

Psoriasis ve Parvovirus B19 Enfeksiyonu Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Investigation of Relationship Between Parvovirus B19 Infection and Psoriasis

Mehmet Yıldırım, Ali Murat Ceyhan, Buket Cicioğlu Arıdoğan*, İpek Gürses Koç, Selçuk Kaya*

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye
*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Özet

Amaç: Psoriasis eritemli skuamli papül ve plaklarla karakterize kronik tekrarlayıcı bir deri hastalığıdır. Hastalığın başlaması, yeni lezyon çıkışı veya alevlenmesini etkileyen üç önemli faktör mevcut olup bunlar stres, deri travması ve enfeksiyondur. Psoriasisin ortaya çıkışı veya alevlenmesinde çeşitli mikroorganizmaların rolü olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı, Parvovirus (PV) B19 ile psoriasis ve psoriasis alan şiddet indeksi (PASI) arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 60 psoriasisli hasta (36 erkek, 24 kadın) ve 40 sağlıklı birey (22 erkek, 18 kadın) dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun PVB19 DNA'sı real-time polimeraz zincir reaksiyonu ile ölçüldü.

Bulgular: Hasta grubundaki 60 hastanın 27'sinde (%45), kontrol grubundaki 40 bireyin 9'unda (%22,5) PVB19 DNA'sı tespit edildi ($p<0,05$). Ortalama viral yük hasta grubunda $9011768,5\pm 6921223,3$ kopya/ml, kontrol grubunda ise $106885,4\pm 46828,1$ kopya/ml olarak bulundu ($p<0,05$). Viral yük ile PASI arasında bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Aynı zamanda viral yük ile psoriasis tipleri arasında da anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,05$).

Sonuç: Elde edilen bulgular ile psoriasis ile PVB19 enfeksiyonu arasında bir ilişki olabileceği sonucuna varıldı. (*Türkderm 2010; 44: 200-3*)

Anahtar Kelimeler: Parvovirus B19, psoriasis, real-time PCR, viral yük

Summary

Background and Design: Psoriasis is a common, chronic, relapsing skin disease, characterized by the formation of typical scaly papules or plaques. The three factors well-recognized as triggering the onset, causing new lesions or inducing a flare in the disease are: stress, skin injury and infection. Various microorganisms are associated with provocation and/or exacerbation of psoriasis. The aim of this study was to investigate the relationship between parvovirus B19 (PVB19) and psoriasis/psoriasis area severity index (PASI).

Material and Method: Sixty patients with psoriasis (36 men, 24 women) and 40 healthy volunteers (22 men, 18 women) were included in our study. PVB19 DNA was quantified by real-time polymerase chain reaction.

Results: PVB19 DNA was detected in 27 of 60 subjects in the patient group (45%) and in 9 of 40 controls (22.5%) ($p<0.05$). Viral load was quantitatively detected as mean 9011768.5 ± 6921223.3 copies/ml in the patient group and 10688.4 ± 46828.1 copies/ml in the control group ($p<0.05$). There was no correlation between viral load and PASI ($p>0.05$). The relationship between the viral load and the subtypes of psoriasis was not statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion: According to the results of this study, it was concluded that a relationship may be present between psoriasis and PVB 19 infection. (*Turkderm 2010; 44: 200-3*)

Key Words: Parvovirus B19, psoriasis, real-time PCR, viral load

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mehmet Yıldırım, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, 32200 Isparta, Türkiye Tel: +90 246 211 2501 E-posta: yildirim@med.sdu.edu.tr
Geliş Tarihi/Received: 27.02.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 14.04.2010

