



علائم و نشانه‌های نورولوژیک بیماران مبتلا به میلوپاتی ناشی از ویروس آلوده کننده‌ی لنفوسیت T انسانی نوع یک

سید مهران همام

متخصص مغز و اعصاب، استادیار
دانشگاه آزاد اسلامی مشهد

محسن مهدی نژاد

متخصص مغز و اعصاب، استادیار
دانشگاه آزاد اسلامی مشهد

علی رضا آل هاشمی

متخصص مغز و اعصاب، استادیار
دانشگاه آزاد اسلامی مشهد

سمانه چایچی

پزشک عمومی

مؤلف مسئول: دکتر مهران همام

آدرس: مشهد، بزرگراه فجر، بیمارستان
۲۲ بهمن

تلفن: ۰۵۱۱-۲۵۹۴۳۴۵

نمابر: ۰۵۱۱-۲۵۷۳۵۰۰

پست الکترونیک:

Mehrhomam@gmail.com

مقدمه

میلوپاتی ناشی از ویروس آلوده کننده‌ی لنفوسیت T انسانی نوع یک (HTLV-I) یا پاراپارازی اسپاستیک تروپیکال (HAM/TSP) از جمله تابلوهای بالینی ناشی از HTLV-I می‌باشد که در بعضی نواحی از جمله شمال شرق ایران آندمیک است.

هدف

در طی یک مطالعه‌ی مورد-سری علائم و نشانه‌های عصبی مبتلایان به HAM/TSP که از قبل تشخیص داده شده بودند، بر اساس معاینات عصبی بررسی شدند.

مواد و روش‌ها

سوابق قبلی و خانوادگی بیماران در رابطه با HTLV-I ارزیابی شد و بررسی‌های پاراکلینیک لازم نیز انجام گردید. معاینه‌ی سیستم حسی شامل بررسی حس درد، درک عمقی و ارتعاش در اندام‌های فوقانی و تحتانی بود. سیستم حرکتی از نظر تونیسیتی بر اساس (Modified Asworth Scale)، قدرت عضلانی بر اساس (Medical Research Council Power Classification) و رفلکس‌های تاندونی مورد بررسی قرار گرفتند. اختلالات اسفنکتری بر اساس شرح حال بالینی بررسی شد.

نتایج

آزمودنی‌ها شامل ۱۵ بیمار (۳ مرد، ۱۲ زن) بودند، متوسط سن بیماران $50/6 \pm 16/5$ سال بود. متوسط طول مدت زمان علامت دار بودن $5/6 \pm 4/1$ سال بود. ۲ بیمار سابقه‌ی خانوادگی عفونت HTLV-I را بیان کردند. اولین علائم عصبی به صورت گزگز و مورمور شدن (۵۳/۳٪)، ضعف عضلانی (۳۳/۳٪) و تکرر ادرار (۱۳/۳٪) بودند. آتروفی عضلانی در هیچ کدام از بیماران دیده نشد. افزایش قرینه‌ی تونوسیت در اندام‌های فوقانی و تحتانی دیده شد که این افزایش در اندام تحتانی برجسته تر بود ($P=0/02$).

نتیجه گیری

اولین نشانه HAM/TSP می‌تواند یک مشکل ادراری به ویژه تکرر ادرار باشد، شایع ترین اختلال حسی در بیماران مورد مطالعه، گزگز و مورمور شدن می‌باشند. پیشنهاد می‌شود که تمام بیماران، به خصوص افرادی که در معرض ابتلا به عفونت HTLV-I هستند در صورت وجود اختلالات قرینه‌ی حسی و حرکتی در هر دو اندام فوقانی و تحتانی و نیز هر گونه شکایت ادراری از نظر HAM/TSP بررسی شوند.

واژه‌های کلیدی

HTLV-1, HTLV-1 associated myopathy, Human associated myopathy/ tropical spastic paraparesis, Modified Asworth Scale

تاریخ وصول: ۸۸/۱/۱۷

تاریخ تایید: ۸۸/۷/۲

مقدمه

HTLV-I^۱ نخستین رتروویروس شناخته شده انسانی است که در سال ۱۹۷۹ توسط پویس^۲ و همکاران کشف گردید. این ویروس در ارتباط با لنفوم و لوسمی سلول‌های T می‌باشد. میلوپاتی مرتبط^۳ با HTLV-I یا پاراپارازی اسپاستیک تروپیکال^۴ که یک بیماری عصبی پیش‌رونده است را به این ویروس نسبت می‌دهند.

هیچ‌گونه استاندارد طلایی برای تشخیص عفونت HTLV وجود ندارد. جداسازی مستقیم ویروس با کشت دشوار، گران‌قیمت و وقت‌گیر است و غالباً چند هفته وقت لازم است تا نتیجه‌ی آن معلوم شود. آزمون اولیه برای عفونت HTLV-I شناسایی آنتی‌بادی است. روش استاندارد برای شناسایی HTLV-I ترکیبی از الیزا تایید شده با وسترن بلات^۵ است (۱). تخمین زده شده است که حدود ۲۰-۱۰ میلیون نفر در سراسر جهان آلوده به HTLV-I می‌باشند (۲). یکی از کانون‌های عمده‌ی انتشار این ویروس، ژاپن است. هرچند اغلب موارد سرم مثبت ژاپن در بین مهاجرین نواحی آندمیک جنوب ژاپن دیده می‌شوند، آندمی‌های بزرگ عفونت HTLV-I غالباً در جنوب ژاپن، در مجموعه جزایر ریوکو^۶ به خصوص اوکیناوا^۷ و هم‌چنین برخی دهکده‌های شمال ژاپن در میان بومی‌های آینو^۸ وجود دارد. دیگر کانون عمده، آندمی عفونت HTLV-I، منطقه کاراییب است که در آن میزان HTLV-I مثبت بین ۱۴-۵ درصد گزارش شده است. HTLV-I مثبت در افراد با سطح اقتصادی-اجتماعی پایین و افراد فاقد تحصیلات عالی، خیلی بیشتر است.

