

Ewelina Hermyt¹, Agnieszka Jęda-Golonka¹, Nikola Zmarzły^{2,3}, Katarzyna Szczepanek¹,
Karolina Stanienda-Sokół⁴, Urszula Mazurek⁵, Andrzej Witek¹

Otrzymano: 03.12.2018
Zaakceptowano: 04.01.2019
Opublikowano: 29.11.2019

Zakażenie parwowirusem B19 w okresie ciąży – problem nie tylko dla ginekologa

Parvovirus B19 infection during pregnancy: a problem not only for the gynaecologist

¹ Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice, Polska

² Wyższa Szkoła Techniczna w Katowicach, Katowice, Polska

³ Zakład Biologii Molekularnej, Katedra Biologii Molekularnej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Sosnowiec, Polska

⁴ Oddział Okulistyczny z Pododdziałem Okulistyki Dziecięcej i Zespołem Zabiegowym, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 im. św. Barbary w Sosnowcu, Centrum Urazowe, Sosnowiec, Polska

⁵ Bielska Wyższa Szkoła im. J. Tyszkiewicza, Bielsko-Biała, Polska

Adres do korespondencji: Ewelina Hermyt, Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, tel.: +48 32 789 47 31, e-mail: ewelina.hermyt@gmail.com

Streszczenie

Parwowirus B19 (B19V), należący do rodziny *Parvoviridae*, jest jednym z najmniejszych wirusów wywołujących zakażenia u ludzi. Szacuje się, że około 60% populacji przejdzie w ciągu życia zakażenie parwowirusem B19, na co wskazuje wykrywanie przeciwciał swoistych dla tego wirusa, przy czym częstość zakażeń wzrasta wraz z wiekiem osób badanych. Bezobjawowa infekcja B19V jest zjawiskiem stosunkowo często obserwowanym zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Parwowirus B19 jest czynnikiem etiologicznym wywołującym liczne schorzenia, takie jak np. zapalenie stawów, rumień zakaźny, zespół rękawiczek i skarpetek czy zaburzenia hematologiczne. Zakażenie B19V jest szczególnie niebezpieczne w czasie ciąży ze względu na możliwość przeniesienia zakażenia z matki na płód; ryzyko transmisji wirusa w okresie ciąży szacuje się na 17–33%. Większość zainfekowanych płodów cechuje się dobrym rokowaniem, a przebieg zakażenia wewnątrzmacicznego nie pozostawia trwałych następstw, jednak zakażenie B19V podczas ciąży może spowodować m.in. poronienie samoistne, uogólniony obrzęk płodu czy zgon wewnątrzmaciczny; opisywane są także pojedyncze przypadki występowania wad wrodzonych u płodów. U każdej ciężarnej z podejrzeniem zakażenia parwowirusem B19 należy wykonać oznaczenie swoistych przeciwciał IgM i IgG, skierowanych przeciwko antygenom tego wirusa. W przypadku wykrycia pierwotnej infekcji B19V w czasie ciąży pacjentkę należy skierować do ośrodka referencyjnego i poddać ścisłej obserwacji z okresowym badaniem ultrasonograficznym płodu. Dzieci, które przeszły infekcję parwowirusem B19 w wieku płodowym, wymagają specjalistycznej kontroli po urodzeniu. Do tej pory nie udało się opracować swoistego leczenia zakażeń B19V, nie istnieje również szczepienie przeciw temu wirusowi.

Słowa kluczowe: ludzki parwowirus B19, infekcja parwowirusowa, ciąża

Abstract

Parvovirus B19 (B19V), which belongs to the *Parvoviridae* family, is one of the smallest viruses causing infections in humans. It is estimated that approximately 60% of the population will have a parvovirus B19 infection at some point in their lives based on B19V-specific antibody detection rates. The frequency of infections increases with age. Asymptomatic B19V infections are relatively common both in adults and in children. Parvovirus B19 is an aetiological factor for numerous diseases such as, for example, arthritis, erythema infectiosum, gloves and socks syndrome or haematological disorders. B19V infection is particularly dangerous during pregnancy due to the risk of maternal-foetal transmission; the estimated risk of virus transmission during pregnancy is 17–33%. The majority of infected fetuses have a good prognosis and experiencing intrauterine infection does not result in permanent sequelae; however, B19V infection during pregnancy can cause spontaneous abortion, hydrops fetalis or intrauterine death, among others; there are also single cases reported of congenital defects in the fetuses. In every pregnant woman with a suspected parvovirus B19 infection, assay of virus-specific IgM and IgG antibodies should be performed. If primary B19V infection is detected in a pregnant patient, she should be referred to a referral centre and undergo close observation with periodic foetal ultrasound examination. Children who have a history of parvovirus B19 infection during foetal life require specialist follow-up after birth. To date no specific method for B19V infection treatment has been developed. In addition, there is no vaccine against this virus.

