جزوه آموزشی شماره ۲۶

پاروویروس B19 انسانی و انتقال خون

Human Parvovirus B19 and Blood Transfusion

گردآوری و ترجمه: دکتر حسین تیموری
(عضو هیئت علمی سازمان انتقال خون ایران)

تهیه شده در حوزه معاونت آموزشی و پژوهشی
سازمان انتقال خون ایران

صفحه آرایی و امور رایانه: سیده طاهره حمزه

مهر ۱۳۸۲

مقدمه:

پارووویروس B19 انسانی ویروس کوچک با قطر ۲۰ تا ۲۵ نانومتر دارای DNA تک رشته‌ای و بدون پوشش می‌باشد و به شدت در برابر عوامل فیزیکی و شیمیایی مقاوم است. این ویروس می‌تواند از طریق سرم آلودهٔ مادر به جنین، تزریق خون و پیوند اعضاء منتقل گردد.

DNA ویروس دارای ۵۰۰۰ نوکلئوتید است و در داخل چند ضلعی حاصل از پروتئین‌های ساختمانی VP-1 و VP2 قرار دارد. VP-1 ۵ درصد و VP-2 ۹۵ درصد پوشش ویروس را تشکیل می‌دهند.

در اغلب موارد آلودگی به B19 سبب تولید آنتی‌بادی‌های خنثی کننده IgG می شود که فرد را در تمام عمر بر علیه ویروس ایمن می‌کند. پروتئین‌های غیر ساختمانی هستند که در پاتوژنیسیته بیماریهای ناشی از B19 دخیل می‌باشند.

تاریخچه:

در سال ۱۹۷۰ Yvonne Cossart ویروس شناسی که در لندن مشغول بود. در مورد ویروس هپاتیت B تحقیق می‌کرد. زمانی که سرمهای با واکنش مثبت کاذب را با میکروسکوپ الکترونی مطالعه می‌کرد. اجزاء (particles) مشابه با ویروس B19 را مشاهده کرد و براساس نمونه سرمی که شماره ۱۹ بوده و در پانل B قرار داشت ویروس B19 نام گذاری گردید.

ابتدا تصور بر این بود که آن یک عفونت بی علامت می‌باشد و با توجه به اینکه ۳۰ درصد بالغین عادی دارای آنتی‌بادی آن بودند. پیشنهاد این بود که انسان بطور شایع در دوران کودکی در معرض آن قرار می‌گیرد. بهر حال در سال ۱۹۸۱ در بیمارستانی در لندن بررسی سرمی بیماران کودک مبتلا به سیکل سل آنمی که دچار کریزگذاری آنمی بلاستیک شده بودند نشان داد که در خون آنها آنتی‌ژن ویروس B19 و آنتی‌بادی ضد آن وجود دارد. بدین ترتیب نقش اتیولوژیک عفونی حاد برای آن پیشنهاد گردید.

دو سال بعد عفونت پارووویروس B19 پنجمین بیماری بود که در لندن بصورت بثورات جلدی در کودکان (childhood exanthema) شیوع پیدا کرد.

در سال ۱۹۸۴ در کودکان مبتلا به هیدروپس این ویروس مشاهده گردید و مشخص شد که بارووویروس B19 میتواند به جنین آسیب رسانده و سبب هیدروپس فتالیس شود. سپس در بیماران کم‌خون دارای نقص ایمنی عفونتهای پایدار با پارووویروسB19 شناخته شد.

اولین بار در سال ۱۹۸۱ پی به بیماری‌زایی B19 برده شد به این صورت کـه بیمـاران مبـتلا بـه کم‌خونی سکل‌سل که دچار بحران آپلاستیک شده بودند در سرمشان B19 کشـف کردنـد و تـا سال ۱۹۸۳ عامل بیماریهای مثل اریـتم عفـونی کودکـان، عفونـت داخـل رحمـی جنـین، ورم مفاصل، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک، نوتروپنی، سندروم هموفاگوسیتیک، آنسفالیت، میوکاردیت کاذب، B19 معرفی گردید.

این یافته‌ها بروشنی مشخص کردنـد کـه ویـروس B19 عامـل مشـکلات متعـددی در پزشـکی می‌باشند.

با توجه به مقدار ویروس موجود در سرم در فاز حاد عفونت میتوان مشخصات آنرا دقیقاً بررسـی نموده و آنرا در خانواده پاروویریدا بیان نمود.

در اواسط ۱۹۸۰ ژنوم ویروس در سلولهای مغز استخوان انسان کشف گردید. و در همـین سـال ژنوم ویروس کلون شده و سیکوانس‌های آن تکمیل گردید.

سلولهای پیش‌ساز رده قرمز انسان بهترین محیط کشت برای آن می‌باشند. بطوری که بیولوژی مولکولی و دورهٔ عفونت ویروس در آنها مطالعه شده است اسـتفاده از تکنولـوژی رکامبیننـت در پروتئین‌های کپسید B19 در تکمیل سنجش‌های کلینیکـی جهـت شناسـایی آنتـی‌بـادی‌هـای اختصاصی و تهیه واکسن مفید بوده است. در اوایل ۱۹۹۰ مشخص گردید که شیوع کـم‌خـونی شدید در میمونهای Cynomolgus ناشی از پاروویروس حیوانی بوده است و این اولین گـزارش از گرفتاری حیوان به پارویروس B19 بوده و بدین‌ترتیب وجـود مـدل حیـوان آن مشـخص گردیـد.

سندرمهای بالینی که بوسیله B19 در انسان ایجاد می‌شود شامل:

۱- بیماری پنجم (Erythema Infectiosum)
۲- بحران کم‌خونی آپلاستیک
۳- هیدروپس فتالیس
۴- عفونت مادرزادی
۵- آپلازی خالص گلبولهای قرمز

عامل عفونی :

پاروویروس B19 بطور مستقل تکثیر می‌یابد و در جنس اریترووویروس طبقه‌بندی شـده اسـت و چنانکه از نام جنس این ویروس برمی‌آید میزبان آن محدود به ردهٔ اریتروئید می‌باشد.

پارووویروس B19 خصوصیات ژنتیک هر دو پارووویروس کامل و ناقص (adeno- associated virues or AAV) را دارا می‌باشد نزدیکترین پارووویروس به B19، پارووویروس میمون‌های Cynomologus، Rhesus و pig- tailed macaques می‌باشد.

آنها ۶۰ تا ۸۰ درصد مشابه B19 می‌باشد و گرایش آنها به سلولهای میزبان نیز، شبیه به B19 هستند.

یک نوع جدی پارووویروس اخیراً از سرم شمپانزه Manchurian جدا شده است این عامل عفونی ۵۰ درصد مشابه B19 می‌باشد. این اولین مورد اریترووویروس حیوانی است که تعریف شده است اما برای طبقه‌بندی مستند باید منتظر بود تا آنها از نظر سازمان ژنومی، بیولوژی و میزبان مربوطه مورد تأیید قرار گیرند. علیرغم اینکه خصوصیات مقدار زیادی از B19 های جدا شده شناسائی شده است ولی تغییرات کمی در B19 دیده شده است دو تا از گونه‌های اصلی B19 بنام Au و Mi فقط در باز ۴۱ با هم تفاوت دارند تفاوت توالی‌های ژنومی در آنها به کمتر از ۱ درصد می‌رسد و حتی در نواحی وابسته به اپی‌توپ‌ها این تفاوت کمتر می‌باشد.

