

Artralji Yakınlı Multiple Sklerosis Hastalarında Serum Human Parvovirus B19 Seropozitifliği

M.Said BERİLGEN¹, Serpil BULUT¹, Handan AKBULUT², Fatma KANSIZ¹, Ayhan KAMANLI³

¹ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı,

² İmmünoloji Anabilim Dalı ve

³ Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda yaygın artralji şikayeti olan multiple skleroz (MS) hastalarında serum Human Parvovirus B 19 (HPV) seropozitifliğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hasta grubu relapsing-remitting multiple skleroz (RR-MS) tanısı alan ve herhangi bir koruyucu tedavi almayan ve Extended Disability Status Score (EDSS) 3 den az olan 23 kişiden oluşturuldu. Bu hastaların tümünde artralji şikayeti mevcuttu ve artralji yapabilecek sistemik ve lokal bir hastalık saptanmamıştı. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet uyumlu 21 kişiden oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunun serumlarında anti-HPV IgG ve IgM seviyeleri ölçüldü.

Bulgular ve Sonuç: Hasta ve kontrol grubu serumlarında anti-HPV IgG ve IgM seviyeleri arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı. Yaygın artralji şikayeti olan RR-MS hasta grubunda serum anti-HPV IgG ve IgM seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek düzeylerde bulunmasına karşın istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Human parvovirus B19, multiple skleroz, artralji

ABSTRACT

Human Parvovirus B19 Seropositivity in Multiple Sclerosis Patients With Arthralgia

Objectives: The aim of this study is to investigate human parvovirus B19 (HPV B19) seropositivity in the multiple sclerosis (MS) patients with widespread arthralgia complaint.

Material & methods: The study group consisted of 23 patients with relapsing-remitting MS (RR-MS), not receiving interferon treatment for prophylactic purpose, having an Extended Disability Status Score (EDSS) less than 3 and having no local or systemically diseases which may lead to arthralgia. The control group consisted of 21 cases matched according to age and sex. The levels of anti-HPV IgG and IgM were examined in sera of patients and control groups.

Results: The levels of anti-HPV IgG and IgM in sera were not differing significantly between the patients with MS versus control group.

Conclusion: Although anti-HPV B19 IgG and IgM antibody levels were higher in MS patients, this difference between MS and control groups was not statistically significant. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Key words: Human parvovirus B19, multiple sclerosis, arthralgia

Human parvovirus B19 (HPV B19) çocuklarda eritema multiforme hastalığının etyolojik ajanı olan, tek DNA zincirli 5500 nükleotid içeren zarfsız küçük bir virüstür (1-3). Son zamanlarda artralji, artrit, lökopeni, trombositopeni, anemi, vaskülit ve spontan abortus gibi değişik klinik durumların etyolojisinde rol oynayabileceğini ileri süren çalışmalar yayınlanmıştır(1-5). Aynı zamanda hem erişkin hem de çocuklarda eklem ve konnektif dokuları tutan otoimmün hastalıkların etyolojisinde veya tetiklenmesinde HPV B19 un neden olabileceği bildirilmiştir (2,3). Çalışmamızda yaygın artralji şikayeti olan multiple skleroz (MS) hastalarında serum HPV B19 seropozitifliğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmadaki hasta grubu Fırat Tıp Merkezi nöroloji polikliniğinde ayaktan takip edilen relapsing-remitting multiple skleroz (RR-MS) tanısı konulmuş yaygın artralji şikayeti bulunan 23 hastadan oluşturuldu. Hastaların hiçbir RR-MS

için profilaktik tedavi almıyordu ve hastaların Extended Disability Status Score (EDSS) puanı 3 den azdı ve hastaların hepsi remisyon dönemindeydi. Hastaların artralji şikayeti ve nedenlerinin araştırılması, fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı ve romatoloji üst ihtisası olan bir uzman tarafından yapıldı. Artraljiye neden olabilecek bakteriyel ve viral enfeksiyon ajanlarından brusellozis, chlamidya, sitomegalovirus, herpes simplex virus ve Epstein-Barr virus gibi bir çok patojen serolojik olarak araştırıldı. Hastalarda artralji şikayetini açıklayacak herhangi bir lokal veya sistemik hastalık bulgusuna rastlanmadı. Anti-HPV B19 IgG ve IgM antikor seviyeleri hasta ve kontrol grubu serumlarında immünoloji laboratuvarında enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle "Virion/Serion ELISA classic Parvovirus B19 IgG/IgM" (quantitative) kiti kullanılarak ölçüldü. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet uyumlu 21 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu.

^a Yazışma Adresi: Dr. M. Said Berilgen, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, 23119 ELAZIĞ
Tel: 0424 237 00 00 / 1826 Fax: 0 424 2387688 e-mail: msberilgen@yahoo.com

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi bilgisayar ortamında SPSS 10.1 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplar arası karşılaştırılmada Mann-Whitney U ve Fisher's exact testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri alındı.

