

รหัสโครงการ MRG5580070
ชื่อโครงการ การศึกษาปัจจัยทางภูมิคุ้มกันที่อาจเป็นสาเหตุการทำให้เกิดอาการข้ออักเสบเรื้อรัง
ภายหลังการติดเชื้อไวรัสซิกาในคนไทย
ชื่อนักวิจัย และสถาบัน ดร. พุทธดา นิลเอสงค์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์
ดร. กุศลมาลย์ น้อยผา มหาวิทยาลัยทักษิณ
ศาสตราจารย์ นายแพทย์วิญญู มิตรานันท์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
E-mail Address putrada.ni@mail.wu.ac.th.com
ระยะเวลาโครงการ 2 กรกฎาคม 2555 ถึง 13 มิถุนายน 2561

บทคัดย่อ

ความสำคัญและที่มา โรคไข้วอดข้อยุงลายหรือโรคซิกาในคนไทยเป็นโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ที่เกิดจากเชื้อไวรัสซิกาในคนไทย ที่มียุงลายเป็นพาหะนำโรค อาการสำคัญของโรคคือไข้สูงและปวดข้ออย่างรุนแรง ซึ่งอาการมักจะหายเองได้เอง ภายในเวลา 1-2 สัปดาห์ แต่คนที่ได้ติดเชื้อรุนแรงอาจมีอาการปวดข้อแบบเรื้อรังนานหลายเดือนหรือนานเป็นปีได้

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาปัจจัยทางภูมิคุ้มกันที่อาจเป็นสาเหตุการทำให้เกิดอาการข้ออักเสบเรื้อรังภายหลังการติดเชื้อไวรัสซิกาในคนไทย ได้แก่ pro-inflammatory cytokines, chemokines, anti-inflammatory cytokines, และเอนไซม์ metalloproteinases ซึ่งเกี่ยวข้องกับการทำลายของกระดูกและกระดูกอ่อน ในผู้ที่ยังมีอาการปวดข้อเรื้อรังหลังป่วยด้วยโรคไข้วอดข้อยุงลายในครั้งแรกเมื่อ 55-60 เดือนที่ผ่านมา

วิธีการศึกษา 1) การสัมภาษณ์และประเมินอาการทางข้อของผู้ที่ยังคงมีอาการทางข้อ (n=89) 2) ตรวจหาภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสซิกาในคนไทย (anti-CHIKV IgM antibodies) โดยวิธี indirect immunofluorescence ในกลุ่มที่เคยป่วยด้วยโรคไข้วอดข้อยุงลาย ทั้งที่ยังคงมีอาการทางข้อ (n=77) และคนที่เคยป่วยแต่อาการทางข้อหายดีแล้ว (n=35) 3) ตรวจวัดระดับ cytokines และเอนไซม์ด้วยวิธี enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ยังคงมีอาการทางข้อ (n=50-63) กลุ่มคนที่เคยป่วยแต่อาการทางข้อหายดีแล้ว (n=25-30) และกลุ่มควบคุมที่ไม่เคยป่วยด้วยโรคไข้วอดข้อยุงลาย (n=20-30)

ผลการศึกษา

อาการทางข้อ พบว่า อาการส่วนใหญ่คือปวดข้อ (77.5%) ข้อนิ้วมือติดในตอนเช้า (38.2%) และปวดกล้ามเนื้อ (21.3%) โดยอาการพบได้ทั้งเป็นตลอดเวลาและแบบเป็นๆหายๆ ส่วนใหญ่ปวดระดับปานกลาง ข้อที่ยังคงมีอาการปวดส่วนใหญ่เป็นข้อขนาดเล็กบริเวณนิ้วมือและข้อมือ (71.9% และ 50.6% ตามลำดับ) แต่ข้อขนาดใหญ่ เช่น ข้อเท้า ข้อศอก ข้อสะโพกและข้อไหล่ก็ยังมีอาการอยู่ อาการปวดมักเป็นทีเดียวย่อยๆข้อ (80.9%) และเกือบทุกรายเป็นแบบสมมาตร (98.9%) ผู้ที่ยังคงมีอาการทางข้อส่วนใหญ่ (88.8%) อายุต่ำกว่า 60 ปี นอกจากนี้พบว่าผู้มีอาการทางข้อมีอาการอื่นๆร่วมด้วย ได้แก่ ซึมเศร้าอย่างรุนแรง (2 ราย) น้ำหนักลดอย่างรุนแรง (2 ราย) และผมร่วงอย่างรุนแรง (4 ราย)

ภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสชิคุนกุนยา ตรวจพบ anti-CHIKV IgM antibodies เป็นบวก 98 ราย (87.5%) จากผู้ที่เคยป่วยทั้งหมดที่ตรวจ (112 ราย) โดยพบภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสชิคุนกุนยาไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ที่ยังคงมีอาการทางข้อกับผู้ที่อาการหายดีแล้ว

ระดับ cytokines และเอนไซม์ พบว่า ระดับ IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-8, MCP-1, MMP-1 และ MMP-3 ในกลุ่มที่ยังคงมีอาการทางข้อสูงกว่ากลุ่มผู้ที่ไม่เคยป่วยด้วยโรคไขข้ออักเสบเลย ระดับ IFN- γ , IL-6, MMP-1 และ MMP-3 ในกลุ่มที่ยังคงมีอาการทางข้อสูงกว่ากลุ่มผู้ที่อาการหายดีแล้ว และ ระดับ TNF- α , IL-8 และ MCP-1 ในกลุ่มผู้ที่อาการหายดีแล้วสูงกว่ากลุ่มผู้ที่ไม่เคยป่วยด้วยโรคไขข้ออักเสบเลย โดยที่ระดับ IL-1 β , IL-4, IL-10, IL-12, IL-17A, TGF- β และ RANTES ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม แต่ระดับ IL-1 β และ TGF- β ในกลุ่มที่ยังคงมีอาการทางข้อมีแนวโน้มที่จะสูงกว่ากลุ่มอื่นๆ เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มยังคงมีอาการทางข้อระหว่างผู้ที่มีอาการแบบ active และ non-active พบว่า ระดับ IFN- γ , TNF- α , IL-12, MCP-1 และ RANTES ในกลุ่มผู้ที่มีอาการแบบ active สูงกว่ากลุ่มที่อาการ non-active เช่นเดียวกัน ระดับ IL-1 β , IL-6 และ IL-8 ในกลุ่มที่มีอาการแบบ active มีแนวโน้มที่จะสูงกว่ากลุ่มที่อาการ non-active นอกจากนี้ ระดับ TGF- β ในกลุ่มที่มีอาการแบบ non-active มีแนวโน้มที่จะสูงกว่ากลุ่มที่อาการ active

สรุปผลการศึกษา พบการเพิ่มของระดับ cytokines, chemokines (IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-8 และ MCP-1) รวมทั้ง MMP-1 และ MMP-3 ในผู้ที่ยังมีอาการทางข้อแบบเรื้อรังหลังป่วยด้วยโรคไขข้ออักเสบครั้งแรก และระดับ IFN- γ , TNF- α และ MCP-1 ที่สูงในกลุ่มที่มีอาการปวดเป็นแบบ active เมื่อเทียบกับผู้ที่อาการปวดเป็นแบบ non-active รวมทั้งแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของ IL-1 β , IL-6 และ IL-8 ในกลุ่มที่มีอาการปวดเป็นแบบ active สนับสนุนว่า cytokines เหล่านี้น่าจะเกี่ยวข้องหรือเป็นสาเหตุของอาการปวดข้อแบบเรื้อรังหลังได้รับเชื้อไวรัสชิคุนกุนยา

คำสำคัญ: Chikungunya virus (CHIKV), chronic arthritis, chronic arthralgia, pro-inflammatory cytokines, chemokines, anti-inflammatory cytokines, anti-CHIKV antibody, Matrix metalloproteinase (MMP)

Project Code	MRG5580070
Project Title	Assessment of Immunogenic Potential for Pathogenesis of Chronic Arthritis/Arthralgia after Chikungunya Virus Infection
Investigator	Dr. Putrada Ninla-aesong Walailak University Dr. Kusumarn Noipha Thaksin University Prof. Dr Winyou Mitarnun Prince of Songkla University
E-mail Address	putrada.ni@mail.wu.ac.th.
Project Period	2 July 2012 to 13 June 2018

Abstract

Background: Chikungunya fever is a re-emerging viral disease caused by chikungunya virus (CHIKV). The disease is generally self-limiting. Most symptoms disappear within few weeks, but severe forms lead to chronic arthralgia/arthritis which may persist for months or years later.

