



Beata Stanek-Lekston, Eugeniusz Józef Kucharz

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Reumatologii i Immunologii Klinicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Zapalenie stawów towarzyszące zakażeniu wirusem Sindbis

Arthritis in a course of infection with the Sindbis virus

STRESZCZENIE

Wirus Sindbis (SINV, *Sindbis virus*) należy do rodziny Togawirusów i jest RNA wirusem z rodzaju alfawirusów posiadającym kapsyd. Jest on szeroko rozpowszechniony, występuje w Europie, Afryce, Australii i Azji. Epidemie zakażenia wirusem występują jedynie w pewnych regionach geograficznych, przede wszystkim w północnej części Europy. Głównym przenosicielem wirusa są komary atakujące ptaki. Miejscowe ptaki są rezerwuarem i miejscem namnażania się SINV. Ptaki wędrowne uczestniczą

natomiast w przenoszeniu wirusa na dalekie odległości do odległych regionów geograficznych.

Wirus Sindbis wywołuje chorobę pogosta, zwaną też chorobą z Ockelbo lub gorączką karelską. Choroba charakteryzuje się wysypką, gorączką i zapaleniem stawów. Choroba ma charakter samoograniczający się, ale objawy stawowe i mięśniowe trwają latami i mogą przypominać inne przewlekłe zapalne choroby reumatyczne.

Forum Reumatol. 2019, tom 5, nr 4: 174–180

Słowa kluczowe: choroba z Ockelbo; gorączka karelska; wirusowe zapalenie stawów

WSTĘP

Ostre wirusowe zapalenie stawów występuje stosunkowo często, ale jest trudne do rozpoznania i jak można przypuszczać, znaczna część przypadków pozostaje nierozpoznana. W większości są to choroby samoograniczające się i to dodatkowo sprawia, że wirusowe zapalenia stawów nie są często wykrywane. Tym samym brakuje dokładnych danych epidemiologicznych. Należy pamiętać, że występowanie wirusowych zapaleń stawów zmienia się z porami roku, zmianami klimatycznymi i zależy od położenia geograficznego. Liczba wirusowych zapaleń stawów związanych z niektórymi zakażeniami zmienia się też w związku z wprowadzeniem szczepień ochronnych (np. przeciwko różyczce lub śwince, czyli nagminnemu zapaleniu przyusznic). Orientacyjnie szacuje się, że wirusowe zapalenia stawów stanowią około 1% wszystkich zapaleń stawów [1].

Najlepiej poznane są zakażenia wirusowe z zapaleniem stawów występujące epidemicznie. Odnotować należy występowanie w Europie epidemii wirusowych zapaleń stawów do niedawno jeszcze pojawiających się tylko w Afryce, przykładowo gorączki chikungunia [2].

Do wirusów najczęściej wywołujących zapalenie stawów należą wirusy zapalenia wątroby (wirus HBV, HCV, HEV), parwowirus B19, ludzki wirus nabytego niedoboru odporności (HIV), wirus ludzkiej białaczki z komórek T (HTLV-1) oraz alfawirusy, wśród nich wirus Sindbis (SINV, *Sindbis virus*) [1]. Celem pracy było omówienie patogenezы i zagadnień klinicznych zakażenia tym wirusem, występującym najczęściej w Europie Północnej.

WIRUS SINDBIS

Wirus Sindbis należy do rodziny Togawirusów (Togaviridae), rodzaju Alphavirus. We-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.
Eugeniusz Józef Kucharz
Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych,
Reumatologii i Immunologii
Klinicznej
Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego w Katowicach
ul. Ziołowa 45/47
40–635 Katowice
e-mail: ejkucharz@poczta.onet.pl

dług używanej powszechnie klasyfikacji wirusów Baltimore'a (od Davida Baltimore'a nie od miasta Baltimore) należy on do grupy IV, czyli wirusów zawierających RNA o dodatniej polarności [3].

Alfawirusy to grupa ponad 30 wirusów, zakażających różne zwierzęta, w tym ssaki, ptaki, gady, ryby, a także bezkręgowce. Wirusy są przenoszone przez komary. Alfawirusy są stosunkowo małymi tworami. Mają budowę kulistą lub zbliżoną do kuli i składają się z RNA otoczonego kapsydem. Całkowita długość genomu to od 11000 do 12000 nukleotydów. Na powierzchni kapsydu wirusa występują glikoproteiny E₁, E₂ i E₃ odpowiedzialne za połączenie z odpowiednimi receptorami [4]. Wirus Sindbis ma średnicę około 60–70 nm. Jego genom koduje dwa białka zaliczane do poliprotein, czyli białek, które ulegają rozpadowi na odrębne białka funkcjonalne lub strukturalne. Pierwsze z nich składa się z czterech białek niestrukturalnych, a drugie białko składa się z białka kapsydu i białek E₃, E₂, 6K i E₁ (w kolejności od końca aminoterminalnego).

