

Tomasz Dzieciatkowski<sup>1</sup>, Agnieszka Tomaszewska<sup>2</sup>,  
Anna Majewska<sup>1</sup>, Mirosław Łuczak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Akademia Medyczna w Warszawie  
ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa, tel. (22) 622 00 28, e-mail: dzieciatkowski@wp.pl

<sup>2</sup> Klinika Transplantacji Komórek Krwiotwórczych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii  
ul. Gandhi 14, 02-776 Warszawa

Wpłynęło w styczniu 2007 r.

1. Wstęp. 2. Rumień zakaźny (*erythema infectiosum*). 3. Zespół „rękawiczek i skarpetek”. 4. Zakażenia u kobiet ciężarnych. 5. Hematologiczne następstwa zakażenia parwowirusem B19. 5.1. Przemijające przełomy aplastyczne. 5.2. Aplazja czystoczerwonokrwinkowa. 5.3. Neutropenia, małopłytkowość i pancytopenia po zakażeniu parwowirusem B19. 6. Diagnostyka zakażeń B19. 7. Podsumowanie

### Infections with human parvovirus B19

**Abstract:** Human parvovirus B19 belonging to the genus *Erythrovirus* is the only parvovirus known to be a human pathogen. Parvovirus B19 has extreme tropism for human erythroid progenitor cells and causes a variety of diseases in humans with outcomes ranging from symptomatic to severe, such as chronic anemia in immunocompromised patients. The virus may be transmitted to susceptible individuals via respiratory secretions, plasma-derived products and also transplacentally from the infected mother to the fetus during pregnancy which may result in hydrops fetalis, abortion or stillbirth. It is also presumable that B19-induced immune dysfunction can predispose to infection with other pathogens, although little is known about the effects and consequences of mixed infections of B19 and other infectious agents. The aim of this paper is the presentation of current knowledge about parvovirus B19 infections and also commonly used diagnostic procedures.

1. Introduction. 2. Erythema infectiosum. 3. „Gloves and socks” syndrome. 4. Parvovirus B19 infections in pregnancy. 5. Haematological consequences of parvovirus B19 infection. 5.1. Transient aplastic crisis. 5.2. Pure red cell aplasia. 5.3. Neutropenia, thrombocytopenia and pancytopenia in B19 infections. 6. Diagnostics of B19 infections. 7. Summary

