

ارزیابی سطح سرمی آنتی‌بادی اولیه (IgG) ضد ویروس اپشتین بار در بیماران مبتلا به اختلال نورومیلیتیس ایتیکا

آذر برادران^۱، وحید شایگان نژاد^۲، فهیمه دریا بیگی^۳، بهزاد آرمجو^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: عفونت با ویروس اپشتین بار (EBV (Epstein-Barr virus) به‌عنوان مهم‌ترین عامل محیطی در بروز بیماری ام‌اس (مولتیپل اسکلروزیس) شناخته شده است. نقش EBV به‌عنوان عامل خطر در طیف اختلال نورومیلیتیس ایتیکا (NMO) مورد بحث است. هدف از این مطالعه، تعیین ارتباط بین سطح سرمی آنتی‌بادی IgG علیه آنتی‌ژن اولیه ویروس EBV با طیف اختلال نورومیلیتیس ایتیکا در مقایسه با افراد سالم می‌باشد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مورد-شاهدی، سطح آنتی‌بادی سرمی IgG علیه آنتی‌ژن اولیه EBV (EA) در ۴۰ بیمار مبتلا به NMO و ۴۳ فرد سالم با استفاده از کیت‌های CHORUS مبتنی بر آزمون الایزا (ELISA) اندازه‌گیری شد. برای تحلیل داده‌ها از آزمون t مستقل، آزمون Chi-square و مدل رگرسیون خطی استفاده گردید.

یافته‌ها: هیچ‌گونه ارتباطی میان NMO، جنس، سن و شاخص توده‌ی بدنی (BMI) با سطح سرمی آنتی‌بادی IgG علیه آنتی‌ژن اولیه EBV مشاهده نشد. ارتباط قوی موجود میان ویروس EBV و بیماری ام‌اس به‌عنوان یک عامل خطر محیطی کلیدی، در مورد رابطه بین EBV و NMO مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: در مجموع، نتایج نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین سطح سرمی آنتی‌بادی IgG ضد EA در ۴۰ بیمار مبتلا به NMO در مقایسه با ۴۳ بیمار مبتلا به HC وجود ندارد. در این زمینه، مطالعات بیشتر توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: نورومیلیتیس ایتیکا؛ ویروس اپشتین بار؛ منونوکلئوز عفونی؛ مولتیپل اسکلروزیس

ارجاع: برادران آذر، شایگان نژاد وحید، دریا بیگی فهیمه، آرمجو بهزاد. ارزیابی سطح سرمی آنتی‌بادی اولیه (IgG) ضد ویروس اپشتین بار در بیماران مبتلا به اختلال نورومیلیتیس ایتیکا. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۲۰): ۷۲۲-۷۲۷.

مقدمه

وجود یک نشانگر سرمی خودایمنی بسیار اختصاصی (NMO-IgG) به‌طور مؤثری نورومیلیتیس ایتیکا را از ام‌اس متمایز می‌سازد (۳). حملات نوریت ایتیک و میلیت در NMO اغلب ناتوان‌کننده‌تر هستند و در صورت عدم درمان، دوره بهبودی آن‌ها از ام‌اس ضعیف‌تر بوده و در نتیجه ناتوانی عصبی برگشت‌ناپذیر با سرعت بیشتری ایجاد می‌شود (۴). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که شیوع نورومیلیتیس ایتیکا در اروپا و آمریکای شمالی بین کمتر از ۱ در ۱۰۰۰۰۰ تا ۴.۴ در ۱۰۰۰۰۰ نفر متغیر است (۵). بیشتر موارد طیف اختلال نورومیلیتیس ایتیکا (NMOSD) به‌صورت پراکنده (اسپورادیک) رخ می‌دهند، گرچه موارد

نورومیلیتیس ایتیکا (NMO (Epstein-Barr virus)، یا سندرم دوپک، یک بیماری خودایمنی التهابی در دستگاه عصبی مرکزی (CNS) است که معمولاً با حملات عودکننده نوریت ایتیک (ON) یا میلیت بروز می‌یابد (۱). برای سال‌ها، NMO به‌عنوان زیرمجموعه‌ای از بیماری ام‌اس (Multiple sclerosis) در نظر گرفته می‌شد، اما امروزه مشخص شده است که این بیماری یک وضعیت خودایمنی مجزا با ایمنونوپاتوزن متفاوت از ام‌اس است، اگرچه شباهت‌های قابل توجهی در تظاهرات بالینی و یافته‌های پاراکلینیکی دارند (۲).