Ewolucyjnie uważa się, że omawiana grupa wirusów pochodzi z południowych oceanów i w procesie rozwoju rozprzestrzeniła się w Starym i Nowym Świecie. Wyróżnia się trzy główne podgrupy alfawirusów: podgrupę wirusów lasu Semliki (*Semliki Forest Virus subgroup*), do której należą wirusy między innymi lasu Semliki, o'nyong-nyong, chikungunia i rzeki Ross; podgrupę wschodniego zapalenia mózgu u koni (*eastern equine encephalitis virus subgroup*), do której należą wirus wschodniego zapalenia mózgu u koni i wirus wenezuelskiego zapalenia mózgu u koni oraz podgrupę wirusa Sindbis. Ta ostatnia grupa występuje prawie wyłącznie w Starym Świecie. Inny podział wyróżnia podgrupę wirusów wywołujących przede wszystkim zapalenie stawów (m.in. SINV, chikungunya, wirus rzeki Ross, wirus o'nyong-nyong, wirus Mayaro, wirus lasu Barmah) oraz wirusy wywołujące zapalenie mózgu.

WYKRYCIE WIRUSA SINDBIS

Wirus Sindbis po raz pierwszy został wyizolowany z ciała komarów z rodzaju *Culex* we wsi Sindbis w pobliżu Kairu w 1952 roku [4]. Ten sam wirus wyodrębniono z ciała ptaków — wrony czarnej, czyli czarnowrona (*Corvus corone sardonius*) [4]. Przez stosunkowo długi czas od izolacji wirusa nie była znana jego patogenna rola ani u człowieka, ani u zwierząt. Był on uważany przez kilka lat za „wirus bez

choroby” [3]. Pierwsze opisy choroby związanej z SINV pochodzą z 1961 roku z Ugandy [5], a po raz pierwszy w Europie wyodrębniono go w 1975 roku we Włoszech [6]. W 1983 roku wyodrębniono wirusa w Karelii jako przyczynę gorączki karelskiej [7], a w 1992 roku jako przyczynę choroby z Ockelbo [8]. Samą chorobę opisano wcześniej w latach 60. XX wieku, po raz pierwszy w wiosce Ockelbo w Szwecji [9].

W 1974 roku w Finlandii opisano epidemię, uprzednio nieznaną choroby, cechującą się wysypką, zapaleniem stawów i gorączką. Miejscowy lekarz rodzinny Pasi Kunsisto z Ilomantsi doprowadził do wykrycia wirusowej etiologii choroby i identyfikacji wirusa [10]. Nazwa „pogosta” pochodzi od fińskiego słowa „pogosta” określającego centralną część wsi, czyli siedzibę władz, czego polskim odpowiednikiem jest „dwór we wsi”.

Co ciekawe, zakażenie SINV jest prawdopodobnie nową chorobą w północnej Skandynawii. Przebadanie 5000 próbek surowicy krwi z lat 1958–1964 uzyskanych w Finlandii nie doprowadziło do wykrycia przeciwciał w ani jednej próbce. Podobnie w Austrii w próbkach sprzed 1963 roku nie wykryto swoistych przeciwciał [3].

DROGA ZAKAŻENIA I EPIDEMIOLOGIA

Główną drogą zakażenia człowieka SINV jest ukąszenie przez komara przenoszącego wirus. Głównym rezerwuarem i miejscem namnażania się „rezerw” SINV są ptaki. Należą do nich: przedstawiciele rzędu wróblowatych, szczególnie drozdy, wrony i kruki, przedstawiciele grzebiących (np. głuszce) i przedstawiciele blaszkodziobych (np. kaczki). Komarami przenoszącymi zakażenia są przede wszystkim komary z rodzaju *Culex* (*Culex torrentium*, *Culex pipiens*, *Culex univittatus*, *Culex theileri*), rodzaju *Culiseta* (*Culiseta morsistans*), rodzaju *Aedes* (*Aedes cinereus*) oraz rodzaju *Ochlerotatus* (*Ochlerotatus annulipes*). W cyklu transmisji SINV uwzględnić trzeba również ptaki wędrowne. Przenoszą one wirusa z północy na południe, między innymi do Włoch, Afryki, w tym Afryki Południowej [11].

