آلودگی با ویروس HTLV1 در جهان و خراسان

دکتر سید ضیاء الدین تابعی[1]- دکتر اکبر صفائی[2]

چکیده

از اوایل قرن اخیر گزارش شده است که رتروویروس‌ها از عوامل ایجاد تومور در پرندگانند اما در سال ۱۹۸۰ میلادی Poiesz و همکاران برای اولین بار ارتباط بین رتروویروس‌ها و لوکمی را در انسان گزارش کردند و آن را تحت عنوان ویروس انسانی از نوع لنفوتروپیک T نوع ۱ (Human T Lymphotropic Virus type 1 یا HTLV1) نامیدند. در طی ۲۷ سال گذشته اپیدمیولوژی HTLV1 کامل شده اما هنوز معمای شیوع بالا در برخی از مناطق ژاپن و عدم شیوع بالا در مناطق مجاور آن مانند کره، چین و روسیه شرقی و همچنین وجود یک منطقه با شیوع بالا در ایران حل نشده است. این ویروس عامل دو بیماری مشخص لوکمی- لنفومای بالغین از نوع سلول T (Adult T-cell Leukemia/ Lymphoma و یا ATL) و پاراپارزی اسپاستیک تروپیکال و میلوپاتی همراه باHTLV1 (HTLV1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis) می‌باشد. این ویروس در حال حاضر گسترش جهانی دارد اما در برخی مناطق به صورت اندمیک یافت می‌شود. راه انتقال این ویروس از طریق تماس جنسی، تغذیه با شیر مادر، تزریق فرآورده‌های آلوده و ورود سوزن آلوده به بدن می‌باشد. اولین بار در ایران تابعی و همکاران دو بیمار خراسانی مبتلا به لوکمی- لنفومای بالغین از نوع سلول T را که هیپرکلسمیک داشتند را در سال ۱۹۸۶ میلادی گزارش کردند؛ سپس فرید و تابعی ۱۳ بیمار مبتلا به این بیماری را مجدداً از خراسان گزارش نمودند؛ در مطالعات بعدی مشخص شد که خراسان یکی از مناطق اندمیک برای HTLV1 می‌باشد.در این مقاله، درباره اپیدمیولوژی، بیولوژی ویروس، راههای انتقال ویروس، بیماریهای ناشی از آن و نحوه پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری وHTLV1 در ایران بحث می‌شود.

واژه‌های کلیدی: HTLV 1؛ خراسان؛ لوکمی- لنفومای بالغین از نوع سلول T؛ پاراپارزی اسپاستیک تروپیکال- میلوپاتی همراه با HTLV1

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند (دوره ۱۵؛ شماره ۱؛ بهار سال ۱۳۸۷)

دریافت: ۱۳۸۶/۵/۲۰ اصلاح نهایی: ۱۳۸۶/۱۰/۲۳ پذیرش: ۱۳۸۶/۱۱/۲۳

[1] نویسنده مسؤول؛ استاد گروه آموزشی آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
آدرس: شیراز- دانشگاه علوم پزشکی شیراز- دانشکده پزشکی- گروه آموزشی آسیب‌شناسی
تلفن: ۰۷۱۱-۲۳۰۱۷۸۴ نمابر: ۰۷۱۱-۲۳۰۱۷۸۴ پست الکترونیکی: ethics@sums.ac.ir
[2] استادیار گروه آموزشی آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

اپیدمیولوژی

عفونت HTLV1 ابتدا در ژاپن مشاهده گردید اما در حال حاضر آلودگی با این ویروس در تمام جهان یافت می‌شود. با توجه به این که اطلاعات اپیدمیولوژیک در رابطه با شیوع این بیماری در جامعه که بر روی نمونه‌های صورت گرفته و معیاری از جامعه باشد، بسیار کم است و بیشتر اطلاعات در رابطه با شیوع این بیماری در مطالعات مختلف بر روی افراد اهداکننده خون و افرادی صورت گرفته است که نشان‌دهنده جامعه واقعی نمی‌باشد (۱)، بنابراین تعداد واقعی افرادی که از نظر HTLV1 مثبت هستند، در جهان مشخص نیست و حدس زده می‌شود که بیش از ۲۰ میلیون نفر در جهان به این ویروس آلوده می‌باشند (۲). با این حال میزان موارد سرمی مثبت بر اساس مناطق مختلف جغرافیایی بسیار متغیر می‌باشد؛ به نحوی که در یک گروه کوچک از جنوب غربی ژاپن شیوع ۳۷٪ (۴،۳) و برعکس در یک بررسی دیگر بر روی افراد اهداکننده خون در فرانسه شیوع ۰/۰۰۳۹٪ گزارش شده است (۵). به طور کلی مناطق با شیوع آلودگی بالای HTLV1 در جامعه و یا گروههای خاص مانند افراد حامله و یا افراد اهداکننده خون در ژاپن تا ۱۰٪ (۴،۳)، جامایکا و ترینیدا تا ۶٪ (۶)، کامرون و گینه بیساوو تا ۵٪ (۷) ملانزیا تا ۵٪ (۴) و در شمال شرقی ایران تا ۳٪ (۸) و از طرفی در مناطق غیراندمیک مانند اروپا و شمال آمریکا شیوع آلودگی به این ویروس بسیار پایین در حد ۰/۰۰۱ تا ۰/۰۰۴٪ (۹،۶) گزارش شده است.

از نظر فیلوژنتیکی، ویروس HTLV1 به سه گروه عمده تقسیم می‌شود: نوع ملانزی، نوع آفریقای مرکزی و نوع Cosmopolitian که این نوع آخر خود به سه زیرگروه A، B و C تقسیم می‌گردد. به طور کلی در ژاپن دو زیرگروه عمده وجود دارد؛ شایعترین آن زیرگروه B می‌باشد که۸۰٪ موارد را شامل می‌شود و بقیه موارد مربوط به زیر گروه A می‌باشد. در مردم آفریقا نوع آفریقای مرکزی شایع است. نوع ملانزی بیشتر در مردم مناطق گینه، جزایر سولومون و استرالیا دیده می‌شود. در مردم آمریکا عمدتا زیر گروه A دیده می‌شود و در ایران نیز زیرگروه A بیشتر شایع است؛ البته با A ژاپنی در تعدادی از نوکلئوتیدها متفاوت می‌باشد (۱۰).

بیولوژی ویروس HTLV1

ویروس HTLV1 یک دلتا ریتوویروس با اندازه ۹ kb می‌باشد؛ با وجود شباهتهای ساختمانی این ویروس با ویروس HIV این دو از نظر پاسخ ایمنی و کلینیکی با هم متفاوت می‌باشند. ویروس HIV باعث کاهش لنفوسیت‌های CD4 مثبت می‌شود اما HTLV1 باعث افزایش فعالیتهای سلول T و پرولیفراسیون آنها و همچنین ایجاد سرطان خون می‌گردد. به طور کلی از نظر ساختار ژنتیکی، این دو ویروس شباهتهایی با هم دارند و هر دو حاوی ژن‌های ساختمانی Gag و Env و ژن‌های آنزیمی Pro, Pol و Int می‌باشند اما تفاوت اصلی آنها در رابطه با مشخصات و عملکرد ژن‌های غیر ساختمانی می‌باشد (۱۱-۱۳). HIV حاوی ژن‌هایی است که تکثیر ویروس را به میزان زیاد در سلول لنفوسیت T میزبان، تسهیل می‌کند؛ در صورتی که HTLV1 فاقد آنهاست؛ از طرفی HTLV1 حاوی ژن PX می‌باشد که این ژن باعث تولید پروتئین‌های تنظیمی Tax و Rex می‌شوند که Tax یک پروتئین فعال‌کننده ترجمه ژنی و Rex باعث انتقال mRNA ویروس از هسته به سیتوپلاسم می‌گردد (۱۴).