- ۱- استاد، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۲- استاد بیماری‌های مغز و اعصاب، گروه داخلی اعصاب، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، مرکز آموزشی درمانی آیت الله کاشانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۳- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۴- مدرس بالینی و دستیار پزشک خانواده، دانشکده پزشکی، دانشگاه بریتیش کلمبیا، کانادا
- نویسنده‌ی مسؤول: آذر برادران؛ استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
Email: azarbaradaran@med.mui.ac.ir

نادر خانوادگی نیز گزارش شده‌اند (۶). سن شروع معمول این بیماری در حدود ۳۵ تا ۴۵ سالگی است، اما NMOSD ممکن است در کودکان و سالمندان نیز تظاهر یابد (۷).

همان‌طور که اشاره شد، طیف اختلال نورومیلیتیس اپتیکا (NMOSD) تا سال‌ها به‌عنوان زیرمجموعه‌ای از مولتیپل اسکلروزیس (MS) در نظر گرفته می‌شد. بیماری ام‌اس یک اختلال چندعاملی در دستگاه عصبی مرکزی (CNS) است و عفونت ناشی از ویروس اپشتین-بار (EBV) به‌عنوان مهم‌ترین عامل محیطی خطر شناسایی شده است. عوامل عفونی مختلفی با NMOSD مرتبط گزارش شده‌اند: ویروس اوربون، ویروس واریسلا زوستر (VZV)، ویروس EBV و همچنین مطالعاتی پیشنهاد کرده‌اند که تیترا بالای آنتی‌بادی علیه EBV نیز با توسعه NMOSD مرتبط است (۳، ۸-۱۰). از سوی دیگر، داده‌های اپیدمیولوژیک حاکی از آن هستند که ویروس اپشتین-بار (EBV) با چندین بیماری خودایمنی از جمله لوپوس اریتماتوزی سیستمیک، آرتریت روماتوئید و مولتیپل اسکلروزیس مرتبط است و احتمال می‌رود که عفونت EBV بتولند خطر ابتلای فرد به بیماری‌های خودایمنی را افزایش دهد. با این حال، هنوز مشخص نیست که آیا EBV در پاتوژنسیته این بیماری‌های خودایمنی نقش دارد یا خیر، و در صورت نقش آفرینی، از طریق چه مکانیسم‌هایی ویروس می‌تواند در این روند تاثیرگذار باشد (۱۱، ۱۲). در یک مطالعه گزارش موردی توسط Levinson و همکاران، زنی مبتلا به NMOSD و سندرم شوگرن (SS) معرفی شد که مایع مغزی-نخاعی (CSF) وی از نظر EBV مثبت بود. آن‌ها گانسیکلوویر را به منظور مهار همانندسازی ویروسی و توقف مکانیسم‌های آغازگر خودایمنی تجویز کردند. پاسخ بالینی بسیار مطلوب بود و فرضیه نقش پاتوژنیک EBV در این مورد تأیید شد (۸).

EBV، یک ویروس DNA از خانواده گاما هرپس ویروس‌ها، عامل بیماری مونونوکلئوز عفونی (IM) است؛ سندرمی تب‌دار و حاد که با تب، گلودرد، لنفادنوپاتی گردنی، خستگی و بزرگی لندام‌های داخلی مشخص می‌شود. بیش از ۹۰ درصد از انسان‌ها در دوران کودکی به EBV آلوده می‌شوند اما بدون تظاهرات بالینی باقی می‌مانند (۱۳). تظاهرات بالینی EBV وابسته به عواملی نظیر سن و وضعیت ایمنی فرد است و می‌تولند در تا ۷/۳ درصد از موارد با تظاهرات نورولوژیک همراه باشند. تعداد زیادی از تظاهرات نورولوژیک در عفونت با EBV مشاهده می‌شود که هم دستگاه عصبی مرکزی و هم محیطی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. عوارض نورولوژیک مونونوکلئوز عفونی غیرنادر هستند و یکی از شایع‌ترین علل بستری بیماران محسوب می‌گردند.

