دراسه نسجيه ومناعيه لمرض المليساء المعديه *Molluscum contagiosum* في العينات المعزوله من مستشفى مرجان التعليمي

نسرين كاظم راضي **رفاه هادي لطيف** **محمد كاظم الحطاب**

كليه العلوم البنات –جامعه بابل كليه الطب –جامعه بابل

NesreenBio@gmail.com

الخلاصه

جمعت 30 عينه من مستشفى مرجان التعليمي لمقاطع نسيجيه للجلد ونماذج المصل من الاشخاص المصابين بمرض المليساء المعديه ***Molluscum contagiosum*** وفحصت المقاطع النسجيه بالمجهر الضوئي المركب .تم فحص عينات المصل باستخدام الانزيمات المرتبطه مناعيا (Elisa kit) لقياس البروتين المناعي(FasL) Fas Ligand .بينت النتائج اهميه الدراسه النسجيه في تشخيص المرض بسبب وجود الاجسام الاشتماليه للفيروس في المقاطع النسجيه المثبته على الشرائح الزجاجيه ,وجد ان اعلى نسبه للاصابه كانت 40% للفئه العمريه الأقل من 20سنه اذ بلغ معدل تركيز ال**Fasligand** لهذه المجموعه(94.25±30.40) ,وان نسبه الاصابه 66.7%للذكورمع معدل تركيزلل**Fasligand** (82.85± 18.10) ونسبه اصابه المتزوجين 36%مع معدل تركيز **Fasligand** (90.18± 30.56) ,ان نسبه الاصابه في المناطق المتحضره 70% اما في المناطق الريفيه فبلغت 30%.

الكلمات المفتاحيه:–فيروس , , ***Molluscum contagiosum*** , ..(**Fas ligand (FasL**).. ,الاجسام الاشتماليه .

Abstract

Thirty samples of serum and skin tissue were collected from patient infected with *Molluscum contaginosum* from Marjan hospital. The histological examination of skin tissue was done by using light microscope, serum was collected from patients for detection of Fasligand immunological protein the result shows that : the histological study was immportant for the dignosis of MCV disease due to the presence of evidant dignostic featuer (**molloscum bodies**). The highest rate of infection occurs at age group >20y was 40% with Mean concentration of FSAL about 94.25±30.40 ,the infection rate was 66.7% for male with concentration for FSAL (82.85± 18.10),The study show also infection rate for marriad patiant was 36%with concentration of FSAL (90.18± 30.56) and 70% of infection rate were in urban aerea 30%in rular aerea.

Key wards:- virus, *Molluscum contagiosum*,inclusion bodies, FasL .

المقدمه

داء اللؤلؤ او المليساء المعدية (MC) virus*Molluscum contagiosum* هو اصابه فيروسية حميده تصيب الجلد و الأغشية المخاطية. وهذه الفيروسات لاتصيب الحيوان وانما تصيب الإنسان فقط، والفيروس الذي يصيب الإنسان pox virus يسمى (MCV) virus *molluscum contagiosum*. هناك أربعة أنواع من,MCVوهي 1 – MCVإلى 4– 1؛ MCVهوالأكثر انتشارا ويظهرعادة في البالغين،وغالبا ينتقل بالاتصال الجنسي. العدوى شائعة لدى الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين سنة وعشرسنوات من العمر (Braue *et al*,.2005), فيروسات MCV يمكن أن تؤثر في أي منطقة من الجلد لكنها أكثرشيوعا في الجذع ،والذراعين والساقين. ويحدث الانتشار عن طريق الاتصال المباشر أوالعناصرالمشتركة مثل الملابس أوالمناشف .الفيروس ينتشر عادة عن طريق الاتصال من الجلد إلى الجلد. ويشمل هذا الاتصال الجنسي أولمس وخدش الجلد ثم لمس الجلد المصاب واستخدام الادوات الملوثه بالفيروس (fomite.). (van der *et al*,. 2009) الفيروس يمكن ان ينتشر بين الأطفال في الحضانة أو في المدرسة. (Villa *et al*,.2010)و(Bargman,1986) . ان داء اللؤلؤ يظهر على شكل فقاعه او انتفاخ لحمي مفرد

