

## معرفی یک مورد ابتلا به بیماری HTLV1 در استان کردستان

دکتر بهروز احسان<sup>۱</sup>، دکتر شهلا افرا اسیابیان<sup>۲</sup>

۱- متخصص بیماریهای مغز و اعصاب استادیار گروه نورولوژی دانشگاه علوم پزشکی کردستان (مؤلف مسئول) behrooz.ahsan@muk.ac.ir

۲- متخصص بیماریهای عفونی استادیار گروه عفونی دانشگاه علوم پزشکی کردستان

### چکیده

HTLV1 یک رترو ویروس است که در حدود ۱۰ تا ۲۰ میلیون نفر در جهان را آلوده نموده است. علیرغم شیوع بالای این بیماری بخصوص در مناطق آندمیک، بیماری مرتبط با HTLV1 تقریباً در ۵٪ افراد آلوده اتفاق می‌افتد. ورود ویروس اغلب از طریق مادر به جنین یا نوزاد (از طریق جفت و هم از طریق تغذیه با شیر مادر) که راه دوم از اهمیت بیشتری برخوردار است. راه دیگر انتقال از طریق جنسی بخصوص از مرد به زن و راه سوم از طریق ترانسفیوژن و IDU (PARENTRAL) می‌باشد.

در کشور ایران اولین بار در سال ۱۳۷۰ در شمال شرقی استان خراسان به عنوان منطقه آندمیک شناخته شده همچنین بیماری از تهران، گرگان، و خوزستان گزارش شده ولی تاکنون از استان کردستان بیماری گزارش نشده بود بیمار مورد نظر دختر ۲۸ ساله‌ای با علائم غیر معمول همچون ضعف حرکتی اندامهای تحتانی از ۸ سال پیش که تدریجاً اندامهای فوقانی را درگیر کرده بود، به اضافه پارستزی هر چهار اندام و تکرار ادرار بود. در معاینه کوادری پارزی اسپاستیک، هیپرفلکسی هر چهار اندام، پلاتنار اکستانسور دو طرفه و کلونوس دو طرفه همراه با اختلال حسی دو طرفه در اندامها وجود داشت. بررسی‌های پاراکلینیک شامل MRI و بررسی‌های آزمایشگاهی و تست پتانسیل برانگیخته بینایی (VEP) نرمال بوده (جز یک یافه غیر اختصاصی در MRI). بیمار به مدت ۸ سال تحت درمان با تشخیص M.S بوده که در نهایت جهت بیمار تست آنتی‌بادی HTLV1 سرم درخواست می‌شود که نتیجه مثبت بوده و بیمار با تشخیص بیماری HTLV1 بستری و تحت درمان قرار می‌گیرد.

**کلید واژه‌ها:** HTLV1، کردستان، پاراپارزی اسپاستیک، میلوپاتی

وصول مقاله: ۸۵/۱/۲۱ اصلاح نهایی: ۸۵/۵/۲۰ پذیرش مقاله: ۸۵/۶/۸

### مقدمه

HTLV1 تمایل زیادی به لنفوسيتهای CD4+, T دارد. لنفوسيتهای CD4+, T دارای رسپتور GLUT می‌باشد، که به عنوان یک گیرنده برای گلیکوپروتئین پوشش HTLV1 شناخته شده است. در آزمایشگاه ثابت شده است هر چه تعداد گیرنده GLUT زیادتر باشد استعداد ابتلا به عفونت HTLV1 بیشتر است.

HTLV1 اولین رترو ویروس شناخته شده می‌باشد. از نظر ویرولوژی یک ویروس دارای پوشش و RNA یک رشته‌ای است، که در خانواده رترو ویروسها و در زیر گروه انکوویروسها قرار می‌گیرد (۱).

این گروه شامل: -۱ HTLV1 -۲ HTLV2 -۳ HTLV3 ویروس لوسمی گاوی (BLV) -۴ ویروس لوسمی Tcell میمونی می‌باشد (۱-۷).

