

บทความพิเศษ

โรคทางโลหิตวิทยาจากการติดเชื้อพาร์โวไวรัส บี 19

(Hematological consequences of parvovirus B19 infection)

ชลธิศ ศรีชุมพวง และ ดารินทร์ ซอโสตถิกุล

สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พาร์โวไวรัส บี 19 (Parvovirus B19) เป็น small, non enveloped, single-stranded DNA virus ในกลุ่ม family Parvoviridae แบ่งได้เป็น 2 subfamily ได้แก่ Densovirinae ซึ่งทำให้เกิดการติดเชื้อในแมลง และ Parvovirinae ซึ่งทำให้เกิดการติดเชื้อในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม โดย subfamily Parvovirinae สามารถแบ่งย่อยได้อีก 8 ชนิดย่อย แต่มีเพียง 5 ชนิดย่อยเท่านั้นที่สามารถก่อโรคในมนุษย์ คือ Erythroparvovirus (B19), Dependoparvovirus (adeno-associated virus), Protoparvovirus (human bufavirus), Bocaparvovirus (human bocavirus) และ Tetraparvovirus (human parvovirus 4)¹ โดยในบทความนี้จะกล่าวถึง Genus Erythroparvovirus (B19) เป็นหลัก เนื่องจากเป็นชนิดที่ก่อให้เกิดโรคทางโลหิตวิทยา

ไวรัสวิทยาและกลไกการเกิดโรค

พาร์โวไวรัส บี 19 (Parvovirus B19) เป็น small, non enveloped, single-stranded DNA virus ขนาด 26 นาโนเมตร ซึ่งเป็นไวรัสที่มีขนาดเล็กที่สุดเท่าที่รู้จักในปัจจุบัน Parvovirus B19 ประกอบด้วย โปรตีนสำคัญ 2 ชนิด ชนิดแรกคือ structural protein ซึ่งประกอบด้วย minor structural protein คือ viral protein 1 (VP1) พบได้ร้อยละ 5 และ major structural protein คือ viral protein 2 (VP2) พบได้ร้อยละ 95 โดยร่างกายมนุษย์สามารถสร้าง neutralized antibody เพื่อใช้ในการกำจัดเชื้อ โดย antibody ต่อ VP2 สร้างใน early infection และ antibody ต่อ VP1 สร้างใน late infection โปรตีนสำคัญอีกชนิดคือ nonstructural protein (NS) ซึ่งประกอบด้วยโปรตีน 3 ชนิด nonstructural protein ตัวหลักและมีขนาดใหญ่ที่สุดคือ NS1 protein^{2,3} เนื่องจากเป็น DNA-binding protein ที่จำเป็นต่อการ DNA replication ของไวรัส NS1 protein เป็นโปรตีนที่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ชนิดต่างๆ (Cytotoxic Protein) โดยจะชักนำให้เกิดการตายของเซลล์ (apoptosis)^{4,5} NS1 protein เองเมื่อได้รับการกระตุ้น ก็จะส่งผลให้ร่างกายหลั่งสารชักนำการอักเสบ (inflammatory cytokines) เช่น TNF-alpha, IL-6 และ p21⁶⁻⁸ โดย NS1 protein ยังสามารถชักนำให้เกิดการหยุดวงจรชีวิตของเซลล์ (cell cycle arrest) ของเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (Erythroid progenitor cell) ให้หยุดไว้ที่ระยะ G2 phase ได้อีกด้วย³

การเข้าสู่เซลล์ (cellular tropism) ของ Parvovirus B19 จะมีเซลล์เป้าหมายหลักคือ เซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (CD36 human erythroid progenitor cell) ได้แก่ pronormoblast และ normoblast ในไขกระดูก โดยจะก่อการติดเชื้อและเพิ่มจำนวนใน erythroid precursor cells of the colony และ burst forming units (E-CFU และ E-BFU)⁹ โดยบริเวณผิวของเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนจะมี cellular receptor ที่ไวรัสสามารถเกาะติดได้คือ P blood group antigen หรือ globoside (Gb4)¹⁰ เมื่อไวรัสมาเกาะติดก็จะกระตุ้นและเพิ่มจำนวน จนทำให้เซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนที่ติดเชื้อจะ apoptosis ไปในที่สุด พร้อมทั้งยับยั้งกระบวนการ erythropoiesis ไม่ให้มีการสร้างเม็ดเลือดแดงใหม่เกิดขึ้น ซึ่งนอกจากพบได้บนเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนแล้ว ยังสามารถพบ P blood group antigen หรือ globoside (Gb4) ได้บนเซลล์ชนิดอื่น ได้แก่ เซลล์เนื้อเยื่อบุโพรง (endothelial cells), เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (cardiomyocytes), megakaryocytes, เซลล์เนื้อเยื่อตับ และเนื้อเยื่อไต^{11,12} ซึ่งไวรัสอาจเข้าไปติดเชื้อแต่ไม่มีการเพิ่มจำนวน^{2,4,5,9}