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*

Giriş

Psoriasis, eritemli-skuamli papül ve plaklarla karakterize, kronik seyirli hiperproliferatif bir deri hastalığıdır¹. Etyopatogenezi konusunda bugüne kadar üzerinde en çok çalışılan hastalıklardan biri olmasına rağmen hastalığın patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak günümüzde psoriasisin genetik zeminde çeşitli çevresel faktörlerle tetiklenebilen ve immünolojik mekanizmaların patogenezi temel olarak rol aldığı T hücre aracılı inflamatuvar bir hastalık olduğu kabul edilmektedir^{1,2}. Stres, travma ve enfeksiyon, hastalığın başlangıcı veya mevcut lezyonların alevlenmesinde etkili olan üç önemli faktördür. Tetikleyici faktörlerin henüz hangi mekanizmalar ile psoriasis başlattıkları veya alevlendirdikleri tam olarak açıklanamamış olmalarına karşın, bu sürecin immünolojik mekanizmaları harekete geçiren bazı mediyatörler tarafından başlatıldığı düşünülmektedir^{3,4}. Bu faktörler arasında enfeksiyon özel bir öneme sahiptir ve psoriasisli hastaların %40'ından fazlası hastalıklarının bir enfeksiyondan sonra alevlendiğini belirtmektedirler. Ayrıca psoriasisli çocuk hastaların %25'i hastalıklarının bir enfeksiyonu takiben başladığı öyküsünü vermektedirler. Psoriasisin özellikle streptokoklar olmak üzere çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar ile başlayabildiği veya mevcut olan hastalığın alevlendiği iyi bilinmektedir⁵⁻⁷. Etyolojisinde otoimmün mekanizmaların sorumlu tutulduğu inflamatuvar hastalıkların patogenezi viral ajanların rolü ile ilgili çalışmalar geçmişte olduğu gibi günümüzde de popüleritesini korumaktadır. Psoriasis patogenezi viral enfeksiyonların rolleri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve hepatit C virüs, insan immün yetmezlik virüs (HIV), human papillomavirüs, sitomegalovirüs, herpesvirüs 6 ve 7, varisella zoster virüs, retrovirüs E ve herpes simpleks virüs tip 1 araştırılmıştır⁴⁻¹⁰.

Human parvovirus B19 (PVB19) Parvoviridae familyasına ait küçük, çift sarmallı ve zarfsız bir DNA virüsüdür. PVB19 enfeksiyonu dünyada yaygın olarak tüm yaşlarda görülmektedir. Nispeten sık görülen ve orta derecede bulaştırıcılığı olan enfeksiyon sporadik veya epidemik olarak ortaya çıkabilmektedir¹¹⁻¹⁵. PVB19 enfeksiyonu ile ilişkili klinik durumlar arasında eritema infeksiyozum, artropati, geçici aplastik kriz, el ve ayakların papülo-purpurik erüpsiyonu ve hidrops fötalıs yer almaktadır^{11,16}. Ayrıca eritema nodozum ve eritema multiforme etyolojisinde de PVB19 suçlanmaktadır. Son yıllarda, Kawasaki hastalığı, sistemik lupus eritematozus, poliarteritis nodoza, sistemik skleroz, pitriasis likenoides, akut genelize ekzantematöz püstüloz ve Behçet hastalığı gibi birçok hastalık ile PVB19 enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi araştırılan çok sayıda olgu raporu ve araştırma rapor edilmiştir¹⁶⁻²¹.

PVB19'un bazı dermatozlar ve kronik otoimmün hastalıklarındaki rolü ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen, psoriasis ve PVB19 arasındaki ilişkiyi araştırılan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur^{6,16,22}. Bu çalışmada sağlıklı kontroller ile psoriasisli hastalarda PVB19 enfeksiyonu sıklıkları karşılaştırılarak, PVB19 enfeksiyonunun psoriasisdeki olası rolü ve hastalık şiddeti ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Ekim 2008-Nisan 2009 tarihleri arasında Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran 60 psoriasis hastası ve 40 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 100 kişi dahil edildi. Hasta grubunda psoriasis tanısı genel klinik belirtiler ve şüphe duyulan olgularda tipik histopatolojik bulgulara dayanılarak konuldu. Tüm hastaların PASI (Psoriasis Area Severity Index) skoru hesaplandı ve hastalar psoriasis tipine göre sınıflandırıldı. Hasta ve kontrol grubundan venöz kan örnekleri alınarak serumları ayrıştırıldı ve tüm serumlar epandorf tüpte -80 °C'ta çalışılana kadar saklandı. Serumdan PVB19 DNA ekstraksiyonu, QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Germany) kullanılarak yapıldı²³. Viral DNA yükü, real-time PCR (ABI PRISM 7700 Sequence Detection System (PE Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)) tekniği kullanılarak belirlendi^{24,25}. Sonuçlar ortalaması±standart hata olarak sunuldu. Hasta ve kontrol gruplarının ortalama viral yük değerleri ve PVB19 pozitiflik sıklığı Student t-test ve ki-kare test kullanılarak karşılaştırıldı. Viral yük ve PASI arasındaki korelasyonu değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Viral yük ve psoriasis tipleri arasındaki ilişkiyi karşılaştırmak için Kruskal Wallis testi uygulandı. İstatistiksel olarak 0,05' in altındaki p değerleri anlamlı olarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 60 psoriasis hastasının 36'sı (%60) erkek, 24'ü (%40) kadın idi. Yaşları 9-65 arasında değişen ve yaş ortalaması 38,2±9,1 olan psoriasisli hastaların 39'u kronik plak psoriasis (%65), 12'si guttat psoriasis (%20) ve 9'u palmoplantar psoriasis (%15) olarak değerlendirildi. Yaşları 10 ile 68 arasında değişen ve yaş ortalaması 36,9±9,4 olan kontrol grubundaki 40 olgunun ise 22'si (%55) erkek, 18'i (%45) kadın idi. Psoriasis ile kontrol grubu karşılaştırıldığında cinsiyet ve yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok idi (P>0,05). Hastaların PASI skoru 0,9 ile 26,1 arasında değişmekte olup ortalama olarak 8,12±5,78 idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

