

بیماری‌زایی، تشخیص و پیشگیری از انتقال ویروس لنفوتروپیک سلول T انسانی نوع ۱ (HTLV-1) از مادر به کودک: یک مطالعه‌ی مروری روایتی

یاسمن صابر^۱، باقر مرادی^۲، زهرا پشت چمن^۳

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: ویروس لنفوتروپیک سلول T انسانی نوع ۱ (HTLV-1) در حال حاضر هیچ واکسن و درمان قطعی ندارد. کشور ایران جزو مناطق اندمیک برای این عفونت می‌باشد. مطالعه‌ی حاضر با هدف شناخت دقیق HTLV-1 از جمله بیماری‌زایی، تشخیص، راه‌های پیشگیری از انتقال پری‌ناتال انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مروری روایتی، جهت یافتن مقالات فارسی و انگلیسی با موضوع بیماری‌زایی، تشخیص و روش‌های پیشگیری از انتقال پری‌ناتال عفونت HTLV-1 در ۱ زن باردار تا ماه مارس سال ۲۰۲۴، پایگاه‌های اطلاعاتی علمی Google Scholar، Scopus، PubMed، Magiran، SID و Web of Science بررسی شدند.

یافته‌ها: HTLV-1 اغلب از طریق تماس سلول به سلول منتقل می‌شود. بر اساس مطالعات انجام شده، مهم‌ترین روش انتقال عمودی عفونت، شیردهی است. به همین دلیل استفاده از شیر منجمد، تغذیه انحصاری با شیرخشک، شیردهی کوتاه‌مدت (کمتر از ۳ ماه)، پاستوریزه کردن شیر و استفاده از بانک‌های شیر به عنوان راهکارهای موثر پیشنهاد شده است. اما تغذیه انحصاری با شیرخشک بی‌خطرترین روش است. بار ویروسی بیش از ۱ درصد در خون مادر و ابتلای مادر به لوسمی-لنفوم سلول T بزرگسالان در مطالعات مختلف باعث افزایش انتقال HTLV-1 از مادر به جنین شده است. بنابراین برای این مادران درمان ضد رتروویروسی در دوران بارداری، سزارین انتخابی قبل از شروع زایمان، پرهیز از شیردهی و شروع پروفیلاکسی با داروهای ضد رتروویروسی پس از تولد به مدت ۶ هفته برای شیرخوار پیشنهاد شده است.

نتیجه‌گیری: با توجه به ارتباط HTLV-1 با بیماری‌های مختلف و ریسک بالای انتقال عمودی عفونت از طریق شیردهی، غربالگری زنان باردار در مناطق اندمیک و تدوین پروتکل پیشگیری از انتقال پری‌ناتال عفونت HTLV-1 توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: ویروس لنفوتروپیک سلول T انسانی نوع ۱؛ انتقال بیماری عفونی؛ عمودی؛ تشخیص؛ بیماری‌زایی

ارجاع: صابر یاسمن، مرادی باقر، پشت چمن زهرا. بیماری‌زایی، تشخیص و پیشگیری از انتقال ویروس لنفوتروپیک سلول T انسانی نوع ۱ (HTLV-1) از مادر به کودک: یک مطالعه‌ی مروری روایتی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۳۶): ۱۳۹۰ - ۱۴۰۰.

مقدمه

ویروس لنفوتروپیک سلول T انسانی نوع ۱ (HTLV-1)، به طور مستقل در سال ۱۹۸۰ توسط دو گروه تحقیقاتی به عنوان اولین رتروویروس انکوژن انسانی متعلق به خانواده دلتاویروس شناخته شد (۱-۳). انتقال HTLV-1 بیشتر از طریق تماس سلول به سلول اتفاق می‌افتد (۳). اکثر تخمین‌های شیوع HTLV-1 بر اساس غربالگری سروزولوژیکی اهداکنندگان خون، زنان باردار و سایر گروه‌های جمعیتی منتخب است (۴). هیچ توصیه‌ای برای غربالگری سیستماتیک در سراسر جهان وجود ندارد. با وجود اینکه تخمین زده می‌شود ۱۰ تا ۲۰ میلیون نفر در سراسر

جهان به رتروویروس انکوژن، ویروس T-لنفوتروپیک انسانی نوع ۱ (HTLV-1) آلوده هستند، اپیدمیولوژی آن به خوبی شناخته نشده است و تلاش کمی برای کاهش شیوع آن انجام شده است (۵). مناطق اصلی به شدت اندمیک بخش جنوب غربی ژاپن، جنوب صحرای آفریقا و آمریکای جنوبی، منطقه کارائیب و کانون‌هایی در خاورمیانه و استرالیا-ملانزی هستند (۲). عفونت HTLV-1 در شمال شرق ایران بسیار متمرکز است و شیوع قابل توجهی در شهرهای نیشابور (۳-۵ در صد)، مشهد (۲/۱ در صد) و سبزوار (۱/۶۶ در صد) دارد. با این حال، این ویروس به سایر نقاط ایران مانند البرز (مرکز)،

۱ - کارشناس ارشد مامایی، مربی، گروه پرستاری، دانشکده علوم پزشکی اسفراین، اسفراین، ایران

۲ - استادیار، گروه علوم پایه، دانشکده علوم پزشکی اسفراین، اسفراین، ایران

۳ - کارشناس ارشد پرستاری، مربی، گروه پرستاری، دانشکده علوم پزشکی اسفراین، اسفراین، ایران

نویسنده مسؤول: یاسمن صابر؛ کارشناس ارشد مامایی، مربی، گروه پرستاری، دانشکده علوم پزشکی اسفراین، اسفراین، ایران

Email: asaber1369@yahoo.com

اردبیل (شمال غربی)، گیلان (شمال) و آذربایجان غربی سرایت کرده است (۶).

با وجود اینکه تغذیه با شیر مادر به شدت با انتقال عفونت مرتبط است، مداخله اثبات شده کمی در مورد مکانیسم انتقال از شیر مادر به نوزاد انجام شده است (۷). عوامل خطر مختلف برای عفونت HTLV-1 در زنان باردار یا زنان در سنین باروری گزارش شده است: افزایش سن، سطح تحصیلات پایین میزان درآمد کم، تولد در مناطق اندمیک، نژاد، ابتلای همزمان به عفونت‌های منتقله از راه جنسی، تعدد پارت‌های جنسی، سکس آنال، سن کم شروع رابطه جنسی، سابقه‌ی لوسمی/ لنفوم در خویشاوندان، سابقه‌ی تزریق خون، مولتی پاریته، سابقه‌ی سقط، سابقه‌ی قبلی گال (۸-۱۸). شیوع بیشتر در زنان و احتمال انتقال از مادر به کودک این نکته را تقویت می‌کند که انجام غربالگری آنتی‌بادی‌های ضد HTLV-1 در طول مراقبت‌های دوران بارداری و اتخاذ تدابیری برای جلوگیری یا حداقل کاهش خطرات انتقال بسیار مهم است (۱۱). بسیاری از پزشکان از جمله متخصصان زنان و زایمان، ماماها، متخصصان نوزادان و متخصصان اطفال، به ویژه آنهایی که در کشورهای با شیوع کمتر کار می‌کنند، تجربه بالینی از این بیماری ندارند. این ممکن است منجر به از دست رفتن فرصت‌ها برای پیشگیری از انتقال HTLV-1 از مادر به کودک شود و پیامدهای مهمی برای سلامت مادر و نوزاد در زندگی بعدی داشته باشد (۱۹). با توجه به مطالبی که بیان شد، مطالعه حاضر با شناخت دقیق HTLV-1 از جمله بیماری‌زایی، تشخیص، راه‌های پیشگیری از انتقال پری‌ناتال جهت افزایش آگاهی خانم‌های باردار، پزشکان محترم و مسئولین بهداشتی کشور انجام شد.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی مروری روایتی، جهت یافتن مقالات فارسی و انگلیسی با موضوع بیماری‌زایی، تشخیص و روش‌های پیشگیری از انتقال پری‌ناتال عفونت HTLV-1 در زنان باردار تا ماه مارس سال ۲۰۲۴، پایگاه‌های اطلاعاتی علمی SID، Magiran، PubMed، Scopus، Google Scholar و web of science با استفاده از کلمات کلیدی انگلیسی: HTLV-1 و Vertical transmission، Prevention، Diagnosis، Mother to Child Transmission، Cesarean section، Retroviral Agents، Immunization، Breast feeding، Newborn، Pregnant women، Infant و Infants و فارسی: HTLV-1، انتقال عمودی، انتقال مادر به کودک، تشخیص، پیشگیری، ایمن‌سازی، عوامل رتروویروسی، سزارین، شیردهی، نوزاد، زنان باردار و شیرخوار جستجو شدند. این اصطلاحات از واژه‌نامه پزشکی Mesh انتخاب شدند. در زمان جستجوی مقالات، هیچ گونه محدودیت زمانی و مکانی در نظر گرفته نشد. برای جلوگیری از