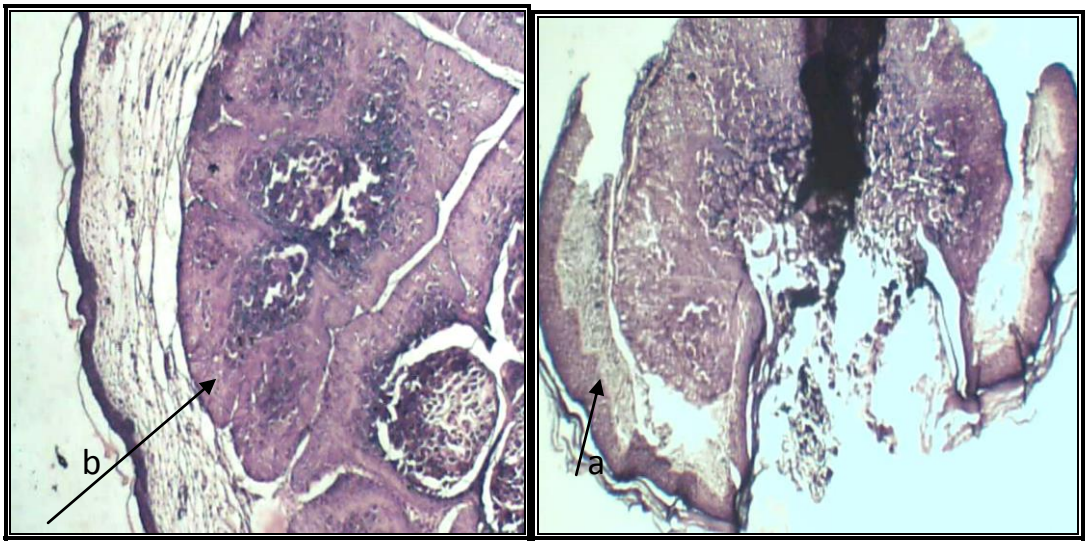
او متعدد احمر اللون او ابيض لامع ،على شكل قبة ،وهو لؤلؤي في المظهر. حجم البثره يتراوح من 1-5 ملليمترات في القطر،ذات مركز مدمل.(Brown *etal*,.2006) تحدث الاصابه عاده في الجلد لمنطقه الوجه و اليدين و الارجل لكن قد ينقل المصاب الخلايا الطلائيه الحامله للفيروس الى مناطق اخرى كالقناه التناسليه و الرحم واجزاء اخرى من الجسم .Villa *et al*,.2010) ,تحدث الاصابه عند دخول الفيروس الى الجلد عن طريق حدوث تمزق اوجرح فيه وعندما يصل الفيروس الى الطبقات السفليه من الادمه يبدا بالتضاعف(Pierard *etal*,.1983) مسببا توسع المنطقه باتجاه الاعلى وتبدا عمليه الحضانه اذ تتراوح من 14 يوم الى 6 اشهر وعندما تحدث الاصابه الفاعله للفيروس تتضاعف طبقات البشره وتتوسع لتشمل تضاعف الطبقات السفليه من الادمه وتكثر الاجسام الضمينه للفيروس و تسمى ايضا ب((Henderson paterson bodies) في داخل خلايا الطبقه الشوكيه stratum spinosum فتندفع طبقات البشره المتضاعفه نحو الاعلى لتشكل البثره نتيجه لتضاعف الفيروس اسفلها. (Chen *et al* ,.2013) ان داء اللؤ لؤ من الامراض الجلديه التي تصيب الاطفال وضعيفي المناعه بشكل كبير ويوصف بانه ذاتي الشفاء self- limiting(2011 .*et al*,. Vermi) .ان مناعه الجسم ضد فيروس MCV يكون مسوؤل عنها المناعه الخلويه cellularImmunity حيث تحفز القتل المبرمج apptosis والتنخر necrosis للخلايا المصابه بالفيروسا ت بواسطه الNatural killer والخليه التائيه T-cell (Gravey *et al*,.2002) ومن احد نتائج هذه العمليات هو ال**Fas ligand** او ما يسمى CD95l وهو عباره عن النوع الثاني من البروتينات الغشائيه التي تعود الى عائله Tumor necrosis factor ان الجين المشفر ل **Fas ligand** في الانسان يتكون من 8 كيلوبايت وينقسم الى 4 اجزاء تسمى exon و تفاعل مستقبل هذا الجين يلعب دورا مهما في تنظيم الجهاز المناعي والسيطره على تطور السرطان فعند تحفيز الجين وانتاج البروتين **Fas ligand** سيعمل على تحفيزعمليه trimerizatinو التي تؤدي الى تنخر وقتل ألخليه الهدف(Asanuma *etal*2004.)

