

مروری بر پاتوژن‌ز عفونت‌های ناشی از پاروویروس‌ها در کودکان

• حسین حضرتی نوین

کارشناس علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

مرکز آموزشی و درمانی علوی

h.1986.hazrati@gmail.com

چکیده

عفونت‌های پاروویروسی با طیف وسیعی از بیماری‌ها همراه می‌باشند. چندین عضو از خانواده پاروویریده در افراد مبتلا مورد شناسایی قرار گرفته‌اند. در این مقاله ما درباره پاتوژن‌ز این عفونت‌ها و طیفی از بیماری‌های بالینی مرتبط با آن‌ها، بحث خواهیم کرد. نقش این ویروس‌ها در تنظیم پیش‌سازهای اریتروئیدی و همچنین نقش احتمالی آن‌ها در بروز بیماری خودایمنی و لوسمی لنفوبلاستیک حاد مورد تاکید قرار گرفته است.

کلمات کلیدی: عفونت‌های پاروویروسی، کودکان، پاتوژن‌ز

کلمات اختصاری

HBoV: باکوویروس انسانی

PARV4: پاروویروس انسانی ۴

Gb4: گلبوزید

CFU-GM: واحد تشکیل کلونی برای گروه

گرانولوسیتی - منوسیتی

PPGSS: سندرم پورپورای پاپولار دست‌ها و پاها

TNF: فاکتور نکروزه‌کننده تومور

EPCs: سلول‌های پیش‌ساز اریتروئید

ALL: لوسمی لنفوبلاستیک حاد

مقدمه

خانواده پاروویریده، ویروس‌های بسیار کوچک و دارای DNA تک‌رشته‌ای بدون پوشش هستند. مشهورترین عضو این خانواده یعنی پاروویروس B19 متعلق به جنس اریتروویروس بوده و فقط انسان را آلوده می‌کند. پاروویروس B19 در سال ۱۹۷۵ در هنگام غربالگری اهدا کنندگان خون برای هپاتیت B، کشف شد. در نمونه ۱۹ در ردیف B (از این رو نام آن پاروویروس B19 است) نتیجه مثبت کاذب مشاهده شد. پاروویروس B19 اولین و شایع‌ترین نوع در میان سه ژنوتیپ اریتروویروس‌ها هست که نام خودشان را از گرایش بیش از حد برای سلول پیش‌ساز اریتروئید کسب کرده‌اند. ژنوتیپ ۲ (سویه پروتوتیپ، LaLi) و ژنوتیپ ۳ (سویه پروتوتیپ، V9) اعضای هستند که به تازگی شناخته شده و کمتر رایج هستند. علاوه بر اریتروویروس‌ها اخیراً چندین عضو از خانواده پاروویریده در کودکان و بزرگسالان عفونی شده کشف شده‌اند، اگر چه نقش دقیق آن‌ها در ایجاد بیماری هنوز مورد بحث است. این اعضا بوکاویروس انسانی نوع ۱ تا ۴، ژنوتیپ‌های ۱ تا ۳ پاروویروس انسانی ۴ (PARV4) (ژنوتیپ ۲ اغلب PARV5 نامیده می‌شود) و بوفا ویروس هستند. همه این پاروویروس‌ها با تنوعی از بیماری‌ها همراه هستند و مطالب زیادی درباره پاتوژن‌ز آن‌ها نوشته



شده است. با این حال، این سوال ذهن اکثریت دانشمندان را به خود مشغول کرده است که چگونه یک کلاس منفرد ویروسی می تواند چنین تظاهرات متنوع بالینی را ایجاد کند و چطور می تواند سیستم های اندامی بسیار مختلفی را تحت تاثیر قرار دهد؟

این مقاله مروری کوتاه بر تمام دانش کنونی درباره پاتوژن عفونت های پاروویروسی خواهد داشت. جهت ترسیم اهمیت این گروه از ویروس ها، مروری بر تظاهرات بالینی ارائه خواهد شد.