طیف وسیعی از اختلالات سیستم عصبی مرکزی (CNS) با عفونت حاد ویروس اپشتین-بار (EBV) مرتبطند؛ از جمله مننژیت آسپتیک، آنسفالیت ناشی از EBV، فلج اعصاب جمجمه‌ای، میلیت عرضی،

آتاکسی مخچه‌ای و مولتیپل اسکلروزیس (۸، ۱۴-۱۶).

ژنوم ویروس اپشتین-بار چندین پروتئین با ماهیت آنتی‌ژنی را رمزگذاری می‌کند که تنها در مراحل خاصی از عفونت بر سطح سلول‌های آلوده بیان می‌شوند. آنتی‌بادی‌هایی که علیه آنتی‌ژن‌های مختلف این ویروس تولید می‌شوند، شامل مهم‌ترین آن‌ها یعنی آنتی‌بادی‌های IgM و IgG علیه آنتی‌ژن‌های کپسید ویروسی (VCA)، آنتی‌بادی‌های IgG علیه آنتی‌ژن‌های اولیه D (EA-D) و آنتی‌ژن‌های هسته‌ای (EBNA) می‌باشند (۱۴). مراحل مختلف عفونت با EBV با تولید آنتی‌بادی‌های مختلف علیه آنتی‌ژن‌های ویروسی مشخص می‌گردند. نخستین آنتی‌بادی تولید شده در مونونوکلئوز عفونی (IM)، آنتی‌بادی ایمونوگلوبولین M (IgM) علیه آنتی‌ژن کپسید ویروسی (VCA IgM) است که حضور گذرای دارد و ممکن است در زمان بروز نخستین علائم ناپدید شده باشد. پس از آن، VCA IgM جای خود را به VCA IgG می‌دهد که به طور دائمی در بدن باقی می‌ماند. آنتی‌بادی بعدی که ظاهر می‌شود، آنتی‌بادی واکنش‌دهنده با آنتی‌ژن‌های اولیه (EA) است.

آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن زودرس (EA) در بیش از ۷۰ درصد بیماران مبتلا به مونونوکلئوز عفونی (IM) مشاهده می‌شوند و به مدت ۳ تا ۶ ماه قابل شناسایی هستند. حضور آنتی‌بادی علیه EA نشانگر تکثیر فعال ویروس اپشتین-بار (EBV) است. در برخی موارد، آنتی‌بادی‌های EA به‌صورت دائمی در بدن باقی می‌مانند. نهایتاً در مراحل پایانی بیماری، آنتی‌بادی‌هایی علیه آنتی‌ژن هسته‌ای ویروس اپشتین-بار (EBNA) ظاهر می‌گردند که تا پایان عمر پایدار می‌مانند. بنابراین، در عفونت حاد EBV، سرم بیمار برای IgM یا IgG علیه آنتی‌ژن کپسیدی ویروس (VCA) و آنتی EA-مثبت، اما برای آنتی EBNA منفی است. بیمارانی که در گذشته به IM مبتلا شده‌اند، سرمی مثبت برای IgG علیه VCA و آنتی EBNA دارند (۱۵).

به‌طور کلی، تعداد مقالات درباره‌ی رابطه بین EBV و بیماری طیف نورومیلیتیس اپتیکا (NMOSD) محدود است؛ در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۴ توسط Masuda و همکاران منتشر شد، نمونه‌های سرم و مایع مغزی-نخاعی (CSF) از ۵۰ بیمار مبتلا به نورومیلیتیس اپتیکا (NMO) و ۵۱ بیمار مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس (MS) و همچنین نمونه‌های سرم از ۵۲ فرد سالم به‌عنوان گروه کنترل جمع‌آوری شد (۱۶). در این مطالعه، آنتی‌بادی‌های سرمی علیه پنج آنتی‌ژن اختصاصی ویروس EBV مورد ارزیابی قرار گرفتند: آنتی‌بادی IgM علیه آنتی‌ژن کپسیدی ویروس (VCA)، آنتی‌بادی IgG علیه VCA، آنتی‌بادی IgM علیه آنتی‌ژن زودرس (EA)، آنتی‌بادی IgG علیه EA و آنتی‌بادی IgG علیه آنتی‌ژن هسته‌ای EBV نوع ۱ (EBNA-1). نتایج نشان داد که میزان سرولوژی مثبت برای آنتی‌بادی‌های IgG علیه

