



بررسی میزان آنتی بادی علیه Parovirus B19 در بیماری‌های التهابی روماتیسمی در مقایسه با گروه شاهد

شراره رئیسی^۱، سیروس جعفری^۲، فریدون خواجه‌علی^۳، علیرضا عبدالله‌ی^۴، سید رضا نجفی‌زاده^{۵*}

- ۱- متخصص بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد
- ۲- استادیار گروه عفونی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۳- استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد
- ۴- استادیار گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۵- استادیار گروه روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۱۰/۲

تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۳/۱۱

چکیده

مقدمه: تعدادی از بیماری‌های ویروسی به عنوان عامل اتیوپاتوژنیک بیماری‌های اتوایمیون مطرح هستند و یکی از این ویروس‌ها Parvovirus B19 می‌باشد که عفونت با آن می‌تواند طیفی از علایم بیماری‌های روماتولوژیک را ایجاد نماید. هدف از انجام این مطالعه بررسی ارتباط بین Parvovirus B19 و بیماری آرتربیت روماتوئید، لوپوس، اسکلروز سیستمیک و آرتربیت تمایز نیافته در بیماران روماتیسمی بیمارستان امام خمینی می‌باشد.

روش بررسی: ۴۱ بیمار آرتربیت روماتوئید، ۲۸ بیمار لوپوس، ۱۳ بیمار اسکلروز سیستمیک و ۸ بیمار آرتربیت تمایز نیافته با ۹۰ نفر گروه شاهد (افراد سالم) از لحاظ مثبت شدن آنتی بادی IgM و IgG Parvovirus B19 با روش الیزا (با روش کیفی و نیمه کمی) در یک مطالعه مورد- شاهد مقطعی مورد مقایسه قرار گرفتند. داده‌ها با استفاده از آزمون آماری کای اسکوئر و آزمون دقیق فیشر توسط نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۱۶.۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: IgM در یک بیمار آرتربیت روماتوئید و یک بیمار اسکلروز سیستمیک و ۴ نفر از گروه شاهد مثبت شد. IgG در گروه آرتربیت روماتوئید (۲۴/۵۸٪) مورد، لوپوس (۱۹/۶۷٪) مورد، اسکلروز سیستمیک (۲۹/۶۹٪) مورد و آرتربیت تمایز نیافته (۷/۸۷٪) مورد و در گروه شاهد (۴۸/۵۳٪) مورد مثبت شد. نتایج در گروه بیماران با گروه شاهد مقایسه شد ($P < 0.05$).

نتیجه گیری: در این مطالعه ارتباط آماری معنی‌داری بین میزان مثبت شدن آنتی بادی Parvovirus B19 در بیماری‌های آرتربیت روماتوئید، لوپوس و اسکلروز سیستمیک در مقایسه با گروه شاهد به دست نیامد. با توجه به میزان بالای مثبت شدن IgG در بیماران آرتربیت تمایز نیافته مطالعه بیشتر بر روی این بیماران جهت اثبات ارتباط با Parvovirus توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: Parvovirus B19، آرتربیت روماتوئید، لوپوس، اسکلروز سیستمیک، آرتربیت تمایز نیافته

* نویسنده مسئول؛ تلفن ۰۹۱۲۱۵۴۷۶۸۸، پست الکترونیک: najafizadeh.sr@gmail.com

مقدمه

به دلیل اینکه ۲۶ درصد مبتلایان بزرگسال به Parvovirus B19 کاملاً بدون علامت هستند یعنی فاقد راش ماکولوپاپولر و تب که مشخصه بیماری پنجم هستند، شیوع واقعی ابتلا به Parvovirus B19 در بیماران دچار آرتрит و آرتروالژی ناشناخته می‌باشد (۸).

برای اولین بار در سال ۱۹۸۵ White و همکاران و همچنین Reid و همکاران ارتباط درگیری مفصلی با Parvovirus B19 را مطرح کردند (۹،۱۰). در این مطالعات پلی‌آرتروپاتی از Parvovirus گزارش شد که به صورت قرینه مفاصل را درگیر می‌کرد، این عارضه که در زن‌ها بیشتر بود، شدت متوسطی داشت و در تعدادی از موارد مزمن می‌شد. در مطالعات بعدی سعی شد که ارتباط Parvovirus به عنوان اتیوپاتوزنر در آرتрит برسی شود.

از جمله این بررسی‌ها مطالعه بر روی Parvovirus DNA در خون، بافت سینوویال و مایع مفصلی بیماران آرتрит روماتوئید بود، گرچه در بعضی از مطالعات ارتباط معنی‌دار بود (۱۱-۱۴)، اما در برخی دیگر ارتباطی بین این ویروس و بیماری آرتрит روماتوئید بدست نیامد (۱۵).

همچنین در پیگیری برخی از افراد مبتلا به آرتрит مزمن ناشی از Parvovirus B19 کراتریاهای تشخیصی آرتрит روماتوئید Parvovirus B19 کامل گردیده است و نتیجه‌گیری شده است که نقش اتیولوژیک در روماتوئید آرتрит دارد (۱۶-۱۸).

