

بررسی علایم بالینی و آزمایشگاهی لوسمی سلول مویی و میزان پاسخ دهی به داروی کلادربیین (Cladribine)

دکتر محمد فرات یزدی*

چکیده

مقدمه: لوسمی سلول مویی سرطان نادری است که در صورت تشخیص به موقع، در اغلب موارد با درمان مناسب، قابل علاج و در صورت عدم تشخیص و درمان، یک بیماری کشنده است. این بیماری با علایم ناشی از کاهش رده های خونی و بزرگی طحال، خود را نشان می دهد که اگر به فکر آن نباشیم، با خیلی از بیماری های دیگر اشتباه می شود. هدف از این مطالعه که به صورت آینده نگر روی ۲۵ بیمار مبتلا صورت گرفته است، بررسی شیوع علایم بالینی و آزمایشگاهی اولیه جهت تشخیص زودتر و همچنین میزان پاسخ دهی آنها به داروی انتخابی آن یعنی کلادربیین در بین بیماران مورد مطالعه و مقایسه آن با پاسخ سایر کشورها می باشد.

روش بررسی: این مطالعه، از نوع توصیفی-تحلیلی است و روش نمونه گیری به صورت سرشماری بوده که ۲۵ بیمار، براساس شواهد بالینی و آزمایشگاهی طی ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۴ در بیمارستان های وابسته به دانشگاه های علوم پزشکی شهید بهشتی و شهید صدوقی یزد، با تشخیص قطعی HCL به صورت Sequential، وارد مطالعه شده و به طور آینده نگر مورد بررسی قرار گرفتند. سن، جنس، اولین علامت منجر به مراجعه و یافته های معاینه ای و بالینی و علایم آزمایشگاهی، طی یک پرسشنامه ای که تهیه شده بود، ثبت شد. ۲۱ بیمار تحت درمان با داروی کلادربیین (2 CDA) قرار گرفته و میزان پاسخ به درمان بر اساس یافته های بالینی و آزمایشگاهی مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج: از این ۲۵ نفر، ۵ نفر زن و ۲۰ نفر مرد بودند (۲۰٪ در برابر ۸۰٪). بیشترین سن ابتلا ۵۵ تا ۶۷ سال و شایع ترین علامت اولیه مربوط کم خونی بود که به صورت ضعف و بی حالی بود. ۲ نفر از ۲۰ مرد مبتلا به این بیماری به طور اتفاقی کشف شدند و علامت اولیه نداشتند. شایع ترین یافته در معاینه بالینی، طحال بزرگ بود که در ۱۰۰٪ زنان و ۸۰٪ مردان با اندازه متوسط ۴ تا ۵ سانتیمتر زیر لبه دنده حس می شد. دیده شدن سلول مویی در خون محیطی، تعداد گلبول های سفید پایین و کم خونی به ترتیب شایع ترین یافته های آزمایشگاهی بودند. پان سیتونی (کاهش تمام رده های خونی) فقط در ۶۰٪ موارد دیده شد. ۱۹ نفر از ۲۱ نفر (۹۰/۵٪) به درمان پاسخ دادند. ۱۳ نفر پاسخ کامل (۶۱/۹٪) و ۶ نفر، پاسخ نسبی داشتند (۲۸/۵٪) و ۲ نفر نیز اصلاً به درمان پاسخ ندادند (۹/۵٪). همه زنان مبتلا به درمان پاسخ کامل دادند و درمان شدند.

نتیجه گیری: در صورت وجود ضعف و بی حالی، طحال بزرگ و کاهش رده های خونی در هر بیمار با محدوده سنی ۵۰ تا ۶۰ سال به خصوص در مرد ها می بایست به فکر این بیماری بود و آن را بررسی کرد. میزان پاسخ دهی این بیماری به داروی کلادربیین، در بیماران ما بسیار عالی (۹۰/۵٪) و مشابه مطالعات قبلی در دنیا است. بنابراین با تشخیص به موقع و درمان مناسب می توان این بیماری کشنده را مهار کرد.

