

บทความพิเศษ

Review article

ระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดและการพยากรณ์ ความรุนแรงของโรคมือเท้าปาก

รุ่งกาญจน์ สัมฤทธิ์ วท.ม. (เทคนิคการแพทย์)

ฉัตรวิวัฒน์ วรรณตุง ปร.ด. (อนุพันธุศาสตร์และพันธุวิศวกรรมศาสตร์)

สาขาวิชาเทคนิคการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเวสเทิร์น

ติดต่อผู้เขียน: รุ่งกาญจน์ สัมฤทธิ์ Email: rungkarnams@gmail.com

วันรับ: 11 ก.ค. 2566

วันแก้ไข: 1 ต.ค. 2567

วันตอบรับ: 12 ต.ค. 2567

บทคัดย่อ

เอนเทอโรไวรัสเป็นโรคติดต่อซึ่งเป็นสาเหตุของโรคมือเท้าปากที่พบในทารกและเด็กเล็ก (มักพบในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี) สาเหตุหลักของการแพร่ระบาดมักเกิดจากการติดเชื้อ Enterovirus A71 (EV-A71) ในผู้ป่วยโรคมือเท้าปาก บางราย อาจเกิดอาการแทรกซ้อนทางระบบประสาท ระบบไหลเวียนโลหิต และการหายใจที่รุนแรง เช่น เยื่อหุ้มสมองอักเสบ กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ กล้ามเนื้ออัมพาตอ่อนปวกเปียกแบบเฉียบพลัน และมักเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต บทความนี้กล่าวถึงบทบาทของโปรตีนของไวรัส EV-A71 ที่มีต่อการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด พยาธิสรีรวิทยาของไซโตไคน์และเคโมไคน์ในผู้ติดเชื้อ EV-A71 อาการที่พบในการดำเนินโรคทั้ง 4 ระยะ รวมถึงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในกรณีที่เกิดอาการแทรกซ้อนที่รุนแรง การติดตามอาการทางคลินิกควบคู่กับผลการตรวจทางระบบประสาทไม่สามารถติดตามและบ่งชี้ความรุนแรงที่เกิดขึ้นได้อย่างทันทั่วถึง ดังนั้น การศึกษาตัวบ่งชี้ทางห้องปฏิบัติการที่สัมพันธ์กับความรุนแรงและการดำเนินโรคของโรคติดเชื้อ EV-A71 อาจนำมาใช้ในการพยากรณ์ระดับความรุนแรงของโรคมือเท้าปากได้ การเข้าใจผลการตรวจบ่งชี้ทางห้องปฏิบัติการเหล่านี้ จึงสามารถใช้เป็นข้อมูลในการพัฒนาแนวทางการประเมินติดตามความรุนแรงของผู้ป่วยให้เป็นไปได้อย่างรวดเร็วยิ่งขึ้น

คำสำคัญ: โรคมือเท้าปาก; ภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด; การตรวจทางห้องปฏิบัติการ**บทนำ**

โรค hand-foot-and-mouth disease (HFMD) หรือโรคมือเท้าปาก เป็นโรคติดต่อที่พบการระบาดได้บ่อยในเด็กทั่วโลก เกิดจากเชื้อไวรัสในกลุ่มเอนเทอโร โรคมือเท้าปากเป็นโรคที่พบได้บ่อยในฤดูฝน โดยกลุ่มเสี่ยงที่มักพบการติดเชื้อคือเด็กทารกและเด็กเล็กอายุต่ำกว่า 5 ปี⁽¹⁻³⁾ ผู้ติดเชื้อมักแสดงอาการหลากหลาย ตั้งแต่ไม่แสดงอาการหรือพบอาการป่วยเพียงเล็กน้อย เช่น ปวดศีรษะ มีไข้

คลื่นไส้ ปวดเมื่อยร่างกาย อาจพบอาการไข้ร่วมกับการพบตุ่มแดงอักเสบที่บริเวณลิ้น กระพุ้งแก้ม เหงือก ฝ่ามือ ฝ่าเท้า และนิ้วมือ อย่างไรก็ตาม การติดเชื้อ EV-A71 สามารถพบอาการแทรกซ้อนรุนแรงทางระบบประสาทร่วมด้วย เช่น encephalitis, polio-like syndrome หรือ encephalomyelitis เป็นต้น ในรายที่พบการดำเนินโรคอย่างรวดเร็ว อาการแทรกซ้อนที่รุนแรงนี้ จึงมักเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในผู้ที่ติดเชื้อ⁽⁴⁾ เนื่องจากปัจจุบัน

ยังไม่มียาต้านไวรัสที่รักษาเฉพาะ⁽⁴⁾ การศึกษาเพื่อหาตัวบ่งชี้ที่สามารถติดตามการตอบสนองและสัมพันธ์ต่อการดำเนินโรคในผู้ที่ติดเชื้อ จึงเป็นอีกหนึ่งแนวทางในการติดตามและประเมินความรุนแรงของโรค รวมถึงลดการเสียชีวิตที่เกิดจากภาวะแทรกซ้อน โดยกลไกของการเกิดพยาธิสภาพจะเกี่ยวข้องกับการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งคือกระบวนการอักเสบของระบบประสาทส่วนกลางในส่วนที่ควบคุม sympathetic และส่วนของก้านสมอง ส่งผลให้มีการผลิตไซโตไคน์และเคโมไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบจากเซลล์ที่ติดเชื้อและเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน โดยระดับสารดังกล่าว สามารถตรวจวัดการเปลี่ยนแปลงได้ด้วยการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ดังนั้น การพิจารณาผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมกับการพิจารณาอาการทางคลินิก นอกจากจะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาได้อย่างทันท่วงที ยังเป็นการลดอาการแทรกซ้อนจากการติดเชื้อและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้อีกด้วย

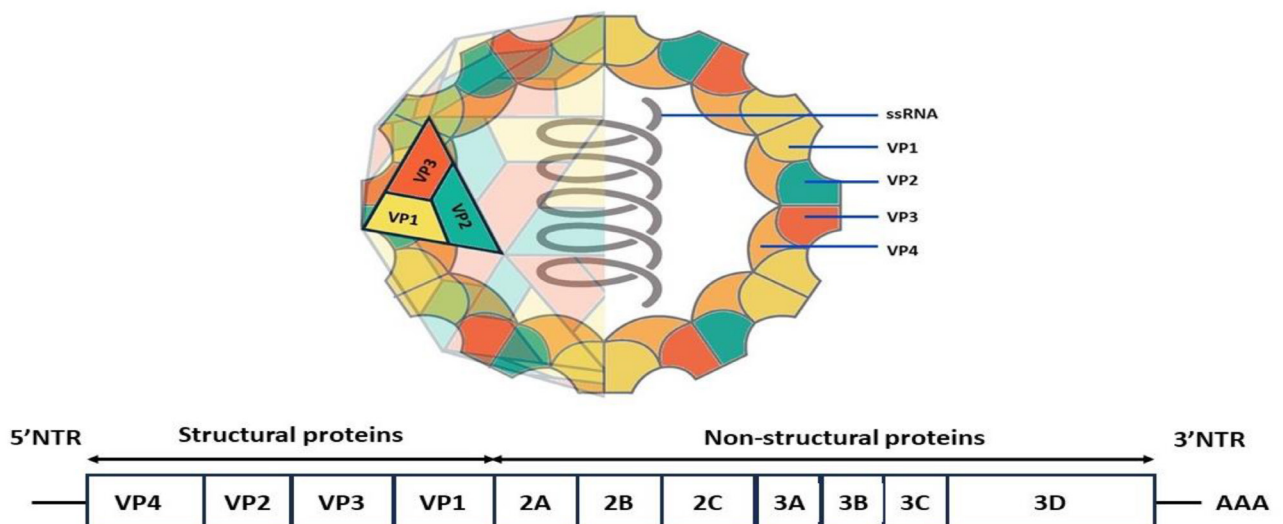
บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอข้อมูลซึ่งรวบรวมจากบทความและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับระบาดวิทยา การตอบสนองต่อการติดเชื้อของระบบภูมิคุ้มกัน โดยกำเนิด พยาธิสภาพ และการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยโรคมือเท้าปาก