ระบาดวิทยา

การติดเชื้อ parvovirus B19 เกิดขึ้นทั่วโลก ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบบ่อยในช่วงปลายฤดูหนาวและต้นฤดูร้อน และการระบาดจะเกิดเป็นระลอกทุก 4 ถึง 10 ปี¹³⁻¹⁵ การติดเชื้อส่วนใหญ่พบในเด็กก่อนวัยเรียน อุบัติการณ์ร้อยละ 20 ถึง 50 ในเด็กก่อนวัยเรียน ในผู้ใหญ่ส่วนมากจะตรวจพบ IgG เป็นบวกได้โดยไม่มีประวัติการติดเชื้อนำมาก่อน พบได้ถึงร้อยละ 50 ถึง 80 สำหรับในประเทศไทยนั้น หน่วยปฏิบัติการวิจัยไวรัสตับอักเสบบี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้มีการศึกษาในปี พ.ศ.2542 พบว่าอุบัติการณ์อยู่ที่ร้อยละ 20.16 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศ¹⁶⁻¹⁹

Parvovirus B19 สามารถติดต่อได้ 4 ทาง ได้แก่

- ทางลมหายใจ (respiratory transmission) เป็นช่องทางหลักที่สามารถติดเชื้อ parvovirus B19 สามารถตรวจพบเชื้อ parvovirus B19 ได้จากสิ่งคัดหลั่งจากเยื่อจมูกและน้ำลาย²⁰

- ทางการสัมผัส (close contact, fomite)
- จากมารดาสู่ทารก (vertical transmission) มักเกิดขึ้นในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์
- ทางการได้รับเลือดหรือส่วนประกอบของเลือด (hematogenous transmission)

ระยะติดต่อของเชื้อ parvovirus B19 คือตั้งแต่ช่วงที่ไวรัสมี replication จนถึงช่วง viral shedding ระยะฟักตัว (incubation period) 4-14 วัน โดยภาวะที่มีไวรัสอยู่ในกระแสเลือด (viremia) จะเกิดขึ้นประมาณ 5-10 วันหลังสัมผัสเชื้อ โดย virus titer จะขึ้นสูงสุดในช่วงวันแรกของการติดเชื้อ ในระยะนี้ผู้ป่วยจะยังไม่มีอาการผิดปกติ (asymptomatic)

การติดเชื้อ Parvovirus B19 ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันปกติ (Immunocompetent Host)

โรคที่เกิดจากการติดเชื้อ parvovirus B19 ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันปกติ (immunocompetent host) มีสเปกตรัมของโรคที่หลากหลาย ประมาณร้อยละ 25 ของผู้ติดเชื้อไม่มีอาการผิดปกติ (asymptomatic) ในขณะที่ร้อยละ 50 ของผู้ติดเชื้อมีอาการไม่จำเพาะ (non-specific flu-like symptoms) ได้แก่ ไข้ ปวดเมื่อยตัว อ่อนเพลีย และอีกร้อยละ 25 ของผู้ติดเชื้อ โดยเฉพาะผู้ป่วยเด็กจะมีไข้ ออกผื่น เรียกว่า Erythema infectiosum หรือ fifth disease ได้ โดยโรคที่เกิดจากการติดเชื้อ parvovirus B19 ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันปกติ (immunocompetent host) ที่พบบ่อย มีดังนี้

● Erythema Infectiosum หรือ fifth disease

เป็นไข้ ออกผื่นที่พบได้ในเด็กวัยเรียนน้อยกว่าผู้ใหญ่²¹ อาการช่วงแรกจะเป็นอาการไม่จำเพาะ (prodromal symptoms) เช่น ไข้ น้ำมูก ปวดศีรษะ คลื่นไส้ และ ถ่ายเหลว หลังจากนั้น 2-5 วัน ผู้ป่วยจะเริ่มมีผื่นแดงขึ้นที่ใบหน้าบริเวณแก้ม สีแดงจัดคล้ายถูกตบ (slapped-cheek appearance) หลังจากนั้น 1-4 วันจะมีผื่นชนิด maculopapular rash กระจายไปที่ใบหน้า ลำตัวและแขนขา อีกลักษณะเฉพาะของผื่นในโรค erythema infectiosum คือผื่นจะเพิ่มขึ้นหรือขึ้นใหม่เมื่อมีสิ่งกระตุ้น (stimuli) เช่น การเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิ หลังสัมผัสแสงแดด หลังออกกำลังกาย เป็นต้น โดยผื่นที่เกิดขึ้นเชื่อว่าเกิดจากปฏิกิริยาทางระบบภูมิคุ้มกัน (immunologically mediated) เพราะเมื่อภาวะ viremia หาย อาการผื่นและอาการอื่นๆก็จะหายไปด้วย โดยทั่วไปผู้ป่วยมักจะหายเองภายใน 1-2 สัปดาห์ แต่ในผู้ป่วยบางรายอาการอาจจะคงอยู่ไปถึง 1-2 เดือนได้^{22,23} อาการปวดข้อ (arthralgia) ในโรค erythema infectiosum พบได้เพียงร้อยละ 10 ในผู้ป่วยเด็ก²⁴ โดยจะพบในผู้ป่วยผู้ใหญ่ได้บ่อยกว่า

● Transient aplastic crisis

Parvovirus B19 สามารถทำให้เกิดภาวะวิกฤตจากการขาดเซลล์เม็ดเลือดแดง (aplastic crisis) ได้ Genotype 3 ของ Genus erythrovirus เป็นชนิดที่ทำให้เกิดภาวะนี้มากที่สุด²⁵ โดยภาวะนี้มักเกิดในผู้ติดเชื้อ parvovirus B19 ที่มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติอยู่แล้ว ทั้งภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia) หรือภาวะที่มีการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงง่าย เช่น Sick cell anemia, thalassemia, hereditary spherocytosis เป็นต้น จากการศึกษานี้ในผู้ป่วย homozygous sickle cell anemia 308 คน พบว่าหลังติดเชื้อ parvovirus B19 ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดภาวะ transient aplastic crisis¹⁵