در دو مطالعه بفاصله پنج سال که توسط ژاپنی‌ها انجام گردید. توالی نواحی غالب ژنوم کمترین تغییرات را نشان می‌داد و شواهدی از ژنوتایپ‌های خاص وابسته به نواحی جغرافیائی وجود نداشت.

با وجود این میتوان B19 های جدا شده را برحسب آنزیم‌های شناسائی محدود کننده به گروههای تقسیم نمود ولی این گروه‌بندی ارتباط مشخصی با بیماریهای ایجاد شده ندارند. با این حال مشاهدات سایر سیستم‌های پارووویروس نشان می‌دهد که محدودهٔ میزبان و پاتوژنیسیته آنها را با کمترین تغییرات در توالی ژنومی می‌توان مشخص نمود در حال حاضر این ایده برای مطالعات آینده باز می‌ماند.

سیستم‌های کشت سلولی:

در آزمایشگاه (in vitro) پارووویروس B19، گرایش وسیعی به سلولهای رده قرمز دارد. مغز استخوان. خون محیطی، و معدودی از رده سلولهای لوسمی برای تکثیر، تأثیرات ویروس روی سلولهای هدف و بررسی عملکرد در رابطه با ساختمان آن بکار گرفته می‌شود آسانترین نحوهٔ تکثیر ویروس B19 در سلولهای ردهٔ پیش‌ساز قرمز انجام می‌شود و شکل تکثیر یابنده DNA را می‌توان در مغز استخوان بیماران آلوده پیدا کرد. تشکیل رده‌های بعدی اریتروئید از سلولهای پیش‌ساز اریتروئید یعنی تشکیل

(Erythroid colony forming unit) و (Erythroid Burst- forming) unit) شدیداً توسط B19 مهار می‌گردد B19 می‌تواند در سلولهای مغز استخوان میمون Cynomologus هم تکثیر پیدا کند در همهٔ محیط‌های کشت افزایش تکثیر ویروس به وجود اریتروپوئتین بستگی دارد که بیان این نکته می باشد که استعداد ویروس بستگی به تداوم حضور اریتروپوئتین روی افتراق ردهٔ اریتروئید می‌باشد میلوپوئز (تشکیل گلبولهای سفید) و تشکیل MG-CFU به هیچ‌وجه بوسیله ویروس حتی با غلظت زیاد تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد. جالب اینکه توقف تکثیر ویروس در روی سلولهای non permissive سبب نسخه‌بردای انحرافی شده در این صورت سبب تولید mRNA Nsi بمقدار فراوان می‌شود، در مقایسه عفونتهای Permissive بطور غالب پروتئین کپسید mRNA تولید می شود.

تظاهر محدود Nsi در غیاب تکثیر قابل تشخیص DNA می‌تواند سبب مهار مگاکاریوپوئزیس شود و می‌تواند بوسیله هر دو پارووویروس حیوانی و انسانی از تشکیل کلونهای تشکیل دهندهٔ، خونساز جلوگیری کند.

در آزمایشگاه تظاهر غالب Nsi می‌تواند تکثیر سلولهای پیش‌ساز مگاکاریوسیت‌ها را در Invitro مهار کند. و در انسان حتی در غیاب عفونت فعال سبب کاهش تعداد پلاکت و گلبول‌های سفید می‌گردد. سیتوتوکسیسیتی القاء شده توسط B19 بعلت تظاهر Nsi می‌باشد و ممکن است تظاهری از آپوپتوزیس القائی بواسطه Nsiباشد.

انتقال عفونت همزمان ژن Nsi و ژن انتخابی به داخل سلولهای non permisive سبب توقف سلولهای تشکیل دهنده کلون می‌گردد در صورتی که تظاهر پروتئین‌های کپسید به تنهائی نمی‌تواند روی تکثیر سلول مؤثر باشد. آیا اینکه اثر سیتوتوکسیسیته B19 فقط بخاطر تظاهر Nsi هست هنوز نامشخص مانده است.

پاتوژنزوپاتولوژی B19 (در انسان)

عفونت تجربی بوسیله B19 یک عفونت حاد دو مرحله‌ایست که شبیه به عفونت طبیعی می‌باشد بعد از تلقیح داخل بینی ویروس به داوطلبین، آنرا می‌توان در روز ۶-۵ در سرم بیماران شناسایی کرد. و در روز ۹-۸ مقدار آن به حد بالا می‌رسد. دورهٔ ویرمی دارای علائم غیر اختصاصی بوده و شبیه به علائم آنفولاآنزا مثل تب، ضعف، و درد عضلانی است، هموگلوبین و رتیکولوسیتهای بیمار کاهش یافته و دچار لنفوپنی و نوتروپینی خفیف می‌شود. کم‌خونی

آپلاستیک که گذرا بروز می‌کند معمولاً در اوایل بیماری بروز می‌کند. و در این زمان تعداد ژنوم ویروس در میلی‌لیتر خون به میزان 10^{8} تا 10^{14} می‌رسد.

تظاهر IgM و IgG اختصاصی ویروس در روز ۱۰ تا ۱۴بعد از تلقیح ویروس در سرم بیمار بروز می‌کند که همزمان با ظهور علائم کلاسیک بیماری پنجم می‌باشد. یعنی بثورات جلدی و ژنرالیزه و ورم مفاصل در داوطلبین ظاهر می‌شود. به روز علائم بیماری پنجم همزمان با تشکیل ایمون‌کمپلکس در بیماری می‌باشد که قویاً این را می‌رساند که تشکیل ایمون‌کمپلکس و رسوب آن به طور چشمگیر در ایجاد علائم بیماری دخیل می‌باشد. تزریق ایمونوگلوبین تجارتی به بیماری که عفونت B19 پایدار دارد سبب ایجاد علائم بیماری پنجم می‌گردد.

در داوطلبین آلوده، B19 در ناز فارنکس یافت می‌شود. و احتمالاً بزرگترین راه انتقال مجاری تنفسی فوقانی می‌باشد. شواهد کمی بر ترشح ویروس در مدفوع و ادرار وجود دارد، اما با توجه به مقاومت آن ممکن است fomites شایعترین منبع عفونت باشد.

این عفونت ممکن است از طریق خون آلوده منتقل شود.

با توجه به اینکه B19 در آزمایشگاه گرایش شدیدی به سلولهای پیش‌ساز رده اریتروئید دارد. با این فرض، به نظر می‌رسد محل اصلی تکثیر ویروس در مغز استخوان بالغین و کبد جنین که محل اریتروپوئز می‌باشد است. همانطوری که انتظار می‌رود در ویرمی شدید B19 DNA ممکن است در تمامی بافتهایی که توسط خون مشروب می‌گردد یافت شود اما تکثیر ویروس در بالغین فقط در سلولهای مغز استخوان ثابت شده است.