میلوپاتی وابسته به HTLV و یا پاراپارزی اسپاستیک تروپیکال (TSP) یک میلوپاتی فرضی است که با پاراپارزی اسپاستیک با سیر تدریجی پیشرونده اختلال ادراری و درگیری خفیف حسی مشخص می‌گردد که ثانویه به یک میلوپاتی قرینه با درگیری اختصاصی تر مسیرهای پیرامیدال می‌باشد. شروع بیماری به صورت علائم خفیف نورولوژیک در دهه‌های چهارم و پنجم زندگی می‌باشد (۲-۷).

تشخیص بیماری کلینیکی و آزمایشگاهی می‌باشد و حضور آنتی‌بادی ضد HTLV در سرم و مایع مغزی نخاعی دلیل بر بیماری می‌باشد (۲).

این رترو ویروس در نواحی جنوب ژاپن، تایوان، اکیناوا، هند و جنوب آفریقا و شمال شرقی آمریکای جنوبی گزارش شده و آندمیک در این نواحی می‌باشد (۳).

### معرفی بیمار

بیمار دختر خانم ۲۸ ساله‌ای هستند متولد سندج که در تمام طول زندگی به جز سفرهای کوتاه مدت در سندج مقیم بوده‌اند. بیمار از حدود ۸ سال پیش دچار علایم ضعف حرکتی اندامهای تحتانی به صورت پیشرونده بوده و تدریجیاً دچار علائم گرگز و مورمور شدن اندام تحتانی شده بود. بعد از چند سال علائمی به صورت ضعف خفیف حرکتی در اندامهای فوقانی را تجربه کرده و بیمار دچار مشکلات اسفنگتیری به صورت تکرار ادرار نیز شده بود. نامبرده از پارستری هر چهار اندام شاکی بود بیمار در خرداد ماه ۸۳ جهت ویزیت اولیه بعد از ۸ سال درمان و مراقبت توسط پزشکان متخصص دیگر مراجعت نموده، در معاینه بیمار ضعف همراه با هیپرفلکسی هر چهار اندام، رفلکسهای وتری

با توجه به اینکه این رسپتور در سایر سلولهای بدن نیز وجود دارد علت اینکه تمایل بیشتری در اتصال به لنفوسيتهای CD4+، T دارد مشخص نیست.

پس از ورود به سلول ژنوم RNA ویروس ترجمه شده و به صورت یک DNA وارد ژنوم سلول میزبان می‌شود. به دنبال این اتصال تکثیر ویروس اتفاق می‌افتد. تکثیر ویروس تنها در زمان تقسیم میتوتیک سلولی انجام می‌گردد. بنابراین تعداد ویرولوگ ما کم می‌باشد. در عفونتهای بدون علامت تقریباً یک دهم تا ۱٪ سلولهای منونوکلئر خون محیطی پرو ویروس را حمل می‌کنند ولی در بیمارانی که دچار پاراپارزی اسپاستیک تروپیکال (TSP) می‌باشند این میزان به حدود ۳۰٪ منونکلئر خون محیطی می‌رسند (۱-۷).

HTLV1 تشابه زیادی با عفونت HIV دارد اما تفاوتهای زیادی در طیف بیماری این دو ویروس مشاهده می‌شود.

میزان تکثیر پائین ویروس HTLV1 و در نتیجه بار ویروسی پائین و عدم جهش ژنتیکی ویروس باعث فرار ویروس از دست سیستم ایمنی می‌گردد. همچنین این ویروس باعث مرگ سلول لنفوسيت T نخواهد شد (درست بر عکس HIV) اما با تکثیر سلول منتقل خواهد شد (۲).

دو بیماری شاخص بوسیله ویروس HTLV1 ایجاد خواهد شد:

۱- لیمفوما یا لوسمی T cell بزرگسالان (ATLL)  
۲- پاراپارزی اسپاستیک تروپیکال (TSP)

بندرت این دو بیماری با هم اتفاق می‌افتد اگرچه دارای راههای انتقال متفاوتی هستند. ATLL از راه شیر مادر و TSP با ترانسفیوژن و هر کدام ارتباطهای پاتولوژیک و ایمونولوژیک متفاوتی دارند.