ผู้ป่วยที่มีภาวะ transient aplastic crisis มักมาด้วยอาการของภาวะเลือดจาง (anemic symptoms) ได้แก่ ซีด อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย หน้ามืด ผู้ป่วยภาวะนี้มักไม่มีผื่น ภาวะนี้จะหายไปเองเมื่อภาวะ viremia หายไป ประมาณ 1-2 สัปดาห์²⁶ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ลดต่ำลงมาก ร่วมกับไม่พบ reticulocyte count (reticulocytopenia) เนื่องจากถูกยับยั้งกระบวนการ erythropoiesis^{15,27} ภาวะเลือดจางบางครั้งอาจรุนแรงถึงขั้นต้องได้รับเลือด (blood transfusion) จนกว่าระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยจะสามารถจัดการภาวะ viremia ได้ ร่วมกับจนกว่าไขกระดูกจะกลับมาสร้างเม็ดเลือดแดงได้ตามปกติ นอกจากระดับฮีโมโกลบินที่ต่ำลงแล้ว อาจพบระดับเม็ดเลือดขาว (white blood cell) และเกล็ดเลือด (platelet) ต่ำลงได้เช่นกัน²⁸ หากตรวจไขกระดูก (bone marrow aspiration) ในภาวะนี้ จะพบ severe aplasia ของเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน ร่วมกับมีการขาดหายไปของเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนในระยะท้ายๆ (late normoblasts) เนื่องจาก parvovirus B19 จะเข้าไปใน CFU-E และ BFU-E ทำให้ไม่สามารถแบ่งตัวและเจริญเป็นเม็ดเลือดแดง (mature erythroid) ได้ และอาจพบลักษณะเฉพาะคือ giant, multinucleated erythroblast และ giant pronormoblast with viral inclusions²⁹ (Figure 1)

การติดเชื้อ Parvovirus B19 ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (Immunocompromised Host)

เนื่องจากผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromised host) เช่น ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด (chemotherapy), ผู้ป่วยที่รับยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs) หลังการปลูกถ่ายอวัยวะ (organ transplantation) ผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิด (primary immune deficiency) ผู้ป่วยภาวะ

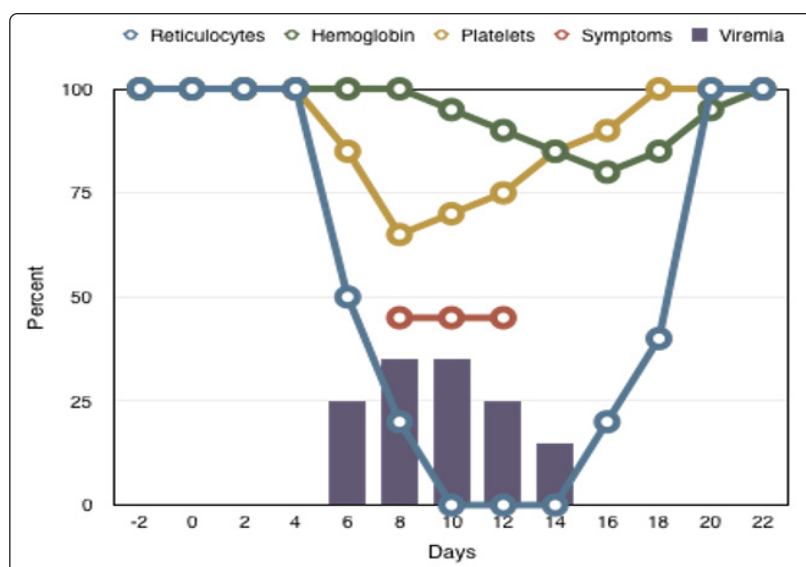


Figure 1 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ viremia อาการทางคลินิก และการเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดชนิดต่างๆ ในภาวะ transient aplastic crisis จากการติดเชื้อ parvovirus B19