تغییرات پاتولوژیک ثابت و محدود به بافتهای اریتروپوئز می‌باشد که شامل پرو نورموبلاستهای بزرگ در آسپیره مغز استخوان و سلولهای کبدی می‌باشند. که همراه با کاهش رده‌های بعدی سلولهای پیش‌ساز می‌باشد.

پرونورموبلاستهای بزرگ به دلیل تغییرات پاتولوژیک به آسانی بوسیله میکروسکوپ نوری والکترونی شناخته می‌شوند وجود سلولهای غیر طبیعی پیش‌ساز رده اریتروئید در مغز استخوان همراه با بحران آپلاستیک گذرا از سال ۱۹۴۸ شناخته شده است و مورفولوژی آنرا می‌توان در محیط کشت ایجاد کرد. بندرت تغییرات دیسپلاستیک در سلولهای میلوئید و مگاکاریوسیت مشاهده می‌شود با توجه به انتقال ویروس B19 از راه نازو فارنکس و انتقال آن از مادر به جنین (vertically)، می‌تواند نشانگر این باشد که ویروس B19 علاوه بر سلولهای اریتروئید می‌تواند در سایر سلولهای دیگر تکثیر پیدا کند از جمله سلولهای میوسیت قلب جنین، همچنین در بیوپسی‌های بعمل آمده از پوست، DNA و آنتی‌ژن ویروس B19 ثابت شده است بعضی از این

سلولها می‌تواند گیرنده B19 داشته باشند در بعضی از سلولهای دیگر که ممکن است به وسیلهٔ ویروس آلوده شوند گیرنده‌های B19 مشخص نشده است بعلاوه ویروس‌های موجود در ایمون کمپلکس ممکن است قادر باشد سلولهای ایمنی دارای رسپتورهای FC (ماکروفاژها) را بواسطه آنتی‌بادی‌های ایجاد شده در آلوده کند بنابراین با این مکانیسم B19 می‌تواند سلولهای شرکت کننده در تنظیم ایمنی را الوده کند. محصولات ژن B19 می‌تواند در بعضی از سلولها تولید IL-6 را القاء کند بنابراین سیتوکین‌های تولید شده می‌تواند در ایمونوپاتوژنز بعضی از سندرمهای B19 (بیماری پنجم، ضایعات چند مفصلی) نقش داشته باشد.

مدل‌های حیوانی

پارووویروس حیوانی (اریترووویروس) درگروه میمون Cynomologus یافت شد. کم‌خونی شدید مزمن و عفونت پایدار پارووویروس حیوانی در میمونهای که همزمان بارترووویروس Dحیوانی سرکوب ایمنی شده بودند، مشاهده شد که تصویر بالینی عفونت با B19 در حیوان مشابه انسان بود. در این مطالعه ۵۰درصد میمونها از قبل شواهد سرولوژیکی ابتلا به ویروس داشتند. همچنین ویروس‌های مشابه در میمونهای Rhesus و میمونهای دم کوتاه یافت شده است. مطالعات عفونتهای طبیعی و آزمایش برروی میمونهای سالم Cynomologus نشان داد که پارووویروس‌های حیوانی بیماریهای حاد خیلی شبیه به عفوتهای انسانی ایجاد می‌کنند. علائم بالینی نهفته یا خفیف بود. با این حال اختلال مفصلی مشخص دیده نشد بنظر می‌رسد میمونها بهترین مدل برای مطالعه عفونتهای B19 می‌باشند با این حال کمبود ردهٔ سلولهای مستعد و گران بودن هزینه آزمایشات با حیوانات، مفید بودن این روش را محدود می‌کند. اخیراً شناسائی اریترووویروسهای شبیه به پارووویروس در شمپانزه‌های Manchurian ممکن است یک مدل جایگزین باشد.

گیرنده سلول

گیرنده سلولی پارووویروس B19 یک گلوبوزید است که همان آنتی‌ژنP گلبول قرمز می‌باشد. گلوبوزید یک گلیکواسفنگو لیپید تترا هگزوسرامید است. ($Ka= 10^{10}/M$)

ویروس تمایل شدیدی به باند شدن به قسمت کربوهیدرات (و نه قسمت لیپیدی) ترکیب فوق دارد.

برای اثبات اهمیت گیرنده فوق، می‌توان گفت که افرادی کـه از نظـر ژنتیکـی فاقـد آنتـی‌ژن p اریتروسیت هستند (p phenotype) به عفونتهای پارووویروسی وB19 مبتلا نمی‌شوند.
در محیط کشت حاوی محلول گلوبوزید فراوان و یا آنتی‌بادی منوکلونال ضد آنتی‌ژن P میتـوان سلولهای پیش‌ساز ردهٔ قرمز را از آلودگی به عفونت مانع شد.
محل باند شدن گلوبوزید به نواحی خارج کپسـید B19 بوسـیله کرایـوالکترون میکروسـکوپ بـه نواحی ۲۶Å مجزا می‌گردد. تجمع مولکولهای گیرنـده در محورهـای سـه وجهـی کپسـید قـرار می‌گیرند.
گلوبوزید بر روی اریتروسیت‌های بالغ و پیش‌سازهای اریروئید تظاهر می‌کند.
سلولهای دیگری که پروتئین فوق را دارند معلوم نیست که چگونه آنرا بروز می‌دهند و عملکـرد آن با رسپتورهای B19 ناشناخته است.
وجود رسپتورهای همراه و یـا رسـپتورهای متعـدد بـرروی سـلولهای دیگـر بطـوری کـه بـرای پارووویروس‌های ناقص (AAV) ذکر شده است ممکن است انتقال B19 از طریق راههای هـوائی و القاء بیماریهای ناشی از B19 را در اعضاء غیر خون ساز توجیه نماید.

پاسخ ایمنی و آنتی‌ژنهای کلیدی:

ویرمی در روز ۵ تـا ۶ ابـتلا بـه عفونـت شـروع و در روزهـای ۸ و ۹ بـه اوج مـی‌رسـد، هـر دو آنتـی‌بادیهـای JgM و IgG اختصاصـی مربـوط بـه کپسـید در عفونـت طبیعـی و آزمایشـگاهی پارووویروس B19 تولید می‌شود آنتی بادی IgM ، ۱۰ تا ۱۲ روز بعد از عفونت ظاهر و تا ماهها در سرم قابل جستجوست.
IgG ۲ هفته بعد از تلقیح ظاهر و احتمالاً تا آخر عمر در سرم باقی می‌ماند. همچنین مـی تـوان IgA را در سرم بیماران شناسایی نمود. به نظر می‌رسد این آنتی‌بـادی در پیشـگیری عفونـت در مجاری هوایی نقش دارد بحران آپلاستیک گذرا ناشی از B!9 در بیمـاران مبـتلا بـه کـم‌خـونی sickle cell فقط یکبار اتفاق می‌افتد و سپس بـرای تمـامی عمـر ایمـونیتی بـر علیـه آن بوجـود می‌آید.
اهمیت نقش‌آنتی بادیهای خنثی کننده را می‌توان با بکارگیری ایمونوگلوبولین‌هـای تجـارتی در درمان یا پیش‌گیری عفونت مزمن در بیماران با کاهش ایمنی ثابت نمود.
در افراد دارای ایمنی کافی، ابتدا آنتی بادیهای ضد پروتئین‌های کوچـک بـزرگ کپسـید (VP2) ظاهر می‌شود و بتدریج که ایمنی کامل می‌شود آنتی‌بادیهای پروتئینی کوچـک کپسـید (VP1)