سوگرایی، جستجوی مقالات توسط دو نفر انجام گرفت. سپس یک نفر از اعضای تیم تحقیقاتی، مقاله‌های بازیابی شده را بررسی کرد و موارد تکراری و مطالعات غیرمرتبط را حذف نمود. ۱۱۹ مقاله جستجو شد. سپس چک‌لیستی بر اساس معیارهای ورود به مطالعه (بررسی بیماری‌زایی، روش‌های تشخیص و درمان، مسیر انتقال عمودی عفونت HTLV-1 در زنان باردار و راه‌های پیشگیری از ابتلا) توسط پژوهشگر اصلی مطالعه طراحی شد. چکیده‌ی مقالات گردآوری شده بر اساس چک‌لیست بررسی و مطالعات واجد شرایط مشخص شدند. مقالاتی که اطلاعات مورد نیاز چک‌لیست را نداشتند، از مطالعه خارج شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل: مقالات غیر اصیل شامل نامه به سردبیر و مطالعات مروری، چکیده‌ی مقالات همایش‌ها و کنفرانس‌ها و مواردی عدم امکان دریافت متن کامل مقاله است. ۴۰ مقاله از نظر عنوان و خلاصه مناسب نبودند. متن کامل مطالعات باقی مانده بر اساس معیارهای ورود و خروج مورد بررسی و تأیید قرار گرفت (۷۹ مقاله).

یافته‌ها

بیماری‌زایی HTLV-1

نوع ۱ و ۲ و یروس T- لنفو تروپیک انسانی (HTLV-1/2) رتروویروس‌های انکوژنیک انسانی هستند که برای اولین بار در اوایل دهه ۱۹۸۰ شناسایی شدند. شش زیرگروه HTLV-1 (A تا F) وجود دارد که تأثیری بر بیان بالینی بیماری ندارند. دو نوع دیگر از HTLV وجود دارد (۳، ۴). اما شواهدی مبنی بر بیماری‌زایی آنها در انسان وجود ندارد (۸).

ویرون HTLV-1 پوششی به قطر ۱۰۰ نانومتر دارد و دو رشته یکسان از RNA ژنومی را درون یک کپسید پروتئینی حمل می‌کند. کپسید ویروسی همچنین حاوی آنزیم‌های پروتئاز عملکردی (pro)، اینتگرگاز (IN) و ترانس کریپتاز معکوس (RT) است (۲۰). لنفوسیت‌های T CD4+ اکثریت قریب به اتفاق (بیش از ۹۰ درصد) بار ویروسی HTLV-1 را در داخل بدن نگهداری می‌کنند (۲۱). با این حال، HTLV-1 همچنین می‌تواند سلول‌های CD8+ T، سلول‌های لنفوسیت B، مونوسیت‌ها و سلول‌های دندریتیک (DCs) را به عنوان مخازن اضافی عفونت آلوده کند (۲۲-۲۳).

در ساختار ژنوم ویروس HTLV دو توالی طولانی تکرار انتهایی (Long terminal repeat) یا به اختصار LTR با ژن‌های gag، pol و env مشاهده می‌گردد. توالی‌های LTR از نواحی مختلفی از جمله U3، U5 و تشکیل شده‌اند. این نواحی در ژنوم ویروس HTLV در تسهیل ادغام ویروس درون ژنوم میزبان دخیل بوده و دارای عناصر پروموتوری، توالی‌های سیگنال پلی آدنیلایسیون و سایر توالی‌های

سلول T بزرگسالان (ATL) معمولاً در بزرگسالی شروع می‌شوند و به ندرت در کودکان بروز پیدا می‌کند (۱۹).

HAM/TSP یک مننګومیلیت مزمن ماده خاکستری و سفید در نخاع است که با دمیلیناسیون دور عروقی و دژنراسیون آکسون همراه است. بیماران دچار پاراپارزی اسپاستیک به آهستگی پیشرونده، بدون بهبودی، با اختلال زیاد در راه رفتن، اختلال اتونومیک مثانه و روده و عواقب عمیق بر توانایی‌ها و کیفیت زندگی آنها خواهند شد. زنان بیشتر از مردان مبتلا می‌شوند و شروع بیماری در بزرگسالی در سن متوسط ۴۰ سالگی رخ می‌دهد (۳۴). تجمع لنفوسیت‌های T اختصاصی HTLV-1 در مایع مغزی نخاعی ممکن است با آزاد کردن سیتوکین‌های التهابی به سلول‌ها و نورون‌های گلیال آسیب برساند (۳۵).

HTLV-1 به سه طریق منتقل می‌شوند: (الف) تماس جنسی، عمدتاً از مرد به زن (ب) خون آلوده به HTLV-1 یا فرآورده‌های خونی سلولی (ج) از مادر به کودک (۹). انتقال از مادر به کودک می‌تواند از طریق جفت، پری‌ناتال یا با شیردهی ایجاد شود. شواهد نشان می‌دهد که انتقال از طریق جفت و پری‌ناتال غیر معمول است (۳). در انتقال عمودی، شایع‌ترین مسیر انتقال HTLV-1 از طریق شیردهی رخ می‌دهد. کارایی انتقال HTLV-1 به مسیر انتقال مربوط می‌شود (۱۰). راه تزریقی (از طریق تزریق خون یا سوزن مشترک) کارآمدترین راه انتقال است. خطر تبدیل سرمی پس از تزریق خون ممکن است به ۶۰ درصد برسد. در انتقال جنسی، عفونت از مرد به زن مؤثرتر است (۱۱). تنها ۲/۵ تا ۵ درصد از کودکان در غیاب شیردهی تبدیل به سرمی می‌شوند، در حالی که تا ۲۵ درصد در صورت شیردهی بیش از ۱۲ ماه مبتلا می‌شوند (۸). تأکید بر این نکته بسیار مهم است که عدم غربالگری HTLV-1 در زنان باردار می‌تواند باعث انتقال HTLV-1 به ویژه در مناطق آندمیک شود (۱۱). عوامل متعددی بر میزان انتقال HTLV-1 از مادر به جنین در مطالعات مختلف گزارش شده است: افزایش مدت شیردهی، بار ویروسی بالا در خون مادر، بار ویروسی بالا در شیر مادر، تیتراژ آنتی‌بادی بالا علیه HTLV-1، عفونت همزمان با استرونیلولویدس، زنان مبتلا به HAM/TSP، درآمد پایین، جنسیت دختر نوزاد، سابقه‌ی انتقال خون، ابتلای تعداد ۲ یا بیشتر از فرزندان قبلی (۳۶-۴۲).