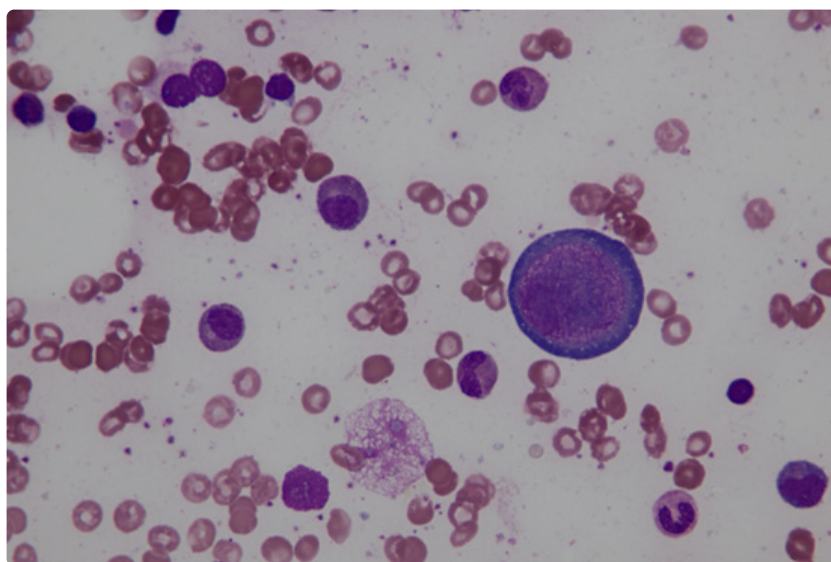


Figure 2 แสดงไขกระดูกที่พบลักษณะเฉพาะคือ Giant pronormoblasts

ภูมิคุ้มกันบกพร่องที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส HIV (AIDS)³⁰⁻³⁸ จะไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันมาจัดการภาวะ viremia ของเชื้อ parvovirus B19 ได้ อาการต่างๆ ที่เกิดจากการติดเชื้อ parvovirus B19 จึงมักเป็นเรื้อรัง (chronic) โดยเฉพาะภาวะโลหิตจาง (anemia) และอาจรุนแรงคุกคามต่อชีวิตได้ (life-threatening)³⁹⁻⁴³ นอกจากนี้ในผู้ติดเชื้อ parvovirus B19 ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องมักจะไม่มีอาการอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน เช่น ผื่น และข้ออักเสบ เนื่องจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (immune response) ของผู้ป่วยกลุ่มนี้น้อย

● Pure red cell aplasia

ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromised host) การติดเชื้อ parvovirus B19 จะทำให้เกิดโรคโลหิตจาง

เรื้อรัง (persistent anemia) เนื่องจากเกิดภาวะที่ไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดงเลย (pure red cell aplasia) โดยไม่รบกวนต่อการสร้างเม็ดเลือดขาว (myelocyte) ทำให้เกิดโลหิตจางอย่างรุนแรงและคุกคามต่อชีวิตได้ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะตรวจพบระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ร่วมกับตรวจไม่พบ reticulocyte ใน peripheral blood (reticulocytopenia) หากตรวจไขกระดูก จะพบ severe aplasia ของเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน และพบลักษณะเฉพาะคือ Giant pronormoblasts ซึ่งเป็นเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนขนาดใหญ่ ที่มี eosinophilic nuclear inclusions ของเชื้อ parvovirus B19 อาจพบ vacuolization บริเวณไซโตพลาสซึมของเซลล์ (cytoplasm) ร่วมกับ marginated chromatin⁴⁴ (Figure 2)

มีการศึกษาแบบ retrospective ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ (organ transplantation) 98 รายที่มีการติดเชื้อ parvovirus B19 พบว่ามักพบการติดเชื้อ parvovirus B19 ที่ประมาณ 7 สัปดาห์หลังได้รับการปลูกถ่าย⁴⁵ โดยร้อยละ 99 เกิดภาวะโลหิตจาง (anemia) ร้อยละ 38 เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) และร้อยละ 21 เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) นอกจากอาการทางระบบโลหิตวิทยาแล้วนั้น ยังมีรายงานการเกิด ตับอักเสบ (hepatitis) เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (myocarditis) ปอดอักเสบ (pneumonitis) และรวมถึงเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (encephalitis) ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ (organ transplantation) อีกด้วย⁴⁶

การติดเชื้อ parvovirus B19 ยังมีรายงานการเกิดโรคและอาการทางคลินิกอีกหลายอย่าง เช่น ข้ออักเสบเรื้อรัง (chronic arthritis) หลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (myocarditis) ไตอักเสบ (nephritis) ต่อมมน้ำเหลืองอักเสบ (lymphadenitis) โรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกัน (ITP) ภาวะ hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) ตับวายรุนแรง (fulminant liver failure) เป็นต้น⁴⁷⁻⁵⁴ แต่ยังไม่มีความชัดเจนเพียงพอที่จะสามารถยืนยันว่า parvovirus B19 เป็นสาเหตุของโรคเบื้องต้น เนื่องจากการวินิจฉัยการติดเชื้อ parvovirus B19 อาจมีปัจจัยหลายปัจจัยมารบกวน ได้แก่ เทคนิคการตรวจทาง serologic assay เพื่อหาการติดเชื้อ parvovirus B19 บางชนิดอาจให้ผลบวกและผลลบลงได้บ่อย และ แอนติบอดี (antibody) ของ parvovirus B19 อาจมี cross-reactivity กับ antibody ของโรคติดเชื้ออื่นๆ และ rheumatoid factor ได้บ่อย นอกจากนี้ DNA ของ parvovirus B19 ยังสามารถตรวจพบได้ด้วยวิธี Nucleic acid amplification test (NAAT) ถึงแม้ผู้ป่วยจะไม่มีอาการทางคลินิก

การวินิจฉัย

Parvovirus B19 เป็นไวรัสที่เพิ่มจำนวนในเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนเท่านั้น จึงเพาะเลี้ยง (viral culture) ได้ยาก การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการวิธีหลักที่นิยมใช้คือการตรวจหาแอนติบอดี (antibody) ทั้ง IgM และ IgG antibody รวมถึงการตรวจดู DNA ของ parvovirus B19

● การตรวจทาง serology (serologic testing)

1. **Specific IgM** โดยถ้าตรวจพบ specific IgM ในเลือดผู้ป่วย บ่งบอกว่าผู้ป่วยกำลังติดเชื้ออยู่ (active infection) โดยมีความไว (sensitivity) ร้อยละ 70-100 ความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 94-97 ตามลำดับ⁵⁵⁻⁵⁷ สามารถตรวจพบ specific IgM ได้