**Słowa kluczowe:** parwowirus B19, rumień zakaźny, przełom aplastyczny, nieimmunologiczny obrzęk płodu

**Key words:** parvovirus B19, erythema infectiosum, aplastic crisis, non-immune hydrops fetalis

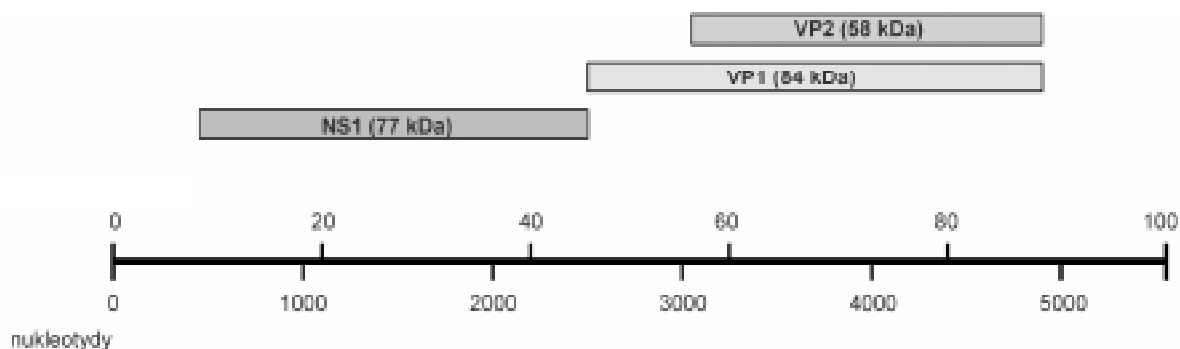
## 1. Wstęp

Parwowirus B19 został odkryty przypadkowo w 1974 r. przez Yvonne Cossart podczas prac nad testami do wykrywania antygenów powierzchniowych wirusa zapalenia wątroby typu B. Określenie nazwy wywodzi się z oznaczenia badanej próbki surowicy (płytką B, numer 19), w której wykryto nieprawidłowo wysokie wyniki testów serologicznych. W mikroskopii elektronowej wykazano obecność pojedynczych cząstek o średnicy 23 nm przypominających parwowirusy zwierzęce [10]. Kilka lat później parwowirus B19 został niezależnie opisany przez badaczy japońskich jako wirus Nakatani, jednak kolejne badania wykazały, że oba wirusy to ten sam czynnik zakaźny [29]. Pierwotną nazwę „surowicze cząsteczki parwowiruso-podobne” oficjalnie zmieniono w 1985 r. na parwowirus B19, zaś wirus został zakwalifikowany do rodziny *Parvoviridae* [36]. Do chwili obecnej jest on jedynym przedstawicielem parwowirusów bezsprzecznie powiązanych z patogenym działaniem na organizm człowieka. Zakażenia nim są powszechne na całym świecie i dają szeroki zakres objawów klinicznych w zależności od statusu immunologicznego i hematologicznego pacjenta. Większość ludzi zostaje zakażona tym wirusem już w dzie-

ciństwie, bowiem u ponad 50% ludzi do 20 roku życia stwierdza się dodatni poziom przeciwciał anti-B19 klasy IgG, a wraz z wiekiem odsetek ten wzrasta do 90–100% [4, 13].

Genom parwowirusa B19 składa się z jednoniciowego DNA i liczy około 5,6 tys. zasad [3]. Podobnie jak u innych parwowirusów, zawiera on dwie duże otwarte ramki odczytu (Open Reading Frames, ORF), kodujące dwa białka kapsydu – VP1 i VP2 oraz pojedyncze białko niestrukturalne NS1. Cały genom otoczony jest bezotoczkowym, dwudziestościanowym kapsydem, złożonym z 60 kapsomerów [3]. Brak otoczki powoduje dużą odporność wirusa na inaktywację za pomocą czynników fizycznych i chemicznych. Wirus jest niewrażliwy na działanie temperatury 56°C przez 60 minut oraz na działanie rozpuszczalników hydrofobowych [35].

W połowie lat 90-tych we Francji od pacjenta z niedokrwistością aplastyczną została wyizolowana próbka parwowirusa, określona jako V9, jednak analiza jego sekwencji DNA wykazała różnicę powyżej 10% w porównaniu z innymi szczepami tego patogenu [28]. Ówczesne testy serologiczne nie potwierdzały ostrej infekcji B19, stąd też sugerowano, iż zaobserwowany przełom aplastyczny związany był z zakażeniem V9, jako nowym typem wirusa, który nie wykazywał



Rys. 1. Schemat budowy genomu parwowirusa B19

Na wykresie zaznaczono miejsca kodowania białka niestrukturalnego NS1 o masie cząst. 77 kDa oraz białek kapsydu VP1 i VP2 o masach cząst. odpowiednio – 84 i 58 kDa [3].

krzyżowej reakcji z testami specyficznymi dla B19. Standardowe startery PCR dla wirusa B19 nie amplifikowały sekwencji wariantu V9 [28], wskazując na konieczność zastosowania nowych metod do badania próbek podejrzanych o obecność tego szczepu i potencjalnych nowych wirusów. Występowanie typu V9 i jego związek z objawami chorobowymi pozostaje wciąż niewyjaśnione, a współcześnie zmodyfikowane testy serologiczne wykazują 100% reakcji krzyżowej pomiędzy białkami kapsydu VP2 B19 i V9.

