

همراهی HTLV-I با تیروئیدیت خود ایمن در ناقلین ویروس و بیماران مبتلا به پاراپارازی اسپاستیک تروپیکال

« مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی مشهد »

تاریخ دریافت: ۸۸/۲/۲۰ - تاریخ پذیرش: ۸۸/۶/۳

خلاصه

مقدمه

در مورد همراهی بیماری های خود ایمنی تیروئید و عفونت HTLV I گزارشات متعددی وجود دارد. هدف از این مطالعه تعیین شیوع آنتی بادی های ضد تیروئید در ناقلین HTLV I و در بیماران مبتلا به پاراپارازی اسپاستیک تروپیکال (HAM/TSP) و تعیین همراهی عفونت های ناشی از این ویروس با تیروئیدیت هاشیموتو در شهر آندمیک مشهد در شمال شرقی ایران است.

روش کار

این مطالعه مورد شهادی در مشهد از سال ۱۳۸۶-۱۳۸۷ در مشهد انجام شده است. ۴۶ بیمار مبتلا به HTLVI (۲۴ بیمار مبتلا به پاراپارازی اسپاستیک تروپیکال و ۲۲ ناقل بدون علامت) و ۴۰ فرد گروه شاهد از نظر وجود آنتی بادی های ضد تیروئید غربالگری شدند. تشخیص تیروئیدیت هاشیموتو بر اساس وجود آنتی بادی های ضد تیروئید (آنتی پراکسیداز و آنتی تیروگلوبولین) و وجود حداقل یکی از دو مورد هیپوتیروئیدی و/ یا گواتر داده شد. تحلیل اطلاعات با آزمون فیشر داده شد. پی کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری قابل ملاحظه دانسته شد.

نتایج

آنتی بادی های ضد تیروئید در ۱۴ ناقل بدون علامت (۶۳/۶٪) و ۶ بیمار مبتلا به HAM/ TSP (۲۵٪) و سه نفر از گروه شاهد (۷/۵٪) نشان داده شد. تیروئیدیت هاشیموتو در ۴/۴۵٪ ناقلین بدون علامت، ۲۵٪ از بیماران مبتلا به HAM/TSP و ۷/۵٪ افراد گروه شاهد وجود داشت.

نتیجه گیری

این مطالعه نشانگر شیوع بالای تیروئیدیت هاشیموتو در بیماران HAM/TSP و ناقلین HTLVI است. یافته ها نشانگر همراهی عفونت HTLVI و تیروئیدیت هاشیموتو در منطقه ما است.

کلمات کلیدی: تیروئیدیت هاشیموتو، HTLVI، HAM/TSP

۱ مرتضی تقوی*
۲ رضا فرید حسینی
۳ حسین آیت الهی

۱- استادیار گروه غدد، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، مشهد، ایران
۲- استادیار گروه ایمونولوژی، بیمارستان قائم (عج)، مشهد، ایران
۳- استادیار گروه پاتولوژی، بیمارستان قائم (عج)، مشهد، ایران

*مشهد- خیابان احمد آباد، بیمارستان قائم، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم

تلفن: ۸۴۰۶۷۵۷

email: taghaviMR@mums.ac.ir

مقدمه

HTLV I^۱ نوعی رترو ویروس انسانی است که در جنوب ژاپن، آفریقای اینترتروپیکال، مالزی، آمریکای لاتین و کارائیب آندمیک است (۱). HTLV I در ایجاد لوسمی تی سل و پاراپارازی اسپاستیک تروپیکال (HAM/TSP)^۲ نقش دارد و با بعضی از بیماریهای التهابی مانند اووئیت آرتروپاتی مزمن، آلوئولیت ریوی سندرم شوگر نیز همراهی داشته است (۲-۸). اخیراً نویسنده این مقاله نیز همراهی این بیماری را با دیابت نشان داده است (۹). نقش احتمالی این ویروس در بیماریهای تیروئید برای اولین بار با گزارشاتی در مورد وقوع تیروئیدیت هاشیموتو در ناقلین HTLV I و بیماران HAM/ TSP مطرح گردید (۱۰). پس از آن بیماری گریوز نیز در ناقلین HTLV I گزارش گردید و در مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده بعدی ویروس HTLV I به عنوان یک فاکتور خطر در ایجاد اختلالات تیروئید مطرح گردید (۱۰). در تحقیقات دیگر در بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو و HTLV I، پوشش HTLV I و Tax mRNA ویروس در سلولهای پوششی فوکیلولر تیروئید یافت شد. Tax mRNA همچنین در لنفوسیت های ارتشاحی در فضای بین فولیکولی تیروئید در این بیماران ملاحظه گردید (۱۶). DNA پروویرال در بافت تیروئید بیماران مبتلا به گریوز و HTLV I و هاشیموتو و HTLV I نیز یافت شده است (۱۶، ۱۷). این ویروس در مشهد در شمال شرقی ایران نیز آندمیک است ولی هنوز هیچگونه مطالعه اپیدمیولوژیک در مورد وقوع تیروئیدیت هاشیموتو در ناقلین HTLV I و یا بیماران HAM/TSP در این منطقه نشده است (۱۸). هدف از این مطالعه تعیین میزان شیوع آنتی بادی های ضد تیروئیدی در بیماران ناقل HTLV I و HAM/TSP و تعیین ارتباط این ویروس با تیروئیدیت هاشیموتو در منطقه ما بوده است.