Keywords: human parvovirus B19, *Parvoviridae* infections, pregnancy

CHARAKTERYSTYKA WIRUSA

Parwowirus B19 (B19V) należy do rodziny *Parvoviridae*, rodzaju *Erythrovirus*⁽¹⁾. Wirus ten jest jednym z najmniejszych wirusów (stąd nazwa *parvo* – wirus; z łac. *parvus* – mały, drobny) wywołujących zakażenia u ludzi. Jego średnica wynosi 22–24 nm, a jego genom składa się z jednolitego DNA, złożonego z około 5600 par zasad⁽²⁾. W budowie B19V wyróżniamy białka kapsydu VP1 (odgrywa główną rolę w odpowiedzi immunologicznej) i VP2 (determinuje tropizm wirusa), a także białko niestrukturalne NS1 odpowiedzialne za śmierć zarażonej komórki. Namnażanie wirusa zachodzi w prekursorowych komórkach erytroidalnych w szpiku kostnym. Wirus wykazuje tropizm również do komórek innych narządów, np. hepatocytów, fibroblastów, miocytów, megakariocytów czy komórek endotelium⁽³⁾. Wirus wykazuje powinowactwo do komórek szybko dzielących się, szczególnie do komórek progenitorowych erytropoezy (stąd czasami spotyka się nazwę *erythrovirus*)⁽⁴⁾. B19V jest patogenem wywołującym zakażenia jedynie wśród ludzi (wykazuje swoistość gatunkową), nie można się nim zakażać od zwierząt, jak również człowiek nie może przenieść zakażenia na zwierzęta⁽⁵⁾.

Parwowirus B19 został odkryty przypadkowo w 1975 roku przez Yvonne Cossart podczas przesiewowych badań wykonywanych u dawców krwi w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B, a jego nazwa została nadana zgodnie z oznakowaniem próbki surowicy – numer 19, płytką B⁽⁶⁾. Badania wykazały, że istnieją 3 główne typy wirusa B19, tj. genotypy 1, 2, 3, różniące się pomiędzy sobą w około 10%. Genotyp 1 uważa się za najbardziej rozpowszechniony, występujący na całym świecie, natomiast genotyp 2 wykrywa się w Europie sporadycznie. Genotyp 3 występuje endemicznie w Ghanie, opisano również sporadycznie przypadki jego wystąpienia we Francji i w Brazylii⁽⁷⁾.

IMMUNOLOGIA I EPIDEMIOLOGIA

Pierwsze dni po zakażeniu są momentem najaktywniejszego namnażania wirusa. Poziom wirēmii gwałtownie rośnie, nawet do 10¹² geq/ml (*genome equivalents/ml*); w tym okresie nie wykrywa się jeszcze przeciwciał. Przeciwciała klasy IgM pojawiają się pomiędzy 7. a 14. dniem od zakażenia, natomiast poziomy wirēmii w tym okresie zaczyna spadać. Immunoglobuliny tej klasy wykrywa się we krwi do 6 miesięcy po pierwotnym zakażeniu. Przeciwciała klasy IgG pojawiają się około 3 tygodniach od zakażenia i są wykrywalne prawdopodobnie do końca życia⁽⁸⁾. Wysoki wskaźnik IgM zazwyczaj wskazuje na świeżą infekcję, natomiast podwyższony poziom IgG bez wzrostu IgM na ogół świadczy o immunizacji w przeszłości. Szacuje się, że w ciągu życia około 60% populacji przejdzie zakażenie parwowirusem B19, na co wskazuje wykrywanie swoistych dla tego wirusa IgG, przy czym częstość zakażeń wzrasta wraz z wiekiem osób badanych. Oznacza to, że nawet 40% kobiet może być narażonych na pierwotną infekcję B19V w okresie ciąży⁽⁹⁾.

Epidemie spowodowane parwowirusem B19 odnotowuje się co 3–4 lata. W Polsce co roku jest około 400 tysięcy kobiet ciężarnych, szacunkowo można więc przyjąć, że u około 6 tysięcy z nich dochodzi do zakażenia B19V, a u około 3 tysięcy ma miejsce transmisja wirusa na płód, co powoduje, że u około 300 płodów rocznie w Polsce można się spodziewać istotnych powikłań spowodowanych zakażeniem parwowirusem B19⁽³⁾.

Rozpoznanie zakażenia opiera się na metodach pośrednich (serologicznych – test ELISA, metoda immunofluorescencji czy metoda Western blot) lub bezpośrednich (wykrycie DNA wirusa). Możliwe jest również wykrycie obecności wirusa z wykorzystaniem mikroskopu elektronowego^(3,10).

