

مقاله پژوهشی

تأثیر درمان ترکیبی با والپروات سدیم، پگ اینترفرون و پردنیزولون بر یافته های بالینی مبتلایان به میلوپاتی ناشی از HTLV-1

علی شعبی¹، محمد مهدی اعتمادی²، رضا بوستانی¹، سید عبدالرحیم رضایی³، سحر فدایی⁴، مهدی مشفق^{4*}

¹ استادیار گروه مغز و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی مشهد

² استاد گروه مغز و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی مشهد

³ استادیار گروه ایمنولوژی-آلرژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

⁴ دستیار بیماری های مغز و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی مشهد

* نویسنده مسئول: مشهد، بیمارستان قائم، گروه مغز و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی مشهد.

پست الکترونیک: mehdimoshfeghgh@gmail.com

وصول: 92/1/26؛ اصلاح: 92/2/29؛ پذیرش: 92/3/21

چکیده

زمینه و هدف: ویروس لنفوسیتیک T انسانی نوع 1 (HTLV-1) در 3% از ناقلین موجب ابتلاء به پاراپارزی اسپاستیک گرمسیری و میلوپاتی (HAM/TSP)، با علائم حرکتی، حسی و اسفنکتری می شود. گرچه التهاب مزمن نخاع در ایجاد این بیماری مؤثر است، درمان های تعدیل کننده ایمنی تاکنون بهبود کافی در علائم آن ایجاد نکرده اند. در این مطالعه اثرات والپروات سدیم، همراه با پگ اینترفرون و پردنیزولون بر علائم بالینی بیماران مبتلا به پاراپارزی اسپاستیک ناشی از HTLV-1 بررسی شد.

مواد و روش کار: در این کارآزمایی بالینی، 10 نفر از بیماران مبتلا به HAM/TSP واجد شرایط و مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان قائم مشهد در بین ماه های مهر تا دی سال 1391 تحت درمان 3 گانه فوق به مدت 3 ماه قرار گرفتند و علائم بالینی قبل و پس از درمان، توسط معیار ناتوانی حرکتی Osame، اسپاستیسیته Ashworth و علائم ادراری بررسی گردید.

یافته ها: میانگین معیار Osame در بیماران در ابتدای تشخیص $2/4 \pm 1/9$ بود و 3 ماه پس از درمان 0/8 واحد در 70 درصد بیماران بهبود نشان داد ($P=0/003$). معیار Ashworth و تکرر ادراری نیز بهبود معنی داری را نشان دادند ($P=0/001$ و $P=0/024$).

نتیجه گیری: بیماران تحت مطالعه بهبود چشمگیری را در ناتوانی حرکتی و اسپاستیسیته نشان دادند، در این مطالعه میزان کاهش معیار اسامه نسبت به مطالعات قبلی مونوتراپی با اینترفرون آلفا، بیشتر یا برابر بوده و از نظر درصد بهبودی از مطالعات قبلی درصد بهبودی بیشتری را نشان می دهد. بنابراین نقش والپروات سدیم در بهبود علائم حرکتی مبتلایان به HAM/TSP نیاز به بررسی بیشتر دارد.

واژه های کلیدی: پاراپارزی اسپاستیک ناشی از HTLV-1، والپروات سدیم، پگ اینترفرون، کورتیکواستروئید

مقدمه

جنسی و انتقال از مادر به فرزند منتقل می شود [5]. در مناطق آندمیک رابطه ای مستقیمی بین سن و آلودگی با HTLV-1 وجود دارد. گرچه حدود 95% از آلوده شدگان در سرتاسر عمر بدون علامت باقی می ماندند، برخی از آن ها به اختلالاتی از جمله ATLL² و HAM/TSP¹ مبتلا می شوند [6].