روش کار

این مطالعه مورد شاهدهی در مشهد انجام شده است. در مدت یک سال (خرداد ماه ۸۶ تا تیر ماه ۸۷) نمونه گیری خون از ۴۶ بیمار مبتلا به HTLV I شامل ۲۲ ناقل بدون علامت (۱۳ زن و ۹ مرد ۲۲ تا

۷۰ ساله با سن متوسط $14/49 \pm 42/58$) و ۲۴ بیمار مبتلا به HAM/ TSP (۱۳ زن و ۷ مرد ۱۷ تا ۶۴ ساله با سن متوسط $38/04$) و ۴۰ فرد سالم غیر مبتلا (۲۶ زن و ۱۴ مرد ۱۷ تا ۶۵ ساله با سن متوسط $32/32 \pm 16/84$) به عنوان گروه شاهد به عمل آمد. در گروه شاهد و گروه بیماران سابقه بیماری تیروئید یا بیماریهای خود ایمنی وجود نداشت. تشخیص تیروئیدیت هاشیموتو بر اساس وجود آنتی بادی های تیروئیدی (آنتی تیروئید پراکسیداز)^۳ و / یا آنتی تیروگلوبولین (Anti Tg) و وجود حداقل یک مورد از دو مورد تشخیصی (هیپوتیروئیدی و / یا گواتر) داده شد. آنتی تیروئید پراکسیداز و آنتی تیروگلوبولین با روش رادیو ایمنونواسی اندازه گیری شدند. تشخیص HAM/ TSP بر اساس راهنمای تشخیصی سازمان جهانی بهداشت داده شده بود (۱۹). تمامی بیماران و افراد گروه شاهد ایرانی و ساکن مشهد (منطقه آندمیک HTLV I) در شمال شرقی ایران بودند. اطلاعات به دست آمده به صورت مقدار "متوسط ± میزان انحراف استاندارد" و درصد بیان شدند. تحلیل آماری با آزمون فیشر انجام شد. مقدار p کمتر از ۰.۰۵٪ از نظر آماری قابل ملاحظه دانسته شده است. کمیته اخلاق مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه مشهد تمامی مراحل طرح را بررسی و تایید نمودند.

نتایج

آنتی بادی های ضد تیروئیدی در ۱۴ (۶۳/۳٪) بیمار ناقل بدون علامت، ۶ (۲۵٪) بیمار مبتلا به HAM/TSP و ۳ (۷/۵٪) فرد از افراد گروه شاهد وجود داشت. در گروه ناقل ۴ بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید تحت کلینیکی و ۶ بیمار دارای گواتر سفت یوتیروئید بودند. در گروه بیماران HAM/TSP ۴ بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید تحت کلینیکی و ۲ بیمار دارای گواتر سفت یوتیروئید بودند. ۴ فرد گروه شاهد یوتیروئید بودند ولی در همه آنها گواتر وجود داشت. تیروئیدیت هاشیموتو در ۴۵/۴٪ ناقلین بدون علامت، ۲۵٪ از بیماران مبتلا به HAM/TSP و ۷/۵٪ افراد گروه شاهد وجود داشت.

بحث

HTLV I نوعی رترو ویروس انسانی است که در بعضی از مناطق دنیا آندمیک است (۱). اگر چه مهمترین بیماری شناخته

^۱ Human T cell leukemia virus type I

^۲ HTLV I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis

^۳ Anti TPO

جمعیت طبیعی (۲/۲٪) بوده است (۲۲). میزوکامی^۳ و همکارانش گزارش کردند که شیوع آنتی بادی ضد HTLV I در بیماران تیروئیدیت هاشیموتو (۷/۴٪) و گریوز (۷٪) بیشتر از جمعیت طبیعی شهر فوکوکا در ژاپن است (۱۳). مایمی^۴ و همکارانش در تحقیقی نشان داده اند که شیوع آنتی بادی های ضد تیروئید در اهداکنندگان خون ناقل ویروس (۷/۹٪) به صورت قابل ملاحظه ای بیشتر از اهداکنندگان غیر مبتلا به ویروس است (۱۴). آکامین^۵ و همکارانش نیز شیوع آنتی بادی های ضد تیروئید را در لوسمی تی سل بزرگسالان ۴/۴۰٪ و در ناقلین ویروس ۳۰٪ گزارش کردند.