## 2. Rumień zakaźny (*erythema infectiosum*)

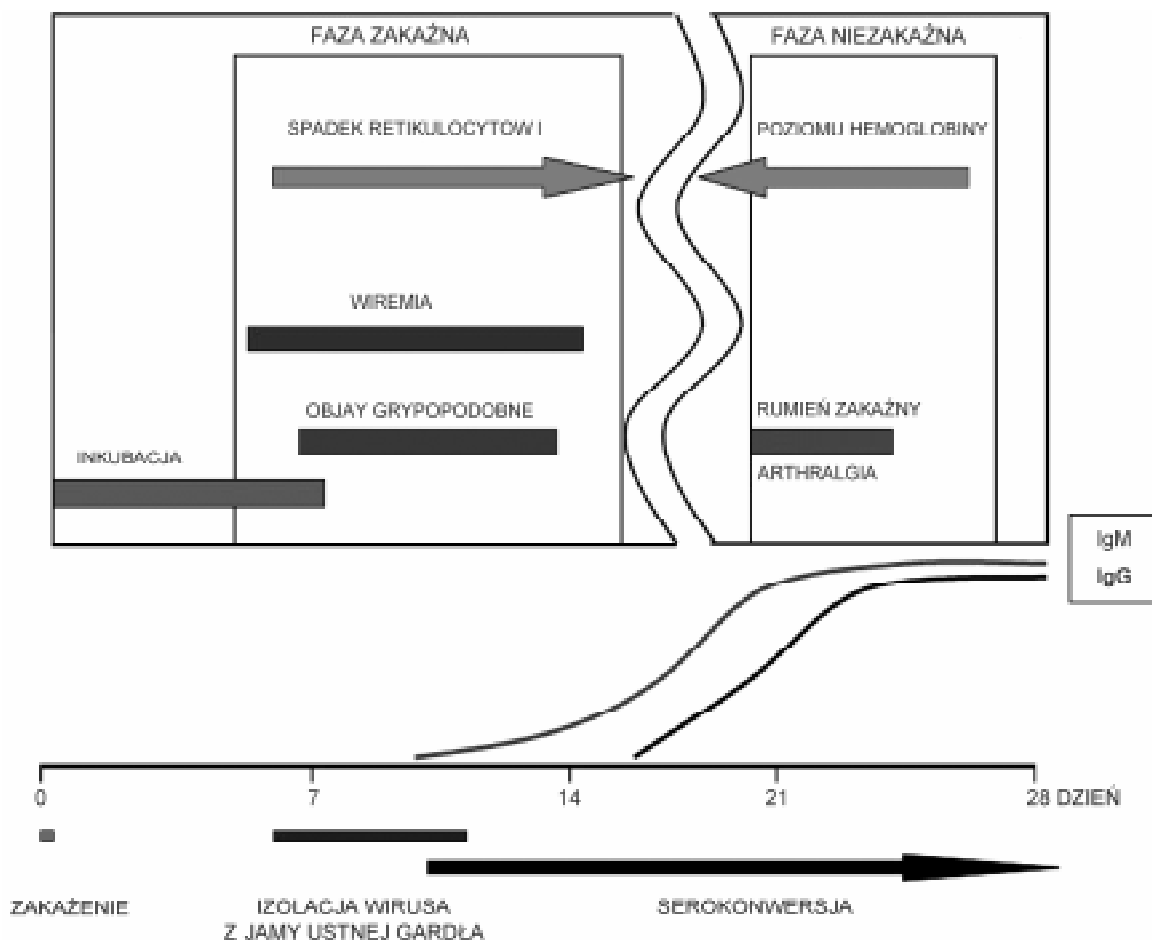
Zakażenie parwowirusem B19 u dzieci najczęściej występuje pod postacią rumienia zakaźnego, który także określany jest jako „choroba piąta”, gdyż pod koniec XIX wieku było sklasyfikowane jako piąta choroba wieku dziecięcego przebiegająca z wysypką. Inne często spotykane w literaturze określenie to „zespół spoliczkowanego dziecka”.

Choroba przebiega dwufazowo: po okresie inkubacji, trwającym około 7 dni (4–14 dni) u części dzieci pojawiają się niespecyficzne objawy grypopodobne związane z wiramią, takie jak: ból głowy, złe samopoczucie, umiarkowana gorączka, objawy żołądkowo-jelitowe, nieżyt dróg oddechowych czy też powiększenie szyjnych węzłów chłonnych. W tym czasie wirus obecny jest w wydzielinach górnych dróg oddechowych, które są źródłem zakażenia [9]. W fazie drugiej w 80% przypadków obserwowane są zmiany na skórze w postaci siateczkowatej wysypki umiejscowionej symetrycznie na policzkach i kształtem przypominającej motyla lub ślad po wymierzeniu policzka [9, 16]. Po 1–4 dniach wysypka może obejmować również tułów, kończyny górne i dolne. W patogenezie tej fazy prawdopodobnie znaczącą rolę odgrywają tworzące się kompleksy immunologiczne [15].