ویروس HTLV-1¹ یک ویروس RNA دار از خانواده رترو ویروس ها و آندمیک در بسیاری از مناطق جهان، از جمله استان خراسان رضوی [1-4] می باشد که در صورت ایجاد آلودگی، در تمام عمر به صورت آمیخته با ژنوم سلول باقی می ماند. این ویروس از طریق خون، تماس

HAM/TSP (پاراپارزی اسپاستیک گرمسیری/میلوپاتی ناشی از HTLV-1) یک میلوپاتی مزمن پیشرونده با فلج سفت اندام‌های تحتانی، اختلال در راه رفتن، اختلالات حسی و درد، اختلالات اداری، یبوست و ناتوانی جنسی می‌باشد، که در صورت عدم درمان، ناتوانی شدیدی به دنبال خواهد داشت [1, 7, 8].

دوره کمون این بیماری 3 ماه تا 40 سال گزارش شده است. موارد دارای پیشرفت سریع عمدتاً در اثر انتقال خون و موارد مزمن بیشتر در اثر انتقال از مادر به جنین اتفاق می‌افتند. علائم بالینی مرتبط با HAM/TSP معمولاً در دهه‌ی سوم یا چهارم زندگی ظاهر شده و در زنان شایع‌تر می‌باشد. بیشترین پیشرفت اختلالات عصبی در سال اول بیماری اتفاق افتاده و پس از آن علائم تقریباً ثابت می‌مانند. سرعت پیشرفت بیماری در بیماران مسن بیشتر است. به نظر می‌رسد که در مورد این بیماری علائم بالینی با لود ویروسی ارتباط مستقیمی دارد [5].

از آنجا که ویروس HTLV-1 در مایع مغزی-نخاعی و هسته‌ی لنفوسیت‌ها در نخاع یافت شده است، احتمالاً تحریک سیستم ایمنی میزبان توسط این ویروس نقش عمده‌ای در ایجاد آن دارد. ایمنی سلولی، همورال و سایتوکاین‌های مختلف در این پاسخ ایمنی دخیل هستند. آلودگی سلول‌های گلیال منجر به پاسخ سیتوتوکسیک سلول‌های CD8+ و پدیده دمیلائزاسیون می‌شود [6]. بر اساس این پاتولوژی، بسیاری از درمان‌های مؤثر بر سیستم ایمنی در درمان این بیماری آزموده شده‌اند، اما تاکنون درمان‌هایی از قبیل کورتیکواستروئیدها [9, 10]، دانازول [11]، تعویض پلاسما [12] و اینترفرون آلفا [13-15] تأثیر کافی بر سیر بیماری و کاهش ناتوانی‌های ناشی از آن نشان نداده‌اند.

مطالعات جدیدتر نشان داده‌اند که این ویروس با مهار استیلاسیون هیستون (توسط آنزیم هیستون داستیلاز) از نسخه‌برداری از ژنوم خود فرار کرده و از پاسخ ایمنی در امان می‌ماند. سدیم والپروات، که یک مهارکننده آنزیم هیستون داستیلاز است، بیان ژنوم ویروس را افزایش داده و آن را در معرض سیستم ایمنی میزبان قرار می‌دهد و

نهایتاً موجب کاهش بار ویروسی می‌گردد [16-19]. با این حال، مطالعات کافی در مورد تأثیر والپروات سدیم بر علائم بالینی بیماری HAM/TSP انجام نشده است.

با عنایت به جنبه‌های اقتصادی درمان و کم خطر بودن داروی والپروات سدیم، و از طرف دیگر به شمار رفتن بیماری فوق به عنوان یک مشکل بهداشتی در منطقه شمال شرقی استان خراسان رضوی، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر درمان ترکیبی با والپروات سدیم در کنار کورتیکواستروئید و پگ اینترفرون، بر روی علائم بالینی و میزان ناتوانی در بیماران مبتلا به HAM/TSP انجام گردید.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی که در کمیته پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد به تصویب رسیده است و مطالعه‌ای منحصر به فرد از نوع خود است، بر روی 10 بیمار مبتلا به HAM/TSP مراجعه کننده به درمانگاه مغز و اعصاب بیمارستان قائم مشهد در بین ماه‌های مهر تا دی سال 1391 انجام گردید. مراجعین توسط پزشک متخصص مغز و اعصاب معاینه شدند و ابتلای آن‌ها به بیماری HAM/TSP بر اساس معیارهای سازمان جهانی بهداشت تشخیص داده شد. بیماران شرکت کننده در این مطالعه، به روش نمونه‌گیری مبتنی بر هدف² انتخاب شدند. معیارهای ورود شامل تشخیص تازه‌ی HAM/TSP، وجود HTLV-1 در مایع مغزی نخاعی و رضایت آگاهانه نسبت به شرکت در مطالعه بود. معیارهای خروج نیز شامل وجود علتی غیر از عفونت HTLV-1 برای پاراپارزی، وجود عفونت درمان شده، بارداری یا شیردهی، بیماری کبدی یا کلیوی فعال، عدم پیگیری جهت معاینات دوره‌ای و فوت بیمار بود.