سه راه عمده‌ی انتقال HTLV-I عبارتند از: انتقال مادر به کودک، انتقال از طریق رابطه‌ی جنسی محافظت نشده و انتقال از طریق تزریق. تغذیه با شیر مادر مسیر غالب انتقال HTLV-I

از مادر به کودک است و از طریق خوردن لنفوسیت‌های عفونی شده در شیر رخ می‌دهد. بار ویروس در مادر، طول مدت شیردهی و زمان تغذیه با شیر مادر قویاً با میزان انتقال بیماری در ارتباط می‌باشند. محدود شدن طول مدت شیردهی به کمتر از ۱۲ ماه انتقال HTLV-I را از مادر به کودک به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد. انتقال جنسی HTLV-I دوسویه است، انتقال مرد به زن ۴ برابر بیشتر از انتقال زن به مرد است. تفاوت شیوع HTLV-I بین مردان و زنان ممکن است ناشی از ضریب پایین انتقال زن به مرد و نقش بالقوه‌ی عواملی باشد که سد مخاطی نرمال را از بین برده و انتقال را تسریع می‌کنند. انتقال تزریقی چه از طریق تزریق خون^۹ و چه از طریق تزریق دارو، روش عمده‌ی دیگری برای انتقال ویروس است. از آنجایی که ویروس‌های HTLV با سلول همراه هستند، لذا خطر انتقال از طریق ترانسفوزیون اجزاء سلولی (مثل خون کامل، پک سل، پلاکت تغلیظ شده) جدی است. در کشورهای در حال توسعه، ترانسفوزیون خون عامل خطر عمده و اصلی عفونت HTLV محسوب می‌شود. تنها ۵-۳ درصد ناقلین علامت‌دار می‌شوند. خطر وقوع بیماری با سن، راه انتقال عفونت و کفایت ایمنی میزبان مرتبط است. شانس بروز لوسمی حاد لنفوسیتی در طول زندگی ناقلین HTLV-I حدود ۴-۱ درصد تخمین زده می‌شود. دوره‌ی نهفته از شروع عفونت تا وقوع بیماری حدود ۵۰-۳۰ سال برآورد می‌گردد.

HAM/TSP یک بیماری مزمن دمیلینیزان است که طناب نخاعی و ماده‌ی سفید دستگاه عصبی مرکزی را درگیر می‌کند (۱). بیشتر افرادی که از نظر سرمی مثبت هستند، بدون علامت‌اند. تابلوی بالینی پاراپارازی اسپاستیک در کمتر از ۱ درصد مبتلایان آلوده دیده می‌شود (۲) که بیشتر موارد درجنس مونث و سنین بعد از ۳۰ سالگی رخ می‌دهد (۳). زمان تیبیک شروع بیماری دهی چهارم و نسبت زن به مرد ۳ به ۱ است (۱). این بیماری معمولاً بعد از یک دوره‌ی کمون تقریباً ۲۰ ساله، به صورت پاراپارازی اسپاستیک یا میلونورپاتی ظاهر می‌کند (۲). شروع بیماری به صورت تدریجی است که

^۱Human T-cell lymphotropic Virus type I

^۲Poiesz

^۳HTLV-I Associated Myelopathy (HAM)

^۴Tropical Spastic Paraparesis (TSP)

^۵Western Blot

^۶Ryuku

^۷Okinawa

^۸Ainu

^۹Transfusion

به تعیین فراوانی نماهای بالینی که این بیماران را به سمت مراکز درمانی می‌کشاند پردازیم، تا به این وسیله آگاهی خود را در این خصوص افزایش دهیم.

