

ناهد افقهی نجف: کارشناس علوم آزمایشگاهی، بیمارستان ولیعصر مشگین شهر، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
 جواد اسداللهی: کارشناس پرستاری، شبکه بهداشت و درمان مشگین شهر، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
 مریم آذری مللو: کارشناس پرستاری، بیمارستان ولیعصر مشگین شهر، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

مروری کوتاه بر عفونت‌های ناشی از پاروویروس B19 در کودکان

پاتوژن اختلال در تنظیم پیش ساز اریترئوئیدی ناشی از

عفونت با پاروویروس B19

پاروویروس B19 گرایش بالایی به اریترئوسیت‌ها دارد و در سلول‌های پیش ساز اریترئوئید (EPCs) همانندسازی می‌کند. این ویروس برای همانندسازی به هر دو آنتی ژن گروه خونی P و کمک گیرنده بر روی EPC (آنتی ژن‌های خودی اینترگرین $\alpha 5\beta 1$ و Ku80) نیاز دارد. بیان پروتئین NS1 پاروویروس B19 نقش مهمی، مانند توقف چرخه سلولی در فاز G_2 توسط تنظیم کاهشی فعال‌کننده چرخه سلولی (E2F1-3) و تنظیم افزایشی E2F فرونشاندنده (E2F4-8)، دارد. پاروویروس B19 جابجایی دو E2F (E2F4-5) را از سیتوپلاسم به هسته EPC القا می‌کند. تجمع E2F در هسته، توقف در G_2 را تسهیل می‌کند، بنابراین پیشرفت چرخه سلولی را از بین می‌برد. توقف چرخه سلولی EPC ها علت اصلی آنمی است.

تظاهرات بالینی عفونت‌های پاروویروسی

شایع‌ترین نمود آلودگی پاروویروس B19 در کودکان سالم، اریتمای عفونی یا بیماری پنجم است که به نام بیماری غش یا بیماری گونه سیلی خورده نیز شناخته می‌شود. این بیماری با پیدایش ملایم نشانگان اصلی و به دنبال آن بثورات ماکولوپاپولر مشبک بر روی گونه (گونه - سیلی خورده) مشخص می‌شود، که شاید به تنه و اندام‌ها گسترش یابند. عفونت در کودکان و بزرگسالان سالم نیز می‌تواند در نتیجه بیماری تنفسی، بدون راش یا سندرم پورپورای پاپولار دست‌ها و پاها، (PPGSS) بی‌نشان باشد. عوارض در کودکان سالم نادر بوده و شامل ناراحتی گذرای مغز استخوان، واسکولیت، میوکاردیت، انسفالیت و گلومولونفریت است. اگرچه آرتریت سیمای نادر در کودکان است، ولی در زنان بزرگسال بسیار شایع است، به گونه ای که شاید تنها نشانه ی پیدا باشد. در بیماران دچار نقص ایمنی می‌تواند

خانواده پاروویریده، ویروس‌های بسیار کوچک و دارای DNA تک‌ رشته‌ای بدون پوشش و سه پروتئین اصلی (VP_1 ، VP_2 و NS1) هستند که نقش مهمی در انتقال و همانندسازی در درون سلول میزبان بازی می‌کنند و همزمان هدف‌هایی را برای پاسخ ایمنی میزبان نیز تشکیل می‌دهند. عضو بهتر شناخته شده آنها یعنی پاروویروس B19 وابسته به جنس اریترئوویروس است و تنها انسان را آلوده می‌کند. پاروویروس B19 در سال ۱۹۷۵ در هنگام غربالگری اهداکنندگان خون برای هیپاتیت B، کشف شد. این پاروویروس اولین و شایع‌ترین نوع در میان سه ژنوتیپ اریترئوویروس‌ها است و نام این ویروس هم برای گرایش چشمگیر آن به سلول پیش ساز اریترئوئید است. پاروویروس B19 با سیتوپنی‌ها در آنمی‌های خاص ارتباط تنگاتنگی دارد. دلیل اصلی آن گرایش خاص سلولی ویروس برای پیش سازهای اریترئوئیدی است که بیشتر همانندسازی می‌کنند. شایع‌ترین تظاهر عفونت پاروویروس B19 در کودکان سالم، اریتمای عفونی یا بیماری پنجم است که به‌عنوان بیماری غش یا بیماری گونه سیلی خورده نیز شناخته می‌شود. پیوند پاروویروس B19 با بیماری خود ایمنی و ALL نیز مشخص شده است که ناشی از تقلید مولکولی، دخالت سایتوکاین‌های ایجادکننده وضعیت پیش التهابی و دخالت پاسخ ایمنی سلولی است.