W Europie najczęściej przypadków opisano w Finlandii i Szwecji. W Finlandii badania serologiczne wskazujące na zakażenie SINV są wykonywane rutynowo. Zachorowalność w Finlandii wynosi 26/100 000/rok w latach epidemii oraz 2,4/100 000/rok w pozostałych latach. Dotyczy to przypadków jawnych klinicznie. Najwięcej zachorowań przypada na

połowę sierpnia, ale chorobę rozpoznaje się od lipca do października. Jest to zgodne z aktywnością komarów. W Afryce Południowej szczyt zachorowań przypada na miesiące marzec i kwiecień [3].

Choroba nieco częściej występuje u kobiet (58% chorych). Najczęściej chorują osoby w wieku 45–54 lat, które stanowią 34% wszystkich chorych. Dodatkowo odczyny serologiczne stwierdza się w Finlandii u 5,2% całej populacji. Dodatkowo odczyny są bardziej częste u osób starszych, osiągając 15,4% w grupie osób 60–69-letnich. Wirus Sindbis był wykryty w Niemczech i Czechach, a także Wielkiej Brytanii, Grecji, Rumunii, krajach bałkańskich, Turcji i Izraelu. W Polsce opisano siedliska komarów przenoszących wirusa [12] oraz wykazano przeciwciała przeciwko SINV u jaskółek [13]. Poza Starym Światem SINV wykryto w Australii [11], Chinach i niektórych krajach Azji [3].

Uważa się, że do czynników sprzyjających zakażeniu SINV należy przebywanie poza domem. Choroba często dotyczy zbieraczy grzybów lub owoców leśnych oraz osób uprawiających zajęcia sportowo-rekreacyjne na świeżym powietrzu [14]. Przyjmuje się, że większość zakażeń SINV przebiega poronnie i nie ujawnia się klinicznie. Niektóre prace sugerują, że stosunek zakażeń bezobjawowych do jawnych klinicznie przekracza dziesięć [3].

OBRAZ KLINICZNY CHOROBY WYWOŁANEJ ZAKAŻENIEM WIRUSEM SINDBIS

Zakażenie SINV wywołuje chorobę, która jest znana w Finlandii jako choroba Pogosta (*Pogosta disease, Pogostantanti*), w Szwecji jako choroba z Ockelbo (*Ockelbo disease, Ockelbosjuka*) lub choroba „sierpień–wrzesień” (*August–September disease*), a w Karelii należącej do Rosji jako gorączka karelska (*Karelian fever, Карелская лихорадка*). Choroba objawia się ostrym zapaleniem stawów, gorączką, wysypką i nudnościami. Czas wylegania się choroby jest krótki — 2–10 dni [15], średnio 4 dni. Początek objawów jest nagły.

Zapalenie stawów ujawnia się w różnych umiejscowieniach. Analiza chorych z Finlandii wykazała, że zapalenie stawów skokowych, palców rąk oraz nadgarstka występuje najczęściej i dotyczy odpowiednio 85%, 65% i 58% chorych. Duże stawy są również często objęte zapaleniem (kolanowe — 56%, barkowe — 21%, biodrowe — 23%). Zapalenie ma charakter wielostawowy. Do pięciu stawów jest zajęte u 62% chorych, a do 8 stawów u 86% chorych [16].

Bóle i zapalenie stawów u części chorych mają charakter migrujący. Razem z bólami mięśni i osłabieniem mogą przejściowo całkowicie unieruchomić chorego. Ciężkie, chociaż trwające kilka dni, upośledzenie ruchowe występuje u blisko połowy chorych zakażonych SINV. W tym czasie chorzy nie mogą się samodzielnie poruszać i wymagają pomocy osoby drugiej [16, 17]. Stawy są obrzęknięte i może pojawić się sztywność poranna, chociaż jest to objaw rzadszy niż u chorych zakażonych innymi alfawirusami [15]. Nieznaczne różnice w częstości występowania poszczególnych objawów, w tym bólów i zapalenia stawów mogą być obserwowane ze względu na podtypy wirusa. Bóle mięśni są częste, w niektórych zestawieniach dotyczą wszystkich chorych, tym samym występują częściej niż bóle stawów [18, 19]. Chorzy mają odczucie bólu całego ciała i mogą mieć trudności w umiejscowieniu bólu.

