

Romatoid Faktör Pozitifliği İle Parvovirüs B19 Seropozitifliği Arasındaki İlişkinin Araştırılması

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN RHEUMATOID FACTOR POSITIVITY AND PARVOVIRUS B19 SEROPOSITIVITY

Dr. H. Handan AKBULUT,^a Dr. Mehmet ÖZDEN,^a Dr. İlhami ÇELİK,^b
Dr. S. Serdar KOCA,^c Dr. Vedat BULUT^a

^aİmmünoloji ABD, ^bKlinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ABD, ^cİç Hastalıkları ABD, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, ELAZIĞ

Özet

Amaç: Erişkin ve çocuklarda eklem ve bağ dokularını tutan otoimmün hastalıkların etiyolojisinde veya tetiklenmesinde Human Parvovirüs B19 (HPV B19) virüsünün sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, yaygın artralji yakınması ile romatoloji kliniğine başvuran, romatoid faktör (RF) pozitifliği saptanan ve lökomotor sistem ile ilgili sorunları olan hastaların serumlarında HPV B19 IgM ve IgG antikorları çalışılarak RF ile parvovirüs enfeksiyonu arasındaki olası ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, RF pozitifliği olan 50 hasta ile RF negatif 20 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta ve kontrol gruplarından alınan serum örneklerinde ELISA ile anti-HPV B19 IgM ve IgG antikor düzeyleri immüno Floresans (IFA) yöntemi ile Hep-2 hücrelerinde anti-nükleer antikor (ANA) ve nefelometrik yöntemle c-reaktif protein (CRP) düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Hasta grubunda anti-HPV B19 IgM pozitiflik oranı kontrol grubundan yüksek olmasına karşın aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Hasta ve kontrol grubu arasında anti-HPV B19 IgG pozitifliği yönünden de anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). RF pozitifliği olan hasta grubunda ANA pozitifliği %46 oranında saptanırken, RF negatif kontrol grubunda ANA pozitifliğine rastlanmadı ($p < 0.05$). Hasta grubunda, RF hastalar ($n = 31$) ile RF olmayan hastalar ($n = 19$) arasında HPV B19 IgM ve IgG antikor pozitifliği yönünden anlamlı farklılık yoktu. Hasta grubunda, ANA pozitifliği olanlarla olmayanlar arasında HPV B19 IgM pozitifliği anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Hasta grubunda, ANA pozitifliği olanlarla olmayanlar arasında HPV B19 IgM pozitifliği anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($\chi^2 = 4.845$, $p = 0.028$) HPV B19 IgG düzeyleri ise ANA pozitifliği olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç: Artralji şikayeti olan ve lökomotor sistemle ilgili sorunları olan RF pozitif hastalarda, parvovirüs antikorları varlığı arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte ANA pozitifliği olanlarda HPV B19 IgM pozitifliğinin anlamlı düzeyde yüksek bulunması, otoimmün hastalıklarla parvovirüs enfeksiyonları arasındaki olası ilişkinin desteklendiği şeklinde yorumlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Parvovirüs B19, insan; romatoid faktör; anti-nükleer antikor

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:654-657

Abstract

Objective: It is suggested that the Human Parvovirus B19 (HPV B19) can be responsible for the etiology or triggering the autoimmune diseases that affecting joints and connective tissues in adults and children. In this study, the possible relationship between HPV B19 IgM and IgG antibodies and rheumatoid factor (RF) positivity was investigated in patients with (RF) positivity who admitted to Department of Rheumatology with complaints of common arthralgia and locomotor system.

Material and Methods: RF positive 50 patients and 20 healthy volunteers were included in the study. The levels of anti-HPV B19 IgM and IgG antibodies (with ELISA), ANA with IFA on Hep-2 cells and CRP with nephelometry were studied in serum samples obtained from the patients and controls.

Results: Although the rate of anti-HPV B19 IgM positivity was higher in patients than controls this was not statistically significant ($p > 0.05$). No significant difference was observed between Anti-HPV B19 IgG positivity of the patients and controls ($p > 0.05$). 46% ANA positivity was detected in RF positive patients, no ANA positivity was observed in RF negative controls ($p < 0.05$). No statistically significant difference was observed in terms of HPV B19 IgM and IgG antibody positivity in patients who had rheumatoid arthritis or not. HPV B19 IgM positivity was highly significant in patients with ANA positivity than those without ANA positivity.