در بررسی ارتباط بین آنتی بادی Parvovirus و آرتрит روماتوئید هم نتایج متفاوتی در مطالعات مختلف بدست آمده است. در مطالعه‌ای که در ژاپن در سال ۱۹۹۴ انجام شد نشان داده شد که آنتی بادی Parvovirus در سرم بیماران آرتрит روماتوئید مقاوم به درمان، به صورت معنی‌داری بالاتر از بیماران آرتрит روماتوئید خفیف بوده است (۱۹).

در مطالعه دیگری دیده شد در کسانی که IgM-NS1 مثبت داشتند میزان Anti-CCP بیشتر بوده است (۲۰).

برخی از مبتلایان به عفونت پارورویروس B19 می‌توانند کاملاً علایم بالینی و آزمایشگاهی لوپوس مانند مالار راش،

Parvovirus B19 یک DNA ویروس تک رشته‌ای از جنس اریتروویروس‌ها و از گونه پارورویریده می‌باشد و تنها ویروس این خانواده است که قادر به ایجاد بیماری در انسان است. ژنوم آن شامل دو پروتئین ساختمانی VP1 و VP2 و همچنین دارای یک پروتئین غیرساختمانی می‌باشد (NS1) که نقش آن نامعلوم است. آنتی بادی‌های ساخته شده بر ضد ویروس از نوع IgG, IgM و بر علیه پروتئین ساختمانی VP2 می‌باشند (۱).

ویرمی Parvovirus یک هفته بعد از تماس اتفاق می‌افتد و معمولاً ۵ روز طول می‌کشد. آنتی بادی‌های ویژه Parvovirus B19 بعد از فاز ویرمی (۱۰-۱۲ روز) قابل دستیابی هستند و به مدت ۵ ماه می‌توانند باقی بمانند. IgGAb حدود ۱۵ روز بعد از عفونت قابل تعیین است و برای مدت طولانی باقی می‌ماند (۲). این ویروس برای اولین بار در سال ۱۹۷۵ در بریتانیا توسط دکتر Caspart به صورت اتفاقی در خون افراد اهدا کننده سالم کشف گردید، سپس در سال ۱۹۸۳ توسط Anderson به عنوان (Erythema Infectiosum) ایجاد کننده بیماری پنجم شناخته شد (۳).

این ویروس توانایی ایجاد هپاتیت، میوکاردیت، میوزیت، ترومبوسیتوپنی و بیماری نورولوژیک را در موارد نادر دارد (۴) و به عنوان عامل بحران گذرای آپلاستیک در بیماران دچار آنمی‌های همولیتیک مزمن و عامل هیدروپس فتالیس در خانم‌های حامله شناخته شده است (۵).

تظاهرات مفصلی عفونت با Parvovirus B19 از ۱۰ سال بعد از کشف ویروس شناخته شده‌اند، ۸ درصد اطفال و ۶۰ درصد بزرگسالان مبتلا به عفونت Parvovirus B19 دچار تظاهرات مفصلی می‌گردند که نسبت ابتلای زن به مرد ۶۰ به ۴۰ درصد می‌باشد (۶).

آرتрит ناشی از Parvovirus B19 معمولاً به صورت پلی‌آرتیکولار و متقارن بوده و عمدهاً مفاصل کوچک دست‌ها، مج دست‌ها، مج پا و زانوها را گرفتار می‌کند، معمولاً آرتрит در عرض چند هفته بهبود می‌یابد ولی در ۲۰ درصد بیماران می‌تواند مزمن شود (۷).

لوبوس، اسکلروز سیستمیک و آرتیریت تمایز نیافته داشتند، بدون توجه به مدت زمان بیماری، سن، جنس و شدت بیماری Overlap وارد مطالعه شدند. بیمارانی که مبتلا به سندروم Overlap بودند از مطالعه خارج شدند.

در نهایت گروه مورد شامل ۹۰ نفر بیماران بالای ۱۴ سال شد که ۴۱ نفر مبتلا به آرتیریت روماتوئید، ۲۸ نفر مبتلا به لوبوس، ۱۳ نفر مبتلا به اسکلروز سیستمیک و ۸ نفر مبتلا به آرتیریت Undifferentiated آرتیریت بود.

کلیه این بیماران در درمانگاه روماتولوژی بیمارستان امام خمینی پرونده پزشکی دارند که شامل آزمایشات، معاينه و شرح حال است و تشخیص بیماری هر یک از بیماران فوق توسط فوق تخصص روماتولوژی درمانگاه (عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران) و با استناد به کرایتریاهای تشخیصی هر بیماری داده شده است.

گروه شاهد ۹۰ نفر از افراد مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان امام خمینی بودند که بر اساس معاينه و آزمایشات مندرج در پرونده پزشکی، این افراد بیماری های التهابی روماتیسمی نداشتند و یا افرادی بودند که جهت آزمایش خون به آزمایشگاه بیمارستان مراجعه می کردند و در معاينه و شرح حال توسط پژوهشگر (متخصص بیماری های داخلی) بیماری روماتولوژی نداشتند، این گروه بر اساس سن و جنس با گروه مورد همگن شد.