Wysypka pojawia się na tułowiu, udach i ramionach. Rzadziej pojawia się na twarzy i rękach, a bardzo rzadko dotyczy głowy i podeszw. Wysypka ma charakter grudkowo-plamisty lub przypomina wysypkę odrową i może towarzyszyć jej świąd. Wysypka pojawia się w 3.–4. dniu choroby. Mogą jej towarzyszyć pęcherzyki na dłoniach oraz podbiegnięcia krwawe na całym ciele [15]. Wysypka trwa krótko, zwykle 5–8 dni. Ustępuje z łuszczeniem się i może pozostawiać brązowe przebarwienia. Wysypka może pojawić się bez zajęcia stawów, rzadziej zapalenie stawów ujawnia się bez (lub z niewielką) wysypką. Badanie histopatologiczne zajętej skóry ujawnia duże, gęste nacieki limfocytów i histiocytów z występowaniem atypowych komórek przypominających limfoblasty wokół mieszków włosowych [20].

Gorączka nie jest nasiloną, towarzyszą jej bóle głowy i osłabienie. Częste są bóle mięśniowe, rozpoczynające się od drugiego dnia choroby. Objawy zmniejszają się w ciągu kilku dni, a następnie w ciągu kilku dni ustępują. Z innych objawów należy wymienić nudności, u części chorych związane z bólami głowy, a także przemijające porażenia nerwów obwodowych.

Wspomnieć należy, że obraz kliniczny choroby może być odmienny u dorosłych i u dzieci. Ogłoszono jednak niewiele opisów zakażenia SINV u dzieci.

PRZETRWAŁE OBJAWY STAWOWO-MIĘŚNIOWE

Choroba wywołana przez SINV ma charakter samoograniczający się. Ustąpienie ob-

jawów i zmian ostrej fazy choroby nie łączy się jednak z pełnym wyzdrowieniem. Istotne są przetrwałe i długotrwałe objawy stawowe i mięśniowe. Na zjawisko to zwrócono uwagę już w pierwszych latach po wykryciu choroby [22]. Badanie Kurkela i wsp. [16] wykazało, że zajęcie stawów palców rąk, nadgarstków i kolan po pół roku od zakażenia dotyczyło odpowiednio 59%, 47% i 38% chorych. Może to być podstawą błędnych rozpoznań innych chorób, szczególnie przy mało nasilonym i nierozpoznanym zakażeniu SINV. Laine i wsp. [23] wykazali, że objawy zajęcia stawów utrzymują się przez ponad 2,5 roku u około połowy chorych. Podobnych wyników wskazujących na wystąpienie zapalenia stawów u jednej czwartej chorych po trzech latach od zakażenia SINV dostarczyły badania Kurkela i wsp. [24].

W 2018 roku Gylfe i wsp. [25] opisali silne, długotrwałe objawy zakażenia SINV, które po 6–8 miesiącach od zakażenia uniemożliwiły i utrudniły wykonywanie codziennych czynności chorych.

BADANIA PRACOWNIANE

Rozpoznanie choroby wymaga badań pracownianych. Wiremia trwa krótko i nie zaleca się wykrywaniu wirusa metodą PCR we krwi [3].

Podstawową metodą pracownianą pomocną dla ustalenia rozpoznania jest wykrycie swoistych przeciwciał przeciwko SINV. W tym celu stosuje się różne metody laboratoryjne, najczęściej metodę immunoenzymatyczną (ELISA) lub metodę immunofluorescencyjną [20]. Możliwe są reakcje krzyżowe z przeciwciałami skierowanymi przeciwko innym alfawirusom. Dla potwierdzenia swoistości oznaczenia można stosować test zahamowania hemoaglutynacji lub test neutralizacji. W obszarach endemicznych pomocna może być izolacja wirusa z ciała komarów [3].

Swoiste przeciwciała klasy M można wykryć już w pierwszym tygodniu jawnego zakażenia, po dwóch tygodniach występują u wszystkich chorych. Przeciwciała klasy G można wykryć średnio już w 11. dniu po zakażeniu, a ich stężenie zwiększa się przynajmniej przez pół roku do roku po zakażeniu. Uważa się, że zapewniają one długotrwałą, a może i dożywotną ochronę przed ponownym zakażeniem. Nie wykazano zależności ciężkości przebiegu klinicznego od stężenia przeciwciał klasy M [3].

Powstałe wskaźniki laboratoryjne są często niezmiennione. U wielu chorych nie stwier-

dza się reakcji fazy ostrej lub tylko nieznaczne przyspieszenie odczynu Biernackiego i zwiększone stężenie białka C-reaktywnego. U części chorych w pierwszych dniach jawnej klinicznie infekcji obserwuje się pewne zmniejszenie liczby białych ciałek. Można to sugerować namnażanie się wirusa w leukocytach.

LECZENIE

Swoiste leczenie zakażenia SINV nie jest znane. W terapii objawowej stosuje się przede wszystkim niesteroidowe leki przeciwzapalne. Ma to na celu zmniejszenie odczynu zapalnego i wywołanego przez niego bólu. W wyjątkowych nasileniach dolegliwości mogą być pomocne małe dawki glikokortykosteroidów.