گرایش سلولی پاروویروس B19

گلیکواسفنگولیپید که به نام آنتی ژن گروه خونی P یا گلبوزید (Gb_4) نیز شناخته شده، به‌عنوان گیرنده سلولی هدف برای پاروویروس B19 بر روی سلول‌های میزبان شناسایی شده است. این گیرنده بر روی سلول‌های اریترئوئید و دیگر سلول‌های پیش ساز، اریترئوسیت‌ها و مگاکاریوسیت‌ها وجود دارد. در نتیجه پاروویروس B19 می‌تواند سلول‌های ابتدایی میلوئید را عفونی کرده و پیش سازهای میلوئیدی را کاهش دهد و گروه گرانولوسیتی - مونوسیتی (CFU-GM) را مهار کند. آنتی ژن P را می‌توان بر روی سلول‌های دیگر نیز یافت. باهدف قرار دادن آنتی ژن P، پاروویروس می‌تواند در پوست، مغز استخوان، اندوتلیوم، سلول‌های ماهیچه صاف عروق، سینوویوم و میوسیت‌ها ذخیره شود. البته برای انجام موفق عفونت و همانندسازی، نیازمند کمک گیرنده‌های موجود بر روی سلول یعنی اینترگرین $\alpha 5\beta 1$ و آنتی ژن Ku80 است.

آنمی پایدار مزمن پدیدار شود و در بیمارانی که قبل از ابتلا آنمی همولیتیک داشتند، بحران آپلاستیک گذرا ممکن است بروز کند. سرانجام، پاروویروس B19 مادری در ۲۰ هفته اول بارداری ممکن است منجر به هیدروپس جنینی و آنمی شود.

پاسخ‌های ایمنی در عفونت حاد و مزمن پاروویروسی

پس از عفونت اولیه نشانه‌های خفیف تب

و ناخوشی عمومی بیشتر پس از

۶-۱۰ روز، زمانی که ویرمی

بالا است، آغاز می‌شود. این

نشانه‌ها در طول یک

هفته فروکش خواهند

کرد. در درازای

هفته دوم پس از

آلودگی، تیترویرمی

کاهش می‌یابد و

آنتی‌بادی‌های IgM

آشکار می‌شود. در

هفته سوم گونه‌های

سیلی خورده بهتر مشاهده

و راش و شاید درد مفاصل

دهد، که مصادف با پاسخ آنتی‌بادی

IgG است. آنتی‌بادی‌های IgG می‌توانند

سال‌ها پایدار باشند، درحالی‌که آنتی‌بادی‌های IgM

پس از ۶-۱۰ هفته ناپدید می‌شوند.

در تشخیص عفونت حاد از عفونت پیشین و مزمن،

آنتی‌بادی‌های IgM و IgG، علیه پروتئین‌های VP1 و VP2

کپسید، کارایی دارند. آنتی‌بادی‌های علیه NS1 دو هفته پس

از تشکیل آنتی‌بادی‌های ضد VP1 و VP2 پیدا می‌شود، اما از

آنتی‌بادی‌های NS1 در مراکز بالینی چندان استفاده نمی‌شود.

پاسخ ایمنی سلولی به پاروویروس B19 مورد بررسی قرار گرفته

است، اما در شناسایی عفونت ویروسی استفاده نمی‌شود.

پاسخ سلول T CD8+، از پایه پروتئین‌های VP1 و VP2 را

هدف قرار می‌دهد و سلول‌های T CD4+ پروتئین NS1 را آماج

قرار می‌دهد. درحالی‌که سلول‌های T CD8+ هدف قرار دهنده

VP1 در عفونت حاد یافت می‌شوند، اما هر دو سلول‌های

T CD8+ (هدف قرار دهنده VP2) و سلول‌های T CD8+ (هدف

قرار دهنده NS1) با بیماری مزمن مثل درد پایدار مفصل

ارتباط دارند. در افراد دارای نقص ایمنی، کافی نبودن پاسخ آنتی‌بادی هومورال منجر به عفونت پایدار پاروویروسی و ویرمی راجعه می‌شود.