روش انتقال این ویروس بسیار خاص است و این ویروس در داخل بدن موجودات زنده به صورت آزاد در سرم دیده نمی‌شود و به صورت داخل سلولی یافت می‌گردد و تمایل دارد که سلول‌های مختلف بدن را از جمله لنفوسیت‌های T و B، منوسیت‌ها، فیبربلاست‌ها و سلول‌های سینوویال را آلوده کند (۱۵). رسپتور جهت HTLV1 در سطح سلول یک رسپتور شبیه Glucose Transferase 1 (GluT1) می‌باشد (۱۶). مطالعات متعدد مشخص نموده است که انتقال این عفونت از طریق ویروس آزاد صورت نمی‌گیرد و انتقال از طریق سلول آلوده به این ویروس صورت می‌گیرد؛ به نحوی

که سلول آلوده به یک سلول سالم می‌چسبد و ویروس وارد سلول سالم می‌شود. بعد از انتقال ویروس به داخل سلول، آنزیم ترانس کریپتاز برعکس، باعث ایجاد DNA پرووِیروس از RNA ویروس می‌گردد و این پرو ویروس به وسیله آنزیم اینتگراز (Integrase) وارد ژنوم سلول میزبان می‌شود. ورود این ژنوم به داخل ژنوم سلول میزبان می‌تواند باعث فرآیند نئوپلاسم شود (۱۵).

چون در سلول‌های نئوپلاستیک پدیده منو کلونالیته وجود دارد، بنابراین محل قرارگیری پرووِیروس در سلول‌های توموری باید یکسان باشد؛ این مسأله در DNA سلول‌های لوکمیک ناشی از HTLV1 ثابت شده است (۱۷).

رتروویروس‌ها حیوانی از طریق دو مکانیسم عمده یکی واردکردن و فعال‌کردن انکوژن‌های ویروسی و دیگری فعال‌کردن پروتوانکوژن‌های سلول میزبان، باعث ایجاد تومور می‌شوند (۱۸)؛ اما در مطالعات انجام شده بر روی لوکمی بالغین از نوع سلول T ایجاد شده از HTLV1 هیچ‌کدام از این دو مکانیسم ثابت نشده است و مشخص شده که این ویروس از طریق پروتئین Tax اثرات خود را ایفا می‌کند (۱۹).

Tax باعث افزایش بروز یک سری ژن‌های میزبان و مهار فعالیت یک سری دیگر از ژن‌ها می‌گردد که از آن جمله می‌توان افزایش سیتوکین‌های IL-6 IL-1 ,IL-2 و IL-15، افزایش بروز رسپتورهای IL-2Ra و IL-15a، رسپتورهای کموکین‌های CXCR4 ,CCR7 ,CCR4، افزایش محصولات انکوژنی مانند C-fos , Fral , C-jun , egrl و egr2 و افزایش تنظیم‌کننده‌های چرخه سلولی مانند CDK6, CDK4, CyclinD2 را نام برد. از طرفی Tax باعث کاهش بروز ژن‌هایی مانند ژن DNA پلی مراز β که آنزیم ترمیمی DNA می‌باشد، DNA توپوایزومراز I و TGFβ1 و Apoptosis Accelerated Gene Box می‌گردد (۱۳).

پروتئین Tax از طریق فعال‌کردن ژن‌های پروموتور رشد، مهارکردن ژن‌های مهاری رشد و همچنین مهارکردن پروتئین‌های مهاری رشد باعث پرولیفراسیون سلول‌ها می‌گردد. از طرفی پروتئین Tax باعث مهار توانایی ترمیم DNA توسط سلول می‌شود که این عمل از طریق دور زدن ایستگاههای بازرسی سلول صورت می‌گیرد؛ بنابراین با این مکانیسم می‌تواند باعث ایجاد موتاسیون در سلول گردد؛ همچنین این پروتئین باعث مهار مرگ سلولی از طریق مهار آپوپتوزیس می‌گردد؛ بنابراین سلول‌هایی که DNA آنها صدمه دیده است، از بین نمی‌روند؛ چنین سلولهایی با DNA موتاسیون یافته در طی تقسیم‌های متوالی تبدیل به سلول بدخیم می‌گردند (۲۰).

راه انتقال

روشهای انتقال این ویروس، انتقال از طریق شیر مادر، تزریق فرآورده‌های آلوده، تزریق با سوزنهای آلوده و تماسهای جنسی می‌باشد. انتقال از مادر به کودک در ۱۸ تا ۳۰٪ از مواردی که مادر مبتلا می‌باشد، گزارش شده است (۲۱). این انتقال هم در دوران بارداری و هم بعد از زایمان صورت می‌گیرد. اما انتقال بعد از زایمان از طریق شیردهی روش غالب‌تری است و به دفعات و مقادیر شیردهی بعد از زایمان وابسته می‌باشد.

انتقال ویروس از طریق شیر مادر به دلیل وجود لنفوسیت‌های آلوده به ویروس در شیر مادر می‌باشد که تعداد آنها به مقدار هزار سلول در هر سی‌سی از شیر مادر می‌رسد (۲۲). روش بعدی انتقال ویروس در مصرف‌کننده‌های داروهای داخل وریدی که از سرنگ‌های آلوده و مشترک استفاده می‌کنند، می‌باشد (۲۳). تزریق فرآورده‌های خونی آلوده یکی دیگر از راههای مهم انتقال HTLV1 است. انتقال این ویروس از طریق فرآورده‌هایی که حاوی گلبول‌های سفید می‌باشد، مثل خون کامل و پلاکت ثابت شده است. میزان مثبت‌شدن افرادی که فرآورده آلوده دریافت کرده‌اند، در مطالعات مختلف از ۴۴ تا ۶۶٪ گزارش شده است. احتمال مثبت‌شدن در مواردی‌که مدت زمان ذخیره‌شدن فرآورده کمتر

از هفت روز می‌باشد، بیشتر است؛ همچنین احتمال مثبت‌شدن در افرادی که تزریق خون مکرر داشته‌اند و یا در هنگام تزریق فرآورده، داروهای تضعیف‌کننده ایمنی دریافت کرده‌اند، بیشتر است (۲۴).

