

Review

Human T-Lymphotropic Virus Type 1–Associated Myelopathy, or Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP)

Athena Sharifi Razavi^{1,*}, Narges Karimi¹, Nasim Tabrizi¹, Amir Moghaddam Ahmadi², Sahar Fadaei³, Mehdi Moshfegh³

1. Department of Neurology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

2. Department of Neurology, Faculty of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.

3. Neurologist

*. Corresponding Author: E-mail: athena.sharifi@yahoo.com

(Received 6 Jun 2014; Accepted 21 August 2014)

Abstract

Human T-Lymphotropic Virus Type 1–Associated Myelopathy, or Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) is a slowly progressive disease with characteristics such as spastic paralysis, sensory dysfunction in lower limbs and sphincteric dysfunction which infection with HTLV-1 virus is responsible for it. Clinical course of this disease is almost progressive and without treatment results in severe disability. Human T Lymphocytic Virus-type 1 which is endemic in north east of Iran, Khorasan, in 3% of carriers results in HTLV-1 Associated Myelopathy /Tropical Spastic Paraparesis. Although chronic inflammation of spinal cord seems to play a major role in the pathogenesis of this disease, immunomodulatory treatments have not shown significant improvement in this disorder. Since, different approaches such as prednisolone, danazol, plasma exchange and alfa interferon are used for treatment of this disease, although, these treatments were not completely successful and one distinct protocol was not proposed. As HTLV-1 infection is endemic in Khorasan, clinical studies about this disorder and its treatment is necessary.

Keywords: Human T Lymphocytic Virus-type 1, Spastic Paraparesis, Myelopathy.

J Clin Exc 2014; 2(2): 104-115 (Persian).

میلوپاتی ناشی از ویروس لنفوتروفیک T انسانی نوع ۱ یا پاراپارزی اسپاستیک گرمسیری

آتنا شریفی رضوی^{۱*}، نرگس کریمی^۱، نسیم تیریزی^۱، امیرمقدم احمدی^۲، سحر فدایی^۳، مهدی مشفق^۳

چکیده

پاراپارزی اسپاستیک گرمسیری همراه میلوپاتی ناشی از HTLV-1 (Human T-Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy, or Tropical Spastic Paraparesis: HAM/TSP)، نوعی بیماری آهسته پیش‌رونده است که با ویژگی‌هایی از قبیل فلج سفت و اختلالات حسی در اندام‌های تحتانی و اختلالات اسفنکتری مشخص می‌شود و ابتلا به ویروس HTLVI در بروز آن نقش دارد. سیر بالینی این بیماری غالباً پیش‌رونده است و در صورت عدم درمان، ناتوانی شدیدی به دنبال خواهد داشت. ویروس لنفوسیتیک T انسانی نوع ۱ که در شمال شرق ایران (خراسان) اندمیک است، در ۳٪ از ناقلین موجب پاراپارزی اسپاستیک گرمسیری و میلوپاتی ناشی از HTLV-1 می‌شود. گرچه التهاب مزمن نخاع در ایجاد این بیماری مؤثر است، درمان‌های تعدیل‌کننده ایمنی تاکنون بهبود کافی در علائم آن ایجاد نکرده‌اند. تاکنون برای درمان این بیماری از روش‌های مختلفی از قبیل پردنیزولون، دانازول، تعویض پلاسما و اینترفرون آلفا استفاده شده است. در عین حال این درمان‌ها به‌طور کامل موفقیت‌آمیز نبوده‌اند و یک راهکار مشخص جهت درمان پیشنهاد نشده است. با در نظر گرفتن اندمیک بودن عفونت HTLV-1 در منطقه خراسان، انجام پژوهش‌های بالینی در ارتباط با این اختلال و چگونگی درمان آن ضروری می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: ویروس لنفوسیتیک T انسانی نوع ۱، پاراپارزی اسپاستیک، میلوپاتی

مقدمه

سفت و اختلالات حسی در اندام‌های تحتانی و اختلالات اسفنکتری مشخص می‌شود و ابتلا به ویروس HTLVI در بروز آن نقش دارد(۱).

پاراپارزی اسپاستیک گرمسیری همراه میلوپاتی ناشی از HTLV-1 (Human T-Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy, or Tropical Spastic Paraparesis: HAM/TSP) نوعی بیماری آهسته پیش‌رونده است که با ویژگی‌های از قبیل فلج

۱. گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۲. گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.

۳. متخصص مغز و اعصاب

E mail: athena.sharifi@yahoo.com

* نویسنده مسئول: ساری، بلوار پاسداران، مرکز آموزشی درمانی بوعلی ساری، بخش مغز و اعصاب

تاریخ دریافت: ۹۳/۳/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۳/۵/۱۲ تاریخ پذیرش: ۹۳/۵/۳۰

پراکندگی جغرافیایی (توزیع و انتشار)

حدود ۲۰-۱۰ میلیون نفر از مردم جهان به ویروس HTLV-1 آلوده می‌باشند. HTLV-1 در تمام نقاط دنیا وجود دارد، درعین حال در نواحی جغرافیایی خاص اندمیک می‌باشد. TSP عموماً در مناطق استوایی نظیر مناطق استوایی بخش شمالی و مرکزی آمریکا، هند، آفریقا و شمال غربی و جزایر جنوبی ژاپن دیده می‌شود. ۱/۲ میلیون نفر از مردم جنوب ژاپن به این ویروس آلوده‌اند (۲). شیوع آلودگی به این ویروس در ناحیه خراسان ۳-۲/۳٪ تخمین زده شده است (۲).