مکانیسم‌های پاتوژنز بیماری‌های خود ایمنی وابسته با

پاروویروس B19

پاروویروس B19 به دلایل زیر عامل بزرگ ایجاد

چندین اختلال خود ایمنی شامل آرتریت

روماتوئید، لوپوس سیستمیک،

سندرم آنتی فسفولیپید، اسکروز

سیستمیک و واسکولیت است.

◀ دخالت مقلد

مولکولی، به‌عنوان یکی

از دلایل خود ایمنی

مرتبط با پاروویروس

B19 فرض شده است.

چندین پپتید پاروویروس

B19 شناسایی شده‌اند که با

سیتوکراتین انسانی، کلاژن

نوع ۲، DNA تکرار شده‌ای،

کاردیولیپین و GATA1 تشابه

آنتی ژنی دارند. GATA1 نقش ضروری

در اریتروپوئز (ساخت اریتروسیت‌ها) و

مگاکاریوپوئز (ساخت مگاکاریوسیت‌ها) انسان دارد.

چون آنتی‌بادی‌های عفونت مزمن پاروویروس B19 توان

پیوند به آنتی‌بادی خودی دارد، این آنتی‌بادی‌ها بیشتر

پپتیدهای مذکور را مورد هدف قرار می‌دهند و بنابراین خود

ایمنی را القا می‌کنند.

◀ دومین مکانیسم احتمالی پاتوژنز بیماری خود ایمنی،

از طریق وضعیت پیش التهابی ایجاد شده توسط چندین

سایتوکاین است. بیان TNF α و القای بیان IL-6 با این

پدیده مرتبط هستند و این سایتوکاین‌ها به وسیله پروتئین

NS پاروویروس B19 بیان می‌شوند.

◀ دخالت پاسخ ایمنی سلولی در ایجاد بیماری خود ایمنی

امری مسلم فرض شده است. برای مثال تجمع سلول‌های T

بر روی بررسی بافت‌شناسی میوکارد در میوکاریت مرتبط با

پاروویروس B19 در کودکان یافت شده است.



عفونت پاروویروسی و پاتوژنز لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL)

طبق مطالعه Vasconcelos و همکاران عفونت پاروویروس B19 می‌تواند روند لوسمی زایی را از طریق تغییر متیلاسیون DNA، میسر کند. این پدیده ممکن است سبب تغییر در بیان ژن‌های هماتوپوئیتیک شود که می‌تواند حتی پس از پاک‌سازی ویروسی پایدار باشد و سبب افزایش خطر ALL در کودکان می‌شود.

تشخیص آزمایشگاهی پارو ویروس B19

- تست‌های تشخیصی معمولاً فقط در آزمایشگاه‌های تخصصی انجام می‌شود. کشت این ویروس مشکل است.
- شناسایی DNA ویروس در نمونه‌های به دست آمده از بیمار، به روش‌های هیبریدیزاسیون دات بلات (Dot-blot hybridization) و PCR امکان پذیر است. DNA ویروس B19 در سرم، سلول‌های خونی، نمونه‌های بافتی و ترشحات تنفسی مشاهده شده است.
- آزمایش‌های سرولوژی بر اساس بیان آنتی ژن‌های نوترکیب پاروویروس در باکتری‌ها یا در باکولوویروس برای اندازه‌گیری آنتی بادی به کار می‌رود. مبتلایان به اریتم عفونی و آرتریت حاد ناشی از B19، معمولاً آنتی بادی اختصاصی از نوع IgM را در خون خود دارند، در حالی که وجود آنتی بادی اختصاصی از نوع IgG نشانگر عفونت کهنه با ویروس است. این آنتی بادی به مدت ۲ تا ۳ ماه پس از آلودگی وجود دارد. آنتی بادی IgG پاروویروس B19، سال‌ها پایدار می‌ماند، اگرچه این آنتی بادی ممکن است در بیماران دچار نقص ایمنی مبتلا به عفونت‌های مزمن B19 یافت نشود. در این گونه بیماران، عفونت توسط مشاهده ی DNA ویروسی تشخیص داده می‌شود.
- از روش ایمنونوهیستوشیمی می‌توان برای مشاهده آنتی ژن‌های B19 در بافت‌های جنین و مغز استخوان استفاده کرد. آنتی ژن‌های ویروس B19 را می‌توان در نمونه حاصل از شستشوی حلق و بینی و یا در نمونه‌های بافتی جنینی و مغز استخوان، شناسایی کرد.