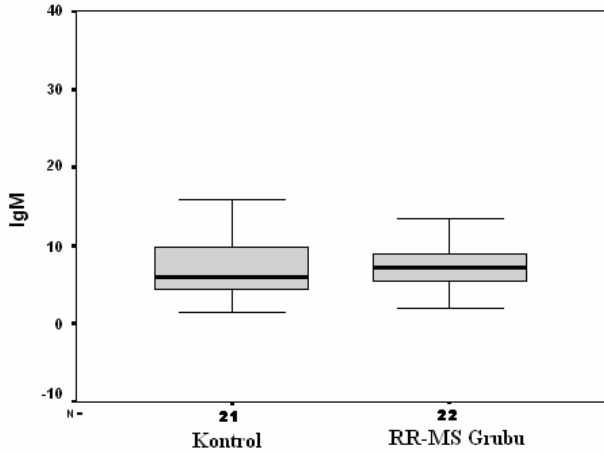
BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 1 de gösterildi.

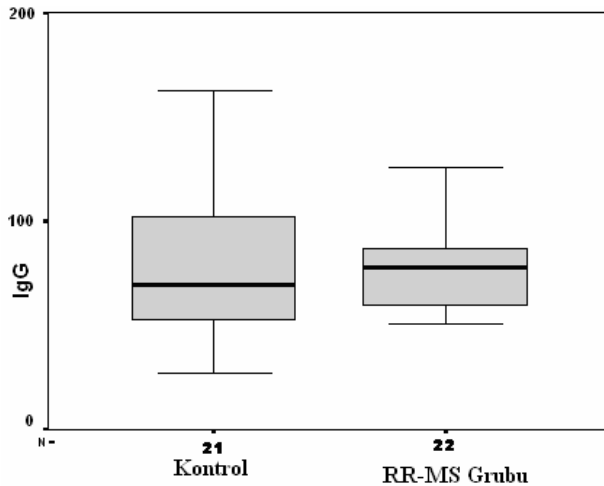
Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	Hasta (n=23)	Kontrol (n=21)
Yaş	34.7± 6.7	34.1 ± 7.2
Cinsiyet		
Kadın	18 (%78.3)	15 (%68.2)
Erkek	5 (%21.7)	6 (%31.8)
EDSS	2,29 ± 1,3	
Hastalık süresi (Yıl)	4,59 ± 3,1	

Hasta grubunda serum anti-HPV IgG ve IgM seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek düzeylerde bulunmasına karşın istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı (Şekil 1 ve Şekil 2).



Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunun serum IgM seviyeleri



Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun serum IgG seviyeleri

TARTIŞMA

Son zamanlarda yayınlanan araştırma yazılarında HPV B19' un vasküler ve kollajen dokuları tutan çeşitli otoimmün hastalıkların, akut ve kronik artritlerle birlikte artraljilerin etyopatogenezinde rol alabileceği ileri sürülmüştür (3-6). HPV B19 genomu kemik iliği, karaciğer, sinovial zar hücresinde gösterilmiş olmasına rağmen, bu yapılarda ortaya çıkabilecek otoimmün olayın nasıl başladığı ve neden geliştiği hala bilinmemektedir (7-9). Bazı poliartralji veya poliartritli hastaların serumlarında HPV B19 viremisinin olduğunu gösteren anti-HPV B19 IgG/IgM antikorları gösterilmesine rağmen bu hastalardaki klinik tabloların iyi seyir gösterdiği ve kendini sınırladığı bildirilmiştir (10). Ayrıca çocuklarda juvenil idiopatik artrit hastalığından ayırt edilemeyecek şekilde kronik artrit tablosuna yol açabilen HPV B19 enfeksiyon tablosu da bildirilmiştir (11). İlginç olan diğer bir özellik, sağlıklı normal bireylerin sinovial dokularında yapılan bir çalışmada HPV B19 un viral DNA yapısının izole edildiğinin gösterilmesidir (12). Fibromyalji, juvenil romatoid artrit ve romatoid artrit hastalarını içeren bir diğer çalışmada, bu hastaların serumlarında anti-HPV B19 IgG seviyelerinin normal sağlıklı gruptan belirgin olarak yüksek olduğu ve kas ve iskelet sisteminin bu grup hastalıklarında HPV B19 un etiolojide rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (13). HPV B19 enfeksiyonu ile oluşan klinik semptomların araştırıldığı bir çalışmada, bu hastaların %61,9 unda artralji ve miyalji semptomlarının olduğu gösterilmiştir (14).

RR-MS hastalarının profilaktik tedavisinde kullanılan interferon beta içeren ilaçlarında bu hastalarda belirgin artralji semptomu oluşturduğu bilinmektedir (15). Bununla birlikte RR-MS hastalarında EDSS skorunun yükselmesi ile ortaya çıkan sakatlık durumuna bağlı olarak fonksiyonel kapasitelerinin azalması ile birlikte yaygın kas ve eklem ağrılarının oluştuğu bilinmektedir. Bu nedenle çalışmaya alınan hastaların hiçbiri interferon beta tedavisi almıyordu ve fonksiyonel kapasite kayıpları yüksek olmayan EDSS 3' ün altında olan hastalardı.

