

نوپیدی و بازپیدی بیماری‌ها

و

سلامت حرفه‌های پزشکی

گفتار بیست و یکم / دکتر محمود پناهی

نوپیدی و ویروس‌های HTLVI&HTLVII

فهرست مطالب

۴۸۷.....	مقدمه:
۴۸۷.....	ویرولوژی
۴۸۷.....	HTLV-۱
۴۸۸.....	HTLV-II
۴۸۹.....	اپیدمیولوژی
۴۹۰.....	چهره‌های بالینی عفونت HTLV-۱
۴۹۱.....	ATL Smoldering - ۱
۴۹۱.....	ATL - ۲ مزمن
۴۹۱.....	ATL - ۳ لنفوماتوز
۴۹۲.....	ATL - ۴ حاد
۴۹۲.....	سندرم‌های بالینی که به همراه HTLV-۱ و یا HTLV-۲ ملاحظه می‌شود
۴۹۲.....	الف - HTLVI
۴۹۲.....	ب - HTLVII
۴۹۳.....	تشخیص
۴۹۴.....	درمان و کنترل
۴۹۵.....	منابع

نوپدیدی ویروس‌های HTLVVI&HTLVVII

دکتر محمود پناهی

استاد دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مقدمه

کمیته بین‌المللی نامگذاری و طبقه‌بندی ویروس‌ها، ویروس‌های HTLV-I و HTLV-II و نیز Bovine Leukemia Virus (BLV) را براساس سکانس‌های نوکلئوتیدی و ساختار ژنومی در خانواده Retroviridae قرار داده است. در حالی که در گذشته براساس بیماری‌زایی آنها، این ارگانسیم‌ها را در خانواده اونکو ویروس‌ها قرار داده بود. از نظر شکل ظاهری HTLV-۱ و HTLV-۲ به اسم ویروس‌های تیپ C نامیده شده که به همراه ویروس لنفومای T سل میمونی (STLV) بنام ویروس T-Cell, Leukemia Lymphoma شناخته می‌شوند. این ویروس‌ها از سایر رتروویروس‌های سارکوما و لوکمیا به دلیل عدم نیاز ویرمی فعال و عدم نیاز به تکامل ویروس برای ترانسفورمسیون لکوژنیک، متفاوتند. ساختمان ژنتیک مولکولر، آنها را از HIV متمایز می‌نماید. ویروس‌های HIV از خانواده Lentivirus می‌باشند. هم Lentivirus و هم اونکو ویروس‌ها قدرت عفونت‌زایی طولانی بدون علائم را دارند. ویروس‌های HIV برای T سل‌های انسانی و مونوسیت‌ها بیماری‌زا هستند. در حالی که HTLV-۱ و ۲ قدرت ترانسفورم T سل و تولید T سل‌های غیرکشنده را دارند. از طرفی HTLV-۱، برخلاف HTLV-۲ در انسان کمتر باعث ایجاد بیماری شده در موارد نادری باعث ایجاد لوسمی می‌گردد. HTLV-۱ ابتدا در سال ۱۹۷۹ در یک مرد سیاه پوست با T سل لنفومای پوستی شناخته و شرح داده شد. یک ویروس دیگر نیز از خانواده رتروویروس از طحال یک مرد سفید پوست که دچار Hairy Cell Leukemia با T سل‌های غیرمعمول بود شناخته شد و به اسم HTLV-۲ نامگذاری گردید (سال ۱۹۸۲).

ویرولوژی

HTLV-۱

HTLV-۱ یا ویروس لنفوتروپ انسانی نوع ۱ اولین رتروویروس شناخته شده در انسان می‌باشد که از سراسر جهان گزارش شده است. در سال ۱۹۷۹ اولین رتروویروس انسانی از لنفوسیت‌های T انسان مبتلا به Leukemia بالغین جدا شد و ۶ سال بعد، اولین بار دکتر Jessene به ارتباط بین این ویروس با بیماری پاراپلازی اسپاستیک تروپیکال، توجه نمود و به تدریج تا امروز ارتباط بین HTLV-۱ با بیماری‌های مختلف مثل پولی