غالب می‌شود. با توجه به مشابهت ساختمان سه بعدی B19 با پاروویروس سگ و بعضی از اپی‌توپهای خنثی B19 که بوسیله آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موش برروی سطح ویروس مشخص شده است سهل نیست بعضی از اپی‌توپهای نوترالیزان خطی فقط در نواحی VP1 و خارج از کپسید قرار دارندو آنتی‌بادیهای مونوکلونال انسانی بر ضد هر دو ناحیه VP2 و VP1 دارای فعالیت نوترالیزان بالقوه هستند که نشانگر این است که انسانها وجود اپی‌توپهای نوترالیزان برروی هر دو ناحیه VP1 و VP2 را شناسایی می‌کنند.

در بررسی ایمونوبلات با آنتی بادیهای ضد ویروس از نوع VP2 مشخص می‌شود که، بیماران با عفونت پایدار B19، واکنش شدید برعلیه آنتی‌ژنهای کپسید از خود بروز نمی‌دهند و فقط آنتی‌بادی ضد VP2 را ایجاد می‌کنند در بیمارانی که نقص ایمنی مادرزادی دارند ممکن است بررسی آنتی‌بادی اختصاصی IgM و B19 IgG در الیزا، طبیعی نشان داده شود. با توجه به نتایج فوق پیشنهاد می‌شود که آنتی‌بادیهای ضد اپی‌توپهای خطی که بوسیله ایمونوبلات مشخص می‌شود. بطور عملی در برداشت مؤثر ویروس، نقش قابل توجهی دارند. اما باید تأکید کرد که این نتایج حاصل مطالعات محدود می‌باشد.

علائم بالینی:

۱- بیماری پنجم و آسیب چند مفصلی:

اغلب عفوتهای B19 شناخته نمی‌شود، در بررسی شیوع B19، ۲۵ بیمار آلوده علائمی نداشتند ۵۰ درصد بیماران بثورات (Rash) جلدی که شایعترین علائم بیماری است از خود نشان نمی‌دهند علائم حاد با پاروویروس B19 سبب بثورات جلدی حاد شایع کودکی بیماری پنجم می‌شود. مشخصات بثورات جلدی بصورت قرمزی، مشابه اثر سیلی خوردن برروی پوست صورت و بثورات ماکولوپاپولرد در تنه و اندامها می‌باشد.

بیماری پنجم بعد از فاز ویرمی ظاهر می‌شود و نتیجه پاسخ ایمنی به عفونت می‌باشد. بعلت اینکه ویروس به سرعت منتقل می‌شود ممکن است سبب شیوع بیماری در اجتماع گردد.

بیماری پنجم در صورتی که فقط در یک بیمار اتفاق افتاده باشد با سایر بیماریهای کودکان که تظاهرات جلدی دارند اشتباه می‌شود عفونت حاد B19 در بالغین بخصوص در زنان بیشتر بصورت علائم مفصلی تظاهر می‌کند تا بثورات جلدی.

علائم مفصلی بصورت ورم شدید می‌باشد طوری که حتی ممکن است آزمایش فاکتور روماتوئید مثبت گردد و تظاهر بیماری شبیه آرتریت روماتوئید حاد باشد.

آسیب مفصلی ناشی از پارووویروس ممکن است هفته‌ها، ماهها و یا سالها باقی بماند در یک درمانگاه مربوط به آماسهای مفصلی، ۱۲ درصد بیماران نشانه‌هایی از عفونت اخیر با پارووویروس B19 را داشتند.

ارتباط B19 با بیماری های مزمن مفصلی بخصوص آرتریت روماتوئید بحث انگیز باقیمانده است. و علیرغم مطالعات چندی هنوز این ارتباط ثابت نشده است یادآوری می‌گردد که B19 DNA در سینوویال طبیعی هم یافت می‌شود.

بحران کم‌خونی آپلاستیک و اختلالات خونی

۱- عفونت حاد B19 ، در بیماران با زمینه اختلالات خونی همولیزدهنده سبب بحران آپلاستیک گذرا می‌گردد.

تولید گلبولهای قرمز ناگهان قطع می‌شود که از مشخصات آن رتیکولوسیتوپنی است پیش‌سازهای ردهٔ قرمز در مغز استخوان فقدان پیدا می‌کند ویرمی خیلی شدید بوده و به سرعت و ناگهانی کم‌خونی شدید تر و بدتر می‌گردد.

بحران گذاری آپلاستیک اولین بیماری بالینی عفونت B19 می‌باشد. کاهش موقت خونسازی یکی از نماهای ثابت عفونت حاد B19 در همهٔ بیماران می‌باشد. با وجود این در صورتی که بیمار زمینهٔ همولیز نداشته باشد و یا مغز استخوان تحت فشار نباشد اهمیت چندانی ندارد.

بحران آپلاستیک گذرا زمانی بروز می‌کند که کاهش طول عمر گلبولهای قرمز با وقفه در خونسازی همراه باشد مثل کم‌خونی sickle Cell، اسفروسیتوزارثی، اختلالات آنزیمی گلبولهای قرمز، تالاسمی و کم‌خونی‌های همولیز دهنده اکتسابی.

از مواردی که مغز استخوان تحت استرس می‌باشد و مستعد به بحران آپلاستیک است شامل خونریزی، کم‌خونی فقر آهن و یا پیوند مغز استخوان می‌باشد در نهایت این حالت خود محدود شونده می‌باشد اگرچه بیمار ممکن است بعلت کم‌خونی شدید دارای علائم حاد و بد حال باشد.

در هر بیماری که با وقفه ناگهانی در خونسازی همراه باشد عفونت B19 مطرح می‌گردد، رفع بحران آپلاستیک ۷ تا ۱۰ روز بعد از شروع بیماری و با رتیکولوسیتوز مشخص می‌گردد که با ظهور آنتی‌بادی و پاک شدن ویروس از خون همراه است.

همچنین عفونت B19 در سایر اختلالات خونی ولی به نسبت کم دیده می‌شود. ۱۵ مورد از سندرمهای هموفاگوستیک وابسطه به ویروس در بالغین و بچه‌ها بطور ثابت همراه با عفونت B19 مرتبط بوده است.

عفونت جنین و هیدروپس فتالیس:

ادلهٔ گزارش شده در سال ۱۹۸۴ مبنی براینکه B19 میتواند سبب هیدروپس فتالیس غیر ایمنی گردد. سبب نگرانی شدید عمومی گردید. عفونت داخل رحمی B19 ممکن است تداوم یافته و با کم‌خونی شدید، نارسائی شدید قلب و مرگ همراه باشد. اریتروبلاست‌های موجود در کبد جنین ممکن است آشکارا علائم ناشی از ابتلا به عفونت B19 را نشان دهد، مثل آسیب سلولی، داشتن آنتی‌ژن و DNA ویروس.