	Hasta (n=60; E: 36, K: 24)	Kontrol (n=40; E: 22, K: 18)
Ortalama yaş	38,2±9,1 (9-65)	36,9±9,4 (10-68)
Psoriasis tipi		
Plak psoriasis		39 (%65)
Guttat psoriasis		12 (%20)
Palmoplantar psoriasis		9 (%15)
Ortalama PASI		8,12±5,78 (0,9-26,1)
E: erkek; K: kadın		

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda PVB19 DNA pozitifliği ve ortalama viral yük

	PVB19 DNA		Viral yük (kopya/ml)	
	Pozitif; n (%)	Negatif; n (%)	Ortalama	Aralık
Psoriasis (n=60)	27 (%45)	33 (%55)	9011768,5±6921223,3	0-2, 8, 108
Kontrol (n=40)	9 (%22,5)	31 (%77,5)	106885,4±46828,1	0-1, 39,106
p	<0,05		<0,05	

Psoriasisli hastaların 27'sinde (%45), kontrol grubunda yer alan hastaların ise 9'unda (%22,5) PVB19 DNA'sı tespit edildi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Ortalama viral yük hasta ve kontrol grubunda sırasıyla $9011768,5\pm 6921223,3$ kopya/ml ve $106885,4\pm 46828,1$ kopya/ml olarak tespit edildi. Viral yük hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 2). Viral yük ile PASI arasında bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca viral yük ve psoriasis tipi arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

Tartışma

Psoriasis etyopatogenezini aydınlatmak amacıyla yapılan bir çok çalışmada majör rolü T hücre ve sitokinlerin üstlendiği ileri sürülmüştür¹⁻³. Psoriasisli hastalarda hem sistemik hem de kutanöz olarak proinflamatuvar sitokinler özellikle de tip 1 sitokinler artmış miktarda sentezlenmektedir²⁶. Th1 hücreler hücrel immün sistemin esas düzenleyici hücreleridir. İntrasellüler bakteriyel ve viral antijenlere cevapta klasik olarak Th1 sitokinlerinin aracılığı ile CD8+ hücrelerin stimülasyonu gerçekleşir¹⁰. Bu arada IFN- γ üreten T hücreler tarafından aktive edilen derideki dendritik hücreler tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve interlökin (IL)-6 üretmeye başlarlar. Psoriatik lezyonların oluşumu aşamasında, keratinositler IL-6 ve Th1 hücreler tarafından üretilen mediyatörler aracılığıyla aktive olurlar^{2,3}.