Objectives: The aim of this study was to evaluate the expression of pro-inflammatory cytokines, chemokines, anti-inflammatory cytokines, and some enzymes to predict the association of these factors with chronic arthritis during 55-60 months of CHIKV infection.

Methods: 89 patients who were diagnosed or suspected as having CHIKV infection during massive outbreak of CHIKV in 2008-2009 from Southern Thailand and still have joint pain or arthritis (chronic CHIKV arthritis) were interviewed for disease manifestations and blood samples were collected for Anti -CHIKV IgM antibodies study (indirect immunofluorescence) and cytokines assays (enzyme linked immunosorbent assay).

Results:

Disease manifestations of CHICKV arthritis patients: Of the 89 patients who still had joint symptoms, most had joints pain (77.5%) or joints stiffness (38.2%) in the morning. Only 21.3% experienced joint swollen occasionally. And 21.3% have muscle pain with mild to moderate pain. Their joint symptoms occurred both in a fluctuating and persistent manner with moderate pain. The main joint affected were mainly the fingers (71.9%) and wrist (50.6%), but can also affect the large joints like knees (50.6%), ankles (33.7%), elbows 31.5%), hips (24.7%) and shoulders (21.3%). Most of them had polyarthralgia (80.9%) with symmetrical joint involvement (98.9%). Furthermore, there are 2 cases (2.2%) with severe depression, 2 cases (2.2%) with severe weight loss, and 4 cases (4.5%) with severe hair loss. Interestingly, patients with these symptoms were mainly of < 60 years-old (88.8%).

Anti –CHIKV IgM antibodies: Of the 112 patients suspected infected with CHICKV, ninety eight (98) cases (87.5%) were positive for anti-CHIKV IgM antibody. The persistence of anti-CHIKV IgM antibody could be detected in both chronic CHICKV arthritis and recovery group.

Level of cytokines in serum: There was significant increase in IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-8, MCP-1, MMP-1, and MMP-3 in chronic CHIKV arthritis patients compared to healthy controls. There was significant increase in IFN- γ , IL-6, MMP-1, MMP-3 in chronic CHIKV arthritis patients compared to recovery group. And there was significant increase in TNF- α , IL-8, MCP-1 in

recovery group compared to healthy control. However, IL-1 β , and TGF- β tended to increase in chronic CHIKV arthritis patients. There was no difference in IL-1 β , IL-4, IL-10, IL-12, IL-17A, TGF- β , and RANTES between groups. When compared between active pain and non-active pain patients, IFN- γ , TNF- α , IL-12, MCP-1, and RANTES were elevated in active pain group. And IL-1 β , IL-6, and IL-8 tended to elevated in active pain compared to non-active pain.

Surprisingly, level of TGF- β tended to increase in non-active pain patients.

Conclusions: In conclusion, it is possible that, increase in cytokines, chemokines (IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-8, and MCP-1) could play a significant role in pathogenesis of CHIKV chronic arthralgia via inflammation cascades and activation of proteinases (MMP-1, and MMP-3).

Increase in IFN- γ , TNF- α , MCP-1 (and tend to increase in IL-1 β , IL-6, and IL-8) level in patients with active pain compared to non-active group supported the contribution of these cytokines to pathogenesis of arthritis or arthralgia after CHIKV infection.

Key words: Chikungunya virus (CHIKV), chronic arthritis, chronic arthralgia, pro-inflammatory cytokines, chemokines, anti-inflammatory cytokines, anti-CHIKV antibody, Matrix metalloproteinase (MMP)