روش ها

ما از پایگاه داده PubMed در بیست و ششم فوریه ۲۰۱۳ جهت شناساندن مطالعات مرتبط احتمالی استفاده کرده و عفونت های پاروویروسی را بررسی کردیم و در زمینه عنوان و چکیده جستجو کرده و محدودیتی وجود نداشت. مقالاتی که به طور مستقیم با پاتوژن عفونت های پاروویروسی در کودکان ارتباطی نداشتند از مطالعه حذف شدند. از این رو هدف اصلی، عفونت در کودکی و پاتوژن آن بود، تمام مطالعات شیوع و تشخیصی از مطالعه کنار گذاشته شدند. همچنین مقالاتی که درباره عفونت های پاروویروسی در بارداری و یا عفونت های مادرزادی بودند خارج از میدان بررسی این مقاله مروری بودند. مطالعات بالینی برای تغییر پذیری تظاهرات بالینی به دنبال عفونت های پاروویروسی مورد استفاده واقع شده اند. پس از انتخاب مقاله بر پایه معیارهای ورودی و خروجی، لیست مرجع و مقالات مرتبط برای مطالعات بیشتر بررسی شده اند.

نتایج

تظاهرات بالینی عفونت های پاروویروسی

شایع ترین تظاهر عفونت پاروویروس B19 در کودکان سالم، اریتمای عفونی است که به عنوان بیماری غش یا بیماری گونه سیلی خورده نیز شناخته می شود. این بیماری از روی علائم اصلی خفیف و به دنبال آن بثورات ماکولوپاپولر مشبک بر روی گونه مشخص می شود که ممکن است به تنه و اندام ها نیز گسترش یابند. در عفونت کودکان و بزرگسالان سالم نیز ممکن است بیماری تنفسی بدون راش یا سندرم پورپورای پاپولار دست ها و پاها

(PPGSS) بدون علامت باشد. عوارض در کودکان سالم نادر بوده و شامل ناراحتی گذرای مغز استخوان، واسکولیت، میوکاردیت، انسفالیت و گلومرولونفریت است (جدول ۱). اگر چه آرتریت شکل نادری از بیماری در کودکان است ولی در زنان بزرگسال بسیار شایع است به طوری که ممکن است تنها علامت موجود باشد. بیماران دچار نقص ایمنی ممکن است آنمی پایدار مزمن را بروز دهند در حالی که در بیمارانی که پیش تر آنمی همولیتیک داشتند ممکن است بحران آپلاستیک گذرا بروز کند. در نهایت، پاروویروس B19 مادری در ۲۰ هفته اول بارداری ممکن است منجر به هیدروپس جنینی و آنمی شود. عفونت های HBoV و PARV4 اغلب با عفونت های مجاری تنفسی و مجاری معده ای، روده ای همراه است. با وجود اینکه شواهد زیاد درباره پاتوژنیستی آن ها جمع آوری شده اما ارتباط بالینی واقعی آن ها هنوز مشخص نشده است.

ویروس ها و انتقال

ژنوم کوچک پاروویروس B19 سه پروتئین اصلی VP1، VP2 و NS1 را کد می کند در حالی که VP1 بخش ناچیزی از کپسید ویروسی را تشکیل می دهد ولی وجود آن برای میانکش با گیرنده سلول موجود بر روی سلول های هدف مهم است. VP2 قسمت اعظم کپسید ویروسی را تشکیل داده و یک محل اتصال برای آنتی بادی های انسانی است. پروتئین سوم موسوم به NS1، یک پروتئین غیر ساختاری است که به نظر می رسد برای همانند سازی DNA ویروسی و آپوپتوز سلول های میزبان ضروری است. با وجودی که ژن NS1 بسیار محافظت شده است دو پروتئین VP1 و VP2 می توانند تغییرات در توالی نشان دهند. با این وجود تغییر پذیری توالی با شدت بیماری ارتباطی ندارد. به خاطر ظرفیت محدود ژنومی، ویروس به میزبان های سلولی فعال از نظر تقسیم جهت همانند سازی نیاز دارد که مکانیسم آن بعدا مورد بحث قرار خواهد گرفت. پاروویروس B19 در حالت طبیعی از طریق مجاری تنفسی منتقل می شود اما می تواند از طریق پیوند مغز استخوان و اندام، فرآورده های خونی و در زمان بارداری به طور مستقیم از مادر به جنین نیز انتقال یابد.