مکانیسم انتقال HTLV-1 بیشتر از طریق تماس سلول به سلول از لنفوسیت‌های T آلوده به لنفوسیت‌های غیر عفونی اتفاق می‌افتد، برخلاف سایر رتروویروس‌ها، که سلول‌های عفونی را نیز به شکل بدون سلول پخش می‌کنند. انتقال ویروس بدون سلول اغلب ناکارآمد است. ورود ویروس از راه تزریقی مستقیماً از طریق یک سلول آلوده صورت می‌گیرد. در صورت انتقال از طریق شیردهی و رابطه‌ی جنسی، عفونت اولیه نیاز به عبور از سد مخاطی دارد. ویروس

تنظیمی لازم جهت رونویسی از ژنوم ویروس هستند (۲۴). از دیگر اجزای اصلی در ساختار ژنوم ویروس HTLV، می‌توان به نواحی موجود در بخش ۳ ژنوم اشاره کرد که پروتئین‌های تنظیم‌کننده‌ای مانند TAX, HBZ, Rex, p30, p12, p13 و p13 را کد می‌کنند (۲۵).

ژن‌های کمکی p12, p13 و p30 نقش مهمی در تکثیر و ماندگاری ویروس ایفا می‌کنند، در حالی که Rex بیان ژن ویروسی پس از رونویسی را تنظیم می‌کند و ثبات RNA ویروسی را برای مرحله نهفتگی چرخه حیات ویروسی افزایش می‌دهد (۲۶-۲۸). Rex mRNAهای ویروسی را از اتصال یا تخریب کامل نجات می‌دهد و آنها را برای ترجمه به سیتوپلاسم هدایت می‌کند (۲۹).

HBZ نقش مهمی در انکوژن و نگهداری فنوتیپ تبدیل شده ایفا می‌کند. داده‌های مان‌نشان می‌دهد که بیان HBZ باعث افزایش تکثیر سلولی، مهار آپوپتوز و اختلال در یکپارچگی ژنومی می‌شود و نقش مهمی در بقای سلول و در نهایت تومورزایی HTLV-1 در میزبان آلوده بازی می‌کند (۳۰).

Tax یک پروتئین چند منظوره است که چندین مسیر مختلف و فرایندهای سلولی را تنظیم می‌کند. این پروتئین ویروسی منفرد قادر است بیان ژن ویروسی را تعدیل کند، مسیرهای سیگنالینگ NF-κB را فعال کند، چرخه سلولی را تنظیم نماید، آپوپتوز را مختل کند و بی‌ثباتی ژنومی را القا کند. مجموع این فرایندها منجر به تبدیل سلولی و انکوژن با واسطه ویروس می‌شود (۳۱).

این ویروس آسیب آشکاری ایجاد نمی‌کند، اما در ۴ تا ۹ درصد از بیماران، این عفونت می‌تواند ویرانگر باشد (۳۲). ویروس T-لنفوتروپیک انسانی (HTLV) یک ویروس با قابلیت انکوژنیک بسیار است. این ویروس عامل چند بیماری‌کشنده مانند لوسمی-لنفوم سلول T بزرگسالان (ATL) و پاراپارزی اسپاستیک گرمسیری (TSP)/میلوپاتی مرتبط با HTLV-I (HAM) است (۱۶). لوسمی-لنفوم سلول T بزرگسالان (ATLL) یک بدخیمی سلول T بسیار تهاجمی است که سلول‌های CD4 + T را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳). ATL به دنبال چندین دهه عفونت بدون علامت HTLV-1 رخ می‌دهد (۱۹). ویژگی‌های بالینی ATL شامل لنفادنوپاتی عمومی، هپاتواسپلنومگالی، سرکوب سیستم ایمنی، هیپرکلسمی، استخوان لیتیک و ضایعات پوستی است (۳۳). میانگین بقا پس از تشخیص برای زیرگروه‌های تهاجمی (حاد و لنفوم) با وجود درمان همه جانبه ۸ تا ۱۰ ماه است. علیرغم رویکردهای جدید مبتنی بر شیمی‌درمانی، بقا در ۴۰ سال از اولین توصیف HTLV-1 بدون تغییر باقی مانده است. خطر کلی در طول عمر حاملین HTLV-1 که به ATL مبتلا شوند ۵ درصد است. با این حال، انتقال عمودی عفونت، خطر ابتلا در طول عمر به ATL را تا ۲۰ درصد افزایش می‌دهد. لوسمی/لنفوم

روش ایمنواسی میکروذرات شیمی تابنده (CMIA)، تکنولوژی الکتروکمی لومینسانس (ECLIA)، و ایمنواسی خطی (LIA) (۷) و آگلوتیناسیون ذرات (PA) (۳) برای تشخیص HTLV-1 در دسترس قرار گرفته است (۷). یکی از دلایلی که در تصمیم اخیر کمیته غربالگری ملی بریتانیا مبنی بر عدم اجرای غربالگری قبل از زایمان HTLV-1 ارائه شده است، فقدان اطلاعات در مورد قابلیت اطمینان تست‌های تشخیصی HTLV-1 در دوران بارداری است (۴۷).

Rosadas و همکاران نشان دادند که هر دو آزمایش ایمنولوژیکی و مولکولی موجود برای HTLV-1 در طول بارداری قابل اعتماد باقی می‌ماند (۴۶). به دلیل تداوم وجود آنتی‌بادی‌های مادر در سرم نوزادان در ماه‌های اول زندگی، روش‌های سرولوژی برای تشخیص عفونت عمودی منتقل شده در اوایل زندگی ایده‌آل نیست. در مورد زمان تبدیل سرمی کودکان مبتلا اختلاف نظر وجود دارد. به گفته برخی از نویسندگان، اکثر کودکان در سن ۳ سالگی یا بعد از آن تبدیل می‌شوند. در حالی که برخی دیگر معتقدند که تبدیل سرمی زودتر اتفاق می‌افتد (۱۶). تیتراژ آنتی‌بادی مادری به به تدریج بعد از تولد کاهش می‌یابد و به ندرت، آنتی‌بادی‌های مادری بعد از سن ۱۲ ماهگی باقی می‌ماند (۴۸-۴۹). بنابراین سن ۱۸ ماهگی را که در منطقه امن است به عنوان ایده‌آل برای تشخیص عفونت HTLV-1 اکتسابی عمودی توصیه می‌کنند (۱۹، ۴۹). ژاپن در حال حاضر توصیه می‌کند که این آزمایش در ۳ سالگی انجام شود. اما غربالگری دیرنگام عوارض زیادی دارد (۳۲). با توجه به آنچه در بالا گفته شد، لازم است از تکنیک‌های حساس‌تری مانند PCR برای شناسایی نوزادان ناقل بدون علامت استفاده شود.

درمان HTLV-1

هیچ درمان مؤثری برای HTLV-1 تاکنون شرح داده نشده است (۷، ۵۲-۵۰). هیچ درمانی برای محدود کردن قابل توجه پیشرفت بیماری HAM/TSP وجود ندارد. مدیریت علامتی و فیزیوتراپی به بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به HAM/TSP کمک می‌کند (۵۳). درمان HAM/TSP کنترل علامتی با داروهای ضد التهابی است (۳). کورتیکواستروئیدها، اینترفرون آلفا، درمان ضد رتروویروسی و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال جهت کاهش پاسخ التهابی شدید در HAM/TSP و کاهش بار آنتی‌ژن ویروسی در مطالعات متعدد مورد استفاده قرار گرفته است (۵۳).

تصمیمات درمانی ATLL بر اساس طبقه‌بندی فرعی و عوامل پیش‌آگهی مانند وضعیت عملکردی، میزان لاکتات دهیدروژناز (LDH)، تعداد محل‌های درگیر و سن متفاوت است. پروفیلاکسی ضد میکروبی اختصاصی، به ویژه برای درمان استرونیلولیوها و عفونت‌های فرصت‌طلب جدی در جهت موریبیدی/مرگ‌های مرتبط

می‌تواند از طریق مکانیسم‌های مختلف از سد مخاطی عبور کند (۳)، مکانیسم‌های ممکن برای ورود ویروس: انتقال ماکروفاژهای آلوده به HTLV-1، ترانس سیتوز ذرات ویروسی، آزادسازی ویرونی‌های تازه تولید شده از سطح پایه سلول‌های اپیتلیال آلوده و بای‌پس سلول‌های آلوده به HTLV-1 از طریق مخاط آسیب دیده است (۳).