المواد وطرائق العمل

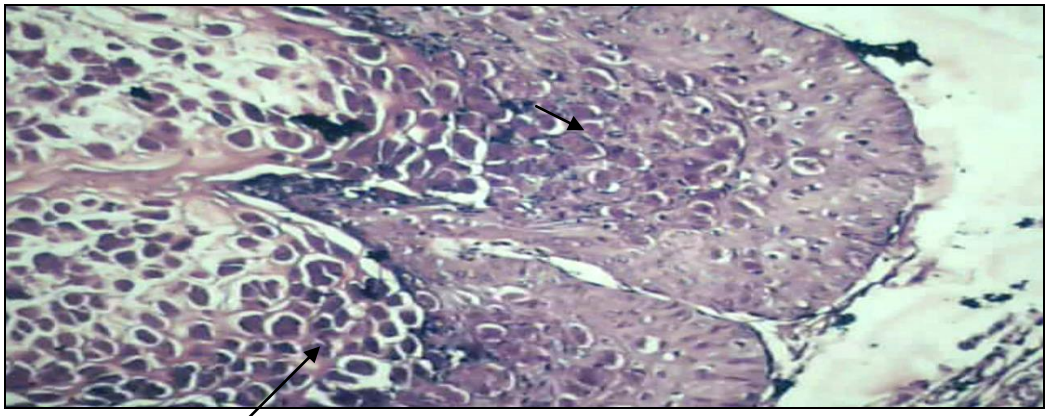
تم جمع 30 عينه من مصل الدم واخذ الخزع النسجيه من موقع الاصابة في جلد المرضى المصابين بداء الؤلؤ من العيادات الاستشاريه الجلديه مستشفى مرجان التعليمي .وجمعت 15عينه للسيطره من اشخاص اصحاء ,التشخيص تم بالاعتماد على الخصائص المظهريه للنسيج المصاب ب MCV (Cribier *et al.*,2001.),و تم نقل العينات بمحلول الفورمالين10% وحضرت المقاطع النسجية لعينات الجلد المصاب طبقا ل(Bancroft and Stevens, 1982)وفحصت الشرائح الزجاجية لمعرفة التغيرات في الانسجة المدروسة باستعمال المجهر الضوئي لتحديد التغيرات النسجية المرضية فيها واختيرت مواقع مناسبة من هذه الشرائح, وتم تصويرها باستعمال كاميرا المجهر الضوئي المركب المتباين الاطوار. اماعينات المصل تم فحصها باستخدام فحص الاليزللقياس البروتين المناعي **Fas ligand** اذ تم وفقا لتعليمات الشركه المنتجه Boster Biological Technology company.

النتائج والمناقشه

الدراسة النسيجية لمرض المليساء المعدية *Molluscum contagiosum* تظهر دراسة الخصائص النسيجية للبشره المصابه بفيروس الMCVنتائج موازيه للتشخيص السريري كما هو موضح في صوره (1) و(2) وجود جزر من النسيج الطلائي المرن المتعدد الطبقات والحاوي على الخلايا المتقرنه keratinocytes والتي نادرا ماتكون محاطه بالتهاب .