Brak jest danych o skuteczności leków przeciwwirusowych. Nie ma też obserwacji o stosowaniu immunoglobulin. Zwraca się uwagę na chorych leczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby. Są oni bardziej podatni na zakażenia, w tym SINV, a zaprzestanie podawania leków modyfikujących przebieg choroby może łączyć się z nasileniem objawów choroby podstawowej, czasami niedających się odróżnić od objawów zakażenia SINV.

Próby leczenia przetrwałych objawów stawowych i mięśniowych lekami modyfikującymi przebieg choroby nie dały jednoznacznych wyników i brak jest jakichkolwiek zaleceń w tym zakresie. Inne objawy choroby wywołanej przez SINV leczy się objawowo.

ROKOWANIE

Większość objawów i zmian zakażenia SINV ustępuje w ciągu 2–3 tygodni lub nawet wcześniej. Wyjątkiem są bóle stawowe i mięśniowe oraz zapalenie stawów. Poza tymi istotnymi i ciągle mało poznanymi zmianami, choroba raczej nie pozostawia zmian lub objawów.

Ciężkie powikłania są rzadkie. Opisano wirusowe zapalenie opon mózgowych oraz nawracające krwotoczne zapalenie skóry. Nie odnotowano istotnego uszkodzenia nerek, brak jest też danych o zajęciu serca procesem chorobowym. Wydaje się, że zagadnienia powyższe wymagają dalszych badań.

Obserwacje trwające dłużej wskazują, że występowanie przeciwciał przeciwko SINV jest niezależnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu (4,3-krotnie więcej) [26].

Interesującym zjawiskiem jest występowanie zjawisk (i chorób) autoimmunizacyjnych u pacjentów po zakażeniu SINV. Wykazano

zwiększoną częstość występowania przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwmitochondrialnych i czynnika reumatoidalnego u chorych. Ma to prawdopodobnie związek z genetyczną predyspozycją do rozwoju zjawisk autoimmunizacyjnych, w tym występowaniem antygeny HLA DRB1*01 [3].

Czynione są próby wyprodukowania szczepionki przeciwko SINV. Mimo obiecujących wyników badań na modelach zwierzęcych, jak dotąd nie wprowadzono takiej szczepionki do stosowania u ludzi [27]. Uważa się, że przebycie zakażenia SINV daje trwałą odporność na chorobę. Brak jest obserwacji o wpływie zakażenia SINV na przebieg ciąży i rozwój płodu.

PATOGENEZA

Uważa się, że SINV, podobnie jak inne alfawirusy, po ukłuciu przez komara rozprzestrzenia się drogą krwi i umiejscawia się w wątrobie, śledzionie, mięśniach, węzłach chłonnych i strukturach łącznotkankowych wokół stawów i kości. Pojawienie się wirusa w tkankach wywołuje odczyn zapalny, czego wyrazem są nacieki komórkowe. Przyjmuje się, że namnażanie wirusa zachodzi głównie w wątrobie i śledzionie, a na początku choroby w leukocytach. Objawy kliniczne są związane z nasileniem replikacji wirusa i wydzielaniem mediatorów zapalenia.

Wykazano, że profil cytokin prozapalnych uwalnianych przy zakażeniu SINV jest identyczny z profilem cytokin obserwowanych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. W dalszych okresach choroby SINV gromadzi się w makrofagach. Wirus Sindbis przenika do komórek drogą ułatwionej przez receptory endocytozy. Sugeruje się też inny mechanizm wnikania wirusa do komórek. Jest nim wytworzenie kanałów — otworów w błonie komórkowej. Powstają one w wyniku oddziaływania białek wirusa z białkami błony komórkowej [28].

Przewlekłe objawy choroby są wynikiem długotrwałego utrzymywania się wirusa w makrofagach oraz innych komórkach, w tym mioblastach oraz fibroblastach ścięgien i okostnej [29].

Nie jest jasne czy SINV występuje w błonie maziowej stawów u ludzi, ale niektóre obserwacje sugerują takie zjawisko. W błonie maziowej stawów osób chorych wykryto komórki typu „naturalny zabójca” ukierunkowane przeciwko komórkom zarażonym SINV.

W odpowiedzi na zakażenie SINV dochodzi do aktywności odpowiedzi nieswoistej oraz silnej aktywacji odpowiedzi swoistej.

Przeciwciała skierowane są głównie przeciwko białkom E₁ i E₂ kapsydu wirusa. Nie jest jasny mechanizm wywołania zjawiska autoimmunologicznych przez zakażenie SINV.

