



# The Evaluation of the Relationship Between Parvovirus B19 and Hashimoto Thyroiditis

## Parvovirus B19 ve Hashimoto Tiroiditi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Parvovirus B19 ve Hashimoto Tiroiditi / Parvovirus B19 and Hashimoto Thyroiditis

Gülfem Ece<sup>1</sup>, Ziya Ömer<sup>2</sup>, Nisel Yılmaz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>İzmir Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD,

<sup>2</sup>İzmir Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,

<sup>3</sup>Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Kronik lenfositik tiroidit veya otoimmün tiroidit olarak da bilinen Hashimoto tiroiditinde (HT) tiroid folliküllerinin lenfosit ve plazma hücreleri ile tutulumuyla tiroid dokusunda hasar ve atrofi meydana gelmektedir. Hashimoto tiroiditi ile bazı HLA antijen gruplarının birlikteliğinin bildirilmesi bu hastalığın genetik bir yatkınlık zemininde geliştiğini düşündürmektedir. Parvovirus B19 yaygın görülen ve insanlarda hastalık yapabilen tek zincirli bir DNA virüsüdür. Parvovirus B 19 enfeksiyonunun otoimmün hastalıkların etiyolojisi veya tetiklenmesinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastaların Parvovirus B19 ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya hastanemizin dahiliye polikliniğine başvuran ve Hashimoto tiroiditi tanısı almış 50 hasta ile kontrol grubu olarak 30 sağlıklı gönüllü alındı. Kontrol ve hasta grubunda Parvovirus B19 IgM ve IgG EIA (Virion/Serion,5 Almanya) yöntemi ile çalışıldı. İstatistiksel sonuçlar İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD tarafından ki-kare testi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi. **Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen toplam 50 Hashimoto tiroiditi hastasının üçünde (%6) Parvovirus B19 IgM pozitifliği 36 (%72) hastada ise IgG seropozitifliği saptandı. Kontrol grubunda ise dört hastada IgM (%13.3) pozitifliği, 15 hastada (%50) IgG seropozitifliği saptandı. İstatiksel olarak IgM değerleri açısından hasta ve kontrol grubunda fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Hasta grubundaki IgG değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). **Tartışma:** Viral enfeksiyonlar birçok otoimmün hastalığın fizyopatolojisinde etkili olabilir. Çalışmamızda Hashimoto tiroiditi olan hastalarda kontrol grubuna göre Parvovirus B19 IgG seropozitifliği daha yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Bu sonucun önemli olduğu ve bu konuda daha fazla hasta sayılarını içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

### Anahtar Kelimeler

Hashimoto Tiroiditi; Parvovirus B19; Otoimmün Antikor

### Abstract

**Aim:** Hashimoto thyroiditis also known as chronic lymphocytic thyroiditis or autoimmune thyroiditis is characterized by lymphocyte and plasma cell infiltration of thyroid follicles causing destruction and atrophy in thyroid tissue. Reports on coexistence of several HLA antigen types in Hashimoto thyroiditis may indicate genetic predisposition. Parvovirus B19 is a prevalent and single stranded DNA virus that can cause disease in humans. Parvovirus B 19 infection may be responsible for autoimmune disorders or trigger them. The aim of our study was to evaluate the relationship between Parvovirus B19 and Hashimoto thyroiditis. **Material and Method:** Fifty patients with Hashimoto thyroiditis that were admitted to our Internal Medicine outpatient clinic and thirty healthy subjects were included in this study. Parvovirus B19 IgM and IgG were studied by EIA (Virion/Serion, Germany). Statistical analysis of the data was studied with chi-square test at Izmir University School of Medicine Department of Biostatistics.  $p < 0.05$  was accepted as statistically significant. **Results:** Among 50 patients with Hashimoto thyroiditis; three (6%) were Parvovirus B19 IgM positive and 36(72%) were IgG positive. Four (13.3%) patients were IgM positive and 15 (50%) were IgG positive in control group. Statistically there was no significant difference of IgM values between patient and control groups ( $p > 0.05$ ). IgG levels in patient group was statistically significant ( $p < 0.05$ ). **Discussion:** Viral infections can be effective in pathophysiology of many autoimmune disorders. In our study Parvovirus B19 IgG seropositivity was statistically higher in patients with Hashimoto thyroiditis compared to control group ( $p < 0.05$ ). We think that this data is important and further studies with higher number of patients are required in the future.