بیش از ۹۰ درصد از افراد مبتلا در طول زندگی خود ناقل بدون علامت هستند (۴). اگرچه HTLV-1 به شدت HIV نیست، اما HTLV-1 مانند HIV، سبب سرکوب سیستم ایمنی می‌شود، که منجر به عفونت‌های فرصت‌طلب و مرگ و میر بالا می‌شود (۳۲).

یک متآنالیز اخیر ارتباط بین HTLV-1 و افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های مختلف دیگر شامل اختلالات چشمی (پوئیت)، مشکلات پوستی (درماتیت عفونی، گال، درماتیت سبورهای، اکزما)، استرونیلولیویازیس، بیماری‌های روماتیسمی و خودایمنی (آرتریت روماتوئید و سندرم شوگرن، پلی میوزیت اندمیک، پنومونیت برونکوالوئولار و تیروئیدیت خودایمنی)، آسم، سل، پونومونی کسب شده از جامعه، پلی نوروپاتی، اختلالات روانی شامل افسردگی، سرطان کبد، معده و دهانه رحم را نشان داد (۴۳). بسیاری از این بیماری‌ها هنوز قابل درمان نیستند (۳۴).

تشخیص HTLV-1

هیچ تست استاندارد طلایی برای تشخیص HTLV-1 وجود ندارد (۲۴). در جمعیت عمومی، آزمایش‌های سرولوژیکی به‌طور گسترده به عنوان یک آزمایش غربالگری توصیه می‌شوند و به دنبال آن سنجش تأییدی (معمولاً وسترن بلات (WB) یا PCR) انجام می‌شود (۷). با وسترن بلات می‌توان عفونت HTLV-1 و HTLV-2 را افتراق داد. همچنین واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) می‌تواند HTLV-1 را از HTLV-2 متمایز کند. این آزمایش به عنوان یک روش مرجع، می‌تواند وضعیت عفونت را با اندازه‌گیری بار پروویروسی در خون تعیین کند (۴۴).

ایمنواسی خطی (LIA) عملکرد برتری نسبت به وسترن بلات (WB) نشان داده است که منجر به نتایج نامشخص کمتری می‌شود. LIA اخیراً جایگزین WB در ژاپن شده است (۴۵). اگر نتیجه آزمایش تأیید نامشخص باشد، از آزمایش PCR برای تعیین وجود یا عدم وجود عفونت استفاده می‌شود (۴۵-۴۶). رایج‌ترین تست غربالگری، تست سنجش ایمنوسوربنت مرتبط با آنزیم (ELISA) است که آنتی‌بادی‌ها را علیه پروتئین‌های ویروسی HTLV-1 و HTLV-2 اندازه‌گیری می‌کند. این تست به دلیل واکنش متقاطع با HTLV-2 دارای حساسیت بالا اما ویژگی ضعیف است زیرا شباهت زیادی بین پروتئین‌های ساختاری دو ویروس وجود دارد (۴۴). اخیراً،

با درمان توصیه شده است (۵۴). درمان ATLL مبتنی بر شیمی‌درمانی است که شامل CHOP (سیکلو فسفامید، دوکسوروبیسین، وینکریستین و پردنیزون) یا درمان‌های شبه CHOP شامل: اتوپوزید، سیکلو فسفامید، وینکریستین، دوکسوروبیسین و پردنیزون (EPOCH) و سایر رژیم‌های مبتنی بر اتوپوزید، رژیم‌های مبتنی بر پلاتین، از جمله وین کریستین، سیکلو فسفامید، دوکسوروبیسین و پردنیزون (VCAP-AP-VECP) است (۵۵). درمان خط اول با دوز بالای زیدویدین - اینترفرون آلفا (AZT-IFN) و به دنبال آن شیمی‌درمانی، درمان مناسب برای بیماران مبتلا به ATLL لوسمی تهاجمی است (۵۶). در برخی موارد از پیوند سلول‌های بنیادی آلترنیک به دنبال شیمی‌درمانی استفاده می‌شود (۵۴).

درمان استروئیدازیس و درماتیت عفونی در افراد آلوده به HTLV-1 برای کاهش خطر گسترش کلونال می‌تواند مناسب باشد (۳). درماتیت عفونی مرتبط با HTLV-1 در کودکانی که در اوایل دوران نوزادی آلوده شده‌اند مشاهده می‌شود و با بار ویروسی بالا و افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های دیگر مانند ATL و HAM/TSP همراه است (۵۷-۵۸).

در مطالعه‌ی Gabet و همکاران، میانگین بار پروویروسی HTLV-1 در گردش در حاملان HTLV-1 مبتلا به استروئیدازیس بیش از پنج برابر بیشتر از افراد HTLV-1 مثبت بدون این عفونت بود. فاز کمون لوسمی سلول T بزرگسالان (ATLL) در مبتلایان به استروئیدازیس کوتاه‌تر است که نشان می‌دهد، این عفونت می‌تواند یک کوفاکتور ATLL باشد (۵۹).

درماتیت عفونی تظاهرات اصلی کودکان مبتلا به HTLV-1 است. این بیماری با اگزما تویز اگزوداتیو مزمن و عفونت مداوم با استافیلوکوکوس اورئوس (SA) و استرپتوکوک بتا همولیتیک (BHS) مشخص می‌شود. تنها ۵ تا ۱۰ درصد مبتلایان از این بیماری رنج می‌برند. گزینه‌های درمانی محدود به درمان طولانی‌مدت با آنتی‌بیوتیک است (۶۰).

پیشگیری از انتقال HTLV-1 به مادر باردار و نوزاد:

با جلوگیری از انتقال خون، فرآورده‌های خونی آلوده (۵۴) و پیوند عضو آلوده (۶۱)، استفاده از کاندوم برای افراد مبتلا به HTLV-1 برای کاهش انتقال جنسی بین زوج‌های ناسازگار (۶۲) می‌توان از انتقال افقی HTLV-1 به مادر پیشگیری کرد. با این وجود فقط برخی از کشورها غربالگری HTLV-1 را در خون اهدایی و اعضای اهدایی آغاز کرده‌اند (۶۱). واکسن‌های HTLV-1 از اواخر دهه ۸۰ تا اوایل دهه ۹۰ مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۵۸). واکسن‌ها تا حدی مؤثر بودند (۶۳-۶۶). با این حال، توسعه واکسینا سیون درمانی/پیشگیریانه ضد HTLV-1 به دلیل کمبود بودجه برای کارآزمایی‌های بالینی به

شدت مختل شده است (۶۱).

از آنجایی که هیچ درمان یا ایمن‌سازی مؤثری برای HTLV-1/2 وجود ندارد، اقدامات پیشگیرانه در حال حاضر تنها راه مؤثر برای شکستن زنجیره انتقال از مادر به جنین به ویژه در مناطق بومی است (۵۲). عدم شناسایی DNA پروویروسی HTLV-I/II در خون بند ناف و مایع آمنیوتیک و علاوه بر این، تبدیل دیر هنگام در کودکان به طور غیرمستقیم نشان می‌دهد که انتقال از مادر به کودک پس از تولد، در بیشتر موارد از طریق شیر مادر اتفاق خواهد افتاد (۴۸). استفاده از شیر منجمد (۶۷-۷۰)، تغذیه انحصاری با شیر خشک (۷۱-۷۶)، شیردهی کوتاه مدت (کمتر از ۳ ماه) (۱۹، ۴۶، ۷۷، ۷۸)، پاستوریزه کردن شیر (۷۹)، سزارین (۸۰-۸۲، ۱۹)، بستن زود هنگام بند ناف (۵۲)، استفاده از بانک شیر (۴۵)، داروهای ضد رتروویروسی مادر و نوزاد (۱۹، ۷، ۸۳-۸۴)، ایمن‌سازی غیرفعال با آنتی‌بادی‌های خنثی کننده (۸۵-۸۷). به عنوان راهکارهای ممکن در مطالعات مختلف شناسایی شده‌اند.