راه دیگر انتقال این ویروس واردشدن سر سرنگ آلوده به ویروس به بدن، بخصوص در کارمندان سیستم بهداشتی، درمانی است؛ بنابراین این افراد باید حتماً آموزشهای لازم را در این رابطه دریافت کنند. احتمال خطر بعد از ورود سرسوزن آلوده کمتر از هپاتیت B اما مساوی یا کمی کمتر از ویروس HIV می باشد (۲۵). یکی از روشهای دیگر، انتقال از طریق تماس جنسی است، احتمال انتقال ویروس از مرد آلوده به زن حدوداً ۶۰٪ و از زن آلوده به مرد حدوداً ۰/۴٪ می‌باشد. علت آن وجود سلول‌های تک‌هسته‌ای آلوده به ویروس در مایع اسپرم در مردها و وجود زخمهای تناسلی در زنان می‌باشد (۲۷،۲۶).

بیماریهای ناشی از ویروس HTLV1

HTLV1 با تعدادی از بیماریهای مهم در ارتباط است. لوکمی- لنفومای سلول T بالغین و بیماری پاراپارزی اسپاستیک تروپیکال- میلوپاتی همراه با HTLV1* از آن جمله می‌باشند (۲۸). این ویروس همچنین با تعداد زیادی از بیماریهای دیگر مانند پلی‌میوزیت، درماتیت و .... همراه می‌باشد (۲۹).

لوکمی- لنفومای سلول T بالغین (ATL)

بیشتر بیماران مبتلا به ATL از ژاپن و بعد از آن هند، آفریقا و آمریکای جنوبی و مناطقی از ایران گزارش شده است. این بیماری در اروپا و آمریکای شمالی خیلی نادر است و عمدتاً به صورت موردی گزارش شده است (۳۰).

پس از ورود ویروس به بدن چندین سال تا چندین دهه زمان نیاز است که این بیماری ایجاد شود و حدوداً ۴٪ از افرادی که ناقل این ویروس هستند به ATL مبتلا می‌گردند.

ورود ویروس به داخل لنفوسیت‌های CD4 T مثبت باعث پرولیفراسیون سلول‌هایی می‌شوند که در ژنوم آنها پرووِیروس HTLV1 وجود دارد. با گذشت زمان سلول‌های لنفوسیت T تغییر یافته، دچار تکثیر سلولی غیر قابل کنترل می‌گردند و در نتیجه ATL ایجاد می‌شود. به وسیله تکنیک هیبریداسیون Insitu می‌توان ژن مربوط به Tax از ویروس HTLV1 را در ژنوم سلول‌های لنفوسیت T سرطانی یافت (۳۰).

ATL طیفی از بیماری می‌باشد و شامل چهار دسته عمده حاد، مزمن، Smoldering و نوع لنفومایی می‌باشد. فرم حاد آن شایعترین است و ۵۵-۷۵٪ موارد را شامل می‌شود. این بیماری عمدتاً در سنین ۴۰ تا ۷۰ ساله دیده می‌شود و نسبت مرد به زن حدود ۱/۴ به یک می‌باشد. شایعترین علامت در این بیماران لنفادنوپاتی و بعد از آن هپاتواسپنومگالی می‌باشد. ضایعات پوستی علامت دیگری است که ممکن است از نظر زمانی بعد از لنفادنوپاتی و هپاتواسپلنومگالی و یا همراه با آنها ایجاد شود. ضایعات پوستی ممکن است به صورت ضایعات پاپولار، ندولار و یا گاهی برجسته دیده شود. در مواردی بیماران دچار راش‌های پوستی منتشر به صورت اریترودرما و یا اکسفولیاتیو می‌گردند. گرفتاری ریه، CNS و ریه نیز به صورت نادر دیده می‌شود.

از یافته‌های آزمایشگاهی این بیماری می‌توان لکوسیتوز شدید، هیپرکلسمی، LDH بالا وافزایش میزان سرمی IL-2 Ra را نام برد. تعداد سلول‌های گلبول سفید گاهی تا صد هزار و حتی بالاتر هم می‌رسد؛ البته در مواردی نیز ممکن است در حد طبیعی باشد. در اسمیر خون محیطی سلول‌های آتیپیک لنفوسیت با هسته مولتی لبولار و پلئومورفیک به صورت برگ شبدری دیده می‌شود (۳۱).

هیپرکلسمی یکی از علائم مهم این بیماری است که در تعداد قابل توجهی از بیماران دیده می‌شود؛ این یافته ممکن است همراه با ضایعات لیتیک استخوان و یا بدون آن باشد. علت هیپرکلسمی در این بیماری ترشح سیتوکین‌های TGFβ و IL-1 از سلول‌های بدخیم می‌باشد که باعث فعال‌شدن

* HTLV1 Associated Myelopathy/ Tropical Spastic Paraparesis

استئوکلاست‌ها می‌گردد؛ در نتیجه جذب استخوان صورت می‌گیرد و هیپرکلسمی اتفاق می‌افتد. علت دیگر هیپرکلسمی بروز ژن PTHrp در سلول‌های آلوده به HTLV1 و ترشح این ماده می‌باشد.

پاتوژنز ایجاد این بیماری در افراد آلوده به ویروس، با ژنتیک ویروس، ژنتیک میزبان و عوامل محیطی در ارتباط می‌باشد. زمینه ژنتیکی میزبان از جمله HLA و میزان پرووایرال HTLV1 در خون بیمار نقش مهمی را در ایجاد این بیماری در افراد آلوده به HTLV1 ایفا می‌کند (۱۲).

نوع مزمن و Smoldering از ATL بسیار ناشایع است. در این نوع تعداد بسیار کمی سلول بدخیم در خون محیطی دیده می‌شود و عمدتاً بیماران دچار ضایعات پوستی می‌باشند. در نوع مزمن علائم خفیف‌تر است و لنفوسیتوز کمتر دیده می‌شود و تعداد سلول‌هایی که شبیه برگ شبدری باشند، کمتر یافت می‌شود و در هر دوی این موارد سلول‌های T منوکلونال که حاوی پرووایروس HTLV1 می‌باشد، دیده می‌شود؛ بنابراین ممکن است به نوع حاد تبدیل شوند (۳۱).

لنفوما و لنفومای پوستی نوع سلول T

لنفومای سلول T همراه با HTLV1 بدون گرفتاری خون و مغز استخوان در ۱۰ تا ۱۵٪ موارد ATL دیده می‌شود. این بیماران معمولاً با لنفادنوپاتی محیطی مراجعه می‌کنند اما در مواردی ممکن است گرفتاری به صورت اولیه در CNS و یا در حفره‌های بدن باشد. در بیوپسی غدد لنفاوی ارتشاح سلول‌های آتیپیک با اندازه متوسط و هسته لوبولار مانند آنچه در لنفومای غیر هوچکینی دیده می‌شود، مشاهده می‌گردد. در این سلول‌های آتیپیک، نشانگرهای سلول T مثبت است و سکانس پرو ویروس HTLV1 را در سلول‌ها می‌توان یافت. در این بیماران بر خلافALT هیپرکلسمی شایع نیست اما ائوزینوفیلی گزارش شده است.