Zakażenie może przebiegać również bez jakichkolwiek objawów. Przechorowanie uodparnia na całe

życie, a reinfekcje notowane są bardzo rzadko. Obraz kliniczny zakażenia wirusem B19 u części dzieci może objawami przypominać różyczkę, co utrudnia prawidłowe rozpoznanie choroby.

U osób dorosłych parwowiroza może przebiegać odmiennie niż u dzieci. Głównymi dolegliwościami są wówczas bóle stawów na tle zapalenia stawów. Artropatię powiązaną z B19 opisano po raz pierwszy w 1985 roku. Występuje ona u 60% młodych ludzi zakażonych wirusem i u około 5–8% dzieci z rumieniem zakaźnym. U dorosłych stwierdza się symetryczne zapalenie wielu stawów np. śródręcza (75%), stawów kolanowych (65%), nadgarstka (55%), łokciowych (40%) i proksymalnych stawów międzypaliczkowych [37]. Podobnie jak u dzieci symptomy te poprzedzone są często objawami grypopodobnymi. Należy zauważyć, że rumień zakaźny występuje z równą częstością u dzieci płci męskiej, jak i żeńskiej, lecz dolegliwości stawowe są bardziej nasilone u kobiet niż mężczyzn. Objawom stawowym towarzyszyć może charakterystyczna wysypka. W połowie przypadków artropatii dorosłych po 1–2 tygodniach choroby dochodzi do ustąpienia zmian zapalnych w stawach. Rzadko zdarza się by objawy utrzymywały się dłużej, choć takie przypadki też są notowane. Pacjenci wymagają ciągłego monitorowania, ponieważ artropatia może wystąpić ponownie po długim okresie bezobjawowym [15, 16]. W przypadkach, gdy dolegliwości stawowe utrzymują się kilka miesięcy lub lat, chorzy spełniają kryteria diagnostyczne American Rheumatism Association dla reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Obecnie trwają dyskusje dotyczące związku przyczynowego wirusa B19 z tymi jednostkami chorobowymi. Gdyby te dane zostały potwierdzone, można byłoby wyjaśnić rolę infekcji wirusowej w patogenezie chorób autoimmunologicznych, przez wpływ na odpowiedź immunologiczną humoralną i komórkową, bądź krzyżową reakcję pomiędzy wirusem, a ludzkimi epitopami [16].



Rys. 2. Korelacja objawów klinicznych ze statusem serologicznym w przebiegu zakażenia parwowirusem B19 [2, 16, 37]

Odpowiedź immunologiczna w postaci przeciwciał klasy IgM pojawia się około 5–8 dnia od wystąpienia pierwszych objawów chorobowych. Przeciwciała w klasie IgG wykrywane są w surowicy krwi w drugim tygodniu od chwili zakażenia a ich poziom może utrzymywać się przez wiele lat.

### 3. Zespół „rękawiczek i skarpetek”

Zespół „rękawiczek i skarpetek” (gloves and socks syndrome) po raz pierwszy opisano w 1990 roku [34]. Dotychczas opublikowano kilkadziesiąt potwierdzonych laboratoryjnie przypadków. Objawami charakterystycznymi są ograniczone zmiany pojawiające się w obrębie stóp i dłoni. Choroba rozpoczyna się obrzękiem i rumieniem, następnie pojawia się krwotoczna wysypka grudkowa i świąd. Czasem zmiany skórne obecne są w innych miejscach np. na twarzy, pośladkach, łokciach czy kolanach [7, 30, 34].