بحث

بار ویروسی بالا در خون مادر بر افزایش انتقال HTLV-1 از مادر به جنین در مطالعات مختلف (۳۸-۴۰) تأثیرگذار بوده است. Hisada و همکاران نشان دادند در صورتی که بار ویروسی خون کمتر از ۰/۱ در صد باشد، خطر انتقال ناچیز است. اما در مقادیر بالای ۱ در صد، انتقال به طور قابل توجهی افزایش یافته بود (۴۰).

در مطالعه Li و همکاران، زمانی که بار پروویروس در شیر مادر > ۰/۱۸ درصد بود، خطر انتقال بسیار ناچیز بود، خطر انتقال در مقادیر بالای ۱/۵ درصد تصاعدی افزایش یافته بود. بین مقادیر بار ویروسی سرم و شیر مادر در این مطالعه، همبستگی معنی‌داری وجود داشت (۳۶). لذا داروهای ضد رتروویروسی به عنوان یک اقدام مؤثر برای پیشگیری از ابتلا یا کاهش بار ویروسی شناخته شده است. داروهای ضد رتروویروسی مانند زیدویدین، آدفوویر از عفونت سلولی و انتقال HTLV-1 از مادر به جنین جلوگیری می‌کنند (۷). هر دو زیدویدین - اینترفرون آلفا در بارداری نسبتاً ایمن هستند و برای موارد حاد و مزمن ATLL استفاده شده است. رالگرایور که دارای فعالیت مهارکننده‌های اینتگرز HTLV-1 هست، ممکن است به عنوان مکمل زیدویدین برای کاهش انتقال پری‌ناتال استفاده شود (۸۳).

در مطالعه‌ی Pasquier و همکاران، آدفوویر دیپوکسیل و تنوفویر دیپوکسیل در کاهش انتقال سلول به سلول مؤثرتر از زیدویدین بودند (۸۴). یافته‌های مطالعه‌ی Bittencourt و همکاران، به نفع توصیه سزارین پیشگیرانه در مادران حامل می‌باشد. در این مطالعه ۴۱ کودک تغذیه شده با شیر خشک متولد شده از مادران ناقل HTLV-I در سنین مختلف از ۳ تا ۳۹ ماه (میانگین سن ۱۱ ماه) تحت آزمایش PCR قرار

گرفتند. ۸۱/۵ درصد از کودکان از طریق سزارین انتخابی متولد شده‌اند، هیچ موردی از عفونت تشخیص داده نشده است (۸۱).

Barr و همکاران، یک الگوریتم پری ناتال برای مدیریت زنان باردار مبتلا به HTLV-1 و نوزادان پیشنهاد شده داده‌اند که درمان ضد رتروویروسی (زیدوودین) برای زنان مبتلا به HTLV-1 و نوزادان آنها در صورتی که دارای بیماری‌های مرتبط با HTLV-1 هستند یا بدون علامت با بار پروویروسی بالاتر از ۱ درصد باشند، باید ارائه شود (۱۹). استفاده از شیر منجمد با توجه به اینکه پر زحمت و وقت‌گیر می‌باشد (۶۷)، برای استفاده در منزل به ویژه برای مادران نخست‌زا مناسب نمی‌باشد. بنابراین بهتر است برای نوزادانی که در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بستری می‌شوند، استفاده شود (۴۵، ۵۲). پتانسیل ایمن سازی غیرفعال با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال انسانی برای جلوگیری از انتقال عفونت HTLV-1 به نوزاد در مدل حیوانی متمایز نشان داده شده است (۸۵-۸۷). با این حال، کارایی محافظتی آن ممکن است، بسته به مسیر عفونت متفاوت باشد (۷۹). تلقیح داخل وریدی یا داخل صفاقی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در موش‌های آلوده سبب القای پاسخ ایمنی مناسب و پیشگیری از عفونت داخل صفاقی می‌شود. اما در تجویز خوراکی پاسخدهی مناسب و مهار عفونت صورت نگرفته است (۸۵-۸۷). لذا قرار گرفتن دستگاه گوارش در معرض با سلول‌های آلوده به HTLV-1 باعث ایجاد عفونت پایدار HTLV-1 در غیاب پاسخ‌های سلولی هومورال و ایمنی علیه آن می‌شود (۸۶). لذا این روش را نمی‌توان به عنوان یک روش اثر بخش در پیشگیری از انتقال عمودی عفونت از راه شیردهی دانست.

بنابراین خودداری از شیردهی و تغذیه انحصاری با شیر خشک مداخله‌ای با بیشترین شواهد است و موثرترین راهبرد موجود در حال حاضر برای جلوگیری از بیش از ۸۰ درصد از عفونت‌های اولیه محسوب می‌شود (۵۲). هنگامی که تغذیه انحصاری با شیر خشک ممکن نیست، شیردهی کوتاه‌مدت (تا ۳ ماه) باید در نظر گرفته شود (۱۹، ۳۴، ۴۵). در خصوص بانک شیر داده‌ای در دسترس نیست، اما انتظار می‌رود، به اندازه‌ی تغذیه انحصاری با شیر خشک در جلوگیری از انتقال عفونت از مادر به نوزاد مؤثر باشد. البته با این شرط که از شیر اهداکنندگان غربالگری نشده HTLV-1 استفاده نشود (۷۱).

با توجه به یافته‌های فوق به نظر می‌رسد که الگوریتم پری‌ناتال پیشنهادی Barr و همکاران، برای مدیریت زنان باردار مبتلا به HTLV-1 و نوزادان آنها مناسب باشد (۱۹). در این الگوریتم، زنان بدون علامت و بار ویروسی کمتر از ۱ درصد، با بارداری طبیعی، به عنوان فرد کم خطر برای انتقال عمودی طبقه‌بندی شده و نیاز به مداخله ندارند، در صورت امکان از شیردهی خودداری می‌کنند. زنان مبتلا به ATL (با هر مقدار بار ویروسی) به عنوان فرد پر خطر برای

انتقال عمودی طبقه‌بندی شده و با درمان ضد رتروویروسی در دوران بارداری، درمان ATL و بیماری‌های همراه، سزارین انتخابی قبل از شروع لیبر، اجتناب از شیردهی و شروع پروفیلاکسی با داروهای ضد رتروویروس (زیدوودین) یک مهارکننده انتقال رشته‌اینگراز مانند رالتگراویر یا هر دو) بعد از تولد به مدت ۶ هفته برای نوزاد پیگیری می‌شوند. زنان بدون علامت یا با علائم خفیف و بار ویروسی بیشتر از ۱ درصد به عنوان فرد در معرض خطر طبقه‌بندی می‌شود و باید برای درمان ضد رتروویروسی در دوران بارداری، سزارین انتخابی قبل از شروع لیبر، اجتناب از شیردهی و شروع پروفیلاکسی با داروهای ضد رتروویروس (زیدوودین) یک مهارکننده انتقال رشته‌اینگراز مانند رالتگراویر یا هر دو) بعد از تولد به مدت ۶ هفته برای نوزاد پیگیری می‌شوند. در هر ۳ طبقه‌بندی، انجام تست‌های تشخیصی HTLV-1 برای نوزاد در ۱۸ ماهگی توصیه شده است (۳۲).

از جمله نقاط قوت این پژوهش، نوع طراحی آن به عنوان یک مطالعه‌ی مروری است؛ چرا که این نوع مطالعات، امکان جمع و تحلیل نتایج حاصل از پژوهش‌های متعدد را در یک چارچوب واحد فراهم می‌آورد. یکی دیگر از نقاط قوت مطالعه‌ی حاضر، گنجاندن انواع مختلف مطالعات با طراحی‌های متنوع در تحلیل نهایی بود، که می‌تواند به غنای نتایج کمک کند. همچنین، بخش زیادی از منابع مورد استفاده در این پژوهش از کشورهایی انتخاب شده بودند که از زیرساخت‌های پیشرفته بهداشتی و درمانی برخوردارند، که این امر به افزایش کیفیت و اتکاپذیری و ارتقای اعتبار علمی نتایج کمک کرده است.