معیار Osame میزان ناتوانی حرکتی را در فاصله‌ی 1 تا 10 و معیار Ashworth نیز میزان اسپاستیسیته را بین 0 تا 4 تعیین می‌کند؛ میزان علائم ادراری نیز بین 0 تا 3 مشخص می‌شوند. در هر 3 معیار بندی فوق، امتیاز بالاتر به معنی ناتوانی بیشتر است.

آلودگی مایع مغزی نخاعی با HTLV-1، به روش ELISA و سپس PCR تأیید شد. جهت رد نمودن سایر

1-HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis

اسپاستیسیته² و وجود یا عدم وجود علائم ادراری بررسی شدند. سن، جنسیت و زمان شروع علائم تا شروع درمان نیز در مورد هر بیمار ثبت شد.

معیار Osame میزان ناتوانی حرکتی را در فاصله‌ی 1 تا 10 و معیار Ashworth نیز میزان اسپاستیسیته را بین 0 تا 4 تعیین می‌کند؛ میزان علائم ادراری نیز بین 0 تا 3 مشخص می‌شوند. در هر 3 معیار بندی فوق، امتیاز بالاتر به معنی ناتوانی بیشتر است.

جهت بررسی آماری از شاخص‌های توصیفی و مقایسه نتایج بین هفته‌های صفر، 3 و 6 بوسیله آزمون تی زوجی استفاده شد. سطح معنی داری کمتر یا مساوی 5 درصد در نظر گرفته شد.

یافته ها

ده بیمار مبتلا به HAM/TSP، شامل 7 زن و 3 مرد مورد بررسی قرار گرفتند؛ میانگین سن بیماران و میانگین مدت شروع علائم تا شروع درمان به ترتیب $36/5 \pm 13$ و $5/3 \pm 5/45$ سال بود. میانگین معیار ناتوانی حرکتی Osame

علل پاراپارزی اسپاستیک، MRI مغز و نخاع به عمل آمد. پس از مشاوره با متخصصین هماتولوژی و گوارش، بیماران بدون کنتراستدیکاسیون این درمان سه گانه (والپروات، پگ اینترفرون و پردنیزولون) وارد مطالعه شدند. همگی بیماران به مدت 3 ماه والپروات سدیم (Orlept) با دوز 5 mg/kg و 20 و پردنیزولون با دوز 5 mg/day دریافت کردند؛ پگ اینترفرون نیز با دوز 180 واحد به صورت هفتگی در درمانگاه HTLV-1 توسط دستیار تخصصی مغز و اعصاب تزریق شد. در این فاصله از درمان‌های سمپتوماتیک (مانند باکلوفن و اکسی بوتینین) پرهیز شد، مگر در صورت ناتوانی شدید بیمار. پیگیری هفتگی بیماران در درمانگاه به عمل آمد و آزمایشات شمارش سلول‌های خونی و عملکرد کبدی در دو ماه اول هر 2 هفته و سپس به طور ماهیانه جهت تشخیص زودتر عوارض دارویی درخواست شد. کلیه بیماران قبل از شروع مداخله و در ماه سوم پس از درمان توسط معیار ناتوانی حرکتی اسامه (OMDS) [20]¹، معیار تغییر یافته Ashworth برای

جدول 1: میزان پیشرفت علائم بالینی بیماران مبتلا به HAM/TSP پس از 3 ماه مصرف والپروات، پگ اینترفرون و پردنیزولون. نتایج به شکل میانگین $\pm$ خطای معیار بیان شده‌اند.