در گروه شاهد افرادی که هر گونه شواهدی از بیماری التهابی روماتیسمی داشتند (در معاينه، شرح حال و یا آزمایش) از مطالعه خارج شدند.

اطلاعات مربوط به بیماران توسط پژوهشگر و با مصاحبه مستقیم با بیمار تهیه شد.

در این مطالعه ۵ سی سی نمونه خون افراد با رضایت از آنها گرفته شد و به آزمایشگاه بیمارستان ارسال شد. سپس این نمونه ها سانتریفوژو در دمای ۲۰- نگهداری شد.

برای اندازه گیری آنتی بادی های IgM, IgG بر علیه DRG Parvovirus B19 ELISA و از کیت (Germany) استفاده شد. این کیت با استفاده از نمونه سرم

پلی آرتیریت، سیتوپنی و میزان بالای ANA و Anti-DNA و آنتی فسفولیپید آنتی بادی ها را تقلید کنند که در عرض ۱-۲ هفته این علایم فروکش خواهند نمود(۲۱).

اما ارتباط پاروویروس B19 با لوبوس تنها در چند مطالعه محدود بررسی شده است و نتایج قطعی نبوده است(۲۲، ۲۳). در بررسی هایی که به منظور ارتباط پاروویروس B19 با اسکلروز سیستمیک انجام شد، فراوانی Parvovirus NS1-Ab در این بیماران بیشتر بود(۲۴) و همچنین Parvovirus DNA در نمونه مغز استخوان نیمی از بیماران نشان داده شد(۲۵).

از آنجایی که در تعدادی از موارد مونو آرتیریت و الیگو آرتیریت علت بیماری مشخص نمی شود در مطالعه ای سینووبوم این بیماران از لحاظ DNA پاروویروس بررسی شد که ۱۰ مورد مثبت گزارش شد(۲۶).

اگرچه ارتباط بین درگیری مفصلی حاد (آرتروپاتی حاد) با Parvovirus B19 کاملاً به اثبات رسیده است ولی ارتباط این عفونت با سایر بیماری های روماتیسمی همچنان در هاله ای از ابهام قرار دارد و نتایج در این رابطه متناقض بوده است. در صورتی که ارتباط معنی داری بین پاروویروس B19 و بیماری های التهابی روماتیسمی به دست بیاید می توان پاروویروس B19 را به عنوان Trigger یا عامل اتیوپاتوزنیک در این بیماری ها مطرح کرد و با پیگیری طولانی مدت بیمارانی که دچار بیماری التهابی روماتیسمی و شواهدی از پاروویروس B19 هستند، تاثیر این ویروس را در شدت، زمان بیماری و نوع درمان بررسی کرد.

هدف از انجام این مطالعه تحقیقات بیشتر در بررسی ارتباط بین آنتی بادی Parvovirus B19 و بیماری آرتیریت روماتوئید، لوبوس، اسکلروز سیستمیک و آرتیریت تمایز نیافته در بیماران روماتیسمی می باشد.

روش بررسی

این مطالعه به صورت مورد- شاهد مقطعی انجام شد. در این مطالعه کلیه بیماران مراجعه کننده به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان امام خمینی تهران در مقطع زمانی یک ساله از تاریخ ۸۷/۴/۱ تا ۸۸/۴/۱ که بیماری های آرتیریت روماتوئید،

IgM در یک بیمار آرتربیت روماتوئید و یک بیمار اسکلروز سیستمیک و ۴ نفر از گروه شاهد مثبت شد. مقایسه گروه بیماری با گروه شاهد از نظر میزان مثبت شدن IgM با آزمون Fisher's Exact انجام شد که ارتباط معنی‌داری وجود نداشت ($p=0.682$).

IgG در گروه آرتربیت روماتوئید (۲۴/۵٪) مورد مثبت شد که از طریق آزمون chi-square، با گروه شاهد از لحاظ میزان مثبت شدن IgG با هم مقایسه شدند که معنی‌دار نبود ($p=0.579$).

در گروه لوپوس (۱۹/۶٪) مورد IgG مثبت شد که در مقایسه به گروه شاهد به روش Chi-square مقایسه شدند که معنی‌دار نبود ($p=0.175$).

۹ بیمار (۶۹/۲٪) اسکلروز سیستمیک IgG مثبت داشتند که در مقایسه با گروه شاهد ارتباط از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (Chi-square (به روش $p=0.289$).

در گروه آرتربیت تمایز نیافته (۷/۸٪) مورد IgG مثبت شد که از طریق آزمون Chi-square، با گروه شاهد مقایسه شدند و ارتباط از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($p=0.75$).

در گروه شاهد (۴۸/۵٪) مورد IgG مثبت شد. مقایسه گروه مورد با شاهد از نظر میزان مثبت شدن IgG با آزمون Chi-square مقایسه شد که ارتباط از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($p=0.95$).

توزیع فراوانی مثبت شدن IgM و IgG در چهار گروه بیماری و شاهد در جدول ۲ آورده شده است.