เชื้อสาเหตุและระบาดวิทยา

โรคมือเท้าปากจัดเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญเนื่องจากพบการแพร่ระบาดไปทั่วโลก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภูมิภาคเอเชียและแปซิฟิก^(2,5,6) โรคมือเท้าปากเกิดจากเชื้อไวรัสเอนเทอโร สามารถแบ่งตามลักษณะทางชีวโมเลกุลและทางพันธุกรรมได้เป็น 4 กลุ่ม คือ Enterovirus A, B, C และ D ไวรัสเอนเทอโรเป็นไวรัสในวงศ์ Picornaviridae สกุล Enterovirus สปีชีส์ Enterovirus A เป็นไวรัสชนิด single stranded RNA ที่ไม่มีเปลือกชั้นนอกหุ้ม (non-enveloped virus) พบ Symmetrical icosahedral capsid ขนาด 20 - 30 นาโนเมตร บรรจุจีโนมขนาดประมาณ 7.5 กิโลเบส เมื่อเกิดการแปลรหัสพันธุกรรมจะได้ structural protein 4 ชนิด (VP1-VP4 capsid protein) และ non-structural protein 7 ชนิด (2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 3C และ 3D) โดย VP1, VP2 และ VP3 จะอยู่บริเวณผิวของ viral capsid (ภาพที่ 1) โดย VP1 จะเป็นตำแหน่งที่ neutralizing antibody ของโฮสต์เข้าจับกับไวรัส ในขณะที่ VP4 จะทำหน้าที่เชื่อมชิ้นส่วนของไวรัสเข้าด้วยกัน สำหรับบทบาทของ non-structural protein จะเกี่ยวข้องในกระบวนการเพิ่มจำนวนของไวรัส (viral replication) และการสร้างโปรตีนของเซลล์โฮสต์^(7,8)

ไวรัสเอนเทอโรที่เป็นสาเหตุหลักของโรคมือเท้าปาก

ภาพที่ 1 โครงสร้างและตำแหน่งยีนที่สำคัญของเชื้อเอนเทอโรไวรัส



ได้แก่ enterovirus A71 (EV-A71), coxsackievirus A (CVA16 และ CVA6) และ coxsackievirus B (CVB2 และ CVB5)^(1,9,10) แต่ในปี พ.ศ. 2548 พบการแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสเอนเทอโรอื่น คือ CVA6 และ CVA10 เพิ่มมากขึ้นในยุโรป อเมริกาเหนือ และเอเชีย^(9,10)

สำหรับไวรัส EV-A71 แบ่งออกเป็น 3 จีโนไทป์ โดยพิจารณาจากลำดับนิวคลีโอไทด์ของโปรตีน VP1 ประกอบด้วยไวรัสเอนเทอโร A, B และ C จีโนไทป์ A มีเพียง BrCr-CA-70 ซึ่งพบในผู้ป่วยที่มีอาการ encephalitis ในปี 1970 ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา⁽⁸⁾ ปัจจุบัน สายพันธุ์ของ EV-71 ที่พบจะเป็นจีโนไทป์ B และ C โดยจีโนไทป์ B ประกอบด้วยกลุ่มย่อยคือ subgenotypes B0, B1, B2, B3, B4 และ B5 ในขณะที่จีโนไทป์ C ประกอบด้วยกลุ่มย่อย C1, C2, C3, C4a, C4b และ C5⁽¹¹⁻¹³⁾ เชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคมือเท้าปากที่พบได้บ่อยที่สุด คือ EV-A71 subgenotypes B3, B4, C1 และ C2 สายพันธุ์นี้พบการระบาดเป็นวงกว้างในภูมิภาคเอเชียและแปซิฟิก^(2,5,6) ในปี พ.ศ. 2540 พบการระบาดของโรคมือเท้าปากในหลายประเทศแถบเอเชีย เช่น ไต้หวัน สิงคโปร์ และมาเลเซีย⁽¹³⁻¹⁴⁾ รวมทั้งยังมีรายงานการพบผู้ติดเชื้อและมีการเสียชีวิตหลายรายในประเทศไทย⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ จีโนไทป์ที่พบการระบาดในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2545 - 2552 และ พ.ศ. 2562 - 2563 คือ จีโนไทป์ C1 ในขณะที่ พ.ศ. 2549 และ พ.ศ. 2551 พบการระบาดของจีโนไทป์ C4a และ C4b ตามลำดับ ปัจจุบัน subgenotypes ที่พบการระบาดในประเทศไทย คือ C1, B5 และ C4a⁽¹⁷⁾ จากสถานการณ์ดังกล่าว กระทรวงสาธารณสุขจึงจัดให้มีการติดตามและเฝ้าระวังโรคมือเท้าปากในสถานศึกษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในศูนย์พัฒนาเด็กเล็ก สถานรับเลี้ยงเด็ก โรงเรียนอนุบาลและโรงเรียนประถมศึกษาทั่วประเทศ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

การแพร่ระบาดของโรคมือเท้าปาก จะติดต่อจากคนสู่คนผ่านการสัมผัสน้ำมูก น้ำลาย น้ำจากตุ่มพอง แผลในปาก หรืออุจจาระของผู้ป่วยที่มีเชื้อไวรัสอยู่ เมื่อเชื้อเข้าสู่ร่างกายจะผ่านเข้าไปยังเยื่อบุบริเวณคอหอยแล้วไปยัง

ลำไส้ เนื่องจากเชื้อมีคุณสมบัติในการทนกรด จึงทำให้เชื้อสามารถเพิ่มจำนวนที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอหอย ต่อมทอนซิล และเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลืองบริเวณลำไส้⁽¹⁾ จึงสามารถพบเชื้อปนออกมากับอุจจาระของผู้ป่วยได้ การติดต่อเกิดขึ้นได้ง่าย เนื่องจากเชื้อสามารถทนอยู่ในสิ่งแวดล้อมได้นานและทนต่อน้ำยาฆ่าเชื้อ^(1,5)