شماره	جنسیت	سن (سال)	زمان شروع علائم (سال)	OMDS				Ashworth Spasticity Scale				علائم ادراری					
				P	t	هفته 0	هفته 12	P	t	هفته 0	هفته 12	تکرار ادرار			بی اختیاری ادراری		
P	t	هفته 0	هفته 12	P	t	هفته 0	هفته 12	P	t	هفته 0	هفته 12	P	t	هفته 0	P	t	هفته 0
		1	1			0	0										
		2	2			2	2										
		2	2			2	2										
		0	0			0	0										
		0	1			0	1										
		1	1			2	2										
		0	1			0	1										
		1	1			1	1										
		0	0			0	0										
		0	0			0	0										
0/168	1500	0/7 ± 08	0/9 ± 07	0/168	1500	0/7 ± 09	0/9 ± 08	0/024	27/14	0/5 ± 07	1/1 ± 08	0/001	45/83	1/3 ± 1/1	2/0 ± 1/1	0/003	4
		1/6 ± 18	2/4 ± 19	5/45 ± 5/3	36/5 ± 13	7/3	میانگین										

4 هفته درمان با اینترفرون آلفا، بهبود نسبی 33 تا 80 درصدی در علائم بالینی، بخصوص ناتوانی در راه رفتن، را نشان داد (حدود 1 واحد بهبود معیار Osame)، با این حال اختلالات ادراری عمدتاً بهبود بارزی نداشتند. این شیوهی درمان عوارض جانبی شدیدی نشان نداد [13-15].

مطالعات جدیدتر شواهدی از آثار مثبت والپروات سدیم، با مهار آنزیم هیستون داستیلاز و بیان بیشتر ژنوم ویروس و معرفی آن به سیستم ایمنی را نشان دادند. در مطالعه‌ی افسو¹ و همکاران، ترکیب والپروات و آزدومیدین در میمون‌های آلوده به HTLV-1 و بی علامت موجب افزایش سلول‌های T سیتوتوکسیک و کاهش چشمگیر بار ویروسی شد. به نظر می‌رسد که این ترکیب قادر است بار ویروسی و احتمال ابتلاء به HAM/TSP را در افراد بدون علامت کاهش دهد [18]. با این حال، در مطالعه‌ی اولیندو² و همکاران در سال 2011 بر روی نمونه انسانی، تجویز 20 mg/kg/day والپروات خوراکی به مدت 24 ماه به 19 بیمار بر بار ویروسی، کفایت سلول‌های CD8+ و میزان ناتوانی تأثیری نداشت، و تنها مدت زمان راه رفتن در 3 بیمار افزایش چشمگیری یافت. در این مطالعه نیز عوارض دارویی چشمگیری مشاهده نشد [25].

در مطالعه‌ی حاضر، چنان که انتظار میرفت، تعداد بیماران زن مبتلا به HAM/TSP بیشتر از مردان بود. بیماران به طور میانگین در دهه چهارم زندگی قرار داشتند و مدت بیماری به طور متوسط 5/5 سال بود. نتایج مطالعه‌ی حاضر از نظر میزان بهبود اختلالات حرکتی (0/8 معیار بهبود اسامه)، از مطالعه‌ی اولیندو [25] که والپروات را به تنهایی به کار برده بود، بیشتر است، که نشانگر نقش درمانی پگ اینترفرون در مطالعه ما است. در این مطالعه، در صد بهبودی معیار ناتوانی اسامه و متوسط میزان بهبودی به ترتیب 70 درصد و 0/8 معیار اسامه بود که نسبت به درمان مونوتراپی اینترفرون آلفا به تنهایی در مطالعه فگ³ (2004) که در آن 33 در صد بیماران به میزان متوسط 0/5 معیار اسامه بهبود داشته اند بیشتر بوده است [14]. چنان که از مقایسه 10 بیمار مطالعه شده

بعد از 3 ماه درمان از 1/9 ± 2/4 به 1/8 ± 1/6 رسید. اختلالات ادراری، شامل تکرر ادراری، بی اختیاری ادراری و احساس دفع ادرار ناکامل به ترتیب 0/4، 0/3 و 0/3 واحد بهبود نشان دادند. معیارهای ناتوانی حرکتی Osame (P=0/003)، اسپاستیسیته Ashworth (P=0/001) و تکرر ادراری (P=0/024) بهبود معنی داری را طی 3 ماه درمان نشان دادند (جدول 1). هیچ کدام از علائم حرکتی، اسپاستیسیته و ادراری با سن و مدت ابتلاء ارتباط معنی داری نداشتند (P>0/05).