نمونه مورد بررسی قرار گرفت. نمونه‌های سرمی از بیماران مبتلا به NMO و افراد کنترل سالم جمع‌آوری شد. تمامی نمونه‌ها بلافاصله پس از جمع‌آوری در دمای ۲۴- درجه‌ی سانتی‌گراد تا زمان انجام آنالیز نگهداری شدند. آنتی‌بادی سرمی علیه آنتی‌ژن‌های اولیه ویروس اپشتین-بار (EBV) مورد ارزیابی قرار گرفت: IgG ضد EA. تیتراژ آنتی‌بادی‌ها با استفاده از کیت‌های CHORUS شرکت DIESSE، ایتالیا طبق دستورالعمل سازنده اندازه‌گیری شد. این آزمایش بر اساس اصل الایزا (ELISA) -سنجش ایمنی متصل به آنزیم- انجام شد. سرم به میزان ۱ میکرولیتر در هر چاهک (well) استفاده شد، چگالی نوری (OD) در طول موج ۴۵۰ نانومتر اندازه‌گیری گردید و غلظت آن (واحد در میلی‌لیتر -) U/mL با استفاده از منحنی استاندارد محاسبه شد. طبق توصیه سازنده، آنتی‌بادی‌های IgG ضد EA در سرم زمانی مثبت در نظر گرفته شدند که مقدار آن‌ها بیش از ۱/۲ U/mL باشد. مرزی در صورتی که بین ۰/۸ تا ۱/۲ U/mL باشد، منفی در صورتی که کمتر از ۰/۸ U/mL باشد. آمار توصیفی برای متغیرهای طبقه‌ای به صورت فراوانی (درصد) و برای داده‌های پیوسته با توزیع طبیعی به صورت میانگین (انحراف معیار) و برای داده‌های پیوسته با توزیع غیرطبیعی به صورت میانه (چارک اول، چارک سوم) گزارش شد. برای مقایسه گروه‌ها بر اساس سطح آنتی‌بادی IgG ضد EA سرمی، از آزمون t مستقل (یا آزمون Mann-Whitney) استفاده گردید. آزمون Chi-square (یا آزمون Fisher's exact test) جهت مقایسه‌ی نسبت‌ها بین گروه‌ها به کار رفت. بررسی نرمال بودن توزیع متغیرهای وابسته با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov نشان داد که توزیع داده‌ها نرمال نیست؛ از این رو، برای تحلیل رگرسیون خطی از مدل بوت‌استرپ با و بدون تعدیل بر اساس متغیرهای مداخله‌گر احتمالی (جنسیت، سن و شاخص توده بدنی) استفاده شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شدند. تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام شد. کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران، این مطالعه را با کد (IR.MUI.MED.REC. 1398.435) تأیید کرد و رضایت‌نامه آگاهانه‌ی کتبی از کلیه شرکت‌کنندگان در مطالعه اخذ گردید.

یافته‌ها

در مجموع ۸۳ شرکت‌کننده در این مطالعه حضور داشتند که شامل ۴۰ نفر با اختلال نورومیلیتیس اپتیکا (NMO) و ۴۳ فرد سالم به عنوان گروه کنترل بودند. میانگین (انحراف معیار) سن شرکت‌کنندگان $54/2 \pm 14/44$ سال (محدوده‌ی ۱ تا ۶۰ سال) بود و ۴۵ نفر (۵۴/۲ درصد) از آن‌ها زن بودند.

VCA به‌طور معناداری در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس (MS) بالاتر از بیماران مبتلا به نورومیلیتیس اپتیکا (NMO) بود و تفاوت معنی‌داری در میزان سرولوژی مثبت آنتی‌بادی‌ها علیه VCA IgM، EA IgM یا EBNA-1 IgG در بین بیماران NMO، بیماران MS و افراد سالم مشاهده نشد، اما بیماران مبتلا به طیف اختلالات نورومیلیتیس اپتیکا (NMOSD) به‌طور شایان توجهی شیوع بالاتری از آنتی‌بادی‌های IgG علیه EA در سرم داشتند، در مقایسه با بیماران مبتلا به MS و افراد نرمال (۱۶).

