

مقایسه فراوانی پادتن علیه ویروس Human T Lymphotropic 1 در بیماران مبتلا به مایکوزیس فونگوئیدس با افراد سالم

دکتر حسن صیوفی^۱، دکتر فرشاد فرنقی^۱، دکتر علیرضا فیروز^۲، دکتر سنا مصطفی^۳، دکتر یلدا صداقت^۳

۱- دانشیار گروه پوست، ۲- دانشیار، مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام،

۳- دستیار، گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: تاکنون در مورد ارتباط بین مایکوزیس فونگوئیدس (MF) mycosis fungoides و نوع لوکمیک آن سندرم سزاری (SS) Sezary syndrome با عفونت Human T Lymphotropic Virus 1 (HTLV1) نتایج متفاوتی گزارش شده است. هدف از این مطالعه بررسی فراوانی نسبی عفونت HTLV1 در بیماران مبتلا به MF بود. **روش اجرا:** در یک مطالعه مورد-شاهد، ۱۵۰ بیمار مبتلا به MF مراجعه کننده به بیمارستان رازی که تشخیص آنها از طریق بالینی و آسیب‌شناسی به اثبات رسیده و همچنین ۱۵۰ فرد سالم از نظر وجود عفونت HTLV1 مورد بررسی و مقایسه قرار گرفتند. روش بررسی از طریق آزمایش ELISA روی سرم بود که موارد مثبت با تست western blot تایید شدند. **یافته‌ها:** از نظر عفونت HTLV1 سه بیمار از ۱۵۰ بیمار مبتلا به MF و ۲ مورد از ۱۵۰ مورد سالم مثبت بودند.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که در ایران عفونت HTLV1 با بیماری MF همراهی ندارد.

واژه‌های کلیدی: مایکوزیس فونگوئیدس، HTLV1، الیزا

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۴؛ دوره ۸ (۵): ۳۴۷-۳۵۲

دریافت مقاله ۱۳/۱۱/۱۱ اعلام قبولی: ۸۴/۲/۱

مقدمه

است که بین MF و لوکمی T-cell افراد بالغ (ATL)، همراه با عفونت HTLV1 وجود دارد. با این وجود در مطالعه‌های انجام شده از نظر همراهی عفونت HTLV1 یا سایر رتروویروس‌ها با MF، نتایج متناقض بوده و اتیولوژی بیماری ناشناخته باقی مانده است. در مطالعه‌های سرولوژیکی با ELISA در بیماران آمریکایی مبتلا به CTCL، عفونت HTLV1 کم‌تر از ۱٪ مثبت بود در حالی که در مطالعه‌های متعدد روی بیماران اروپایی، این میزان تا ۱۲٪ هم رسید (۲). هدف از این مطالعه بررسی فراوانی عفونت HTLV1 در بیماران ایرانی مبتلا به MF و

مایکوزیس فونگوئیدس mycosis fungoides (MF) تئوپلاسم پوستی متشکل از لنفوسیت‌های T-helper بالغ با سیر آهسته است که در پوست به اشکال پیچ، پلاک، تومور یا اریترودرمی تظاهر می‌کند و ممکن است سال‌ها بلکه دهه‌ها در پوست باقی بماند. از نظر آسیب‌شناسی، در MF اپیدرموتروپیسیم واضح و لنفوسیت‌های T آتپیک دیده می‌شود (۱).

MF نوع نادر cutaneous T cell lymphoma (CTCL) است که تصور می‌شود شاید در اتیولوژی آن علل ویرال مطرح باشد. این موضوع به علت شباهت‌هایی

مؤلف مسوول: دکتر سنا مصطفی - تهران، میدان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی

پست الکترونیک: sana_mostafa2003@yahoo.com

مقایسه آن با گروه کنترل بود.

به درماتیت بودند. این افراد سابقه‌ای از بیماری‌های بدخیم نداشتند.