بحث

ویروس HTLV-1 در مناطق خاصی از جهان، به خصوص ژاپن، مناطق حاره‌ای حوزه کارائیب و حتی شمال شرقی ایران آندمیک است و شایان ذکر است که مناطق با شیوع بیشتر از 2 درصد آندمیک در نظر گرفته می‌شوند. بیشترین شیوع آلودگی در ژاپن (10%) گزارش شده [21]. در حالیکه شیوع آن در ایران در حدود 3/2 درصد تخمین زده شده است [2]. در مطالعه‌ای که در سال 1373 توسط دکتر شیردل و همکاران در سازمان انتقال خون خراسان انجام شد، شیوع آلودگی به این ویروس 3-7% گزارش شده است [22]. دکتر فرید حسینی و همکاران در سال 1381 شهر نیشابور را منطقه‌ای آندمیک، با شیوع 3/4% برای این عفونت معرفی کردند. همچنین، شیوع عفونت در مناطق قدیمی شهر نیشابور بیشتر بوده [23]، که تأیید کننده این مطلب است که آلودگی به HTLV-1 در افراد با محرومیت‌های اقتصادی و اجتماعی بیشتر می‌باشد. شاید این امر ناشی از ضعف ایمنی میزبان باشد. همچنین مطالعات دیگر نشان داده است که 24/4% از مراجعین به درمانگاه سرپایی و بخش اعصاب بیمارستان قائم مشهد در طی سال‌های 1377 تا 1379 به HAM/TSP مبتلا بوده‌اند. میزان بروز و شیوع این بیماری در استان خراسان به ترتیب 1/6 در صد هزار نفر و 2 در صد هزار نفر برآورد شده است [24]. بنابراین، یافتن درمانی مؤثر برای این اختلال از اهمیت بالایی برخوردار است.

برای اولین بار در سال 1990، 5 بیمار مبتلا به HAM/TSP تحت درمان با اینترفرون آلفا قرار گرفتند، که در 4 مورد بهبود در راه رفتن، علائم حسی و اختلالات اسفنکتری مشاهده گردید [13]. در سایر مطالعات، حداقل

1 -Afonso

2 -Olindo

3 -Feng

نشان می دهد. با این حال به نظر می رسد که این درمان توأم، اثر عامل مدت ابتلاء را کمتر می کند و بیماران، صرف نظر از مدت ابتلاء، میزانی از بهبودی را تجربه می کنند. با این حال علائم ادراری چندان تحت تأثیر قرار نگرفتند. بنابراین برای نقش والپروات سدیم در بهبود علائم حرکتی و روشنتر شدن این نقش احتمالی، ادامه ی طول مدت زمان درمان بیماران و مطالعه بر روی نمونه های گسترده تری از بیماران همراه با گروه کنترل را طلب می کند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بر خود می دانند که از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه که هزینه های مالی طرح پژوهشی فوق به شماره 90637 مصوب تاریخ 90/5/12 را بر عهده داشته اند، تشکر و قدردانی نمایند.

Reference

1. Nakamura T, Nishiura Y, Eguchi K. Therapeutic strategies in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2009;9(2):137-49.
2. Etemadi M, Farid-Hosseini R, Tavakkol-Afshar J. HTLV-1 and associated disorders. MUMS press. Mashhad, Iran. 2009.
3. 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(12): 1185-90.
4. 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* 2003;41(6):2593-5.
5. Bangham CR. The immune control and cell-to-cell spread of human T-lymphotropic virus type 1. *J Gen virol*. 2003;84(pt 12):3177-89.
6. OSAM M. Pathological mechanisms of human t-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy (HAM/TSP). *J Neurovirol*. 2002;8(5): 359-64.
7. Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout o, Maurs L, Calender A, De the G. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in

برمی آید، میزان بهبود علائم، رابطه معنی داری با سن بیمار و مدت ظهور علائم نداشته است، که با نتایج مطالعات پیشین که حاکی از بهبود بیشتر علائم در بیماران با مدت تشخیص کوتاه تر است در تضاد می باشد. لیکن، مشابه نتایج مطالعات پیشین در مورد اثر اینترفرون آلفا، علائم ادراری بسیار کمتر از علائم حرکتی مورد تأثیر قرار گرفتند.