Wirus przenosi się głównie drogą kropelkową, przez kontakt z wydzieliną z dróg oddechowych. Opiswane są również przypadki jego transmisji w przypadkach przetoczenia produktów krwiopochodnych. Kolejną drogą przeniesienia wirusa jest transmisja zakażenia z matki na płód przez łożysko w czasie występowania wirēmii. Ryzyko transmisji wirusa drogą przezłożyskową nie jest dokładnie znane, szacuje się, że może wynosić nawet do około 50%^(9,11). Transmisja zakażenia jest częstsza w przypadku długotrwałego, codziennego kontaktu z osobą zakażoną, szczególnie jeśli jest nią dziecko (wynosi wtedy nawet 50%). Najbardziej narażone są kobiety mające troje i więcej dzieci, a także pracownicy przedszkoli i żłobków. Większość przypadków zakażeń w ciąży pozostaje bezobjawowa, w około 3% przypadków dochodzi do powikłań ciąży⁽¹²⁾.

OBJAWY KLINICZNE

Bezobjawowa infekcja parwowirusem B19 jest zjawiskiem stosunkowo często obserwowanym zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Szacuje się, że w około 33% przypadków infekcja u osób dorosłych jest bezobjawowa. U części chorych obserwuje się **objawy grypopodobne** lub **wysypkę**^(9,13). Parwowirus B19 wywołuje **rumień zakaźny** (*erythema infectiosum*), chorobę wieku dziecięcego, która może występować również u osób dorosłych. Początkowo objawia się stanami podgorączkowymi, bólami głowy i objawami grypopodobnymi. Po kilku dniach wymienione symptomy zaczynają się wycofywać, pojawia się natomiast wysypka. Jasnoczerwone zmiany występują początkowo na twarzy (ich kształt często przypomina motyla), czasem przyjmują zabarwienie sinoczerwone, stąd w literaturze spotyka się określenie „spoliczkowane dziecko”. Po kilku dniach wykwity rozprzestrzeniają się na tułów, kończyny górne i dolne, zazwyczaj nie obejmując powierzchni dłoniowej rąk ani podeszw stóp. Zmiany na tułowie i kończynach są zazwyczaj bledsze niż te obserwowane na twarzy. W czasie wycofywania się wykwitów wysypka przyjmuje charakterystyczny „koronkowy” wygląd, spowodowany rozpoczęciem blednięcia zmian od ich centrum. Wysypka zazwyczaj nie powoduje świądu, choć opiswane są przypadki występowania tego objawu, szczególnie u dzieci poniżej 10. roku życia. Zmiany ustępują zazwyczaj po upływie 1–3 tygodni;

w tym czasie mogą się pojawiać nowe wykwity. Opisywane są także przypadki wysypki pęcherzowej. Podczas występowania wysypki zazwyczaj nie obserwuje się już objawów grypopodobnych ani gorączki. W czasie chorowania na rumień zakaźny mogą się pojawić również inne objawy, takie jak powiększenie węzłów chłonnych, zaczerwienienie oczu, zapalenie gardła, biegunka, a także zapalenie i ból stawów – częściej u osób dorosłych. Występowanie zapalenia stawów u dzieci w przebiegu opisywanej choroby szacuje się na około 8% przypadków^(14,15).

Zapalenie i ból stawów to najczęstszy objaw kliniczny pierwotnego zakażenia parwowirusem B19 wśród osób dorosłych. Występuje u około 60% chorujących kobiet i u około 30% chorujących mężczyzn. Objawy dermatologiczne są rzadkie u osób dorosłych i są niecharakterystyczne dla zakażenia B19V. Zapalenie stawów ma prawdopodobnie przyczynę immunologiczną – jest związane z krążącymi we krwi przeciwciałami. Najczęściej zajęte zostają stawy śródreżnopaliczkowe (75%), kolanowe (65%), nadgarstkowe (55%) oraz skokowe (40%). W przebiegu zakażenia B19V nie obserwuje się degeneracji stawów⁽¹⁶⁾. Ostre zapalenie stawów, które stwierdza się u 30–60% chorych, może trwać nawet powyżej 2 miesięcy u około 20% zakażonych B19V⁽¹³⁾.

Zakażenie parwowirusem B19 prawdopodobnie jest również czynnikiem wywołującym **zespół rękawiczek i skarpetek** (*gloves and socks syndrome*), występujący najczęściej u młodych osób dorosłych. Charakteryzuje się on obecnością bólu, rumienia i obrzęku stóp oraz dłoni. Po pewnym czasie stan ten ulega zaostrzeniu, pojawiają się wybroczyny, plamica, a nawet pęcherzyki i pęcherze z następowym oddzielaniem naskórka. Cechą charakterystyczną jest ostre, linijne odgraniczenie zmian chorobowych na wysokości stawów nadgarstkowych i stawów skokowych. Zmianami mogą być też objęte inne obszary ciała, np. policzki, okolice stawów kolanowych i łokciowych oraz narządy płciowe. Pacjenci mogą także zgłaszać osłabienie, bóle stawów i gorączkę. Należy pamiętać, że „zespół rękawiczek i skarpetek” może być również wywołany przez inne czynniki, np. zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu B, cytomegalowirusem, wirusem Epsteina–Barr, lub występować jako niepożądana reakcja po podaniu leków⁽¹⁷⁾.