بر اساس نظر پروفیسور جسن، مناطق با شیوع سرمی ۲-۰/۲ با آلودگی کم و مناطق با شیوع سرمی بیشتر از ۲٪ مناطق اندمیک محسوب می‌شوند. در مطالعه‌ای که توسط آقای دکتر فرید حسینی و همکاران در سال ۱۳۸۱ جهت بررسی سرواپیدمیولوژیک عفونت HTLV-1 در شهرستان نیشابور انجام شد، این منطقه اندمیک برای عفونت HTLV-1 اعلام شد $CI/95=2/3-4/5$ و $CI/95=2/3-4/5$ (۲و۴).

جدول شماره ۱: اپیدمیولوژی شیوع HTLV-1 در جهان (۱)

منطقه	شیوع (%)
جنوب ژاپن	۱۰-۳۰
جزایر کارائیب	۱-۷
ایران (خراسان رضوی و شمالی)	۲/۵-۳
آفریقا	۱-۹
آمریکای جنوبی	۱-۸
آمریکای شمالی	۰-۲۵
شوروی سابق	۱-۵
ایتالیا	۰/۳
فرانسه	۱۱
یونان	۰/۲-۰/۸
اسپانیا	۲
آلمان	۵
انگلیس	۴

سیر بالینی این بیماری غالباً پیش‌رونده است و در صورت عدم درمان، ناتوانی شدیدی به دنبال خواهد داشت (۱).

تاریخچه

با توجه به مطالعات انجام شده احتمالاً قاره آفریقا منشأ اولیه عفونت HTIV-1 می‌باشد (۱). اولین بار دکتر جسن و پروفیسور دوته از انستیتو پاستور پاریس اولین مورد بیماری میلوپاتی مربوط به HTLV-1 (HAM) را از جزایر مارتینیک گزارش نمودند. در سال ۱۹۸۵ توانستند پادتنی از نوع ایمونوگلوبولین G (Immune Globulin G: IgG) را علیه HTLV-1 از سرم بیماران مبتلا به HAM جدا نمایند. همچنین آقای جسن با توجه به وجود پاراپارازی اسپاستیک در مناطق حاره، میلوپاتی وابسته به HTLV-1 را پاراپارازی مناطق گرمسیری نامید (۲و۳).

تاریخچه HTLV-1 در ایران

اولین بار در سال ۱۳۷۰ شمسی (۱۹۹۲ میلادی) شمال شرقی استان خراسان به‌عنوان منطقه اندمیک ویروس HTLV-1 در جهان شناخته شد. این ویروس در بین یهودیان مشهدی تبار گسترش داشته است و با توجه به مهاجرت یهودیان مشهد به فلسطین اشغالی، موارد زیادی از بیماری نزد یهودیان ایرانی تبار گزارش شده است (۲). مواردی از HAM نیز در کشورهای مجاور مانند عراق و کویت نیز گزارش شده است. درعین حال بررسی بعدی مشخص نمود که منشأ بیماری این افراد از مشهد بوده است. این امر شاید ناشی از سفرهای زیارتی بین شهرهای مقدس مشهد و نجف باشد. در استان خراسان این ویروس بیشتر در اهالی شمال استان خراسان رضوی به‌ویژه در مشهد، نیشابور، چناران، قوچان، اسفراین و شیروان دیده می‌شود (۲).

روش‌های انتقال HTLV-1

روش‌های انتقال HTLV-1 شبیه به ویروس نقص ایمنی انسانی (Human immunodeficiency virus: HIV) بوده، درعین حال انتقال‌پذیری HTLV-1 به‌طور قابل ملاحظه‌ای کمتر از HIV می‌باشد. انتقال HTLV-1 وابسته به یاخته است درحالی که HIV می‌تواند هم همراه یاخته و هم بدون همراهی یاخته انتقال یابد. انتقال خونی، انتقال از راه تماس جنسی، انتقال از مادر به فرزند و انتقال از شیر مادر مهم‌ترین راه‌های انتقال بیماری محسوب می‌گردند (۷-۵).

سیر، پیشرفت و پیش‌آگهی

HAM سیری آهسته در طی چند ماه تا چندین سال دارد. مواردی از سیر سریع‌تر بیماری به‌دنبال ترانسفوزیون خون و از طرف دیگر موارد بسیار مزمن (در موارد انتقال از مادر به جنین) گزارش شده‌است. در بیماری بهبودی ناگهانی موقت نیز گزارش شده‌است. درعین حال بهبودی خودبه‌خودی به‌ندرت وجود دارد. در ۱۰٪ بیماران سیر عود و بهبود دیده می‌شود. در یک بررسی دیگر، بیماری سیر آهسته چندین ماهه تا چندین ساله داشت. درعین حال بیماری تا ۶ ماه پیشرفت نموده و سپس متوقف شده‌است (۲).

بیشترین پیشرفت اختلالات عصبی در بیماران HAM/TSP در سال اول بیماری بوده‌است و پس از آن علائم تقریباً ثابت می‌مانند. ۱۸/۳٪ این بیماران در نهایت قادر به راه رفتن نیستند. فاصله بین شروع بیماری و عدم توانایی در راه رفتن بین ۷ روز تا ۳۵ سال متغیر است. این فاصله زمانی، نسبت معکوس با سن بیمار در شروع بیماری دارد. سرعت پیشرفت بیماری در بیماران با سن بالای ۶۱ سال که بیماری به‌تازگی در آنها شروع شده‌است، به‌مراتب بیشتر از سرعت پیشرفت بیماری در مواقعی است که بیماری در سنین زیر ۶۰ سال آغاز می‌شود (۲).