آنتری بادی را با روش کیفی و نیمه کمی اندازه‌گیری کرد. ضریب تغییرات درون و برون سنجش به ترتیب $<0.6/8$ و $<0.6/9$ بود. روش محاسبه حجم نمونه و تعداد آن: با توجه به اینکه شیوع پاروویروس B19 در مبتلایان به SLE در حدود ۸۰٪ و در جمعیت نرمال در حدود ۶۰٪ ذکر شده است. حجم نمونه‌ای در حدود ۸۳ نفر در هر گروه تعیین شد (۲۷).

$$n = \frac{2(Z/1 - \alpha/2 + Z/1 - \beta)2 P(1-P)}{(P1-P2)^2}$$

$$Z1-\alpha/2=1/96 \quad \beta=0/2 \quad \alpha=0/05 \\ P2=0/60 \quad P1=0/80 \quad Z1-\beta=0/84$$

اطلاعات دموگرافیک و یافته‌های آزمایشگاهی توسط نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۱۶.۵ تجزیه و تحلیل شدند. جهت بررسی ارتباط مثبت شدن IgM پارووویروس در هر گروه بیماری با گروه شاهد از آزمون Fisher's Exact استفاده شد و در مورد IgG به روش Chi-square مقایسه شدند. تفاوت رابطه‌ها با احتمال خطای نوع اول کمتر از ۵٪ ($P<0.05$) معنی‌دار در نظر گرفته شد.

در مورد ملاحظات اخلاقی لازم به ذکر که است در این مطالعه آزمایش شامل خونگیری از بیماران بود و رایگان انجام شد. رضایت نامه کتبی جهت شرکت در مطالعه اخذ گردید. نام بیماران محفوظ می‌ماند و هزینه‌ای بر بیمار تحمیل نشد.

نتایج

مشخصات دموگرافیک افراد مورد مطالعه در چهار گروه بیماری و کنترل در جدول ۱ مقایسه شده‌اند.

جدول ۱: مقایسه اطلاعات دموگرافیک افراد مورد مطالعه

آرتربیت روماتوئید	لوپوس	اسکلروز سیستمیک	آرتربیت تمایز نیافته	شاهد	کل
تعداد(درصد)	۴۱(۲۲/۸)	۲۸(۱۵/۶)	۸(۴/۴)	۹۰(۵۰)	۱۸۰(۱۰۰)
تعداد زن(درصد)	۳۶(۸۷/۹)	۲۵(۸۹/۳)	۴(۵۰)	۷۶(۴۵)	۱۵۲(۸۴/۵)
تعداد مرد(درصد)	۵(۱۲/۱)	۳(۱۰/۷)	۴(۵۰)	۱۴(۱۵/۵)	۲۸(۱۵/۵)
میانگین سن	۴۵/۷۳	۲۸/۴۳	۳۳/۶۳	۳۷/۷۸	۳۷/۸۲

جدول ۲: توزیع فراوانی مثبت شدن IgG و IgM در چهار گروه بیماری و شاهد

IgG مثبت		IgM مثبت		
درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۵۸/۵	۲۴	۲/۴	۱	آرتیت روماتوئید
۶۷/۹	۱۹	۰	۰	لوبوس
۶۹/۲	۹	۷/۷	۱	اسکلروز سیستمیک
۸۷/۵	۷	۰	۰	آرتیت تمایز نیافته
۶۵/۶	۵۹	۲/۲	۲	کل بیماران
۵۳/۳	۴۸	۴/۴	۴	شاهد

بحث

Parvovirus IgM یعنی که IgM منفی و IgG مثبت و ۳- افراد سرونگاتیو یعنی IgM منفی و IgG منفی تقسیم نمودند و در Parvovirus Anti Non Structural Protein(NS1) این گروهها اندازه‌گیری شد که در افراد ابتلای اخیر و افراد سرونگاتیو میزان آن بالاتر بوده است. به نظر نویسندهان مقاله علت بالا بودن NS1 در بیماران سرونگاتیو نقص ایمنی و یا دریافت داروهای ایمونوساپرسیو بوده است. در کسانی که IgM- NS1 مثبت داشتند میزان Anti-CCP بیشتر بوده است و نویسندهان این مقاله بر ارتباط بین آرتیت روماتوئید و Parvovirus NS1 صحه گذاشته‌اند(۲۰).

با وجود درصد بالای IgG مثبت در بیماران آرتیت روماتوئید، در گروه شاهد این مطالعه نیز در ۵۳/۳ درصد موارد سطح سرمی Parvovirus IgG بالا بوده است(شیوع Parvovirus IgG سنی بالغین ۳۰-۶۰ درصد گفته شده است(۲۹)).

در مطالعه ما نیز با وجود میزان بالای مثبت شدن آنتی‌بادی IgG پارووویروس در بیماران ارتباط بین ابتلا به عفونت Parvovirus و بروز آرتیت روماتوئید از لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است که می‌تواند نشان دهنده این نکته باشد که احتمالاً این ویروس در پاتوژن بیماری دخیل نیست.

اما از طرف دیگر ممکن است در بیمارانی که داروهای ایمونوساپرسیو دریافت می‌کنند ویرمی پایدارتر همراه با عدم تولید آنتی‌بادی مشاهده گردد و برای اثبات وجود عفونت پارووویروس در بیماران آرتیت روماتوئید نیاز به بررسی سایر

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که در درصد بالایی از بیماران آرتیت روماتوئید یعنی ۵۸/۵ درصد آنها سطح سرمی آنتی‌بادی Parvovirus IgG مثبت بوده است.