Virüslerle psoriasis arasındaki ilişki ilk kez 1983 yılında Iversen ve ark. tarafından öne sürülmüş ve araştırmacılar psoriasisli hastaların idrarlarında virus benzeri partiküller bulunduğunu bildirmişlerdir²⁷. Ayrıca aynı yıllarda Bjerke ve ark. yaptıkları bir çalışmada psoriatik plaklarda interferon-gama yüksekliği tespit etmiş ve bunun virüslerle karşı artmış T lenfosit cevabı ile ilişkili olabileceği düşüncesinden yola çıkarak, etyolojide virüslerin rol oynadığı tezini ortaya atmıştır²⁸. Virüslerin patogenezde tam olarak nasıl rol oynadığı bilinmese de immün sistem üzerinden veya direkt proliferatif etki ile psoriasis neden olabileceği ya da mevcut lezyonlarda alevlenmelere yol olabileceği öne sürülmektedir⁴.

PVB19 DNA'sı kemik iliği, sinoviyum, testis, periferik kan mononükleer hücreleri, granülositler ve deri gibi çeşitli vücut bölümlerinde inatçı olarak varlığını sürdürebilmektedir¹⁶. İnatacı viral enfeksiyonlar ise sistemik immün mekanizmaları tetikleyebilmektedir^{21,29}. Kerr ve ark. akut PVB19 enfeksiyonu geçiren hastalarda IL-6, IFN- γ ve TNF- α düzeylerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Persistan enfeksiyon evresinde ise, akut enfeksiyonu takiben 2-37 ay süresince IFN- γ ve TNF- α hala yüksek olarak tespit edilebilmektedir. Bu durumun akut PVB19 enfeksiyonunun klinik bir sekeli olabileceği öne sürülmektedir²⁹.

Yaptığımız literatür taramasında, PVB19 ile psoriasis/psoriatik artrit ilişkisini araştıran iki adet makaleye rastladık. Yazıcı ve ark. 47 psoriasisli hasta ve 20 sağlıklı bireyde PCR yöntemi ile PVB19 DNA'sı araştırmışlar ve psoriasisli hastaların %38'inde pozitif sonuç bulmuşlardır. Yazarlar PVB19 enfeksiyonunun psoriasis patogenezinde rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir⁶. Mehreain ve ark. ise psoriatik artritle 6 hastanın 4'ünde sinoviyal dokularında immünohistokimyasal olarak PVB19 varlığını göstermişlerdir²². Çalışmamızda PVB19 DNA ampli-

fikasyonu ile virüsü sayısal olarak tespit etmede en duyarlı yöntemlerden biri olan real-time PCR yöntemi kullanıldı. Yazıcı ve ark.'na benzer şekilde psoriasisli hastalarda PVB19 DNA'sı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca çalışmamızda psoriasis ve PVB19 ilişkisinin araştırıldığı diğer çalışmalardan farklı olarak, viral yük düzeyleri de ölçüldü ve psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu tespit edildi. Hasta grubunda yüksek olarak tespit edilen viral yük düzeyleri, persistan PVB19 enfeksiyonu seyri esnasında yüksek olarak saptanan ve psoriasis patogenezinde de önemli rol oynayan TNF- α ve IFN- γ düzeylerini etkileyerek psoriasis tetikleyebilir.

Çalışmamızın sonuçları, önceki çalışmalarda bildirilen ve mekanizması açıklığa kavuşturulamayan psoriasis ve PVB19 enfeksiyonu arasındaki olası ilişkiyi desteklemektedir.

