

بررسی عالیم بالینی و آزمایشگاهی لوسمی سلول مویی و میزان پاسخ دهی به داروی کلادریبین (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 عالیم 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 عالیم بالینی و آزمایشگاهی او لیه جهت تشخیص زودتر و همچنین میزان پاسخ دهی آنها به داروی میزان پاسخ دهی آن یعنی کلادریبین 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 مراجعته و یافته های معاینه ای و بالینی و عالیم آزمایشگاهی، طی یک پرسشنامه ای که تهیه شده بود، ثبت شد. ۲۱ بیمار تحت درمان با داروی کلادریبین (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 دندوه حس می شد. دیده شدن سلول مویی در خون محیطی، تعداد گلوبولهای سفید پایین و کم خونی به ترتیب شایع ترین یافته های آزمایشگاهی بودند. پان سیتوپنی (کاهش تمام رده های خونی) فقط در ۶۰٪ موارد دیده شد. ۱۹ نفر از ۲۱ نفر (۹۰٪) به درمان پاسخ دادند. ۱۳ نفر پاسخ کامل (۶۱٪) و ۶ نفر، پاسخ نسبی داشتند (۲۸٪) و ۲ نفر نیز اصلاح درمان پاسخ ندادند (۹٪). 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 کلادریبین، در بیماران ما بسیار عالی (۹۰٪) 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، کلادریبین، عالیم بالینی، عالیم 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 ۵۰ تا ۵۵ سال است^(۲). وجود برجستگی های سیتوپلاسمی

لوسمی سلول مویی (Hairy Cell Leukemia) یک

*- استادیار گروه بیماری های داخلی، تلفن محل کار: ۰۳۵۱-۸۲۴۰۰۰-۰۳۵۱-۸۲۴۱۰۰-۰۹۱۳۱۵۱۸۰۷۶ - نمبر: ۰۳۵۱-۸۲۴۱۰۰-۰۹۱۳۱۵۱۸۰۷۶

Email : Foratyazdi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۸۶/۹/۲۹؛ تاریخ پذیرش:

۱۳۸۶/۹/۲۹

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

در مطالعه‌ای که روی ۲۶ بیمار از ژانویه ۱۹۹۲ تا زوئن 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 اطربیش بین سال‌های 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، نظری تب و نوتروپنی حادث شد و ۲ نفر نیز عود داشتند^(۶).

با توجه به شیوع کم این بیماری و نداشتن عالیم 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 برآن شدیم تا با یک تحقیق آینده نگر روی بیماران خودمان، شیوع عالیم 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 یافته‌های بالینی (ضعف و بی‌حالی، رنگ پریدگی، طحال بزرگ) و آزمایشگاهی (CBC، لام خون محیطی، بیوپسی مغز استخوان، رنگ‌آمیزی TRAP، فلوسایتومتری) در بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه‌های علوم پزشکی شهید بهشتی تهران و شهید صدوqi بیزد، طی سالهای ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۴ تشخیص قطعی لوسومی سلول مویی در آنها مسجّل شد به صورت Sequential، جزو جامعه مورد بررسی قرار گرفته و طی یک پرسشنامه‌ای از نظر سن،

مویی شکل این سلول‌ها علت این نامگذاری است و دیده شدن این سلول‌های تک هسته‌ای با زواید سیتوپلاسمی مشخص در خون محیطی، یکی از مهم‌ترین روش‌های تشخیصی آن است^(۲،۱). طحال بزرگ بدون بزرگی غدد لنفاوی و رنگ پریدگی، شایع‌ترین یافته بالینی است. ضعف و بی‌حالی و خستگی زودرس به همراه کاهش دو یا سه رده سلول‌های خونی از مهم‌ترین یافته‌های دیگر این بیماری است^(۲). جایگزینی مغز استخوان توسط سلول‌های مویی، فیروز ریکولین در مغز استخوان، مهار خونسازی توسط سایتوکاین‌های رها شده از سلول‌های مویی مثل TNF-a و اسپلنومگالی از علل سیتوپنی در این بیماران است^(۲).

