحد روزانه به مدت ۳ هفته بصورت داخل عضلانی تجویز گردید. طی مدت درمان با

تصویر شماره ۱ - پاپولها، پلاکهای اریتماتو و ضایعات آنولر بر روی تنه و اندام فوقانی

تصویر شماره ۲- کراتودرمی کف دست، دیستروفی ناخن‌ها و تاولهای چرکی با دلمه زرد و شقاق در نوک انگشتان

تصویر شماره ۳- ضایعات متعدد پاپولر قرمز عروقی و پیگمانته در ناحیه glans و sulcus corona

سارکوم کاپوزی شایعترین نئوپلاسمی است که در بیماران مبتلا به ایدز دیده می‌شود تا آنجا که آنرا بعنوان معیار تشخیصی ایدز (AIDS) قرار داده‌اند. ولی در مقابل گزارشهای کمی از همراهی سارکوم کاپوزی با لنفوم های سلول T وجود دارد. Longacre و همکاران، در یک بیمار هموسکسوال مبتلا به ایدز و سارکوم کاپوزی منتشر پوستی مخاطی، یک اختلال لنفوپرولیفراتیو مشابه میکوزیس فونگوئید را شرح داده‌اند (۸). اخیراً مواردی از میکوزیس فونگوئید که با عفونت قارچی سطحی زیر بغل پوشیده بوده و نیز میکوزیس فونگوئید که چهره بالینی آن بوسیله کاندیدیازیس پوستی منتشر و عفونت قارچ سطحی مخفی شده گزارش گردیده است (۹، ۱۰). مطالعات نشان داده که بیماران مبتلا به میکوزیس فونگوئید و سندرم سزازی بیشتر در معرض عفونتهای باکتریایی و ویرال، پنومونی و عفونتهای بیمارستانی می‌باشند. همچنین نشان داده شده است که حتی اگر این بیماران در بیمارستان بستری نشوند در جامعه به این عفونتها مبتلا می‌گردند (۱۱).

در فاز انتهایی بیماری بدون در نظر گرفتن سرکوب ایمنی که بوسیله کورتیکواستروئیدها و سایر درمانها ایجاد می‌شود، عفونتهای منتشر و سیستمیک بوجود می‌آید (۱۱). این امر می‌تواند به سرکوب ایمنی در فاز پیشرفته بیماری (۱۲) و سندرم سزازی نسبت داده شود (۱۳، ۱۴).

بر طبق مطالعات انجام شده در مورد کارسینوژنز ویروسی و عفونی در بیماران میکوزیس فونگوئید، عللی همانند درمان با داروهای ایمونوساپرسیو، عفونتهای بیمارستانی، AIDS، رتروویروسها و HTLV قابل ذکرند. لیکن در این گزارش می‌توان این فرضیه را مطرح نمود که در فقدان مواجهات و علل ذکر شده در فاز پیشرفته بیماری (سندرم سزازی) بدلیل نقص شدید ایمنی سلولی ناشی از خودبیماری زمینه ابتلا به عفونت ویروسی و درماتوفیتی منتشر فراهم گردیده و همین سرکوب ایمنی می‌تواند

تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی بیمار معرفی شده منطبق با بیماری میکوزیس فونگوئید و سیر سریع بیماری به فاز اریترودرمیک است. وجود سلول سزازی و لنفوسیتهای آتیپیک در خون محیطی بیمار موید وجود سندرم سزازی (فاز لوکمیک لنفوم سلول T) می‌باشد. با وجود سلول سزازی و لنفوسیتهای آتیپیک در خون محیطی، بیماری با سیر سریع به سمت اریترودرمی و سندرم سزازی که فاز لوکمیک لنفوم سلول T می‌باشد پیشرفت نموده است. بالا بودن نسبت سلولهای CD4 به CD8 (۴۵) موید سندرم سزازی می‌باشد (۳). در یک مطالعه نسبت سلولهای CD4 به CD8 برای افراد طبیعی ۳/۱ و افراد مبتلا به سندرم سزازی ۴۹ بوده است (۳). در مطالعه‌ای که توسط Macheiner و همکاران انجام شده، لنفوسیتهای CD4 خون محیطی ۹۴٪ و لنفوسیتهای CD8 خون محیطی ۲٪ بوده و با فتوکموتراپی اکستراکورپورال این نسبت به حد طبیعی رسیده است (۴).