تظاهرات بالینی

شمار زیادی از آلوده‌شدگان با HTLV-1 (۹۵٪) در سرتاسر عمر خود بدون علامت باقی می‌مانند. درصد کوچکی به یکی از بیماری‌های زیر مبتلا می‌شوند. به‌طور کلی HTLV-1 سبب تظاهرات عصبی و غیر عصبی به شرح زیر می‌گردد.

تظاهرات غیر عصبی:

Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATLL)
عفونت با HTLV-1 علت اصلی و مستقیم ATLL می‌باشد. ATLL در دنیا نادر است اما در مناطق اندمیک این ویروس، بیشتر دیده می‌شود. این نوع لوسمی هرگز در اطفال دیده نمی‌شود. سیر آن حاد و یا تحت حاد می‌باشد. ندرتاً ATLL و HAM/TSP همزمان با هم دیده می‌شوند. در استان خراسان در سال ۱۳۷۰ ه.ش ۱۳ مورد از ATLL گزارش شده‌است (۲۰۵).

درگیری چشمی: افزون بر این که در جریان ATLL سلول‌های بدخیم می‌تواند چشم را مورد تهاجم قرار دهند، خود HTLV-1 می‌تواند به‌طور مستقل باعث یووئیت گردد که به آن یووئیت ناشی از HTLV-1 می‌گویند. همچنین گاهی در بیماران HAM/TSP واسکولیت رتین و تغییرات به شکل Cotton Wool و یووئیت نیز دیده می‌شود (۲).

سندروم شوگرن: در افراد مبتلا به سندرم شوگرن شیوع HTLV-1 حدود ۲۳٪ گزارش شده‌است. همچنین عیار پادتن ضد HTLV-1 در سندرم شوگرن نسبت به افراد ناقل بالاتر است و شاید یکی از علل سندرم شوگرن در مناطق اندمیک باشد (۲).

برونشیت و آلونولیت لنفوسیت: بیماران مبتلا به HAM/TSP با یک مکانیسم خودایمن مستعد ابتلا به برونشیت و آلونولیت لنفوسیتی می‌باشند (۲).

آرتروپاتی: آرتروپاتی ایجادشده در زمینه HTLV-1 معمولاً مزمن و تک مفصلی است. این عارضه بیشتر در زنان مسن دیده می‌شود (۲).

تیروئیدیت هاشیموتو: در مناطق اندمیک HTLV-1 شیوع تیروئیدیت هاشیموتو بیشتر می‌باشد (۶).

تظاهرات پوستی: در جریان ATLL تظاهرات متنوع پوستی نظیر پاپول، تومور، پورپورا و ضایعات ارتشاحی دیده می‌شود که مایکوزیس فونگوئید نام دارد. همچنین بیماران مبتلا به HAM/TSP ممکن است دچار قرمزی و خشکی پوست شوند (۲).

درگیری قلبی: در سنین بالاتر از ۵۰ سال، پریکاردیال افیوژن و در سنین پایین‌تر گرفتاری عروق کرونر، بیشتر دیده شده است (۵).

تظاهرات عصبی:

میلوپاتی: شایع‌ترین سندرم عصبی ناشی از HTLV-1، پاراپارزی اسپاستیک ثانوی به درگیری نخاع می‌باشد (۷ و ۶). شروع HAM/TSP بسیار موزیانه است و علائم بالینی معمولاً به آرامی پیشرفت می‌کنند، گرچه این حالت همیشگی نیست و بیماری در افراد گاهی سیر حاد یا تحت حاد به خود می‌گیرد. شایع‌ترین علامت اولیه شروع بیماری، اختلال در راه رفتن است. پس از این علامت، اختلالات اداری در ۳۳٪ بیماران ایجاد می‌شود. میانگین فاصله زمانی بین شروع بیماری و ناتوانی در راه رفتن بین ۷ روز تا ۳۵ سال متغیر است که این فاصله زمانی نسبت معکوس با سن بیمار در آغاز بیماری دارد (۶). درد یکی از شایع‌ترین شکایات بیماران می‌باشد که در ۷۰٪ آن‌ها دیده می‌شود و ممکن است به شکل موضعی و در ناحیه کمر و یا رادیکولر باشد. شکایات حسی مثل سوزش اندام‌های تحتانی و کرختی در ۴۰٪ بیماران دیده می‌شود. این علائم برای چندین ماه وجود دارد یا این‌که در طول بیماری بر شدت آن افزوده می‌شود. در بعضی بیماران، اختلال حس لمس سطحی، درد و حرارت و همین‌طور حس عمقی به شکل اختلال در درک ارتعاشات دیاپازون و تعیین موقعیت مفصل دیده می‌شود (۵). علائم اتونوم در ۷۵٪ بیماران و به شکل تکرر ادار، شب‌اداری، سوزش ادار، بی‌اختیاری ادار، قطره‌قطره آمدن ادار، احساس فوریت در

ادار، تأخیر در شروع ادار و بیوست و همچنین در مردان به شکل ناتوانی جنسی دیده می‌شود. اختلال مثانه‌ای قبل از بیوست پدیدار می‌شود. ضعف و سفتی پاها در ۸۰٪ بیماران دیده می‌شود که در ۶۰٪ موارد باعث اختلال حرکتی می‌گردد (۶). ضعف معمولاً غیر قرینه بوده (یک پا بیشتر مبتلا است) ولی سرانجام هر دو پا گرفتار می‌شوند. ضعف پاها به ندرت به تنهایی وجود دارد و در اکثر موارد با اختلال مثانه و یا اختلال حسی همراه است (۵). نمای بالینی بیماری شبیه مولتیبیل اسکلوئوزیس (نوریت اپتیک، نیستاگموس، اختلالات حرکات چشمی و حالات عود و بهبود) در بیماران HAM/TSP بی‌نهایت نادر هستند. در بیماران مبتلا به HAM/TSP ضعف عضلانی بیشتر در عضلات پروگزیمال مشاهده می‌شود و علائم اداری و رفلکس‌های پاتولوژیک، بسیار سریع‌تر ظاهر می‌شوند (۶).