جدول ۱. تغییر تظاهر بالینی پس از عفونت های پاروویروسی در کودکان

ارتباط پاروویروس B19 با موارد زیرین یافت شده است:	ارتباط احتمالی پاروویروس B19 با:
• اریتمای عفونی (بیماری پنجم)* • سیتوپنی ها • آنمی آپلاستیک • اریتروبلاستوز • دیس اریتروپوئز • نوتروپنی • ترمبوسیتوپنی • عوارض عصبی • انسفالیت • سندرم تشنج نسبی - همی پلاژی - صرع • انسفالوپاتی کره • نوروپاتی • تشنج لوب فرونتال • آمی تروفی نورولوژیک • میوکاردیت • کاردیومیوپاتی تاخیری • پریکاردیت • آرتريت • آرتروپاتی • میوزیت • درماتومیوزیت • گلو مرونفریت • هپاتیت • لوپوس اریتماتوس سیستمیک • واسکولیت چند سیستمی • تیروئیدیت هاشیموتو • التهاب عنبیه • نوریت چشمی • ورم ملتحمه چشم • هموفاگوسیتیک لنفو هیستوسیتوز • سندرم هموفاگوسیتیک • نارسایی ولو فارنژیال • سندرم Wells • سندرم شبه-Reye بزرگسالان • سندرم پورپوریک پاپولار دست ها و پاها • بثورات پورپوریک و پتشی • سندرم Gianotti-Crosti (GCS) • بزرگی کبد و طحال • فلج چشمی • سندرم کودک قرمز • اپیزودهای شبه-HUS (هماچوری، پروتئینوری) • سندرم دیسترس حاد تنفسی • Henoch-Schonlein • سندرم Swachman-Diamond	• نودوزوم اریتما • بیماری گرانولوماتوز • کاوازاکی • سکتة • دیابت میلنوس نوع ۱ • تومورهای سلول زاینده بیضه کودکان دارای پاروویروس با خطر بالای شرایط بسیار شدید بیماری (به ویژه سیتوپنی ها) • اسفروسیتوز • کمبود ایمنی (اکتسابی مادرزادی، HIV) • آنمی سلول داسی شکل • سندرم میلودیسپلاستیک • تالاسمی • شیمی درمانی • پیوند مغز استخوان و اندام توپر • بیماری انکوژنیک (اکثرا مرتبط با ALL نوشته شده اند) • تقلید: لوسمی میلومونوسیتیک جوانان بوکاویروس انسانی (HBoV) • ژنوتیپ ۱ اکثرا در بیماران مجاری تنفسی دیده شده است: • فارنژیت • سینوزیت • اوتیت میانی • برونشیت • پنومونی • ژنوتیپ ۲ اکثر در بیماران معدی- روده ای دیده شده است. • ژنوتیپ ۳ اکثر در بیماران معدی- روده ای دیده شده است. • ژنوتیپ ۴ اکثر در بیماران معدی- روده ای دیده شده است. پاروویروس ۴ (PARV) • ژنوتیپ ۱-۳ تظاهر بالینی تا حد زیادی ناشناخته است، اما معمولا در بیماری تنفسی و معدی- روده ای دیده می شود. بوفاویروس • فقط یکبار در بیماران داری اسهال حاد توصیف شده است. • رفرنس بیماری ها در این جدول ذکر نشده است.