روش کار

در طی یک مطالعه مورد-سری، بیماران با میلوپاتی شناخته شده HTLV-I که از تاریخ مرداد ماه ۱۳۸۶ تا مرداد ماه ۱۳۸۷ به بیمارستان ۲۲ بهمن مراجعه کرده بودند، مورد معاینه قرار گرفتند. تایید قبلی بیماری این بیماران بر اساس معیارهای آسامه^۲ صورت گرفته بود (جدول ۱). از نظر معیارهای تشخیصی پاراپارازی اسپاستیک تروپیکال در بیماران ما از لحاظ بالینی با موارد (الف و ب) هم‌خوانی داشت و فراوانی معیارهای (ج) نیز در تحقیق ذکر شده است. در بیماران ما موارد (د و ر) وجود نداشت. این موارد در بیماران ما به طور کامل بررسی نشد (مثل کریوگلوبینمی و گاما پاتی) ولی علایم سیستمیک بالینی یافت نشد. در مورد علایم آزمایشگاهی در تمامی بیماران آنتی‌بادی علیه HTLV1 در سرم مثبت بود. در ۱۱ بیمار CSF بررسی شد که در ۸ مورد افزایش خفیف پروتئین و در ۶ بیمار لنفوسیتوز گزارش شد. ایزولاسیون ویروس در بررسی‌های ما انجام نشده بود. چنانچه میلوپاتی به دلایل دیگر ایجاد شده بود (یا ضایعه‌ای دیگر در MRI مشاهده شد)، به عنوان میلوپاتی HTLV-I تلقی نمی‌شدند. از کلیه بیماران براساس پرسش‌نامه‌ی از قبل طراحی شده، شرح حال بالینی و دموگرافیک (نظیر سن، جنس، شغل، سابقه‌ی تدخین، سابقه‌ی ترانسفوزیون، سابقه‌ی فامیلی از نظر ابتلا به HTLV-I و سوابق بیماری‌های سیستمیک) گرفته شد. معاینه‌ی نورولوژیک متمرکز بر معاینه‌ی سیستم حسی و حرکتی اندام‌های فوقانی و تحتانی بود. تونیسیتی سیستم حرکتی براساس معیارهای اصلاح شده آسورث^۳ ارزیابی شد. هم‌چنین قدرت عضلات فلکسور و اکستانسور اندام‌ها براساس مقاومت در مقابل انقباض^۴ تعیین و رفلکس‌های زانو، آشیل و پوستی کف-پایی بررسی شدند.

با ضعف یک پا شروع شده و در مدت چندین ماه به ضعف پای دیگر منجر می‌شود. سایر علایم به صورت گزگز، مورمور شدن، بی‌حسی، اختلال عملکرد مثانه و کاهش میل جنسی می‌باشند. یافته‌های حاصل از معاینه شامل پاراپارازی اسپاستیک با افزایش رفلکس‌های تاندونی (اندام تحتانی بیشتر از اندام فوقانی) و نشانه‌ی پوستی-کف پایی اکستانسور هستند. بررسی مایع مغزی-نخاعی^۱ ممکن است به طور کامل نرمال باشد، اما در بعضی موارد ممکن است نوعی پلئوسیتوز لنفوسیتی دیده شود (۴). در نزدیک به ۵۰ درصد بیماران افزایش پروتئین CSF در محدوده‌ی ۹۰-۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر وجود دارد. تشخیص بر اساس یافته‌های بالینی، تغییرات CSF و مثبت بودن سرم و CSF از نظر آنتی‌بادی صورت می‌گیرد (۴). ام‌آر‌آی ممکن است ضایعاتی را در ماده‌ی سفید مغز حتی در بیماران بدون علامت نشان دهد. ام‌آر‌آی نخاع ممکن است نرمال بوده و یا یافته‌های غیرطبیعی در تصاویر T2-weighted همراه باشد و در مراحل انتهایی آتروفی نخاع را نمایان سازد، هم‌چنین ممکن است ضایعاتی در ماده سفید یا خاکستری پری‌ونتریکولار دیده شود (۲). سایر بیماری‌های همراه با HTLV-I شامل: میوزیت التهابی، درگیری مناطق دیگر سیستم عصبی (آتاکسی مخچه‌ای، نیستاگموس، سرگیجه، کری، نوریت بینایی)، یوویت (به صورت کدر شدن زجاجیه، التهاب عنبیه و واسکولیت شبکیه)، سندرم سیکا، آرتروپاتی التهابی و آلونولیت لنفوسیتیک و نوعی درماتیت عفونی می‌باشند (۲). تا کنون درمان موفقیت‌آمیزی برای عفونت HTLV-I وجود ندارد. در برخی از بیماران مبتلا به HAM/TSP استفاده از کورتیکواستروئید، سیکلوفسفامید و اینترفرون آلفا مفید خواهد بود. درمان با دانازول بی‌اختیاری ادراک و مدفوع را بهبود می‌بخشد ولی اثری بر وضعیت اسپاستیک اندام یا نقص نورولوژیک زمینه‌ای ندارد.

با توجه به شیوع موارد مثبت HTLV-I در خراسان و این مسئله که بیماران عمدتاً بدون علامت هستند و امکان گسترش آلودگی وجود دارد، بر آن شدیم تا در طی یک مطالعه‌ی اولیه

²Ossame

³Modified Asworth Scale

⁴Muscular Resistant Contracture (MRC)

¹Cerebro Spinal Fluid (CSF)

سیستم حسی براساس درک حس ارتعاش، درک عمقی و حس درد مورد بررسی قرار گرفت. سیر پیشرفت/ پس رفت و یا عدم تغییر هر علامت و نشانه به عنوان یک معیار کیفی از بیمار پرسیده شد. هیچ یک از بیماران با داروهای ضد اسپاسم عضلانی درمان نمی شدند. پس از تکمیل پرسش نامه و جمع آوری اطلاعات خام، فراوانی هر یافته و تغییر شدت آن ها بررسی و تحلیل شد.

جدول ۱: معیارهای اسامه برای تشخیص میلوپاتی ناشی از ویروس آلوده کننده ی لنفوسیت T انسانی نوع یک

معیارهای بالینی
تابلوی بالینی به صورت پاراپارازی اسپاستیک مزمن وقتی که بیمار برای اولین بار مراجعه می کند همیشه وجود ندارد. یک علامت یا نشانه ممکن است تنها شاهد درگیری زودرس در HAM/STP باشد.