W badaniach doświadczalnych wykazano, że SINV może wnikać do ludzkich osteoblastów hodowanych *in vitro* i może uszkadzać też komórki [30].

ZASTOSOWANIE WIRUSA SINDBIS W IMMUNOTERAPII NOWOTWORÓW

W uzupełnieniu do zagadnień klinicznych związanych z zakażeniem SINV należy wspomnieć o badaniach zastosowania tego wirusa w immunoterapii nowotworów. Czynione są próby wbudowania w genom wirusa antygeny nowotworowego NYESO-1. Tym samym zakażenie zmodyfikowanym SINV wywołuje intensywną reakcję immunologiczną wyrażającą się aktywacją limfocytów przeciwko NYESO-1. Zjawisko to w połączeniu z uruchomieniem apoptozy może prowadzić do eliminacji komórek nowotworowych [31]. Innym zastosowaniem SINV w onkologii może być przenoszenie przez ten wirus niektórych genów, może umożliwić uruchomienie odpowiedzi immunologicznej na antygeny nowotworowe [32]. Badania tych zagadnień nie wyszły jednak poza modele zwierzęce.

PODSUMOWANIE

Zapalenie stawów wywołane przez SINV jest z jednej strony przykładem raczej typowego zakażenia arbowirusami, czyli wirusami przenoszonymi przez stawonogi, a z drugiej strony, występowanie przetrwałych objawów stanowi problem kliniczny i badawczy. Trudno uznać, że zakażenie wirusem, z natury samoograniczające się wywołuje trwałe zapalenie stawów. Nie ma też racjonalnych podstaw, aby znane przewlekłe zapalenia stawów uznać za choroby wirusowe. Można więc przyjąć, że u chorych zakażonych wirusem, infekcja uruchamia jakieś własne „samonapędzające się” mechanizmy zapalenia stawów. Dotyczy to stosunkowo dużego odsetka chorych, być może jednak niezbędna jest do tego predyspozycja osobnicza. Jest to duże wyzwanie dla badaczy i być może jakaś droga zbliżenia się do poznania patogenetyki takich chorób, jak reumatoidalne zapalenie stawów. Podobnie, dobrze udokumentowane zjawisko opisano przy gorączce chikungunia [2].

Inną refleksją jest potencjalne występowanie zapalenia stawów wywołanego SINV w Pol-

sce. W dostępnych materiałach autorzy pracy nie natrafili na potwierdzone przypadki. Wykazane występowania SINV w Niemczech, Czechach i Austrii oraz stwierdzenie jego występowania

w organizmach ptaków spotykanych w Polsce może stanowić sugestię, że zakażenie SINV może wystąpić w naszym kraju. Dlatego znajomość tej choroby jest niezbędna polskim reumatologom.

ABSTRACT

Sindbis virus (SINV) is a member of the *Togaviridae* family and is an enveloped RNA virus of the genus *Alphavirus*. SINV is widespread in Europe, Africa, Australia and Asia. Clinically overt epidemics occur in a few areas, predominantly in the northern Europe. Ornithophilic mosquitoes are the main vector of SINV. The main amplifying hosts of the virus are birds. Migratory bird species transport SINV over long geographical distances.

Sindbis virus is a cause of mosquito-born disease known as Pogosta disease, Ockelbo disease or Karelian fever, and characterized by rash, fever and arthritis. The disease is self-limiting but articular and muscular symptoms lasted for years, and may mimic other chronic inflammatory rheumatic disorders.