Zakażenie parwowirusem B19 może też spowodować następstwa hematologiczne, takie jak **trombocytopenia i leukopenia**⁽¹⁸⁾. U dzieci opisywano obecność przejściowej erytroblastopenii dziecięcej (*transient erythroblastopenia of childhood*, TEC), związanej prawdopodobnie z zakażeniem parwowirusem B19, choć etiologia tego zespołu pozostaje do końca niewyjaśniona. Charakteryzuje się on występowaniem w grupie wiekowej od 3. do 4. roku życia, a jego objawami są niedokrwistość, retikulocytopenia i obniżona liczba prekursorów krwinek czerwonych w aspiracie szpiku kostnego⁽¹⁶⁾.

Parwowirus B19 prawdopodobnie może być czynnikiem etiologicznym wywołującym **zapalenie mięśnia sercowego** oraz **zapalenie osierdzia** – opisano kilka przypadków

etiologii B19V tych schorzeń u dzieci i dorosłych. W literaturze istnieją również doniesienia na temat wywoływania przez B19V **zapalenia wątroby**, a także **schorzeń neurologicznych**, takich jak encefalopatie, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zanik mięśni⁽¹⁶⁾.

U osób z obniżoną odpornością B19V przypuszczalnie jest czynnikiem etiologicznym wywołującym takie schorzenia, jak: wybiórcza aplazja czerwonych krwinek – **PRCA** (*chronic pure red cell aplasia*), ostra białaczka limfoblastyczna – **ALL** (*acute lymphoblastic leukaemia*), zespół hemofagocytarny związany z zakażeniem wirusowym – **VAHS** (*virus-associated haemophagocytic syndrome*). B19V może też powodować **przejściowy kryzys aplastyczny**, na który narażone są szczególnie osoby ze zwiększonym rozpadem krwinek czerwonych lub ze zmniejszoną ich produkcją^(16,19,20).

Nie istnieje leczenie przyczynowe parwowirusy. Możliwe jest jedynie postępowanie objawowe, np. stosowanie leków przeciwzapalnych, przeciwbólowych czy przeciwgorączkowych (u dzieci nie podaje się kwasu acetylosalicylowego) oraz zwiększenie ilości podawanych płynów⁽¹⁴⁾.

ZAKAŻENIE W OKRESIE CIĄŻY

Pierwsze wzmianki na temat nieprawidłowego przebiegu ciąży u pacjentek zakażonych parwowirusem B19 pojawiły się w 1984 roku. W okresie tym opisano co najmniej 20 martwych płodów, w których tkankach wykryto obecność B19V. Wirus namnaża się szczególnie chętnie w komórkach progenitorowych odpowiedzialnych za erytropoezę ze względu na ich szybkie podziały. U płodu może to doprowadzić do głębokiej niedokrwistości oraz niewydolności krążenia⁽²¹⁾. Szacuje się, że nawet u 70% kobiet, które przejdą infekcję B19V w czasie ciąży, nie wystąpią żadne objawy choroby i pozostanie ona asymptomatyczna⁽²²⁾. Ryzyko transmisji wirusa z organizmu matki do płodu szacuje się na 17–33%. Uważa się, że większość zainfekowanych wewnątrzmacicznie dzieci cechuje się dobrym rokowaniem, a przebycie zakażenia wewnątrzmacicznego nie powoduje trwałych następstw. U kobiet z transmisją pierwotnej infekcji parwowirusem B19 w czasie ciąży na płód obumarciem wewnątrzmacicznym występuje w około 4–30% przypadków. W pierwszym trymestrze ciąży ryzyko poronienia szacuje się na około 10%. Ryzyko utraty ciąży jest prawdopodobnie największe, jeśli do transmisji zakażenia dojdzie pomiędzy 12. a 17. tygodniem ciąży, ponieważ w tym czasie nasilają się procesy erytropoezy. Szacuje się, że poronienia samoistne przed 20. tygodniem ciąży występują łącznie w około 14% przypadków zakażenia płodu, a po 20. tygodniu ich częstość spada do około 2%. Przyczyną poronień prawdopodobnie jest wielonarządowe uszkodzenie płodu. Ryzyko utraty ciąży zmniejsza się w drugim trymestrze ciąży, a w ostatnich 2 miesiącach ciąży powikłania zakażenia są rzadkie^(12,23,24).

B19V krążący we krwi matki może się wiązać z globulidem, specyficznym receptorem wirusowym, którego

obecność wykazano w obrębie zarówno cytotrofoblastu, jak i syncytiotrofoblastu, a następnie za jego pomocą przedostać się do krążenia płodowego. Wykazano, że poziom ekspresji globozydu jest najwyższy w pierwszym trymestrze ciąży, a z czasem jej trwania stopniowo się zmniejsza, co koreluje ze zmniejszonym ryzykiem infekcji u płodu w późniejszym okresie trwania ciąży⁽²⁵⁾.