واژه های کلیدی: لوسمی سلول مویی، کلادربیین، علایم بالینی، علایم آزمایشگاهی

مقدمه

اختلال مزمن سلول های رده B لنفاوی است که اولین بار در سال ۱۹۵۸ توصیف شده است. شیوع این بیماری بین ۰/۶ تا ۲/۹ در هر یک میلیون نفر جمعیت و در مردان ۴ تا ۵ برابر زنان با متوسط سنی بین ۵۵ تا ۵۰ سال است^(۲). وجود برجستگی های سیتوپلاسمی

لوسمی سلول مویی (Hairy Cell Leukemia) یک

* - استادیار گروه بیماری های داخلی، تلفن محل کار: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۰۰۰

تلفن همراه: ۰۹۱۳۱۵۱۸۰۷۶ - نمابر: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۱۰۰

Email: Foratyazdi@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۶/۹/۲۹

تاریخ دریافت: ۱۳۸۶/۲/۳۱

مویی شکل این سلول ها علت این نامگذاری است و دیده شدن این سلول های تک هسته ای با زواید سیتوپلاسمی مشخص در خون محیطی، یکی از مهم ترین روش های تشخیصی آن است^(۱،۲). طحال بزرگ بدون بزرگی غدد لنفاوی و رنگ پریدگی، شایع ترین یافته بالینی است. ضعف و بی حالی و خستگی زودرس به همراه کاهش دو یا سه رده سلول های خونی از مهم ترین یافته های دیگر این بیماری است^(۲). جایگزینی مغز استخوان توسط سلول های مویی، فیروز رتیکولین در مغز استخوان، مهار خونسازی توسط سایتوکاین های رها شده از سلول های مویی مثل TNF- α و اسپلنومگالی از علل سیتوپنی در این بیماران است^(۲).

IL-2 که گیرنده آن CD25 می باشد در پاتوژنز بیماری نقش دارد^(۱،۲) شایع ترین علت مرگ این بیماران عفونت است که عواملی چون نوتروپنی، مونوسیتوپنی، کاهش ایمونوگلوبولین ها و اختلال عملکرد لنفوسیت ها عامل زمینه ای آن در این بیماری است^(۱،۲) میکروب های پیوژنیک گرم مثبت و منفی شایع ترین عوامل باکتریال عفونت هستند ولی عفونت با ارگاناسم های ناشایع مثل مایکوباکتریوم ها، قارچ ها، لژیونلا و پنوموسیستیس کارینی نیز به وفور در این بیماری دیده می شود^(۱).

نمونه گیری از مغز استخوان و دیده شدن سلول های مویی که به صورت منتشر یا فوکال با طرح یک نمای خاص به نام لانه زنبور عسل (Honey Combing) مغز استخوان را درگیر کرده اند از روش های اصلی تشخیص این بیماری است^(۱،۲). از مشخصات دیگر این بیماری وجود اسیدفسفاتاز ایزوآنزیم ۵ در سیتوپلاسم سلول های مویی است که این ایزوآنزیم توسط تارتارات مهار نمی شود و به آن مقاوم است (Tartarat resistant acid phosphatase=TRAP). هرچند وجود TRAP مثبت پاتوگنومیک این بیماری نیست ولی یک تست مهم در افتراق این بیماری از سایر بیماری ها است^(۱،۲). در مطالعه ای که روی ۲۹ بیمار صورت گرفته ۷۶٪ بیماران تست TRAP مثبت داشتند و ۲۱٪ مشکوک و ۳٪ منفی کاذب داشتند^(۲). مطالعات ایمونوفلورسینسک در تشخیص لوسمی سلول مویی از سایر بدخیمی های رده B مفید است^(۲). ترکیبات آنالوگ های پورینی مثل ۲- کلرو دزوکسی آدنوزین (Cladribine) می توانند باعث

ایجاد اثرات درمانی طولانی مدت در این بیماران شوند. قبل از آن از اسپلنکتومی و اینترفرون آلفا در درمان این بیماران استفاده می شد ولی با کشف این داروها انقلاب عظیمی در روش درمان صورت گرفت^(۱،۲،۵).