در لنفومای پوستی افتراق نوع لنفومای پوستی همراه HTLV1 با لنفومای پوستی نوع سلول T اولیه که همراهی با HTLV1 ندارد، اهمیت دارد. از نظر کلینیکی و هیستومورفولوژی این دو تقریباً شبیه هم هستند. در نوعی که همراهی با HTLV1 دارد، می‌توان پرووایروس HTLV1 را در سلول‌ها یافت (۳۲).

بیماری پاراپارزی اسپاستیک و میلوپاتی همراه باHTLV1

این بیماری حدوداً در ۴٪ افراد آلوده به ویروس دیده می‌شود و با ایجاد پاراپارزی اسپاستیک پیشرونده همراه با مثانه نوروژنیک مشخص می‌گردد. این بیماری در زنان نسبت به مردان به نسبت ۲/۹ به یک شایعتر است و سن متوسط شروع علائم ۴۳ تا ۴۹ سال می‌باشد اما ممکن است شروع علائم در سنین جوانتر باشد (۳۳).

از زمان ورود ویروس به بدن تا شروع علائم عصبی از چند ماه تا چند دهه ممکن است طول بکشد (۳۵،۳۴).

این بیماری سیر بسیار تدریجی دارد. ابتدا علائمی به صورت سوزش، درد سوزنی، کرامپ عضلانی و بی‌حسی دیده می‌شود و در نهایت بیماران دچار اسپاسیتی و هیپررفلکسی اندام تحتانی، اختلالات مثانه، ضعف عضلانی اندام تحتانی، اختلالات حسی و آتاکسی مخچه‌ای می‌گردند؛ در مراحل آخر اسپاسیتی عضلانی اندام تحتانی باعث اختلال در راه رفتن می‌گردد و بیماران زمین‌گیر می‌شوند.

از یافته‌های آزمایشگاهی این بیماران می‌توان تیترها بالای آنتی بادی ضد ویرس HTLV1 در سرم و مایع CSF، لنفوسیتوز خفیف در مایع CSF، افزایش پروتئین CSF و در الکتروفورزیس پروتئین مایع CSF باند الیگوکلونال را نام برد (۳۳).

اگرچه بیماری HAM/TSP یک بیماری است که در بزرگسالان شناخته شده است اما مواردی از این بیماری در کودکان و نوجوانان نیز گزارش شده است (۳۶).

از نظر هیستوپاتولوژی، این بیماری با ارتشاح سلول‌های منونوکلئر در بافت خاکستری و سفید طناب نخاعی ناحیه توراکس مشخص می‌شود و این مسأله باعث دژنراسیون شدید ماده سفید و فیبروزیس می‌گردد و علت آن یک پاسخ

ایمنی به ویروس HTLV1 می‌باشد (۳۳).

بیماریهای دیگر:

ارتباط بین این ویروس و یک طیف وسیع از بیماریهای روماتولوژیکی شامل Uveitis، پلی‌میوزیت، تیروئیدیت اتوایمیون، پنومونیت برونکوالوولار و آرتریت مشخص شده است و در این موارد ژن این ویروس و یا پروتئین‌های این ویروس در اندام آلوده یافت می‌شود (۳۳). همراهی بیماریهای اتوایمیون مانند پلی‌میوزیت، گریوز و آرتریت با بیماری HAM/TSP نیز گزارش شده است.

از طرفی ایجاد تعدادی عفونتهای فرصت‌طلب و کشنده در بیماران مبتلا به لوکمی سلول T بالغین شناخته شده است که از آن جمله می‌توان عفونت پنوموسیستیس کارینی، آسپرژیلوزیس، پنومونی و عفونت هرپس منتشر، کریپتوکوکوس نئوفورمانس و عفونتهای مایکوباکتریوم اویوم- اینتراسلولار را نام برد (۳۳).

تشخیص و پیگیری:

تشخیص این بیماری با استفاده از روشهای ایمونواسی آنزیمی مانند الیزا انجام می‌گیرد که در آن وجود آنتی‌بادی بر ضد HTLV1 بررسی می‌شود. با توجه به این که میزان آنتی‌بادی در آلودگی و عفونت با HTLV1 پایین است، باید از کیت‌های نسل سوم استفاده شود که حساسیت بالاتری دارند.

از آنجا که در مواردی ممکن است مثبت‌شدن آزمایش به صورت کاذب باشد و این امر باعث واردشدن تنش روحی به بیمار وارد می‌شود و چنانچه این آزمایش در فرد اهداکننده انجام شده باشد، به صورت همیشگی از فهرست اهداکنندگان فرآورده حذف می‌شود، بنابراین در موارد مثبت حتماً باید با روشهای دیگر مثل Western Blotting تایید گردد و اگر جواب آزمایش Western Blotting نیز نامشخص بود باید از روشهای دیگر مانند PCR و یا جداسازی ویروس استفاده شود.

بعد از این که مثبت‌بودن HTLV1 قطعی گردید، از بیماران باید یک سابقه کامل گرفته شود و معاینه کامل انجام گردد. در این افراد معاینه پوست، مخاط‌ها، تیروئید، غدد لنفاوی، طحال، کبد و سیستم اعصاب باید با تأکید بیشتری انجام گردد.

به صورت پایه تست‌های آزمایشگاهی CBC، تعداد پلاکت‌ها و گلبول‌های سفید، بررسی اسمیر خون محیطی، LDH، سرولوژی سیفلیس، HIV، هپاتیت‌های ویروسی، تست توبوکولین و عکس قفسه سینه باید انجام گیرد.

با توجه به این که در ناقلان ویروس HTLV1 احتمال بدخیمی، بیماریهای اتوایمیون شامل یوویت، آرتریت، پلی‌میوزیت و اختلالات نورولوژیکی بیشتر است، این بیماران باید تحت پیگیری و معاینات منظم و کامل قرار گیرند و چنانچه لنفوسیتوز مشاهده گردید و یا در بررسی خون محیطی لنفوسیت آتیپیک دیده شد و با علائمی به نفع بیماریهای فوق مشاهده گردید باید به متخصص مربوطه ارجاع داده شود (۳۷-۳۹).

با توجه به این که عوارض ناشی از بیماریهای ایجاد شده از HTLV1 در بیماران و خانواده آنها بسیار شدید می‌باشد، پیشگیری از آلوده‌شدن به این ویروس بسیار مهم است (۳۳). انتقال از طریق فرآورده‌های خون با غربالگری آنتی‌بادی این ویروس در خون افراد اهداکننده کاهش می‌یابد. انتقال ویروس از مادر به فرزند یکی از راههای مهم انتقال می‌باشد که باعث ایجاد بیماری می‌گردد؛ بنابراین غربالگری مادران از نظر آنتی‌بادی HTLV1 در مناطق اندمیک نقش مهمی در پیشگیری ایفا می‌کند. در مادران آلوده عدم تغذیه با شیر مادر باعث کاهش قابل توجهی در میزان آلوده شدن به ویروس می‌گردد؛ اگر چه این روش در کشورهای در حال توسعه باعث عوارض عمده‌ای از جمله سوء تغذیه در نوزادان و افزایش مرگ و میر آنها می‌گردد.

انتقال این ویروس از طریق تماسهای جنسی با آموزش صحیح، پرهیزکردن از تماسهای جنسی مشکوک و یا شرکای جنسی متعدد قابل دسترسی است.