در مطالعه‌ی Simon و همکاران که در سال ۲۰۱۴ منتشر شد و شامل ۱۳۳۷ بیمار MS، ۹۸ بیمار NMO، ۱۳۳ بیمار مبتلا به میلیت عرضی (TM) و ۴۸۸ فرد سالم بود، عوامل خطر MS از جمله: سیگار کشیدن، HLA-DR15، عیار آنتی‌بادی ضد EBNA1 و سابقه‌ی مونونوکلوژ عفونی مورد ارزیابی قرار گرفت و مشخص گردید که عوامل خطر مرتبط با استعداد ابتلا به MS عمدتاً با NMO یا TM ارتباطی ندارند (۱۷). به‌ویژه، ارتباط قوی بین عیار آنتی‌بادی ضد EBNA1 و MS در بیماران NMOSD و TM مشاهده نشد (۱۷). در بخشی از مطالعه‌ی Yoshimura و همکاران، سطوح آنتی‌بادی علیه عوامل عفونی شایع نظیر ویروس واریسلا زوستر، آنتی‌ژن EBNA، آنتی‌هلیکویاکتر پیلوری و آنتی‌کلامی‌دیا پنومونیه و غیره، در ۱۳۷ بیمار مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس (MS)، ۷۷ بیمار NMOSD مثبت از نظر آنتی‌بادی ضد AQP4 و ۳۹ بیمار سرونگاتیو، به‌همراه ۳۳۷ فرد سالم کنترل مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که حضور یا عدم حضور آنتی‌بادی علیه EBNA در میان گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشته است (۱۸). در همین راستا، این مطالعه با هدف تعیین سطح سرمی آنتی‌بادی IgG ضد آنتی‌ژن زودرس ویروس اپشتین بار (EBV) در بیماران مبتلا به طیف اختلال نورومیلیتیس اپتیکا انجام شد.

روش‌ها

مطالعه به‌صورت مورد-شاهدی انجام شد و در کلینیک دیویک بیمارستان آیت‌الله کاشانی، اصفهان، ایران، در سال ۲۰۲۰ اجرا گردید. در این مطالعه ۸۳ نفر مشارکت داشتند که شامل ۴۰ بیمار مبتلا به NMOSD و ۴۳ فرد سالم به‌عنوان گروه کنترل بودند. ۴۰ بیمار با تشخیص قطعی NMOSD که معیارهای وینگرچاک ۲۰۰۶ را برآورده می‌کردند (۳)، در این مطالعه وارد شدند. ۴۳ داوطلب به‌عنوان گروه کنترل سالم (HC) جذب شدند. معیارهای ورود برای گروه بیماران شامل ابتلا به طیف اختلال نورومیلیتیس اپتیکا (NMOSD)، نبود هم‌ابتلاهی‌های پزشکی و عدم ابتلا به سایر بیماری‌های مزمن زمینه‌ای بود؛ و برای گروه کنترل سالم شامل نداشتن هیچ‌گونه بیماری جسمی بود. جنسیت، سن و شاخص توده‌ی بدنی (BMI) در زمان جمع‌آوری

جدول ۱: آماره‌های توصیفی شرکت‌کنندگان در مطالعه

متغیرها	NMO (n = ۴۰)	کنترل (n = ۴۳)	P
جنس؛ تعداد (درصد)	مرد	۲۵ (۵۸/۱)	۰/۰۲۷
	زن	۱۸ (۴۱/۹)	
سن؛ میانه (انحراف معیار)	۳۶/۶۳ (۹/۰۲)	۲۲/۸۴ (۱۵/۴۲)	۰/۰۰۱ >
نمایه توده‌ی بدنی؛ میانه (انحراف معیار)	۲۴/۳۶ (۳/۷۰)	۲۲/۴۹ (۳/۸۲)	۰/۰۲۷
EbvIgG؛ میانه (چارک اول، چارک سوم)	۰/۱۰ (۰/۱۰، ۰/۱۰)	۰/۱۰ (۰/۱۰، ۰/۴۰)	۰/۲۵۰