در مطالعه ای که روی ۲۶ بیمار از ژانویه ۱۹۹۲ تا ژوئن ۱۹۹۳ صورت گرفته بود، دیده شد از ۲۵ بیماری که روی داروی کلادربین قرار گرفتند، ۲۱ بیمار بهبودی کامل، ۳ بیمار بهبودی نسبی و ۱ بیمار هیچ پاسخی نشان نداد^(۴). در یک تحقیقی که در اطریش بین سال های ۱۹۹۳ تا ۱۹۹۷ روی ۱۴ بیمار صورت گرفت ملاحظه شد که ۶ بیمار با داروی کلادربین بهبودی کامل داشتند، ۲ بیمار به درمان پاسخ ندادند و بقیه پاسخ نسبی داشتند. در ۸ بیمار عوارض جانبی، نظیر تب و نوتروپنی حادث شد و ۲ نفر نیز عود داشتند^(۶).

با توجه به شیوع کم این بیماری و نداشتن علایم بالینی اختصاصی، احتمال تشخیص ندادن و مرگ و میر بالای آن در صورت عدم درمان از یک طرف و پاسخ بسیار خوب این بیماری به درمان در صورت تشخیص بیماری از طرف دیگر بر آن شدیم تا با یک تحقیق آینده نگر روی بیماران خودمان، شیوع علایم هشداردهنده بالینی و آزمایشگاهی و میزان پاسخ به داروی کلادربین را بررسی کرده و با نتایج سایر تحقیقات مقایسه نماییم تا بفهمیم در صورت بروز چه علایمی به فکر این بیماری باشیم و این که آیا بیماران ما نیز مانند بیماران سایر مطالعات به دارو پاسخ میدهند یا خیر؟

روش بررسی

این مطالعه از نوع توصیفی- تحلیلی است. روش نمونه-گیری به صورت سرشماری بوده و ۲۵ بیمار که بر اساس یافته های بالینی (ضعف و بی حالی، رنگ پریدگی، طحال بزرگ) و آزمایشگاهی (CBC، لام خون محیطی، بیوپسی مغز استخوان، رنگ آمیزی TRAP، فلوسایتمتری) در بیمارستان های وابسته به دانشگاه های علوم پزشکی شهید بهشتی تهران و شهید صدوقی یزد، طی سالهای ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۴ تشخیص قطعی لوسمی سلول مویی در آنها مسجل شد به صورت Sequential، جزو جامعه مورد بررسی قرار گرفته و طی یک پرسشنامه ای از نظر سن،

سال و بالاترین ۸۳ سال بود) (جدول ۱).

شایع ترین علامت اولیه مراجعه که منجر به تشخیص HCL در این بیماران شد، ضعف و بی حالی ناشی از کم خونی بود (۴ زن از ۵ زن (۸۰٪) و ۱۶ مرد از ۲۰ مرد (۸۰٪). درد فلانک چپ ناشی از طحال بزرگ در یک زن و یک مرد و عفونت مکرر در دو مرد، اولین علامت منجر به تشخیص این بیماری بود. لازم به ذکر است که احساس فشار و وجود توده در فلانک سمت چپ در ۳ زن (۶۰٪) و ۱۱ مرد (۵۵٪) بیمار دیگر نیز وجود داشت ولی علت اولیه مراجعه نبود (۶۴٪ کل بیماران). همچنین وجود عفونت های مکرر نیز در شرح حال ۱۳ بیمار از کل ۲۵ بیمار دیگر کشف شد (۵۲٪) که علت مراجعه اولیه نیز نبود (جدول ۲).

۲ بیمار مرد باقیمانده نیز طی یک معاینه روتین و CBC همراه، به طور اتفاقی کشف شدند.