گرچه مطالعات مختلف ارتباط بین عفونت پاروویروس B19 را در بیماران آرتیت روماتوئید بررسی کرده اند(۱۱-۲۰) اما تا کنون نتایج متناقضی گزارش گردیده است.

در یکی از این مطالعات که آنتی‌بادی Parvovirus را در بیماران آرتیت روماتوئید بررسی کرده است، نشان داده شد که آنتی‌بادی Parvovirus در سرم بیماران آرتیت روماتوئید مقاوم به درمان به صورت معنی‌داری بالاتر از بیماران RA خفیف بوده است(۱۴).

گرچه در مطالعه دیگری بر روی بیماران آرتیت روماتوئید و عفونت پاروویروس ارتباط معنی‌داری بین بیماران و گروه شاهد وجود نداشت(۲۸) اما با توجه به درصد بالای مثبت بودن IgG پارووویروس در این بیماران تحقیقات بیشتری انجام شد. مطالعات بعدی بر روی بررسی DNA پارووویروس در خون، لکوسیت‌های خون محیطی، بافت سینوویال و مایع سینوویال بیماران آرتیت روماتوئید متتمرکز شد که نتایج این مطالعات هم ضد و نقیض است(۱۱،۱۲،۱۴،۱۵).

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۹ در تایوان توسط Tzang بر روی ۹۸ بیمار مبتلا به آرتیت روماتوئید انجام شد بیماران را به سه گروه(۱) ابتلا اخیر به عفونت Parvovirus یعنی افرادی که IgM مثبت و IgG مثبت یا منفی داشتند ۲- ابتلا قبلی به

معنی داری در مثبت بودن آنتی بادی ضد این ویروس با گروه کنترل مشاهده نشد.

بنابر این، این فرضیه که، Parvovirus B19 یکی از ویروس هایی است که تظاهرات روماتولوژیک مختلف دارد و به نظر می رسد در کسانی که زمینه ژنتیک مناسب دارند می تواند یک فاکتور القا کننده سیستم ایمنی باشد، مردود می باشد.

گرچه در مطالعه ما و مطالعات ذکر شده ارتباط معنی داری از لحاظ آماری بدست نیامد ولی این ویروس می تواند تظاهرات شبیه به بیماری لوپوس را ایجاد کند.

اولین بار Ferri و همکاران در سال ۱۹۹۹ امکان دخالت عفونت ۱۹ Parvovirus B19 در اتیوپاتوزیز اسکلroz سیستمیک را Parvovirus NS1Ab مطرح نمودند، ایشان دریافتند که فراوانی در بیماران اسکلroz سیستمیک بیشتر است، ولی فقط در ۴ درصد بیماران توانست DNA ویروس را شناسایی نماید(۲۴). در مطالعه دیگری Ray و همکاران بالقای Parvovirus در فیبروبلاست های سینوویوم نرمال باعث فعالیت بیشتر فیبروبلاست ها و تولید مقادیر فراوان کلژن طبیعی شدن و نتیجه گیری کردند که وجود Parvovirus در بافت پوست بیماران اسکلroz سیستمیک شاید آغاز کننده فیبروز باشد(۳۷).

در مطالعه ما هم سرم ۱۳ بیمار اسکلroz سیستمیک از نظر آنتی بادی G و IgM Parvovirus مورد ارزیابی قرار گرفت. در ۶۹ یک مورد G و IgM هر دو مثبت بودند و ۸ مورد دیگر(درصد) فقط IgG مثبت داشتند. که در مقایسه با گروه شاهد اختلاف معنی دار نبود.

معنی دار نبودن اختلاف در دو گروه فوق در این مطالعه ما می تواند به دلیل کم بودن حجم نمونه، عدم استفاده از PCR و شاید دریافت داروهای ایمونوساپرسیو که مانع تشکیل آنتی بادی می گردد باشد.

برای بررسی ارتباط اتیوپاتوزنیک Parvovirus با اسکلroz سیستمیک نیاز به مطالعات با تعداد نمونه بیشتر و بررسی DNA در سرم و بافت های درگیر در این بیماران است که در مطالعه ما به دلیل کمبود امکانات قابل انجام نبود. از تعداد ۸ بیمار آرتربیت تمایز نیافته همه به جز یک بیمار

آنتی بادی های این ویروس مانند NS1 که ارتباط آن در آرتربیت ناشی از پاروروویروس بررسی شده است(۳۰-۳۲) و یا بررسی DNA ویروس در بافت سینوویال یا خون این بیماران است که به دلیل کمبود امکانات ما این امر میسر نشد. یک مورد(زن) از بیماران آرتربیت روماتوئید و یک مورد(زن) از بیماران اسکلroz سیستمیک IgM مثبت داشتند که G هم در اینها مثبت بود و نشانه عفونت اخیر در این بیماران است.