Objawom miejscowym często towarzyszą bóle głowy, ogólne osłabienie, bóle stawowe i podwyższona ciepłota ciała. W wielu przypadkach zaobserwowano zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej, takie jak: zaczerwienienie gardła, wybroczyny, zmiany o charakterze pęcherzykowo-grudkowym na podniebieniu twardym i miękkim jak również typowe dla zakażenia wirusem odry plamki Koplika. Zajęta może być również błona śluzowa narządów płciowych, zarówno u kobiet jak i mężczyzn, co objawia się obrzękiem, rumieniem a nawet płytkimi owrzodzeniami. W nie-

licznych przypadkach laboratoryjnie stwierdza się leukopenię, neutropenię, monocytosę, eozynofilię, trombocytopenię i nieznacznie podwyższony poziom transaminaz [7, 11, 30]. Podobne zmiany miejscowe mogą występować w przebiegu innych chorób infekcyjnych zarówno bakteryjnych jak i wirusowych, dlatego w rozpoznaniu klinicznym należy uwzględnić możliwość kiły drugorzędowej, rickettsjozy (*Rickettsia conorii*), erlichiozy, gonokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych czy zapalenia gardła o etiologii *Arcanobacterium haemolyticum*. Choroby wirusowe przebiegające z podobnym obrazem klinicznym to zakażenia HHV-4, HHV-5, HBV, wirusami Coxackie typu A i B, wirusem ECHO oraz wirusem odry [11].

### 4. Zakażenia u kobiet ciężarnych

Do zakażenia kobiety ciężarnej dochodzi drogą kropelkową, przez bezpośredni kontakt z zakażonymi wydzielinami dróg oddechowych osoby, najczęściej dziecka. Około 40–50% kobiet ciężarnych jest wrażliwych na zakażenie wirusem. Ryzyko infekcji kobiet

podczas ciąży jest tym większe, im większy kontakt z dziećmi w wieku wczesnoszkolnym w domu, szkole czy domach opieki dziennej. Drugą możliwą drogą zakażenia jest przetoczenie zakażonej krwi, szczególnie preparatów zawierających czynnik VII i IX. Szacuje się, że w wyniku infekcji u matki seronegatywnej lub o nieznanym statusie immunologicznym dochodzi do 1 przypadku wewnątrzmacicznej infekcji płodu na 400 ciąż [14, 16]. Do zakażenia płodu dochodzi przez łożysko u około 30% kobiet pierwotnie zakażonych parwowirusem. Skutkiem infekcji wrodzonej może być spontaniczne poronienie lub nieimmunologiczny uogólniony obrzęk płodu [8, 25]. Znacznie rzadziej obserwuje się zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatie, uszkodzenie wątroby oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [8, 22, 39]. U kobiet mających kontakt z wirusem wewnątrzmaciczne obumarcie płodu występuje w 4–30% przypadków. Ma to miejsce najczęściej na początku drugiego trymestru (12–17 tydzień), ponieważ w tym czasie nasilają się procesy erytropoezy. W czasie I trymestru utrata ciąży występuje w 10% przypadków. Prawdopodobieństwo utraty ciąży zmniejsza się znacznie w przypadku pierwotnej infekcji wirusowej nabytej w drugiej połowie ciąży i jest bardzo rzadkie, gdy kontakt z wirusem nastąpi w ostatnich 2 miesiącach ciąży [14, 39]. Zakażenie w kolejnym trymestrze może powodować oprócz śmierci także nieimmunologiczny obrzęk płodu (7% przypadków), pojawiający się najczęściej 2–4 tygodni po zakażeniu matki. Uważa się, że wirus ten odpowiada za blisko 18–27% wszystkich przypadków obrzęku płodu [12, 16, 39].

W chwili stwierdzenia zakażenia pierwotnego u kobiety ciężarnej zaleca się cotygodniowe ultrasonograficzne monitorowanie płodu w kierunku symptomów uogólnionego obrzęku płodu [25]. Kiedy obrzęk zostaje rozpoznany w pierwszej połowie ciąży, kontroluje się rozwój płodu w badaniu USG; w tym okresie często dochodzi do samoistnego cofnięcia się obrzęku i rozwój płodu przebiega prawidłowo [12].

Istnieje możliwość określenia swoistych przeciwciał we krwi pępowinowej, jednak wynik ujemny ma ograniczoną wartość dowodową, gdyż przeciwciała klasy IgM u płodu nie są wykrywalne przed 22 tygodniem po zakażeniu. Powodem tego może być niedojrzałość płodowego układu immunologicznego oraz możliwości wystąpienia długiego przedziału czasowego od zakażenia do wystąpienia objawów obrzęku u płodu [12].