۵۹ نفر (۴۰٪)، ۲۷ نفر (۱۸٪)، ۱۶ نفر (۲۴٪)، ۱۵ نفر (۲۳٪)، ۸ نفر (۱۲٪) و ۴ نفر (۳٪) به ترتیب در مراحل IA، IB، IIA، IIB، III و IVA (Tumor stage) قرار داشتند. فقط یک بیمار در مرحله IVB بیماری بود. سرم ۳ بیمار مرد (۲٪) از نظر آنتی‌بادی ضد HTLV1 هم در ELISA و به روش western blot مثبت بود. افراد فوق ساکن قائم‌شهر، مشهد و تهران بوده و در مراحل پیشرفته بیماری قرار داشتند. در افراد سالم دو مرد ساکن ارومیه و تهران دارای آنتی‌بادی فوق بودند. با استفاده از آزمون chi-square از نظر حضور آنتی‌بادی ضد HTLV1 بین دو گروه مورد مطالعه اختلاف آماری به دست نیامد ($P > 0.05$).

بحث

این مطالعه روی ۱۵۰ بیمار مبتلا به MF انجام شد. از کل این بیماران ۳ مورد از نظر HTLV1 مثبت بودند که در مقایسه با گروه شاهد که ۲ مورد مثبت داشتند، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

MF و SS هر دو جزو بیماری‌های اسپورادیک هستند که میزان بروز آن‌ها حدود ۰/۳ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال است. تحریک مداوم آنتی‌ژنیک به عنوان علت اولیه بیماری پیشنهاد شده ولی ماهیت این آنتی‌ژن نامعلوم است. در اتیولوژی آن نوعی رتروویروس مطرح شده ولی هنوز مشخص نیست در حالی که نقش اتیولوژیک HTLV1 در لوسمی لنفوم T-cell بزرگسالان قویاً تأیید شده است. Poiesz اولین نفری بود که HTLV1 را از بیماری که شد که مبتلا به MF است جدا کرد ولی بعداً معلوم شد که مبتلا به ALT (لنفوم لوسمی T-cell Zucker- و Pancake، سیس، بود (۳). بزرگسالان)

روش اجرا

در این مطالعه مورد - شاهد، ۱۵۰ نفر با تشخیص قطعی MF که از سال ۱۳۷۳ تا ۱۳۸۳ به بیمارستان رازی تهران مراجعه کرده بودند با ۱۵۰ فرد سالم مورد مقایسه قرار گرفتند. تشخیص MF بر اساس وجود ارتشاح band-like، عمدتاً لنفوسیتی، در درم فوقانی و لنفوسیت‌های آتیپیک منفرد یا گروهی، به عنوان آبنه پوتریه، استوار بود. مرحله‌بندی بیماری بر اساس سیستم Tumor-Node-Blood-Metastases staging سازمان بهداشت جهانی صورت گرفت. گروه کنترل شامل ۱۵۰ فرد سالم اهداکننده خون بودند که از نظر سن، جنس و منطقه جغرافیایی سکونت، با گروه بیماران همسان بودند.

به منظور ردیابی آنتی‌بادی ضد HTLV1، سرم افراد تحت بررسی با روش ELISA و با استفاده از کیت شرکت Dickson کشور کره مورد مطالعه قرار گرفت. موارد مثبت با تست western blot هم برای تأیید مجدد مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

از ۱۵۰ بیمار مبتلا به MF - شامل ۸۴ مرد (۵۶٪) و ۶۶ زن (۴۶٪) - که با محدوده سنی ۱۱ تا ۸۰ سال بررسی شدند، حداکثر سن مردان در دهه ششم و زنان در دهه چهارم بود. بیش‌تر بیماران مرد (۴۲٪) کشاورز و زن (۹۵٪) خانه دار، ۴۰٪ ساکن تهران و ۱۸٪ ساکن شمال ایران بودند. ۵ نفر (۳٪) از بیماران سابقه بدخیمی داشتند. از این تعداد ۲ زن به سارکوم کاپوزی و ۳ مرد به لنفوم هوچکین، لنفوم غیر هوچکینی و لوسمی مبتلا بودند. ۴ نفر (۳٪) از بیماران سابقه ابتلا به درماتیت داشتند. در افراد سالم مورد مطالعه ۲ نفر (۱٪) دارای سابقه ابتلا