صوره(1) مقطع مستعرض لبشرة جلد شخص مصاب بداء اللؤلؤ يظهر تسمك طبقه ألبشره (صبغه هيماتوكسيلين –ايوسين a قوة تكبير4x و b قوه تكبير 10x)

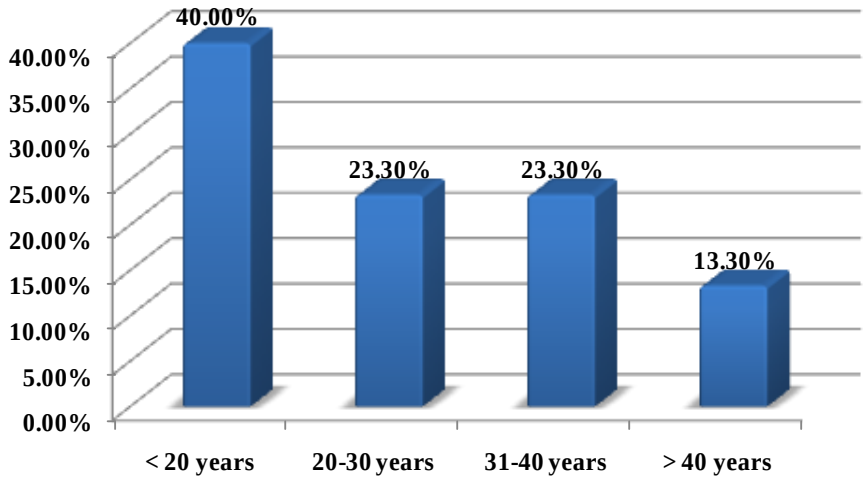


صوره(2) مقطع مستعرض لبثره عزلت من مريض بداء الؤلؤ حيث يشير السهم الى الأجسام الاشتماليه للفيروس (_صبغه هيماتوكسيلين –ايوسين قوة تكبير40 x)

. ان الطبقات المتعدده للادمه الظاهره تحت المجهرالضوئي تحوي على جزر فيها الاجسام الاشتماليه للفيروس MCV والتي تدعى بmolluscum bodies والتي تعتبر كصفه تشخيصيه للاصابه الفيروسيه . كما جاء في دراسه Cribier وجماعته 2001.(1999 ,.Smith *et al* ;1983,.Takemura *et al*)

انتشار الاصابه بفيروس MCV حسب الفئات العمريه

يوضح(شكل 1)انتشار الاصابه بفيروس الMCV بين المرضى حسب الفئات العمريه حيث كان معدل عمر المصابين يتراوح بين (24.53±14.45) ,ان نسبه اصابه المرضى اصغر من عمر 20 سنه كانت (40%).