تشخیص

جهت تشخیص HAM/TSP چندین معیار وجود دارد که دو مورد از مهم‌ترین آن‌ها توسط سازمان بهداشت جهانی و دیگری توسط کمیته تحقیقات ایمونولوژی وزارت بهداشت ژاپن ارائه شده است. معیارهای سازمان بهداشت جهانی (WHO) جهت تشخیص HAM/TSP به شرح ذیل می‌باشد (۲):

I) معیارهای بالینی:

الف) بروز، سن و جنس: بیماری اغلب تک‌گیر بوده و در سنین بلوغ آغاز می‌شود، ولی گاهی فامیلیال بوده و در اطفال نیز دیده می‌شود. بیماری در خانم‌ها شایع‌تر است.

ب) شروع معمولاً بی‌سروصدا و مزمن بوده ولی ممکن است حاد یا ناگهانی هم باشد.

ج) علائم اصلی بالینی:

۱- پاراپارزی اسپاستیک پیش‌رونده که با ضعف پروگزیمال اندام‌های تحتانی مشخص می‌شود.

در مواردی که بیمار معیارهای بالینی را دارد ولی معیارهای فرابالینی را ندارد، بایستی مرتباً پیگیری نموده و معیارهای آزمایشگاهی تکرار گردد (۶). همان طور که ذکر شد یکی از معیارهای تشخیصی HAM/TSP سرولوژی مثبت در خون و مایع مغزی نخاعی می باشد؛ اما حدود ۲۰٪ بیمارانی که مبتلا به پاراپارازی اسپاستیک می باشند پادتن ضد HTLV-1 در سرم آن ها مثبت است و تیتراژ پادتن در مایع مغزی نخاعی آن ها منفی است. از طرف دیگر عیار بالای پادتن در مایع مغزی نخاعی ممکن است از خون وارد شده باشد یا سنتز اینتراتکال داشته باشد. لذا می شود با استفاده از اندکس آنتی بادی اختصاصی، سنتز اینتراتکال آنتی بادی را اثبات نمود (۸ و ۹).

حساسیت PCR (Polymerase chain reaction) در خون ۱۰۰٪ و در مایع مغزی نخاعی در صورت تغییرات التهابی (پلئوسیتوز) کمتر می باشد؛ اما ویژگی آن هم در خون و هم در مایع مغزی نخاعی ۱۰۰٪ می باشد. امروزه با استفاده از روش PCR دقیقاً می توان HTLV-1 را تشخیص داد و آن را از HTLV-2 جدا نمود و آلودگی کسانی که قبل از انجام این تست، به غلط منفی تلقی می شدند با این روش اثبات می شود. بسیاری از افرادی که به طور ضعیف سرپوزیتو می باشند در واقع با HTLV-2 آلوده هستند.

میزان IgG و IgD سرم در بیماران HAM/TSP افزایش می یابد، ولی میزان IgE سرم در ۵۷٪ بیماران کاهش پیدا می کند. میزان IgG سرم با گذشت بیماری کاهش پیدا می کند. فاکتور روماتوئید و آنتی بادی ضد هسته ای (ANA) به ترتیب در ۲۶٪ و ۲۷٪ بیماران HAM/TSP مثبت هستند (۶).

بررسی مایع مغزی نخاعی

یکی از اقدامات تشخیصی، بررسی مایع مغزی نخاعی بیماران مشکوک به HAM/TSP می باشد. مایع نخاعی به طور کلی طبیعی است، ولی لنفوسیتوز خفیف ممکن

۲- علائم اتونوم به شکل اختلالات ادراری، یبوست و ایمپوتنس (ناتوانی جنسی)

۳- علائم حسی شامل گزگز، مورمور، سوزن سوزن شدن و پارستری

۴- درد بخش تحتانی کمر که ممکن است به اندامها هم گسترش یابد.

۵- یافته های معمول معاینه بالینی به شکل هیپررفلکسی در اندامها، بابنسکی، هافمن، کلونوس، اختلال در حس موقعیت مفصل و ارتعاش و گاهی افزایش رفلکس چانه.

۶- یافته های نادر در معاینه بالینی مثل علائم مخچه ای، آتروفی عصب اپتیک، کری، نیستاگموس، گرفتاری اعصاب کرانیال، ترمور، کاهش رفلکس آشیل، اختلالات شناختی، دمانس و ندرتاً اختلال هوشیاری

۷- اختلالات عصبی که گاهی با HAM/TSP دیده می شود: فاسیکولاسیون، آتروفی عضلانی، نوروپاتی محیطی، پلی رادیکولونوروپاتی کرانیال، مننژیت، مننژیت راجعه Vogt-Koyangi-Harada و انسفالوپاتی

۸- اختلالات سیستمیکی که گاهی در HAM/TSP دیده می شود: آلونولیت لنفوسیت، یوئیت، سندرم شوگرن، آرتروپاتی، واسکولیت، ایکتیوز، کرایوگلوبولینمی، گاما پاتی مونوکلونال، لوسمی، لنفوم، کوئزکنیوت راجعه، دیابت، سارکوئیدوز، هپاتیت و استرئیلوئیدوز (۹ و ۱۰).