۲- عفونت HTLV1 همراه با میلوپاتی (HAM) که شامل علائم پاراپارزی اسپاتیک می‌باشد (TSP). اگرچه اولین بار در سال ۱۹۵۶ در جزایر کارائیب بیماری با علائم TSP شناخته شد ولی سالها طول کشید (۱۹۸۵) تا علت این علائم مربوط به ویروس HTLV1 تشخیص داده شود (۴).

یک گروه ژاپنی این بیماری را HAM معرفی کردند (در سال ۱۹۸۶) اما بزودی متوجه شدند که TSP و HAM یک بیماری می‌باشد. میوپاتیهای پاراپارزی اسپاتیک در زنان نسبت به مردان شیوع بیشتری دارد (۵).

کمتر از ۲٪ از حاملین سالم HTLV1 بین چهار ماه تا سی ماه دچار بیماری می‌شوند (۵).

فاکتور مستعد کننده برای شروع بیماری کاملاً شناخته نشده است اگرچه تعداد بالای ویروس را به عنوان یک فاکتور مستعد کننده مطرح کرده‌اند. مشخصه این بیماری ضعف حرکتی اندامهای تحتانی که می‌تواند یک طرفه یا دو طرفه باشد به همراه هیپرفلکسی، پلانتار اکستنسور دو طرفه و کلونوس دو طرفه می‌باشد.

علائم کلینیکی دیگر می‌تواند شامل کمر درد- ضعف در ایستادن- تکرر ادرار به همراه کاهش میل جنسی و اختلالات حسی دیگر می‌باشد، بخصوص کاهش حس ویژین، اکثر علائم کمتر در اندامهای فوکانی ظاهر می‌شود (۵ و ۳).

کرایتریا ای تشخیص در این بیماری در سال ۱۹۸۹ که در W.H.O مورد توافق قرار گرفت شامل: (۶)

- ۱) شیوع آن در سن بزرگسالان در زمان شروع علائم (بعضی مواقع فامیلی می‌باشد).

افزایش یافته، باینسکی (رفلکس پاتولوژیک که در درگیری مسیر کورتیکوس‌اسپینال دیده می‌شود) در هر دو اندام تحتانی و رفلکس هافمن مثبت در اندامهای فوکانی بود، بیمار اختلال حسی خفیف بصورت هیپوستریا در اندام تحتانی داشت، سایر معاینات عصبی شامل بررسی وضعیت ممتاز، اعصاب کرانیال، فوندوسکوپی، تستهای مخچه‌ای نرمال بود.

تستهای آزمایشگاهی و رادیولوژیک انجام شده شامل MRI مغز و نخاع نرمال بود، تستهای بیوشیمیایی فونکسیون تیروئید، CBC، تستهای بروسلوزیس نرمال بود، VEP (پتانسیل برانگیخته بینایی) طبیعی بوده است.

با توجه به شرح حال و علائم بیماری برای وی تخمین تشخیص HTLV1 مطرح گردید و جهت بیمار آنتی‌بادی سرم درخواست شد، که نتیجه مثبت بود و جهت تایید تشخیص بیمار بستری شد و نمونه مایع مغزی- نخاعی برای بررسی آنتی‌بادی HTLV ارسال شد و مثبت بودن تست تایید کننده بیماری در نمونه مورد بحث است.

## بحث

بیمار مورد نظر با علائم پاراپارزی اسپاتیک مراجعه کرده که در بررسی‌های اولیه بیماریهای معمولی ایجاد کننده عارضه رد می‌شود. بیشتر عفونتهای HTLV بدون علائم هستند و تنها ۵٪ از بیماران دارای علائم کلینیکی می‌باشند که بر اساس نوع علائم این بیماری به دو دسته تقسیم می‌شود (۴).