Forum Reumatol. 2019, tom 5, nr 4: 174–180

Key words: Ockelbo disease; pogosta disease; karelian fever

1. Marks M, Marks JL. Viral arthritis. *Clin Med (Lond)*. 2016; 16(2): 129–134, doi: [10.7861/clinmedicine.16-2-129](https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-2-129), indexed in Pubmed: [27037381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27037381/).
2. Kucharz EJ, Cebula-Byrska I. Chikungunya fever. *Eur J Intern Med*. 2012; 23(4): 325–329, doi: [10.1016/j.ejim.2012.01.009](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.01.009), indexed in Pubmed: [22560378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22560378/).
3. Adouchief S, Smura T, Sane J, et al. Sindbis virus as a human pathogen-epidemiology, clinical picture and pathogenesis. *Rev Med Virol*. 2016; 26(4): 221–241, doi: [10.1002/rmv.1876](https://doi.org/10.1002/rmv.1876), indexed in Pubmed: [26990827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26990827/).
4. Taylor RM, Hurlbut HS, Work TH, et al. Sindbis Virus: A Newly Recognized Arthropod-Transmitted Virus 1. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1955; 4(5): 844–862, doi: [10.4269/ajtmh.1955.4.844](https://doi.org/10.4269/ajtmh.1955.4.844).
5. Woodall JP, Williams MC, Ellice JM. Sindbis infection in man East Afr. *Virus Res Inst Rep*. 1962; 12: 17.
6. Gresiková M, Sekeyová M, Tempera G, et al. Identification of a Sindbis virus strain isolated from *Hyalomma marginatum* ticks in Sicily. *Acta Virol*. 1978; 22(3): 231–232, indexed in Pubmed: [27971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27971/).
7. Lvov DK, Skvortsova TM, Berezina LK, et al. Isolation of Karelian fever agent from *Aedes communis* mosquitoes. *Lancet*. 1984; 2(8399): 399–400, doi: [10.1016/s0140-6736\(84\)90562-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)90562-2), indexed in Pubmed: [6147473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6147473/).
8. Niklasson B, Espmark A, LeDuc JW, et al. Association of a Sindbis-like virus with Ockelbo disease in Sweden. *Am J Trop Med Hyg*. 1984; 33(6): 1212–1217, doi: [10.4269/ajtmh.1984.33.1212](https://doi.org/10.4269/ajtmh.1984.33.1212), indexed in Pubmed: [6150655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6150655/).
9. Skogh M, Espmark A. Ockelbo disease: epidemic arthritis-exanthema syndrome in Sweden caused by Sindbis-virus like agent. *Lancet*. 1982; 1(8275): 795–796, doi: [10.1016/s0140-6736\(82\)91834-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)91834-7), indexed in Pubmed: [6121242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6121242/).
10. Brummer-Korvenkontio M, Kuusisto P. Onko Suomen länsiossa säästynyt "Pogostalta" (Has western Finland been spared the "Pogosta"?). *Suom Lääkäril*. 1981; 32: 2606–2607.
11. Lundström JO, Lindström KM, Olsen B, et al. Prevalence of sindbis virus neutralizing antibodies among Swedish passerines indicates that thrushes are the main amplifying hosts. *J Med Entomol*. 2001; 38(2): 289–297, doi: [10.1603/0022-2585-38.2.289](https://doi.org/10.1603/0022-2585-38.2.289), indexed in Pubmed: [11296837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11296837/).
12. Juricová Z, Pinowski J, Literák I, et al. Antibodies to alphavirus, flavivirus, and bunyavirus arboviruses in house sparrows (*Passer domesticus*) and tree sparrows (*P. montanus*) in Poland. *Avian Dis*. 1998; 42(1): 182–185, indexed in Pubmed: [9533098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9533098/).
13. Weitzel T, Jawień P, Rydzanicz K, et al. *Culex pipiens* s.l. and *Culex torrentium* (Culicidae) in Wrocław area (Poland): occurrence and breeding site preferences of mosquito vectors. *Parasitol Res*. 2015; 114(1): 289–295, doi: [10.1007/s00436-014-4193-1](https://doi.org/10.1007/s00436-014-4193-1), indexed in Pubmed: [25339516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25339516/).
14. Toivanen A. Alphaviruses: an emerging cause of arthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2008; 20(4): 486–490, doi: [10.1097/BOR.0b013e328303220b](https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328303220b), indexed in Pubmed: [18525365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18525365/).
15. Laine M, Luukkainen R, Toivanen A. Sindbis viruses and other alphaviruses as cause of human arthritic disease. *J Intern Med*. 2004; 256(6): 457–471, doi: [10.1111/j.1365-2796.2004.01413.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01413.x), indexed in Pubmed: [15554947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15554947/).
16. Kurkela S, Manni T, Myllynen J, et al. Clinical and laboratory manifestations of Sindbis virus infection: prospective study, Finland, 2002–2003. *J Infect Dis*. 2005; 191(11): 1820–1829, doi: [10.1086/430007](https://doi.org/10.1086/430007), indexed in Pubmed: [15871114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15871114/).
17. Turunen M, Kuusisto P, Uggeldahl PE, et al. Pogosta disease: clinical observations during an outbreak in the province of North Karelia, Finland. *Br J Rheumatol*. 1998; 37(11): 1177–1180, doi: [10.1093/rheumatology/37.11.1177](https://doi.org/10.1093/rheumatology/37.11.1177), indexed in Pubmed: [9851265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9851265/).
18. Storm N, Weyer J, Markotter W, et al. Human cases of Sindbis fever in South Africa, 2006–2010. *Epidemiol Infect*. 2014; 142(2): 234–238, doi: [10.1017/S0950268813000964](https://doi.org/10.1017/S0950268813000964), indexed in Pubmed: [23611492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23611492/).