ปัจจุบัน ยังไม่มียาด้านไวรัสที่รักษาได้เฉพาะ ผู้ป่วยจะเริ่มแสดงอาการ 3 - 6 วันภายหลังจากการได้รับเชื้อ (ระยะฟักตัว) แต่บางครั้ง อาจพบอาการใน 1 - 3 วัน นอกจากนี้ ระยะเวลาในการแสดงอาการ ยังขึ้นอยู่กับอวัยวะและปริมาณเชื้อในร่างกาย ในรายที่เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด ไวรัสจะสามารถแพร่กระจายไปยังผิวหนัง ระบบทางเดินหายใจ หัวใจ ตับ และตับอ่อน ในบางราย หากเชื้อเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางจะมีผลทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบประสาท เช่น เยื่อหุ้มสมองอักเสบ แขนขาอ่อนแรงเฉียบพลัน กรณีที่เกิดภาวะแทรกซ้อนกับระบบหัวใจและระบบไหลเวียนเลือด อาจเป็นสาเหตุของภาวะน้ำท่วมปอดเฉียบพลัน ภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน ได้⁽¹⁴⁾ ในการเก็บสิ่งส่งตรวจเพื่อตรวจหาเชื้อไวรัสสามารถทำได้โดยการเก็บสิ่งส่งตรวจจากคอ (throat swab) คอหอย (nasopharyngeal swab) และอุจจาระ⁽⁹⁾

อาการของผู้ป่วยโรคมือเท้าปาก

การติดเชื้อไวรัสเอนเทอโรก่อให้เกิดอาการได้หลายรูปแบบ ส่วนใหญ่จะพบอาการไม่รุนแรง (uncomplicated HFMD) แต่ในบางรายอาจมีอาการแทรกซ้อนทางระบบประสาทและอาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้^(13,17,18) ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่รุนแรงมักสัมพันธ์กับอายุ โดยมักพบในเด็กเล็กอายุต่ำกว่า 5 ปี มักพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง และสัมพันธ์กับลักษณะทางพันธุกรรมของประชากร (host genetic factors)⁽¹⁸⁾ อันเป็นผลมาจากภาวะแทรกซ้อนในระบบประสาทส่วนกลาง เช่น เยื่อหุ้มสมองอักเสบ สมองอักเสบ หรือหัวใจและปอด เช่น กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ อาการแทรกซ้อนสามารถเกิดขึ้นได้ตั้งแต่วันที่แสดงอาการ^(13,17,18) และทวีความ

รุนแรงจนทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้หลังจากได้รับการวินิจฉัยเพียง 0.5 วัน⁽¹⁹⁾

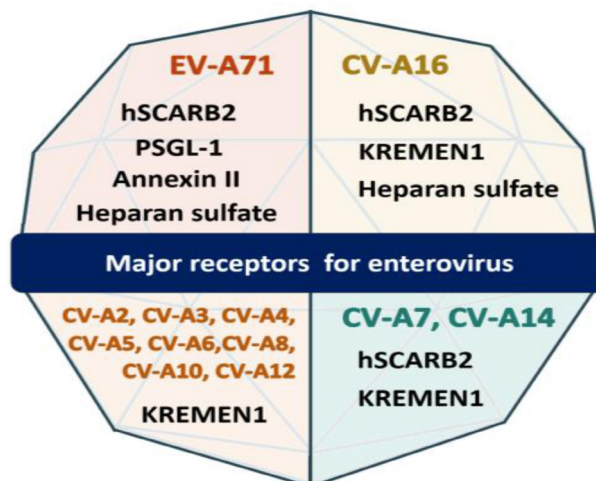
จากการศึกษาทางคลินิก มีการแบ่งระยะการดำเนินโรคได้เป็น 4 ระยะ⁽²⁰⁾ ได้แก่ ระยะที่ 1 HFMD และ herpangina ร่วมกับมีอาการไข้ อาการมักพบแผลในช่องปาก ผื่นหรือตุ่มแดงบริเวณมือ เท้า เข้า หรือกัน ระยะที่ 2 พบอาการที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (aseptic meningitis) กล้ามเนื้อกระตุก โรคไขสมองอักเสบและไขสันหลังอักเสบ อาจมีอาการปวดศีรษะ อาเจียน และชักร่วมด้วย ระยะที่ 3 พบความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติและ/หรือการทำงานล้มเหลวของหัวใจและปอด และระยะที่ 4 เป็นระยะพักฟื้นรวมถึงการเกิดภาวะแทรกซ้อนภายหลังการติดเชื้อ ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแทรกซ้อนจะมีอาการดีขึ้นตามลำดับ อย่างไรก็ตาม มีรายงานพบภาวะแทรกซ้อนภายหลังการติดเชื้อได้ในผู้ป่วยบางราย ซึ่งเป็นผลมาจากความเสียหายของระบบประสาทส่วนกลางและก้านสมอง⁽²⁰⁾

การตอบสนองต่อการติดเชื้อไวรัส EV-A71 ผ่านระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (Innate immunity)

เมื่อเกิดการติดเชื้อ ไวรัสเอนเทอโรแต่ละชนิดจะเข้าจับกับตัวรับที่แตกต่างกันเพื่อเข้าสู่เซลล์ของโฮสต์ (ภาพที่ 2) โดยเชื้อ EV-A71 จะอาศัยตัวรับที่จำเพาะเพื่อ

เข้าไปติดเชื้อเซลล์ของโฮสต์ คือ scavenger receptor class B member (SCARB2), human P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) และ sialic acid linked glycans^(22,23) จากนั้น ส่วน capsid ของไวรัสจะรวมเข้ากับเยื่อหุ้มเซลล์ของโฮสต์และปล่อย RNA ของไวรัสเข้าสู่ไซโตพลาสซึมเพื่อให้เกิดการเพิ่มจำนวนและโปรตีนของไวรัส ภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดเป็นกลไกแรกของระบบภูมิคุ้มกันในการรับรู้ถึงการติดเชื้อและเริ่มการทำลายเชื้อ การตอบสนองต่อการติดเชื้อของระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดจะอาศัยการจับกับชิ้นส่วนของกลุ่มเชื้อก่อโรคที่มีลักษณะคล้ายกัน (pathogen-associated molecular pattern; PAMPs) โดยอาศัยการทำงานของโปรตีนตัวรับจดจำรูปแบบ (pattern recognition receptors; PRRs) PRRs จะพบบริเวณผิวเซลล์ ไซโตพลาสซึม หรือภายในเอนโดโซม PRRs จะทำหน้าที่จดจำ PAMPs จากชิ้นส่วนของเชื้อ เช่น กรดนิวคลีอิกของไวรัสหรือแบคทีเรีย bacterial lipopolysaccharide และ flagellin⁽²⁴⁾ ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจะอาศัย PRRs ที่สำคัญ 3 ชนิดเพื่อตรวจจับ PAMPs ของไวรัส ได้แก่ transmembrane toll-like receptors (TLRs), retinoic acid inducible-gene I (RIG-I)-like receptors (RLRs) และ nucleotide oligomerization domain (NOD)-like receptors (NLRs)⁽²⁵⁾ โดย RLRs ที่เกี่ยวข้องกับการจดจำ viral DNA/RNA

ภาพที่ 2 ชนิดของตัวรับในการเข้าจับกับเซลล์โฮสต์ของเอนเทอโรไวรัส



ได้แก่ RIG-I, MDA5 และ Laboratory of Genetics and Physiology 2 (LGP2)⁽²⁶⁾ เมื่อการติดเชื้อไวรัสกลุ่ม Picornavirus ขึ้นส่วน DNA/RNA ของไวรัสจะถูกจดจำ โดย ได้แก่ MDA5, RIG-I, TLR3 และ TLR7 ซึ่งจะส่งสัญญาณให้เกิดการสร้าง type I interferon (IFN-I) โดย IFN-I จะรบกวนกระบวนการเพิ่มจำนวนของไวรัสและกระตุ้นการหลั่ง inflammatory cytokines เช่น IL-6 เพื่อส่งสัญญาณเรียกนิวโทรฟิลและแมคโครฟาจมายังบริเวณที่เกิดการติดเชื้อ รวมถึงเหนี่ยวนำให้เซลล์ที่ติดเชื้อเกิดการตายแบบ apoptosis⁽²⁷⁻²⁹⁾ อย่างไรก็ตาม จากการศึกษพบว่า Protease ของไวรัส EV71 ชนิด 3C และ 2A มีคุณสมบัติในการยับยั้งการทำงานของ RIG-1 และ MDA5 จึงมีผลทำให้เกิดการหลั่งของ IFN-1 ลดลง ดังนั้น Protease ชนิด 3C และ 2A จึงมีคุณสมบัติในการต่อต้านการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด⁽²⁴⁾