۱- بیماران که دچار عفونت HTLV شده‌اند (بخصوص در بزرگسالان) و دچار لیمفوما یا لوسمی T cell بزرگسالان شده‌اند که علائم این ارگانها در فرد بروز می‌کند.

در مورد نحوه انتقال بیماری، در بیمار مورد نظر چون مجرد بوده انتقال جنسی بیماری رد می شود همچنین عدم ظهور علائم بیماری در مادر بیمار، همچنین در دیگر افراد خانواده انتقال آن از مادر به جنین یا از طریق شیر مادر همچنین انتقال فامیلی بیماری را رد کرده است. اما می توان در مورد حاملین سالم که می تواند مادر یا دیگر افراد خانواده بیمار مورد نظر باشد این مسئله را توجیه نمود که با بررسی افراد خانواده از نظر تیتر آنتی بادی وجود بیماری HTLV1 به اثبات برسد. از طرف دیگر هیچگونه سابقه تزریق خون یا المانهای خونی و یا تماس جنسی مشکوک را ذکر نمی کند به این ترتیب عدم تشخیص بیماری در طی دوره ۸ ساله قابل توجیه است. بنابراین می توان نتیجه گیری کرده در بیمارانی که با پاراپارزی اسپاتیک مراجعه می نمایند و در بررسی های اولیه بیماریهای معمولی ایجاد کننده عارضه رد می شود، حتماً بررسی از نظر HTLV1 به عمل آید، شاید با تقاضای به موقع این تست موارد بیشتری از بیماری در استان یافت شود.

۲) ظهور تدریجی آن (البته ممکن است ناگهانی هم ظهور کند)

۳) بیشترین علائم مربوط به علائم نورولوژیکی است.

۴) همه علائم نورولوژیک با هم ظاهر نمی شوند.

۵) همراه بودن علائم سیستمیک با علائم نورولوژیکی (مثل التهاب آلوئولهای ریوی- یووایتیس- سندرم شگرن- واسکولیت- ...).

۶) تشخیص آزمایشگاهی (بررسی آنتی بادی CSF در خون و HTLV1

با توجه به کرایتریا های فوق می توان در مورد بیمار مورد نظر به بحث پرداخت. با توجه به سن بیمار و همچنین مؤنث بودن آن، ظهور تدریجی بیماری، علائم اصلی بیمار که نورولوژیک بوده، همراه بودن تکرار ادرار و علائم کلیوی به عنوان علائم سیستمیک و در نهایت تست آزمایشگاهی آنتی بادی می توانست ما را به تشخیص برساند، اما توجه پزشکان متخصص به اپیدمیولوژی بیماری در ایران توانسته گمراه کننده باشد

## References

1. Deoliveria Mde F, Bittencout AL, Brites C, Soares G, Hermes C, Almeida FO. HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in a 7-year-old boy associated with Infective dermatitis. *J Neurol Sci* 2004; 222(1-2): 35-8.
2. Mirna M, Biglione, Manuel Pizarro, HOracio EX, Salamon, and maria I. Berria. A possible case of Myelopathy/Tropica 1 spast; c paraparesis in an Argentinian woman with human T Lymphocyte virus Type II. *Clinical Infectious disease* 2003; 37: 456-458.
3. M Osame. Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TPS. In: W.A.Blaettner (eds). *Human retro virology: HTLV1*, Raven press, New York: Ravec press; 1990: 191-197.
4. Warner CG. HTLV1 and systemic disease In: Blaettner. W, editor. *Human retrovirology*. 1st ed. New York: Rawen Pres 1991.
5. G. Bomford, R. An HTLV1 vaccine: Why, how, for whom? *AIDS Rees Hum Retroviruses* 1993; 9:381.
6. WHO. Virus disease: Human T Lymph tropic virus type 1 HTLV1. *Weekly Epidemiology Race* 1989; 64:382.
7. David T Scadden, Andrew R Freedman, FRCP Paul Robertson, Human T-lymphotropic virus type I: "Disease association, diagnosis, and treatment" up to Date CD- version 14.1 2006 [Serial number 6659639]