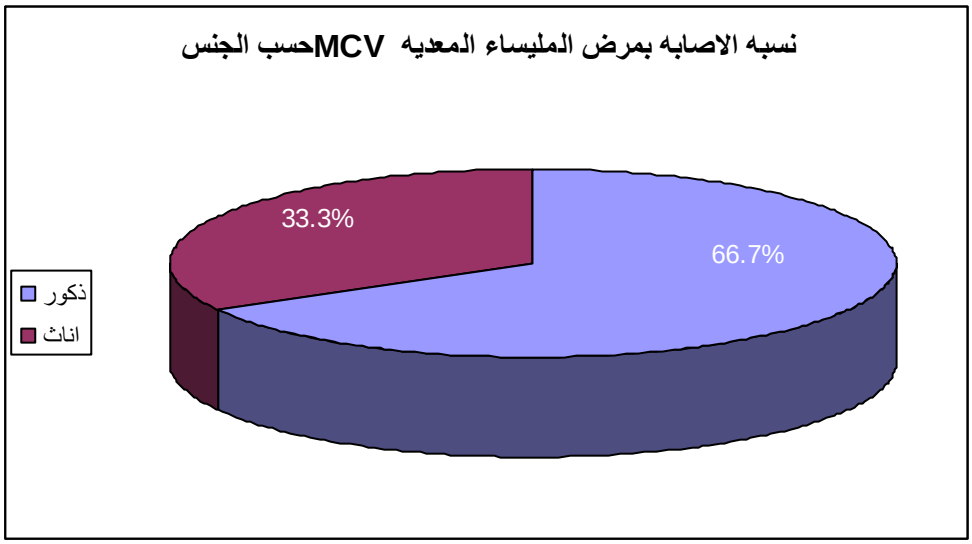


(شكل رقم 1) انتشار الاصابه بفيروس MCV حسب الفئات العمريه

بينت الدراسه في الشكل(1) ان نسبه اصابه الاطفال والمراهقين كانت عاليه وهي 40% وهي موافقه لماجاء به (Brown *etal*,.2006)أن أحد ألاسباب الرئيسية لاصابة الأطفال بالامراض الجلدية أكثر من البالغين يعود لنقص في المناعة النسيجية للجسم، أو لتعرض الجسم لأشعة الشمس الشديدة(Haalen ,.2009) ان الاصابه بفيروس الMCV تكون شائعه عند الاطفال وذوي المناعه المنخفضه وهذا يتوافق مع ماجاء به (Stock ,2013)و (Shisler,2015)كما بين Oslen وجماعته 2014 ان نسبه الاصابه عاليه بالاطفال والمراهقين دون عمر 16سنه حيث هناك ادله بوجود علاقه ترابطيه بين الاصابه بMCV وممارسه السباحه والرياضه لطلاب المدارس (Oslen *et al*,.2013) ,ان نسبه اصابه البالغين بMCV تكون اقل عن الاصابه في الاطفال بسبب تطور الجهاز المناعي لديهم وعندما تحدث في البالغين بسب حدوث احباط مناعي immuno suppression او ترافقها مع امراض اخرى كما جاء في دراسه(Behle *et al*,.2016)

النسبه المؤيه للاصابه بمرض المليساء المعديه حسب الجنس

بينت الدراسه ان نسبه 66.7% كانت للذكور في حين بلغت النسبة المؤيه للاصابه بالنسبه للإناث 33.3% حسب شكل رقم (2).



شكل 2: علاقه النسبه المئويه للاصابه بمرض المليساء المعديه مع الجنس

يبين شكل رقم 2 ان نسبه الاصابه بالذكور اكثر من الاناث في حين لم تتفق هذه الدراسه مع ما جاء به Oslen وجماعته 2014 ويعود السبب الى احتمال حدوث العدوى من الشريك في حاله المرضى المتزوجين وهذا يتوافق مع ما جاء به(Stock,2013)

علاقه معدل التراكيز لبروتين ال *FSAL* مع بعض الخصائص المتعلقه بمرضى فيرسMCV

من جدول رقم 1 تظهر علاقه معدل تركيز ال **Fas ligand** (FasL)مع مع بعض الخصائص المتعلقه بمرضى فيرس MCV .هناك فروق معنويه في تركيز FSAL مع الحاله الزوجيه ودخل الاسره.

جدول(1) علاقه معدل التراكيز لهرمون الFasL مع الخصائص المتعلقه بمرضىMCV

قيمه P* value	اختبارT test value	معدل الفروقات في تراكيز بروتين Fasligand (Mean± SD of FASL) Pg/ml	النسبه المؤيه للاصابه	العدد	المتغير Variable
					العمر Age
0.365	1.106[a]	73.92± 6.08 83.57±25.29 78.86±24.50 94.25±30.40		12 7 7 4	**< 8 years** **9-12 years** **13-16 years** **>16 years**
					الجنس Gender
0.291	1.077[b]	82.85± 18.10 74.40±24.19	66.7 33.3	20 10	**Male** **Female**
					الحاله الزوجيهMarital status
0.035*	**2.218**	90.18± 30.56 74.16± 11.84	36.7 63.3	**11** 19	**متزوج Married** **غير متزوج non - Married**
					مستوى التحضرResidence
0.770	0.295[b]	80.76±18.88 78.33±24.50	70% 30%	**21** 9	**Urban** مدينه **area** **Rural** ريف **area**
					دخل الاسره Family income
0.041*	**2.835[a]**	84.60± 19.93 72.00±11.99 98.00±53.74	50% 43.3 6.7%	**15** 13 2	**(Not** فقير **enough)** **متوسط (moderate)** **(More** جيد **enough)**
					وجود أصابه سابقه Previous MCV infection
0.773	**0.292[b]**	**80.58±22.01** **77.83± 12.53**		24 **6**	>1 year <1 year