นอกจากนี้ ไวรัส EV-A71 ยังสามารถต่อต้านระบบภูมิคุ้มกันผ่านการส่งสัญญาณภายในเซลล์โดย micro RNA (miRNA) การทำงานของ miRNA จะเกี่ยวข้องกับการทำหน้าที่ต่าง ๆ เช่น กระบวนการเพิ่มจำนวน ของไวรัส การตอบสนองต่อระบบภูมิคุ้มกัน การส่งสัญญาณภายในเซลล์ การตายแบบ apoptosis ของโฮสต์ และยังเกี่ยวข้องกับการแสดงออกของยีนเมื่อเกิดการติดเชื้อ^(10,11,13,14) ในโรคมือเท้าปาก miRNA สามารถกระตุ้นการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดผ่านการกระตุ้นการสร้างไซโตไคน์และการส่งสัญญาณภายในเซลล์เพื่อสร้าง IFN-I และ NF- κ B ในระหว่างที่มีการติดเชื้อไวรัส ซึ่งเป็นขั้นตอนที่สำคัญของระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดในการตอบสนองต่อการติดเชื้อ⁽³⁰⁾

การติดเชื้อ EV-A71 จะส่งผลต่อ miRNA ของโฮสต์ มีผลทำให้เซลล์ที่ติดเชื้อเกิดการตายแบบ apoptosis ตัวอย่างผลของ miRNA ที่ช่วยส่งเสริมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น miR-127-5p จะทำงานร่วมกับ SCARB2 เพื่อยับยั้งการเข้าสู่เซลล์และการเพิ่มจำนวนของไวรัส⁽³¹⁾ นอกจากนี้ ยังพบว่า ในซีรัมจากผู้ป่วยที่ติดเชื้อ EV-A71 จะมี miR-103 และ miR-107 ลดระดับ

ลง เนื่องจากการแสดงออกของ miRNA ทั้ง 2 ชนิดนี้ จะมีผลทำให้การเพิ่มจำนวนของเชื้อลดลง กดการแสดงออกของ VP1 และมีผลส่งเสริมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้การสร้าง IFN-I เพิ่มมากขึ้น⁽³²⁾ ตัวอย่างผลของ miRNA ที่มีผลทำให้การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันลดลง เช่น การเพิ่มขึ้นของ miR-21 เพื่อยับยั้งการสร้าง type I interferon (IFN-I) ในขณะที่เกิดการติดเชื้อ⁽³³⁾ ซึ่งการลดลงของ IFN-I จะมีผลทำให้ไวรัสมีการเพิ่มจำนวนมากขึ้น⁽³⁴⁾ เช่นเดียวกันกับ miR-146 ซึ่งเป็น miRNA ที่เกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณภายในเซลล์ การเพิ่มขึ้นของ miR-146 จะทำให้เกิดการยับยั้งการสร้าง IFN ผ่านการกดการทำงานของ IRAK1 และ TRAF6⁽³⁵⁾

ตัวอย่างของ miRNA ที่เกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณภายในเซลล์ เช่น miR-1246 ซึ่งเป็นโมเลกุลที่ส่งสัญญาณเพื่อให้เกิดการตายของเซลล์ จากการศึกษาพบว่า miR-1246 มีความจำเพาะกับเซลล์ human neuroblastoma SH-SY5Y ที่ติดเชื้อ EV-71 โดยระดับของ miR-1246 ที่เพิ่มขึ้น จะมีผลทำให้การแสดงออกของ disc-large homolog 3 (DLG3) ลดลง โดย DLG3 จะเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคทางระบบประสาท ดังนั้น miR-1246 จึงมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ EV-71 ที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพทางระบบประสาท⁽³⁶⁾

การตรวจวินิจฉัย การดำเนินโรค และการตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยโรคมือเท้าปาก

การวินิจฉัยผู้ป่วยโรคมือเท้าปาก สามารถทำการวินิจฉัยได้จากการซักประวัติและการตรวจร่างกาย⁽³⁷⁾ การดำเนินโรคมายหลังการติดเชื้อ EV-A71 สามารถแบ่งตามอาการแสดงของโรคได้เป็น 4 ระยะ⁽²⁰⁾ ดังนี้

ระยะที่ 1 HFMD, herpangina และ fever เป็นระยะที่ผู้ป่วยเริ่มมีไข้ พบแผลในช่องปาก ผื่นตุ่ม (vesicular rash) หรือผื่นที่มีลักษณะเป็นรอยแบนร่วมกับนูนสีแดงบนผิวหนัง (erythematous maculopapular rash) ที่บริเวณมือ เท้า เข่า หรือก้น

ระยะที่ 2 จะพบอาการที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท

ส่วนกลาง เช่น แขนขาอ่อนแรง เชื่องซึม อาเจียน อาการชัก เหม่อลอย ผู้ป่วยอาจมีไข้ ปวดศีรษะ และการอักเสบของเยื่อหุ้มสมองโดยไม่พบการเจริญของเชื้อแบคทีเรียในการเพาะเชื้อจากน้ำไขสันหลัง (aseptic meningitis) กล้ามเนื้อกระตุก (myoclonic jerk) โรคไขสมองอักเสบ (encephalitis) มีอาการคล้ายกับโปลิโอ (polio-like syndrome) เช่น อัมพาต พบการอักเสบของสมองและไขสันหลัง (encephalomyelitis)

ระยะที่ 3 พบความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ และ/หรือ หัวใจล้มเหลว (cardiopulmonary failure) มักเกิดขึ้นภายหลังจากมีอาการแทรกซ้อนทางระบบประสาทส่วนกลาง ผู้ป่วยจะพบอาการหัวใจเต้นเร็ว อุณหภูมิร่างกายสูง เหงื่อออกมาก ความดันโลหิตสูง ชั่วคราว ภาวะขาดออกซิเจน และมีภาวะช็อกได้ การติดเชื้อ EV-A71 จะพัฒนาเข้าสู่ระยะที่ 2 และพบอาการแทรกซ้อนภายหลังการติดเชื้อประมาณ 1 - 5 วัน ภายหลังจากแสดงอาการที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทส่วนกลางเพียงไม่กี่ชั่วโมง การดำเนินโรคจะเข้าสู่ระยะที่ 3 ในระยะนี้ มักพบอาการแทรกซ้อนที่รุนแรงและมักเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต⁽²¹⁾ อาการแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วนี้ ทำให้การติดตามอาการของผู้ป่วยในระหว่างการรักษาเพียงอย่างเดียว อาจทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาที่ทันทั่วถึง เมื่อผ่านพ้นระยะที่กล่าวมา การดำเนินโรคจะเข้าสู่ระยะต่อไป