- الف) انسیدانس سن و جنس
عمدتا اسپورادیک و در بزرگسالان ولی گاه خانوادگی. ندرتا در کودکی دیده می شود. بیشتر در خانم ها است.
- ب) شروع
معمولا آهسته ولی گاه حاد
- ج) تظاهرات عمده ی نورولوژیک
۱. پاراپارازی مزمن اسپاستیک که معمولا آهسته پیشرفت می کند. گاه پس از پیشرفت ابتدایی، ثابت می ماند.
۲. ضعف اندام های تحتانی، بیشتر در قسمت های پروگزیمال
۳. اختلال مثانه معمولا یک یافته ی زودرس است و یبوست، بعدا بروز می کند. عدم نعوض یا کاهش لیبدو شایع است.
۴. شکایت حسی مثل سوزن سوزن شدن، سوزش، داغ شدن و غیره نسبت به یافته های فیزیکی، شایع ترند
۵. درد پایین کمر با انتشار به پاها شایع است.
۶. حس ارتعاش معمولا مختل می شود. پروپریوسپشن کمتر مبتلا می شود.
۷. هیپرفلکسی اندام های تحتانی، غالبا با کلونوس و علامت بانسکی
۸. هیپرفلکسی اندام های فوقانی، علایم هافمن و ترومنر غالبا مثبت است. ضعف ممکن است وجود نداشته باشد.
۹. رفلکس فک افزایش یافته در بعضی موارد
د) یافته های نورولوژیک کمتر شایع:
یافته های مخچه ای، آتروفی اپتیک، کری، نیستاکموس، اختلال سایر هسته های کرانیال، ترمور دست، کاهش یا از بین رفتن رفلکس پاشنه، تشنج، اختلال شناختی یا تغییر هوشیاری نادر است.
ر) سایر تظاهرات نورولوژیک که ممکن است همراه HAM/STP باشد:
آتروفی عضلانی، فاسیکولاسیون (نادر)، پلی میوزیت، نوروپاتی محیطی، پلی رادیکولوپاتی، نوروپاتی کرانیال، مننژیت، انسفالیت
ز) تظاهرات غیر نورولوژیک سیستمیک که گاه همراه HAM/STP است:
آلوتولیت پوالمونر، اووئیت، سندرم شوگرن، آرتروپاتی، ایکتیوز، کرایوگلوبولینمی، منوکلونال گاموپاتی، لوسمی Tcell بالغین، لنفوم

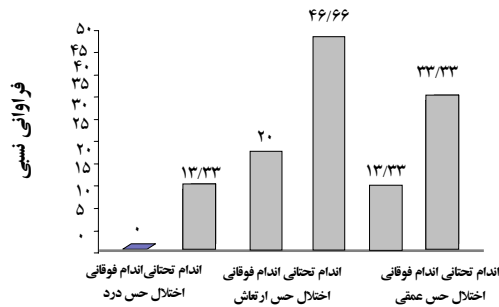
یافته های آزمایشگاهی

- الف) وجود آنتی بادی های ضد HTLV₁ یا آنتی ژن آن در خون و CSF
ب) پلئوسیتوز لنفوسیتی خفیف در CSF
ج) لنفوسیت های لبوله در خون و یا CSF
د) افزایش خفیف تا متوسط پروتئین در CSF
ر) جداسازی ویروس از خون یا CSF

نتایج

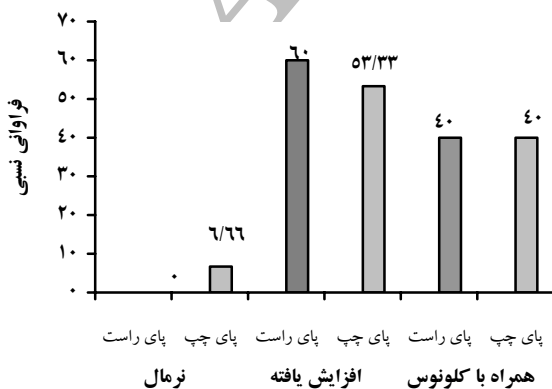
میانگین سنی ۱۵ بیمار مورد مطالعه، ۵/۱۶ ± ۵۰/۶ سال (کمترین سن ۲۸ و بیشترین سن ۷۸ سال) بود. هم چنین توزیع سنی بیماران در دهه های مختلف زندگی عبارت بودند از:

دهه ی سوم (۲ بیمار، ۱۳/۳۳٪)، دهه ی چهارم (۴ بیمار، ۲۶/۶۶٪)، دهه ی پنجم (۱ بیمار، ۶/۶۶٪)، دهه ی ششم (۲ بیمار، ۱۳/۳۳٪)، دهه ی هفتم (۳ بیمار، ۲۰٪) و دهه ی هشتم (۳ بیمار، ۲۰٪). توزیع جنسی ۱۵ بیمار مورد مطالعه، شامل



نمودار ۱: فراوانی اختلالات حسی در ۱۵ بیمار با HAM/TSP

معاینه‌ی قدرت عضلات اندام تحتانی به تفکیک فلکسیون و اکستنسین ران، فلکسیون و اکستنسین زانو و دورسی فلکسیون و اکستنسین پا بر اساس نمره‌بندی ۰ تا ۵ انجام شد. ارقام مربوط به قدرت عضلات تمام گروه‌های عضلانی هر دو پا یکسان بودند (ابتلا قرینه‌ی اندام تحتانی در جریان HAM/TSP). در معاینه‌ی اندام فوقانی، در ۷ بیمار (۴۷٪) افزایش رفلکس‌ها و در ۸ بیمار (۵۳٪) رفلکس‌های طبیعی وجود داشت. در معاینه اندام تحتانی، رفلکس زانوی راست و چپ در تمام بیماران افزایش یافته بود. رفلکس آشیل پای راست در ۹ بیمار (۶۰٪) افزایش یافته و در ۶ بیمار (۴۰٪) افزایش یافته همراه با کلونوس بود، این مقادیر در پای چپ به ترتیب ۱ بیمار (۶/۶۶٪)، در ۸ بیمار (۵۳/۳۳٪) و در ۶ بیمار (۴۰٪) بودند (نمودار ۲). فراوانی رفلکس کف-پایی اکستانسور در پای راست و چپ یکسان (۵۰٪) بود.