W czasie rozwoju uogólnionego obrzęku płodu należy rozważyć wykonanie transfuzji dopłodowej krwi. Zabieg taki zmniejsza znacząco ryzyko śmierci płodu z tego powodu. Śmiertelność bez wykonania transfuzji wynosi 30%, natomiast przeżycie po niej obserwuje się w około 84% przypadków [12, 22].

Nieprawidłowości zauważalne w drugiej połowie ciąży mogą stanowić wskazanie do wcześniejszego

urodzenia dziecka po ustaleniu stopnia dojrzałości płuc. W monitorowaniu płodu i wyborze sposobu postępowania terapeutycznego należy uwzględnić ocenę stopnia niedokrwistości płodu [14, 16].

## 5. Hematologiczne następstwa zakażenia parwowirusem B19

Postacie zakażenia parwowirusem B19 u ludzi mogą się różnić nawet u dotychczas zdrowych osób – od zupełnie bezobjawowego przebiegu do pełnoobjawowej dwufazowej choroby [4, 13]. Wirus przenosi się głównie drogą kropelkową, możliwe jest także zakażenie przez krew lub jej składniki, np. preparaty czynników krzepnięcia. Parwowirus B19 wykorzystuje antygen grupowy krwi P (globozyd – Gb4) jako swój główny receptor komórkowy [4, 9, 13]. Układ grupowy P składa się z 3 antygenów: P, P<sup>k</sup> oraz P<sub>1</sub>. Prawie 100% populacji posiada fenotyp krwinek P1 (obecny antygen P i P<sub>1</sub> jednocześnie) lub P2 (obecny tylko antygen P). Z częstością około 1 : 200 000 zdarza się brak ekspresji wszystkich 3 antygenów lub fenotyp krwinek P<sup>k</sup><sub>1</sub> (z jednoczesną ekspresją antygenów P<sub>1</sub> i P<sup>k</sup>) – osoby te wykazują naturalną oporność na zakażenie parwowirusem [4, 13]. Antygen P jest przede wszystkim obecny na błonie komórkowej krwinek czerwonych i ich prekursorów w szpiku kostnym, ale występuje także na płytkach krwi, megakarioblastach i megakariocytach, a także na komórkach mięśnia sercowego, śródbłonna, wątroby, płuc, nerek, błonie maziowej stawów, mięśniach gładkich przewodu pokarmowego [4, 13]. To oczywiście nie oznacza, że replikacja wirusa występuje we wszystkich wymienionych wyżej rodzajach komórek. Do replikacji B19 potrzebuje bardzo intensywnie dzielących się komórek – w praktyce należą do nich przede wszystkim prekursorzy układu czerwono-krwinkowego w szpiku kostnym, zwłaszcza w sytuacjach nasilonej hematopoezy, np. w przewlekłej hemolizie, po masywnych krwotokach, co powoduje określone następstwa hematologiczne [4, 9, 13].

Do najczęściej występujących hematologicznych powikłań zakażenia parwowirusem B19 należą: przemijające przelomy aplastyczne (TAC – *transient aplastic crisis*) i aplazja czystoczerwono-krwinkowa (PRCA – *pure red cell aplasia*) [4, 13].

### 5.1. Przemijające przelomy aplastyczne (TAC)

Przemijające przelomy aplastyczne spowodowane zakażeniem parwowirusem B19 są uważane za jedno z głównych powikłań u pacjentów z wrodzonymi zespołami hemolitycznymi najczęściej o przewlekłym przebiegu. TAC opisywano w prawie wszystkich rodzajach wrodzonych niedokrwistości hemolitycznych:

membranopatiach (np. sferocytocie wrodzonej), hemoglobinopatiach (np. niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, talasemiach) oraz enzymopatiach [4, 13]. Przełom aplastyczny może być pierwszym objawem w przypadku dobrze skompensowanej hemolizy. Poza niedokrwistościami wrodzonymi TAC był opisywany również w niedokrwistościach autoimmunohemolitycznych, po masywnym krwotoku, po przeszczepieniu nerki, czy po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych [4, 9, 13]. Zawsze wyjściowo u tych pacjentów występował stan bardzo nasilonej hematopoezy, a zwłaszcza erytropoezy [40].