لنفوم (شامل MF) به دست آمد ولی (۱۳) مطالعه‌ای در ژاپن نشان داد که در هیچ کدام از ۱۲۸ بیمار آنتی‌بادی سرمی علیه HTLV 1 بین HTLV 1 و CTCL ارتباطی وجود نداشت (۱۳). اخیراً در گزارش‌های متعددی ادعا شده که سکوانس DNA، HTLV 1 در بافت تومور و در رده سلولی به دست آمده از بیماران MF و سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی بستگان بیماران مبتلا به MF توسط PCR، قابل ردیابی است (۱۴). به علاوه در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی ۸/۶٪ اهداکنندگان خون در مرکز بانک خون دانشکده پزشکی نیویورک، Provirial HTLV 1 Tax وجود داشت، هم چنین دارای آنتی‌بادی‌هایی علیه P40 Tax نیز بودند (۱۵). در مقابل در مطالعه‌های دیگری در همان منطقه جغرافیایی با متدهای قابل مقایسه نتوانستند DNA مربوط به HTLV 1 را در نمونه‌های CTCL به دست آورند.

برای این نتایج متناقض توجه‌های متعددی می‌تواند وجود داشته باشد: الف) در مطالعات PCR دشواری‌های تکنیکی مثل آلودگی و اکنش PCR می‌تواند به سادگی رخ دهد، ب) اگر PCR stringency پایین باشد، باندهای مثبت زیادی پیدا می‌شود. اگر سکوانس کامل PCR product انجام نشود موارد مثبت کاذب زیادی برای HTLV 1 قابل ردیابی است، ج) تفاوت در انتخاب بیماران، د) تداخل یک نوع از پروویروس که با HTLV 1 متفاوت است و ممکن است به صورت انواع معیوب ژنوم HTLV 1، در ژنوم DNA بیماران CTCL وجود داشته باشد (۱۳، ۲). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۰ در نیویورک حساسیت و ویژگی روش‌های مختلف ELISA و سایر روش‌های سرولوژیک و PCR مقایسه شد. حساسیت (sensitivity) و ویژگی (specificity) روش‌های مختلف به ترتیب عبارت بودند از:

Franklin در سلول‌های مونوکلتر خون محیطی ۱۰ بیمار مبتلا به MF، HTLV 1 را نشان دادند (۴). در مطالعه بعدی، آن‌ها در ۴۶ نفر از ۵۰ بیمار مبتلا به MF هم Pol و هم Tax sequence را نشان دادند (۵). مطالعه‌ای در آلمان مطرح کرد که HTLV 1 در برخی از بیماران MF/SS نقش کوفاکتوری را بازی می‌کند (۶).

Zucker-Franklin پیشنهاد کرد که شیوع عفونت با HTLV 1 به خصوص وقتی در ردیابی Tax sequence سعی شود ممکن است بالاتر از چیزی باشد که هم اکنون فکر می‌شود (۷). مطالعات دیگر نشان داد تقریباً همه بیماران MF از نظر HTLV 1 منفی هستند، اما با استفاده از PCR می‌توان سکوانس DNA، HTLV 1 را در سلول‌های منونوکلتر خون محیطی و ضایعات پوستی برخی بیماران مبتلا به MF پیدا کرد (۸). در مقابل این یافته‌ها، مطالعه‌های دیگر، برای HTLV 1 در ایجاد MF نقشی قائل نشدند (۹). مطالعه‌ای در نیویورک مطرح کرد که هیچ کدام از پروتایپ‌های رتروویروس انسانی با MF همراهی ندارد. نتایج مثبت از نظر HTLV 1 در بیماران سروپوزیتیو مشخص کرد که این بیماران در ابتدا با یک نوع ATL smolding تظاهر پیدا کردند. بنابراین مشکلی که گاهی در افتراق تشخیص ALT و MF مواجه می‌شویم وقتی است که فقط به تظاهرات بالینی و آسیب‌شناسی متکی باشیم (۱۰). در مطالعه‌ای در پاکستان، بین عفونت HTLV 1 و MF ارتباطی مشاهده نشد (۱۱). یک تحقیق بزرگ در فرانسه روی ۱۲۷ بیمار CTCL از اروپا (فرانسه، اسپانیا، انگلیس و پرتغال) و امریکا (کالیفرنیا) به وضوح نشان داد که MF و SS با HTLV 1 همراهی ندارد (۱۲). در اکثر اختلال‌های لنفوپرولیفراتیو به جز ALT بررسی‌های سرولوژیک از نظر HTLV 1 منفی است. هر چند با استفاده از روش‌های حساس‌تر مثل ELISA موارد مثبت از نظر HTLV 1 تا ۳۰٪ در انواع بیماران لوکمی -

یک مطالعه اخیر از شمال آمریکا، در بیماران مبتلا به MF شیوع بالاتری از سایر بدخیمی‌ها شامل بدخیمی‌های پوستی غیر لنفومی مشاهده شد (۱۸). در مطالعه دیگری ارتباط آماری مهمی بین MF و سابقه هر نوع بدخیمی شامل لوکمی و لنفوم پیدا نشد (۱۹). مطالعه حاضر نشان داد که دسته مهمی از بدخیمی‌های دیگر در بیماران MF وجود ندارد.