در سال های اخیر چندین گزارش از رابطه بین عفونت Parvovirus با تظاهرات مشابه با بیماری لوپوس منتشر شده است. این بیماران دارای ANA مثبت و کمپلمان های پایین سرم بوده و در سرم خود دارای آنتی بادی های IgG و IgM بر عليه بودند و بدون درمان هم بهبود می یافتد(۳۳,۳۴)

می دانیم که در بیماری لوپوس همانند سایر بیماری های اتوایمیون عدم تحمل نسبت به آنتی ژن های خودی تابلوی کلیدی می باشد و این عدم تحمل منجر به پاسخ ایمنی و آسیب ارگان های مختلف می گردد.

ویروس ها به دلیل شباهت مولکولی می توانند منجر به تحریک سیستم ایمنی شوند و عدم تحمل به آنتی ژن های خودی را ایجاد کنند.

به عنوان فرضیه، Parvovirus B19 یکی از ویروس هایی است که تظاهرات روماتولوژیک مختلف دارد و به نظر می رسد در کسانی که زمینه ژنتیک مناسب دارند می تواند یک فاکتور القا کننده سیستم ایمنی باشد(با تئوری تشابه مولکولی)(۳۵).

در مطالعه Bengtsson در سال ۲۰۰۰ بر روی ۹۹ بیمار مبتلا به لوپوس ارتباط معنی داری بین آنتی بادی Parvovirus و لوپوس بدست نیامد و حتی در گروه شاهد میزان مثبت شدن آنتی بادی بیشتر بود(۲۲).

در سال ۲۰۰۵ مطالعه ای منتشر شد که مروری بر مقالات مربوط به لوپوس و Parvovirus B19 بود و به این جمع بندی رسید که Parvovirus B19 نقش اتیولوژیک در پاتوزنیز لوپوس ندارد(۳۶).

در مطالعه ما از میان ۲۸ بیمار مبتلا به لوپوس، ۶۷/۸ درصد IgG مثبت داشتند و هیچ کدام IgM مثبت نداشتند که ارتباط

روماتوئید، لوپوس و اسکلرودرمی وجود ندارد. اگرچه این گفته قطعی نیست، به دلیل اینکه بررسی سرولوژیک صرف، کامل و تائید کننده عدم ارتباط نیست، اما در بیماران مبتلا به آرتروپاتی‌های تمایز نیافته (که سرونگاتیو بوده و عالیمی به نفع پسوریازیس یا بیماری التهابی روده در خود و خانواده درجه اول نداشتند) به نظر می‌رسد بیماری مرتبط با پارووویروس باشد. اگرچه Pvalue معنی‌دار نشد که علت آن کم بودن تعداد بیماران بود.

به همین دلیل توصیه می‌شود مطالعه بزرگتر و احتمالاً به روش PCR علاوه بر سرولوژی در بیماران مبتلا به آرتروپاتی‌های تمایز نیافته صورت گیرد و این بیماران به صورت دراز مدت پیگیری شده و مشخص گردد که آیا به بیماری شناخته شده خاصی تبدیل می‌شوند یا خیر و دیگر اینکه آیا مثبت بودن پاروویروس با پاسخ درمانی بهتر یا بدتر همراه است.

سپاسگزاری

این مطالعه با مشارکت پرسنل آزمایشگاه بیمارستان امام خمینی و ولیعصر تهران انجام شد که بدین وسیله از ایشان قدردانی می‌شود. هزینه این مطالعه نیز توسط معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران تأمین گردیده است.

IgG مثبت داشتند که گرچه به دلیل کم بودن تعداد نمونه در مقایسه با گروه شاهد از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ولی IgG در این بیماران با درصد بالای (۰.۵/۸۷٪) مثبت بود.

اگر چه اختلاف مثبت بودن آنتی‌بادی با گروه کنترل معنی‌دار نبود اما بسیار نزدیک به آن مشاهده شد. به نظر می‌رسد گروهی از بیماران وجود دارند که درگیری مفاصل در اثر عفونت مزمن با Parvovirus پیدا می‌کنند که در طبقه بندی‌های تشخیصی شناخته شده قرار نمی‌گیرند (۳۸). لذا با بررسی تعداد بیشتری از این موارد شاید بتوان آنها را در گروه جداگانه‌ای تحت عنوان پلی‌آرتربیت ناشی از Parvovirus قرار داد.

در گروه شاهد ۴ مورد(زن) IgM مثبت داشتند. در ۲ مورد IgG هم مثبت بود. دو شاهدی که تنها IgM مثبت داشتند نشانه‌ای از بیماری اخیر را نداشتند، که می‌تواند به علت عفونت بدون علامت با ویروس(حدود ۲۵ درصد افراد بزرگسال دچار عفونت بدون علامت می‌شوند) (۲۹) و یا موارد مثبت کاذب باشد.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد با توجه به مطالعه انجام شده در بیماران ما، ارتباطی بین Parvovirus B19 و پاتوزن بیماری‌های آرتربیت

منابع:

- 1- Lehmann HW, Kuhner L, Becheniehner K, Muller-Godeffroy E, Heide KG, Kuster RM. *Chronic human parvovirus B19 in rheumatic disease of childhood and adolescence*. J Clin Virol 2002; 25(2): 135-43.
- 2- Corcoran A, Doyle S. *Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19*. J Med Microbiol 2004; 53(pt 6): 459-75.
- 3- Woolf AD, Campion GV, Chishick A, Wise S, Cohen BJ, Klouda PT, et al. *Clinical manifestations of human parvovirus B19 in adults*. Arch Int Med 1989; 149(5): 1153-6.
- 4- Weinberg JM, Wolfe JT, Frattali AL, Werth VP, Naides SJ, Spiers EM. *Parvovirus B19 infection associated with acute hepatitis, arthralgias, and rash*. J Clin Rheumatol 1996; 2(2): 85-8.
- 5- Morey AL, Ferguson DJ, Fleming KA. *Ultrastructural features of fetal erythroid precursors infected with parvovirus B19 in vitro: evidence of cell death by apoptosis*. J Pathol 1993; 169(2): 213-20.
- 6- Naides SJ. *Rheumatic manifestations of parvovirus B19 infection*. Rheum Dis Clin North Am 1998; 24(2):

375-401.

- 7- Moore TL. *Parvovirus-associated arthritis*. Curr Opin Rheumatol 2000; 2(4): 289-94.
- 8- Altschuler EL. *Parvovirus B19 and the pathogenesis of rheumatoid arthritis: a case for historical reasoning*. Lancet 1999; 354(9185): 1026-7.
- 9- White DG, Woolf AD, Mortimer PP, Cohen BJ, Blake DR, Bacon PA. *Human parvovirus arthropathy*. Lancet 1985; 1(8426): 419-21.
- 10-Reid DM, Reid TM, Brown T, Rennie JA, Eastmond CJ. *Human parvovirus-associated arthritis: a clinical and laboratory description*. Lancet 1985; 1(8426): 422-25.
- 11-Saal JG, Steidle M, Einsele H, Müller CA, Fritz P, Zacher J. *Persistence of B19 parvovirus in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis*. Rheumatol Int 1992; 12(4): 147-51.
- 12-Nikkari S, Roivainen A, Hannonen P, Möttönen T, Luukkainen R, Yli-Jama T, et al. *Persistence of parvovirus B19 in synovial fluid and bone marrow*. Ann Rheum Dis 1995; 54(7): 597-600.
- 13-Takahashi Y, Murai C, Shibata S, Munakata Y, Ishii T, Ishii K, et al. *Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis*. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95(14): 8227-32.
- 14-Kozireva SV, Zestkova JV, Mikazane HJ, Kadisa AL, Kakurina NA, Lejnieks AA. *Incidence and clinical significance of parvovirus B19 infection in patients with rheumatoid arthritis*. J Rheumatology 2008; 35(7): 1265-70.
- 15-Kerr JR, Cartron JP, Curran MD, Moore JE, Elliott JR, Mollan RA. *A study of the role of parvovirus B19 in rheumatoid arthritis*. Br J Rheumatol 1995; 34(9): 809-13.
- 16-Murai C, MunakataY, TakahashiY, Ishii T, Shibata S, Muryoi T, et al. *Rheumatoid arthritis after human parvovirus B19 infection*. Ann Rheum Dis 1999; 58(2): 130-2.
- 17-Harrison B, Silman A, Barrett E, Symmons D. *Low frequency of recent parvovirus infection in a population-based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis*. Ann Rheum Dis 1998; 57(6): 375-7.
- 18-Nikkari S, Luukkainen R, Mottonen T, Meurman O, Hannonen P, Skurnik M, et al. *Does parvovirus B19 have a role in rheumatoid arthritis?*. Ann Rheum Dis 1994; 53(2):106-11.
- 19-Mimori A, Misaki Y, Hachiya T, Ito K, Kano S. *Prevalence of antihuman parvovirus B19 IgG antibodies in patients with refractory rheumatoid arthritis and polyarticular juvenile rheumatoid arthritis*. Rheumatol Int 1994; 14(3):87-90.
- 20-Tzang BS, Tsai CC, Tsay GJ, Wang M, Sun YS, Hsu TC. *Anti-human parvovirus B19 nonstructural protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis*. Clin Chim Acta 2009; 405(1-2): 76-82.
- 21-Hemauer A, Beckenlehner K, Wolf H, Lang B, Modrow S. *Acute parvovirus B19 infection in connection with a flare of systemic lupus erythematosus in a female patient*. J Clin Virol 1999; 14(1):73-8.
- 22-Bengtsson A, Widell A, Elmstahl S, Sturfelt G. *No serological indications that systemic lupus erythematosus is linked with exposure to human parvovirus B19*. Ann Rheumatol Dis 2000; 59(1):64-6.