خطرات ناشی از عفونت B19 برای جنین در سه ماهه اول و دوم حاملگی اتفاق می‌افتد.

جنین آلوده اگر نمیرد ممکن است دچار آپلازی خالص رده قرمز بعد از تولد گردد.

داده‌ها حاکی از آنست که کم‌خونی مزمن شدید با تداوم DNA ویروس در مغز استخوان همراه است نه خون.

ایمونوگلوبولین وریدی کم‌خونی را بهبود نمی‌بخشد.

بررسی تأثیرات درمان با ایمونوگلوبولین داخل رحمی با عارضه همراه است از آنجائیکه اغلب ممکن است عفونت B!9 جنین بدون عارضه باشد لذا این امر سبب می‌شود بررسی تأثیر درمان داخل رحمی با ایمونوگلوبولین پیچیده‌تر شود.

برخورد سیستم ایمنی جنین با ویروس ممکن است سبب تحمل ایمنی گردد. بنابراین بعلت عدم تولید آنتی‌بادی تکثیر ویروس تداوم می‌یابد. بهر حال شواهد مستقیم و دقیقی برای اثبات این پدیده وجود ندارد بطور شایع زنان حامله از طریق بچه‌ها و به راههای مختلف به B19 آلوده می‌شوند. ۳۰٪ عفونت مادری به جنین بصورت vertically منتقل می‌شود بطوری که ۲ تا ۱۰ درصد جنین‌های آلوده دچار مرگ می‌شوند. وجود آنتی‌بادیهای IgM ویروس B19 در خون بند ناف نوزادان سالم نشانگر این است که ممکن است عفونت جنینی B19 بدون عارضه باشد.

عفونت پایدار:

بسیاری از بیماران مبتلا به عفونت پایدار B19 از کم‌خونی خالص گلبولهای قرمز رنج می‌برند (Pure red cell aplasia or PRCA). عفونت پایدار با تعداد زیادی از اختلالات ایمنی مادرزادی و یا اکتسابی همراه می‌باشد از جمله نقص ایمنی مادرزادی. سندرم نقص ایمنی اکتسابی، لوسمی در فازRemission و پیوند اعضاء.

(از نظر بالینی کم‌خونی شدید بوده و به تزریق خون نیاز پیدا می‌کند. مغز استخوان دارای نورموبلاست‌های بزرگ است و ممکن است همراه با نوتروپنی باشد.)
بیماران با عفونت پایدار نمی‌توانند آنتی‌بادیهای خنثی کننده ویروس را زیاد تولید کنند در نتیجه سندرمهای ناشی از ایمون کمپلکس بیماری پنجم در آنها بروز نمی‌کند.
با حضور طولانی مدت B19 DNA در سرم و بافت تعدادی از بیماران دارای ایمنی طبیعی این ارتباط پیچیده‌تر می‌شود. تشخیص بیماری با شناسایی ژنوم ویروس B19 در سرم، خون و مغز استخوان به روش Dot Blot و PCR امکان پذیر است. تزریق ایمونوگلوبولین در آپلازی خالص گلبولهای قرمز اگر چه خیلی روشن نیست ولی می‌تواند مفید و ثمر بخش باشد. بحر حال شواهدی دال بر پاک کردن ویروس در عفونت پایدار به وسیلهٔ ایمونوگلوبولین ثابت نشده است.

بیماریهای دیگرهمراه با B19 :

عفونت B19 در بیماریهای مختلف دیگر هم مطرح است اگرچه ارتباط آن در این بیماریها در خیلی از موارد ضعیف می‌باشد تعداد معدودی از میوکاردیت‌ها همزمان با عفونت B19 گزارش شده است. یادآوری می‌گردد که سلولهای قلب (میوسیت‌ها) دارای آنتی‌ژن P می‌باشند نشان داده شده است که B19 می‌تواند عامل هپاتیت و یا نارسائی وسیع کبد همراه با کم‌خونی آپلاستیک باشد. این یک یافتهٔ جالب است زیرا که آنتی‌ژن P و گلوبوزید ها بر روی سلولهای کبدی جنین وجود دارند که می‌تواند گرفتاری کبدی به B19 را بیان کند.
عفونتهای B19 همچنین همراه با سندرمهای عروقی دیده شده. از جمله پلی آرتریت ندوزا، پوپورای هنوخ شوئن-لاین، واسکولیت‌ها و بیماری کاواساکی.
وجود P آنتی‌ژن روی سلولهای آندوتلیوم و توانایی B19 در تشکیل رسوب ایمون‌کمپلکس میتواند سندرمهای فوق را توجیه نماید، اما مطالعات اضافی دیگر نیاز است تا اهمیت پارووویروس B19 را در این سندرمها مشخص کند.
همچنین نقش علیتی B19 در مننژیت‌ها و اختلالات نورولوژیک معلوم نیست.
حضور طولانی مدت B19 DNA در سرم و بافت تعدادی از بیماران با ایمنی طبیعی یک ارتباط پیچیده می‌باشد.

اپیدمیولوژی:

منشأ و شیوع اپیدمی

عفونت انسان با B19 شایع می‌باشد IgG ضد B19 در همهٔ عمر در خون انسان قابل تشخیص است و مرسوم ترین شاخص ابتلا به عفونت در گذشته می‌باشد ۵۰٪ کودکان ۱۵ ساله IgG ضد B19 در خونشان وجود دارد. بروز عفونت B19 در همهٔ عمر امکان دارد و بیش از ۹۰٪ افراد مسن آنتی‌بادی ضد B19 دارند. میزان تغییرات سرمی سالیانه در زنان در سنین باروری حدوداً ۱/۵ درصد می‌باشد. میزان این شیوع در سایر کشورها مشابه است.

انطباق بین شیوع بالای آنتی‌بادی با میزان افزایش ویرمی بررسی نشده است.

در فصول شیوعB19 فقط درحدود ۱ در ۲۰۰۰۰ تا ۴۰۰۰۰ از واحدهای خونی دارای تیتر بالای B19 می‌باشد در یک مطالعه که از PCR برای شناسایی ویروس استفاده شد DNA ویروس در ۱ واحد از ۳۰۰۰ واحد Pooled شده یافت گردید. در مطالعه دیگر که باز هم از PCR استفاده گردید B19 DNA در ۱۱ واحد از ۹۵۶۸ واحد (۰/۱ درصد) خونی یافت شد.

ریشه عفونی بحران کم‌خونی آپلاستیک و بیماری پنجم خیلی قبل از کشف اپیدمی B19 شناخته شده بود هر دو بیماری فصلی بودند. و اوج شیوع آنها در آخر زمستان، بهار و تابستان بود. هر دو بیماری همزمان شیوع پیدا می‌کردند. و هر دو بیماری بفواصل ۳ تا ۴ سال شایع می‌شدند. در زمان شیوع بیماری میزان ابتلا بالا بود. ۱۰ تا ۶۰٪ بچه‌های مستعد مدرسه‌ای در شیوع آن به بیماری پنجم مبتلا می‌شوند.