جدول ۲: مدل رگرسیون خطی ارتباط بین NMO، جنس، سن و نمایه توده‌ی بدنی با سطوح EbvIgG

متغیرها	غیر تعدیل شده B (S.Ea)	P	تعدیل شده B (S.E)	P
گروه (مرجع = کنترل)	۰/۳۵۲ (۰/۲۲۳)	۰/۱۴۴	۰/۴۰۳ (۰/۲۶۷)	۰/۱۶۳
جنس (مرجع = زن)	۰/۲۲۲ (۰/۲۱۲)	۰/۳۳۴	۰/۳۳۶ (۰/۲۶۶)	۰/۲۴۲
سن	- ۰/۰۰۸ (۰/۰۰۶)	۰/۲۱۱	- ۰/۰۰۲ (۰/۰۰۸)	۰/۷۶۳
نمایه توده‌ی بدنی	- ۰/۰۱۸ (۰/۰۱۶)	۰/۳۰۷	(۰/۰۲۹) - ۰/۰۰۱	۰/۹۸۸

a خطای استاندارد بوت‌استرپ

انجام شد. آنتی‌بادی‌های تولید شده علیه آنتی‌ژن‌های مختلف این ویروس و مراحل عفونت EBV با همین آنتی‌بادی‌ها قابل تشخیص هستند که مهم‌ترین آن‌ها شامل آنتی‌بادی‌های IgG و IgM علیه آنتی‌ژن‌های کپسیدی ویروسی (VCA)، آنتی‌بادی‌های IgG تولید شده علیه آنتی‌ژن‌های اولیه (EA-D) و آنتی‌ژن‌های هسته‌ای (EBNA) می‌باشند (۱۴).

آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن اولیه ویروس اپشتین-بار (Anti-EA) در بیش از ۷۰ درصد از بیماران مبتلا به مونونوکلئوز عفونی (IM) مشاهده می‌شوند و به مدت ۳ تا ۶ ماه قابل شناسایی هستند. حضور آنتی‌بادی علیه EA نشان‌دهنده تکثیر فعال ویروس EBV است. گاه‌گاه آنتی‌بادی‌های EA به‌طور نامحدود باقی می‌مانند (۱۵).

در نهایت، پس از مرور مقالات مرتبط و با توصیه یک ایمنی‌شناس، آنتی‌بادی IgG علیه آنتی‌ژن اولیه ویروس (Anti-EBV Early Antigen) EBV (IgG) جهت بررسی در این مطالعه انتخاب شد. ما ارتباط بین سطح سرمی این آنتی‌بادی و طیف بیماری نورومیلیتیس اپتیکا (NMOSD) را در مقایسه با افراد سالم بررسی کردیم و هیچ‌گونه ارتباطی بین سطح سرمی آنتی‌بادی (Anti-EBV Early Antigen) IgG و NMOSD، جنس، سن و شاخص توده‌ی بدنی مشاهده نشد. نتایج مطالعه‌ی ما با برخی دیگر از مقالات هم‌راستا بود.

برای مثال، Yoshimura و همکاران دریافتند که حضور یا عدم حضور آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن هسته‌ای (EBNA) EBV بین بیماران مبتلا به NMOSD و گروه کنترل سالم تفاوتی ندارد (۱۸). همچنین مطالعه‌ی Simon و همکاران نشان داد که رابطه‌ی قوی بین تیتراژ آنتی‌بادی anti-EBNA1 و بیماری ام‌اس (MS) در بیماران

جدول ۱ ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی شرکت‌کنندگان را بر اساس گروه‌ها نشان می‌دهد. جنسیت، سن و شاخص توده‌ی بدنی بین دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی‌داری داشتند. با این حال، سطح میانه‌ی آنتی‌بادی IgG ویروس اپشتین-بار (EbvIgG) در بیماران مبتلا به NMO و افراد سالم برابر بود ($P = ۰/۲۵۰$).