میوزیت، Uveitis و ... گزارش گردید. از کشت T لنفوسیت‌های بیماری با نئوپلازی T- سل (سندرم سزاری و مایکوزیس فانگوئید) ویروسی از خانواده رتروویروس تیپ C به دست آمد که با تمام رتروویروس‌های شناخته شده متفاوت بود، ولی شباهت زیادی به ATL داشت بالاخره یک ویروس دیگر با شباهت‌های زیاد به HTLV-۱ در بیماری با Hairy Cell leukemia پیدا شد که به اسم HTLV-۲ نامگذاری شد. HTLV-۱ و HTLV-۲ از بیشتر جهات مثل density، شکل ظاهری Revers transcriptase و RNA ۷۰S و ساختار پروتئینی به هم شباهت دارند. اندازه بعضی از پروتئین‌های این ویروس‌ها (P۲۴ و P۴۲) با سایر رتروویروس‌ها متفاوت است. این ویروس‌ها شباهت زیادی به ویروس میمونی به اسم HTLV-۱ که در میمون لنفوم بدخیم تولید مینماید دارند. لذا HTLV-۱ و HTLV-۲ و BLV (Leukemia Virus Bovine) به دلیل شباهت‌های زیاد در یک گروه قرار می‌گیرند. سکانس‌های نوکلئوتیدی کامل HTLV-۱ (۹۰۳۲ bases) و HTLV-۲ (۸۹۵۲ bases) مشخص شده است. ژنوم HTLV-۱ و HTLV-۲ بیشتر به ژنوم HIV-۱ شبیه است تا سایر رتروویروس‌ها. ژنوم HTLV-۱ و HTLV-۲ دو پروتئین تنظیم کننده دارد یکی از آنها tax (Trans activator of Viral protein) و دیگری rex (Regulation of expression of Virion protein) که شبیه به tat و rev در HIV-۱ و HIV-۲ است. tax وزن مولکولی حدود ۴۰kd داشته و تمام ژن‌های ویروس را تنظیم مینماید rex دارای وزن مولکولی ۲۷kd و آغاز کننده expression پروتئین ویروس می‌باشد. براساس شواهد موجود، ژن tax HTLV-۱ موجب تنظیم ژن رسپتور IL-۲ از طریق فاکتور هسته‌ای kappa B-Like factor می‌گردد و این موجب تروپیسیم سلول‌های کمکی T۴ به HTLVs می‌شود.

بر خلاف HIV، ویروس‌های HTLV بسیار پایدارند و پنج زیر گروه اصلی آن یعنی نوع جهانی، غرب آفریقا، مرکز آفریقا، ژاپنی و ملانزیایی کلاً ۸-۲ درصد تفاوت ژنتیکی دارد. HTLV-۱ و ۲ بر خلاف HIV که از طریق نسخه برداری معکوس تکثیر پیدا می‌نماید این ویروس‌ها عمدتاً در جریان تقسیم گسترش کلونال ایجاد می‌شوند. قطر ۱ و ۲ HTLV حدود ۱۱۰ تا ۱۴۰ نانومتر ولی هر ذره کامل متشکل از پوششی است که اطراف یک هسته کروی به قطر ۸۰-۱۱۰ نانومتر را پوشانده است. HTLV s از نظر آرایش ژنی همانند سایر رتروویروس‌ها دارای سه ژن ساختمانی موسوم به env، Pol و gag است و این در حالیست که در دو انتهای ویروس LTR (Long terminal repeat) قرار می‌گیرد. به علاوه HTLV s در فاصله سه ژن env دارای منطقه‌ای به طول یک تا دو کیلو باز است که به نام PX نامیده می‌شود. عمل این قسمت ویروس، روشن نیست و شاید محل ژن‌های تنظیم کننده ویروس باشد. مهمترین پروتئین‌های کد شونده توسط این ناحیه عبارتند از پروتئین rex ۲۷، rex ۲۱ و P۱۲^I و P۱۳^{II} و P۳۰^{II} و tax (P۴۰)

HTLV-II

HTLV-II در ابتدا به دو زیر گروه تقسیم شد: HTLV IIa یا (HTLV-II-Mo) و HTLV-II b یا (HTLV-II-NRA). پروتئین‌های HTLV-II b Tax دارای ۲۵ اسید آمینه بیشتر می‌باشد. در سال ۱۹۹۶ زیر گروه سوّم نیز پیدا شد: HTLV-IIc که در برزیلی‌ها و در سرخپوستان گزارش گردید. HTLV-VIIb زیر گروه ثابت در سرخپوستان پاناما، کلمبیا و آرژانتین می‌باشد. HTLV-II در افراد معتاد تزریقی نسبت به HTLV-I