در مدارس بالغین و پرسنل واحد مراقبت روزانه، شیوع عفونت پارووویروس در افراد مستعد ۲۰ تا ۳۰ درصد می‌باشد. احتمالاً یکی از راههای بزرگ انتقال عفونت پارووویروس در بین فرزندان می‌باشد. احتمالاً انتقال بیمارستانی عفونت هم بروز می‌کند و

بیماران مبتلا به عفونت حاد و یا پایدار باید آلوده کننده در نظر گرفته شوند و احتیاطات لازم در جهت محدود کردن انتقال عفونت بعمل آمد.

با وجود اینکه شیوع ویرمی پائین است، عفونت می‌تواند بوسیله خون و فرآورده‌های آن منتقل گردد و با توجه به اینکه پارووویروس به گرما و پاک‌کننده‌ها مقاوم می‌باشد بنابراین ویروس می‌تواند در برابر روش‌های غیر فعال کردن ویروس‌ها در محصولات خونی مقاوم باشد. بعلاوه

ویروس به جهت اندازه کوچک از فیلترها رد می‌شود. بنـابراین وجـود آن در یـک واحـد خـونی میتواند همه Pooled های خونی را آلوده کند.

تشخیص

روشهای تشخیص آزمایشگاهی در تشخیص موارد زیر مفید می‌باشند:

۱- افتراق بین بثورات بیماری پنجم از سایر علل ویروسی

۲- تشخیص آنتی‌بادیهای محافظت کننده و یا آنتی‌بادیهای که بدنبال ابتلاء اخیـر بـه عفونـت بخصوص در حاملگی بوجود می‌آید.

۳- افتراق بین پارووویروس و سایر ویروسهای دیگر که سبب ناتوانی اریتروپوئز می‌شوند.

۴- تشخیص عفونت پایدار در بیماران کم‌خون

IgM ضد ویروس B19 را ۱۰ تا ۱۲ روز بعد از عفونت می‌توان مشخص نمـود و شـاخص مرسـوم درتشخیص عفونت اخیر می‌باشد. برای این منظور از روش های بسیار حسـاس از جملـه Elisa و رادیوایمونواسی استفاده می‌شود. آزمایش IgG برای بررسی شیوع سـرمی مفیـد مـی‌باشـد ولـی برای تشخیص عفونت حاد ارزشی ندارد زیـرا وجـود IgG نشـانه ابـتلا بـه ویـروس در گذشـته می‌باشد. البته تیتر بالارندهٔ IgG ممکن است در تشخیص عفونت اخیر مفید باشد. معمـولاً روش مناسبی برای جدا کردن ویروس وجود ندارد. از اینرو بـرای تشـخیص ویـروس معمـولاً از روش Probe برای حضور ژنوم ویروس استفاده می‌شود. در جریان عفونت حاد بدون عارضه در افراد بـا ایمنی سالم، B19DNA بروشDot Blot Hybridization فقط در فاصلهٔ ۲ تا ۴ روز قابـل شناسـائی می‌باشد.

در این رابطه شناسایی B19DNA بوسیله PCR از حساسیت بالایی برخوردار است. بـا ایـن حـال بعلل زیر نتایج بدست آمده در تشخیص عفونت حاد B19 ممکن است اشتباه باشد.

- سهولت آلودگی نمونه
- حضور طولانی مدت ویروس بمیزان کم در عفونتهای بدون عارضه
- نتایج مثبت کاذب

با توجه به مطالب بالا، DNA هیبریدیزاسیون خیلی مطمئن تر از PCR بـوده و نتـایج حاصـل از آن بسهولت قابل تفسیر می‌باشد. جـدا کـردن B19 از فرآوردهـای خـونی بـا PCR توانسـته بـار ویروس را ۵Log کاهش دهد.

همچنین DNA را می‌توان برروی بافتها و بروش Insitu Hybridization شناسایی نمود. ولی بطور معمول این یک روش مفید نمی‌باشد. در جریان عفونت B19 و یا تغییرات سرمی آن در حاملگی، می‌توان هیدرویس فتالیس را بروش سونوگرافی و عفونت جنین را با PCR شناسایی نمود. درمان جنین هیدروپیک با تزریق خون داخل رحمی گزارش شده است، ولی روش درمانی فوق پر خطر می‌باشد.

از روشهای دیگر شناسایی B19 روش هماگلوتیناسیون می‌باشد که بر پایهٔ واکنش بین B19 و آنتی‌ژن P گلبولهای قرمز می‌باشد حساسیت آن کمتر از PCR بوده ولی برای غربال خونهای اهدایی روش کم‌هزینه‌ای می شود. در حال حاضر آزمایش برای بررسی پارووویروس B19 در محصولات خونی که FDA آن را تأیید کرده باشند وجود ندارد.

پیش‌گیری و کنترل

درمان ضد ویروسی با ایمونوگلوبولین معمولی در بهبود آپلازی خالص گلوبولهای قرمز (PRCA) مرتبط با عفونت پایدار مؤثر می‌باشد. ولی همه عفونتهای پایدار با این روش حذف نمی‌شوند. ایمونوگلوبولین بصورت وریدی و روزانه بمقدار ۰/۴ میلی‌گرم /کیلوگرم وزن بدن و بمدت ۵ تا ۱۰ تجویز می شود. عود عفونت ممکن است در افراد با نقص ایمنی به جهت بار زیاد ویروس بروز کند. اما این افراد می‌توانند به درمان مجدد پاسخ دهند.

سنجش سریال ویروس در سرم ممکن است در تشخیص عود بیماری مفید باشد. در سالهای اخیر کشف آنتی‌بادیهای مونوکلونال و بکارگیری آنها در In vitro برای خنثی کردنB19 سبب شده که درمان با آنها خطرات ناشی از درمان، با ایمونوگلوبولین‌ها را نداشته باشد.

واکسیناسیون:

چشم‌انداز واکسن B19 خوب می‌باشد. واکسن حاصل از جمع‌آوری کپسید که بصورتbaculoviruses رکامبیننت نشان داده می‌شوند یک پاسخ خنثی کننده نیرومندی در حیوانات آزمایشگاهی ایجاد می‌کند بخصوص زمانیکه با ajduvant (کمک کننده) مورد استفاده قرار می‌گیرد.

پاسخ سلولی به B19 ممکن است در حذف ویروس نقش داشته باشد.
مشخصات عفونت مادرزادی با میزان کم‌آلودگی مغز استخوان مشخص می‌شود و کم‌خونی در این بیماران ناشی از عامل غیرمستقیم یعنی بواسطه ایمنی ایجاد می‌گردد عفونت پایدار بوسیله ایمنوگلوبولین‌های حاوی آنتی‌بادیهای خنثی کننده قابل درمان می‌باشد. تکنولوژی مولکولی رکامبیننت سبب تکامل در تولید واکسن B19 گردیده است. یادآوری می‌گردد چونکه آنتی‌بادیهای خنثی کننده بر علیه پروتئین‌های ساختمانی (Vp-1 و VP-2) سبب مصونیت دائمی می‌گردد بنابراین تولید واکسن هم بر این اساس پی‌ریزی گردیده است.
ایمنی و مؤثر بودن واکسن B19 باید در سالهای آتی قبل از کاربرد وسیع ارزیابی گردد.