اپیدمیولوژی آلودگی با پاروویروس B19

ویروس B19 در همه جا پراکنده است. عفونت با این ویروس در سراسر سال در تمام گروه‌های سنی و به گونه‌ی اپیدمی یا انفرادی (اسپورادیک) دیده شده است. آلودگی

با پاروویروس در دوران کودکی شایع است. به طوری که آنتی بادی‌هایی علیه پاروویروس انسانی اغلب بین سنین ۵ و ۱۹ سالگی پدیدار شده و ۶۰ درصد از بزرگسالان و ۹۰ درصد سالمندان دارای آنتی بادی علیه پاروویروس هستند. عفونت از راه مجاری تنفسی انتقال می‌یابد. ویروس در محیط پایدار است و سطوح آلوده ممکن است در انتقال ویروس نقش داشته باشند. انتقال در بین افراد خانواده، شاید مسیر مهمی از انتقال این ویروس است.

پیشگیری و کنترل عفونت‌های ناشی از پاروویروس B19

هیچ گونه واکسنی جهت پیشگیری از عفونت‌های پاروویروس انسانی وجود ندارد، اگرچه دور نمای خوبی برای تهیه واکسن وجود دارد. واکسن‌های مؤثری در برابر عفونت‌های پاروویروس حیوانی مانند گربه، سگ و خوک ساخته شده است. هیچ داروی ضد ویروسی وجود ندارد. انجام توصیه‌های بهداشتی، مانند ضد عفونی مناسب و رعایت بهداشت شخصی از انتشار ویروس B19 از راه ترشحات تنفسی، آئروسول‌ها و مواد دفعی، جلوگیری می‌کند.

منابع:

1. Von Pöbltzki A, Giger A, Lang B, et al. Antibodies to parvovirus B19 NS1 protein in infected individuals. *J Gen Virol* 1995;76:519-27.
2. Tsujimura M, Matsushita K, Shiraki H, et al. Human parvovirus B19 infection in blood donors. *Vox Sang* 1995;69:206-12.
3. Beers-TasL MH van, Heidman J: Review: Pathogenesis of Parvovirus Infections in Children. *Heidman J*:2:2013.
4. Xu L, He X, Zhang DM, Feng FS, Wang Z, et al: Surveillance and genome analysis of human bocavirus in patients with respiratory infection in Guangzhou, China. www.plosone.org: 7:2012.
5. Drexler JF, Reber U, Muth D, Herzog P, Annan A, et al: Human parvovirus 4 in nasal and fecal specimens from children, Ghana. *Emerg Infect Dis* 18: 1650-1653:2012.
6. Schildgen O, Qiu J, Söderlund-Venermo M: Genomic features of the human bocaviruses. *Future Virol*: 7: 31-39: 2012.
7. Kumar A, Filippone C, Lahtinen A, Hedman L, Söderlund-Venermo M, et al: Comparison of Th-cell immunity against human bocavirus and parvovirus B19: proliferation and cytokine responses are similar in magnitude but more closely interrelated with human bocavirus. *Scan J Immunol* 73: 135-140: 2011.
- 6- Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O: Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *J Intern Med* 260: 285-304: 2006.
8. Hsu TC, Tsay GJ. Human parvovirus B19 infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:152-7.
9. Murai C, Munakata Y, Takahashi Y, et al. Rheumatoid arthritis after human parvovirus B19 infection. *Ann Rheum Dis* 1999;58:130-2.
10. Lehmann HW, von Landenberg P, Modrow S. Parvovirus B19 infection and autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2003;2:218-23.