شواهد نشان می‌دهد که ایجاد واکسن برای این ویروس

قابل دسترسی و کمک‌کننده است؛ از آن جمله می‌توان موفقیت واکسن در مدل‌های حیوانی، وجود ایمنی ذاتی به عفونت HTLV1 در انسانها و در نهایت بروز سایت‌های محدود آنتی‌ژنیک ویروسی را نام برد (۴۰).

درمان ALT و HAM/TSP

بیماران مبتلا به ATL باید به یک مرکز مجهز که تجربه کافی در درمان این بیماران را دارند، ارجاع داده شوند. درمانهای معمول شیمی‌درمانی که در درمان بدخیمی‌های دیگر استفاده می‌شوند، در درمان ATL پیشرونده مؤثر نمی‌باشند؛ بنابراین مطالعات متعددی در درمان این بیماران صورت گرفته و استفاده از درمانهای مرکب شیمی‌درمانی باعث بهبودی شده است اما نتوانسته طول عمر بیمار را به بیش از دو سال افزایش دهد (۴۱). استفاده از داروی زیدوویدین خوراکی و اینترفرون با دوز بالا می‌تواند باعث خاموش شدن بیماری در تعدادی از بیماران، بخصوص افرادی گردد که به داروهای شیمی‌درمانی جواب نداده‌اند. از روشهای درمانی دیگر، استفاده از پیوند سلول بنیادی الوژنیک و درمانهای ایمونوتراپی مثلاً آنتی بادی بر علیه IL2 و غیره را نام برد. در مواردی که ضایعات لیتیک استخوان وجود دارد و یا گرفتاری طناب نخاعی دیده می‌شود، می‌توان از درمانهای ترکیبی مانند اشعه درمانی استفاده کرد (۴۲).

این بیماران نسبت به عفونتهای فرصت‌طلب مستعد هستند؛ بنابراین باید در این رابطه نیز درمانهای لازم انجام گردد؛ به عنوان مثال باید درمان پروفیلاکسی برای پنوموسپستیس کارینی و همچنین پروفیلاکسی ایزونیازید در افرادی که تست توبرکولین مثبت دارند و یا در مناطقی زندگی می‌کنند که سل شایع است، صورت گیرد (۴۳).

از طرفی چون عفونت با استرونژیلویدس استرکولاریس در این بیماران شایع و در مواردی خطرناک است، باید به صورت مرتب آزمایش مدفوع انجام گیرد و در صورت مثبت‌بودن درمان لازم انجام شود.

درمان بیماران مبتلا به TSP/HAMچندان موفقیت‌آمیز نبوده است؛ به نحوی که استفاده از داروهای ضد ویروسی کمک چندانی نمی‌کند؛ داروهای ایمونوساپرسیو و کورتیکواستروئیدها ممکن است باعث جلوگیری از پیشرفت بیماری گردد اما در موارد مزمن اثری ندارد. ایمونوتراپی با اینترفرون α اثرات خفیف تا متوسط دارد و این اثرات وابسته به شدت التهاب و تخریب بافتی می‌باشد (۴۴).

HTLV1 در ایران

اولین بار در سال ۱۹۸۶ میلادی تابعی و همکاران، دو بیمار خراسانی مبتلا به لوسمی بالغین نوع سلول T را معرفی کردند که لکوسیتوز شدید داشتند و در بررسی آسپراسیون مغز استخوان بیش از ۸۰٪ بلاست مشاهده گردید. سیتومورفولوژی بلاست‌ها از نظر شکل و اندازه متغیر و شبیه برگ شبدری بودند؛ در هر دو بیمار، کلسیم بالای ۱۵ میلیگرم درصد بود؛ در این مطالعه گرچه تست سرولوژیکی جهت HTLV1 انجام نشد اما حدس زده شد که بیماران آلوده به ویروس HTLV1 بودند (۴۵). Sidi و همکاران چهار بیمار مبتلا به لوسمی بالغین از نوع سلول T را در اسرائیل گزارش کردند که همه آنها از استان خراسان ایران به اسرائیل مهاجرت کرده بودند (۴۶)؛ سپس در سال ۱۹۹۲ میلادی فرید و تابعی ۱۳ بیمار مبتلا به لوسمی بالغین از نوع سلول T را مجدداً در خراسان گزارش کردند که در تمام آنها یافته‌های سرولوژیکی به نفعHTLV1 بود (۴۷)؛ بنابراین با توجه به مطالعات ذکر شده نتیجه گرفته شد که احتمالاً استان خراسان یکی از مناطق اندمیک برای آلودگی به ویروس مستعد HTLV1 است تا این که با گزارش Kitze و همکاران این ایده قوی‌تر شد. در این مطالعه دو بیمار ایرانی با گرفتاری سیستم اعصاب و با تشخیص مولتیپل اسکلروزیس به مرکز آنها در آلمان جهت درمان ارجاع داده شده بودند اما پس از بررسی مشخص شد که در این بیماران تست HTLV1 مثبت است و این بیماران مبتلا به پاراپارزی اسپاستیک و میلوپاتی همراه با HTLV1 بوده‌اند (۴۸)؛ بنابراین مطالعات متعددی جهت بررسی شیوع آلودگی این

ویروس در ایران بخصوص در استان خراسان صورت گرفت. در یک مطالعه سرولوژیکی بر روی ۶۹۴ نفر از افراد سالم مشهدی و ۹۰ نفر ازافراد سالم گنبد کاووسی میزان آلودگی به ترتیب ۳٪ و ۰٪ گزارش گردید (۸).

در مطالعه دیگری بر روی ۲۸۹۲۶ اهداکننده خون مشهدی، میزان آلودگی به این ویروس ۰/۷۸٪ گزارش گردید (۴۹).

در یک بررسی بزرگتر بر روی ۲۲۹۰۳۷ اهداکننده خون مشهدی، میزان آلودگی این ویروس ۱/۱۶٪ گزارش شد (۵۰).

در یک مطالعه منتشر نشده از سازمان انتقال خون بر روی ۸۲۶۸۹ نفر از اهداکنندگان خون در ۲۷ استان کشور، به جز استانهای خراسان در سال ۱۳۸۵ و ۱۳۸۶ مشاهده گردید که پس از انجام تست غربالگری و سپس تست وسترن بلات این تست در ۰/۰۸۵٪ از اهداکنندگان مثبت بوده است. در این مطالعه بیشترین درصد آلودگی مربوط به استانهای فارس، تهران و قم به ترتیب ۰/۱۳۳ ۰/۱۳۱ و ۰/۱۳۰٪ بوده است. بر اساس این مطالعه شیوع آلودگی با ویروس HTLV1 در بعضی استانهای کشور قابل توجه می‌باشد؛ بنابراین انجام تست غربالگری بر روی اهداکنندگان ضروری به نظر می‌رسد (۵۱).