Aynı zamanda HPV B19 enfeksiyonu herhangi bir klinik semptom vermeden geçirileceği gibi basit bir grip klinik tablosu ile de seyredebilir. Japonya da normal popülasyondaki kişilerin serumlarında anti-HPV B19 antikor seropozitifliğinin araştırıldığı bir çalışmada %30-40 oranında pozitif sonuç saptandı (16). 46 MS hastasının serumlarında anti-HPV B19 IgG ve IgM antikorlarının ölçüldüğü bir çalışmada, MS hasta grubunun serumlarında bu antikorlar hem normal sağlıklılardan hem de diğer nörolojik hastalığı olanlardan daha yüksek düzeyde bulundu. Fakat bu seviyelerin hastalığın akut alevlenmeleri ile bir ilişkisinin olmadığı gösterildi (17).

Çalışmamızda kontrol grubundaki kişilerin serumlarında anti-HPV B19 IgG ve IgM antikor pozitifliği yaklaşık %75 oranındaydı. Bu oran Japonya da bildirilen sağlıklı popülasyondaki orandan yaklaşık iki kat daha fazlaydı. Bu oran bölgemizdeki kişilerin HPV B19 ile daha sık karşılaştığını göstermesi bakımından anlamlı olmakla beraber kontrol grubundaki sayının popülasyon değerlendirmesi açısından çok az olduğu da dikkate alınmalıdır. Türkiye de böyle bir çalışma verisine ulaşamadığımız için kendi ülkemiz verileriyle karşılaştırmadık. RR-MS hasta grubunda anti-HPV B19 IgG ve IgM antikor seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek seviyelerde olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kontrol grubunda da seropozitifliğin yüksek olması bölgemizde ki RR-MS hastalarında artralji semptomlarında ve

hastalığa katkısı konusunda HPV B19 antikörlerinin etkinliğinin olamayacağı sonucunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak MS hastalarında yorgunluk (fatigue) şikayetinden sonra ikinci sıklıkta gözlenen artralji

semptomunun etyopatogenezinin araştırılmasında daha fazla sayıda hasta grubuyla birlikte ülkemizdeki normal bireylerde HPV B19 seropozitifliğinin araştırıldığı geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

KAYNAKLAR

1. Miyamoto K, Ogami M, Takahashi Y et al. Outbreak of human parvovirus B19 in hospital workers. *J Hosp Infect* 2000; 45: 238-41.
2. Barah F, Vallely PJ, Cleator GM et al. Neurological manifestations of human parvovirus B19 infection. *Rev Med Virol* 2003; 13: 185-99.
3. Lehmann HW, von Landenberg P, Modrow S. Parvovirus B19 infection and autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 218-23
4. Woolf AD, Campion GV, Chishick A et al. Clinical manifestations of human parvovirus B19 in adults. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1153-56.
5. Kerr JR. Parvovirus B19 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:10-29
6. Nocton JJ, Miller LC, Tucker LB et al. Human parvovirus B19-associated arthritis in children. *J Pediatr* 1993; 122: 186-90.
7. Soderlund M, von Essen R, Haapasaari J et al. Persistence of parvovirus B19 DNA in synovial membranes of young patients with and without chronic arthropathy. *Lancet* 1997; 12: 1063-5.
8. Cassinotti P, Burtonboy G, Fopp M et al. Evidence for persistence of human parvovirus B19 DNA in bone marrow. *J Med Virol* 1997; 53: 229-32.
9. Eis-Hubinger AM, Reber U, Abdul-Nour T et al. Evidence for persistence of parvovirus B19 DNA in livers of adults. *J Med Virol* 2001; 65: 395-401.
10. Lehmann HW, Kuhner L, Beckenlehner K et al. Chronic human parvovirus B19 infection in rheumatic disease of childhood and adolescence. *J Clin Virol* 2002; 25: 135-43.
11. Naides SJ, Scharosch LL, Foto F et al. Rheumatologic manifestations of human parvovirus B19 infection in adults. Initial two-year clinical experience. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1297-309.
12. Stahl HD, Seidl B, Hubner B et al. High incidence of parvovirus B19 DNA in synovial tissue of patients with undifferentiated mono-and oligoarthritis. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 281-6.
13. Mitchell LA. Parvovirus B19 nonstructural (NS1) protein as a transactivator of interleukin-6 synthesis: common pathway in inflammatory sequelae of human parvovirus infections? *J Med Virol* 2002; 67: 267-74
14. Hayakawa H, Tara M, Niina K et al. A clinical study of adult human parvovirus B19 infection. *Intern Med* 2002; 41: 295-9
15. Munschauer FE 3rd, Kinkel RP. Managing side effects of interferon-beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Ther* 1997; 19: 883-93.
16. Yamashita K, Matsunaga Y, Taylor Y et al. A significant age shift of the human parvovirus B19 antibody prevalence among young adults in Japan observed in a decade. *Jpn J Med Sci Biol* 1992; 45: 49-58.
17. Nakashima I, Fujihara K, Itoyama Y. Human parvovirus B19 infection in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1999; 42: 36-40.

Kabul Tarihi: 22.12.2004