ระยะที่ 4 อาการต่างๆ จะเริ่มดีขึ้น อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมักพบผลระยะยาวจากการติดเชื้อซึ่งเป็นผลที่เกิดจากภาวะขาดออกซิเจน ก้านสมอง และ/หรือเซลล์ประสาทสั่งการถูกทำลาย เช่น กล้ามเนื้อแขนขาอ่อนแรง ชัก ทำให้เด็กมีพัฒนาการทางสติปัญญาล่าช้า เป็นต้น^(3,16,20) ถือว่าเป็นระยะพักฟื้นรวมถึงการเกิดภาวะแทรกซ้อนภายหลังการติดเชื้อ ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแทรกซ้อนจะมีอาการดีขึ้นตามลำดับ แต่หากว่าผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนภายหลังการติดเชื้อ ซึ่งเป็นผลมาจากความเสียหายของระบบประสาทส่วนกลางและก้านสมอง อาจพบอาการผิดปกติ เช่น มีพัฒนาการทางระบบ

ประสาทล่าช้า เป็นต้น⁽²⁰⁾

การตรวจทางห้องปฏิบัติการประกอบการส่งตรวจทางน้ำเหลือง (serology) เพื่อหาการเพิ่มขึ้นของระดับภูมิคุ้มกัน (neutralizing antibody) โดยใช้การเก็บตัวอย่างซีรัม 2 ครั้งห่างกัน 14 วันเพื่อดู 4-fold rising การตรวจยืนยันเชื้อสาเหตุจากการเพาะแยกเชื้อและการตรวจหาเชื้อด้วยวิธี PCR โดยใช้การเก็บอุจจาระ น้ำจากคอตีบหรือแผล throat swab, nasopharyngeal swab หรือ น้ำไขสันหลัง⁽³⁸⁾

จากการทบทวนอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic review and meta-analysis) เพื่อใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นข้อมูลในการประเมินระดับความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยโรคมือเท้าปาก พบว่า ระดับของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการบางการทดสอบในเลือด จะเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่ในการเกิดโรคมือเท้าปากที่รุนแรง ได้แก่ จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือด (white blood cell count) จำนวนลิมโฟไซต์ ระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือด creatinine, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α และ creatine kinase MB isoenzyme (CK-MB) ในขณะที่ 12 พารามิเตอร์ ได้แก่ ฮีโมโกลบิน นิ่วโทรฟิวเกล็ดเลือด, aspartate aminotransferase (AST), ALT, CRP, lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK), interleukin-4 (IL-4), monocytes, immunoglobulin A(IgA) และ immunoglobulin G (IgG) จะไม่สามารถใช้ในการบ่งชี้ความรุนแรงของโรคได้

การที่พบระดับไซโตไคน์สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคมือเท้าปากที่มีอาการรุนแรง จะแสดงถึงการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งมีผลทำให้เกิดการอักเสบรุนแรงและเป็นสาเหตุทำให้การทำงานของอวัยวะผิดปกติ (organ dysfunction)^(39,40) จากการศึกษาของ Shao และคณะพบว่าระดับไซโตไคน์ในพลาสมา (IL-2, IL-4, IL-8, IFN- γ และ TNF- α) หรือเคโมไคน์ (IL-8, RANTES, MCP-1 และ IP-10) จะสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคมือเท้าปาก⁽⁴¹⁾ นอกจากนี้ ยังพบว่า ผู้ป่วยโรคมือเท้าปากที่มีความรุนแรงสูงจะมีระดับของไซโตไคน์และเคโมไคน์

เพิ่มสูงขึ้นอย่างมีระดับนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคมือเท้าปากที่มีความรุนแรงปานกลาง และจะพบการเพิ่มขึ้นของ IL-6 และ IFN- γ ใน cerebrospinal fluid ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ EV-A71 และมีภาวะ meningitis^(42,43) ดังนั้น การเปลี่ยนแปลงของระดับไซโตไคน์และเคโมไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบจึงมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อรวมไปถึงการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เช่น การอักเสบ การควบคุมการเพิ่มจำนวนของไวรัส และการป้องกันการติดเชื้อ

วิจารณ์

ตลอดหลายปีที่ผ่านมา โรคมือเท้าปากยังคงพบการระบาดในภูมิภาคเอเชียและแปซิฟิก และเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของประเทศไทย การระบาดของเชื้อ EV-A71 จะพบสูงสุดในช่วงฤดูฝน โดยกรมควบคุมโรคมีการเผยแพร่พยากรณ์โรคและภัยสุขภาพรายสัปดาห์ฉบับที่ 31/2565 ประจำสัปดาห์ที่ 33 (วันที่ 14 – 20 ส.ค. 65) พบว่า สถานการณ์โรคมือเท้าปากตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม – 9 สิงหาคม 2565 พบผู้ป่วย 19,287 ราย ไม่มีผู้เสียชีวิต ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มเด็กเล็กอายุ 1 – 3 ปี และจากโปรแกรมตรวจสอบข่าวการระบาดในปี 2565 พบเหตุการณ์ผู้ป่วยโรคมือเท้าปากเป็นกลุ่มก้อนรวม 9 เหตุการณ์ เกิดในศูนย์เด็กเล็ก 3 เหตุการณ์ และโรงเรียน 6 เหตุการณ์⁽⁴⁶⁾

ปัจจุบัน subgenotypes ที่พบการระบาดในประเทศไทย คือ C1, B5 และ C4a⁽¹⁷⁾ อาการของผู้ป่วยโรคมือเท้าปากมีหลายระดับ ตั้งแต่ไม่มีอาการ จนกระทั่งพบอาการรุนแรง เช่น เยื่อหุ้มสมองอักเสบ กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ กล้ามเนื้ออัมพาตแบบเฉียบพลัน และอาจเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตได้⁽⁴⁾ จากสถานการณ์ดังกล่าว กระทรวงสาธารณสุขจึงจัดให้มีการติดตามและเฝ้าระวังโรคมือเท้าปากในสถานศึกษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในศูนย์พัฒนาเด็กเล็ก สถานรับเลี้ยงเด็ก โรงเรียนอนุบาลและโรงเรียนประถมศึกษาทั่วประเทศ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

จากการทบทวนอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณ

พบว่า อาการที่มักพบในผู้ป่วยโรคมือเท้าปาก ได้แก่ นอนมากเกินไป (Hypersomnia) ชัก (convulsion) มีการกระตุ้นแบบเป็นจังหวะที่แขนหรือขา อาจเกิดที่แขนหรือขาข้างใดข้างหนึ่ง หรืออาจเกิดขึ้นพร้อมกันทั้ง 2 ข้าง (limb shaking) และอาการหายใจไม่สะดวก (breathlessness)⁽⁴⁶⁾ โรคนี้ยังไม่มีวัคซีนและการรักษาเฉพาะ ในผู้ป่วยที่มีอาการแทรกซ้อนรุนแรงจึงเป็นการรักษาตามอาการ เนื่องจากไวรัสมีความสามารถในการหลบหลีกการทำงานของภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดผ่านการยับยั้งการส่งสัญญาณเพื่อกระตุ้นการสร้าง IFN มีการปรับแต่งโปรตีนที่แสดงออกและมีผลต่อการทำงานของ miRNA^(27,43) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การที่ไวรัสมีความสามารถในการหลบหลีกการทำงานของ PRRs เมื่อไม่เกิดการส่งสัญญาณของ PRRs จึงทำให้ไวรัสสามารถหลบหลีกการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดได้ กระบวนการดังกล่าวถือเป็นกลยุทธ์หลักที่เชื้อ EV-A71 ใช้ในการหลบหลีกการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด^(24,25)