*p value ≤ 0.05 is significant

[a:] ANOVA

[b:] Independent sample t-test

وعند ملاحظه جدول رقم 2 ان مناعه الجسم تكون عاليه ضد فيروس الMCV وهي تتاثربعوامل عديده منها الحاله الزوجيه حيث بلغ معدل تركيزبروتين ال لFas ligand لدى المتزوجين (30.56 ±90.18) ا يعود السبب الى حدوث العدوى بين الازواج عند وجود البثور للمرض في العضو التناسلي اما في حاله دخل الاسره الضعيف بلغ معدل تركيز البروتين المناعيFas ligand 19.93 ±84.60وهودليل لوجود علاقه بين سوء التغذيه وضعف المناعه .(Moss *et al*,.2000, Villa *et al*,.2010)

ان مناعه الجسم ضدالMCV يكون مسؤول عنها المناعه الخلويه محفزه الخلايا التائيه و Natural killerNKوالتي بدورها تؤدي الى انتاج الFas ligand والذي يحفز عمليه القتل المبرمج والتنخر للخليه المصابه بالفيروس و(Vermi *etal*,. 2011).بينت الدراسه ان نسبه الاصابه تكثر في المناطق المتحضرة كالمدينة أكثر من المناطق النائية كالقرى حيث بلغ تركيز البروتين المناعي FasL(18.88±80.76)لمرضى المدينه وذلك يرجع الى كثره الاختلاط مع الاشخاص الحاملين للمرض والكثافة السكانية والازدحام و لان الانسان يعتبر المضيف الخازن الوحيد للفيروس وينتقل بالتلامس مع الشخص المصاب وهذا يتفق مع دراسه (Mendiratta *et al*,.2014) .نسبه (80%) من المصابين ظهرت لديهم اصابات سابقه للMCV لفتره اقل من سنه واحده حيث نلاحظ ارتفاع معدل تركيز الFASL حيث بلغ(22.01±80.58) لهذه المجموعه وهذا يدل على ان مناعه الجسم تكون عاليه عند تكرار الاصابه بالمرض وهذا يتفق مع مع دراسه (Moss *et al*,.2000).

ومن خلال الدراسه نستنتج مايلي :-

.ان للدراسه النسيجيه دورا مهما في تشخيص المرض بسبب وجود الأجسام الفيروسيه ألضمينه في النسيج المصاب اذ تعتبر كصفه تشخيصيه , يعتبر مرض MCV من الأمراض الحميدة التي سرعان ما تنحل بعد فتره من الزمن من 6 أشهر الى سنه بسبب مناعة الجسم حيث تلعب المناعة الخلوية انتاج (fas ligand) دورا بارزا في عمليه حماية الجسم ومنع تطور الاصابه الى السرطان في الأشخاص المكتميلي المناعة .

References

Asanuma,k,tsuji,N.,Endoh,T.,Yagihashi,A.,Watanabe,N.Survivin.(2004) enhances Fas ligand expressin via up regulation of specificity protein 1-mediated gene transcription in colon cancer cells J. Immun.172:3922-3929.

Bargman H. (1986). Is genital molluscumcontagiosum a cutaneous manifestation of sexual abuse in children? J Am AcadDermatol. May;14(5 Pt 1):847-9.

Behle V, Wobser M, Goebeler M, Stoevesandt J. 2016.Extensive molluscumcontagiosum virus infection in a young adult receiving fingolimod.. J Pupmed.