شایع‌تر است و در معتادان آفریقای شمالی و اروپایی آندمیک می‌باشد (در معتادان نیویورک ۱۸٪). کلاً HTLV-II در قاره آمریکا نسبت به جاهای دیگر شیوع بیشتری دارد. شیوع HTLV-II با افزایش سن، بالا می‌رود. راه‌های انتقال HTLV-II شبیه HTLV-I می‌باشد و سه راه مهم انتقال آن، آمیزش، فراورده‌های خونی و انتقال از مادر به جنین است. در مناطق آندمیک، HTLV-II به صورت گروهی در اعضای یک خانواده ملاحظه می‌شود که دلیل انتقال از مادر به جنین و انتقال از مرد به زن است. البته تماس صمیمی و طولانی برای انتقال لازم است و احتمالاً ترانسفر سلول‌های T عفونی برای انتقال بیماری ضروری است. عفونت HTLV-II مثل HTLV-I مادام‌العمر است. نگهداری خون قبل از ترانسفوزیون، خطر انتقال HTLV-II و HTLV-I را کاهش می‌دهد و اگر پیش از ۱۴ روز خون نگهداری شود امکان انتقال ویروس به صفر درصد می‌رسد (کاهش بار ویروسی). در بیمارانی که از طریق انتقال خون، آلوده می‌شوند سیر بیماری سریع و در عرض ۶ ماه ممکن است دچار TSP شوند، لذا آزمایش خون برای HTLV-II و HTLV-I در اهداء کنندگان خون باید اجباری باشد (در آمریکا از ۱۹۸۸ اجباری است). در ایالات متحده آمریکا به دنبال اجباری شدن بررسی خون‌های اهدائی، آمار HTLV-II بالاتر از قبل نشان می‌دهد و بالاتر از HTLV-I می‌باشد. استعمال مواد مخدر تزریقی ریسک بالائی برای انتقال HTLV-II دارد.

اپیدمیولوژی

بررسی همه‌گیر شناسی HTLV-۱ و ۲ در ابتدا براساس تست‌های ترسیب ایمنولوژیک پروتئین P۱۹ و P۲۴ ویروس صورت گرفت، ولی بعداً براساس آزمایش ELISA از تمام ساختمان ویروس استفاده شد و بر این اساس ملاحظه شد که در بعضی نقاط دنیا، گروه‌هایی از مردم، آلوده به این ویروس می‌باشند. بیشترین مطالعه در جنوب غربی ژاپن بود، به طوری که در یک مطالعه روی ۴۷۳ فرد سالم در نقاط مختلف ژاپن آلودگی بین ۶٪ تا ۳۷٪ گزارش شد. حتی در جنوب غربی ژاپن این آلودگی رقم بیشتری را نشان می‌دهد. در جزیره اوکیناوا آلودگی به ۱- HTLV ۱۵٪ و در جزیره کاگوشیما حدود ۱۶٪ بوده است. ضمناً مشخص شده است که با افزایش سن، میزان آلودگی به HTLV-۱ نیز افزایش می‌یابد. در مجمع الجزایرهاوایی در جمعیت هاوایی که در گذشته از ژاپن به این منطقه مهاجرت کرده‌اند و در فرزندان آنها که در هاوایی به دنیا آمده‌اند نرخ آنتی‌بادی HTLV-۱ ۲۰٪ است. همچنین در منطقه هند غربی و کشورهای همسایه این منطقه مثل جامائیکا، تری نیداد و کلمبیا، آلودگی به HTLV-۱ بالاست به طوری که در جامائیکا ۶٪ مردم، آنتی‌بادی HTLV-۱ دارند. در منطقه کارائیب ۴-۱٪ آلودگی به HTLV-۱ وجود دارد. در ایالات جنوب شرقی ایالات متحده، در قُدس، و در آفریقا نیز آلودگی بالاست. بومیان اسکیمو مقیم کانادا و گرینلند و در جنوب ایتالیا آلودگی به HTLV بالاست. به نظر می‌رسد که شیوع T-cell Malignancy در افراد آلوده به HTLV-۱ بین ۲-۱ نفر در ۱۰۰۰ نفر می‌باشد.

انتقال HTLV مثل HIV و هیپاتیت‌های منتقله از طریق خون، می‌باشد؛ نظیر تماس جنسی، انتقال از مادر به جنین، انتقال از طریق ترانسفوزیون، تغذیه از شیر آلوده و استفاده از سوزن و سرنگ مشترک. در ایالات متحده در یک بررسی روی ۳۹۸۹۸ اهداء کننده خون در مناطق مختلف این کشور آلودگی به HTLV-۱ شیوعی بین صفر درصد تا ۰/۱٪ و با میانگین ۲۵٪ درصد گزارش شد. در کشورهایی که استعمال مواد مخدر تزریقی شایع

است مثل آرژانتین، ایران، ایتالیا، درصد بالایی از افراد از این طریق آلوده می‌شوند. یک بررسی در نیویورک در معتادان تزریقی سیاه پوست ۱۱٪ و در معتادان تزریقی سفید پوست ۵٪ گزارش شده است.