نتیجه گیری

بیماران مبتلا به HAM/TSP درمان شده با والپروات سدیم، پگ اینترفرون و پردنیزولون به مدت 3 ماه، بهبود چشمگیری را در ناتوانی حرکتی نشان دادند، در این مطالعه میزان بهبودی معیار اسامه نسبت به مطالعات قبلی مونوتراپی با اینترفرون آلفا، بیشتر یا برابر بود و از نظر درصد بهبودی از مطالعات قبلی در صد بهبودی بیشتری را

- patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*. 1985;2(8452):407-10.
8. Osame M, Usuku k, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, et al. HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*. 1986;1(8488):1031-2.
 9. Osame M, Matsumoto M, Usuku k, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, et al. Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to human t-lymphotropic virus type I and adult T-cell leukemia cells. *Ann Neurol*. 1987;21(2):117-22.
 10. Osame M, [HTLV-1-associated myelopathy (HAM)]. *Tanpakushitsu kakusan koso*. 1990;35(7 Suppl):1320-6.
 11. Melo A, Moura L, Meireles A, Costa G. Danazol. A new perspective in the treatment of HTLV-1 associated myelopathy (preliminary report). *Arq Neuropsiquiatr*. 1992;50(3):402-3.
 12. Matauo H, Nakamura T, Tsujihata M, Kinoshita I, Satoh A, Tomita I, et al. plasmapheresis in treatment of human T-lymphotropic virus type-1 associated myelopathy. *Lancet*. 1988;2(8620):1109-13.
 13. Nakamura T, Shibayama k, Nagasato k, Matsuo H, Tsujihata M, Nagataki s. the efficacy of interferon-alpha treatment in human T-lymphotropic virus type-I-associated myelopathy. *Jpn J Med*. 1990;29(4):362-7.

- 14.Feng J,Misu T, Fujihara K, Misawa N. Koyanagi Y,Shiga Y,et al. Th1/th2 balance and HTLV-1 proviral load in HAM/TSPpatients treated with interferon-alpha. *J Neuroimmunol.* 2004;151(1-2):189-94.
- 15.Saito M, Nakagawa M , Kaseda S ,Matsuzaki T, Jonosono M, Eiraku N,et al.Decreased human T lymphotropic virus type I (HTLV-1) 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. Epub 2003 Dec 31.
- 16.Mosley AJ, Meekings KN, McCarthy C, Shepherd D, Cerundolo V, Mazitschek R, et al. Histone deacetylase inhibitors increase virus gene expression but decrease CD8+ cell antiviral function in HTLV-1 infection. *Blood.* 2006;108(12):3801-7.
- 17.Lezin A, Gillet N, Olindo S, Signaté A, Grandvaux N, Verlaeten O, Belrose G, de Carvalho Bittencourt M, Hiscott J, Asquith B, Burny A, Smadja D, Césaire R, Willems L. Histone deacetylase mediated transcriptional activation reduces proviral loads in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients. *Blood.* 2007;110(10):3722-8.
- 18.Afonso PV, Mekaouche M, Mortreux F, Toulza F, Moriceau A, Wattel E, Gessain A, Bangham CR, Dubreuil G, Plumelle Y, Hermine O, Estaquier J, Mahieux R. Highly active antiretroviral treatment against STLV-1 infection combining reverse transcriptase and HDAC inhibitors. *Blood.* 2010;116(19):3802-8.
- 19.Belrose G, Gross A, Olindo S, Lézin A, Dueymes M, Komla-Soukha I, Smadja D, Tanaka Y, Willems L, Mesnard JM, Peloponese JM Jr, Césaire R. Effects of valproate on Tax and HBZ expression in HTLV-1 and HAM/TSP T lymphocytes. *Blood.* 2011;118(9):2483-91.
- 20.Osame M. Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. In: Blattner WA (Editor), *Human retrovirology: HTLV*. New York: Raven Press; 1990. p 191-197.
21. proietti FA, Carneiro-proietti AB, Catalan-soares BS, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases. *Oncogene.* 2005;24(39): 6058-68
- 22.Shirdel A. incidence of HTLV-1 infection in blood donors in Mashhad. *Medical Journal of Mashad University of Medical Sciences,* 1994 Autumn.37(7): p. 85-89.
- 23.Faridhoseini R. sero-epdemiologic evaluation of HTLV-1 infection in Neyshabour. *Medical Journal of Mashad University of Medical Sciences,* 2004 spring. 47(83): p. 36-40.
- 24.Salari M.Riasi HR.imounologic, clinical and imaging evaluation in 100 of HAM-TSP patients from 1998 to 2000. A thesis presented for the degree of Speciality of Neurology, Mashad University of Medical Sciences. 2001
- 25.Olindo S, Belrose G, Gillet N, Rodriguez S, Boxus M, Verlaeten O, Asquith B, Bangham C, Signaté A, Smadja D, Lezin A, Césaire R, Willems L. Safety of long-term treatment of HAM/TSP patients with valproic acid. *Blood.* 2011;118(24):6306-9.