Piśmiennictwo

19. Espmark A, Niklasson B. Ockelbo disease in Sweden: epidemiological, clinical, and virological data from the 1982 outbreak. *Am J Trop Med Hyg.* 1984; 33(6): 1203–1211, doi: [10.4269/ajtmh.1984.33.1203](https://doi.org/10.4269/ajtmh.1984.33.1203), indexed in Pubmed: [6150654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6150654/).
20. Autio P, Niemi KM, Kariniemi AL. An eruption associated with alphavirus infection. *Br J Dermatol.* 1996; 135(2): 320–323, indexed in Pubmed: [8881685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8881685/).
21. Manni T, Kurkela S, Vaheiri A, et al. Diagnostics of Pogosta disease: antigenic properties and evaluation of Sindbis virus IgM and IgG enzyme immunoassays. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008; 8(3): 303–311, doi: [10.1089/vbz.2007.0623](https://doi.org/10.1089/vbz.2007.0623), indexed in Pubmed: [18380591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18380591/).
22. Niklasson B, Espmark A. Ockelbo disease: arthralgia 3–4 years after infection with a Sindbis virus related agent. *Lancet.* 1986; 1(8488): 1039–1040, doi: [10.1016/s0140-6736\(86\)91315-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91315-2), indexed in Pubmed: [2871323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2871323/).
23. Laine M, Luukkainen R, Jalava J, et al. Prolonged arthritis associated with sindbis-related (Pogosta) virus infection. *Rheumatology (Oxford).* 2000; 39(11): 1272–1274, doi: [10.1093/rheumatology/39.11.1272](https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.11.1272), indexed in Pubmed: [11085809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11085809/).
24. Kurkela S, Helve T, Vaheiri A, et al. Arthritis and arthralgia three years after Sindbis virus infection: clinical follow-up of a cohort of 49 patients. *Scand J Infect Dis.* 2008; 40(2): 167–173, doi: [10.1080/00365540701586996](https://doi.org/10.1080/00365540701586996), indexed in Pubmed: [17852949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17852949/).
25. Gyffe Å, Ribers Å, Forsman O, et al. Mosquito-borne Sindbis Virus Infection and Long-Term Illness. *Emerg Infect Dis.* 2018; 24(6): 1141–1142, doi: [10.3201/eid2406.170892](https://doi.org/10.3201/eid2406.170892), indexed in Pubmed: [29781426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29781426/).
26. Ahlm C, Eliasson M, Vapalahti O, et al. Seroprevalence of Sindbis virus and associated risk factors in northern Sweden. *Epidemiol Infect.* 2014; 142(7): 1559–1565, doi: [10.1017/S0950268813002239](https://doi.org/10.1017/S0950268813002239), indexed in Pubmed: [24029159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24029159/).
27. Lundstrom K. Alphavirus – based vaccines. *Viruses.* 2014; 6: 2392–2415.
28. Assunção-Miranda I, Cruz-Oliveira C, Da Poian AT. Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of alphavirus-induced arthritis. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 973516, doi: [10.1155/2013/973516](https://doi.org/10.1155/2013/973516), indexed in Pubmed: [24069610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24069610/).
29. Sane J, Kurkela S, Desdouts M, et al. Prolonged myalgia in Sindbis virus infection: case description and in vitro infection of myotubes and myoblasts. *J Infect Dis.* 2012; 206(3): 407–414, doi: [10.1093/infdis/jis358](https://doi.org/10.1093/infdis/jis358), indexed in Pubmed: [22615321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22615321/).
30. Chen W, Foo SS, Rulli NE, et al. Arthritogenic alphaviral infection perturbs osteoblast function and triggers pathologic bone loss. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111(16): 6040–6045, doi: [10.1073/pnas.1318859111](https://doi.org/10.1073/pnas.1318859111), indexed in Pubmed: [24733914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24733914/).
31. Scherwitzl I, Hurtado A, Pierce CM, et al. Systemically Administered Sindbis Virus in Combination with Immune Checkpoint Blockade Induces Curative Anti-tumor Immunity. *Mol Ther Oncolytics.* 2018; 9: 51–63, doi: [10.1016/j.omto.2018.04.004](https://doi.org/10.1016/j.omto.2018.04.004), indexed in Pubmed: [29988525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29988525/).
32. Zajakina A, Spunde K, Lundstrom K. Application of Alphaviral Vectors for Immunomodulation in Cancer Therapy. *Curr Pharm Des.* 2017; 23(32): 4906–4932, doi: [10.2174/1381612823666170622094715](https://doi.org/10.2174/1381612823666170622094715), indexed in Pubmed: [28641531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28641531/).