### Keywords

Hashimoto Thyroiditis; Parvovirus B19; Autoimmune Antibody

DOI: 10.4328/JCAM.2063

Received: 25.09.2013 Accepted: 08.10.2013 Printed: 01.05.2015

J Clin Anal Med 2015;6(3): 338-40

Corresponding Author: Gülfem Ece, İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

GSM: +905322731711 E-Mail: gulfem.ece@gmail.com

## Giriş

Kronik lenfositik tiroidit veya otoimmün tiroidit olarak da bilinen Hashimato tiroiditi (HT), ilk kez 1912 yılında otopside elde edilen tiroid dokularında tanımlanmış ve hastalık bu patolojiyi gösteren Hakaru Hashimato'nun adını almıştır [1-2].

Hashimato tiroiditi endemik iyot eksikliğinin olmadığı bölgelerde çocuk ve ergenlerde hipotiroidinin en sık sebebidir. Serumda artmış antitiroid antikor seviyesi, guatr yada atrofik bez görülebilir [3]. Bu hastalık ile bazı HLA antijen gruplarının birlikteliğinin bildirilmesi hastalığın genetik yatkınlık zemininde geliştiğini düşündürmektedir [4-5-6].

Tiroid folliküllerinin lenfosit ve plazma hücreleri ile tutulumu sonucu tiroid dokusunda hasar ve atrofi görülmektedir [7-8]. Hastalığın fizyopatolojisi tam açıklanamamış olsada yapılan çalışmalar hücresel immünite aracılıklı tiroid hücre hasarı üzerine yoğunlaşmıştır. Tiroid antijenine özgü CD4(+) T Lenfosit aktivasyonu, IFN- $\gamma$  aracılıklı MHC sınıf II proteinlerinin aktivasyonu, otoreaktif B hücrelerinin anti-tiroglobulin antikorunu sentezlemesi ve apoptotik yollarla sitokin regülasyonu patogenezde suçlanan mekanizmalar arasındadır [3-9]. İyodun fazla alımı, çeşitli viral enfeksiyonlar, ilaçlar gibi çevresel etkenler etiolojiden sorumlu tutulmaktadır [10,11]. İnsan T Lenfosit virusu1 (HTLV-1), enterovirus, kabakulak, rubella, HSV, EBV ve Parvovirus ya da bunların bazı komponentleri Hashimato tiroiditi dokusunda gösterilmiştir [11].

Parvovirüs B19 yaygın görülen ve insanlarda hastalık yapabilen 18-26 nm çapında, zarfsız tek zincirli bir DNA virüsüdür [12]. Yapısal (VP1 ve VP2) ve yapısal olmayan (NS-1) proteinler genomca kodlanmaktadır. Parvovirüs B 19 enfeksiyonunun çocuk ve erişkin yaş gurubunda eklem ve bağ dokularını tutan otoimmün hastalıkların etyolojisi veya tetiklenmesinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir [13-14-15]. 15 yaşındaki adölesanların % 50'sinde erişkin popülasyonun ise %60'ının seropozitif olduğu bildirilmektedir. Özellikle otoantikor üretiminde Parvovirus B19 enfeksiyonu ile ilişkili olarak artış saptanmıştır [16].

Parvovirus B19 IgM antikorları kanda temastan yaklaşık 10-12 gün sonra oluşmaya başlar, 1-3 ay boyunca tespit edilebilir. IgG, IgM oluşmasından birkaç gün sonra belirir ve ömür boyu pozitif kalır [14].

Viral enfeksiyonlar birçok otoimmün hastalığın fizyopatolojisinde etkili olabilir. Çalışmamızda Hashimato tiroiditi olan erişkin hastaların anti-Parvovirus IgM ve IgG düzeylerinin araştırılması amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

Etik kurul onayı alındıktan sonra başlanan çalışmada hastanemizin dahiliye polikliniğine başvuran ve Hashimato tiroiditi tanısı alan 50 hasta ile kontrol grubu olarak hiçbir şikayeti olmayan 30 hasta alındı. Çalışmamıza alınan hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. 18 yaş altı ve 65 yaş üzeri hastalar, immun-supresif tedavi alan ve bilinen malignitesi olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Hashimato tiroiditin tanısı Anti-Tiroid peroksidaz (Anti-TPO) antikorlarının saptanması ve ultrasonografik yöntemlerle kondu. anti-Parvovirus B 19 IgM ve Ig G antikorlarının saptanması için düz tüpe alınan hasta kan örnekleri 3000 g hızında 10 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serumlar -80 °C'de çalışma gerçekleştirilinceye kadar saklandı. Parvovirus IgM ve IgG antikorları ELİSA yöntemi ile (Virion, Serion, Almanya) çalış-