اکثریت بیماران MF (۷۵٪) در مراحل ابتدایی (IA، IIA، IIB، HTLV1، سن بالا و stage بالایی داشتند. یک بیمار در stage IIB (tumor stage) و یک بیمار در stage III یعنی اریترودرمیک بود. این موضوع حائز اهمیت است که هر سه بیمار فوق مذکر بودند. در هیچ کدام از مطالعه‌های دیگر یافته‌های مشابهی به دست نیامده بود.

تماس با عوامل مختلف فیزیکی، عفونت‌های ویروسی و مواد شیمیایی به عنوان علل احتمالی بروز لنفوم مطرح شده است. آنالیز اپیدمیولوژیکی لنفوم پوستی نشان داد که لنفوم بر اساس فاکتورهای مختلفی مثل مکان، نژاد، جنس و غیره متفاوت است.

انسیدانس لنفوم پوستی در دهه‌های اخیر افزایش یافته است (۲۰). مطالعه‌ها نشان می‌دهد که شیوع MF افزایش چشم‌گیری داشته که مشخص نیست این موضوع ناشی از افزایش واقعی موارد MF یا افزایش تعداد موارد مراجعه کننده به مراکز درمانی یا شاید به علت تشخیص بیش‌تر این بیماری بوده است.

در این مطالعه هیچ ارتباط آماری مهمی بین MF و عفونت با HTLV1 به دست نیامد و علت اولیه ویروسی در ایجاد MF نشان داده نشد.

PCR: ۹۸٪ و ۱۰۰٪؛ Abbott HTLV1/HTLV2؛ ۷۹٪ و ۹۵٪؛ Cambridge Biotech HTLV1/II؛ ۷۶٪ و ۹۶٪؛ western blot: ۷۳٪ و ۱۰۰٪

در نتیجه می‌توان گفت اختلافی در حساسیت و ویژگی روش‌های مختلف ELISA وجود ندارد. وسترن بلات و PCR از سایر روش‌های سرولوژیک اختصاصی‌تر بود ($P < 0.003$). هر چند PCR از سایر روش‌های سرولوژیک در ردیابی عفونت HTLV2 حساس‌تر بود ($P < 0.001$) ولی در ردیابی عفونت HTLV2 به هر دو روش سرولوژیک و DNA PCR نیاز هست (۱۴).

MF معمولاً بزرگسالان مسن‌تر با میانگین سنی ۶۰-۵۵ سال را درگیر می‌کند اما ممکن است هم چنین در کودکان و نوجوانان هم دیده می‌شود. مردان بیش از زنان (۱ به ۲/۱۱۶) مبتلا می‌شوند. مطالعه دیگری نشان داد که MF در میان سالی با میانگین سنی ۵۰ سال و نسبت مذکر به مؤنث ۱ به ۲ دیده می‌شود (۱۶). در مطالعه حاضر، متوسط سن ابتلا ۴۵ سال بود و نسبت مذکر به مؤنث ۱ به ۱/۲ که با مطالعه‌های غربی کم‌تر قابل مقایسه است.

توزیع جغرافیایی وسیعی در هر دو گروه بیمار و کنترل دیده شد. دو بیمار MF که از نظر HTLV1 مثبت بودند به شمال ایران (یکی از مشهد و دیگری از قائم شهر) تعلق داشتند. تفاوت عمده از نظر اندمیک بودن مشهد برای HTLV1 دیده نشد. در مقابل، در مطالعه‌های دیگر، ریسک کلی عفونت HTLV1 در اسرائیلی‌های با اصلیت مشهدی، بالا گزارش شده است (۱۷).