(II) معیارهای فرابالینی

۱- وجود پادتن ضد HTLV-1

۲- پلئوسیتوز لنفوسیتی خفیف در مایع مغزی نخاعی

۳- لنفوسیت های لوبوله در خون و مایع مغزی نخاعی

۴- افزایش متوسط و خفیف پروتئین در مایع مغزی نخاعی

۵- جدا نمودن ویروس از خون، مایع مغزی نخاعی

در بعضی از بیماران

توجه به این که هنوز مطالعات کافی در مورد این که شیردهی تا چه زمان انجام شود، وجود ندارد و با توجه به این که طبق توصیه WHO در کشورهای جهان سوم عوارض سوء تغذیه ناشی از شیر ندادن زیاد می‌باشد و از طرف دیگر خود شیردهی می‌تواند با انتقال پادتن‌های مادر به فرزند در ایمن نمودن کودک مؤثر باشد، به نظر می‌رسد در کشور ما توصیه به شیردادن فرزند تا ۶ ماهگی منطقی‌تر باشد. افراد ناقل بایستی از اهداء خون پرهیز نمایند (۶). بررسی کلیه نمونه‌های خون اهدایی از نظر آلودگی به HTLV-1 و معدوم نمودن خون‌های آلوده نیز یکی از روش‌های مهم پیشگیری می‌باشد. در نهایت واکسیناسیون مؤثرترین راه پیشگیری از بیماری‌های عفونی و به‌ویژه بیماری‌های ویروسی می‌باشد (۶).

درمان‌های علتی:

کورتیکواستروئیدها: روش‌های مختلفی برای تجویز کورتیکواستروئیدها توصیه شده‌است مثل استفاده از پالس‌تراپی وریدی کوتاه‌مدت با یا بدون کاهش تدریجی دوز، استفاده از کورتیکواستروئید خوراکی روزانه یا روز در میان برای مدت طولانی و حتی تجویز اینتراتکال کورتیکواستروئید. در تمام روش‌های فوق می‌بایستی عوارض جانبی نسبتاً شایع کورتیکواستروئیدها همچون استعداد ابتلا به عفونت‌های مختلف، استئوپروز، شکستگی استخوان، عدم تحمل گلوکز و دیابت شیرین، آب‌مروراید، عوارض گوارشی، هیپرتانسیون، میوپاتی استروئیدی، اختلالات الکترولیتی و غیره را در نظر گرفت (۲۵).

لنفوسیتوفرز: هدف این نوع درمان جدا کردن لنفوسیت‌های T فعال شده از خون محیطی می‌باشد (۲).

پلاسمافرز: روش پیشنهادی برای پلاسمافرز این بیماران، جدا نمودن دو لیتر از پلازما در هر نوبت برای ۴ نوبت در هفته و مدت ۲-۱ هفته می‌باشد. مزیت این روش بی‌خطر بودن و عوارض جانبی بسیار اندک آن می‌باشد (۲).

است دیده شود (۵۰-۱۰ عدد T لنفوسیت در میلی‌متر مکعب). پروتئین مایع در حد طبیعی است، اگرچه در نیمی از موارد، پروتئین مایع نخاعی در حدود ۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم در لیتر است. قند مایع نخاع در حد طبیعی است. افزایش IgG و IGM و باندهای اولیگوکلونال در مایع نخاعی اکثر بیماران دیده می‌شود که دلیل ساخته‌شدن پادتن توسط ویروس در سیستم عصبی مرکزی بیماران است. از طرف دیگر کلیه تست‌های سرولوژیک خون محیطی در مایع نخاعی بیماران قابل انجام می‌باشد و در صورتی که مایع نخاعی از نظر PCR مثبت باشد، ۱۰۰٪ تشخیصی می‌باشد. البته امروزه پیشنهاد می‌شود تیتراژ پادتن در سرم و مایع مغزی نخاعی بیماران بررسی شود؛ بنابراین بررسی مایع نخاعی در تشخیص HAM ضروری است، ولی ارتباطی بین شدت بیماری و یافته‌های مایع نخاعی وجود ندارد (۶).

تصویربرداری

در بررسی‌های معمول مثل رادیوگرافی ساده ستون فقرات و میلوگرافی، تغییراتی مشاهده نشده‌است.

بررسی MRI (Magnetic Resonance Imaging) مغز اگرچه در بسیاری از بیماران، طبیعی می‌باشد، ولی در یک بررسی حدود ۷۵٪ بیماران در MRI مغزی کانون‌های متعدد هیپرسیگنالی را در T2 نشان داده‌است. این کانون‌های متعدد معمولاً در اطراف بطن‌ها (شبهه به مولیپتیل اسکروزیس)، تنه مغز، مخچه و نخاع منتشر است. ضایعات دیگر مغزی در نواحی ساب‌کورتیکال و ناحیه اطراف بطنی گزارش شده‌است. یافته دیگر MRI آتروفی نخاع گردنی و سینه‌ای می‌باشد. به ندرت در MRI بیماران آتروفی مخچه هم دیده شده‌است (۵۶، ۲).