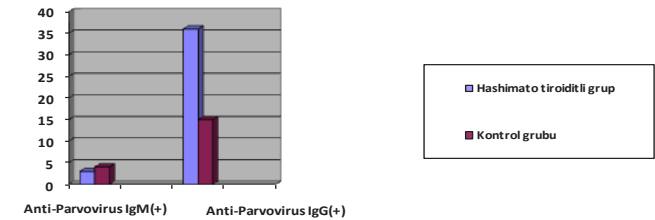
ıldı. İstatistiki sonuçlar İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı tarafından Chi-Square Testi ile değerlendirildi. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Hashimato tiroiditi olan hastaların 44'ü kadın (%88), 6'sı erkek (%12) iken kontrol grubundaki hastaların 19'u(%63.3) kadın 11'i erkek idi (%36.7) idi. Hashimato tiroiditi olan hastaların üçünde (%6) anti-Parvovirüs IgM pozitifliği saptandı. Kontrol grubunda ise dört hastada(%13,3) pozitiflik saptandı (p>0.05) Hashimato tiroiditi olan hastaların 36'sında (%72) anti-parvovirüs B19 IgG pozitif olarak saptanırken kontrol grubunda 15 Hastada (%50) pozitiflik saptandı (p<0.05) Bu değerlere göre IgM pozitifliği hashimato tiroiditi varlığına göre değişim göstermemekte ancak IgG düzeyleri Hashimato tiroiditi grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmaktadır. Hashimato tiroiditi olan hastaların 6'sında (%12) hipotiroidi, 6'sında hipertiroidi (%12) saptandı. 38 hasta ise (%76) ötiroid bulundu. Kontrol grubundaki hastaların 2'si (%6.7) hipertiroidik bulunurken 28'i (%93.3) ötiroid bulundu. Kontrol grubunda hipotiroidik hasta bulunmadı. Çalışmamıza alınan hastaların demografik verileri tablo-1'de gösterilmiştir. Hashimato tiroiditi ve kontrol grubunun Anti-Parvovirus B19 IgM ve IgG seropozitiflik oranları Şekil-1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

	Hashimato Tiroiditi olan grup (n=50)	Kontrol Grubu (n=30)
Yaş	41.6±11,84	46.4±12.04
Cinsiyet(K/E)	44/6	19/11
TSH (0.4-4 mIU/L)	median 2,96 (min.0.01,max.98.7)	median 1.18 (min.0.8 max.3.76)
fT3 (2.6-4.72 pikogram/ml)	median 3.67 (min 0.38; maks 8.1)	median 3.81 (min 2.68; maks 7.96)
fT4(0.89-1.76 nanogram/dl)	median 3.67 (min 0.18; maks 4.3)	median 3.81 (min 0,38; maks 1.64)



Şekil 1. Hashimato tiroiditi ve kontrol grubunun Anti-Parvovirus B19 IgM ve IgG seropozitifliği

## 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 bu duruma katkıda bulunur [17].

Yapılan çalışmalarda Epstein Barr virus (EBV), Human T lymphotropic virus 1 (HTLV1), Hepatit C virus (HCV) ile otoimmün hastalıklar arasında ilişki saptanmıştır. Bu enfeksiyonların etkilerini sitokin salınımı, HLA-DR eksplozasyonu, Toll-Like reseptör akti-

vasyonu ile yapabildiği düşünülmektedir [11].

Parvovirus B19 enfeksiyonu sık görülen ve çeşitli klinik tablolar da patojen olarak saptanan virusdur. Parvovirus B19 enfeksiyonu ile ilişkili otoantikör üretiminin giderek arttığı bildirilmektedir. Parvovirus B19 enfeksiyonu geçirmiş kişilerde VP1/2 antijenlerine karşı hem humoral hemde hücresele immünite oluştuğu gösterilmiştir [18]. Son zamanlarda yayınlanan araştırma yazılarında HPV B19' un vasküler ve kollajen dokuları tutan çeşitli otoimmun hastalıkların, akut ve kronik artritlerle birlikte artraljilerin etyopatogenesinde rol alabileceği ileri sürülmüştür [19-20]. Otoimmun hastalıklarla viral ajanların ilişkisinin saptanması kolay değildir. Viral markerlar hastalığın başında saptanamayabilir. Ayrıca sık görülen virüslere karşı antikör saptanmasının bu patojenin hastalıktan sorumlu olduğunu kanıtlamayacağını savunan görüşler de vardır [10]. Parvovirusun B19 ile Hashimato tiroiditi ilişkisinin gösterilmesini amaçlayan çalışmalarda farklı yöntemler kullanılmıştır. Kronik inflamatuvar romatizmal hastalıklar ve parvovirus 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 parvovirus B19 enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi desteklediğini, ancak anti-parvovirus B19 seropozitif hastaların eklem sıvılarında viral DNA'nın saptanamaması nedeniyle bu virüsün eklem hastalıklarında ancak indirekt bir rolünün olabileceğini ileri sürmüşlerdir [21]. Çalışmamızda ELISA yöntemi ile Anti-Parvovirus B19 IgM ve IgG antikörleri araştırılmış ancak Parvovirus B19 DNA PCR yöntemiyle çalışılmamıştır.