Opisano przypadek wystąpienia powikłań zakażenia parwowirusem B19 u tylko jednego z płodów w ciąży bliźniaczej dwukosmówkowej dwuowodniowej. Świadczy to o nie do końca poznanym mechanizmie zakażenia wewnątrzmacicznego; może sugerować zróżnicowaną odpowiedź immunologiczną u płodów, wnikięcie wirusa tylko przez jedno z łożysk lub asymptomatyczną infekcję u drugiego płodu⁽²⁶⁾. Występowanie **nieimmunologicznego uogólnionego obrzęku płodu** jest jednym z najczęściej opisywanych objawów sugerujących zakażenie parwowirusem B19 w okresie ciąży; szacuje się, że zakażenie B19V odpowiada za nawet około 27% wszystkich przypadków obrzęku płodu. Jest on prawdopodobnie związany z ciężką niedokrwistością płodu, uwarunkowaną krótszym okresem życia zainfekowanych przez wirusa erytrocytów, następową hipoksją i niewydolnością krążenia. Prawdopodobną przyczyną obrzęku płodu może być również bezpośrednie niszczenie przez B19V komórek miokardium oraz hepatocytów. Uszkodzenie hepatocytów może mieć także przyczynę pośrednią, związaną z odkładaniem złogów hemosyderyny w hepatocytach i w komórkach Kupffera, co skutkuje ich zwłóknieniem oraz nekrozą. W efekcie wątroba produkuje mniej albumin, co powoduje obniżenie ciśnienia onkotycznego. Obrzęk płodu i nagromadzenie płynu w jamach ciała są przypuszczalnie spowodowane połączeniem skutków niedokrwistości płodu, niewydolności serca oraz bezpośredniego uszkodzenia naczyń spowodowanego hipokseją. Obrzęk płodu ujawnia się z reguły, gdy hematokryt spada poniżej 15%, jednak opisywane są przypadki jego występowania nawet w przypadku umiarkowanej niedokrwistości. Najczęściej stwierdza się go w drugim trymestrze ciąży, w odstępie 1–17 tygodni (w większości przypadków 4–6 tygodni) od wystąpienia objawów zakażenia u matki. Ryzyko obrzęku płodu i jego następowego zgonu zmniejsza się w trzecim trymestrze ciąży, co jest związane prawdopodobnie z większą dojrzałością immunologiczną płodu. W literaturze dostępne są opisy pojedynczych przypadków występowania **wad wrodzonych** u płodów zarażonych B19V pod postacią wad układu nerwowego, wad twarzoczaszki czy oczu, nie udowodniono jednak bezpośredniego związku opisywanych wad z zakażeniem B19V^(24,27,28).

W pierwszym oraz we wczesnym drugim trymestrze ciąży możliwym do zaobserwowania w badaniu ultrasonograficznym (USG), stosunkowo często występującym objawem zakażenia B19V jest powiększenie łożyska; opisywane są również przypadki występowania w tym okresie obrzęku płodu. W badaniu USG można też zauważyć u płodów ograniczenie wzrastania wewnątrzmacicznego, obecność płynu w jamach opłucnowych, uogólniony obrzęk skóry

oraz poszerzenie sylwetki serca. Opisuje się także przypadki poszerzenia przezierności karkowej, będącej najprawdopodobniej efektem niewydolności krążenia płodu. Przypuszczalnie znaczna część związanych z zakażeniem B19V poronień w pierwszym trymestrze ciąży nie jest możliwa do zdiagnozowania na podstawie badania USG. W drugim i trzecim trymestrze ciąży w badaniu USG oprócz obrzęku płodu można dostrzec wodobrzusze, obecność płynu w jamach opłucnowych oraz w worku osierdziowym, obrzęk skóry >5 mm, wielowodzie, powiększenie łożyska oraz zmniejszenie aktywności ruchowej płodu⁽²⁸⁾. Wśród innych objawów ultrasonograficznych wewnątrzmacicznej infekcji B19V wymienia się również niedomykalność zastawki mitralnej, niedomykalność zastawki trójdzielnej i przekrwienie wątroby⁽²⁹⁾.

Macé i wsp. wykazali, że obrzęk płodu może występować w postaci wodobrzusza izolowanego, a także współwystępować z wysiękiem w innych jamach ciała – najczęściej w osierdziu, znacznie rzadziej zaś w jamach opłucnowych. W badaniu USG wykazano też cechy zapalenia mięśnia sercowego, którego najczęstszym objawem była kardiomegalia; dodatkowo obserwowano zmniejszoną kurczliwość mięśnia sercowego. Zaobserwowano również, że w chwili rozpoznania zakażenia parwowirusem B19 u 10 płodów długość kości udowej była poniżej 5. percentyla⁽³⁰⁾.

Wrodzone infekcje B19V są stosunkowo rzadkie, chociaż w okresach epidemii mogą być częstsze. Prawdziwa częstość ich występowania nie jest znana, a infekcja u matki ma zwykle przebieg bezobjawowy. Badanie USG płodu może się więc przyczynić do postawienia właściwej diagnozy i wdrożenia odpowiedniego postępowania⁽³¹⁾.