برای پیدایش ATL (T سل لوکمیا بالغین) زمانی بین ۲۰-۱۵ سال وقت لازم است که در حقیقت از هر هزار آلوده به HTLV-۱ یک تا دو نفر در سال مبتلا به ATL می‌شوند و یا از هر ۲۰ نفر آلوده به HTLV-۱ در طول ۵۰ سال یک نفر دچار ATL می‌گردند و کلاً در حدود ۲۰-۱۵ میلیون نفر در دنیا آلوده به HTLV-۱ می‌باشند. در ایران بیشترین آلودگی در خراسان و خصوصاً در شهرهای مشهد ۲/۳٪ و نیشابور ۳/۴٪ در افراد اهداء کننده خون گزارش شده است. ۲۰-۱۵٪ کودکانی که از مادران آلوده به ویروس، تغذیه می‌نمایند آلوده می‌شوند (ممنوعیت شیردهی این مادران به شیرخوارانشان)، هرچه تیترا آنتی بادی ضد tax بالاتر و سن مادر بیشتر (بیش از ۳۰ سال) امکان انتقال عفونت به شیرخوار بیشتر است. ژاپنی‌ها در منطقه با اندمی سितه بالا، با محدود کردن زمان شیردهی (کمتر از ۳ ماه) خطر انتقال عفونت را شدیداً کاهش دادند. خطر انتقال عفونت از طریق ترانسفوزیون، در حدود ۶۰-۱۵٪ است. این انتقال وابسته به سلول است (خون کامل - پلاکت - گلوبول قرمز). گزارش‌های رسیده در مناطق با اندمی سیته بالای HTLV-۱ نشان داده که ۲۰-۶٪ افراد آلوده به HIV-I، آلوده به HTLV-I نیز می‌باشند. عفونت توأم HTLV-۱ با HIV موجب کوتاه شدن امید به زندگی و افزایش بار ویروسی فرد معتاد می‌گردد.

متوسط شمارش سلولهای CD4+ در افراد آلوده به هر دو ویروس HIV و HTLV-۱ معادل ۳۱۰ و در افراد با آلودگی تنها به HIV برابر ۲۷۴ است. متوسط شمارش لنفوسیت‌های CD8+ در افراد آلوده به دو ویروس ۸۳۳ و در افراد HIV تنها ۲۷۴ و میزان بروز لنفوم در افراد آلوده به دو ویروس بیشتر ولی بروز تابلو AIDS در افراد آلوده به دو ویروس بالاتر نیست.

چهره‌های بالینی عفونت HTLV-۱

دو نوع بیماری Adult-T-Cell Leukemia-Lymphoma یا (ATL) و یک نوع میلوپاتی با سم پاراپارزی اسپاستیک تروپیکال (TSP) از تظاهرات بارز این ویروس هستند. ATL در اکثریت موارد یک بیماری سریعاً کشنده‌ای است که ابتدا در سال ۱۹۷۷ در ژاپن گزارش شد ولی امروزه در سایر نقاط جهان نیز گزارش گردیده است. ATL انفیلتراسیون لنفاوی، هیپرکلسمی، لوکمیا، انفیلتراسیون پوستی و تست سرولوژی برای HTLV-۱ مشخص می‌شود. ارتباط HTLV-۱ و TSP در سال ۱۹۸۵ کشف گردید و از هند غربی، گزارش شد. بیش از ۷۵٪ بیماران TSP دارای آزمون سرمی مثبت برای HTLV-۱ بودند. مدارک قوی تری برای ارتباط TSP و HTLV-۱ با پیدایش ویروس در خون و مایع نخاعی در بیماران TSP پیدا شد. شکل سبک‌تر بیماری در آفریقا و به صورت میلوپاتی همراه با HTLV-۱ (HAM) گزارش گردید. از نظر بالینی TSP شبیه اسکروز مولتیبل (MS) می‌باشد ولی تفاوت‌های TSP و MS در نبودن علائم اولیه عصبی داخل جمجمه و خصوصیات Remission‌های موجود در MS می‌باشد. در TSP علائم اولیه به صورت ضعف و سفتی در اندام‌های تحتانی در دو طرف بدن است. بیماری سیر کند و پیشرونده داشته و معمولاً مثانه درگیر می‌شود. ولی شدت درگیری مثانه در هر بیماری متفاوت است. در معاینه این بیماران، رفلکس‌های وتیری عمقی هیپراکتیو است و البته در اندام‌های

تحتانی این پدیده ملاحظه می‌شود. بعضی از بیماران تغییراتی در CSF نشان می‌دهند (افزایش پروتئین و سلول در مایع نخاعی). نگارنده در ۳۰ بیمار، با مننژیت لنفوسیت حاد بالغین با علت نامعلوم در مشهد بررسی از نظر HTLV-۱ با تست سرولوژی ELISA انجام داد و در هیچکدام تست سرولوژی مثبت الیزا در مایع نخاعی و سرم مشاهده نگردید. در بعضی از بیماران TSP ممکن است اختلالات هدایتی در اعصاب ملاحظه شود و نیز حتی در CT اسکن یا MRT مجموعه ممکن است اختلالاتی مشاهده گردد.