مگاکاریوسیت ها وجود دارد. در نتیجه پاروویروس B19 می تواند سلول های پیش آهنگ میلوئید را عفونی کرده و تعداد پیش سازهای میلوئیدی را کاهش داده و گروه گرانولوسیتی- منوسیتی (CFU-GM) را مهار کند. آنتی ژن P را می توان بر روی سلول های متنوع دیگر مشاهده کرد. با هدف قرار دادن این آنتی ژن P پاروویروس می تواند در پوست، مغز استخوان، اندوتلیوم، سلول های ماهیچه صاف عروق، سینوویوم و میوسیت ها ذخیره شود. با این حال برای عفونت و همانند سازی موفق وجود کمک گیرنده های موجود بر روی سلول یعنی ایتگرین $\alpha 5\beta 1$ و اتو آنتی ژن Ku80 ضروری به نظر می رسد. بیان همزمان دو گیرنده عمدتاً در رده اریتروئیدی مذکور، دیده شده است.

در عفونت اولیه با HBoV، DNA را می توان در سرم، مدفوع، ادرار، بزاق و مایع مغزی و نخاعی یافت. پس از بهبودی از عفونت، DNA HBoV1 در لوزه های کودکان خردسال یافت شده است اما در انواع دیگر بافت ها باقی نمی ماند. اگر چه پاروویروس B19 پوست و سینوویوم را عفونی می کند این حالت را نمی توان برای HBoV1 نشان داد. HBoV2-4 و PARV4 فقط در مجاری تنفسی و معده ای و روده ای یافت می شود. مکانیسم دقیق ورود و همانند سازی این اعضای خانواده همچنان باید روشن شود.

پاسخ های ایمنی در عفونت حاد و مزمن پاروویروسی

پس از عفونت اولیه علائم خفیف تب و ناخوشی عمومی معمولاً پس از ۶ تا ۱۰ روز، زمانی که ویرمی بالاست، شروع می شود. این علائم در طول یک هفته فروکش خواهند کرد. در طول هفته دوم پس از آلودگی، تیترو ویرمی کاهش می یابد و آنتی بادی های IgM آشکار می شوند. در هفته سوم گونه های سیلی خورده بهتر تشخیص داده شده و راش و احتمالاً درد مفاصل رخ می دهند که مصادف با پاسخ آنتی بادی IgG است. این آنتی بادی های IgG می توانند سال ها پایدار باشند در حالی که آنتی بادی های IgM پس از ۱۰-۶ هفته ناپدید می شوند. در تشخیص عفونت حاد از عفونت قبلی و مزمن این

ساختار کپسید HBoV با ساختار پاروویروس B19 قابل مقایسه است اما یک پروتئین غیر ساختاری اضافی مشابه NP1 شناسایی شده است. بر اساس توالی های آمینو اسیدی، تفاوت های قابل ملاحظه بین چهار ژنوتیپ HBoV وجود دارد. با این وجود HBoV2-4 تشابهات ژنتیکی زیادی را به اشتراک می گذارند، HBoV1 بسیار متنوع به نظر می رسد. فرض بر این بوده است که HBoV3 فرم حاصل از رخداد نوترکیبی بین HBoV1 و HBoV4 است. با این حال پیامدهای دقیق این تفاوت های توالی آمینو اسیدی برای پراکندگی و تظاهر بالینی به خوبی شناخته نشده اند. HBoV1 در نمونه های آسپیره شده از حلق و بینی کشف شده است و از این رو استدلال می شود که این ویروس ها از طریق مجاری تنفسی منتقل می شوند. با این حال انتشار از طریق مجاری معده ای، روده ای که مکانیسم فرضی انتقال HBoV2-4 می باشد هنوز اثبات نشده است. در دانش فعلی ما ساختار PARV4 هنوز بررسی نشده است. مسیر منتقله از راه خون پیشنهاد شده است، اگر چه دیگر مسیرهای انتقال غیر متحمل نیستند. در نهایت به تازگی جنس جدیدی از پاروویروس در کودکان دارای اسهال حاد، به نام بوفوویروس کشف شده است. به نظر می رسد پروتئین های VP1 و VP2 ویروس جدید متفاوت از نوع آن در پاروویروس B19، HBoV و PARV4 باشند اما در پروتئین NS تشابهات زیادی دارند. این نشان می دهد که ناحیه VP توسط نوترکیبی از ژنوم ویروسی نامشخص، کسب شده است یا ناحیه ساختاری در سطح بالایی نسبت به ناحیه غیر ساختاری واگرا شده اند. در حال حاضر هنوز معلوم نیست که آیا بوفوویروس برای انسان پاتوژنیک است یا به سهولت از روده به صورت منبع غذایی عبور می کند؟