دیدگاهها:

B19 تنها پارووویروسی است که برای انسان بیماری زا است با توجه به اینکه گرایش ویروس در یک محدودهٔ باریکی قرار دارد تکثیر آن را فقط در سلولهای پیش‌ساز ردهٔ قرمز می‌توان ثابت نمود گرایش ویروس به عفونت‌زایی به نظر می رسد بوسیلهٔ گیرنده‌های سلولی از جمله P آنتی‌ژن (گلوبوزید) و توقف در ترجمهٔ داخل سلولهای non permissive بیان می‌گردد.
ویروس از طریق پروتئین‌های غیر ساختمانی برای سلولهای میزبان اثرات سیتوتوکسیک دارد. نمای بیماری با عفونت B19 بسته به توازن بین ویروس، سلولهای هدف و پاسخ ایمنی دارد در خلال ویرمی کاهش فعالیت مغزاستخوان بزودی اتفاق می‌افتد.
به طور طبیعی تکثیر ویروس با پاسخ آنتی‌بادیهای خنثی کننده خاتمه پیدا می‌کند. پاسخ ایمنی سبب ایجاد تظاهرات بالینی بیماری پنجم می‌باشد یعنی در کودکان سبب بثورات جلدی و در بالغین سبب تظاهرات مفصلی می گردد. این علائم همزمان با تولید آنتی‌بادی و تشکیل ایمون کمپلکس می‌باشد.
در عفونت پایدار و عفونت داخل رحمی ناتوانی در عرضهٔ آنتی بادیهای خنثی کننده عامل بقاء B19 و ایجاد کم‌خونی مزمن می‌باشد. با اینحال باید دانست که نقش پاسخ ایمنی سلولی در عفونت B19 ناشناخته می‌باشد.
به طوری که نقش علیتی محکم آن در آرتریت روماتوئید و هپاتیت و سایر اختلالات هنوز ثابت نشده است. مکانیسم احتمالی پاتوژنز ویروس در این بیماریها ممکن است به واسطهٔ تظاهر پروتئین‌های غیر ساختمانی در سلولهای non permissive باشد که ممکن است باعث

سیتوپاتولوژی مستقیم و یا آزاد کردن سایتوکائین‌ها گردد. از طرف دیگر تفاوت جزئی در sequence ویروسهای مختلف ممکن است سبب ایجاد سندرم های مخصوص گردد.
با تکامل مدلهای بهتر در In vitro و In vivo سبب سهولت مطالعه برروی عفونتهای اریتروویروس خواهد شد.
بعلاوه تهیه ردهٔ سلولهای دائمی permissive که سبب تکثیر بالای ویروسی گردد سبب خواهد شد که بطور عملی بتوانیم ویروسهایی را تهیه کنیم که در بین ویروسهای جدا شده کیمریسم وجود داشته باشد. تا بتوانیم دترمینانهای پاتوژنیسیته کد شده را مورد بررسی قرار دهیم.
بزودی مدلهای حیوانی تهیه خواهد گردید که محققین بتوانند ویروسهای کیمریسم را مقایسه کرده و همچنین مطالعات کنترل شده دقیقی را برای بررسی پاتوژنیسیتی ویروس انجام دهند.

بانک خون و B19

در حال حاضر مراکز انتقال خون B19 را در خونهای جمع‌آوری شده غربال نمی‌کنند زیرا که در مطالعات نشان داده شده است که میزان شیوع DNA B19 در اهداءکنندگان ۱ در ۲۴۰۰۰ تا ۶ در ۵۲۰۰۰ می‌باشد که به ترتیب ۰/۰۴درصد تا ۰/۳ درصد را تشکیل می‌دهد. بعلاوه انتقال ویروس B19 از طریق فرآورده‌های خونی بندرت گزارش شده است و عفونت واقعی ناشی از این انتقال در افراد طبیعی و افراد باخطر بالا نشان داده نشده است. از نظر تئوری دریافت کنندگان منظم فاکتورهای کنسانتره در معرض خطر بالای عفونت B19 از طریق تزریق خون می‌باشند از آنجائیکه فاکتورهای کنسانتره بعد از مخلوط کردن هزاران پلاسما تحت روند غیر فعال کردن ویروس تهیه می‌شوند؛ در حین غیر فعال کردن، ویروسهای دارای پوشش لیپید (مانند HIV، HBV و غیره) به راحتی نابود می‌شوند ولی مواد ویروس کش رایج بر ویروسهای غیر پوششی مانند B19 اثر ندارند. مطالعاتی موجودند که نشانگر تغییرات سرمی بیشتر در گروههای دریافت کنندهٔ فاکتورهای کنسانتره هستند و این گروه از دریافت کنندگان فرآورده‌های خونی بیشتر دچار عفو.نت B19 می‌شوند.

انتقال ویروس B19 از طریق تزریق خون

در تلاش برای یافتن علائم کلینیکی عفونت B19 در کسانیکه در معرض خطر خونهای DNA B19 مثبت بوده‌اند مطالعه‌ای توسط انستیتوی طب انتقال خون و دکتر جادسون و دکتر جردن بطور گذشته نگر در حال انجام می‌باشد.

در یک مطالعهٔ مقدماتی دیگر که در بهار ۱۹۹۵ بصورت پیلوت تکمیل گردید نشان داده شد که شیوع ۰/۱ درصد B19 DNA مثبت در اهداءکنندگان مستمر بیش از حد انتظار بود. این میزان در مقایسه با اهداءکنندگان مستمر قبلی ده برابر بیشتر می‌باشد. پی‌گیری نشان داد که ۱۲ تا از ۱۳ دریافت کنندهٔ فراوردهٔ خونی B19 مثبت هیچگونه علائم بالینی نداشتند در صورتیکه ۹ نفر از آنها مبتلا به نقص ایمنی ناشی از بیماریهای بدخیم خونی بودند و یا داروهای سرکوب کنندهٔ ایمنی مصرف می‌کردند.

یکی از دریافت کنندگان ماهها بعد از تزریق خون مبتلا به کم‌خونی نامشخص با شمارش پائین رتیکولوسیت گردید.

این بیمار گلبول قرمز متراکم اهداء کنندهٔ B19 مثبت را دریافت کرده بود که هنوز در خون او آنتی‌بادیهای IgG و IgM اختصاصی ضد B19 مشاهده نمی‌شد.

از نظر تئوری چنین فردی در ردیف اهداءکنندهٔ پرخطر برای انتقال عفونت قلمداد می‌گردد در این اهداء کننده هیچگونه علائم عفونت B19 در دوران ویرمی گزارش نشده بود. ممکن است غربالگری پلاسماهای Pooled شده از نظر B19 برای ایمنی خونهای که فقط در موارد خاص مورد استفاده قرار می‌گیرد لازم باشد. موارد خاص شامل افراد دارای با نقص ایمنی، زنان حامله، و بیماران مبتلا به اختلالات خونی مختلف می‌باشند. بهترین روش برای شناسائی B19 در خونهای Pooled شده بررسی اسید نوکلئیک ویروس تحت عنوان NAT می‌باشد.