امروزه HAM/TSP شکل کلاسیک بیماری و شایعترین پدیده بالینی عفونت HTLV-۱ می‌باشد. ترم (TSP) که یک نامگذاری قدیمی است به دلیل این که بیماری در مناطق غیرتروپیکال نیز به وفور دیده می‌شود و نیز به دلیل این که تمام سندرم‌های بالینی به صورت میلوپاتی نیست نمیتواند گویای کامل این عفونت باشد. چه طیف علایم بالینی بیماران مبتلا به HTLV-۱ بسیار وسیع است. امروزه اشکال بالینی عفونت‌های عصبی HTLV-۱ به سه گروه تقسیم می‌شود ۱- بیماران HAM ۲- بیماران با تظاهرات عصبی غیر HAM ۳- بیماران با تابلو HAM اولیگوسمپتوماتیک. شکل دیگر عفونت‌های نروژنیک HTLV-۱، میلوپاتی جوانان می‌باشد در یک گزارش از برزیل پنج دختر ۱۱ تا ۱۵ ساله که ۴ نفر آن‌ها بیش از ۶ ماه از شیر مادر آلوده به HTLV-۱ تغذیه نموده بودند، اولین علامت HTLV-۱ در آنها مشکل در دویدن بود که چند سال قبل از بروز سایر علایم تظاهر نموده بود، در این کودکان آرتراآلژی و درماتیت نیز بروز نموده بود. سیر بسیار کندی داشتند ولی سرانجام تابلو HAM کلاسیک در آنان پیدا شد. مواردی از عفونت HTLV-۱ در انگلستان با درگیری عضلات تنفسی گزارش شده است. Shimoyama بیماری ATL را براساس تظاهرات بالینی، به چهار زیر گروه تقسیم کرده است:

Smoldering ATL - ۱

که در این نوع ۵ درصد و یا بیشتر T سل‌های غیرطبیعی درخون محیطی مشاهده میشود ولی تعداد لنفوسیت‌های خون محیطی طبیعی هستند. ضایعات پوستی و گاهی درگیری ریوی ملاحظه میشود، ولی هیپرکلسمی، لنفادنوپاتی و یا درگیری ارگان‌های احشایی ملاحظه نمی‌گردد. LDH ممکن است افزایش نشان دهد، این دوره بیماری مخفی بوده و ممکن است سال‌ها طول بکشد.

ATL - ۲ مزمن

با یک لنفوسیتوز مطلق بالا ($4 \times 10^9 / \text{lit}$)، با یک لنفوسیتوز T سل (بیش از $3/5 \times 10^9$) ملاحظه میشود. LDH افزایش پیدا می‌کند (تا ۲ برابر طبیعی) بیماران ممکن است لنفادنوپاتی، هپاتومگالی، اسپلنومگالی و گرفتاری پوست و ریه داشته باشند. ولی هیپرکلسمی، آسیت، پلورزی و یا درگیری CNS ملاحظه نمیشود میانگین عمر این بیماران ۲۴ ماه است.

ATL - ۳ لنفوماتوز

با لنفادنوپاتی بدون لنفوسیتوز ملاحظه میشود. گرفتاری و درگیری غدد لنفاوی با آزمایش هیستوپاتولوژی

مشخص می‌شود. میانگین عمر این بیماران ده ماه است.