Conclusions: No significant relationship was observed with the parvovirus infections of the patients who had complaint of arthralgia and problems of locomotors system with RF positivity. However, significance of HPV B19 IgM positivity in patients with ANA positivity was interpreted that it was verified the probable relationship between the autoimmune diseases and parvovirus infections.

Key Words: Parvovirus B19, human; rheumatoid factor; antibodies, antinuclear

Geliş Tarihi/Received: 23.03.2007 Kabul Tarihi/Accepted: 02.06.2007

XVIII. Ulusal İmmünoloji Kongresi, Program ve Özet Kitabı, 242, Bursa, 2005'te poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Hatice Handan AKBULUT
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ABD,
ELAZIĞ
handanakbulut@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Parvovirüs B19, insanlarda hastalık yapan, tüm dünyada yaygın olarak gözlenen tek zincirli bir DNA virüsüdür.¹ Semptomatik erişkin Parvovirüs B19 enfeksiyonunu takiben erişkinlerde romatoid artrit benzer artropatiler

görülürken çocuklarda eritema infeksiyozuma yol açmaktadır. Erişkin ve çocuklarda eklem ve bağ dokularını tutan otoimmün hastalıkların etiyolojisi veya tetiklenmesinde HPV B19'un sorumlu olabileceği düşünülmektedir.² Özellikle otoantikör üretiminde HPV B19 enfeksiyonu ile ilişkili olarak artış saptanmıştır.³ HPV B19 ile uyumlu artropati genellikle periferik, ani başlangıçlı, simetrik poliartrit şeklinde olup, nispeten iyi seyirlidir ve olguların çoğu birkaç hafta içinde iyileşir.^{4,5} Enfeksiyonu takiben yaklaşık 3 ay boyunca virüse spesifik IgM serumda saptanabilir. Ayrıca uzamış HPV B19 (+) artropati olgularında yüksek titrelerde romatoid faktör artışı tanımlanmıştır.⁶ Yine HPV B19, tutulan eklemlerde bulunmuştur ve viral DNA, poliartraljili hastaların sinoviyal sıvılarında saptanmıştır.⁷ Bu bulgular HPV B19'un bazı RA olgularında tetikleyici ajan olması olasılığını arttırmaktadır. Bu çalışmada, yaygın artralji şikayeti ile romatoloji kliniğine başvuran, RF pozitifliği saptanan ve lökomotor sistemle ilgili sorunları olan hastaların serumlarında HPV B19 IgM ve IgG düzeyleri araştırılarak bu hastalar ile HPV B19 antikörleri arasındaki olası ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Romatoloji Kliniği'ne başvuran, RF pozitifliği ve farklı kronik inflamatuvar romatizmal tutulumu olan yaşları 26-59 arasında değişen (44 ± 9) 50 hasta (10 erkek, 40 kadın) alındı. Kontrol grubu olarak yaşları 24-57 arasında değişen (41 ± 10) RF negatif, herhangi bir şikayeti olmayan 20 sağlıklı gönüllü (6 erkek, 14 kadın) alındı. Olgu ve kontrol grubu üyelerinin her birinden 5'er mL venöz kan alındı ve 3000 devir/dak. 10 dk. santrifüjlenerek serumları ayrıldı ve çalışılncaya kadar -70°C 'de bekletildi. Hasta ve kontrol grubundan alınan serum örneklerinde anti-HPV B19 IgM ve IgG antikör düzeyleri ELISA yöntemi (R-Biopharm, Ridascreen, Darmsstadt, Germany) ile ANA düzeyleri IFA yöntemi (EUROİMMÜN Medizinische Labordiagnostica, GmbH, Seekamp 31 D23560 Luebeck, Germany) ile Hep-2 hücrelerinde çalışıldı ve sonuçlar pozitif veya negatif olarak yorum-