ตั้งแต่ 7-10 วันหลังผู้ป่วยได้รับเชื้อ และยังคงอยู่ในกระแสเลือดได้ 2-3 เดือนหลังการติดเชื้อ⁵⁸ มีการศึกษาเพิ่มเติมเปรียบเทียบความไวของ anti-VP1 กับ anti-VP2 พบว่า anti-VP2 มีความไว (sensitivity) อยู่ที่ร้อยละ 91 และ ความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 94 ซึ่งเหนือกว่า anti-VP1 ที่มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 66⁵⁹ ปัจจัยที่อาจทำให้เกิดผลบวกเท็จ (false-positive) ของ specific IgM คือการตรวจพบ rheumatoid factor หรือ Epstein-Barr virus IgM ร่วมด้วย

2. **Specific IgG** การตรวจพบ specific IgG บ่งบอกว่าผู้ป่วยเคยได้รับเชื้อมาก่อน (previous infection) specific IgG มักจะเริ่มขึ้นหลังการติดเชื้อประมาณ 2 สัปดาห์ และอาจตรวจพบได้ไปตลอดชีวิต แต่หาก specific IgG ให้ผลบวก ในขณะที่ specific IgM ให้ผลลบ บ่งบอกว่าการติดเชื้อครั้งก่อนอาจผ่านมามากหลายเดือนแล้ว

● **การตรวจหา parvovirus B19 DNA** ปัจจุบันวิธีที่นิยมตรวจคือวิธี Nucleic acid amplification test (NAAT) และ Polymerase chain reaction (PCR) โดยสิ่งส่งตรวจที่สามารถนำมาส่งตรวจได้ คือ เลือด (serum), ไขกระดูก (bone marrow), น้ำคร่ำ (amniotic fluid) และเนื้อเยื่อรกหรือเนื้อเยื่อทารกในครรภ์ (placental or fetal tissue) Parvovirus B19 โดยการตรวจ PCR สามารถให้ผลบวกได้ถึง 3 ปี หลังได้รับเชื้อ^{60,61} เพราะฉะนั้นในการแปลผลอาจต้องระมัดระวังว่าหาก PCR ให้ผลบวก อาจไม่ได้บ่งบอกว่าผู้ป่วยกำลังติดเชื้ออยู่

ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (Immunocompromised Host) เนื่องจากการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกัน (immune response) ไม่ดี การส่งตรวจทาง serologic testing ทั้ง IgM และ IgG จึงอาจให้ผลลบลงได้^{36,62} ทั้งๆ ที่ผู้ป่วยมีการติดเชื้อ parvovirus B19 อยู่ จึงควรส่งตรวจ parvovirus B19 DNA ด้วยเสมอทุกครั้งหากสงสัยว่าผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกเข้าได้กับโรคที่เกิดจากการติดเชื้อ parvovirus B19 รวมทั้งต้องแปลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการด้วยความระมัดระวัง

● การตรวจไขกระดูก (bone marrow examination)

หากผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกเข้าได้กับการติดเชื้อ parvovirus B19 แต่ผลการตรวจทาง serologic test และ serum PCR ให้ผลเป็นลบ ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจไขกระดูกเพิ่มเติม เพราะหากตรวจไขกระดูกแล้วพบ giant pronormoblast with intranuclear inclusions ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของการติดเชื้อ parvovirus B19 ร่วมกับการส่งตัวอย่างจากไขกระดูกไปตรวจทาง immunohistochemistry ก็จะช่วยยืนยันการวินิจฉัยได้

การรักษา

ในปัจจุบันยังไม่มียาต้านไวรัสสำหรับเชื้อ parvovirus B19 แนวทางการรักษาจึงคำนึงจากปัจจัยจากตัวผู้ป่วย (host factors) ได้แก่ สถานะภูมิคุ้มกัน (immune status), โรคประจำตัว (underlying disease) ร่วมกับอาการทางคลินิกของการติดเชื้อ parvovirus B19 (manifestations of infection)⁶³

ผู้ติดเชื้อที่มีภูมิคุ้มกันปกติ (immunocompetent host) ส่วนใหญ่สามารถหายได้เอง (self-limited) โดยไม่ต้องได้รับการรักษา และอาการส่วนใหญ่มักเป็นอยู่เพียงชั่วคราว (transient) การรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงเป็นการรักษาตามอาการ (symptomatic treatment) ในผู้ป่วยที่มีภาวะ transient aplastic crisis อาจจำเป็นต้องได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือด (blood transfusion) จนกว่าร่างกายจะสร้าง antibody เพียงพอในการจัดการภาวะ viremia และจนกว่ากระบวนการสร้างเม็ดเลือด (hematopoiesis) จะกลับมาทำงานได้ปกติ⁶⁴ มีการศึกษาในผู้ป่วย sickle cell anemia ที่มีภาวะ transient aplastic crisis จาก parvovirus B19 พบว่าร้อยละ 87 มีภาวะซีดรุนแรงจนต้องได้รับเลือด และร้อยละ 63 ต้องเข้ารับการรักษานี้เป็นผู้ป่วยใน⁶⁵

ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromised host) ที่มีภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดงเลย (pure red cell aplasia) ซึ่งถือเป็นอาการทางคลินิกที่รุนแรง สามารถให้การรักษาดังนี้

1. Intravenous immunoglobulin (IVIG) 400 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็นระยะเวลา 5 วันติดกัน หรือ IVIG ในขนาดที่สูงขึ้น ในระยะเวลาที่สั้นลง (2-4 วัน) โดยให้ขนาดรวมของ IVIG เท่ากับ 2 กรัม/กิโลกรัม โดยมีการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ (organ transplant) ที่มีภาวะ pure red cell aplasia จาก parvovirus B19 โดยเปรียบเทียบ การให้ IVIG ในขนาด 2 กรัม/กิโลกรัม กับ > 2 กรัม/กิโลกรัม พบว่าผลการรักษาไม่ต่างกัน⁶⁶ อย่างไรก็ตามการให้ IVIG ในขนาดที่สูงกว่า 1 กรัม/กิโลกรัม/วัน อาจทำให้ผู้ป่วยมีผลข้างเคียงทางไต (nephrotoxicity) และผลข้างเคียงอื่นของ IVIG เช่น ไข้ หนาวสั่น ปวดศีรษะ หนาวสั่น หน้าแดง ได้มากขึ้นเช่นกัน