IL-2 که گیرنده آن CD25 می‌باشد در پاتوژنر بیماری نقش دارد^(۲،۱). شایع‌ترین علت مرگ این بیماران عفونت است که عواملی چون نوتروپنی، مونوستیوپنی، کاهش ایمونوگلبولین‌ها و اختلال عملکرد لنفوسبیت‌ها عامل زمینه‌ای آن در این بیماری است^(۱). میکروب‌های پیوژنیک گرم مثبت و منفی شایع‌ترین عوامل باکتریال عفونت هستند ولی عفونت با ارگانیسم‌های ناشایع مثل مایکوباکتریوم‌ها، قارچ‌ها، لژیونلا و پنوموسیستیس کارینی نیز به وفور در این بیماری دیده می‌شود^(۱).

نمونه‌گیری از مغز استخوان و دیده شدن سلول‌های مویی که به صورت منتشر یا فوکال با طرح یک نمای خاص به نام لانه زنبور عسل (Honey Combing) مغز استخوان را در گیر کرده‌اند از روش‌های اصلی تشخیص این بیماری است^(۲،۱). از مشخصات دیگر این بیماری وجود اسیدفسفاتاز ایزو-آنزیم ۵ در سیتوپلاسم سلول‌های مویی است که این ایزو-آنزیم توسط تارتارات مهار (Tartarate resistant acid) TRAP مثبت پاتوگنومیک این بیماری نیست ولی یک تست مهم در افتراق این بیماری از سایر بیماری‌ها است^(۱،۲). در مطالعه‌ای که روی ۲۹ بیمار صورت گرفته ۷۶٪ بیماران تست TRAP مثبت داشتند و ۲۱٪ مشکوک و ۳٪ منفی کاذب داشتند^(۲). مطالعات ایمونوفوتاپینگ در تشخیص لوسومی سلول مویی از سایر بدخیمی‌های رده B مفید است^(۲). ترکیبات آنالوگ‌های پورینی مثل ۲-کلرو دزوکسی آدنوزین (Cladribine) می‌توانند باعث

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 (کل بیماران). همچنین وجود عفونت‌های 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 می‌شد. (در ۲ نفر طحال به سختی لمس شد). در ۴ نفر دیگر نیز اصلاح طحال لمس نشد. در سونوگرافی، در تمامی بیماران، طحال بزرگ تراز حد نرمال بود. دیده شدن سلول مویی در خون محیطی (۹۲٪ موارد)، تعداد گلوبول‌های سفید پایین یعنی زیر ۴۰۰۰ در میکرولیتر (۸۴٪)، و آنمی یعنی هموگلوبین زیر ۱۲ گرم درصد در خانم‌ها و زیر ۱۳ گرم درصد در آقایان (۷۶٪)، به ترتیب شایع ترین یافته‌های آزمایشگاهی در این بیماران بودند. پان سیتوپنی یعنی کاهش هر سه رده خونی (در ۶۰٪ بیماران) و ترومیوسیتوپنی یعنی پلاکت زیر ۱۰۰/۰۰۰ (در ۶۰٪ بیماران) از سایر یافته‌های آزمایشگاهی بودند. تمام بیماران ترومبوسیتوپنیک، پان سیتوپنیک بودند.

میزان پاسخ کلی یا Response Rate (RR) به داروی کلادریبین [۹۰/۵٪ بود (۱۰۰٪ زنان و ۸۷/۵٪ مردان)].

پاسخ کامل (CR) در ۶۱/۹٪ از بیماران درمان شده (۸۰٪ زنان و ۵۶٪ 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، یافته‌های بالینی، آزمایشگاهی و رادیولوژیک، مورد ارزیابی قرار گرفتند. لازم به ذکر است که حدود ۳۳۰ بیمار که در ویزیت‌های اولیه، احتمال این بیماری در آنها وجود داشت به ما ارجاع شدند که با بررسی‌های کامل‌تر، براساس نمونه مغز استخوان و مجموع شواهد دیگر، کل 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 کلادریبین (Cladribine) قرار گرفتند. کلادریبین یک داروی شیمی درمانی از دسته نوکلئوزید آنالوگ‌هاست که به صورت ویال‌های ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرمی موجود است. به بیماران ۱/۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلو‌گرم وزن در روز به مدت ۷ روز به صورت انفوژیون 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 عده‌ای از آنها ۳ ماه بعد مجدداً تکرار شد و نتایج آنها ثبت گردید. پاسخ کامل یا (CR) Complete Response بیمار احساس بهبودی کرده، معاینه بالینی نرمال باشد، میزان هموگلوبین بالای ۱۲ گرم درصد در خانم‌ها 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 (PR) به معنای بهبود بیش از ۵٪ اندکس‌های خونی و کاهش بیش از ۵۰٪ سلول‌های مویی در مغز استخوان است.