PVB19 enfeksiyonu ile psoriasis arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların az olması nedeni ile immün parametreleri de içeren daha geniş serilerle yeni çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Lebwohl M: Psoriasis. Lancet 2003;361:1197-204.
2. Sabat R, Philipp S, Höflich C, et al: Immunopathogenesis of psoriasis. Exp Dermatol 2007;16:779-98.
3. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. Ann Rheum Dis 2005;64:30-6.
4. Yazıcı HS, Bahadır S, Köksal İ, Alpay K, Yazıcı Y, Yaylı S: Psoriasis ile HCV arasında ilişki var mı? T Klin J Dermatol 2002;12:121-6.
5. Asadullah K, Prösch S, Audring H et al: A high prevalence of cytomegalovirus antigenaemia in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: an association with systemic tumour necrosis factor alpha overexpression. Br J Dermatol 1999;141:94-102.
6. Yazıcı AC, Aslan G, Baz K et al: A high prevalence of parvovirus B19 DNA in patients with psoriasis. Arch Dermatol Res 2006;298:231-5.
7. Fry L, Baker BS: Triggering psoriasis: the role of infections and medications. Clin Dermatol 2007;25:606-15.
8. Bessis D, Moles JP, Basset-Seguin N, Tesniere A, Arpin C, Guilhou JJ: Differential expression of a human endogenous retrovirus E transmembrane envelope glycoprotein in normal, psoriatic and atopic dermatitis human skin. Br J Dermatol 2004;151:737-45.
9. Favre M, Orth G, Majewski S, Baloul S, Pura A, Jablonska S: Psoriasis: A possible reservoir for human papillomavirus type 5, the virus associated with skin carcinomas of epidermodysplasia verruciformis. J Invest Dermatol 1998;110:311-7.
10. Kirby B, Al-Jiffri O, Cooper RJ, Corbitt G, Klapper PE, Griffiths CE: Investigation of cytomegalovirus and human herpes viruses 6 and 7 as possible causative antigens in psoriasis. Acta Derm Venereol 2000;80:404-6.
11. Vafaie J, Schwartz RA: Parvovirus B19 infections. Int J Dermatol 2004;43:747-9.
12. Katta R: Parvovirus B19: a review. Dermatol Clin 2002;20:333-42.
13. Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O: Clinical aspects of parvovirus B19 infection. J Intern Med 2006;260:285-304.
14. Florea AV, Ionescu DN, Melhem MF: Parvovirus B19 infection in the immunocompromised host. Arch Pathol Lab Med 2007;131:799-804.
15. Servey JT, Reamy BV, Hodge J: Clinical presentations of parvovirus B19 infection. Am Fam Physician 2007;75:373-6.
16. Lehmann HW, von Landenberg P, Modrow S: Parvovirus B19 infection and autoimmune disease. Autoimmun Rev 2003;2: 218-23.
17. Ohtsuka T, Yamazaki S: Increased prevalence of human parvovirus B19 DNA in systemic sclerosis skin. Br J Dermatol 2004;150:1091-5.



18. Tomasini D, Tomasini CF, Cerri A et al: Pityriasis lichenoides: a cytotoxic T-cell-mediated skin disorder. Evidence of human parvovirus B19 DNA in nine cases. *J Cutan Pathol* 2004;31:531-8.
19. Ofuji S, Yamamoto O: Acute generalized exanthematous pustulosis associated with a human parvovirus B19 infection. *J Dermatol* 2007;34:121-3.
20. Ferri C, Azzi A, Magro CM: Parvovirus B19 and systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 2005;152:819-20.
21. Baskan EB, Yılmaz E, Saricaoglu H et al: Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:186-90.
22. Mehraein Y, Lennerz C, Ehlhardt S, Zang KD, Madry H: Replicative multivirus infection with cytomegalovirus, herpes simplex virus 1, and parvovirus B19, and latent Epstein-Barr virus infection in the synovial tissue of a psoriatic arthritis patient. *J Clin Virol* 2004;31:25-31.
23. Aberham C, Pendl C, Gross P, Zerlauth G, Gessner M: A quantitative, internally controlled real-time PCR assay for detection of parvovirus B19 DNA. *J Virol Methods* 2001;92:183-91.
24. Takano T, Yamada K: Quantitation of human parvovirus B19 DNA by real-time polymerase chain reaction. *Pediatr Int* 2007;49:459-62.
25. Szabo SK, Hammerberg C, Yoshida Y, Bata-Csorgo Z, Cooper KD: Identification and quantitation of interferon-gamma producing T cells in psoriatic lesions: localization to both CD4+ and CD8+ subsets. *J Invest Dermatol* 1998;111:1072-8.
26. Özden MG, Tekin NS: Psoriasis patogenezinde yenilikler. *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 2007;17:112-9.
27. Iversen OJ: Isolation of virus-like particles in urine from a psoriatic patient. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1983;91:407-12.
28. Bjerke JR, Livden JK, Degre M, Matre R: Interferon in suction blister fluid from psoriatic lesions. *Br J Dermatol* 1983;108:295-9.
29. Kerr J, Barah F, Matthey D et al: Circulating tumor necrosis factor- α and interferon- γ are detectable during acute and convalescent parvovirus B19 infection and are associated with prolonged and chronic fatigue. *J Gen Virol* 2001;82:3011-9.