از جمله محدودیت‌های این مطالعه، عدم بهره‌گیری از روش مرور سیستماتیک بود؛ روشی که می‌توانست دقت تحلیل و سطح استنادپذیری نتایج را ارتقا دهد. با این حال، به دلیل تفاوت‌های موجود در روش‌شناسی و نتایج مطالعات اولیه، امکان به‌کارگیری این روش فراهم نبود. محدودیت دیگری که پژوهش با آن مواجه بود، عدم دسترسی کامل به برخی از منابع علمی مورد نیاز بود؛ هرچند با استفاده از مقالات مروری معتبر، تلاش شد تا این کاستی تا حدودی جبران گردد.

نتیجه‌گیری

لذا با توجه به اینکه اندمیک بودن بعضی از مناطق ایران برای این عفونت و عدم آگاهی پرسنل بهداشت، ماما و متخصصین زنان از روش‌های پیشگیری، انتقال و درمان عفونت، آگاهی در خصوص این موارد حائز اهمیت بوده و می‌تواند در جهت ارتقاء سطح بهداشت باروری و پیشگیری از سقط و مرده‌زایی گام مهمی محسوب شود. با توجه به همراهی HTLV-1 با بیماری‌های مختلف و ریسک بالای

تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی دانشکده‌ی علوم پزشکی اسفراین جهت تأمین اعتبار مالی این پژوهش سپاسگذاریم.

انتقال عمودی عفونت از طریق شیردهی، غربالگری زنان باردار در مناطق اندمیک و تدوین پروتکل پیشگیری از انتقال پری ناتال عفونت HTLV-1 توصیه می‌شود.

References

- Martin JL, Maldonado JO, Mueller JD, Zhang W, Mansky LM. Molecular studies of HTLV-1 replication: an update. *Viruses* 2016; 8(2): 31.
- Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol* 2012; 3: 388.
- Eusebio-Ponce E, Anguita E, Paulino-Ramirez R, Candel FJ. HTLV-1 infection: An emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases. *Revista Española de Quimioterapia* 2019; 32(6): 485.
- Watanabe T. Current status of HTLV-1 infection. *Int J Hematol* 2011; 94(5): 430-4.
- Willems L, Hasegawa H, Accolla R, Bangham C, Bazarbachi A, Bertazzoni U, et al. Reducing the global burden of HTLV-1 infection: an agenda for research and action. *Antiviral Res* 2017; 137: 41-8.
- Boostani R, Lotfinejad N, Zemorshidi F, Vahidi Z, Rezaee SA, Farid R, et al. Planning and management to control and eliminate HTLV-1 infection in Iran. *Iran J Basic Med Sci* 2021; 24(3): 264-6.
- Rosadas C, Taylor GP. Mother-to-child HTLV-1 transmission: unmet research needs. *Front Microbiol* 2019; 10: 999.
- Sodré Barmpas DB, Monteiro DLM, Taquette SR, Rodrigues NCP, Trajano AJB, Cunha JdC, et al. Pregnancy outcomes and mother-to-child transmission rate in HTLV-1/2 infected women attending two public hospitals in the metropolitan area of Rio de Janeiro. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; 13(6): e0007404.
- Etenna SL-D, Caron M, Besson G, Makuwa M, Gessain A, Mahé A, et al. New insights into prevalence, genetic diversity, and proviral load of human T-cell leukemia virus types 1 and 2 in pregnant women in Gabon in equatorial central Africa. *J Clin Microbiol* 2008; 46(11): 3607-14.
- Moriuchi M, Moriuchi H. A milk protein lactoferrin enhances human T cell leukemia virus type I and suppresses HIV-1 infection. *J Immunol* 2001; 166(6): 4231-6.
- Mello MAG, da Conceição AF, Sousa SMB, Alcântara LC, Marin LJ, Regina da Silva Raiol M, et al. HTLV-1 in pregnant women from the Southern Bahia, Brazil: a neglected condition despite the high prevalence. *Viol J* 2014; 11: 28.
- Sanchez-Palacios C, Gotuzzo E, Vandamme A-M, Maldonado Y. Seroprevalence and risk factors for human T-cell lymphotropic virus (HTLV 1) infection among ethnically and geographically diverse Peruvian women. *Int J Infect Dis* 2003; 7(2): 132-7.
- Alarcón JO, Friedman HB, Montano SM, Zunt JR, Holmes KK, Quinnan Jr GV. High endemicity of human T-cell lymphotropic virus type 1 among pregnant women in Peru. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42(5): 604-9.
- Carles G, Tortevoe P, Tuppin P, Ureta-Vidal A, Peneau C, El Guindi W, et al. HTLV1 infection and pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004; 33(1 Pt 1): 14-20.
- Moxoto I, Boa-Sorte N, Nunes C, Mota A, Dumas A, Dourado I, et al. Sociodemographic, epidemiological and behavioral profile of women infected with HTLV-1 in Salvador, Bahia, an endemic area for HTLV. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40(1): 37-41.
- Bittencourt AL. Vertical transmission of HTLV-I/II: a review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1998; 40(4): 245-51.
- Lima LHMd, Viana MC. Prevalência e fatores de risco para a infecção por HIV, sífilis, hepatite B, hepatite C e HTLV-I/II em parturientes e gestantes de baixa renda atendidas na Região Metropolitana de Vitória, Espírito Santo, Brasil. *Cad Saude Publica* 2009; 25(3): 668-76.
- Dal FMMF, da Cunha RV, Bóia MN, Portela P, Botelho CA, de Freitas GMB, et al. HTLV 1/2 infection: prenatal performance as a disease control strategy in State of Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41(2).
- Barr RS, Drysdale SB, Boullier M, Lyall H, Cook L, Collins GP, et al. A review of the prevention of mother-to-child transmission of human T-Cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) with a proposed management algorithm. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 941647.
- Forlani G, Shallak M, Accolla RS, Romanelli MG. HTLV-1 infection and pathogenesis: New insights from cellular and animal models. *Int J Mol Sci* 2021; 22(15): 8001.
- Franchini G, Mann DL, Popovic M, Zicht RR, Gallo RC, Wong-staal F. HTLV-I infection of T and B cells of a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma (ATLL) and transmission of HTLV-I from B cells to normal T cells. *Leuk Res* 1985; 9(11): 1305-14.
- de Castro-Amarante MF, Pise-Masison CA, McKinnon K, Washington Parks R, Galli V, Omsland M, et al. Human T cell leukemia virus type 1 infection of the three monocyte subsets contributes to viral burden in humans. *J Virol* 2016; 90(5): 2195-207.
- Ernzen KJ, Panfil AR. Regulation of HTLV-1 transformation. *Biosci Rep* 2022; 42(3): BSR20211921.
- Edwards D, Fenizia C, Gold H, Fernanda de Castro-Amarante M, Buchmann C, Pise-Masison CA, et al. Orf-I and orf-II-encoded proteins in HTLV-1 infection and persistence. *Viruses* 2011; 3(6): 861-85.
- Silverman LR, Phipps AJ, Montgomery A, Ratner L, Lairmore MD. Human T-cell lymphotropic virus type 1 open reading frame II-encoded p30II is required for