نمودار ۲: فراوانی رفلکس آشیل پای راست و چپ در ۱۵ بیمار با HAM/TSP

۱۲ زن (۸۰٪) و ۳ مرد (۲۰٪) بود. به منظور یافتن مشاغل پرخطر در معرض آلودگی با HTLV-I، بیماران را مورد بررسی قرار دادیم. ۲ بیمار (۱۳/۳۳٪) کارمند، ۲ بیمار (۱۳/۳۳٪) دارای شغل آزاد و ۱۱ بیمار (۷۳/۳۳٪) خانه‌دار بودند. از بیماران مورد مطالعه ۳ بیمار (۲۰٪) سابقه‌ی تدخین را ذکر کردند. در بین بیماران مورد مطالعه، ۲ بیمار (۱۳/۳۳٪) سابقه‌ی خانوادگی مثبت از نظر HTLV-I را در همسر خود ذکر کردند. متوسط زمان ابتلا به بیماری در ۱۵ بیمار مورد مطالعه، $5/6 \pm 4/1$ سال (بیشترین ۱۶ و کمترین ۱ سال) بود. به منظور سهولت آنالیز آماری طول مدت بیماری را به ۴ گروه ۱ تا ۵، ۶ تا ۱۰، ۱۱ تا ۱۵ و ۱۶ تا ۲۰ سال طبقه‌بندی کردیم که تعداد آن‌ها به ترتیب ۹ (۶۶٪)، ۵ (۳۳/۳۳٪)، ۰ و ۱ (۶/۶۶٪) بودند. براساس سوابق بالینی بیماران، اولین تظاهر بیماری در ۸ بیمار (۵۳/۳۳٪) به صورت اختلال حسی، در ۵ بیمار (۳۳/۳۳٪) به صورت اختلال حرکتی و در ۲ بیمار (۱۳/۳۳٪) به صورت اختلال اسفنکتری بود. در این مطالعه، در ۶ بیمار (۴۰٪) اختلال اسفنکتری وجود داشت. در تمام بیمارانی که اختلال اسفنکتری داشتند، علائم ادراری به صورت تکرر ادرار (۷۷/۷۷٪)، تاخیر در ادرار کردن (۲۲٪) و افزایش ادرار در شب (۱۱٪) دیده شد.

معاینه‌ی سیستم حسی بیماران شامل حس درد، ارتعاش و درک عمقی در هر دو اندام فوقانی و تحتانی بود. اختلال حس درد در اندام فوقانی وجود نداشت و در اندام تحتانی، در ۲ بیمار (۱۳/۳۳٪) دیده شد. در معاینه‌ی به عمل آمده، اختلال حس ارتعاش در اندام فوقانی، در ۳ بیمار (۲۰٪) و در اندام تحتانی، در ۷ بیمار (۴۶/۶۶٪) دیده شد. در معاینه‌ی به عمل آمده، اختلال حس درک عمقی در اندام فوقانی، در ۲ بیمار (۱۳/۳۳٪) و در اندام تحتانی، در ۵ بیمار (۳۳/۳۳٪) دیده شد (نمودار ۱). در معاینه‌ی سیستم حرکتی آتروفی عضلانی در هیچ کدام از بیماران دیده نشد. یافته‌های مربوط به معاینه‌ی تونیسیتی بیماران بر اساس (MAS) در جدول (۲) نشان داده شده است.

معاینه‌ی قدرت عضلات اندام فوقانی بر اساس نمره‌بندی ۰ تا ۵ طبیعی بود (۵).

جدول ۲: فراوانی تونیسیتی اندامی بر اساس

Modified Asworth Scale در ۱۵ بیمار مبتلا به HAM/TSP

درجه	اندام فوقانی		اندام تحتانی راست		اندام تحتانی چپ	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
۰	۹	۶۰	۶	۴۰	۶	۴۰
۱	۲	۱۳/۳	۲	۱۳/۳	۳	۲۰
۲	۱	۶/۶	۲	۱۳/۳	۲	۱۳/۳
۳	۳	۲۰	۳	۲۰	۲	۱۳/۳
۴	۰	۰	۱	۶/۶	۱	۶/۶
۵	۰	۰	۱	۶/۶	۱	۶/۶
جمع	۱۵	۱۰۰	۱۵	۱۰۰	۱۵	۱۰۰