landı. RF düzeyleri ise nefelometrik olarak BN II (Dade Behring Marburg GmbH, Germany) cihazı ile çalışıldı.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 12.0 paket programında Student T testi ve ki-kare testi kullanıldı ve $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Hasta grubunda serum RF düzeyi 126.38 ± 22.29 IU/mL iken kontrol grubunda 3.5 ± 0.7 IU/mL idi. Hastaların 8 (%16)'inde anti-HPV B19 IgM pozitif olarak saptanırken kontrol grubunda pozitiflik gözlenmedi. Hasta ve kontrol grupları arasında anti-HPV B19 IgG pozitifliği yönünden anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$). Yine hasta ve kontrol grubu arasında anti-HPV B19 IgM ve IgG ortalama düzeyleri yönünden de anlamlı farklılık saptanmadı. ANA pozitifliği RF pozitifliği olan hasta grubunda %46 oranında gözlenirken, RF negatif olan kontrol grubunda ANA pozitifliğine rastlanmadı. Romatoid artritli hastalar ($n = 31$) ile romatoid artritli olmayan hastalar ($n = 19$) karşılaştırıldığında, HPV B19 IgM ve IgG antikör pozitifliği bakımından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p = 0.24$, $p = 0.25$). Ancak hasta grubunda, ANA pozitifliği olan 23 olgu, ANA negatif olan 27 olguyla karşılaştırıldığında, ANA pozitif hastalarda HPV B19 IgM pozitifliğinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($p = 0.001$, Tablo 1).

Tartışma

Otoimmün hastalıkların, immün yanıtta bozukluk sonucu ya da bir enfeksiyon sonrasında geliştiği düşünülmektedir. Başlangıçta hastalık, tek bir ekzojen ya da otoantijen tarafından tetiklenebilmekle birlikte, kronik inflamatuvar yanıt gelişimini takiben salınan konak antijenleri tetikleyici antijenlerin yerine geçerek patolojik süreci devam ettirebilmektedir. Düşük düzeyde de olsa dirençli olarak devam eden enfeksiyonlar aynı zamanda artritogenik antijen salgılayabilirler.⁸ HPV B19 enfeksiyonu giderek artan sıklıkta gözlenmekte olup çeşitli klinik tablolarda patojen olarak saptanmaktadır. Bu enfeksiyonun artrit ve döküntü,

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarında anti-HPV B19 IgM ve IgG pozitiflik oranları.

Gruplar	Anti-HPV B19 IgM (%)		Anti-HPV B19 IgG (%)	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Hasta (n= 50)	16	84	44	56
RA olan (n= 31)	9.7	90.3	51.6	48.4
RA olmayan (n= 19)	26.3	73.7	31.6	68.4
ANA pozitif (n= 23)	26.1*	73.9	43.5	56.5
ANA negatif (n= 27)	7.4*	92.6	44.4	55.6
Kontrol (n= 20)	0	100	45	55

*p< 0.05, RA: Romatoid artrit, ANA: Antinükleer antikor.

yorgunluk ve glomerülonefriti içeren çeşitli klinik görünümünün patogeneğinde bağışıklık sistemi sorumlu tutulmaktadır. HPV B19 enfeksiyonu ile ilişkili otoantikor üretiminin giderek arttığı bildirilmektedir. HPV B19 enfeksiyonu geçirmiş kişilerde VP1/2 antijenlerine karşı hem humoral hem de hücrel immünite oluştuğu gösterilmiştir.⁹

Kronik inflamatuvar romatizmal hastalıklarla parvovirüs B19 enfeksiyonu arasındaki olası ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada hastaların %80.7'sinde, kontrol grubunun ise %43'ünde anti-HPV B19 IgG pozitifliği saptanmış, ancak her iki grupta da anti-HPV B19 IgM pozitifliği saptanmamıştır. Yazarlar, sonuçların romatizmal eklem tutulumu ile parvovirüs B19 enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi desteklediğini, ancak anti-parvovirüs B19 seropozitif hastaların eklem sıvılarında viral DNA'nın saptanamaması nedeniyle bu virüsün eklem hastalıklarında ancak indirekt bir rolünün olabileceğini ileri sürmüşlerdir.¹⁰ Yine romatizmal yakınmaları bulunan hastaların kemik iliği örneklerinde parvovirüs B19 DNA pozitifliğinin klinik öneminin araştırıldığı bir çalışmada, hastaların %82'sinde serum anti-HPV B19 IgG pozitifliği saptanırken hiçbirinde akut enfeksiyon saptanmamıştır. Ancak 13 olguda kemik iliği örneklerinde B19DNA PCR ile saptanmış ve bunun persistan enfeksiyon göstergesi olabileceği düşünülmüştür. Aynı çalışmada 22 RA'lı hastanın 7'sinde kemik iliğinde parvovirüs B19DNA saptanırken, bu 7 olgunun sadece 4'ünde RF pozitif bulunmuştur. Buna karşılık parvovirüs B19DNA negatif 15 RA hastasının tümünde RF pozitif bulunmuştur.¹¹ Bu