شایع ترین یافته در معاینه بالینی طحال بزرگ بود که در تمامی زنان (۵ زن) و ۸۰٪ مردان (۱۶ مرد) این یافته وجود داشت و به طور متوسط طحال ۴ تا ۵ سانتیمتر زیر لبه دنده حس می شد. (در ۲ نفر طحال به سختی لمس شد). در ۴ نفر دیگر نیز اصلاً طحال لمس نشد. در سونوگرافی، در تمامی بیماران، طحال بزرگ تر از حد نرمال بود. دیده شدن سلول مویی در خون محیطی (۹۲٪ موارد)، تعداد گلبول های سفید پایین یعنی زیر ۴۰۰۰ در میکرولیتر (۸۴٪)، و آنمی یعنی هموگلوبین زیر ۱۲ گرم در صد در خانم ها و زیر ۱۳ گرم در صد در آقایان (۷۶٪)، به ترتیب شایع ترین یافته های آزمایشگاهی در این بیماران بودند. پان سیتوپنی یعنی کاهش هر سه رده خونی (در ۶۰٪ بیماران) و ترومبوسیتوپنی یعنی پلاکت زیر ۱۰۰/۰۰۰ (در ۶۰٪ بیماران) از سایر یافته های آزمایشگاهی بودند. تمام بیماران ترومبوسیتوپنیک، پان سیتوپنیک بودند.

میزان پاسخ کلی یا Response Rate (RR) به داروی کلادربین ۹۰/۵٪ بود (۱۰۰٪ زنان و ۸۷/۵٪ مردان). پاسخ کامل (CR) در ۶۱/۹٪ از بیماران درمان شده (۸۰٪ زنان و ۵۶/۲٪ مردان) و پاسخ نسبی (PR) در ۲۸/۵٪ کل بیماران دیده شد (۲۰٪ زنان و ۳۱/۳٪ مردان). عدم پاسخ یا No Response فقط در ۹/۵٪ بیماران، یعنی ۲ نفر از مجموع ۲۱ بیمار درمان شده، دیده شد که هر ۲ نفر، مرد بودند.

جنس، علت اولیه مراجعه، یافته های بالینی، آزمایشگاهی و رادیولوژیک، مورد ارزیابی قرار گرفتند. لازم به ذکر است که حدود ۳۳۰ بیمار که در ویزیت های اولیه، احتمال این بیماری در آنها وجود داشت به ما ارجاع شدند که با بررسی های کامل تر، براساس نمونه مغز استخوان و مجموع شواهد دیگر، کلاً ۲۵ نفر با تشخیص قطعی HCL، تحت بررسی قرار گرفتند. ۲۱ بیمار از این ۲۵ بیمار (۵ زن و ۱۶ مرد) که بر اساس معیار WHO اندیکاسیون درمان داشتند، روی داروی کلادربین (Cladribine) قرار گرفتند. کلادربین یک داروی شیمی درمانی از دسته نوکلئوزید آنالوگهاست که به صورت ویال های ۱۰ و ۲۰ میلی گرمی موجود است. به بیماران ۰/۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز به مدت ۷ روز به صورت انفوزیون ۲۴ ساعته تجویز شد.

سپس در فواصل منظم (هر هفته برای ۴ هفته و سپس هر ماه برای ۳ ماه) بهبودی بالینی براساس بهبودی جسمی و وضعیت اندازه طحال و بهبودی آزمایشگاهی براساس CBC و diff مورد ارزیابی قرار گرفت. بیوپسی مغز استخوان، سه ماه پس از درمان در همه بیماران انجام شد و در موارد مشکوک پاسخ به درمان، در عده ای از آنها ۳ ماه بعد مجدداً تکرار شد و نتایج آنها ثبت گردید. پاسخ کامل یا Complete Response (CR) در صورتی در نظر گرفته می شد که بیمار احساس بهبودی کرده، معاینه بالینی نرمال باشد، میزان هموگلوبین بالای ۱۲ گرم در صد در خانم ها و بالای ۱۳ در آقایان، نوتروفیل بالای ۱۵۰۰ در میکرولیتر و پلاکت بالای ۱۰۰/۰۰۰ در میکرولیتر شده و سلول مویی در مغز استخوان کمتر از ۵٪ باشد. پاسخ نسبی یا Partial Response (PR) به معنای بهبود بیش از ۵۰٪ اندکس های خونی و کاهش بیش از ۵۰٪ سلول های مویی در مغز استخوان است.