اولین بار در سال ۱۹۶۸ Kalamkarian و Sych همراهی سارکوم کاپوزی و میکوزیس فونگوئید را شرح دادند (۵). در سال ۱۹۷۷ همراهی سارکوم کاپوزی و لنفوم بدخیم شرح داده شد و چنین نتیجه گیری گردید که درمان با داروهای سرکوبگر ایمنی برای تومور اولیه موجب کارسینوژنز ویروسی می‌شود (۶). در یک مطالعه که در آن کشت سلولی با میکروسکوپ الکترونی بررسی شد، در سلولهای جدا شده و کشت داده شده از خون و غده‌های لنفاوی بیماران مبتلا به میکوزیس فونگوئید همراه با سارکوم کاپوزی، سلولهای لنفوسیت غیرطبیعی به اندازه کوچک، متوسط و بزرگ مشاهده شد. در این مطالعه با میکروسکوپ الکترونی، رتروویروسها را در کشت سلولهای غده لنفاوی یک بیمار مبتلا به میکوزیس فونگوئید نشان دادند (۷).

آسیب شناسی و از آقای دکتر بهروز باریک بین که در تهیه تصویر بیماری ما همکاری نموده‌اند و نیز آقای دکتر نورمحمدپور قدردانی می‌شود.

چهره‌های بالینی مشاهده شده در بیمار ما را توجیه نماید.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از سرکار خانم دکتر نراقی که در تشخیص

منابع

- 1-Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H H. Dermatology. Berlin: Springer, 2000: 1617-20.
- 2-Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK, et al. Cutaneous medicine and surgery. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 1639-41.
- 3-Harmon CB, Witzig TE, Katzmann JA, et al. Detection of circulating T cells with CD4+CD7- immunophenotype in patients with benign and malignant lymphoproliferative dermatoses. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 404-10.
- 4-Macheiner W, Jantschitsch C, Graninger W, et al. Sezary syndrome and seronegative polyarthritis: Treatment with extracorporeal photochemotherapy. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 220-26.
- 5-Kalamkarian AA, Sych LI. A case of coexistence of mycosis fungoides and Kaposi's sarcoma. Vestn Dermatol Venerol 1968; 42: 12-16.
- 6-Beylot C, Beylot J, Veyret V, et al. Kaposi's sarcoma and malignant lymphoma. Ann Dermatol Venereol 1977; 104: 817-23.
- 7-Faradzhev ZG, Parfenova TM, Shevliagin V, et al. A clinicoexperimental study of patients with mycosis fungoides and Kaposi's sarcoma. Vestn Dermatol Venereol 1990; 9: 11-14.
- 8-Longacre TA, Foucar K, Koster F, et al. Atypical cutaneous lymphoproliferative disorder resembling mycosis fungoides in AIDS: Report of a case with concurrent Kaposi's sarcoma. Am J Dermatopathol 1989; 11: 451-56.
- 9-Chave TA, Graham – Brown RA. Mycosis fungoides masquerading as tinea of the axilla. Clin Exp Dermatol 2002; 27: 66-67.
- 10-Alteras I, David M, Feuerman EJ, et al. Widespread cutaneous candidiasis and tinea infection masking mycosis fungoides. Mycopathologia 1982; 80: 83-88.
- 11-Acelrod PI, Lorber B, Vonderheid EC. Infections complicating mycosis fungoides and Sezary syndrome. JAMA 1992; 267: 1354-58.
- 12-Vonderheid EC, Milstein HJ, Thompson KD, et al. Chronic herpes simplex infection in cutaneous T-cell lymphomas. Arch Dermatol 1980; 116: 1018-22.

13-Scarlsbrick JJ, Child F, Spittle M. Systemic Hodgkin's lymphoma in a patient with Sezary syndrome. Br J Dermatol 2000; 142: 771-75.

14-Scarlsbrick JJ, Child FJ, Evans AV. Secondary malignant neoplasms in 71 patients with Sezary syndrome. Arch Dermatol 1999; 135: 1381-85.