เมื่อเกิดการติดเชื้อ EV-A71 การตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้อ จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสารบางชนิดในร่างกาย เช่น การเพิ่มขึ้นของระดับไซโตไคน์และเคโมไคน์บางชนิด การเพิ่มขึ้นของเซลล์เม็ดเลือดขาว เป็นต้น ไซโตไคน์และเคโมไคน์ที่พบว่า มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ EV-A71 ที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรง ได้แก่ TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-37, IL-4, IL-13, IL-6, IL-12, IL-23, IL-27, IL-35, IL-10, IL-22, IL-17F, IL-8, IP-10, MCP-1, G-CSF และ HMGB1⁽⁴⁷⁾

จากการศึกษาของ Zhao และคณะพบว่า ในผู้ป่วยโรคมือเท้าปาก จะมีสัดส่วนของ B-lymphocyte และ T-lymphocyte ในกระแสเลือดเปลี่ยนไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นถึงการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันชนิด CMI และมีความเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคมือเท้าปาก⁽⁴⁸⁾ นอกจากนี้ มีการศึกษาชนิดของลิโฟไซต์ในเลือดของผู้ป่วยเด็กที่ป่วยเป็นโรคมือเท้าปาก พบว่า B-lymphocyte ในกระแสเลือดจะเพิ่มขึ้น

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ซึ่งการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่เพิ่มขึ้นนี้อาจมีผลทำให้เกิดความรุนแรงของโรคเพิ่มมากขึ้นไปด้วย⁽⁴⁹⁾ ในขณะที่ T-lymphocyte ซึ่งเป็นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันแบบ CMI สามารถแบ่งได้เป็น CD8+ T-cell (Tc1, Tc2 และ Tc17) และ CD4+ T cell (Th1, Th2 และ Th17) โดย Th17 จะเกี่ยวข้องกับการเกิดพยาธิสภาพเมื่อเกิดการติดเชื้อ EV-A71^(50,51) เมื่อเกิดการติดเชื้อ Th17 จะมีหน้าที่ในการสร้าง IL-17 ซึ่งเป็นไซโตไคน์ที่ตอบสนองต่อการติดเชื้อหลายชนิด IL-17 จะเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการอักเสบและส่งเสริมให้นิวโทรฟิลเกิดกระบวนการ Differentiation, maturation และ migration⁽⁵²⁾ จากข้อมูลดังกล่าว จึงเป็นไปได้ว่า Th17 อาจจะเป็นเซลล์ที่ตอบสนองกับการติดเชื้อและทำให้เกิดพยาธิสภาพในผู้ป่วยโรคมือเท้าปาก และจากการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่า IL-10 ซึ่งเป็นไซโตไคน์ที่สร้างจาก CD4+ T-lymphocyte, CD8+ T-lymphocyte, B cells, macrophages และ dendritic cells^(53,54) แสดงให้เห็นว่า CD4+ และ CD8+ T-lymphocyte จะสัมพันธ์กับการดำเนินโรคและอาการอันไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ⁽⁵⁵⁾

ระดับของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการบางการทดสอบในเลือดจะเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับความเสียหายที่เกิดโรคมือเท้าปากที่รุนแรง ได้แก่ จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือด (white blood cell count) ลิมโฟไซต์ ระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือด, creatinine, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α และ creatine kinase MB iso-enzyme (CK-MB) จากการทบทวนอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิณในในกลุ่มประชากรจีนและสิงคโปร์ พบว่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีค่าสูงขึ้นสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของผู้ป่วยโรคมือเท้าปาก ได้แก่ จำนวนเม็ดเลือดขาว IL-6 และนิวโทรฟิล⁽⁴⁶⁾

ถึงแม้ว่ากลไกของการเปลี่ยนแปลงของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สัมพันธ์กับผู้ป่วยมือเท้าปากที่มีอาการรุนแรงหรือเสียชีวิตนั้น จะยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดและผลการศึกษาความสัมพันธ์ของผลการตรวจทางห้อง

ปฏิบัติการที่สัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพในผู้ป่วยโรคมือเท้าปากที่กล่าวมาในข้างต้น เป็นการทบทวนอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิณจากการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็กและรวบรวมจากกลุ่มประชากรที่มีเชื้อชาติและอายุผู้ป่วยแตกต่างกัน แต่ในมุมมองของผู้ประพันธ์เห็นว่าการศึกษาเพื่อหาตัวบ่งชี้จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะมีประโยชน์เป็นอย่างยิ่งต่อการติดตามการรักษาและการพยากรณ์โรค เนื่องจากการติดเชื้อ EV-A71 สามารถพัฒนาการดำเนินโรคเข้าสู่ระยะที่ 3 ได้ภายหลังจากมีอาการทางระบบประสาทส่วนกลางเพียงไม่กี่ชั่วโมง ซึ่งระยะที่ 3 นี้ เป็นระยะที่มีการดำเนินของโรคอย่างรวดเร็วและมีผลทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนที่รุนแรงที่สุด ในระยะนี้ ผู้ป่วยจะสูญเสียการควบคุมของระบบประสาทอัตโนมัติ พบภาวะหัวใจ และ/หรือ ปอดล้มเหลวหรืออาการบวมน้ำที่เกิดจากการอักเสบของก้านสมองอย่างรุนแรง (rhombencephalitis)⁽²¹⁾ ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ดังนั้น การติดตามอาการทางคลินิกพร้อมกับผลการตรวจทางระบบประสาทจึงอาจจะไม่สามารถติดตามอาการแทรกซ้อนรุนแรงที่เกิดขึ้นได้อย่างทันทั่วทั้ง การนำตัวบ่งชี้จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การตรวจวัดระดับการเปลี่ยนแปลงของไซโตไคน์และเคโมไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบจึงเป็นอีกหนึ่งกระบวนการที่ช่วยให้การประเมินติดตามความรุนแรงของผู้ป่วยเป็นไปได้อย่างรวดเร็วยิ่งขึ้น

บทสรุป

โรคมือเท้าปากจากการติดเชื้อ EV-A71 สามารถพบอาการแทรกซ้อนทางระบบประสาท ระบบไหลเวียนโลหิต และการหายใจที่รุนแรงได้ การดำเนินโรคในรายที่มีอาการแทรกซ้อนเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและมักเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มียาต้านไวรัสที่รักษาเฉพาะ การศึกษาเพื่อหาตัวบ่งชี้ที่สามารถติดตามการตอบสนองและสัมพันธ์ต่อการดำเนินโรคในผู้ที่ติดเชื้อจึงเป็นอีกหนึ่งแนวทางในการติดตามและประเมินความ