- 23-Hsu TC, Tsay GJ. *Human parvovirus B19 infection in patients with systemic lupus erythematosus*. Rheumatol 2001; 40(2): 152-7.
- 24-Ferri C, Longombardo G, Azzi A, Zakrzewaka K. *Parvovirus B19 and systemic sclerosis*. Clin Exp Rheumat 1999; 17: 267.
- 25-Ferri C, Zakrzewaka K, Longombardo G, Giuggioli D, Storino FA, Pasero G. *Parvovirus B19 infection of bone marrow in systemic sclerosis patients*. Clin Exp Rheumat 1999; 17(6): 718-20.
- 26-Cassinotti P, Siegl G, Michel BA, Bruhlmann P. *Presence and significance of human parvovirus B19 DNA in synovial membranes and bone marrow from patients with arthritis of unknown origin*. J Med Virol 1998; 56(3): 199-204.
- 27-Meyer O. *Parvovirus B19 and autoimmune diseases*. Joint Bone Spine 2003; 70(1): 6-11.
- 28-Ramadan M, el-Azizi AA, Helmy M, Saleh L, Tamara F. *Study of the role of parvovirus B19 in arthropathies of Egyptian adult cases*. J Egypt Public Health Assoc 1998; 73(1-2): 31-40.
- 29-Heegaard ED, Brown KE. *Human parvovirus B19*. Clin Microbiol Rev 2002; 15(3): 485-505.
- 30-Von Poblotzki A, Hemauer A, Gigler A, Puchhammer-Stockl E, Heinz FX, Pont J. *Antibodies to the nonstructural protein of parvovirus B19 in persistently infected patients: implications for pathogenesis*. J Infect Dis 1995; 172(5): 1356-9.
- 31-Hemauer A, Gigler A, Searle K, Beckenlehner K, Raab V, Brolden K. *Seroprevalence of parvovirus B19 NS1-specific IgG in B19-infected and uninfected individuals and in infected pregnant women*. J Med Virol 2000; 60(1): 48-55.
- 32-Hicks KE, Cubel RC, Cohen BJ, Clewley JP. *Sequence analysis of a parvovirus B19 isolate and baculovirus expression of the nonstructural protein*. Arch Virol 1996; 141(7):1319-27.
- 33-Tanaka A, Sugawara A, Sawai K, Kuwahara T. *Human parvovirus B19 infection resembling systemic lupus erythematosus*. Internal Medicine 1998; 37(8): 708-10.
- 34-Nesher G, Osborn TG, Moore TL. *Parvovirus infection mimicking systemic lupus erythematosus*. Semin Arthritis Rheum 1995; 24(5): 297-303.
- 35-Albert LJ, Inman RD. *Molecular mimicry and autoimmunity*. N Engl J Med 1999; 341(27): 2068-74.
- 36-Sève P, Ferry T, Koenig M, Cathebras P, Rousset H, Broussolle C. *Lupus-like presentation of parvovirus B19 infection*. Semin Arthritis Rheum 2005; 34(4): 642-8.
- 37-Ray NB, Nieva DRC, Seftor EA, Khalkhali-Ellis Z, Naides SJ. *Induction of an invasive phenotype by human parvovirus B19 in normal human synovial fibroblasts*. Arthritis Rheum 2001; 44(7): 1582-6.
- 38-Stahl HD, Seidl B. *High incidence of parvovirus B19 DNA in synovial tissue of patients with undifferentiated mono- and oligoarthritis*. Clin Rheumatol 2000; 19(4): 281-6.

Antibody Response against Parvovirus in Patients with Inflammatory Rheumatological Diseases

Raeisi SH(MD)¹, Jafari S(MD)², Khajali F(MD)⁴, Abdollahi A(MD)³, Najafizadeh SR(MD)^{*5}

¹Internist, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

²Department of Infectious Disease, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³Department of Internal, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

⁴Department of Pathology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵Department of Rheumatology Department, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 1 Jun 2010

Accepted: 23 Dec 2010

Abstract

Introduction: Some viral infections have been suggested to trigger or cause autoimmune diseases. One of these viruses is parvovirus B19 which can have various rheumatologic manifestations. In this study we investigated the association between parvovirus and rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosis(SLE), systemic sclerosis(SSc) and undifferentiated arthritis at the Rheumatological Clinic, Imam Khomeini hospital.

Methods: In this sectional case-control study, IgM and IgG antibodies against parvovirus B19 were measured with ELISA in 41 patients with RA, 28 patients with SLE, 13 patients with SSc, 8 patients with undifferentiated arthritis as well as 90 healthy controls. The ELISA kit (DRG, Germany) was semi-quantitative and qualitative.

Results: Parvovirus B19 IgM was detected in one patient with RA, one with SSc and four in the control group. IgG anti- B19-specific antibody was detected in 58.5% of RA patients, 67.9% of SLE patients, 69. 2% of SSc patients, 87.5% of undifferentiated arthritis patients as compared to 53.3% of controls. The results were compared between the patient and control groups($p>0.05$).

Conclusion: According to the results, there was no significant correlation for the antibody titer against parvovirus B19 in the patient and control group. The highly positive response of IgG against parvovirus in undifferentiated arthritis implies the need for more research.

Keywords: Parvovirus; Arthritis, Rheumatoid; Lupus Erythematosis, Systemic Scleroderma, Systemic; Arthritis/ therapy

This paper should be cited as:

Raeisi SH, Jafari S, Khajali F, Abdollahi A, Najafizadeh SR. *Antibody response against parvovirus in patients with inflammatory rheumatological diseases*. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci; 19(3):329-38.

*Corresponding author: Tel: +98 9121547688, Email: najafizadeh.sr@gmail.com