پس از اتمام کار، اطلاعات موجود در نرم افزار SPSS ver 14 وارد شد و جداول Crosstab استخراج شد و چون جامعه ی مورد بررسی کوچک بوده است، آزمون آماری خاصی مورد استفاده قرار نگرفت و فقط نتایج عددی به صورت درصد بیان شده است.

نتایج

براساس مطالعه ما، ۲۰ نفر بیماران مرد (۸۰٪) و ۵ نفر زن بودند (۲۰٪) و سن متوسط بیماران ۶۲ سال بود (کمترین سن، ۳۷

جدول ۱: توزیع فراوانی جنسی و سنی بیماران مورد بررسی

سن / جنس	زیر ۳۰ سال		۳۰-۳۹ سال		۴۰-۴۹ سال		۵۰-۵۹ سال		بالای ۶۰ سال		کل	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
مرد	-	-	۱	۵	۴	۲۰	۸	۴۰	۷	۳۵	۲۰	۸۰
زن	-	-	-	-	۱	۲۰	۳	۶۰	۱	۲۰	۵	۲۰
جمع	-	-	۱	۴	۵	۲۰	۱۱	۴۴	۸	۳۲	۲۵	۱۰۰

جدول ۲: توزیع فراوانی اولین علامت منجر به مراجعه

علایم بالینی						تعداد		درصد	
						کل	مرد	زن	کل
علایم کم خونی (ضعف و خستگی)						۴	۱۶	۲۰	۸۰
علایم کاهش گلبول سفید (عفونت مکرر)						-	۲	-	۱۰
درد فلانک سمت چپ (اسپلنومگالی)						۱	۱	۲۰	۵
کشف اتفاقی						-	۲	۰	۱۰

توضیح: یکی از بیماران مرد به علت ضعف و بی حالی و درد فلانک به صورت توأم مراجعه کرد.

بحث

از ۲۱ بیمار مورد مطالعه، ۸۰٪ مرد و ۲۰٪ زن بودند که تقریباً مشابه سایر جاها و کتاب های رفرانس که شیوع آن را در مردان حدود ۳ تا ۴ برابر زنان ذکر کرده اند^(۱،۲،۶) می باشد یعنی در جامعه مورد بررسی ما نیز شیوع این بیماری در مردان به مراتب بیشتر از زنان است. سن متوسط بیماران مورد مطالعه ۶۲ سال بود که بالاتر از متوسط سن ذکر شده در کتاب های رفرانس است که آن را ۵۳ سال ذکر کردند^(۱،۲). شاید بتوان علت این موضوع را تشخیص دیرتر این بیماری، به علت مراجعه دیرتر بیماران و یا عدم توجه به وجود این بیماری توسط پزشک دانست. شایع ترین علامت اولیه در بیماران ما ضعف و بی حالی و خستگی زودرس ناشی از کم خونی بود (۸۰٪) که تقریباً مشابه کتاب های رفرانس بود^(۱،۲).

وجود عفونت های مکرر در شرح حال ۱۳ بیمار از ۲۵ بیمار (۵۲٪) وجود داشت که شایع ترین آن پنومونی بود که این آمار به مراتب بالاتر از آمار سایر منابع بود^(۱،۲،۴،۵) که می توان علت آن را، تشخیص دیرتر و یا شدت بیشتر نقص ایمنی در بیماران ما دانست.