پس از اتمام کار، اطلاعات موجود در نرم‌افزار SPSS ver 14 وارد شد و جداول Crosstab استخراج شد و چون جامعه 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 (۲۰٪) و سن متوسط بیماران ۶۲ سال بود (کمترین سن، ۳۷

جدول ۱: توزیع فراوانی جنسی و سنی بیماران مورد بررسی

جنس	سن زیر ۳۰ سال			سن ۳۰-۴۹ سال			سن ۴۰-۵۹ سال			سن 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

عالیم بالینی					
کل	درصد	تعداد	کل	مرد	زن
عالیم کم خونی (ضعف و خستگی)	۸۰	۸۰	۸۰	۲۰	۱۶
عالیم کاهش گلبول سفید (عفونت مکرر)	۸	۱۰	-	۲	۲
درد فلاتنک سمت چپ (اسپلنومگالی)	۸	۵	۲۰	۲	۱
کشف اتفاقی	۸	۱۰	۰	۲	۲

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

بحث

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 رده‌ها یعنی پان سیتوپنی دیده شد.

در مطالعه ما کاهش گلبول‌های سفید از کاهش سایر رده‌ها شایع‌تر بود در حالی که در کتاب‌های رفرانس، پان سیتوپنی و کاهش هموگلوبین، شایع‌ترین 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 می‌کند.^(۱,۲) ولی پاسخ کامل (CR) در بیماران ما حدود ۶۲٪ بود که در مقایسه با ۷۵٪ در آمارهای جهانی، پایین‌تر است. شاید این موضوع با دیرتر تشخیص داده شدن این بیماری و درمان دیرتر آنها در جامعه مورد بررسی ما قابل توجیه باشد چون در بیماری‌های

از ۲۱ بیمار مورد مطالعه، ۸۰٪ مرد و ۲۰٪ زن بودند که تقریباً مشابه سایر جاهای و کتاب‌های رفرانس که شیوع آن را در مردان حدود ۳ تا ۴ برابر زنان ذکر کرده‌اند.^(۱,۲,۶) می‌باشد یعنی در جامعه مورد بررسی مانیز 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 کتاب‌های رفرانس است که آن را ۵۳ سال ذکر کرند.^(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. شایع‌ترین علامت اولیه در بیماران ماضعف و بی‌حالی و خستگی زودرس ناشی از کم خونی بود (۸۰٪) که تقریباً مشابه کتاب‌های رفرانس بود.^(۱,۲)

وجود عفونت‌های مکرر در شرح حال ۱۳ بیمار از ۲۵ بیمار (۵۲٪) وجود داشت که شایع‌ترین آن پنومونی بود که این آمار به مراتب بالاتر از آمار سایر منابع بود.^(۱,۲,۴,۵) که می‌توان علت آن را، تشخیص دیرتر و یا شدت بیشتر نقص اینمی در بیماران ما دانست.

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

نتیجه گیری

در صورت وجود ضعف و بی‌حالی، رنگ پریدگی، عفونت مکرر، به خصوص همراه با طحال بزرگ و سیتوپنی مشخص در خون محیطی، در افراد مسن مخصوصاً در مردها، می‌بایست به فکر بیماری لوسومی سلول مویی بود و با تست‌های تشخیصی کامل‌تر آن را اثبات کرد.

با توجه به پاسخ عالی این بیماری در جامعه مورد بررسی ما به داروی کلادریبین، توصیه می‌شود تمام افراد مبتلا به این بیماری، در صورت اندیکاسیون تحت درمان این دارو قرار گیرند.

بلدخیم، 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 کلادریبین پاسخ دادند.

از آنجا که HCL یک بیماری نادر است و مطالعه ما از نوع آینده‌نگر بود، تعداد نمونه‌ها کم بود ولی در ۶ مقاله مورد بررسی نیز تعداد موارد بین ۱۵ تا ۳۰ مورد بودند. مسلماً چنانچه تعداد نمونه‌ها بیشتر باشد، آمار دقیق‌تر 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.
- 5- Robak T, Blasinska-Morawiec M, Blonski J, Hellamann Π, 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.