2. การลดขนาด/หยุดยาคกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs reduction) ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำจากการได้รับยาคกดภูมิคุ้มกันขนาดสูง เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ (organ transplant) นอกจากการให้ยา IVIG แล้ว ควรปรับลดขนาดยาคกดภูมิคุ้มกันทันทีเมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ pure red cell aplasia จาก parvovirus B19⁴⁵ เพื่อให้ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยกำจัดเชื้อไวรัส

การตอบสนองต่อการรักษาสามารถดูได้จาก reticulocyte count ที่เพิ่มขึ้น, ระดับฮีโมโกลบิน เพิ่มขึ้น และ ระดับของ viral DNA ลดลง จากการศึกษารetrospective พบว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วย ภาวะซีดจะหายภายใน 80 วัน มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมีโอกาสการกลับเป็นซ้ำ (relapse) ร้อยละ 34 ภายในระยะเวลาเฉลี่ย 4.3 เดือน และ Parvovirus B19 DNA โดยการตรวจ PCR สามารถให้ผลบวกได้ถึง 3 ปีได้รับการรักษาด้วย IVIG⁶⁷ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาแบบ retrospective พบว่าร้อยละ 70 ผู้ป่วยตรวจไม่พบ Parvovirus B19 DNA ภายในระยะเวลา 97 วัน⁶⁸ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการให้ IVIG หรือมีอาการทางคลินิกที่เข้าได้กับการเป็นโรคซ้ำ (relapse) สามารถให้ IVIG ซ้ำได้ ปัจจุบันมีการศึกษาแบบ in vitro พบว่า ยา cidofovir และ hydroxyurea อาจสามารถช่วยลดการแบ่งตัวของ parvovirus B19 ได้ แต่ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในการนำมาใช้ทางคลินิก⁶⁹⁻⁷¹

เอกสารอ้างอิง

- Mietzsch M, Péntzes JJ, Agbandje-McKenna M. Twenty-Five Years of Structural Parvovirology. *Viruses*. 2019; 11.
- Ozawa K, Ayub J, Kajigaya S, Shimada T, N Young. The gene encoding the nonstructural protein of B19 (human) parvovirus may be lethal in transfected cells. *J Virol*. 1988; 62:2884
- Xu P, Zhou Z, Xiong M, Zou W, Deng X, Ganaie S, et al. Parvovirus B19 NS1 protein induces cell cycle arrest at G2-phase by activating the ATR-CDC25C-CDK1 pathway. *PLoS Pathog* 2017;13:e1006266.
- Moffatt S, Yaegashi N, Tada K, Tanaka N, Sugamura. Human parvovirus B19 nonstructural (NS1) protein induces apoptosis in erythroid lineage cells. *J Virol*. 1998;72:3018.
- Jordan JA, Butchko AR. Apoptotic activity in villous trophoblast cells during B19 infection correlates with clinical outcome: assessment by the caspase-related M30 Cytodeath antibody. *Placenta*. 2002;23:547.
- Moffatt S, Tanaka N, Tada K, Nose M, Nakamura M, Muraoka O, et al. A cytotoxic nonstructural protein, NS1, of human parvovirus B19 induces activation of interleukin-6 gene expression. *J Virol*. 1996; 70:8485.
- Fu Y, Ishii KK, Munakata Y, Saitoh T, Kaku M, Sasaki T. Regulation of tumor necrosis factor alpha promoter by human parvovirus B19 NS1 through activation of AP-1 and AP-2. *J Virol*. 2002;76:5395.
- Nakashima A, Morita E, Saito S, Sugamura K. Human Parvovirus B19 nonstructural protein transactivates the p21/WAF1 through Sp1. *Virology*. 2004;329:493.
- Mortimer PP, Humphries RK, Moore JG, Purell RH, Young NS. A human parvovirus-like virus inhibits haematopoietic colony formation in vitro. *Nature*. 1983;302:426.

10. Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science*. 1993; 262:114.
11. Jordan JA, DeLoia JA. Globoside expression within the human placenta. *Placenta*. 1999;20:103.
12. Rouger P, Gane P, Salmon C. Tissue distribution of H, Lewis and P antigens as shown by a panel of 18 monoclonal antibodies. *Rev Fr Transfus Immunohematol*. 1987;30:699.
13. Naides SJ. Erythema infectiosum (fifth disease) occurrence in Iowa. *Am J Public Health*. 1988;78:1230.
14. Serjeant GR, Serjeant BE, Thomas PW, Anderson MJ, Patou G, Pattison JR. Human parvovirus infection in homozygous sickle cell disease. *Lancet*. 1993;341:1237.
15. Yamashita K, Matsunaga Y, Taylor-Wiedeman J, Yamazaki S. A significant age shift of the human parvovirus B19 antibody prevalence among young adults in Japan observed in a decade. *Jpn J Med Sci Biol*. 1992;45:49.
16. Suandork P, Poovorapan Y. Parvovirus B19. *Chula Med J*. 2000;44:819-30.
17. Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M, Berry JM, Antunez-de-Mayolo J, Astrow A, Halperin I, King L, Cohen R. Persistent B19 parvovirus infection in patient infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). A treatable cause of anemia in AIDs. *Ann Intern Med*. 1990; 113 : 926-33.
18. Koch WC, Massey G, Russell CE, Adler SP. Manifestation and treatment of human parvovirus B19 infection in immunocompromised patients. *J Pediatr*. 1990;116:355-9.
19. Yoto Y, Kudoh T, Suzuki N, Matsunaga Y, Chiba Y. Retrospective study on the influence of human parvovirus B19 infection among children with malignant diseases. *Acta Haematol*. 1993;90:8-12.
20. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, Willman JS, Jones SE, Kidd IM, et al. Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis*. 1985;152:257.
21. Anderson LJ. Role of parvovirus B19 in human disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6:711.
22. Lindblom A, Isa A, Norbeck O, Wolf S, Johansson B, Broliden K, et al. Slow clearance of human parvovirus B19 viremia following acute infection. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1201.
23. Lowry SM, Brent LH, Menaldino S, Kerr JR. A case of persistent parvovirus B19 infection with bilateral cartilaginous and ligamentous damage to the wrists. *Clin Infect Dis*. 2005;41:e42.
24. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:485.
25. Nguyen QT, Wong S, Heegaard ED, Brown KE. Identification and characterization of a second novel human erythrovirus variant, A6. *Virology*. 2002;301:374.
26. Shimamura A, Guinan G. Acquired aplastic anemia. In: Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, 6th ed, Nathan DG, Orkin SH, Ginsberg D, Lool at. editors, WB Saunders, Philadelphia, 2003. p. 256.
27. Saarinen UM, Chorba TL, Tattersall P, Young NS, Anderson LJ, Palmer E, et al. Human parvovirus B19-induced epidemic acute red cell aplasia in patients with hereditary hemolytic anemia. *Blood*. 1986;67:1411.
28. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004;350:586.
29. Lauharurayotin S, Sosothikul D. Single Cytopenia. In: Pediatric Hematology, Sosothikul D, editor. Beyond Enterprises LLC, Nonthaburi. 2019:152-64.
30. Kurtzman G, Frickhofen N, Kimball J, Jenkins DW, Nienhuis AW, Young NS. Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med*. 1989;321:519.
31. Vales-Albertos LJ, García-Cárdenas M, Chávez-Becerra S, Gomez-Navarro B, Monteón-Ramos F, Cueto-Manzano AM. Pure red cell aplasia associated with parvovirus B19 infection in renal transplantation: the first case report in Mexico. *Transplantation*. 2005;79:739.
32. Plentz A, Hahn J, Holler E, Jilg W, Modrow S. Long-term parvovirus B19 viraemia associated with pure red cell aplasia after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Virol*. 2004;26:497.
33. Fattet S, Cassinotti P, Popovic MB. Persistent human parvovirus B19 infection in children under maintenance chemotherapy for acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26:497.
34. Koduri PR. Parvovirus B19-related anemia in HIV-infected patients, *AIDS Patient Care STDS*. 2000;14:7.
35. Chen MY, Hung CC, Fang CT, Hsieh SM. Reconstituted immunity against persistent parvovirus B19 infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome after highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1361.
36. Razonable RR. Not the Usual Viral Suspects: Parvovirus B19, West Nile Virus, and Human T-Cell Lymphotropic Virus Infections after Kidney Transplantation. *Semin Nephrol*. 2016;36:428.
37. Ahmed W, Dogar RUH, Acharya S. Parvovirus B19: A rare Cause of Post-renal Transplant Anemia. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017; 27:785.
38. Pakkyara A, Jha A, Al Salmi I, Siddiqi WA, Al Rahbi N, Kurkulasurya AP, et al. Persistent anemia in a kidney transplant recipient with parvovirus B19 infection. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017;28:1447.
39. Aguiar FS, Lopes DP, Bazin AR, Setubal S, Cohen BJ, Nascimento JP. Human parvovirus B19 infection in HIV-positive patients. *Rev Soc Bras med Trop*. 2001;34:239.
40. Broliden K, Tolftvenstam T, Ohlsson S, Henter JL. Persistent B19 parvovirus infection in pediatric malignancies. *Med Pediatr Oncol*. 1998;31:66.
41. Heegaard ED, Schmiegelow K. Serologic study on parvovirus B19 infection in childhood acute lymphoblastic leukemia during chemotherapy: clinical and hematologic implications. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002; 24:368.
42. Moreux N, Ranchin B, Calvet A, Gabriel B, Helene LA. Chronic parvovirus B19 infection a pediatric lung transplanted patient. *Transplantation*. 2002;73:565.