۴- ATL حاد

ممکن است با تابلو لوکمیا و یا لنفوما غیرهوجکینی با بروز سلول لوکمیک در خون محیطی تظاهر نماید. هیپرکلسمی ضایعات انهدامی استخوان و درگیری احشا شایع است. این شکل بیماری با میانگین طول عمر ۶/۲ ماه پیش آگهی بدی دارد. گاهی شکل مزمن بیماری و یا Smoldering ممکن است بشکل حاد تغییر شکل دهد. بیوپسی پوست در ATL انفیلتراسیون درمال یا اپی‌درمال با لنفوسیت‌های بدخیم را نشان می‌دهد میکرو آبه‌های Pautrier ممکن است در درم ملاحظه شود در مایکوزیس فانگوئید این میکرو آبه‌ها دیده می‌شوند. ترانس اکتیواسیون tax و ایجاد سایتوکاین‌های متعدد (مثل PTHrP و انترلوکین‌های متعدد) عامل هیپرکلسمی است. هورمون پاراتیروئید طبیعی است. بیماران با ATL اختلال ایمنی دارند لذا عفونت‌های فرصت طلب شایع است: پنوموسیستیس‌کارینی، منتزیت پنوموکوکی و عفونت‌های قارچی منتشر از تظاهرات شایع ATL و عفونت‌های ویروسی مثل CMV، زونا و تبخال ژنرالیزه و همچنین آلودگی به استرانژیلوئیدس استرکوریس از سایر پدیده‌های عفونی در این بیماران می‌باشد. در یک بررسی در ژاپن ۵۸/۳ درصد افراد آلوده به استرانژیلوئیدس، ۱- HTLV مثبت گزارش شد که از این گروه ۶۶/۶٪ در خون محیطی DNA، ۱- HTLV مثبت داشتند در افراد ۱- HTLV مثبت بدون علائم نیز ممکن است اختلال ایمنی وجود داشته باشد. آلرژی‌های پوستی گزارش شده است. تشخیص افتراقی ATL با سایر بدخیمی‌های T سل می‌باشد مثل هوجکین غیرلنفومی، مایکوزیس فانگوئید و سندرم سزارای. با وجود ضایعات پوستی به همراه سلول‌های Flower در خون محیطی و هیپرکلسمی قویاً باید مشکوک به ATL بود.

سندرم‌های بالینی که به‌مراه ۱- HTLV و یا ۲- HTLV ملاحظه می‌شود:

الف - HTLVVI

- Adult T-cell Leukemia / Lymphoma
- HTLV-1 associated Myelopathy
- Mycosis Fungoides
- Poly myositis
- Uveitis
- Arthropathy
- Sjögren's syndrome
- Pulmonary synd, Alveolitis
- Infectious dermatitis
- Increased suseptibility to infections

ب - HTLVVII

- Atypical Hairy Cell leukemia?
- Large Granular Lymphocytic Leukemia

- Myelopathy, Cerebellar ataxia
- Mycosis fungoides
- Myositis
- Increased susceptibility to infections

جدول ۱ - مقایسه برخی از علائم مرتبط با HTLV

علائم بالینی	HTLV seronegative (N = ۷۹۹)	HTLV-I (N = ۱۵۲)			HTLV-II (N = ۳۸۷)		
	موارد (%)	موارد (%)	OR	Adj. OR (۹۵% CI)	موارد (%)	OR	Adj. OR (۹۵% CI)
اشکال در راه رفتن و بالا رفتن	۱۴۷ (۲۱)	۵۲ (۴۲)	۲,۷۱	۲,۶۷ (۱,۷۴ to ۴,۰۹)	۱۳۳ (۴۲)	۲,۷۸	۳,۴۴ (۲,۵۲ to ۴,۷۱)
بی اختیاری ادراری و احساس فوریت قبل یا بعد از دفع ادرار	۱۷۵ (۲۵)	۵۰ (۴۰)	۲,۰۳	۲,۰۲ (۱,۳۳ to ۳۳,۰۷)	۱۳۴ (۴۳)	۲,۲۵	۲,۵۹ (۱,۹۲ to ۳,۴۹)
لنفادنوپاتی	۲۹ (۴)	۱۱ (۹)	۲,۲۶	۲,۳۹ (۱,۱۴ to ۵,۰۳)	۴۰ (۱۳)	۳,۴۰	۳,۰۸ (۱,۸۵ to ۵,۱۳)
تعریق شبانه	۲۰ (۳)	۱۵ (۱۲)	۴,۶۸	۴,۷۳ (۲,۳۱ to ۹,۶۹)	۴۷ (۱۵)	۶,۰۲	۴,۹۷ (۲,۷۷ to ۸,۹۴)
کاهش وزن	۴۰ (۶)	۹ (۷)	۱,۲۹	۱,۱۰ (۰,۵۱ to ۲,۳۷)	۴۰ (۱۳)	۲,۴۳	۲,۱۰ (۱,۲۲ to ۳,۶۰)
پارستزی در ناحیه پاها	۵۷ (۸)	۲۲ (۱۸)	۲,۴۴	۲,۴۶ (۱,۴۱ to ۴,۲۸)	۶۶ (۲۱)	۳,۰۲	۳,۲۷ (۲,۱۹ to ۴,۸۸)
کاهش میل جنسی (مردان)	۳۳ (۵)	۱۰ (۸)	۲,۲۴	۲,۰۵ (۰,۷۷ to ۵,۴۹)	۱۳ (۴)	۱,۱۰	۱,۲۷ (۰,۵۶ to ۲,۹۱)