بحث و نتیجه گیری

تعداد بیماران مورد مطالعه، ۱۵ نفر بود که در مقایسه با فراوانی بیماری در منطقه‌ی استان خراسان (۰/۷۷٪) رقم قابل قبولی است (۵)، برخی محققین با بررسی همین تعداد، مطالعه‌ی خود را انجام داده‌اند (۷،۶). اکثر مطالعات انجام شده، برتری جنسی زنان را در این بیماری تایید کرده‌اند (۹،۸) که این نکته با یافته‌های ما نیز سازگار است. این اختلاف ابتلای جنسی می‌تواند به علت انتقال آسان‌تر ویروس به زن در قیاس با مرد باشد (۱). طیف سنی ابتلا به HTLV-I از ۵ سال تا ۵۰ سال گزارش شده است، که زمان تبیین آن در دهه‌ی ۴ زندگی است. به نظر می‌رسد دلیل این موضوع دوره‌ی نهفته‌ی ۳۰-۵۰ ساله‌ی بیماری از شروع عفونت تا وقوع واقعی بیماری باشد (۱). این نکته نیز در بیماران ما که میانگین سنی ۱۶/۵ ± ۵۰/۶ سال (کمترین ۲۸ و بیشترین ۷۸ سال) داشتند، صدق می‌کند.

فیگوایروا^۱ و همکارانش (۸)، فرانزویی^۲ و آروژا^۳ (۹) و تارا^۴ و اوسامه^۵ (۱۰) به ترتیب ارقام ۵۱، ۴۲ و ۴۳ سال را گزارش کرده‌اند. چندین عامل خطر نظیر سابقه‌ی ترانسفوزیون، سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به HTLV-I، اعتیاد تزریقی، تغذیه با شیر مادر آلوده، انتقال جنسی و برخی مشاغل مثل پزشکان و

کارکنان مراکز بهداشتی و آزمایشگاه‌ها برای این بیماری شناخته شده است (۱۱،۸،۱).

تمامی بیماران ما به جز دو مورد که همسرشان آلوده به HTLV-I بودند، فاقد چنین عوامل خطری بودند. سابقه‌ی بیماری‌های سیستمیک در این بیماران نیز بررسی شد. هر چند ارتباطی بین این بیماری‌ها و سیر پیشرفت HAM/TSP دیده نشده است. از آن‌جا که دوره‌ی نهفته‌ی بیماری معمولاً طولانی است و شروع بیماری نیز غالباً تدریجی و بدون سر و صدا است، تابلوی بالینی کامل آن معمولاً به طور هم‌زمان دیده نمی‌شود. به همین دلیل تشخیص بیماری ممکن است تا مدت‌ها از نظر دور بماند، هر چند گاه یک علامت و نشانه‌ی منفرد از آن ممکن است تنها شاهد و دلیل وجود HAM/TSP اولیه و زودرس باشد (۱). در بیماران مورد بررسی، مدت زمان شروع اولین تظاهر بالینی تا زمان مطالعه‌ی ما ۴/۱ ± ۵/۶ سال بود و اولین علامت عصبی در این بیماران عمدتاً از نوع اختلال حسی به صورت گزگر و مورمورشدن (پارستزی) (۵۳/۳٪) به ویژه در اندام تحتانی بود، در حالی که در گزارشات دیگران اولین علامت عصبی به صورت پاراپارزی اسپاستیک و ناتوانی در راه رفتن در ۷۰-۸۰ درصد موارد ذکر شده است (۹،۸،۶). در مطالعه‌ی ما زودرس‌ترین اختلال حرکتی در بیماران ما به صورت ضعف عضلانی (۳۳/۳٪) بود. دلیل این اختلاف بر ما روشن نیست، ولی شاید یک دلیل آن حجم کم نمونه‌ی ما و دلیل دیگر ماهیت گذشته‌نگر بودن مطالعه بوده است که متکی بر شرح حال ارایه شده توسط بیمار بوده که نمی‌تواند چندین موثق باشد. زودرس‌ترین و اولین علامت شروع بیماری HAM/TSP در ۱۳/۳٪ از بیماران ما از نظر اورولوژیک تکرر ادرار بود. کاسترو^۶ و همکارانش در ۲۱۸ بیمار سرم مثبت از نظر HTLV-I، زودرس‌ترین یافته‌ی اورولوژیک را به صورت تکرر ادرار شبانه^۷ گزارش کردند (۱۲). از آن‌جا که مثانه‌ی نورولوژیک به عنوان بخشی از ابتلای سیستم عصبی در ۷۵ درصد بیماران با HAM/TSP دیده شده است (۸) و با

¹Figueiroa

²Franzoi

³Arauja

⁴Tara

⁵Osame

⁶Castro

⁷Nocturia

توجه به این که نشانه‌های بالینی فوق در بسیاری از بیماری‌های اورولوژیک و نفرولوژیک نیز وجود دارد، توجه به آن‌ها می‌تواند ما را در پی‌گیری و تشخیص زودرس بیماری HAM/TSP رهنمون سازد.

همان‌طور که گفته شد اختلالات اورولوژیک می‌توانند از تظاهرات بالینی HAM/TSP باشند که عمدتاً به صورت اختلالات اسفنکتری و عملکردی مثانه، بی‌اختیاری ادراری، کاهش میل جنسی و مثانه‌ی نوروژنیک اسپاستیک تظاهر می‌کنند (۱۲،۴). در مطالعه‌ی ما، بروز تکرر ادرار به عنوان هم‌زودرس‌ترین و هم‌شایع‌ترین یافته‌ی اورولوژیک در ۱۳/۳ درصد بیماران بود.