در مطالعات مختلف میزان آلودگی در افراد تالاسمی و هموفیلی در مناطق مختلف کشور بسیار متغیر گزارش شده است؛ به نحوی که در شیراز ۱/۲۵٪ (۵۲)، در زاهدان ۱/۶٪ (۵۳) و در چهار محال بختیاری ۷/۶٪ (۵۴) گزارش شده است؛ همچنین در یک مطالعه در اهواز میزان آلودگی در افراد معتاد ۸/۶۵٪ گزارش شد (۵۵).

بنابراین به نظر می‌رسد میزان آلودگی در افراد با خطر بالا قابل توجه می‌باشد و نیاز است مطالعه‌ای جامعتر در مناطق مختلف کشور در این بیماران انجام شود.

در مطالعات مختلف گزارش شده که آلودگی HTLV1 در یهودی‌های ایران شایع است؛ به طوری که Yamashita و همکاران گزارش کردند که آلودگی HTLV1 در یهودی‌های مشهدی به صورت اندمیک می‌باشد (۵۶)؛ همچنین Miller و همکاران گزارش کردند که ۲٪ از یهودی‌های غیرمشهدی نیز از نظر سرولویکی برای HTLV1 مثبت هستند (۵۷) اما در مطالعه‌ای که به وسیله تابعی و همکاران بر روی ۲۸۶ یهودی شیرازی انجام گرفت، در تمام این افراد HTLV1 منفی بود(۵۸).

به طور کلی ویروس HTLV1 به سه دسته عمده تقسیم می‌شود: نوع ملانزی، نوع آفریقای مرکزی و نوع cosmopolitian که این نوع آخر خود به سه زیر گروه Aو B و C تقسیم می‌گردد. در ژاپن عمدتا دو زیر گروه وجود دارد که شایع‌ترین آنها زیر گروه B می‌باشد که تقریبا ۸۰ درصد موارد را شامل می‌گردد و بقیه موارد مربوط به زیرگروه A است. اما در ایران مشخص گردیده است که آلودگی عمدتا از نوع A می‌باشد (۵۱،۵۰) البته این نوع با نوع A ژاپنی در ۱۰ نوکلئوتید متفاوت می‌باشد (۵۶،۸).

مطالعات مختلفی جهت بررسی تفاوت ژنتیکی افراد ناقل و مبتلا به ALT و HAM/TSP ایرانی و غیرایرانی صورت گرفته است. در یک مطالعه مشاهده گردید که همانند بیماران ژاپنی وجود HLA.DRB1*01 باعث افزایش خطر ایجاد HAM/TSP از ناقلین سالم می‌گردد اما گرچه شیوع بالای HLA-CW*08 در بیماران ژاپنی همراه با کاهش میزان پرو ویروس HTLV1 و کاهش خطر ایجاد HAM/TSP می‌باشد اما در بیماران ایرانی بروز HLA-CW*08 در بیماران مبتلا به HAM/TSP بیشتر از ناقلین سالم و گروه کنترل است (۵۹).

در مطالعه دیگری مشخص گردید که میزان پرویروس HTLV1 در بیماران ایران مبتلا به HAM/TSP در مقایسه با ناقلین سالم بسیار پایین‌تر از بیماران ژاپنی است. در این مطالعه برخلاف مطالعه قبلی وجود HLA-CW*08 در بین بیماران ایران مبتلا به HAM/TSP و ناقلین سالم اختلاف آماری مشاهده نگردید (۶۰).

تفاوت در میزان تولید سیتوکین‌ها در بیماران مبتلا به

HAM/TSP و ناقلین سالم HTLV1 ممکن است ناشی از پلی مورفیسم ژنی باشد. این پلی‌مورفیسم ممکن است مشخص‌کننده استعداد ژنتیکی به ایجاد بیماری باشد؛ بنابراین بیماران مبتلا به HAM/TSP و ناقلین سالم HTLV1 و افراد سالم را می‌توان به گروههای تولیدکننده سیتوکین‌های خاص به میزان بالا و پایین تقسیم‌بندی کرد و میزان تولید سیتوکین‌ها به میزان بالا و پایین می‌تواند همراه با افزایش خطر ایجاد بیماری HAM/TSP از ناقلین سالم باشد (A)؛ به عنوان مثال پلی‌مورفیسم در ژن TNF-α در الل 863A باعث استعداد ابتلا به HAM/TSP می‌گردد اما پلی‌مورفیسم در کموکین Stromal Cell Derived Factor در محل t801 باعث کاهش خطر ابتلا به HAM/TSP می‌گردد؛ همچنین پلی‌مورفیم IL-15+191C باعث کاهش میزان پرووِیروس می‌گردد.

پلی‌مورفیسم درIL-10-592A نیز باعث کاهش خطر ایجاد HAM/TSP و کاهش میزان پرووِیروس می‌گردد (۶۱).

در مطالعه صبوری و همکاران (۶۱) پلی‌مورفیسم ژنی سیتوکین‌های TNF-α (-308*G/A)، کدون ۱۰ و ۲۵ از TGF-B1 و IL10(-1082*G/A)، IFN-γ+874*T/A، IL13+2043*GA و IL4-590*C/T در کلیه بیماران مبتلا به HAM/TSP و ناقلین سالم بررسی شد و اختلاف آماری مشاهده نشد (۶۱).

به طور کلی منطقه شمال شرق ایران جزو مناطق اندمیک برای HTLV1 می‌باشد و همچنین در یک سری از استانهای دیگر مانند فارس، تهران و قم نیز آلودگی به این ویروس شیوع نسبتاً بالایی دارد؛ بنابراین غربالگری در افراد اهداکننده خون ضروری به نظر می‌رسد؛ همچنین تعداد افراد آلوده به ویروس HTLV1 در یک سری از افراد خاص مانند معتادین تزریقی و افراد تالاسمی در مناطق دیگر کشور نیز قابل توجه می‌باشد؛ بنابراین نیاز است که مطالعات وسیعتری در رابطه با شیوع آلودگی ویروسی، تشخیص افراد مبتلا به بیماریهای ناشی از HTLV1 و تفاوتهای فیلوژنتیکی ویروسی، تفاوتهای ژنتیکی افراد آلوده و مبتلا به بیماریها و اقدامات پیشگیرانه مؤثر از ابتلای به این ویروس و درمان بیماریهای ناشی از آن صورت گیرد.

منابع:

1- Malsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukemia virus type I at age 25: a progress report. Cancer Res. 2005; 65 (11): 4467-70.

2- Taylor GP, Bodéus M, Courtois F, Pauli G, Del Mistro A, Machuca A, et al. The seroepidemiology of human T-lymphotropic viruses: types I and II in Europe: a prospective study of pregnant women. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005; 38 (1): 104-109

3- Yamaguchi K. Human T-lymphotropic virus type I in Japan. Lancet. 1994; 343 (8891): 213-16.

4- Mueller N, Okayama A, Stuver S, Tachibana NJ. Findings from the Miyazaki Cohort Study. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1996; 13 Suppl 1:S2-7.

5- Couroucé AM, Pillonel J, Lemaire JM, Maniez M, Brunet JB. Seroepidemiology of HTLV-I/II in universal screening of blood donations in France. AIDS. 1993; 7 (6): 841-47.

6- Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, Holding-Cobham M, Cranston B, Malley K, et al. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica. I. Demographic determinants. Am J Epidemiol. 1991; 133 (11): 1114-24.