در مطالعه‌ای در انگلستان میزان بالای از بیماری درماتیت آتوپیک در بیماران MF گزارش شد (۱۸). در این مطالعه، از نظر سابقه ابتلا به درماتیک آتوپیک در بیماران MF و گروه کنترل، اختلاف قابل ملاحظه‌ای دیده نشد. در

References

- 1-Mackie R. Cutaneous T cell lymphoma. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds). Textbook of dermatology . Oxford: Blackwell Sciences; 1998: 2373-95.
- 2-Latkowski J, Heald P. Cutaneous lymphomas. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: Mc Graw-Hill; 2004: 1537-40.
- 3-Poiesz BJ, Ruscetti W, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type c retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci USA 1980; 77: 7415-19
- 4-Pancake BA, Zucker-Franklin D. The difficulty of detecting HTLV-1 proviral sequences in patients with mycosis fungoides. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1996; 1:13: 314-19.
- 5-Pancake BA, Zucker-Franklin D, Coutavas E. The cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides, is a human T-cell lymphotropic virus-associated disease. A study of 50 patients. J Clin Invest 1995; 95: 547-54.
- 6-Shohat M, Hodak E, Hannig H, et al. Evidence for the cofactor role of human T-cell lymphotropic virus type 1 in mycosis fungoides and Sezary syndrome. Br J Dermatol 1999; 141: 44-49.
- 7-Zucker-Franklin D, Pancake BA, Marmor M, Legler PM. Reexamination of human T cell lymphotropic virus (HTLV-I/II) prevalence. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 6403-07.
- 8-Pancake BA, Wassef EH, Zucker-Franklin D. Demonstration of antibodies to human T-cell lymphotropic virus-I tax in patients with the cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides, who are seronegative for antibodies to the structural proteins of the virus blood. 1996; 88: 3004-09.
- 9-Fouchard N, Mahe A, Huerre M, et al. Cutaneous T-cell lymphomas: mycosis fungoides, Sezary syndrome and HTLV-I-associated adult T cell leukemia (ATL) in Mali, West Africa: a clinical, pathological and immunovirological study of 14 cases and a review of the African ATL cases. Leukemia 1998; 12: 578-85.
- 10-Fujihara K, Goldman B, Oseroff AR, et al. HTLV associated diseases: human retroviral infection and cutaneous T-cell lymphomas. Immunol Invest 1997; 26: 231-42.
- 11-Noorali S, Yaqoob N, Nasir MI, et al. Prevalence of mycosis fungoides and its association with EBV and HTLV-1 in Pakistanian patients. Pathol Oncol Res 2002; 8: 194-99.
- 12-Bzarbachi A, Soriano V, Pawson R, et al. Mycosis fungoides and Sezary syndrome are not associated with HTLV-I infection: an international study. Br J Haematol 1997; 98: 927-33.
- 13-Kikuchi A, Nishikawa T, Ikeda Y, Yamaguchi. Absence of human T-lymphotropic virus type I in Japanese patients with cutaneous T-cell lymphoma. Blood 1997; 89: 1429-32.
- 14- Poiesz BJ, Dube S, Choi D, et al. Comparative performances of an HTLV-I/II EIA and other serologic and PCR assays on samples from persons at risk for HTLV-II infection. Transfusion 2000; 40: 924-30.
- 15-Zucker-Franklin D, Pancake BA, Lalezari P, Khorshidi M. Transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 tax to rabbits by tax-only-positive human cells. Clin Diagn Lab Immunol 2000 ; 7: 274-78.

- 16- Willemze R. Cutaneous T Cell lymphoma. In: Boiognia JE, Jovizzo JL, Rappini RP et al (eds). *Dermatology*. Edinburgh: Mosby; 2003: 1921-41.
- 17-Miller M, Aciron A, Shaklai M, et al. Ethnic cluster of HTLV-1 infection in Israel among the Mashadi Jewish population. *J Med Virol* 1998; 56: 269-77.
- 18-Wood GS, Salvekar A, Schaffer J, et al. Evidence against a role for HTLV-1 in the pathogenesis of American cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 301-07.
- 19-Tuyp E, Bugoyne A, Mackie RM. A case control study of possible causative factors in mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1987; 123: 196-200.
- 20-Ishiji T, Takagi Y, Nimura M. Cutaneous lymphomas in Tokyo: analysis of 62 cases in a dermatology clinic. *Int J Dermatol* 2001; 40: 37-40.