Original Article

The Effect of Combination Therapy with Sodium Valproate, Peg-Interferon and Prednisolone on Clinical Findings in HTLV-1 associated Spastic Paraparesis (HAM/TSP) Patients

Shoeibi A¹, Etemadi MM², Boostani R¹, Rezaee A³, Fadaee S⁴, Moshfegh M⁴

¹ Assistant professor of neurology. Ghaem Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical sciences, Mashhad, Iran

² Professor of neurology. Ghaem Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of medical sciences, Mashhad, Iran

³ Assistant professor of immunology-allergy. Ghaem Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of medical sciences, Mashhad, Iran

⁴ Resident of neurology. Ghaem Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of medical sciences, Mashhad, Iran

***Corresponding Author:**
Moshfegh Mehdi; Resident of neurology. Ghaem Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of medical sciences, Mashhad, Iran
Email
:mehdimoshfeghgh@gmail.com

Abstract

Background & Objectives: Affection to Human T Lymphocytic Virus-type 1 (HTLV-1) in 3% of carriers results in HTLV-1 associated Myelopathy or Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) with motor, sensory and sphincteric signs. Although, chronic inflammation of spinal cord plays a critical role in this disease, immunomodulatory treatments could not show an acceptable improvement in its symptoms yet. This study was performed to evaluate the effect of sodium valproate, in combination with Peg-Interferon and prednisolone on clinical findings in patients with HAM/TSP.

Material and Methods: In a clinical trial study conducted between September and December 2012, HAM/TSP screening was done for patients referred to the neurology clinic of Qaem hospital, Mashhad. 10 patients with inclusion criteria were underwent a triple treatment with sodium valproate, Peg-Interferon and prednisolone for 3 months. The clinical signs were assessed with Osame motor disability scale, Ashworth spasticity scale and checklist of urinary signs, before and after the treatment.

Results: Pretreatment mean Osame scores in remaining 10 patients was 2.4 ± 1.9 , which improved 0.8 in 70% of patients at the end of treatment ($P=0.003$). Ashworth and urinary frequency scores also showed a significant improvement ($P=0.001$, and $P=0.024$ respectively).

Conclusion: Our data revealed a significant improvement in motor disability and spasticity in undertreated patients. The authors have reached to a lower or same score of Osame criteria in each patient and higher improvement percentages of all studied population, if compared to IFN based mono-therapy studies. Therefore, the role of sodium valproate in improvement of motor signs in patients with HAM/TSP needs to more investigations.

Key words: HTLV-1 associated Myelopathy or Tropical Spastic Paraparesis, Sodium Valporate, Peg-Interferon, Corticosteroid.

Submitted: 15Apr2013

Revised: 19May2013

Accepted: 11June2013