از نظر WHO کیتهایی که میزان10^{2}-10^{6} μ/mL DNA ویروس را شناسایی کند قابل قبول می‌باشند.

تحقیق در مورد روش غربالگری جدید پلاسما از نظر پارووویروس B19:

تحقیقی که بوسیله Dr. Dowen port پروفسور پاتولوژی و پزشک بانک خون انجام شد عدم انتقال پارووویروس B19 را از طریق پلاسما که بالقوه می‌تواند مضر باشد تضمین می‌کند

همچنین نتیجه تحقیق دیگری که در ۴ دسامبر ۲۰۰۰ در کنفرانس هماتولوژی سانفرانسیسکو و کالیفرنیا ارائه شده بود اصلاحاتی را در روند تهیهٔ پلاسمای سالم ارائه داده بود.

قصد Dr. Dowen port از این مطالعه این بود که چگونگی انتقال ویروس B19 را از طریق پلاسما قبل و بعد از درمان با Solvent Detergent بررسی کنند.B19 در افراد سالم عفونت کمتری ایجاد می‌کند ولی ممکن است برای خانمهای حامله و افراد مبتلا به بیماریهای مغز استخوان خطرناک باشد. او می‌گفت که نظر ما این بود که پلاسما هیچگونه ویروس B19 ندارد و اگر هم داشته باشد بوسیلهٔ آنتی‌بادی ضد ویروس حذف می شود ولی حقیقت غیر این بود و یافته‌ها نشان داد که پارووویروس در پلاسما بیش از حد انتظار وجود دارد. در این مطالعه Dr. Dowen port ۱۰۰ نفر شخص سالم که قبلاً در معرض B19 و ویروس هپاتیت A نبودند، انتخاب کرد؛ به هر نفر یک واحد پلاسما که قبلاً تحت Solvent detergent قرار گرفته بودند تزریق نمود.

بطوریکه می‌دانیم محلولهای پاک کننده (Solvent detergent) ویروسهای پوشش دار (HCV، HBV، HIV) را نابود کرده ولی برروی ویروسهای غیرپوششی مثل (HAV و B19) مؤثر نمی‌باشد. سپس این افراد به مدت ۳ ماه تحت مطالعه قرار گرفتند. هیچکدام از دریافت کنندگان به هپاتیت A مبتلا نشدند زیرا که هپاتیت A روند مزمن ندارد . بنابر این انتقال ان از خون افراد سالم امکان ندارد اما چیزی که شگفت‌انگیز بود آلوده شدن ۱۸ نفر به B19 بود ولی هیچکدام به عفونت مشخص مبتلا نشدند بنابراین خطری برای آنها ایجاد نکرد بدنبال این انتقال شماره سریال پلاسماهای تزریقی مورد بررسی قرار گرفتند. سه تا از ده پلاسمای تزریقی مقادیر زیادی پارووویروس داشتند که آنها سبب انتقال ویروس بودند سایر سریالهای پلاسمایی که دارای مقادیر پائین ویروس بودند در انتقال آن نقشی نداشتند. کشف پارووویروس در خون داوطلبین دریافت کننده پلاسما نشان داد که شیوع ویروس بیش از حد انتظاری بود که قبلاً به آن فکر می‌شد. هر Pooled پلاسما از ۲۵۰۰ واحد پلاسما تهیه می‌گردد ما انتظار داشتیم که از هر ۵۰۰۰ واحد پلاسما یک واحد ویروس داشته باشد و با توجه به این موضوع فکر می‌کردیم که یک pooled عاری از ویروس و دیگری آلوده به ویروس باشد ولی در این بررسی مشاهده شد که همه Pooledهای آلوده به ویروس هستند.

شرکت Vitex که تنها تهیه کننده Solvent detergent در آمریکاست روشی را برای کاهش پارووویروس در پلاسما و پیشگیری از انتقال آن تدارک دید. Vitex و Dr. Dowen port یک آزمایش اختصاصی را که به تازگی توسط انستیتو ملی ژنتیک آمریکا تهیه شده بود که بوسیله آن می‌توان میزان غلظت ویروس در نمونه‌های پلاسما را مشخص نمود مورد استفاده قرار

دادند. بعد از این کشف Dr. Dowen port و شرکت Vitex تعدادی از سریالهای پلاسما را که عامل انتقال پارووویروس بود حذف نمودند سپس شرکت Vitex اقدام به غربال واحدهای پلاسمایی از نظر پارووویروس کرد. به این صورت که واحدهای پلاسما قبل از Pooled شدن آزمایش می‌شدند و آنهایی که دارای غلظت بالای پارووویروس بودند حذف می‌شدند. با این روش غلظت پارووویروس در Pooledهای پلاسما به میزان قابل توجهی کاهش یافت.

در این مطالعه ۵۰ فرد سالم تحت تزریق Pooledهای پلاسما که به روش جدید غربال شده بودند قرار گرفتند هیچکدام از آنها آلوده به پارووویروس نشدند او نتیجه گرفت که یک حد آستانه وجود دارد اگر غلظت ویروس کمتر از حد آستانه باشد در اینصورت انتقال صورت نخواهد گرفت. بنابراین در صورت غربالگری واحدهای پلاسما قبل از تهیهٔ Pooled از انتقال ویروس جلوگیری خواهد کرد بدین ترتیب استفاده از پلاسماهای غربال شده حتی در افرادی که مستعد به عفونتهای جدی پارووویروس می‌باشند سبب ایمنی آنها خواهد شد.

روش دیگر پاک کردن ویروسB19 در Pooledهای پلاسما حرارت دادن به مدت ۲۴ ساعت در ۱۰۰ درجهٔ سانتیگراد می‌باشد روش کروماتوگرافی هم می‌تواند بار ویروس را ۵Log-۲ در پلاسما کاهش دهد.

تزریق خون و فرآورده‌های آن در بیماران در معرض خطر:

برای گروههای خاص مثل زنان حامله، افراد دارای نقص ایمنی، بیماران مبتلا به بیماریهای خونی می توان اقدامات زیر را در درمان با فرآورده‌های خونی انجام داد.

۱- تزریق خون و فرآورده‌های خونی B19منفی

۲- استفاده از فرآورده‌های نوترکیب

۳- امید به تزریق واکسن درآینده

References:

1- *Marshall E. Bloom & Neals Young. Parvoviruses in Fields Virology. David M. et al. 2001. Pages 2361-2375.*

2- *New Process screens Plasma for Human Parvovirus B19 in http://www.obgyn.net/newsrx/womens-Health-Blood-SAFETY -200/225-/asp*

3- *The Human Parvavirus B19 in transfusion Medicine in http://www.itxm.org/TMU1996/tmu4-96.htm*

4- *Human Parvavirus B19 DNA Detection Using the Lightcycler in http://www.isbt2001.org/abstracts/p121.html*

5- *vox sanguinis.1997,72:1-10.*