Charakterystyczną cechą przełomu aplastycznego jest bardzo ciężka, często zagrażająca życiu niedokrwistość lub pancytopenia z całkowitym brakiem retikulocytów, co pozwala zróżnicować przełom aplastyczny i hemolityczny (w tym ostatnim typowa jest wysoka retikulocytoza) [4, 13, 27]. W badaniu szpiku stwierdza się znaczne upośledzenie lub całkowity brak prekursorów erytropoezy, charakterystyczna, (ale nie patognomiczna) jest obecność olbrzymich pronormoblastów [4, 13].

Postępowanie terapeutyczne, ze względu na samoo ograniczający się przebieg tego powikłania, jest głównie objawowe. Przede wszystkim dąży się do wyrównania niedokrwistości poprzez przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych. Na ogół objawy ustępują po ok. 1–2 tygodniach. W przypadkach przewlekłego (przetwałego) zakażenia B19 zaleca się stosowanie dożylnych preparatów immunoglobulin (IVIG) najczęściej w dawce 0,4 g/kg m.c./24 h przez 5 dni [4, 9, 13].

## 5.2. Aplazja czystoczerwokrwińkowa (PRCA)

Powikłanie zakażenia parwowirusem tego typu zdarza się przede wszystkim u pacjentów z różnego rodzaju niedoborami odporności – we wrodzonych zespołach niedoboru odporności, w nabytych – np. zakażenie HIV, w przebiegu chorób limfoproliferacyjnych,

po przeszczepieniu narządów i tkanek podczas przewlekłego leczenia immunosupresyjnego [18]. Typowym objawem jest przewlekłe utrzymująca się niedokrwistość (często bardzo głęboka, zagrażająca życiu) z retikulocytopenią lub brakiem retikulocytów. W badaniu szpiku podobnie jak w TAC stwierdza się obecność olbrzymich pronormoblastów i zahamowanie erytropoezy [33]. W surowicy pacjentów przeciwciała anti-B19 są nieobecne lub występują w bardzo niskich mianach, stwierdza się natomiast przetrwałą lub nawracającą wiremę. W leczeniu stosuje się IVIG i postępowanie objawowe [13].

## 5.3. Neutropenia, małopłytkowość i pancytopenia po zakażeniu parwowirusem B19

Ostrej parwowirozie może towarzyszyć małopłytkowość, neutropenia lub rzadziej pancytopenia [19]. Patomechanizm tych nieprawidłowości nie został dotychczas dokładnie wyjaśniony. Najczęściej mają one przemijający charakter. Opisano także skojarzenie zakażenia B19 i cytopeniami o podłożu autoimmunizacyjnym, jak małopłytkowość o cechach małopłytkowości samoistnej, neutropenię autoimmunizacyjną, niedokrwistość autoimmunohemolityczną [23, 26]. Ponadto uważa się, że zakażenie parwowirusem B19 może być przyczyną przynajmniej części przypadków nabytej niedokrwistości aplastycznej zwłaszcza w sytuacjach przebiegających z zapaleniem wątroby o nieustalonej etiologii [4, 9, 13, 41]. Są to jednak doniesienia na podstawie badań małych grup pacjentów wymagające potwierdzenia w kontrolowanych badaniach.

## 6. Diagnostyka zakażeń B19

Na zakażenie B19 może wskazywać obecność olbrzymich pronormoblastów w szpiku kostnym bądź we krwi obwodowej, jednak metoda ta nie może być

Tabela I  
Kliniczne objawy zakażenia parwowirusem B19 w różnych grupach pacjentów [4, 9, 13]

Zespół chorobowy	Grupa pacjentów
Zespoły hematologiczne	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Przemijający przełom aplastyczny (TAC)</li> <li>● Przewlekła niedokrwistość, w tym aplazja czystoczerwokrwińkowa (PRCA)</li> <li>● Obrzęk płodu/wrodzona niedokrwistość</li> <li>● Małopłytkowość/neutropenia</li> <li>● Zespół hemofagocytozy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pacjenci z nasiloną erytropoezą (np. hemoliza)</li> <li>● Pacjenci z niedoborami odporności/leczeni immunosupresyjnie</li> <li>● Płód (&lt;20 tygodnia ciąży)</li> <li>● Rzadko</li> <li>● Rzadko</li> </ul>
Inne zespoły	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Rumień zakaźny („piąta choroba”)</li> <li>● Uszkodzenie stawów</li> <li>● Zapalenie mięśnia sercowego</li> <li>● Zapalenie wątroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Dotychczas zdrowe dzieci</li> <li>● Dotychczas zdrowi dorośli</li> <li>● Rzadko</li> <li>● Rzadko</li> </ul>