Wang ve Mori [22-23] yaptıkları çalışmalarında hashimato tiroiditli dokuda Parvovirus B19 nükleik asidi ve viral proteinleri göstermişlerdir. Leihman ve arkadaşları [19] Hashimato tiroiditli hastalarda viral DNA, VP1,VP2 ve NS1 proteinlerine karşı antikör arayarak Parvovirus ile ilişkiyi araştırmışlar ve antikör düzeylerinde farklılık bulamamışlardır. Ancak çalışmada Hashimato tiroiditi grubunda Parvovirus DNA'sı daha yüksek oranda bulunmuştur.

Erden ve ark. [24] Hashimato tiroiditi olan hastalarda Anti Parvovirus IgM ve IgG düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlar ancak bu yükseklik istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak Hashimato tiroiditi olan grupta Anti Parvovirus IgM düzeyleri daha düşük bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Anti Parvovirus IgG düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Çalışmamızda toplam 6 hastada hipotiroidi görülmüş bu hastaların tamamı Hashimato grubunda saptanmıştır. Bu durum literatürle uyumludur. [25].

Viral enfeksiyonlar birçok otoimmun hastalığın fizyopatolojisinde etkili olabilir. Çalışmamızda Hashimato tiroiditi olan hastalarda Anti Parvovirus B19 IgG düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu ilişkinin gösterilmesi amacıyla daha fazla sayıda hasta ile yapılan ve farklı yöntemlerle Parvovirus B19'un gösterilebildiği çalışmaların faydalı olacağını düşünmekteyiz.

#### Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

#### Kaynaklar

1. Setian NS. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. J Pediatr (Rio J) 2007;83(5):209-16.
2. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Yordam N. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. J Pediatr Endocrinol Metab 2007;20:1199-205.
3. Punzi L, Betterle C. Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. Joint Bone Spine 2004;71(4):275-83.
4. Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin PP. Hashimoto's thyroiditis. Pediatr Endocrinol Rev 2003; 1: 205-11.
5. Fava A, Oliverio R, Giuliano S, Parlato G, Michniewicz A, Indrieri A, et al. Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. Thyroid 2009;19:361-7.
6. Yeşilkaya E, Belen B, Bideci A, Camurdan O, Boyraz M, Cinaz P. Kronik otoimmun tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. Gulhane Tıp Dergisi 2008;50:147-50.
7. Erden S, Buyukozturk S, Vural P, Değirmencioglu S. Acute-phase reactants in Hashimoto thyroiditis. Int Immunopharmacol 2008;8:1863-5.
8. Szyborska M, Staroszczyk B. Thyroiditis in children, personal observations. Med Wieku Rozwoj 2000;4:383-91.
9. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. Eur J Endocrinol 2004;150(5):605-18.
10. Tozzoli R, Barzilai O, Ram M, Villalta D, Bizzaro N, Sherer Y, et al. Infections and autoimmune thyroid diseases: parallel detection of antibodies against pathogens with proteomic technology. Autoimmun Rev 2008;8(2):112-5.
11. Desaillood R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. Virol J 2009;6:5. doi: 10.1186/1743-422X-6-5.
12. Cherry JD. Parvoviruses. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.p.1620-30.
13. Moore TL. Parvovirus-associated arthritis. Curr Opin Rheumatol 2000;12:289-94.
14. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. N Engl J Med 2004;350(6):586-97.
15. Cohen BJ, Buckley MM. The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in England and Wales. J Med Microbiol 1988;25(2):151-3.
16. 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 Immunol 1998;28:936-48.
17. 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.
18. Gigler A, Dorsch S, Hemaue 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.
19. Lehmann HW, von Landenberg P, Modrow S. Parvovirus B19 infection and autoimmune disease. Autoimmun Rev 2003;2:218- 23.
20. Kerr JR. Parvovirus B19 infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15:10-29.
21. 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.
22. Wang J, Zhang W, Liu H, Wang D, Wang W, Li Y, et al. Parvovirus B19 infection associated with Hashimoto's thyroiditis in adults. J Infect 2010;60(5):360-70.
23. Mori K, Munakata Y, Saito T, Tani J, Nakagawa Y, Hoshikawa S, et al. Intrathyroidal persistence of human parvovirus B19 DNA in a patient with Hashimoto's thyroiditis. J Infect 2007;55(2):29-31.
24. Erden S, Keskin F, Çiftçi S, Çınar S, Deniz G. Hashimato tiroiditi ve Parvovirus B19 arasındaki ilişki. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(1):98-102.
25. Erbaş T, Dağdelen S. Hashimato tiroiditi. Türkiye Klinikleri J Endocrin 2004;2(1):49-53.