- in vivo replication: evidence of in vivo reversion. *J Virol* 2004; 78(8): 3837-45.
26. Unger T, Solomin L, Mellini M, Derse D, Felber BK, Pavlakis GN. The Rex regulatory protein of human T-cell lymphotropic virus type I binds specifically to its target site within the viral RNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88(16): 7145-9.
 27. D'Agostino DM, Cavallari I, Romanelli MG, Ciminale V. Post-transcriptional regulation of HTLV gene expression: Rex to the rescue. *Front Microbiol* 2019; 10: 475868.
 28. Bartoe JT, Albrecht Br, Collins ND, Robek MD, Ratner L, Green PL, et al. Functional role of pX open reading frame II of human T-lymphotropic virus type 1 in maintenance of viral loads in vivo. *J Virol* 2000; 74(3): 1094-100.
 29. Nakano K, Watanabe T. HTLV-1 Rex tunes the cellular environment favorable for viral replication. *Viruses* 2016; 8(3): 58.
 30. Arnold J, Zimmerman B, Li M, Lairmore MD, Green PL. Human T-cell leukemia virus type-1 antisense-encoded gene, Hbz, promotes T-lymphocyte proliferation. *Blood* 2008; 112(9): 3788-97.
 31. Giam C-Z, Semmes OJ. HTLV-1 infection and adult T-cell leukemia/lymphoma—a tale of two proteins: tax and HBZ. *Viruses* 2016; 8(6): 161.
 32. Richardson J, Edwards A, Cruickshank J, Rudge P, Dalgleish A. In vivo cellular tropism of human T-cell leukemia virus type 1. *J Virol* 1990; 64(11): 5682-7.
 33. Bohiltea RE, Turcan N, Berceanu C, Munteanu O, Georgescu TA, Ducu I, et al. Implications of human T-lymphotropic virus in pregnancy: A case report and a review of the diagnostic criteria and management proposal. *Exp Ther Med* 2021; 21(1): 82.
 34. Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JGR, Araújo MG, Pinheiro SR, Guedes AC, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(3): 577-89.
 35. Kubota R, Kawanishi T, Matsubara H, Manns A, Jacobson S. Demonstration of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) tax-specific CD8⁺ lymphocytes directly in peripheral blood of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients by intracellular cytokine detection. *J Immunol* 1998; 161(1): 482-8.
 36. Li H-C, Biggar RJ, Miley WJ, Maloney EM, Cranston B, Hanchard B, et al. Provirus load in breast milk and risk of mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I. *J Infect Dis* 2004; 190(7): 1275-8.
 37. Gotuzzo E, Moody J, Verdonck K, Cabada MM, González E, Van Dooren S, et al. Frequent HTLV-1 infection in the offspring of Peruvian women with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis or strongyloidiasis. *Rev Panam Salud Publica* 2007; 22(4): 223-30.
 38. Paiva AM, Assone T, Haziot ME, Smid J, Fonseca LAM, Luiz OdC, et al. Risk factors associated with HTLV-1 vertical transmission in Brazil: longer breastfeeding, higher maternal proviral load and previous HTLV-1-infected offspring. *Sci Rep* 2018; 8(1): 7742.
 39. Ureta-Vidal A, Angelin-Duclos C, Tortevoeye P, Murphy E, Lepère JF, Buigues RP, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell-leukemia/lymphoma virus type I: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. *Int J Cancer* 1999; 82(6): 832-6.
 40. Hisada M, Maloney EM, Sawada T, Miley WJ, Palmer P, Hanchard B, et al. Virus markers associated with vertical transmission of human T lymphotropic virus type 1 in Jamaica. *Clin Infect Dis* 2002; 34(12): 1551-7.
 41. Percher F, Jeannin P, Martin-Latil S, Gessain A, Afonso PV, Vidy-Roche A, et al. Mother-to-child transmission of HTLV-1 epidemiological aspects, mechanisms and determinants of mother-to-child transmission. *Viruses* 2016; 8(2): 40.
 42. Martin F, Tagaya Y, Gallo R. Time to eradicate HTLV-1: an open letter to WHO. *Lancet* 2018; 391(10133): 1893-4.
 43. Schierhout G, McGregor S, Gessain A, Einsiedel L, Martinello M, Kaldor J. Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(1): 133-43.
 44. Hamed A, Akhlaghi F, Meshkat Z, Sezavar M, Nomani H, Meshkat M. The prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 in pregnant women and their newborns. *ISRN Obstet Gynecol* 2012; 2012: 975135.
 45. Itabashi K, Miyazawa T. Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type 1: mechanisms and nutritional strategies for prevention. *Cancers (Basel)* 2021; 13(16): 4100.
 46. Rosadas C, Tosswill JH, Tedder R, Taylor GP. Pregnancy does not adversely impact diagnostic tests for HTLV-1/2 infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; 13(9): e0007736.
 47. World Health Organization. Human T-lymphotropic virus type 1: technical report. 2021.
 48. Nyambi PN, Ville Y, Louwagie J, Bedjabaga I, Glowaczower E, Peeters M, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II (HTLV-I/II) in Gabon: a prospective follow-up of 4 years. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 12(2): 187-92.
 49. Hino S, Katamine S, Miyata H, Tsuji Y, Yamabe T, Miyamoto T. Primary prevention of HTLV-1 in Japan. *Leukemia* 1997; 11(Suppl 3): 57-9.
 50. Cook LB, Elemans M, Rowan AG, Asquith B. HTLV-1: persistence and pathogenesis. *Virology*. 2013; 435(1): 131-40.
 51. Vieira BA, Bidinotto AB, Dartora WJ, Pedrotti LG, de Oliveira VM, Wendland EM. Prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 and 2 (HTLV-1/2) infection in pregnant women in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021; 11(1): 15367.
 52. Rosadas C, Taylor GP. Current interventions to prevent HTLV-1 mother-to-child transmission and their effectiveness: a systematic review and meta-analysis. *Microorganisms* 2022; 10(11): 2227.
 53. Rolon RMM, Yao JD. Laboratory Diagnosis of HTLV-1-Associated Myelopathy. *Clinical Microbiology Newsletter*. 2020; 42(16): 129-34.