مشهد نیز یک منطقه آندمیک برای این ویروس تلقی می گردد (۱۸). این مطالعه نشان می دهد که بیماری هاشیموتو در ۴/۴۵٪ ناقلین بدون علامت و ۲۵٪ از بیماران HAM/TSP وجود داشته و لذا برای اولین بار همراهی این ویروس را با بیماری خودایمنی تیروئید در منطقه ما نشان می دهد.

نتیجه گیری

این مطالعه فراوانی بالای آنتی بادی های ضد تیروئید را در ناقلین HTLV I و بیماران HAM/TSP و ارتباط واضح بین ابتلا به این ویروس و بیماری هاشیموتو را در مشهد نشان می دهد.

تشکر و قدردانی

با تشکر و قدردانی از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که این طرح با پشتیبانی این معاونت انجام شده است.

شده ناشی از این ویروس HAM/TSP است، ولی این ویروس می تواند یک بیماری التهابی خودایمنی ایجاد کند و نسوج مختلف مانند غده تیروئید را درگیر کند. اخیراً ارتباط بیماری خودایمنی تیروئید و عفونت HTLV I تحت بررسی قرار گرفته است و نقش این ویروس در پاتوژنز بیماری خودایمنی تیروئید در حیوانات و انسان محرز شده است (۲۰). اگر چه عوامل ژنتیک مانند HLA و آنتی ژن (CTLA-4)^۱ در ایجاد بیماری خودایمنی تیروئید دخالت دارند، ولی عفونت HTLV I همراهی با پلی مورفیسم CTLA-4 چه در تیروئیدیت هاشیموتو و چه در گروه شاهد مبتلا به HTLV I نداشته است (۲۵، ۲۶) لذا عفونت با این ویروس به وسیله عوامل ژنتیک تنظیم نمی شود بلکه ممکن است به عنوان یک عامل محیطی غیر وابسته عمل کند. بار عفونت ویروسی یک عامل اصلی در ایجاد بیماریهای ناشی از این ویروس است. بار عفونت در خون محیطی بیماران HAM/TSP بیشتر از ناقلین بدون علامت است. بار عفونت همچنین در خون محیطی بیماران همزمان مبتلا به گریوز و HTLV I یا هاشیموتو و HTLV I بیشتر از ناقلین بدون علامت ویروس است. در بیماران مبتلا به HTLV I همراه با اووئیت، آرتریت و یا بیماریهای بافت همبند نیز بار عفونت بیشتر از ناقلین بدون علامت است. نقش عفونت با HTLV I در پاتوژنز بیماری خودایمنی تیروئید در ژاپن (منطقه آندمیک ویروس) به صورت وسیع بررسی شده است. کاوی^۲ و همکارانش شیوع آنتی بادی ضد HTLV I را در بیماران هاشیموتو ساکن در شهر توکوشیما و کوچی در ژاپن را ۳/۶٪ گزارش کرده اند که به صورت قابل ملاحظه بیشتر از

³ Mizokami

⁴ Mime

⁵ Akamine

¹ Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4

² Kawii

References:

- 1- Gessain A. Epidemiology of HTLV-I and associated diseases. In: Hollsberg P, Hafler DA, eds. Human T-cell lymphotropic virus type I. Chichester, UK: John Wiley Sons; 1996.p. 33–64.
- 2- Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita KI, *et al.* Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. Proc Natl Acad Sci USA 1981; 78:6476–6480.
- 3- Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, Matsumoto M, Tara M . HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. Lancet 1986; 1:1031–1032.
- 4- Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A. de The G Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. Lancet 1985; 2:407–410.
- 5- Mochizuki M, Yamaguchi K, Takatsuki K, Watanabe T, Mori S, Tajima K. HTLV-I and uveitis. Lancet 1992; 339:1110.
- 6- Nishioka K, Maruyama I, Sato K, Kitajima I, Nakajima Y, Osame M. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. Lancet 1989; 1:441.
- 7- Sugimoto M, Nakashima H, Watanabe S, Uyama E, Tanaka F, Ando M, Araki S, Kawasaki T-lymphocyte alveolitis in HTLV-I-associated myelopathy. Lancet S 1987; 2:1220.
- 8- Vernant JC, Buisson G, Magdeleine J, De Thore J, Jouannelle A, Neisson-Vernant C, *et al.* T-lymphocyte alveolitis, tropical spastic paresis, and Sjögren syndrome. Lancet 1988; 1:177.
- 9- Taghavi M, Fatima S. Prevalence of HTLV-1 infection in type 2 diabetic patients in Mashhad, northeastern Iran. Br J Diabetes Vasc Dis 2009; 9: 81.
- 10-Kawai H, Inui T, Kashiwagi S, Tsuchihashi T, Masuda K, Kondo A, *et al.* HTLV-I infection in patients with autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis). J Med Virol 1992; 38:138–141.
- 11-Yamaguchi K, Mochizuki M, Watanabe T, Yoshimura K, Shirao M, Araki S, *et al.* Human T lymphotropic virus type I uveitis after Graves' disease. Br J Ophthalmol 1994; 78:163–166.
- 12-Mizokami T, Okamura K, Kohno T, Sato K, Ikenoue H, Kuroda T, Inokuchi K, Fujishima M Human T-lymphotropic virus type I-associated uveitis in patients with Graves' disease treated with methylmercaptoimidazole. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:1904–1907.
- 13-Mizokami T, Okamura K, Ikenoue H, Sato K, Kuroda T, Maeda Y, Fujishima M A high prevalence of human T-lymphotropic virus type I carriers in patients with antithyroid antibodies. Thyroid 1994; 4:415–419.
- 14-Mine H, Kawai H, Yokoi K, Akaike M, Saito S High frequencies of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) infection and presence of HTLV-II proviral DNA in blood donors with anti-thyroid antibodies. J Mol Med 1996; 74:471–477.
- 15-Akamine H, Takasu N, Komiya I, Ishikawa K, Shinjyo T, Nakachi K, *et al.* Association of HTLV-I with autoimmune thyroiditis in patients with adult T-cell leukaemia (ATL) and in HTLV-I carriers. Clin Endocrinol (Oxf.) 1996; 45:461–466.
- 16-Kawai H, Mitsui T, Yokoi K, Akaike M, Hirose K, Hizawa K, Saito S Evidence of HTLV-I in thyroid tissue in an HTLV-I carrier with Hashimoto's thyroiditis. J Mol Med 1996; 74:275–278.
- 17-Kubonishi I, Kubota T, Sawada T, Tanaka Y, Machida H, Yoshida O, *et al.* An HTLV-I carrier with Graves' disease followed by uveitis: isolation of HTLV-I from thyroid tissue. Int J Hematol 1997; 66:233–237.
- 18-Abbaszadegan MR, Gholamin M, Tabatabaei A, Houshmand M. Prevalence of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 among Blood Donors from Mashhad, Iran. J Clin Microbiol 2003; 41: 2593-2595.
- 19- Osame M. Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. In: Blattner WA, ed. Human retrovirology: HTLV. New York: Raven Press; 1990.p.191–197.
- 20-Werner J, Gelderblom H. Isolation of foamy virus from patients with De Quervain thyroiditis. Lancet 1979; 2:258–259.
- 21- Ito M, Tanimoto M, Kamura H, Yoneda M, Morishima Y, Yamauchi K, *et al.* Association of HLA antigen and restriction fragment length polymorphism of T cell receptor β -chain gene with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 1989; 69:100–104.
- 22- Barbesino G, Tomer Y, Concepcion E, Davies TF, Greenberg DA. The international consortium for the genetics of autoimmune thyroid disease linkage analysis of candidate genes in autoimmune thyroid disease: 1. Selected immunoregulatory genes. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:1580–1584.
- 23-Tomoyose T, Komiya I, Takara M, Yabiku K, Kinjo Y, Shimajiri Y, *et al.* Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 gene polymorphisms and human T-cell lymphotropic virus-1 infection: their associations with Hashimoto's thyroiditis in Japanese patients. Thyroid 2002; 12:673–677.
- 24-Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, Kodama D, Takenouchi N, Moritoyo T, *et al.* Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. J Neurovirol 1998; 4:586–593.
- 25-Matsuda T, Tomita M, Uchihara JN, Okudaira T, Ohshiro K, Tomoyose T, *et al.* Human T cell leukemia virus type I-infected patients with hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2005; 10:5704-5710.
- 26-Yakova M, Lezin A, Dantin F, Lagathu G, Olindo S, Jean-Baptiste G, *et al.* Increased proviral load in HTLV-1-infected patients with rheumatoid arthritis or connective tissue disease. Retrovirology 2005; 2:4–12.