دیگر علایم ادراری به صورت تاخیر در ادرار کردن^۱ (۳۳/۳٪) و افزایش ادرار در شب^۲ (۱۱/۱٪) بود. فیگوارو^۳ و همکارانش اختلال عملکرد مثانه را در ۷۵ درصد بیماران گزارش کردند (۸). در یک مطالعه‌ی بزرگ اورودینامیکی بر روی ۷۸ بیمار آلوده به HTLV-I که با علایم ادراری مراجعه کرده بودند، ۸۰/۸ درصد نتایج غیرطبیعی به دست آمد که ۵۲ درصد از آن‌ها بیش‌فعالی عضله دترسور و ۲۵/۵ درصد عدم هماهنگی اسفنکتر خارجی و عضله دترسور داشتند (۱۴). فرانزوی^۴ و آروجا^۵ نیز در ۷۲ بیمار، اختلال کنترل اسفنکتری را در ۵۲ درصد از بیماران با HAM/TSP گزارش کردند (۹). بررسی سیستم حسی بیماران با HAM/TSP طیف وسیعی از عدم ابتلا تا ابتلا وسیع نظیر گزگز و مورمور شدن، بی‌حسی، هیپوستزی در زیر سطح میدتوراسیک و با شیوع کمتر فقط یک سطح حسی یا نوروپاتی محیطی در ۲۵ درصد موارد را نشان داد (۴). این یافته‌ها به دمیلینزاسیون آکسونی ستون‌های خلفی به خصوص در طناب نخاعی سینه‌ای نسبت داده شده است هر چند شدت و شیوع درگیری آن کمتر از سیستم حرکتی می‌باشد، کاهش حس ارتعاش و درک عمقی

و آتاکسی ناشی از آن از تابلوهای بالینی شایع درگیری این سیستم گزارش شده است (۱۲). در مطالعه‌ی فیگوارو و همکارانش معاینه حسی در ۵۰ درصد بیماران طبیعی بود (۸). آروجا و همکارانش نیز اختلال حسی را در ۷۳ درصد از بیماران مورد مطالعه خود نشان دادند (۶). آشکارترین تظاهر بیماری HAM/TSP، اختلالات حرکتی اندام‌ها است که براساس بررسی آتروفی عضلانی، تونیسیتی، قدرت عضلانی و پاسخ‌های رفلکسی تاندون‌ها مشخص می‌گردد. طیف بالینی اختلالات حرکتی در HAM/TSP به صورت پاراپارزی یا پاراپلژی اسپاستیک مزمن پیش‌رونده (۸،۶،۱۰،۱۱)، ناتوانی در راه رفتن افزایش رفلکس‌های تاندونی به ویژه در اندام تحتانی و رفلکس پوستی-کف پای اکستانسور ممکن است دیده شود (۹،۱۰). افزایش رفلکس‌ها در اندام فوقانی و نشانه‌های هوفمن مثبت ممکن است وجود داشته باشد (۶،۱). پاتولوژی اولیه این اختلالات در دمیلینزاسیون ستون خلفی نخاع و ماده‌ی سفید دستگاه عصبی مرکزی نهفته است (۳،۱). این شواهد بیانگر ابتلای سیستم عصبی مرکزی است در حالی که کی‌واکی^۶ و همکارانش ترکیبی از دمیلینزاسیون و رمیلینزاسیون و تخریب و بازسازی آکسون را در بیوپسی عصب سوراخ، به عنوان نوروپاتی محیطی نشان دادند (۱۵). معاینات بالینی سیستم حرکتی بیماران ما شباهت‌ها و تفاوت‌هایی با یافته‌های دیگر محققان داشت. ما یافته‌ای از آتروفی عضلانی در بیماران خود مشاهده نکردیم. دلیل آن شاید کوتاهی مدت زمان ابتلا به بیماری بوده باشد و هنوز زمان بیشتری لازم است تا آتروفی عضلانی واضح رخ دهد. معاینه‌ی قدرت عضلات اندام تحتانی بر اساس فلکسیون و اکستانسیون ران و زانو و پلانتر اکستانسیون و دورسی فلکسیون پا انجام شد، که البته در مطالعات دیگران نیز به آن توجه شده است (۶،۲). هرچند در شروع بیماری ممکن است به صورت غیرقرینه باشند (۹). هم‌چنین معاینه‌ی قدرت عضلات اندام فوقانی بر اساس ابدوکسیون شانه، اکستانسیون و فلکسیون آرنج، فلکسیون مچ دست، ابدوکسیون و ادوکسیون انگشتان و

¹Hesitancy

²Nocturia

³Figueiroa

⁴Franzoi

⁵Arauja

⁶Kiwaki

اعصابی نظیر سیاتیک، تیبا و پروئال در چند سگمان نخاعی مجاور یکدیگر است که به هنگام ابتلا توسط ویروس HTLV-I، به طور هم‌زمان، قرینه و دو طرفه مبتلا می‌شوند و اگر چه در اوایل سیر بیماری یک اختلال عمده‌تر و اختلال دیگر با شدت کمتری بروز می‌کند، در گذر زمان هر دو به یک شدت یکسان ختم خواهند شد. بر اساس مقایسه یافته‌های اندام فوقانی و تحتانی می‌توان نتیجه گرفت که تهاجم ویروس به سگمان‌های نخاعی لومبوساکرال شدیدتر و شایع‌تر از سگمان‌های سرویکال صورت می‌گیرد. ما در این مطالعه با محدودیت‌های زیر مواجه بودیم:

- در این مطالعه به دلیل این که افراد مورد مطالعه در برگیرنده‌ی بیماری بودند که با پاراپارازی اسپاستیک تایید شده‌ای بر مبنای یافته‌های پاراکلینیکی نظیر آنتی‌بادی‌های ضد HTLV-I در CSF و سرم و ام‌ار‌آی مغز و نخاع مراجعه کرده بودند، لذا انجام مجدد این بررسی‌ها ضرورتی نداشت.