POSTĘPOWANIE W OKRESIE CIĄŻY

U każdej kobiety ciężarnej z podejrzeniem zakażenia parwowirusem B19 należy wykonać oznaczenie swoistych przeciwciał w klasach IgM i IgG, skierowanych przeciwko B19V.

Jeśli w badaniach laboratoryjnych uzyskamy wynik IgM(–), IgG(+), pacjentka prawdopodobnie przeżyła zakażenie w przeszłości, ma nabytą odporność i nie istnieje ryzyko zakażenia dla płodu. Aktualną infekcję można wykluczyć, jedynie wykonując badanie metodą biologii molekularnej (DNA B19V metodą *real-time* PCR). Uważa się jednak, że tylko zakażenie pierwotne w czasie ciąży niesie ryzyko powikłań dla rozwijającego się dziecka.

Wynik oznaczeń IgM(+), IgG(–) upoważnia do rozpoznania świeżego zakażenia parwowirusem B19 i obliuguje do wdrożenia odpowiedniego postępowania. Ciężarną należy skierować do ośrodka referencyjnego i poddać ścisłej obserwacji z badaniem USG płodu co tydzień lub co 2 tygodnie przez okres co najmniej 8–12 tygodni. Wynika to z faktu, że obrzęk płodu może się pojawić z opóźnieniem, a dokładny czas jego potencjalnego wystąpienia nie jest znany. Pierwotny dodatni wynik w klasie IgM musi zostać potwierdzony wykazaniem serokonwersji i/lub wykryciem DNA B19V.

W przypadku wyjściowych ujemnych oznaczeń w obu klasach immunoglobulin IgM(-), IgG(-) należy wykonać kontrolne badanie poziomu immunoglobulin skierowanych przeciwko B19V po 2–4 tygodniach. W czasie tak zwanego okienka serologicznego jedynym instrumentem diagnostycznym potwierdzającym infekcję jest badanie DNA B19V. W przypadku uzyskania ujemnego kontrolnego wyniku oznaczenia swoistych przeciwciał można wykluczyć infekcję B19V i zakończyć diagnostykę. Jeśli zaś w czasie badania kontrolnego uzyskamy dodatni wynik oznaczenia przeciwciał w klasie IgM(+) – lub IgM(+) i IgG(+) – pacjentkę należy traktować jak osobę ze świeżą infekcją i wdrożyć odpowiednie postępowanie^(3,23,27). U chorych z obniżoną odpornością diagnostyka zakażeń parwowirusem B19 nie powinna się opierać na metodach immunoenzymatycznych, ponieważ może to prowadzić do otrzymania nieadekwatnych wyników. W takich przypadkach rozpoznanie powinno się ustalać na podstawie wykrywania DNA wirusa⁽³⁾. Rozpoznanie zakażenia wewnątrzmacicznego u płodu jest możliwe dopiero po wykonaniu badań inwazyjnych, takich jak amniopunkcja, kordocenteza czy biopsja kosmówki. Tego typu postępowania nie stosuje się standardowo; rozpoznanie zakażenia u matki nie stanowi wskazania do wdrożenia diagnostyki inwazyjnej u płodu. Zakażenie wewnątrzmaciczne można jednak rozpoznać również na podstawie oceny płynu owodniowego, surowicy płodu lub fragmentu łożyska za pomocą metody reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction*, PCR) (oznaczenie DNA wirusa) lub po znalezieniu cząsteczek wirusa w mikroskopii elektronowej. Należy pamiętać, że obecność wirusa można oznaczyć jedynie w okresie wiremii. Oznaczanie przeciwciał we krwi płodu również nie jest powszechnie stosowaną metodą, ponieważ płód zaczyna wytwarzać przeciwciała w klasie IgM dopiero po 22. tygodniu ciąży; również w późniejszych etapach ciąży wykonanie tego badania daje dość duży odsetek wyników fałszywie negatywnych^(9,32).

Podejrzenie niedokrwistości u płodu związanej z zakażeniem B19V obliguje do pobrania próbki krwi z oznaczeniem stężenia hemoglobiny, płytek krwi, retikulocytów oraz DNA B19V celem potwierdzenia przeniesienia zakażenia od matki do płodu⁽³⁾.