هرچند ۲۱ بیمار (۸۴٪)، اسپلنومگالی واضح داشتند ولی کلاً ۱۴ نفر آنها در شرح حال، احساس فشار در ناحیه فلانک سمت چپ داشتند. بنابراین نمی توان انتظار داشت تمام بیماران با

اسپلنومگالی، متوجه این مسأله شوند. پان سیتوپنی یعنی کاهش هر سه رده خونی در ۶۰٪ بیماران وجود داشت، در حالی که در کتاب رفرانس، ۸۰٪ ذکر شده است^(۱). بنابراین هر چند پان سیتوپنی یکی از تابلوهای اصلی این بیماری است ولی نباید انتظار داشت در همه بیماران وجود داشته باشد.

نکته جالب در این مطالعه عدم وجود ترومبوسیتوپنی ایزوله در این بیماران بود و فقط در افراد با کاهش سایر رده ها یعنی پان سیتوپنی دیده شد.

در مطالعه ما کاهش گلبول های سفید از کاهش سایر رده ها شایع تر بود در حالی که در کتاب های رفرانس، پان سیتوپنی و کاهش هموگلوبین، شایع ترین یافته آزمایشگاهی بودند^(۱،۲). این موضوع شاید بتواند علت شیوع بیشتر عفونت در جامعه مورد بررسی را توضیح دهد.

میزان پاسخ به درمان (RR)، در ۲۱ بیمار درمان شده با داروی کلادربین، ۹۰/۵٪ بود که با آمارهای جهانی مطابقت می کند^(۱،۲) ولی پاسخ کامل (CR) در بیماران ما حدود ۶۲٪ بود که در مقایسه با ۷۵٪ در آمارهای جهانی، پایین تر است. شاید این موضوع با دیرتر تشخیص داده شدن این بیماری و درمان دیرتر آنها در جامعه مورد بررسی ما قابل توجه باشد چون در بیماری های

نتیجه گیری

در صورت وجود ضعف و بی حالی، رنگ پریدگی، عفونت مکرر، به خصوص همراه با طحال بزرگ و سیتوپنی مشخص در خون محیطی، در افراد مسن مخصوصاً در مردها، می بایست به فکر بیماری لوسمی سلول مویی بود و با تست های تشخیصی کامل تر آن را اثبات کرد. با توجه به پاسخ عالی این بیماری در جامعه مورد بررسی ما به داروی کلادربین، توصیه می شود تمام افراد مبتلا به این بیماری، در صورت اندیکاسیون تحت درمان این دارو قرار گیرند.

بدخیم، میزان پاسخ به درمان، در مواردی که بیماری زودتر تشخیص داده شده و درمان شود، بالاتر است. میزان پاسخ کلی و پاسخ کامل در گروه زنان، به طور معنی داری، بالاتر از گروه مردان بود و تمام ۵ زن درمان شده، به داروی کلادربین پاسخ دادند. از آنجا که HCL یک بیماری نادر است و مطالعه ما از نوع آینده نگر بود، تعداد نمونه ها کم بود ولی در ۶ مقاله مورد بررسی نیز تعداد موارد بین ۱۵ تا ۳۰ مورد بودند. مسلماً چنانچه تعداد نمونه ها بیشتر باشد، آمار دقیق تر خواهد بود.

References

- 1- Lee GR, Bithell T C. *Wintrob's Clinical Hematology*. 2004.
- 2- Ernest Butler. *Williams Text book of Hematology*. McGraw hill, 6th ed; New York; 2001.
- 3- Chung Hua, Hsueh Tsa Chih. *Cholorodeoxyadenosine (cladribine) in the treatment of hairy cell leukemia*: Chinese Medical Journal; Jan 2001, 64(1):54-8.
- 4- Tidsskrift DL. *Leageforening Hairy Cell Leukemia treated with cladribine Hematology*. 2002; 122 (11): 1094-7.
- 5- Robak T, Blasinska-Morawiec M, Blonski J, Hellamann П, Halburda K, Konopka L, Kotlarek- Haus S, etall. *Cholorodeoxyadenosine (cladribine) in the treatment of hairy cell leukemia*. European Journal of Hematology; 1999, 62(1): 49-56.
- 6- Winer. K W. *Treatment of Hairy Cell Leukemia with cladribine*; Acta Haematol 1999, 83(2): 29-32.