گرایش سلولی

گلیکواسفنگولیپید که به نام آنتی ژن گروه خونی P یا گلبوزید (Gb4) نیز شناخته می شود به عنوان گیرنده سلولی هدف برای پاروویروس B19 بر روی سلول های میزبان شناسایی شده است. گیرنده بر روی سلول های اریتروئید و دیگر سلول های پیش ساز، اریتروسیت ها و

در HBoV، ژنوتیپ های مختلف تظاهرات بالینی متفاوتی علائم تنفسی در HBoV1 و علائم مجاری معده ای، روده ای در HBoV2-4 ایجاد می کنند. تظاهرات بالینی PARV4 هنوز نامعلوم است.

تظاهرات بالینی و بار ویروسی

مطالعات چندی ارتباط بین بار ویروسی و تظاهرات بالینی عفونت های پاروویروس B19 را نشان داده اند. Takano و Yamanda، ۱۹ کودک مظنون به عفونت پاروویروس B19 را بر اساس علائم، روند بالینی و یافته های آزمایشگاهی مورد پژوهش قرار داده اند. آن ها تیتربالایی از DNA پاروویروس B19 را در کودکانی مشاهده کردند که برخلاف کودکانی که فقط واجد علائم ابتدایی بودند، اریتمای عفونی را بروز داده اند. حتی تیتربالا در کودکان دارای علائم بسیار شدید مانند درد مفصل، PPGSS یا بروز جوش های مختلف در پوست نیز مشاهده شده است. با این وجود آن ها کاهش ترشح ویروس را در شروع این تظاهرات پوستی مشاهده کردند که این حقیقت را منعکس می کند که آنتی بادی ها در این مرحله از بیماری تشکیل می شوند و کودکان دیگر در هنگام تشخیص بیماری، عفونی نمی باشند. در مقابل Slavov و همکارانش هیچ ارتباطی بین بار ویروسی و شدت بیماری مشاهده نکردند اگر چه براساس فقط دو مورد به این نتیجه رسیدند. برای HBoV1 تا این نقطه، هیچ ارتباطی بین بارویروسی و تظاهر بالینی یافت نشده است.

عفونت پاروویروسی و پاتوژنز بیماری خود ایمنی

پاروویروس B19 به عنوان تقلید کننده ایمنی در چندین بیماری خود ایمنی مانند آرتریت و واسکولیت بوده و علاوه بر این ویروس به عنوان عامل اصلی در بروز چندین اختلال خود ایمنی شامل آرتریت روماتوئید، لوپوس سیستمیک، سندرم آنتی فسفولیپید، اسکروز سیستمیک و واسکولیت ها شناخته شده است.