durum da romatizmal hastalıklar ile parvovirüs B19 enfeksiyonu arasında doğrudan bir ilişki olabileceğini düşündürmemektedir. Çalışmamızda RF pozitifliği olan hastalarda anti-HPV B19 IgM pozitifliği istatistiksel anlamlılık saptanamamakla birlikte kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuştur. Benzer olarak RA ile HPV B19 antikor sıklığı arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır. RF pozitif hasta grubunda ANA pozitif olanlarla HPV B19 IgM enfeksiyonu arasında bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Özellikle SLE gelişiminde parvovirüs B19 enfeksiyonunun katkısının olabileceği düşünülmektedir.¹² Semptomatik HPV B19 enfeksiyonunu takiben düşük titrede de olsa otoantikor üretimi olduğu gösterilmiştir.³

Otoimmün hastalıklarla HPV19 enfeksiyonu arasında ilişki olduğuna dair bir kanıya varmak için bu çalışmaya alınan olgu sayısının az olması, kısıtlayıcı bir faktör olarak düşünülmekte olup daha fazla olgu içeren prospektif çalışmaların yapılmasına gerek vardır.

Sonuç olarak, artralji yakınması ve RF pozitif lökomotor sistemi ile ilgili sorunları olan hastalarda, HPV19 enfeksiyonu ile herhangi bir ilişki saptanamamıştır. Bununla birlikte ANA pozitifliği olanlarda HPV B19 IgM pozitiflik oranının anlamlı düzeyde fazla gözlenmesi, otoimmün hastalıklarla parvovirüs enfeksiyonları arasında indirekt bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Akut ve kronik parvovirüs B19 enfeksiyonunun patogenezi ve artropati çalışmaları, virüs-konak etkileşimi ile eklem ve bağ dokusu hastalıkları ilişkisinin anlaşılmasına olanak sağlayacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Cherry JD. Parvoviruses. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p.1620-30.
2. Moore TL. Parvovirus-associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:289-94.
3. Lunardi C, Tiso M, Borgato L, Nanni L, Millo R, De Sandre G, et al. Chronic parvovirus B19 infection induces the production of anti-virus antibodies with autoantigen binding properties. *Eur J İmmünol* 1998;28:936-48.
4. Leventhal LJ, Naides SJ, Freundlich B. Fibromyalgia and parvovirus infection. *Arthritis Rheum* 1991;34:1319-24.
5. White DG, Woolf AD, Mortimer PP, Cohen BJ, Blake DR, Bacon PA. Human parvovirus arthropathy. *Lancet* 1985;1:419-21.
6. Luzzi GA, Kurtz JB, Chapel H. Human parvovirus arthropathy and rheumatoid factor. *Lancet* 1985;1:1218.
7. Saal JG, Steidle M, Einsele H, Muller CA, Fritz P, Zacher J. Persistence of B19 parvovirus in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1992;12:147-51.
8. Kerr JR, Cunniffe VS, Kelleher P, Coats AJ, Matthey DL. Circulating cytokines and chemokines in acute symptomatic parvovirus B19 infection: Negative association between levels of pro-inflammatory cytokines and development of B19-associated arthritis. *J Med Virol* 2004;74:147-55.
9. Gigler A, Dorsch S, Hemauer A, Williams C, Kim S, Young NS, et al. Generation of neutralizing human monoclonal antibodies against parvovirus B19 proteins. *J Virol* 1999;73:1974-9.
10. Regaya F, Khelifa R, Zouari R, Kchir M, Karoui M, Essid R. Research on Parvovirus B19 infections and chronic articular manifestations in a Tunisian hospital. *Arch Inst Pasteur Tunis* 2003;80:9-15.
11. Lundqvist A, Isa A, Tolfvenstam T, Kvist G, Broliden K. High frequency of parvovirus B19 DNA in bone marrow samples from rheumatic patients. *J Clin Virol* 2005;33:71-4.
12. Fawaz-Estrup F. Human parvovirus infection: Rheumatic manifestations, angioedema, C1 esterase inhibitor deficiency, ANA positivity, and possible onset of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;23:1180-5.