54. Dearden CE, Johnson R, Pettengell R, Devereux S, Cwynarski K, Whittaker S, et al. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma). *Br J Haematol* 2011; 153(4): 451-85.
55. Cook LB, Fuji S, Hermine O, Bazarbachi A, Ramos JC, Ratner L, et al. Revised adult T-cell leukemia-lymphoma international consensus meeting report. *J Clin Oncol* 2019; 37(8): 677.
56. Malpica L, Pimentel A, Reis IM, Gotuzzo E, Lekakis L, Komanduri K, et al. Epidemiology, clinical features, and outcome of HTLV-1-related ATLL in an area of prevalence in the United States. *Blood Adv* 2018; 2(6): 607-20.
57. Hlela C, Graham N, Bhigjee AI, Taylor GP, Khumalo NP, Mosam A. Human T cell lymphotropic virus type 1-associated infective dermatitis in KwaZulu Natal, South Africa. *BMC Dermatol* 2013; 13: 11.
58. Varandas CMN, da Silva JLS, Primo JRL, de Oliveira MdFS, Moreno-Carvalho O, Farre L, et al. Early juvenile human T-cell lymphotropic virus type-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: study of 25 patients. *Clin Infect Dis* 2018; 67(9): 1427-33.
59. Gabet A-S, Mortreux F, Talarmin A, Plumelle Y, Leroy A, Gessain A, et al. High circulating proviral load with oligoclonal expansion of HTLV-1 bearing T cells in HTLV-1 carriers with strongyloidiasis. *Oncogene* 2000; 19(43): 4954-60.
60. McGill NK, Vyas J, Shimauchi T, Tokura Y, Piquet V. HTLV-1-associated infective dermatitis: updates on the pathogenesis. *Exp Dermatol* 2012; 21(11): 815-21.
61. Yutaka T, Masao M, Gallo R. 40 years of the human T-cell leukemia virus: past, present, and future. *F1000Res* 2019; 8: F1000.
62. Schneiderman BS, Barski MS, Maertens GN. Cabotegravir, the Long-Acting Integrase Strand Transfer Inhibitor, Potently Inhibits Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Transmission in vitro. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 889621.
63. Bomford R, Kazanji M, De Thé G. Vaccine against human T cell leukemia-lymphoma virus type I: Progress and prospects. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1996; 12(5): 403-5.
64. Shida H, Tochikura T, Sato T, Konno T, Hirayoshi K, Seki M, et al. Effect of the recombinant vaccinia viruses that express HTLV-I envelope gene on HTLV-I infection. *EMBO J* 1987; 6(11): 3379-84.
65. Dezzutti CS, Frazier DE, Huff LY, Stromberg PC, Olsen RG. Subunit vaccine protects Macaca nemestrina (pig-tailed macaque) against simian T-cell lymphotropic virus type I challenge. *Cancer Res* 1990; 50(17 Suppl): 5687S-5691S.
66. Franchini G, Tartaglia J, Markham P, Benson J, Fullen J, Wills M, et al. Highly attenuated HTLV type I env poxvirus vaccines induce protection against a cell-associated HTLV type I challenge in rabbits. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1995; 11(2): 307-13.
67. Ando Y, Ekuni Y, Matsumoto Y, Nakano S, Saito K, Kakimoto K, et al. Long-term serological outcome of infants who received frozen-thawed milk from human T-lymphotropic virus type-I positive mothers. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30(6): 436-8.
68. Ando Y, Nakano S, Saito K, Shimamoto I, Ichijo M, Toyama T, et al. Prevention of HTLV-I transmission through the breast milk by a freeze-thawing process. *Jpn J Cancer Res* 1986; 77(10): 974-7.
69. Ekuni Y. Prevention of Mother-to-Child Transmission of HTLV-1—Usefulness of Frozen and Thawed Breast Milk. *Adv Obstet Gynecol* 1997; 49(3): 171-9.
70. Ando Y, Kakimoto K, Tanigawa T, Furuki K, Saito K, Nakano S, et al. Effect of freeze-thawing breast milk on vertical HTLV-I transmission from seropositive mothers to children. *Jpn J Cancer Res* 1989; 80(5): 405-7.
71. Katamine S. Milk-Borne Transmission of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) and Its Intervention in Nagasaki. *Acta Medica Nagasakiensia* 1999; 44(3-4): 1-6.
72. Millen S, Thoma-Kress AK. Milk Transmission of HTLV-1 and the need for innovative prevention strategies. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 867147.
73. Boostani R, Sadeghi R, Sabouri A, Ghabeli-Juibary A. Human T-lymphotropic virus type I and breastfeeding: systematic review and meta-analysis of the literature. *Iran J Neurol* 2018; 17(4): 174-9.
74. Hino S. Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2011; 87(4): 152-66.
75. Ribeiro MA, Martins ML, Teixeira C, Ladeira R, de Fátima Oliveira M, Januário JN, et al. Blocking vertical transmission of human T cell lymphotropic virus type 1 and 2 through breastfeeding interruption. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(11): 1139-43.
76. Oni T, Djossou F, Joubert M, Heraud J-M. Awareness of mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus (HTLV) type I through breastfeeding in a small group of HTLV-positive women in Maripasoula and Papaïchton, French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100(8): 715-8.
77. Nakamura S, Kawakami K, Ohtsuka H, Yoshinaga M, Miyata K, Nagata Y, et al. Comparative study on the risk factor for mother-to-child transmission of HTLV-I, especially comparison between short-term breast feeding and bottle-feeding. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1999; 20(4): A28.
78. Itabashi K, Miyazawa T, Sekizawa A, Tokita A, Saito S, Moriuchi H, et al. A nationwide antenatal human T-cell leukemia virus type-1 antibody screening in Japan. *Front Microbiol* 2020; 11: 595.
79. Rigourd V, Meyer V, Kieffer F, Aubry S, Magny J-F. HTLV and “donating” milk. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique* 2011; 104(3): 205-8.
80. Kashiwagi K, Furusyo N, Nakashima H, Kubo N, Kinukawa N, Kashiwagi S, et al. A decrease in mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70(2): 158-63.
81. Bittencourt AL, Sabino EC, Costa MC, Pedroso C, Moreira L. No evidence of vertical transmission of HTLV-I in bottle-fed children. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002; 44(2): 63-5.

82. Sawada T, Taguchi H, Miyoshi I, Nakachi H, Nagayama T. HTLV-1 proviral DNA in oral aspirates of newborns born to seropositive mothers. *JAMA* 1995; 273(4): 284.
83. Motedayen Aval L, Boullier M, Lyall H, Collins GP, Ayto R, Kelly DF, et al. Adult T cell leukaemia/lymphoma (ATL) in pregnancy: A UK case series. *EJHaem* 2021; 2(1): 131-5.
84. Pasquier A, Alais S, Roux L, Thoulouze M-I, Alvarez K, Journo C, et al. How to control HTLV-1-associated diseases: preventing de novo cellular infection using antiviral therapy. *Front Microbiol* 2018; 9: 278.
85. Saito M, Tanaka R, Fujii H, Kodama A, Takahashi Y, Matsuzaki T, et al. The neutralizing function of the anti-HTLV-1 antibody is essential in preventing in vivo transmission of HTLV-1 to human T cells in NOD-SCID/ γ cnul (NOG) mice. *Retrovirology* 2014; 11: 1-8.
86. Kato H, Koya Y, Ohashi T, Hanabuchi S, Takemura F, Fujii M, et al. Oral administration of human T-cell leukemia virus type 1 induces immune unresponsiveness with persistent infection in adult rats. *J Virol* 1998; 72(9): 7289-93.
87. Murakami Y HA, Ando S, Tanaka R, Masuda T, Tanaka Y, et al. A novel mother-to-child human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) transmission model for investigating the role of maternal anti-HTLV-1 antibodies using orally infected mother rats. *J Gen Virol* 2017; 98(4): 835-46.

Pathogenesis, Diagnosis and Prevention of Mother-to-Child Transmission of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1): a Narrative Review

Yasaman Saber¹, Bagher Moradi², Zahra Poshtchaman³

Review Article

Abstract

Background: Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) currently has no definitive vaccine or treatment. Iran is an endemic area for this infection. The present study was carried out with the aim of knowing HTLV-1, including pathogenicity, diagnosis, and strategies to prevent perinatal transmission of the infection.

Methods: In this narrative review, Persian and English articles on the pathogenesis, diagnosis, and prevention of perinatal HTLV-1 transmission in pregnant women, published up to March 2024, were identified. Scientific databases including SID, Magiran, PubMed, Scopus, Google Scholar, and Web of Science were searched.

Findings: HTLV-1 is primarily transmitted through cell-to-cell contact. Studies indicate that breastfeeding is the most important route of vertical transmission. For this reason, the use of frozen milk, exclusive formula feeding, short-term breastfeeding (less than 3 months), milk pasteurization, and the use of milk banks have been suggested as effective preventive measures. exclusive formula feeding is considered the safest method. A maternal blood viral load exceeding 1% and maternal infection with adult T-cell leukemia-lymphoma have been associated with an increased risk of mother-to-child transmission. Therefore, for these mothers, suggested interventions include antiretroviral therapy during pregnancy, elective caesarean section before the onset of labor, avoidance of breastfeeding, and initiation of a 6-week postnatal antiretroviral prophylaxis regimen for the infant.

Conclusion: Given the association of HTLV-1 with various diseases and the high risk of vertical transmission through breastfeeding, it is recommended to screen pregnant women in endemic areas and to develop standardized protocols for the prevention of perinatal HTLV-1 transmission.

Keywords: Human T-lymphotropic virus 1; Infectious Disease Transmission; Vertical; Diagnosis; Pathogenesis

Citation: Saber Y, Moradi B, Poshtchaman Z. **Pathogenesis, Diagnosis and Prevention of Mother-to-Child Transmission of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1): a Narrative Review.** J Isfahan Med Sch 2025; 43(836): 1390-1400.

1- MSc of Midwifery, Department of Nursing, Esfarayen Faculty of Medical Sciences, Esfarayen, Iran

2- Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Esfarayen Faculty of Medical Sciences, Esfarayen, Iran

3- MSc of Nursing, Department of Nursing, Esfarayen Faculty of Medical Sciences, Esfarayen, Iran

Corresponding Author: Yasaman Saber, MSc of Midwifery, Department of Nursing, Esfarayen Faculty of Medical Sciences, Esfarayen, Iran; Email: asaber1369@yahoo.com