43. Kurtzman GJ, Cohen B, Meyers P, Amunullah A, Young NS. Persistent B19 parvovirus infection as a cause of severe chronic anaemia in children with acute lymphocytic leukaemia. *Lancet* 1988;2:1159.
44. Cassinotti P, Burtonboy G, Fopp M, Siegl G. Evidence for persistence of human parvovirus B19 DNA in bone marrow. *J Med Virol.* 1997; 53:229.
45. Eid AJ, Brown RA, Patel R, Razonable RR. Parvovirus B19 infection after transplantation: a review of 98 cases. *Clin Infect Dis.* 2006;43:40.
46. Barah F, Whiteside S, Batista S, Morris J. Neurological aspects of human parvovirus B19 infection: a systemic review. *Rev Med Virol.* 2014;24:154.
47. Finkel TH, TÖrök TJ, Ferguson PJ, Durigon EL, Zaki SR, Leung DY, et al. Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotizing vasculitis: opportunistic infection or aetiological agent. *Lancet.* 1994;343:1255.
48. Heegaard ED, Eiskjaer H, Baansrup U, Hornsleth A. Parvovirus B19 infection associated with myocarditis following adult cardiac transplantation. *Scand J Infect Dis.* 1998;30:607.
49. Torok TJ. Unusual clinical manifestations reported in patients with parvovirus B19 infection. In: *Monographs in Virology: Human Parvovirus B19.* Anderson LJ, Young ND (Eds). Karger, New York. 1997. p. 61.
50. Knösel T, Meisel H, Borgmann A, Riebel T, Krenn V, Schewe C, et al. Parvovirus B19 infection associated with unilateral cervical lymphadenopathy, apoptotic sinus histiocytosis, and prolonged fatigue. *J Clin Pathol.* 2005;58:872.
51. Alvarez-Lafuente R, Fernández-Gutiérrez B, Jover JA, Judez E, Loza E, Clemente D, et al. Human parvovirus B19, varicella zoster virus, and human herpes virus 6 in temporal artery biopsy specimens of patient with giant cell arteritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:780.
52. Aktepe OC, Yetgin S, Olcay L, Ozbek N. Human parvovirus B19 associated with idiopathic thrombocytopenia purpura. *Pediatr Hematol Ocol.* 2004;21:421.
53. Shitono K, Tsuda H. Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndromw in healthy adults. *Br J Haematol.* 1995;89:923.
54. Wiggli B, Imhof E, Meier CA, Laifer G. Water, water, everywhere. Acute parvovirus B19 infection. *Lancet.* 2013;381:776.
55. Jordan JA. Comparison of a baculovirus-based VP2 enzyme immunoassay (EIA) to an Eschericia coli-based VP1 EIA for detection of human parvovirus B19 immunoglobulin M and immunoglobulin G in sera of pregnant women. *J Clin Microbiol.* 2000;38:1472.
56. Butchko AR, Jordan JA. Comparison of three commercially available serologic assays used to detect human parvovirus B19-specific immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies in sera of pregnant women. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3191.
57. Schwarz TF, Jáger G, Gilch S. Comparison of seven commercial tests for the detection of parvovirus B19-specific IgM. *Zentralbl Bakteriol.* 1997;285:525.
58. Erdman DD, Usher Mj, Tsou C, Caul EO, Gary GW, Kajigaya S, et al. Human parvovirus B19 specific IgG, IgA and IgM antibodies and DNA in serum specimens from persons with erythema infectiosum. *J Med Virol.* 1991;35:110.
59. Beersma MF, Claas EC, Sopaheluakan T, Kroes AC. Parvovirus B19 viral loads in relation to VP1 and VP2 antibody responses in diagnostic blood samples. *J Clin Virol.* 2005;34:71.
60. Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH, Tobler L, Montalvo L, Todd D, et al. Prevalence and quantitation of parvovirus B19 DNA levels in blood donors with a sensitive polymerase chain reaction screening assay. *Transfusion.* 2007;47:1756.
61. Musiani M, Zerbini M, Gentilomi G, Piazzi M, Gallinella G, Venturoli S. Parvovirus B19 clearance from peripheral blood after acute infection. *J Infect Dis.* 1995;172:1360.
62. Chen MY, Hung CC, Fang CT, Hsieh SM. Reconstituted immunity against persistent parvovirus B19 infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome after highly active antiretroviral therapy. *Cli Infect Dis.* 2001;32:1361.
63. Broliden K. Parvovirus B19 infection in pediatric solid-organ and bone marrow transplantation. *Pediatr Transplant.* 2001;5:320-30.
64. Bonvicini F, Mirasoli M, Gallinella G, Zerbini M, Musiani M, Roda A. PNA-bases probe for quantitative chemiluminescent in situ hybridization imaging of cellular parvovirus B19 replication kinetics. *Analyst.* 2007;132:519-23.
65. Goldstein AR, Anderson MJ, Serjeant GR. Parvovirus associated aplastic crisis in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child.* 1987;62:585.
66. Kumar J, Shaver MJ, Abul-Ezz S. Long-term remission of recurrent parvovirus-B associated anemia in a renal transplant recipient induced by treatment with immunoglobulin and positive seroconversion. *Transpl Infect Dis.* 2005;7:30-3.
67. Albert J Eid, Monica I Ardura. The AST Infectious Diseases Community of Practice. Human parvovirus B19 in solid organ transplantation: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clinical Transplantation.* 2019;33:e13535.
68. Crabol Y, Terrier B, Rozenberg F, Pestre V, Legendre C, Hermine O, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus B19 infection: a retrospective study of 10 patient and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2013;56:968.
69. Bonvicini F, Bua G, Manaresi E, Gallinella G. Antiviral effect of cidofovir on parvovirus B19 replication. *Antiviral Res.* 2015;113:11-8.
70. Bonvincini F, Bua G, Manaresi E, Gallinella G. Enhanced inhibition of parvovirus B19 replication by cidofovir in extendedly exposed erythroid progenitor cells. *Virus Res.* 2016;220:47-51.
71. Bonvincini F, Bua G, Conti I, Manaresi E, Gallinella G. Hydroxyurea inhibits parvovirus B19 replication in erythroid progenitor cells. *Biochem Pharmacol.* 2017;136:32-9.