Jeśli dojdzie do wystąpienia obrzęku płodu, pacjentkę należy przekazać do ośrodka III stopnia referencyjności perinatologicznej i otoczyć ścisłym nadzorem zarówno matkę, jak i rozwijający się płód. Stosowne wydaje się wykonanie kordocentezy z oceną poziomów hematokrytu i retikulocytów płodu w celu oceny wskazań do wykonania transfuzji wewnątrzmacicznej. W przypadku wystąpienia obrzęku płodu w ciąży donoszonej za najlepsze postępowanie można uznać zakończenie ciąży. Przy stwierdzeniu obrzęku płodu w ciąży niedonoszonej można zastosować profilaktykę steroidową, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami, w celu przyspieszenia dojrzewania płuc płodu i zapobiegnięcia innym powikłaniom wcześniactwa. Obecnie nie ma jasno ustalonych kryteriów postępowania ani leczenia obrzęku uogólnionego płodu. W celu oceny

krążenia u płodu autorzy zalecają wykonywanie badań metodą Dopplera z wykorzystaniem przepływów, szczególnie w tętnicy pępowinowej (*umbilical artery*, UA) oraz w tętnicy środkowej mózgu (*middle cerebral artery-peak systolic velocity*, MCA-PSV)^(12,23,33).

Transfuzja wewnątrzmaciczna wydaje się postępowaniem kontrowersyjnym, wymagającym dalszych badań z ustaleniem szczegółowych wskazań do jej przeprowadzenia. Rodis i wsp. w analizie 539 przypadków obrzęków płodów spowodowanych zakażeniem parwowirusem B19 w czasie trwania ciąży wykazali śmiertelność na poziomie 30% bez transfuzji wewnątrzmacicznej, a 6% przypadków zakończyło się zgonem wewnątrzmacicznym po przeprowadzeniu transfuzji wewnątrzmacicznej. Spośród obserwowanych ciąż 34% zakończyło się pomyślnie bez interwencji, tzn. z wycofaniem obrzęku bez transfuzji; 29% obserwowanych ciąż z obrzękiem płodu po transfuzji rozwijało się prawidłowo; 1% zakończono⁽³⁴⁾.

Hellmund i wsp. ocenili rezultaty transfuzji wewnątrzmacicznej przeprowadzonej u 55 płodów przed 20. tygodniem ciąży, u których stwierdzono ciężką niedokrwistość spowodowaną infekcją parwowirusem B19. Obrzęk płodu został stwierdzony w 38,2% przypadków, a jego wystąpienie zwiększało ryzyko obumarcia wewnątrzmacicznego. Po zastosowaniu transfuzji wewnątrzmacicznej poziom przeżywalności wyniósł 80%⁽³⁵⁾.

Wspomagające leczenie digoksyną można rozważyć u płodów z ciężkim obrzękiem uogólnionym, z kardiomegalią oraz z cechami niewydolności krążenia⁽³⁾.

Do tej pory nie udało się opracować swoistego leczenia zakażeń parwowirusem B19, nie istnieje również szczepionka przeciw temu wirusowi, choć trwają prace nad jej uzyskaniem. W literaturze opisywano próby leczenia zakażeń B19V w czasie ciąży poprzez podawanie immunoglobulin IgG-B19 do worka owodniowego, jednak wskazania do takiego postępowania nie są jednoznacznie ustalone, wyniki terapii są niepewne, nie ma też zatwierdzonego preparatu leczniczego do tego typu terapii⁽³⁶⁾.

Zalecaną metodą zapobiegania powikłaniom spowodowanym infekcją B19V w czasie ciąży pozostaje jak dotąd unikanie kontaktu z osobami zakażonymi.

Po urodzeniu wszystkie dzieci, które przebyły infekcję parwowirusem B19 w okresie płodowym, powinny być poddane wnikliwej obserwacji, szczególnie neurologicznej (u części z nich obserwuje się zaburzenia psychomotoryczne i opóźniony rozwój neurologiczny, związane prawdopodobnie z bezpośrednim uszkodzeniem tkanki mózgowej przez wirus lub ciężką anemią w okresie płodowym). Istnieją także doniesienia o występowaniu u dzieci z tej grupy zaburzeń funkcji wątroby, niedokrwistości i zapalenia mięśnia sercowego^(23,32,37,38).