چندین تئوری درباره وجود همزمان عفونت های پاروویروس B19 و بیماری های خود ایمنی منتشر شده است. تقلید مولکولی به عنوان یکی از دلایل خود ایمنی

آنتی بادی های IgM و IgG، علیه پروتئین های VP1 و VP2 کسپید، استفاده می شوند. آنتی بادی های ضد NS1 به طور طبیعی دو هفته پس از تشکیل آنتی بادی های ضد VP1 و VP2 پدیدار می شوند، اما آنتی بادی های NS1 به ندرت در مراکز بالینی استفاده می شوند. پاسخ ایمنی سلولی به پاروویروس B19 مورد بررسی قرار گرفته است اما به طور معمول جهت شناسایی عفونت ویروسی استفاده نمی شود. پاسخ سلول T CD8+ اساسا پروتئین های VP1 و VP2 را هدف قرار می دهد و سلول های T CD4+ پروتئین NS1 را هدف قرار می دهد. در حالی که سلول های T CD8+ هدف قرار دهنده VP1 در عفونت حاد یافت می شوند، هر دوی سلول های T CD8+ هدف قرار دهنده VP2 و سلول های T CD8+ هدف قرار دهنده NS1 با بیماری مزمن مثل درد پایدار مفصل ارتباط دارند. در افراد دارای نقص ایمنی پاسخ آنتی بادی هومورال شاید ناکافی باشد لذا منجر به عفونت پایدار پاروویروسی و ویرمی برگشت پذیر می شود. Fujita و همکاران نقشی برای سیستم ایمنی غیر اختصاصی در عفونت پایدار پاروویروس B19 پیشنهاد کردند، در بررسی in vitro سلول های مونوسیتیک نشان داده شده که آنتی ژن VP ممکن است همیشه بیان سایتوکاین های TNFα و IL-1 را تشدید نکند این سایتوکاین ها نقشی در پاک سازی ویروس دارند. تنظیم کاهشی بیان این سایتوکاین ها نقش مهمی در گسترش این ویروس در سراسر بدن دارد. اطلاعات کمی درباره پاسخ آنتی بادی HBoV و PARV4 که به تازگی کشف شده است، وجود دارد اما انتظار می رود که پاسخ های ایمنی سلولی و هومورال علیه پروتئین های کسپیدی مشابه با پاسخ های ایمنی سلولی و هومورال بر علیه عفونت پاروویروسی B19 می باشد.

تظاهرات بالینی و ژنوتیپ های ویروسی

چنانچه در مقدمه توصیف شد، تاکنون ژنوتیپ های چندگانه پاروویروس HBoV، B19 و PARV4 مشاهده شده است. در عفونت پاروویروسی B19 این ناهمگونی ژنتیکی ارتباطی با تفاوت در علائم بالینی ندارد.



مرتبط با پاروویروس B19 فرض شده است. چندین پپتید پاروویروس B19 شناسایی شده اند که قطعات همولوگی را برای مثال با سیتوکراتین انسانی، کلاژن نوع ۲، DNA تک رشته‌ای، کاردیولپین و GATA1 به اشتراک می‌گذارند. مولکول اخیر نقش ضروری در اریتروپوئز (ساخت اریتروسیت‌ها) و مگاکاریپوئز (ساخت مگاکاریوسیت‌ها) انسان دارد. چون عفونت مزمن پاروویروس B19 همزمان با القای آنتی بادی‌های ضد ویروسی وجود دارد که خواص اتصال به آنتی بادی خودی نشان می‌دهند، به نظر می‌رسد این آنتی بادی‌ها اکثراً 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 عقیده دارند این سایتوکاین‌ها از طریق پروتئین NS پاروویروس B19 بیان می‌شوند. ثالثاً، دخالت پاسخ ایمنی سلولی در ایجاد بیماری خود ایمنی امری مسلم فرض شده است. برای مثال تجمع سلول‌های T بر روی بررسی بافت شناسی میوکارد در میوکاردیت مرتبط با پاروویروس B19 در کودکان یافت شده است. با دانش امروزی ما، ارتباطی بین دیگر عفونت‌های پاروویروسی و بیماری‌های خود ایمنی وجود ندارد.