پیشگیری و درمان

مردان ناقل بهتر است جهت جلوگیری از انتقال بیماری به همسر، از روش‌های Barrier مثل کاندوم استفاده نمایند. در مورد زنان ناقل لازم است در مورد شیردهی به فرزند خود، تذکرات لازم داده شود. البته با

به عنوان درمان تعدیل کننده ایمنی به کار می رود. کمترین میزان تأثیر در مورد پارستری (گرگز) و سپس درد و بیشترین میزان تأثیر در مورد سفتی عضلانی و اختلال راه رفتن بوده است. مصرف دوز بیشتر از ۶۰۰ mg از دانازول توصیه نمی شود و در طول مدت درمانی می بایست بیمار را از جهت عوارض جانبی خاص مثل ادم یا افزایش فشار خون تحت نظر داشت (۶).

والپروات سدیم: یکی از مکانیسم های دخیل در بیان HTLV-1 و سایر رتروویروس ها استیلایون هیستون است که توسط آنزیم هیستون استیل ترانسفراز (Histone Acetyl Transferases: HATs) و هیستون داستیلاز (Hhistone Deacetylase: HDACs) انجام می شود که آنزیم دوم سبب مهار نسخه برداری می شود؛ بنابراین مهار HDACs می تواند منجر به افزایش ژنی شود. با توجه به مکانیسم گفته شده، داروی سدیم والپروات که از طریق مهار آنزیم های هیستون داستیلاز عمل می کند منجر به افزایش بروز ژنی و افزایش پاسخ ایمنی از طریق سلول های T Cell CD8+ می شود (۱۹). مطالعات متعددی بر روی سدیم والپروات انجام شده است. این دارو به صورت انتخابی سبب القا تمایز سلولی و آپوپتوز در یک طیف از سلول های سرطانی شده است. چند مطالعه در زمینه اثر این دارو انجام شده است (۲۲-۲۰). در یک کارآزمایی بالینی open-label، ۱۹ بیمار مبتلا به HAM-TSP با دوز ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، روزانه درمان شدند (۲۳)، ولی هنوز کارآمدی این دارو اثبات نشده است.

درمان های علامتی:

در درمان بیماران مبتلا به HAM/TSP می بایست برحسب علامت بیماران از روش های درمانی متنوعی استفاده نمود. برای کاهش اسپاسیته می توان از باکلوفن (خوراکی یا تزریقی اینترانکال)، دیازپام، دانترولن و تیزانیدین استفاده نمود. سم بوتولینوم نیز می تواند با اثر موضعی بر روی عضلات، اسپاسیته را تا حد مطلوبی کاهش دهد (۲). استفاده از داروهای آنتی-

ایمونوگلوبولین های داخل وریدی (IVIG): آدامز و همکاران، تجویز ایمونوگلوبولین های داخل وریدی را تا حدی در کند کردن سیر بیماری مؤثر دانسته اند. در یک مطالعه استفاده از IVIG در ۱۴ بیمار HAM/TSP سبب بهبود نسبی پاراپلژی اسپاتیک در ۱۰ نفر گردید که این اثر تا ۲۱ روز ادامه داشت. اثربخشی درمان در افرادی که عیار پادتن بالایی در مایع مغزی نخاعی داشتند، واضح بود (۲).

اینترفرون آلفا (IFN-α) و *پگ اینترفرون آلفا*: مطالعات متعددی در این زمینه انجام شده است (۹-۱۱)، هرچند مطالعه کنترل شده در مورد اثرات درمانی این دارو وجود ندارد، ولی در یک مطالعه بر روی ۳۲ بیمار، ۲۰ بیمار (۶۵٪) درجاتی از بهبود عملکرد حرکتی را گزارش نمودند (۱۱). دوز مؤثر اینترفرون آلفا ۳۰ میلیون واحد روزانه به مدت ۴ هفته ذکر شده است (۱۶-۱۳). امروزه استفاده از IFN-α به علت عوارض جانبی کمتر آن نسبت به کورتیکواستروئیدها مورد توجه قرار گرفته است. پگ اینترفرون آلفا نوعی اینترفرون است که در آن جزء پلی اتیلن گلیکول (PEG) موجب محافظت مولکول در مقابل فرآیندهای پروتئولیتیک و افزایش نیمه عمر پروتئین اینترفرون می شود (۱۷ و ۱۸).

آزاتیوپرین: این دارو از دسته داروهای سیتوتوکسیک با اثر ملایم می باشد. درعین حال از آنجا که اثرات آن در HAM/TSP به اثبات نرسیده است، می بایست در استفاده از آن عوارض جانبی دارو را در نظر داشت (۲).

ویتامین C: اولین بار Kataoka در سال ۱۹۹۳ مصرف دوز بالای ویتامین C را پیشنهاد نمود و در مطالعه ای که برای این منظور بر روی ۲۰ بیمار مبتلا به HAM/TSP انجام شد، ۷۰٪ بیماران درجاتی از بهبودی را گزارش نمودند. ویتامین C با دوز بالا موجب تعدیل سیستم ایمنی می شود (۵).