- بیماران از نظر بیماری‌های غیرعصبی همراه با HTLV-I مورد بررسی قرار نگرفتند.

مشت کردن دست صورت گرفت که طبیعی بودن قدرت عضلات در اندام فوقانی را نشان داد. شدت و وسعت ابتلا در اندام تحتانی محسوس‌تر بود. معاینه‌ی رفلکس‌های تاندونی اندام‌ها شامل رفلکس زانو، آشیل، پوستی-کف پای، دوسر بازو، سه سر بازو و رادیال نیز نتایج مشابهی را نشان داد. به عبارت دیگر شدت و وسعت اختلالات رفلکسی به صورت بدون پاسخ، کاهش یا افزایش یافته و افزایش یافته همراه با کلونوس در اندام فوقانی و تحتانی به صورت قرینه مورد بررسی قرار گرفتند. در این جا نیز همانند قدرت عضلانی، ابتلای اندام تحتانی محسوس‌تر و شدیدتر از ابتلا اندام فوقانی نمایان شده بود.

دلیل این نکته که چرا اختلال در قدرت عضلانی، به صورت قرینه و با شدت یکسان، همگام و هماهنگ با اختلالات تونیسیتی و رفلکس‌ها در اندام تحتانی رخ می‌دهد را باید در توزیع میوتومی ریشه‌های تامین کننده‌ی عصب گروه‌های عضلانی اندام‌ها جستجو کرد. به علت هم‌پوشی¹ منشاء عصبی

¹Over Lap

کاربرد بالینی	یافته‌ی نوین
افرادی که در معرض ابتلا به عفونت HTLV-I هستند در صورت وجود اختلالات قرینه حسی و حرکتی در هر دو اندام فوقانی و تحتانی و نیز هر گونه شکایت ادراکی از نظر HAM/TSP بررسی شوند.	شایع‌ترین اختلال حسی در بیماران مورد مطالعه، گزگز و مورمور شدن می‌باشد.

References

1. Blantter W, Charurat M. Human T-cell Lymphocyte Virus Types I and II. In: Mandell G, Bennett J, editors. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. New York: Elsevier; 2005. p. 2098-118.
2. Debiassi RL, Solbrig MV, Tyler L. Infection of the nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. Neurology in clinical practice. 4th ed: Butter Worth Heinemann; 2004. p. 1515-43.
3. Ropper AM, Brown RH. Viral Infections of the nervous system, chronic meningitis and prion diseases. In: Victor, Maurice, Ropper, Allan H, editors. Adams and Victor's Principles of Neurology 8th ed. New York: Saunders; 2005. p. 631-59.
4. Jubelt B. Viral infections. In: Rowland LP, editor. Merritt's Neurology. 12th ed. New York: Lippincot Williams and Wilkins; 2005. p. 175-210.
5. Abbaszadegan MR, Gholamin M, Tabatabaee A, Farid R, Houshmand M, et al. Prevalence of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 among Blood Donors from Mashhad, Iran. Journal of Clinical Microbiology 2003; 41(6): 2593-2595.
6. Araujo Ade Q, Alfonso CR, Schor D, Leite AC, de Andrada-Serpa MJ. Clinical and demographic features of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Rio de Janeiro, Brazil. Acta Neurol Scand. 1993; 88(1):59-62.
7. Matsuzaki T, Saito M, Usuku K, Nose H, Izumo S, et al. A prospective uncontrolled trial of fermented milk drink containing viable Lactobacillus casei strain Shirota in the treatment of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. J Neurol Sci. 2005; 237(1-2):75-81.
8. Figueiroa FL, Andrade Filho AS, Crvalho ES, Brites C, Badaro R. HTLV-I associated myelopathy: clinical and epidemiological profile. Braz J Infect Dis. 2000; 4(3):126-30.
9. Franzoi A, Muniz A. Disability and determinations of gait performance in tropical spastic paraparesis/HTLV1- associated myelopathy (HAM/TSP). J spinal cord. 2007; 45(1):64-8.
10. Tara M, Osame M. Neuro-immunological complications of retroviruses other than the HIV. Advances in neuroimmunology 1993; 3(1):59-66.
11. Gessain A, Gout O. Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). Ann Intern Med. 1992; 117(11):933-46.
12. Roos K. Viral infection. In: Goetz C, Goetpoppert E, editors. Text book of clinical Neurology. 1st ed. New York: Saunders; 1999. p. 819-41.
13. Castro NM, Rodrigues W, Jr, Freitas DM, Muniz A, Oliveira P, et al. Urinary symptoms associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection: evidence of urinary manifestations in large group of HTLV-I carriers. Urology. 2007; 69(5):813-8.
14. Castro NM, Freitas DM, Rodrigues W, Muniz A, Oliveira P, et al. Urodynamic features of the voiding dysfunction in HTLV-1 infected individuals. Int Braz J Urol. 2007; 33 (2): 238-44.

15. Kiwaki T, Umehara F, Arimura Y, Izumo S, Arimura K, et al. The clinical and pathological features of peripheral neuropathy accompanied with HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Sci.* 2003; 206(1):17-21.

Archive of SID