بر اساس مدل‌های رگرسیون، هیچ ارتباطی بین NMO، جنس، سن و شاخص توده‌ی بدنی با سطوح EbvIgG مشاهده نشد (جدول ۲).

بحث

داده‌های اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که ویروس اپشتین-بار (EBV) با چندین بیماری خودایمنی نظیر لوپوس اریتماتوزی سیستمیک، آرتریت روماتوئید و مولتیپل اسکلروز (MS) در ارتباط است و می‌تواند عفونت با این ویروس خطر ابتلا به بیماری‌های خودایمنی را در افراد افزایش دهد. عفونت EBV مدت‌ها به‌عنوان مهم‌ترین عامل خطر محیطی برای MS شناخته شده است، و مطالعات نشان داده‌اند که سطوح بالای تیتراژ آنتی‌بادی EBV نیز با بروز طیف اختلالی نورومیلیتیس اپتیکا (NMOSD) ارتباط داشته است. با این حال، هنوز مشخص نیست که آیا EBV در پاتوژنز بیماری‌های خودایمنی نقش دارد و در صورت مثبت بودن، مکانیسم‌هایی که ویروس از طریق آن‌ها ممکن است اثر بگذارد کدام‌اند (۸، ۹، ۱۱، ۱۲).

به‌طور کلی، مقالات کمی درباره‌ی رابطه بین EBV و NMOSD وجود دارد. مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی ارتباط بین عفونت EBV و NMOSD از طریق مقایسه با گروه شاهد سالم و با ارزیابی سطح سرمی آنتی‌بادی IgG علیه آنتی‌ژن اولیه ویروس اپشتین-بار (EA)

نتیجه‌گیری

در نتیجه، یافته‌های مطالعه نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین سطح سرمی آنتی‌بادی IgG ضد EA در ۴۰ بیمار مبتلا به NMOSD در مقایسه با ۴۳ بیمار مبتلا به HC وجود ندارد. با توجه به تناقض بین یافته‌های مطالعات، توصیه می‌شود مطالعات بیشتری برای دستیابی به دانسته‌های واحد انجام شود تا بتوان توصیه‌هایی خاص برای کارکنان سیستم سلامت ارائه داد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع دکترا رشته‌ی پزشکی با کد ۳۹۸۵۹۳ می‌باشد که در دانشگاه دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسیده است. بدین وسیله از زحمات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تقدیر و تشکر می‌شود.

NMOSD مشاهده نشد (۱۷). اما برخی پژوهش‌ها مانند مطالعه‌ی Masuda و همکاران نشان دادند که بیماران مبتلا به NMOSD به طور قابل توجهی بیشتر از افراد سالم دارای آنتی‌بادی IgG ضد EA در سرم خود بودند (۱۶). نتایج نشان داد که هیچ تفاوت معنی‌داری میان سطح سرمی آنتی‌بادی IgG ضد EA- در ۴۰ بیمار مبتلا به NMOSD نسبت به ۴۳ فرد کنترل سالم وجود نداشت. بر اساس وضعیت آنتی‌بادی IgG ضد EA، نتایج ما از فرضیه تکثیر فعال و مداوم ویروس EBV در بیماران NMOSD حمایت نمی‌کند (۱۸). با این حال، ممکن است نتایج ما ناشی از اندازه‌ی نمونه‌ی کوچک یا نوع آنتی‌بادی انتخابی باشد، چراکه همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، وجود آنتی‌بادی علیه EA نشانگر تکثیر فعال ویروس EBV است و به نظر می‌رسد مطالعات بیشتری برای روشن شدن ارتباط بین EBV و NMOSD به عنوان یک عامل خطر احتمالی، ضروری باشد.