تشخیص

معمولی‌ترین تست تشخیصی (Screening test) آزمایش ELISA می‌باشد که از آنتی ژن لیز شده ویروس کامل HTLV-۱ استفاده می‌شود. این آزمایش نه تنها HTLV-۱ بلکه بیشتر موارد HTLV-۲ را نشان می‌دهد. پس از مثبت شدن آزمایش ELISA تست تأییدی وسترن بلات، وجود HTLV-۱ یا HTLV-۲ را به اثبات می‌رساند. آزمایشات تکمیلی دیگر غیر از وسترن بلات، شامل IFA می‌باشد. آزمایش تأییدی

دیگر رادیوایمونوپرسی پیتاسیون می‌باشد (RIPA). آزمایش Line immunoassay (LIA) و بالاخره آزمایش PCR آزمایش بسیار با ارزشی است. به خاطر همگن بودن بسیاری از اسیدهای آمینه در HTLV-۱ و HTLV-۲ ، بسیاری از آزمایشات تکمیلی نمی‌تواند HTLV-۱ را از HTLV-II تفکیک نماید. لذا روش تفکیک HTLV-I از HTLV-II آزمایش PCR و یا Enzyme Immuno-Assays می‌باشد که در آزمایش اخیر پتیدهای سنتز شده اختصاصی HTLV-۱ از HTLV-۲ مورد آزمایش قرار می‌گیرند.

درمان و کنترل

HTLV-۱ و HTLV-۲ رتروویروس‌های پیچیده‌ای هستند که دارای ژن‌های تنظیم کننده مشترک می‌باشند و در حالی که HTLV-۱ به عنوان عامل قطعی ATL و HAM شناخته شده HTLV-۲ را نمی‌توان به صورت قطع و یقین عامل بیماری‌های منتسبه دانست. با توجه با آلودگی حدود بیست میلیون نفر در جهان به HTLV، و بروز سندرم‌های متفاوت همزمان، ضرورت یک درمان مناسب، مدت‌ها است احساس میشود: استفاده از پردنیزولون، و سایر تعدیل کننده‌های ایمنی و از جمله، **انترفرون آلفا**، سبب کاهش پروویروس در سلول‌های تک هسته‌ای خون بیماران و بهبود نسبی علایم عصبی شده است!

استفاده از **زیدوودین** باعث کاهش پروویروس HTLV-۱ در خلال چند هفته به ۱/۱۰ گردیده است و در همین رابطه استروئیدهای آنابولیزان و آنتی اکسیدان‌ها در درمان آلودگی به HTLV-۱ بکار رفته است. استفاده از **Cobivir** که متشکل از دو ترکیب ضد ویروسی زیدوودین و **لامیوودین** است (۳۰۰ میلی‌گرم AZT و ۱۵۰ میلی‌گرم Tc^۳) به مدت دو ماه و دوبار در روز سبب کاهش قابل ملاحظه علایم عصبی می‌گردد. مصرف توأم AZT و انترفرون آلفا که موجب افزایش گیرنده‌های TRIAL و مرگ برنامه‌ریزی شده ناشی از آن میشود نیز مورد استفاده قرار گرفته است.

انترفرون آلفا به‌مراه **آرسنیک تری اکساید** که سبب تخریب ویژه tax و توقف چرخه سلولی و موجب مرگ سلول‌های آلوده به HTLV-۱ میشود رژیم درمانی دیگری است.

ژن درمانی، چون سلول‌های آلوده به HTLV-۱ بر خلاف لنفوسیت‌های طبیعی حاوی رسپتور آدنوویروس CAR می‌باشند لذا از وکتور آدنوویروس دارای ژن IKB α که مانع فعال شدن میشود، میتوان سود جست. درمان Induction یا EPOCH (اتوپوزاید. پردنیزولون، وین کریستین، سیکلوفسفامید. دوکسوروبی سین) و پس از کنترل بیماری، درمان نگهدارنده با Cobivir نیز در بعضی گزارشات مفید واقع شده است.