Braue A , Ross G, Varigos G, *et al.* (2005). Epidemiology and impact ofchildhoodmolluscumcontagiosum: a case series and criticalreviewof the literature. PediatrDermatol. Jul-Aug;22(4):287-94

Brown J, Janniger CK, Schwartz RA *et al*. (2006) Childhood molluscumcontagiosum. Int J Dermatol 45:93–99

Bugert JJ.(2007). Genus Molluscipoxvirus. In Mercer AA, Schmidt A, Weber O, (eds).. Poxviruses.Basel: Birkhuser,. p.89–112.

Chen X, Anstey AV, Bugert JJ. 2013. Molluscumcontagiosum virus infection.LancetInfect Dis; **13(10):** 877–888.

Cribier B, Scrivener Y, Grosshans E. (2001). Molluscumcontagiosum: histologic patterns and associated lesions. A study of 578 cases. Am J Dermatopathol 23:99–103

Garvey TL, Bertin J, Siegel RM, etal. (2002). Binding of FADD and caspase-8 to molluscumcontagiosum virus MC159 v-FLIP is not sufficient for its antiapoptotic function. J Virol. Jan;76(2):697-706.

Olsen JR, Gallacher J, Piguet V, Francis NAE. (2014).pidemiology of molluscumcontagiosum in children: a systematic reviewFamPract; **31(2):** 130–136.

Pierard-Franchimont C, Legrain A, Pierard GE. (1983). Growth and regression of molluscumcontagiosum. J Am AcadDermatol. Nov;9(5

Randall RE[1], Goodbourn S. (2008).Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures" j of PubMed ;89(Pt 1):1-47.

ShislerJL.(2015). Immune evasion strategies of molluscumcontagiosumvirus. jpubmed; 92:201-52...

Smith KJ, Yeager J, Skelton H. (1999). Molluscumcontagiosum: its clinical, histopathologic, and immunohistochemical spectrum. Int J Dermatol. Sep;38(9):664-72.

Stock I.(2013)**.** Molluscumcontagiosum--a common but poorly understood childhood disease" and sexually transmitted illness**.** Aug;36(8):282-90.

Takemura T, Ohkuma K, Nagai H, et al.(1983). The natural history of molluscumcontagiosum. Examination Treatment Dermatol Dis (Japanese).;5(7): 667-70.

Bancroft, J.D. and Stevens, A.(1982). Theory and Practice of Histological 2nd edition Churchill living ston, Edinburgh, London., 622 pp.

Mendiratta V, Agarwal S, Chander R,(2014) Reappraisal of sexually transmitted infections in children: A hospital-based study from an urban area.j of PubMed; 35(1):25-8..

MossB, ShislerJL ,XiangYetal .(2000).Immune defence molecules of molluscum contaginosum virus,ahuman pox virus.trends Microbiol 8:473-477.

van der Wouden JC, van der Sande R, van Suijlekom-Smit LW, et al. (2009). Interventions for cutaneous molluscumcontagiosum. Cochrane Database Syst Rev. (4):CD004767.

van Haalen FM, Bruggink SC, Gussekloo J, Assendelft WJ, Eekhof JA. (2009) Warts in primary schoolchildren: prevalence and relation with environmental factors. Br J Dermatol.;161:148–52.

Vermi W[1], Fisogni S, Salogni L, Schärer L, Kutzner H, Sozzani S, Lonardi S, Rossini C, Calzavara-Pinton P, LeBoit PE, FacchettiF (2011) SpontaneousregressionofhighlyimmunogenicMolluscumcontagiosum virus (MCV)-induced skin lesions is associated with plasmacytoid dendritic cells and IFN-DC infiltration., Journal of Investigative Dermatology :131(2):426-434...

Villa L, Varela JA, Otero L, et al. Molluscumcontagiosum: A 20-year study in a sexually transmitted infections unit. Sex Transm Dis. 2010 Jul;37(7):423-4