7- Andersson S, Dias F, Mendez PJ, Rodrigues A, Biberfeld G. HTLV-I and -II infections in a nationwide survey of pregnant women in Guinea-Bissau, West Africa. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1997; 15 (4): 320-22.

8- Safai B, Huang JL, Boeri E, Farid R, Raafat J, Schutzer P, et al. Prevalence of HTLV type I infection in Iran: a serological and genetic study. AIDS Res Hum Retroviruses. 1996; 12: 1185-90.

9- Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, Taylor GP, Weber JN, Griffiths GM, et al. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. Science. 2003; 299: 1713-16.

10- Sherman MP, Saksena NK, Dube DK, Yanagihara R, Poiesz BJ. Evolutionary insights on the origin of human T-cell lymphoma/leukemia virus type I (HTLV-I) derived from sequence analysis of a new HTLV-I variant from Papua New Guinea. J Virol. 1992; 66 (4): 2556-63.

11- Liu HF, Vandamme AM, Van Brussel M, Desmyter J, Goubau P. New retroviruses in human and simian T-lymphotropic viruses. Lancet. 1994; 344 (8917): 265-66.

12- Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. Oncogene. 2005; 24 (39): 6058-68.

13- Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type I and adult T-cell leukemia. Oncogene. 2003; 22 (33): 5131-40.

14- Princler GL, Julias JG, Hughes SH, Derse D. Roles of viral and cellular proteins in the expression of alternatively spliced HTLV-1 pX mRNAs. Virology. 2003; 317 (1): 136-45.

15- Manel N, Kim FJ, Kinet S, Taylor N, Sitbon M, Battini JL. The ubiquitous glucose transporter GLUT-1 is a receptor for HTLV. Cell. 2003; 115 (4): 449-59.

16- Yoshida M, Seiki M, Yamaguchi K, Takatsuki K. Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1984; 81 (8): 2534-37.

17- Rafatpanah H, Farid R, Golanbar G, Jabbari Azad F. HTLV1 infection: Viru structure, immune response to the virus and genetic association studies in HTLV 1 infected individuals. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2006; 5(4):153-66.

18- Seiki M, Eddy R, Shows TB, Yoshida M. Nonspecific integration of the HTLV provirus genome into adult T-cell leukaemia cells. Nature. 1984; 309 (5969): 640-42.

19- Suzuki T, Uchida-Toita M, Andoh T, Yoshida M. HTLV-1 tax oncoprotein binds to DNA topoisomerase I and inhibits its catalytic activity. Virology. 2000; 270 (2): 291-98.

20- Komuro A, Hayami M, Fujii H, Miyahara S, Hirayama M. Vertical transmission of adult T-cell leukaemia virus. Lancet. 1983; 1 (8318): 240.

21- Hirata M, Hayashi J, Noguchi A, Nakashima K, Kajiyama W, Kashiwagi S, et al. The effects of breastfeeding and presence of antibody to p40tax protein of human T cell lymphotropic virus type-I on mother to child transmission. Int J Epidemiol. 1992; 21 (5): 989-94.

22- Robert-Guroff M, Weiss SH, Giron JA, Jennings AM, Ginzburg HM, Margolis IB, et al. Prevalence of antibodies to HTLV-I, -II, and -III in intravenous drug abusers from an AIDS endemic region. JAMA. 1986; 255 (22): 3133-7.

23- Manns A, Wilks RJ, Murphy EL, Haynes G, Figueroa JP, Barnett M, et al. A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion. Int J Cancer. 1992; 51 (6): 886-91.

24- Manns A, Wilks RJ, Murphy EL, Haynes G, Figueroa JP, Barnett M, et al. A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion. Int J Cancer. 1992; 51 (6): 886-91.

25- Kajiyama W, Kashiwagi S, Nomura H, Ikematsu H, Hayashi J, Ikematsu W. Seroepidemiologic study of antibody to adult T-cell leukemia virus in Okinawa, Japan. Am J Epidemiol. 1986; 123 (1): 41-47.

26- Bartholomew C, Saxinger WC, Clark JW, Gail M, Dudgeon A, Mahabir B, et al. 27-Transmission of HTLV-I and HIV among homosexual men in Trinidad. JAMA. 1987; 257 (19): 2604-8.

27- Tajima K. The 4th nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features. The T- and B-cell Malignancy Study Group. Int J Cancer. 1990; 45 (2): 237-43.

28- Edlich RF, Hill LG, Williams FM. Global epidemic of human T-cell lymphotrophic virus type-I (HTLV-I): an update. J Long Term Eff Med Implants. 2003; 13 (2): 127-40.

29- Ravandi F, Kantarjian H, Jones D, Dearden C, Keating M, O'Brien S. Mature T-cell leukemias. Cancer. 2005; 104 (9): 1808-18.

30- Takeda S, Maeda M, Morikawa S, Taniguchi Y, Yasunaga J, Nosaka K, et al. Genetic and epigenetic inactivation of tax gene in adult T-cell leukemia cells. Int J Cancer. 2004; 109 (4):559-67.

31- Isomoto H, Ohnita K, Mizuta Y, Maeda T, Onizuka Y, Miyazaki M, et al. Clinical and endoscopic features of adult T-cell leukemia/lymphoma with duodenal involvement. J Clin Gastroenterol. 2001; 33 (3): 241-46.

32- Shuh M, Beilke M. The human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1): new insights into the clinical aspects and molecular pathogenesis of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) and tropical spastic paraparesis/HTLV-associated myelopathy (TSP/HAM). Microsc Res Tech. 2005; 68 (3-4): 176-96.

33- Bittencourt AL, Primo J, Oliveira MF. Manifestations of the human T-cell lymphotropic virus type I infection in childhood and adolescence. J Pediatr (Rio J). 2006; 82 (6):411-20.

34- Lehky TJ, Fox CH, Koenig S, Levin MC, Flerlage N, Izumo S, et al. Detection of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) tax RNA in the central nervous system of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients by in situ hybridization. Ann Neurol. 1995; 37 (2): 167-75.

35- Maloney EM, Cleghorn FR, Morgan OS, Rodgers-Johnson P, Cranston B, Jack N, et al. Incidence of HTLV-I-associated yelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica and Trinidad. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1998; 17 (2): 167-70.

36- Satoh M, Toma H, Sugahara K, Etoh K, Shiroma Y, Kiyuna S, et al. Involvement of IL-2/IL-2R system activation by parasite antigen in polyclonal expansion of CD4(+)25(+) HTLV-1-infected T-cells in human carriers of both HTLV-1 and S stercoralis. Oncogene. 2002; 21 (16): 2466-75.

37- Price J, Cant BA, Barbara JA, Tedder RS. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus risk may be enhanced in some selected donor populations.Vox Sang. 2001; 80 (3): 148-50.

38- Estes MC, Sevall JS. Multiplex PCR using real time DNA amplification for the rapid detection and quantization of HTLV I or II. Mol Cell Probes. 2003; 17 (2-3): 59-68.