References

- Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol* 2014; 176(2): 149-64.
- Wildemann B, Jarius S. The expanding range of autoimmune disorders of the nervous system. *Lancet Neurol* 2013; 12(1): 22-4.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6(9): 805-15.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444-52.
- Cosburn M, Tackley G, Baker K, Ingram G, Burtonwood M, Malik G, et al. The prevalence of neuromyelitis optica in South East Wales. *Eur J Neurol* 2012; 19(4): 655-9.
- Yamakawa K, Kuroda H, Fujihara K, Sato S, Nakashima I, Takeda A, et al. Familial neuromyelitis optica (Devic's syndrome) with late onset in Japan. *Neurology* 2000; 55(2): 318-20.
- Matiello M, Kim H, Kim W, Brum DG, Barreira AA, Kingsbury D, et al. Familial neuromyelitis optica. *Neurology* 2010; 75(4): 310-5.
- Levinson JB, Alvarez MR, Koci K, Feoktistov A, McFarlane IM. Epstein-Barr virus infection in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder and sjögren's syndrome: A case report and review of literature. *Hemoglobin (g/dL)*. 2018; 12: 12.0-6.0.
- Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol* 2007; 61(4): 288-99.
- Koga M, Takahashi T, Kawai M, Fujihara K, Kanda T. A serological analysis of viral and bacterial infections associated with neuromyelitis optica. *J Neurol Sci* 2011; 300(1-2): 19-22.
- Harley JB, Chen X, Pujato M, Miller D, Maddox A, Forney C, et al. Transcription factors operate across disease loci, with EBNA2 implicated in autoimmunity. *Nat Genet* 2018; 50(5): 699-707.
- Lossius A, Johansen JN, Torkildsen Ø, Vartdal F, Holmøy T. Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis—association and causation. *Viruses* 2012; 4(12): 3701-30.
- Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 343(7): 481-92.
- Tselis AC. Epstein-Barr virus infections of the nervous system. *Handb Clin Neurol* 2014; 123: 285-305.
- Klutts JS, Ford BA, Perez NR, Gronowski AM. Evidence-based approach for interpretation of Epstein-Barr virus serological patterns. *J Clin Microbiol* 2009; 47(10): 3204-10.
- Masuda S, Mori M, Arai K, Uzawa A, Muto M, Uchida T, et al. Epstein-Barr virus persistence and reactivation in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86(10): 1137-42.
- Simon KC, Schmidt H, Loud S, Ascherio A. Risk factors for multiple sclerosis, neuromyelitis optica and transverse myelitis. *Mult Scler* 2015; 21(6): 703-9.
- Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, Yonekawa T, Masaki K, Sato S, et al. Distinct genetic and infectious profiles in Japanese neuromyelitis optica patients according to anti-aquaporin 4 antibody status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(1): 29-34.

Evaluation of Anti Epstein-Barr Virus Early Antigen (Igg) Antibody Serum Level in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients

Azar Baradaran¹, Vahid Shaygannejad², Fahimeh Darya Beigi³, Behzad Azarmju⁴

Original Article

Abstract

Background: Epstein-Barr virus (EBV) infection has been recognized as the most important environmental factor in the development of Multiple Sclerosis. The role of EBV as a risk factor in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is under discussion. The aim of this study is to evaluate the association of anti-EBV early antigen (IgG) antibody serum levels with NMOSD compared with healthy controls.

Methods: In this case-control study, we measured levels of serum antibody against early EBV antigen (EA) IgG in 40 patients with NMOSD and 43 healthy controls with CHORUS kits (based on Enzyme Linked Immunosorbent Assay; ELISA). The independent t-test, The Chi-square test, a linear regression model were applied.

Findings: No association was observed between NMOSD, sex, age and BMI and the serum level of anti EBV Early antigen (IgG) levels. The strong association between EBV and MS as a key environmental risk factor was not observed between EBV and NMOSD.

Conclusion: In conclusion, our results showed that there is no significant difference in the serum levels of anti-EA IgG antibody between 40 NMOSD patients and 43 healthy controls. Further studies in this field are recommended.

Keywords: Neuromyelitis Optica; Epstein-Barr virus (EBV); Infectious mononucleosis; Multiple Sclerosis

Citation: Baradaran A, Shaygannejad V, Darya Beigi F, Azarmju B. Evaluation of Anti Epstein-Barr Virus Early Antigen (Igg) Antibody Serum Level in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients. J Isfahan Med Sch 2025; 43(820): 722-27.

1- Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor of Neurology, Department of Neurology, School of Medicine, Neurosciences Research Center Kashani Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Clinical instructor and Family Physician Associate, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Canada

Corresponding Author: Azar Baradaran, Professor, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: azarbaradaran@med.mui.ac.ir