دانازول: در رفع مشکلات ادراری، سفتی عضلانی، درد، گرگز و اختلال راه رفتن بیماران تأثیر دارد و

تأثیر و کارآیی پردنیزولون، تعویض پلاسما و داروهای ضدویروس مورد بررسی قرار گرفته است و این بررسی‌ها نشان‌دهنده تأثیر محدود این داروها و یا حتی بدون تأثیر بودن آن‌ها بوده است، از این رو یافتن روش‌های درمانی جدید، ضروری به نظر می‌رسد. اگرچه کاملاً مشخص نیست چرا فقط برخی از ناقلین ویروس HTLV-1 مبتلا به HAM/TSP می‌شوند، اما به نظر می‌رسد که فاکتورهای ایمنی ویروس نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی HAM/TSP ایفا می‌کنند. تاکنون روش‌های درمانی بسیاری برای HAM/TSP ارائه شده است که به‌طور کلی در ۲ جهت فراردارند، یک مورد آن رویکرد آنتی‌ویروس و مورد دیگر رویکرد تعدیل سیستم ایمنی می‌باشد. با توجه به عدم وجود درمان قطعی و مورد قبول در حال حاضر، استفاده از روش‌های پیشگیری از جمله غربالگری نمونه خون‌های اهدایی، استفاده از Barrier ها در موارد وجود زوج ناقل و محدود کردن طول مدت شیردهی مادران مبتلا به ۶ ماه، مهم‌ترین روش برای مقابله و کنترل این بیماری می‌باشد.

کولینرژیک همچون اکسی بوتینین و پروپانتیلین و داروهای ضداسفردگی سه‌حلقه‌ای که دارای اثرات آنتی‌کولینرژیک می‌باشند تا حدود زیادی در کاهش علائم اسفنکتری بیماران مؤثر خواهد بود (۲). فیزیوتراپی نیز علاوه بر این که در کاهش درد این بیماران مؤثر است، می‌تواند توانایی تحریک بیشتر بیمار را برای مدت طولانی‌تری فراهم نماید (۲).

نتیجه‌گیری: پاراپارازی اسپاستیک ناشی از ویروس HTLV-1 (HAM/TSP) یک نوع میلوپاتی مزمن التهابی می‌باشد که به‌وسیله ویروس HTLV-1 ایجاد می‌شود. اگرچه که اکثر افراد آلوده به ویروس HTLV-1 در طول زندگی ناقل‌های بدون علامت باقی می‌مانند، اما در برخی از بیماران میلوپاتی پیش‌رونده ایجاد می‌شود که با ضعف اندام‌های تحتانی، اسپاستیسی، اختلال ادراری و علائم حسی خود را نشان می‌دهد. با وجود مطالعات بسیاری که تاکنون صورت گرفته است، پاتوفیزیولوژی HAM/TSP هنوز کاملاً شناخته شده نیست و از این رو، درمان مؤثر هنوز مورد مباحثه می‌باشد.

References

- Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*. 1985;326(8452):407-10.
- Shahami SR. Neurophysiologic evaluation of HTLV-1 induced neuropathy in patients during 2003-2005. Thesis of Medicine, School of Medicine, Mashhad University of Medical Science, 2005 (Persian).
- Melo A, Moura L, Meireles A, Costa G. Danazol: A new perspective in the treatment of HTLV-1 associated myelopathy (preliminary report). *Arq Neuropsiquiatr*. 1992;50(3):402-3.
- Proietti FA, Carneiro-proietti AB, Catalansoares BS, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases. *Oncogene*. 2005;24(39):6058-68.
- Oujaei S. Evaluation of Human T-Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy in Ghaem hospital during 1994-1997. Thesis of Medicine, School of Medicine, Mashhad University of Medical Science, 1997 (Persian).
- Boostani R. Treatment, Clinical and paraclinical findings in HTLV-1 positive patients in Ghaem hospital during 2003-2005. Thesis of Medicine, School of Medicine, Mashhad University of Medical Science, 2005 (Persian).
- Immunological and radiological findings in 100 patients with Human T-Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy in Mashhad during 2000-2001. Thesis of Medicine, School of Medicine, Mashhad University of Medical Science, 2001 (Persian).