รุนแรงของโรค รวมถึงลดการเสียชีวิตที่เกิดจากภาวะแทรกซ้อน โดยกลไกของการเกิดพยาธิสภาพจะเกี่ยวข้องกับการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งคือกระบวนการอักเสบของระบบประสาทส่วนกลาง ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับไซโตไคน์และเคโมไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ดังนั้น การศึกษาเพื่อหาตัวบ่งชี้ทางห้องปฏิบัติการที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อร่วมกับการพิจารณาอาการทางคลินิก นอกจากจะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาได้อย่างทันที่ ยังเป็นการลดอาการแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ ลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย และสามารถใช้เป็นข้อมูลในการพัฒนาแนวทางการติดตามการรักษาและการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยโรคมือเท้าปากที่มีอาการรุนแรงได้ต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- Aswathyraj S, Arunkumar G, Alidjinou EK, Hober D. Hand, foot and mouth disease (HFMD): emerging epidemiology and the need for a vaccine strategy. *Med Microbiol Immunol* 2016;205(5):397-407.
- Saguil A, Kane SF, Lauters R, Mercado MG. Hand-foot-and-mouth disease: rapid evidence review. *Am Fam Physician* 2019;100(7):408-14.
- Li XW, Ni X, Qian SY, Wang Q, Jiang RM, Xu WB, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of hand, foot and mouth disease (2018 edition). *World Journal of Pediatrics* 2018;14(5):437-47.
- Hoang MTV, Nguyen TA, Tran TT, Vu TTH, Le NTN, Nguyen THN, et al. Clinical and etiological study of hand, foot and mouth disease in southern Vietnam, 2013-2015: Inpatients and outpatients. *International Journal of Infectious Diseases* 2019;80:1-9.
- Zhu P, Ji W, Li D, Li Z, Chen Y, Dai B, et al. Current status of hand-foot-and-mouth disease. *J Biomed Sci* 2023;30(1):1-23.
- Puenpa J, Wanlapakorn N, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. The history of enterovirus A71 outbreaks and molecular epidemiology in the Asia-Pacific Region. *J Biomed Sci* 2019;26(1):1-11.
- Yuan J, Shen L, Wu J, Zou X, Gu J, Chen J, et al. Enterovirus A71 proteins: structure and function. *Front Microbiol* 2018;9(286):1-12.
- Baggen J, Thibaut HJ, Strating J, van Kuppeveld FJM. The life cycle of non-polio enteroviruses and how to target it. *Nat Rev Microbiol* 2018;16(6):368-81.
- Zhao TS, Du J, Sun DP, Zhu QR, Chen LY, Ye C, et al. A review and meta-analysis of the epidemiology and clinical presentation of coxsackievirus A6 causing hand-foot-mouth disease in China and global implications. *Rev Med Virol* 2020;30(2):2087.
- Brown BA, Oberste MS, Alexander JP Jr, Kennett ML, Pallansch MA. Molecular epidemiology and evolution of enterovirus 71 strains isolated from 1970 to 1998. *J Virol* 1999;73:9969-75.
- Huang SW, Kiang D, Smith DJ, Wang JR. Evolution of re-emergent virus and its impact on enterovirus 71 epidemics. *Exp Biol Med* 2011;236:899-908.
- Yip CC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Human enterovirus 71 epidemics: what's next?. *Emerg Health Threats J* 2013;6:19780.
- Yee PTI, Laa Poh C. Impact of genetic changes, pathogenicity and antigenicity on Enterovirus-A71 vaccine development. *Virology* 2017;506:121-9.
- Schmidt NJ, Lennette EH, Ho HH. An apparently new enterovirus isolated from patients with disease of the central nervous system. *J Infect Dis* 1974;129(3):304-9.
- Panichakul T, Thophon S, Kakhai C, Patumasut P, Somboon S, Sukasem C. Surveillance and prevention of enterovirus spreading and hand-foot-mouth disease

- occurrence in young children. *J Public Hlth Dev* 2010; 8(2):172-85.
16. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการปฏิบัติงาน โรคมือเท้าปากและโรคติดเชื้อเอนเทอโรไวรัส 71 สำหรับบุคลากรการแพทย์และสาธารณสุข. กรุงเทพมหานคร: ชุมชนสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2550.
17. Noisumdaeng P, Korkusol A, Prasertsopon J, Sangsiriwut K, Chokephaibulkit K, Mungaomklang A, et al. Longitudinal study on enterovirus A71 and coxsackievirus A16 genotype/subgenotype replacements in hand, foot and mouth disease patients in Thailand, 2000-2017. *Int J Infect Dis* 2019;80:84-91.
18. Gonzalez G, Carr MJ, Kobayashi M, Hanaoka N, Fujimoto T. Enterovirus-associated hand-foot and mouth disease and neurological complications in Japan and the rest of the world. *Int J Mol Sci* 2019;20(20):1-16.
19. Yang SD, Li PQ, Li YM, Li W, Lai WY, Zhu CP, et al. Clinical manifestations of severe enterovirus 71 infection and early assessment in a Southern China population. *BMC Infect Dis* 2017;17:153-68.
20. Chang LY, Lin TY, Hsu KH, Huang YC, Lin KL, Hsueh C, et al. Clinical features and risk factors of pulmonary oedema after enterovirus-71-related hand, foot, and mouth disease. *Lancet* 1999;354:1682-6.
21. Shah J, Sijun L, Hui Z, Zeb F, Haq IU, Ullah A. Neurological complications of hand, foot and mouth disease in children: a review. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2020;32(4):562-9.
22. Chang LY, Lin HY, Gau SSF, Lu CY, Hsia SH, Huang YC, et al. Enterovirus A71 neurologic complications and long-term sequelae. *J Biomed Sci* 2019;26:57-63.
23. Huang CC, Liu CC, Chang YC, Chen CY, Wang ST, Yeh TF. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med* 1999;341(13):936-42.
24. Yamayoshi S, Yamashita Y, Li J, Hanagata N, Minowa T, Takemura T, et al. Scavenger receptor B2 is a cellular receptor for enterovirus 71. *Nat Med* 2009; 15(7):798-801.
25. Yang B, Chuang H, Yang KD. Sialylated glycans as receptor and inhibitor of enterovirus 71 infection to DLD-1 intestinal cells. *Virol J* 2009;6:141-6.
26. Pathinayake PS, Hsu AC, Wark PA. Innate immunity and immune evasion by enterovirus 71. *J Viruses* 2015; 7(12):6613-30.
27. Jin Y, Zhang R, Wu W, Duan G. Innate immunity evasion by enteroviruses linked to epidemic hand-foot-mouth disease. *Front Microbiol* 2018;9:2422-32.
28. Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, Shinobu N, Imaizumi T, Miyagishi M, et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol* 2004; 5(7):730-7.
29. Feng Q, Hato SV, Langereis MA, Zoll J, Virgen-Slane R, Peisley A, et al. MDA5 detects the double-stranded RNA replicative form in picornavirus-infected cells. *Cell Rep* 2012;2(5):1187-96.
30. Oshiumi H, Okamoto M, Fujii K, Kawanishi T, Matsumoto M, Koike S, et al. The TLR3/TICAM-1 pathway is mandatory for innate immune responses to poliovirus infection. *J Immunol* 2011;187(10):5320-7.
31. Abe Y, Fujii K, Nagata N, Takeuchi O, Akira S, Oshiumi H, et al. The toll-like receptor 3-mediated antiviral response is important for protection against poliovirus infection in poliovirus receptor transgenic mice. *J Virol* 2012;86(1):185-94.
32. Carty M, Guy C, Bowie AG. Detection of viral infections by innate immunity. *Biochem Pharmacol* 2021;183:1-18.