39- Beilke MA, Theall KP, O'Brien M, Clayton JL, Benjamin SM, Winsor EL, et al. Clinical outcomes and disease progression among patients coinfected with HIV and human T lymphotropic virus types 1 and 2. Clin Infect Dis. 2004; 39 (2):256-63.

40- Yoshida M. Discovery of HTLV-1, the first human retrovirus, its unique regulatory mechanisms, and insights into pathogenesis. Oncogene. 2005; 24 (39): 5931-97.

41- Nasr R, Rosenwald A, El-Sabban ME, Arnulf B, Zalloua P, Lepelletier Y, et al. Arsenic/interferon specifically reverses 2 distinct gene networks critical for the survival of HTLV-1-infected leukemic cells. Blood. 2003; 101 (11): 4576-82.

42- Zhang Z, Zhang M, Goldman CK, Ravetch JV, Waldmann TA. Effective therapy for a murine model of adult T-cell leukemia with the humanized anti-CD52 monoclonal antibody, Campath-1H. Cancer Res. 2003; 63 (19): 6453-57.

43- Satoh M, Toma H, Sugahara K, Etoh K, Shiroma Y, Kiyuna S, et al. Involvement of IL-2/IL-2R system activation by parasite antigen in polyclonal expansion of CD4(+)25(+) HTLV-1-infected T-cells in human carriers of both HTLV-1 and S. stercoralis. Oncogene. 2002; 21 (16): 2466-75.

44- Saito M, Nakagawa M, Kaseda S, Matsuzaki T, Jonosono M, Eiraku N, et al. Decreased human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) provirus load and alteration in T cell phenotype after interferon-alpha therapy for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. J Infect Dis. 2004; 189 (1): 29-40.

45- Tabei SZ , Rajabian R , Shirde H. Adult T-cell leukamia/lymphoma in the northestern province of Iran. Iranian J Med Sci 1986; 13: 2-4.

46- Sidi Y, Meytes D, Shohat B, Fenig E, Weisbort Y, Lee H, et al. Adult T-cell lymphoma in Israeli patients of Iranian origin. Cancer. 1990; 65 (3): 590-93.

47- Farid R, Shirdel A, Tabei SZ .Clinical manifestation of adult T cell lymphoma/ leukemia associated with HTLV1 in north-eastern Iran. Iranian J Med Sci. 1992; 17 (3); 105-108.

48- Kitze B, Turner RW, Burchhardt M, Poser S, Hunsmann G, Weber T. Differential diagnosis of HTLV-I-associated myelopathy and multiple sclerosis in Iranian patients. Clin Investig. 1992; 70 (11): 1013-18.

49- Abbaszadegan MR, Gholamin M, Tabatabaee A, Farid R, Houshmand M, Abbaszadegan M. Prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 among blood donors from Mashhad. Iran J Clin Microbiol. 2003; 41 (6): 2593-95.

50- Tavanai Sani A. Serologic prevalence of HTLV1 among blood donors in Mashhad (north-eastern Iran). Arch Iranian Med. 2001; 4: 25-26.

51- Rezvan H, Ahmadi J, Farhadi M. A cluster of HTLV1 infection in northeastern of Iran. Transfusion Today. 1996; 27: 8-9.

52- Sotoodeh M, Tabei SZ, Detection of HTLV1 carriers in Thalassemia patients in Shiraz. Iran J Med Sci. 1994; 19 (182): 12-14.

53- Moradi A. Seroepidemiology of HTLV1 in thalassemia patients from both Zahedan and Zabol. The Scient J Zanjan Uni Med Sci. 2004; 43: 43-47.

54- Karimi A, Nafici MR, Imani K. Comparison of human T-cell leukemia virus type 1 seroprevalence in high risk patients (thalassemia and hemodialysis) and healthy individuals from Charmahal-Bakhtiari province, Iran. Kuwait Med J. 2007; 39 (3): 259-61.

55- Alavi SM, Etemadi A. HIV/HBV, HIV/HCV and HIV/HTL79. Co infection among injecting drug user patients hospitalized at the infections disease ward of a training hospital in Iran. Pak J Med Sci. 2007; 23 (4): 510-13.

56- Yamashita M, Achiron A, Miura T, Takehisa J, Ido E, Igarashi T, et al. HTLV-I from Iranian Mashhadi Jews in Israel is phylogenetically related to that of Japan, India, and South America rather than to that of Africa and Melanesia. Virus Genes. 1995; 10 (1): 85-90.

57- Miller M, Achiron A, Shaklai M, Stark P, Maayan S, Hannig H, et al. Ethnic cluster of HTLV-I infection in Israel among the Mashhadi Jewish population. J Med Virol. 1998; 56 (3): 269-74.

58- Behzad-Behbahani A, Mafi-Nejad A, Tabei SZ, Torab A. The enigma of human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) infection in Iran. IJMS. 2002; 27: 139-141.

59- Rafat Panah H, Pravica Farid R. Association between HLA-DRB1*01 and HLA-CW*08 and outcome following HTLV1 infection. Iran J Immun. 2007; 4 (2): 94-100.

60- Sabouri AH, Saito M, Usuku K, Bajestan SN, Mahmoudi M, Forughipour A, et al. Differences in viral and host genetic risk factors for development of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis between Iranian and Japanese HTLV-1-infected individuals. J Gen Virol. 2005; 86 (Pt 3): 773-81.

61- Sabouri AH, Saito M, Lioyd AL. Polymorphism in the ILIO promoter affects both provirus load and the risk of human T lymphotropic virus type 1 associated myelopathy /tropical spastic paraparesis. J Infect Dis. 2004; 190 (7): 1279-85.

Title: HTLV1 infection in the world and Khorasan

Authors: Tabei SZ[1], Safaei A[2]

Abstract

Since thee beginning of the present century retroviruses have been reported as causative factors that produced transmissible tumors in birds. However, in 1980 Poiesz et al, established, for the first time, a link between a retrovirus and leukemia called Human Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV1). Over the course of past 27 years the epidemiology of human T lymphotropic Virus type 1 has matured. The geographic distribution of the virus has been defined, although some puzzles persist such as the high prevalence in southwestern Japan but low prevalence in neighboring regions of Korea, China and eastern Russia and also a region of high prevalence in Iran. This virus causes two distinct diseases; Adult T-cell leukemia / lymphoma and HTLV1 associated myelopathy/ tropical spastic paraparesia. The virus has worldwide spread now, although in some areas it is endemic. Transmission modes of the virus are through sexual contact, breast feeding, injecting infected products, and using infected needles. For the first time in Iran, Tabei et al, reported two Khorasani cases of adult T-cell leukemia/lymphoma with hypercalcemia in 1986 and then Farid and Tabei reported 13 other cases from Khorasan. Now it is confirmed that Mashhad is an endemic area for HTLV1 in the world. This review will discuss the epidemiology, biology, mode of transmission, diseases induced by HTLVI; prevention of the disease and treatment of the patient.

Key Words: Human Lymphotropic Virus Type 1; Khorasan; Adult T cell leukemia; Lymphoma; Myelopathy; Tropical spastic paraparesia

[1] Corresponding Author; Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. ethics@sums.ac.ir

[2] Assistant Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.