8. Puccioni-Sohler M, Rios M, Carvalho SM, Gonçalves RR, Oliveira C, Correa RB, et al. Diagnosis of HAM/TSP based on CSF proviral HTLV-I DNA and HTLV-I antibody index. *Neurology*. 2001;57(4):725-7
9. Feng J, Misu T, Fujihara K, Misawa N, Koyanagi Y, Shiga Y, et al. Th1/Th2 balance and HTLV-1 proviral load in HAM/TSP patients treated with interferon- α . *J Neuroimmunol*. 2004;151(1-2):189-94.
10. Saito M, Nakagawa M, Kaseda S, Matsuzaki T, Jonosono M, Eiraku N, et al. Decreased human T lymphotropic virus type I (HTLV-1) provirus load and alteration in T cell phenotype after interferon- α therapy for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis*. 2004;189(1):29-40.
11. Arimura K, Nakagawa M, Izumo S, Usuku K, Itoyama Y, Kira J, et al. Safety and efficacy of interferon- α in 167 patients with human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *J Neurovirol*. 2007;13(4):364-72.
12. Saito M, Nose H, Usuku K, Sabouri AH, Matsuzaki T, Izumo S, et al. Flowcytometry evaluation of the T β cell receptor repertoire among human T-cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) infected individuals: effect of interferon α therapy in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *J Neurol sci*. 2006;246(1-2):37-43.
13. Matauo H, Nakamura T, Tsujihata M, Kinoshita I, Satoh A, Tomita I, et al. plasmapheresis in treatment of human T-lymphotropic virus type-1 associated myelopathy. *Lancet*. 1988;2(8620):1109-13.
14. Nakamura T, Shibayama K, Nagasato K, Matsuo H, Tsujihata M, Nagataki S. The efficacy of interferon- α treatment in human T-lymphotropic virus type-I-associated myelopathy. *Jpn J Med*. 1990;29(4):362-7.
15. Kuroda Y, Kurohara K, Fujijama F, Takashima H, Endo C, Matsui M, et al. Systemic interferon- α in the treatment of HTLV-1 associated myelopathy. *Acta Neurol Scand*. 1992;86(1):82-6.
16. Yamasaki K, Kira Y, Kawanano Y, Miyano-Kurosaki N. Long-term, high dose interferon- α treatment in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a combined clinical, virological and immunological study. *J Neurol Sci*. 1997; 147(2):135-44.
17. Gill PS, Harrington W JR, Kaplan MH, Ribeiro RC, Bennett JM, Libman HA, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon α and zidovudine. *N Engl J Med*. 1995; 332(26):1744-8.
18. Langer C, Lengfelder E, Thiele J, Kvasnicka HM, Pahl HL, Beneke H, et al. Pegylated interferon for the treatment of high risk essential thrombocythemia: results of a phase II study. *Haematologica*. 2005;90(10):1333-8.
19. Afonso PV, Mekaouche M, Mortreux F, Toulza F, Moriceau A, Wattel E, et al. Highly active antiretroviral treatment against HTLV-1 infection combining reverse transcriptase and HDAC inhibitors. *Blood*. 2010;116(19):3802-8.
20. Mosley AJ, Meekings KN, McCarthy C, Shepherd D, Cerundolo V, Mazitschek R, et al. Histone deacetylase inhibitors increase virus gene expression but decrease CD8 $^{+}$ cell antiviral function in HTLV-1 infection. *Blood*. 2006;108(12):3801-7.
21. Belrose G, Gross A, Olindo S, Lézin A, Dueymes M, Komla-Soukha I, et al. Effects of valproate on Tax and HBZ expression in HTLV-1 and HAM/TSP T lymphocytes. *Blood*. 2011;118(9):2483-91.
22. Olindo S, Belrose G, Gillet N, Rodriguez S, Boxus M, Verlaeten O, et al. Safety of long-term treatment of HAM/TSP patients with valproic acid. *Blood*. 2011;118(24):6306-9.
23. Open Label Study of the Clinical and Laboratory Effects of Valproic Acid In HAM/TSP. 2011. Available at: <http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=NCT00519181> Accessed Mar 10, 2011.
24. Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, et al. HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*. 1986; 1(8488):1031-2.
25. Osame M, Matsumoto M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, et al. Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to human t-lymphotropic virus type I and adult T-cell leukemia cells. *Ann Neurol*. 1987;21(2):117-22.
26. Osame M. HTLV-1-associated myelopathy (HAM). *Tanpakushitsu kakusan koso*. 1990;35(7 Suppl):1320-6.

سؤالات

- ۱- کدام یک از مناطق ایران برای ویروس HTLV-1 اندمیک محسوب می‌گردد؟
- الف) مازندران
ب) خراسان
ج) زاهدان
د) اصفهان
- ۲- چند درصد از افراد آلوده به ویروس HTLV-1 در طول عمرشان علامت‌دار می‌گردند؟
- الف) ۸۵٪
ب) ۳۰٪
ج) ۵٪
د) ۶۰٪
- ۳- شایع‌ترین سندرم عصبی ناشی از HTLV-1 کدام است؟
- الف) میلوپاتی
ب) نوروپاتی محیطی
ج) میوپاتی
د) درگیری مخچه‌ای
- ۴- کدام یک از موارد زیر جزء روش‌های انتقال ویروس HTLV-1 محسوب نمی‌گردد؟
- الف) انتقال از طریق خون آلوده
ب) انتقال از شیر مادر
ج) انتقال از طریق مدفوع
د) انتقال از طریق ارتباط جنسی
- ۵- حساس‌ترین روش تشخیصی برای یافتن ویروس HTLV-1 کدام است؟
- الف) PCR خون
ب) بررسی سرولوژیک سرم
ج) بررسی سرولوژیک CSF
د) کشت خون
- ۶- شایع‌ترین علامت اولیه ابتلا به میلوپاتی در زمینه HTLV-1 کدام یک از موارد زیر است؟
- الف) پارستری اندام‌ها
ب) اختلال در راه رفتن
ج) تکرر ادرار
د) کرامپ عضلات ساق پا
- ۷- کدام یک از داروهای زیر جزء درمان قطعی میلوپاتی HTLV-1 محسوب می‌گردد؟
- الف) پردنیزولون
ب) اینترفرون آلفا

- (ج) پلاسما فرز
- (د) درمان قطعی بیماری در حال حاضر شناخته نشده است.
- ۸- درگیری چشمی در بیماران مبتلا به HTLV-1 معمولاً به چه صورتی دیده می‌شود؟
- (الف) یووئیت
- (ب) اپی اسکلریت
- (ج) کونژنکتیویت
- (د) پاپیلیت
- ۹- مؤثرترین روش پیشگیری از ابتلا به ویروس HTLV-1 کدام مورد زیر است؟
- (الف) بررسی خون‌های اهدایی از نظر آلودگی
- (ب) محدود کردن مدت شیردهی در مادر مبتلا به ۴-۶ ماه
- (ج) استفاده از کاندوم در زوجین مبتلا
- (د) همه موارد
- ۱۰- احتمال ایجاد کدام یک از موارد زیر در کودک آلوده به HTLV-1 کمتر است؟
- (الف) میلوپاتی
- (ب) درگیری چشمی
- (ج) ATLL
- (د) درگیری پوستی