33. Feng C, Fu Y, Chen D, Wang H, Su A, Zhang L, et al. miR-127-5p negatively regulates enterovirus 71 replication by directly targeting SCARB2. *FEBS Open Bio* 2017;7(6):747-58.
34. Chen W, Li J, Li J, Zhang J, Zhang J. Roles of non-coding mRNAs in virus-host interaction about pathogenesis of hand-foot-mouth disease. *Curr Microbiol* 2022;79(9):247-56.
35. Feng N, Zhou Z, Li Y, Zhao L, Xue Z, Lu R, et al. Enterovirus 71-induced has-miR-21 contributes to evasion of host immune system by targeting MyD88 and IRAK1. *Virus Res* 2017;237:27-36.
36. Wang Y, Zhang S, Song W, Zhang W, Li J, Li C, et al. Exosomes from EV71-infected oral epithelial cells can transfer miR-30a to promote EV71 infection. *Oral Dis* 2020;26(4):778-88.
37. Ho BC, Yu IS, Lu LF, Rudensky A, Chen HY, Tsai CW, et al. Inhibition of miR-146a prevents enterovirus-induced death by restoring the production of type I interferon. *Nat Commun* 2014;5:3344.
38. Xu LJ, Jiang T, Zhao W, Han JF, Liu J, Deng YQ, et al. Parallel mRNA and microRNA profiling of HEV71-infected human neuroblastoma cells reveal the up-regulation of miR-1246 in association with DLG3 repression. *PloS ONE* 2014;9(4):e95272.
39. สถาพร จันทร์ส่อง. โรคมือ เท้า ปาก ในผู้ป่วยเด็กโรงพยาบาลศรีสะเกษ พ.ศ. 2549 - 2551. *วารสารควบคุมโรค* 2551;34(2):226-32.
40. ทศนีย์ พาณิชย์กุล, สุชาดา โทผล. โรคมือเท้าปากในเด็ก. *วารสารสาธารณสุขศาสตร์*. 2552;30(2):214-23.
41. Han J, Wang Y, Gan X, Song J, Sun P, Dong XP. Serum cytokine profiles of children with human enterovirus 71-associated hand, foot, and mouth disease. *J Med Virol* 2014;86(8):1377-85.
42. Shang W, Qian S, Fang L, Han Y, Zheng C. Association study of inflammatory cytokine and chemokine expression in hand foot and mouth disease. *Oncotarget* 2017;8(45):79425-32.
43. Shao P, Wu X, Li H, Wu Z, Yang Z, Yao H. Clinical significance of inflammatory cytokine and chemokine expression in hand, foot and mouth disease. *Mol Med Rep* 2017;15(5):2859-66.
44. Li H, Li S, Zheng J, Cai C, Ye B, Yang J, et al. Cerebrospinal fluid Th1/Th2 cytokine profiles in children with enterovirus 71-associated meningoencephalitis. *Microbiol. Immunol* 2015;59(3):152-9.
45. McLoughlin RM, Witowski J, Robson RL, Wilkinson TS, Hurst SM, Williams AS, et al. Interplay between IFN-gamma and IL-6 signaling governs neutrophil trafficking and apoptosis during acute inflammation. *J Clin Invest* 2003;112(4):598-607.
46. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. พยากรณ์โรคและภัยสุขภาพรายสัปดาห์ ฉบับที่ 31/2565 ประจำสัปดาห์ที่ 33 (วันที่ 14 - 20 ส.ค. 65) [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 7 มิ.ย. 2566]. แหล่งข้อมูล: <https://ddc.moph.go.th/brc/news.php?news=27605&deptcode=brc>
47. Zhou L, Li Y, Mai Z, Qiang X, Wang S, Yu T, et al. [Clinical feature of severe hand, foot and mouth disease with acute pulmonary edema in pediatric patients]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2015;27(7):563-7.
48. Yi Z, Pei S, Suo W, Wang X, Huang Z, Yi A, et al. Epidemiological characteristics, routine laboratory diagnosis, clinical signs and risk factors for hand, -foot -and -mouth disease: a systematic review and meta-analysis. *PloS ONE* 2022;17(4):e0267716.
49. Zhang W, Huang Z, Huang M, Zeng J. Predicting Severe Enterovirus 71-Infected Hand, Foot, and Mouth Disease:

- Cytokines and Chemokines. *Mediat. Inflamm.* 2020;2020:92732–41.
50. Zhao MQ, Wang LH, Lian GW, Lin ZF, Li YH, Guo M, et al. Characterization of lymphocyte subsets in peripheral blood cells of children with EV71 infection. *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53(5):705–14.
51. Sun GC, Yang SD, Tao JP. Analysis of peripheral blood lymphocyte subpopulations in children with severe and critical hand, foot and mouse disease. *J Evidence-based Pediatr* 2010;5:251–5.
52. Chen J, Tong J, Liu H, Liu Y, Su Z, Wang S, et al. Increased frequency of Th17 cells in the peripheral blood of children infected with enterovirus 71. *J Med Virol* 2012;84(5):763–7.
53. Huang Q, Wang Y, Si C, Zhao D, Wang Y, Duan Y. Interleukin-35 modulates the imbalance between regulatory T cells and T helper 17 cells in enterovirus 71-induced hand, foot, and mouth disease. *J Interferon Cytokine Res* 2017;37(12):522–30.
54. Matsuzaki G, Umemura M. Interleukin-17 as an effector molecule of innate and acquired immunity against infections. *Microbiol Immunol* 2007;51(12):1139–47.
55. Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med* 1989;170(6):2081–95.
56. Kamanaka M, Kim ST, Wan YY, Sutterwala FS, Lara-Tejero M, Galán JE, et al. Expression of interleukin-10 in intestinal lymphocytes detected by an interleukin-10 reporter knockin tiger mouse. *Immunity* 2006;25(6):941–52.
57. Wang SM, Lei HY, Huang KJ, Wu JM, Wang JR, Yu CK, et al. Pathogenesis of enterovirus 71 brainstem encephalitis in pediatric patients: roles of cytokines and cellular immune activation in patients with pulmonary edema. *J Infect Dis* 2003;188(4):564–70.

Innate Immunity and Predicting Severe Enterovirus 71-Infected Hand, Foot, and Mouth Disease

Rungkarn Sangkaruk, M. Sc.; Tirawat Wannatung, Ph.D.

Faculty of Medicine, Western University, Lumlukka, Pathum Thani, Thailand

Journal of Health Science of Thailand 2025;34(2):376-88.

Corresponding author: Orathai Khiaocharoen, Email: rungkarnams@gmail.com

Abstract: Enterovirus is a contagious disease that causes hand, foot, and mouth disease; primarily found in infants and young children (often in those under 5 years old). The main cause of outbreaks is usually due to infection with Enterovirus A71 (EV-A71). In some patients with hand, foot, and mouth disease, severe neurological complications may occur, such as meningitis, myocarditis, and acute flaccid paralysis, and it can often lead to death. This review article stated the role of EV-A71 viral proteins in the innate immune response, the pathophysiology of cytokines and chemokines in EV-A71 infected individuals, the symptoms observed during the four stages of the disease, as well as laboratory findings related to the infection. Monitoring clinical symptoms alongside neurological test results cannot timely track and indicate the severity that arises, particularly in cases with severe complications. Studying laboratory biomarkers associated with the severity and progression of the disease during EV-A71 infection may be useful to predict the level of severity of hand, foot, and mouth disease.

Keywords: hand-foot-and-mouth disease (HFMD); innate immunity; laboratory examination