عفونت پاروویروسی و پاتوژنز اختلال در تنظیم پیش ساز اریتروئیدی

به طوری که در بالا شرح داده شد، پاروویروس B19 گرایش بالایی به اریتروسیت‌ها دارد و در سلول‌های پیش ساز اریتروئید (EPCs) همانند سازی می‌کند. این ویروس برای همانند سازی به هردوی آنتی ژن گروه خونی P و کمک گیرنده بر روی EPC (آنتی ژن‌های خودی ایترگرین $\alpha 5\beta 1$ و Ku80) نیاز دارد. مکانیسم احتمالی اختلال در تنظیم پیش سازهای اریتروئیدی به وسیله Wan و همکارانش توصیف شده است. این دانشمندان نقش اختلال در تنظیم خانواده E2F فاکتورهای رونویسی را بررسی کرده اند که در حالت طبیعی نقش مهمی در تنظیم پیشرفت چرخه سلولی، ترمیم و همانندسازی DNA.

تمایز و آپوپتوز E2Fs دارند. ۸ تا از این فاکتورهای رونویسی شامل هر دوی فعال کننده‌ها و سرکوبگرهای پیشرفت چرخه سلولی شناخته شده اند. بیان پروتئین NS1 پاروویروس B19 نقش مهمی مانند توقف چرخه سلولی در فاز G₂ توسط تنظیم کاهشی فعال کننده چرخه سلولی (E2F1-3) و تنظیم افزایشی E2F فرونشانده (E2F4-8)، دارد. همچنین نشان داده شده است که پاروویروس B19 جابجایی دو E2F (E2F4-5) را از سیتوپلاسم به هسته EPC القا می‌کند. تجمع E2F در هسته، توقف در G₂ را تسهیل می‌کند، بنابراین پیشرفت چرخه سلولی را از بین می‌برد. توقف چرخه سلولی EPC‌ها باعث آنمی می‌شود. Wan و همکارانش نقش پروتئین NS1 را در همانند سازی پاروویروس B19 بررسی کردند اما مزایای دقیق توقف چرخه سلولی میزبان برای ویروس هنوز نامشخص باقی مانده است. فرض شده که E2F ممکن است جهت افزایش سنتز پروتئین ویروسی استفاده شود حتی عقیده دارند که پیشرفت چرخه سلولی EPC‌ها را متوقف می‌کند. احتمال دیگر این است که پروتئین‌های ترمیم DNA سلولی میزبان می‌تواند توسط پاروویروس به منظور همانندسازی اختصاصی خودش استفاده شود. هنوز مشخص نیست که آیا پاروویروس‌های دیگر نیز EPC‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهند یا نه؟

عفونت پاروویروسی و پاتوژنز لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL)

مقالات زیادی درباره ارتباط بین عفونت پاروویروس B19 و ALL نوشته شده اند اما تا این زمان ارتباط واقعی بین آن‌ها شناخته نشده است. Vasconcelos و همکاران دریافتند که عفونت پاروویروس B19 می‌تواند روند لوسمی زایی را از طریق تغییر میتواسیون DNA تغییر دهد. این امر ممکن است سبب تغییر در بیان ژن‌های هماتوپوئیتیک شود که می‌تواند حتی پس از پاک‌سازی ویروسی پایدار باشد و امکان دارد سبب افزایش خطر ALL در کودکان شود. با این حال تحقیق بیشتر در این زمینه مورد نیاز است. هنوز ارتباطی بین HBoV و PARV4 با ALL دیده نشده است.

بحث و نتیجه گیری

اعضای خانواده پاروویروس ها با تنوعی از بیماری ها ارتباط دارند، پاروویروس B19 همچنان پاتوژن ترین عضو خانواده است. در این مقاله ما بر روی پاتوژن پاروویروس B19 متمرکز شده ایم که منجر به تنوع وسیعی از تظاهرات بالینی می شود. پاتوژن برای اعضای دیگر خانواده ذکر شده، شناخته شده است. پاروویروس ها دارای سه پروتئین اصلی (VP1، VP2 و NS1) هستند که نقش مهمی در انتقال و همانند سازی در درون سلول میزبان بازی می کنند و همزمان هدف هایی را برای پاسخ ایمنی میزبان تشکیل می دهند. ناهمگنی ایجاد شده این پروتئین ها در اثر ژنوتیپ های مختلف، بین اعضای خانواده پاروویروسی آشکار است. دخالت این تفاوت ها در تظاهر بالینی برای بوکاوویروس انسانی متحمل به نظر می رسد اما برای پاروویروس B19 و پاروویروس 4 معلوم نیست. همچنین بین درجه بار ویروسی و تظاهر بالینی ارتباطی یافت نشده است.