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J et al. (eds.): *Virus Taxonomy. VIIIth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, Elsevier/Academic Press, London 2005.
- Landry ML: Parvovirus B19. *Microbiol Spectr* 2016; 4.
- Grabarczyk P, Kalińska A, Litwińska B et al.: Diagnostyka laboratoryjna zakażenia parwowirusem B19 u kobiet w ciąży. Rekomendacje polskiej grupy ekspertów 2014. *Diagn Lab* 2015; 51: 157–168.
- dos Santos Brito Silva Furtado M, Viana MB, Hickson Rrios JS et al.: Prevalence and incidence of erythrovirus B19 infection in children with sickle cell disease: the impact of viral infection in acute clinical events. *J Med Virol* 2016; 88: 588–595.
- Kishore J, Kapoor A: Erythrovirus B19 infection in humans. *Indian J Med Res* 2000; 112: 149–164.
- Luo Y, Qiu J: Human parvovirus B19: a mechanistic overview of infection and DNA replication. *Future Virol* 2015; 10: 155–167.
- Ekman A, Hokynar K, Kakkola L et al.: Biological and immunological relations among human parvovirus B19 genotypes 1 to 3. *J Virol* 2007; 81: 6927–6935.
- Grabarczyk P, Korzeniowska J, Liszewski G et al.: Badanie DNA parwowirusa B19 (B19V) u polskich dawców krwi, 2004–2010. *Przegl Epidemiol* 2012; 66: 7–12.
- Sieroszewski P, Bober L, Kłosiński W: Zakażenia podczas ciąży. *Perinatol Neonatol Ginekol* 2012; 5: 65–84.
- Ergaz Z, Ornoy A: Parvovirus B19 in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 421–435.
- Zavattoni M, Paolucci S, Sarasini A et al.: Diagnostic and prognostic value of molecular and serological investigation of human parvovirus B19 infection during pregnancy. *New Microbiol* 2016; 39: 181–185.
- Staroselsky A, Klieger-Grossmann C, Garcia-Bournissen F et al.: Exposure to fifth disease in pregnancy. *Can Fam Physician* 2009; 55: 1195–1198.
- Sharad S, Kapur S: Emerging human infections: an overview on parvovirus B19. *JIACM* 2005; 6: 319–326.
- Dighe N, Pattan S, Bhawar S et al.: Fifth disease: a review. *J Pharm Sci Res* 2009; 1: 15–25.
- Allmon A, Deane K, Martin KL: Common skin rashes in children. *Am Fam Physician* 2015; 92: 211–216.
- Heegaard ED, Brown KE: Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 485–505.
- Passoni LF, Ribeiro SR, Giordani ML et al.: Papular-purpuric “gloves and socks” syndrome due to parvovirus B19: report of a case with unusual features. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001; 43: 167–170.
- Kerr J: A review of blood diseases and cytopenias associated with human parvovirus B19 infection. *Rev Med Virol* 2015; 25: 224–240.
- Buda P, Gietka P, Wieteska-Klimczak A et al.: Wtórne zespoły hemofagocytarne – aktualny problem interdyscyplinarny. *Wiad Lek* 2013; 66: 153–163.
- Pawelec K, Zdziechowicz I, Siwicka A et al.: Parvovirus B19 as a cause of transient aplastic anemia – case report. *Post N Med* 2016; 29: 581–583.
- Hall SM, Cohen BJ, Mortimer PP et al.; PHLS Working Party on Fifth Disease: Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. *Br Med J* 1990; 300: 1166–1170.
- Crane J, Mundle W, Boucoiran I; Maternal Fetal Medicine Committee: Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36: 1107–1116.
- Crane J, Armson A, de la Ronde S et al.: Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24: 727–743; quiz 744–746.
- Dzieciatkowski T, Tomaszewska A, Majewska A et al.: Zakażenia ludzkim parwowirusem B19. *Post Mikrobiol* 2007; 46: 203–210.
- Bonvicini F, Bua G, Gallinella G: Parvovirus B19 infection in pregnancy – awareness and opportunities. *Curr Opin Virol* 2017; 27: 8–14.
- Bekhit MT, Greenwood PA, Warren R et al.: In utero treatment of severe fetal anaemia due to parvovirus B19 in one fetus in a twin pregnancy – a case report and literature review. *Fetal Diagn Ther* 2009; 25: 153–157.
- Giorgio E, De Oronzo MA, Iozza I et al.: Parvovirus B19 during pregnancy: a review. *J Prenat Med* 2010; 4: 63–66.
- Devine PA: Parvovirus infection in women. *Primary Case Update for OB/GYNs* 2002; 9: 149–153.
- Kyeong KS, Won HS, Lee MY et al.: Clinical features of 10 fetuses with prenatally diagnosed parvovirus B19 infection and fetal hydrops. *Fetal Pediatr Pathol* 2015; 34: 49–56.
- Macé G, Sauvan M, Castaigne V et al.: Clinical presentation and outcome of 20 fetuses with parvovirus B19 infection complicated by severe anemia and/or fetal hydrops. *Prenat Diagn* 2014; 34: 1023–1030.
- Gilarranz R, Chamizo F, Hernández-Febles M et al.: Parvovirus B19 congenital infection. *Infect Dis (Lond)* 2016; 48: 566–568.
- Markowska A, Polczyńska-Kaniak E: Zakażenie parwowirusem B19 w czasie ciąży. *Ginekol Dypł* 2011; 13: 31–37.
- Rodis JF: Parvovirus infection. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 107–120.
- Rodis JF, Borgida AF, Wilson M et al.: Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops: a survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 985–988.
- Hellmund A, Geipel A, Berg C et al.: Early intrauterine transfusion in fetuses with severe anemia caused by parvovirus B19 infection. *Fetal Diagn Ther* 2018; 43: 129–137.
- Ornoy A, Ergaz Z: Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus. *Birth Defects Res* 2017; 109: 311–323.
- Bonvicini F, Bua G, Gallinella G: Parvovirus B19 infection in pregnancy-awareness and opportunities. *Curr Opin Virol* 2017; 27: 8–14.
- Bascietto F, Liberati M, Murgano D et al.: Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 569–576.