پاتوژنز این بیماری، هنوز دقیقاً روشن نیست و علیرغم روش‌های درمانی متعدد پیشنهاد شده، هیچ درمان قطعی و مناسب برای این ویروس‌ها شناخته نشده است و تمهیدات انجام شده برای تهیه واکسن برای این ویروس‌ها بی‌نتیجه بوده است. لذا برای آلودگی‌های HTLV-۱ و HTLV-۲ استراتژی‌های پیشگیری کننده مثل غربالگری خون و فرآورده‌های خونی و اجتناب از شیردهی مادران آلوده به شیرخواران خود و بررسی اطرافیان بیماران به دلیل وجود آلودگی خانوادگی و اجتناب از ازدواج با بیماران HTLV مثبت و عوامل و پدیده‌های پیشگیری کننده دیگری که در آلودگی‌های رتروویروس‌های دیگر صورت می‌گیرد و نیز رعایت قوانین پیشگیری کننده که در هپاتیت‌های منتقله از طریق خون، داریم تماماً به درجاتی مانع ابتلاء به ۲ و HTLV-۱ می‌شود.

منابع

- 1) Edward L. Murphy, Baoguang Wang, Ronald A. Sacher, Joy Fridey, James W. Smith, Catharie C. Nass, Bruce Newman, Helen E. Ownby, George Garratty, Sheila T. Hutching, and George B. Schreiber : Respiratory and Urinary Tract Infections, Arthritis, and Asthma Associated with HTLV-I and HTLV-II Infection, *Emerging Infectious Diseases* Vol. 10, No. 1, January 2004
- 2) Nakagawa M., Nakahara K., Maruyama Y., et al: Therapeutic Trials in 200 Patient with HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *J. Neurovirology*. 1996; 2(5): 345-55.
- 3) Brites C., Alencar R., Gusmao R., Pedrosa C., NTTO E.M., Pdral Sampaio D., Badaro R.: Co-infection with HTLV-1 is Associated with a Shorter Survival Time for HIV-1 Infected Patients in, Bahia, Brazil, *Aids* 2001 Oct 19; 15: 2053-5.
- 4) Bielke M.A., Japa S., Vinson D.G.: HTLV-1 and HTLV-2 Virus Expression Increase with HIV-1 Co-infection, *J. acquired Immue Deficiency Sy. Hum Ret* 1998 April 15; 17 (5): 391-7.
- 5) Machuca A., Soriano V.: In Vivo Fluctuation of HTLV-1 and HTLV-2 Proviral Load in Patient Receiving Antiretroviral drugs. *J. Acquired Immune Deficiency Sy.* 2000 June 1; 24 (2): 184- 93.
- 6) Ohnita K., Isomoto H., Mizuta Y., et al : Helicobacter Pylori in Patients Gasteric Involvement by Adult. *T. Cell Leukemia / Lymphoma. Cancer* 2002; 94: 1507-16.
- 7) Araujo A.Q., Afonoso C.R., Leite A.C., Dultra S.V.: Intravenous Methylprednisolone in HTLV-1 Associated, Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis *Arq. Neuropsiquitar* 1993; 51 (3): 325-8.
- 8) Zucker - Franklyn D., Pancake B.A., Brown W.H., Prevalence of HTLV-1 tax in Subset of Patients with Rheumatoid Arthritis, *Clin Exp Rheumatology* 2002 Mar-Apr; 20(2): 161-9.
- 9) Rüdiger Hehlmann, *Human Retroviruses, Text book of Human Virology* 1990, 272-307.
- 10) Zainnulabdeen J., Ifthikaruddin, Joseph D., Rosenblatt: *Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I and II, Principal and Practice of Infectious Diseases, 5th Edition* 2000; 1862- 1874.
- 11) Nakamura H., Eguchi K., Nakamura T., et al: High Prevalence of Sjögren Synd in Patient with HTLV-1 associated Myelopathy, *Ann Rheu Dis* 1997; 56; 167- 172.
- 12) Ijichi S., Ramundo M.B., Takahashi H., Hall W.W.: In Vivo Cellular Tropism of Human T. Cell Leukemia (HTLV- II), *J Exp Med*: 1992; 176; 293- 246.
- 13) Rosenblatt J.D., Golde D.W., Wachsmann W., et al: A Second Isolate of HTLV-II Associated with Atypical Hairy Cell Leukemia, *N. Eng. J. Med*, 1986: 315; 327-377.
- 14) Harrington W.J., Jr. Sheremata W., Hjelle B., et al: Spastic Ataxia Associated with Human T. Cell Lymphotropic Virus Type II Infection *Ann Neurology* 1993; 33: 411-414.
- 15) Yamasaki K., Kira J., Koyanagi Y., et al : Long term high dose interferon alpha treatment in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a combined clinical, virological and immunological study. *J. Neurology. Sci*, 1997; 147 (2): 135 – 44.