پاروویروس B19 مکررا با سیتوپنی ها در آنمی های خاص ارتباط دارند. دلیل اصلی گرایش ویژه سلولی ویروس برای پیش سازهای اریتروئیدی است که عمدتا همانند سازی می کنند. در روند همانند سازی، نقش ویژه را گیرنده آنتی ژن گروه خونی P و کمک گیرنده ها و همچنین فاکتورهای خاص رونویسی (E2F) دارند که در القای توقف چرخه سلولی سلول های میزبان مهم هستند. همچنین تنوعی از تظاهرات بالینی دیگر با پاروویروس B19 ارتباط دارند که

از میان آن ها اریتمای عفونی مشهورترین آن ها است. فرض بر این است که هدف قرار دادن و عفونی کردن سلول های پوست و دیگر سلول ها (مثل مغز استخوان، سینوویوم) از طریق آنتی ژن گروه خونی P به دنبال مسیر پاتوژنیستی یکسان مشابه با پیش سازهای اریتروئیدی صورت می گیرد. پاتوژن های اعضای دیگر ویروس های پاروویروسی به خوبی شناخته نشده است اما آن ها معمولا در مجاری تنفسی و معده ای، روده ای بیماران مشاهده شده اند. دخالت چنین گیرنده ها و کمک گیرنده هایی در انتقال و همانند سازی این ویروس ها تعیین شده است. در نهایت ارتباط پاروویروس B19 با بیماری خود ایمنی و ALL مشخص شده است. چندین تئوری جهت توصیف ارتباط بین پاروویروس B19 و بیماری خود ایمنی به طور آشکار ارائه شده است. که شامل تقلید مولکولی، دخالت چندین سایتوکاین ایجادکننده وضعیت پیش التهابی و دخالت پاسخ ایمنی سلولی هستند. اینکه آیا ارتباط سببی واقعی بین ویروس و ALL وجود دارد هنوز مشخص نیست.

پاتوژن های اعضای دیگر خانواده پاروویریده به علاوه پاروویروس B19 و مکانیسم دقیقی که توسط آن پاروویروس B19 از سلول میزبان جهت همانند سازی و بقای خود استفاده می کند، همچنان نامعلوم باقی مانده است. در صورت کشف این مکانیسم در آینده برای یافتن درمان عفونت پایدار پاروویروس B19 که با بیماری بسیار شدیدی همراه است مفید واقع خواهد شد.

References

- 1- Beers-TasL MH van, Heidman J: Review: Pathogenesis of Parvovirus Infections in Children. Heidman J:2013.
- 2- Xu L, He X, Zhang DM, Feng FS, Wang Z, et al: Surveillance and genome analysis of human bocavirus in patients with respiratory infection inGuangzhou, China. www.plosone.org: 7:2012.
- 3- Drexler JF, Reber U, Muth D, Herzog P, Annan A, et al: Human parvovirus 4 in nasal and fecal specimens from children, Ghana. Emer Infec Dis :18: 1650-1653:2012.
- 4- 15. Schildgen O, Qiu J, Söderlund-Venermo M :Genomic features of the human bocaviruses. Future Virol: 7: 31-39: 2012.
- 5- 2. Kumar A, Filippone C, Lahtinen A, Hedman L, Söderlund-Venermo M, etAl: Comparison of Th-cell immunity against human bocavirus and parvovirus B19: proliferation and cytokine responses are similar in magnitudebut 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.