Tabela II

Interpretacja badań serologicznych w przebiegu zakażenia wirusem B19 u kobiet ciężarnych i zalecane postępowanie [14, 16]

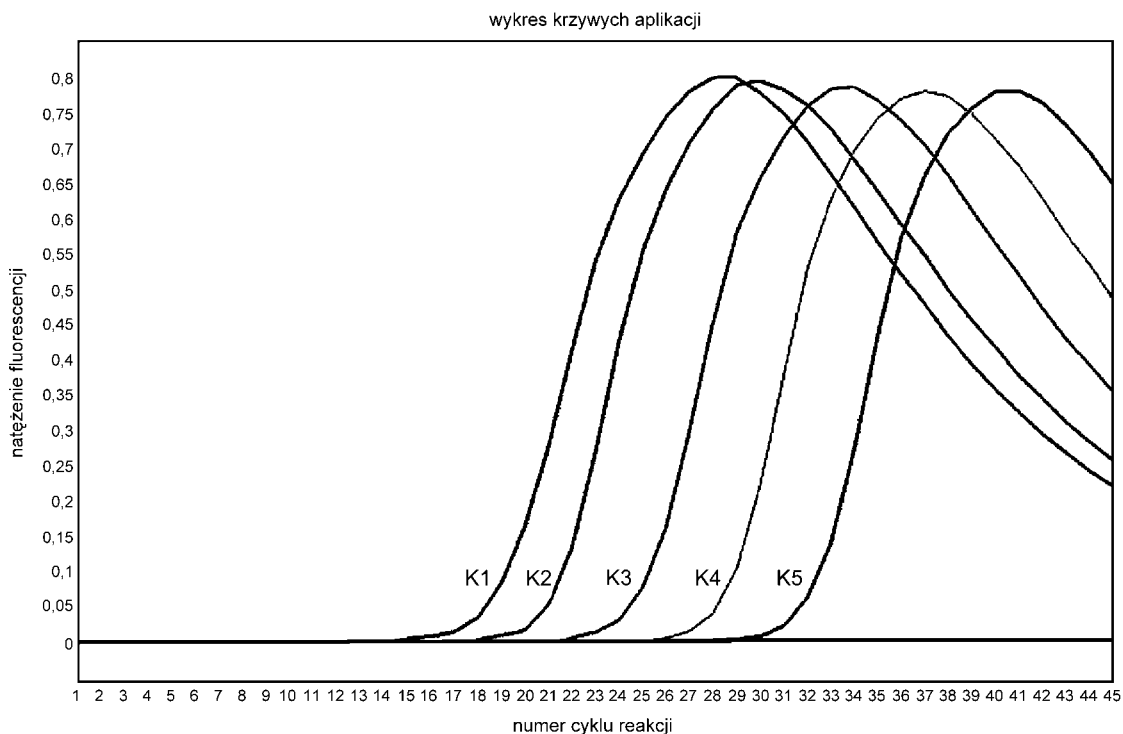
Status serologiczny	Przeciwciała		Postępowania	
	IgM	IgG		
Wrażliwość na zakażenie	–	–	Powtórzyć badanie za 2 tygodnie	
Infekcja przebyta	–	+	Brak wrażliwości na zakażenie płodu	
Zakażenie w ciągu ostatnich 7 dni	+	–	Ostra faza zakażenia	konieczna konsultacja i ultrasonograficzne monitorowanie płodu
Zakażenie w ciągu ostatnich 7–120 dni	+	+	Zakażenie	

stosowana do rutynowej diagnostyki parwowirusy, ponieważ komórki takie są również często obserwowane u pacjentów z HIV lub innymi przewlekłymi zakażeniami [4, 13].

Diagnostyka zakażeń B19 u immunokompetentnych pacjentów opiera się głównie na wykrywaniu specyficznych przeciwciał anty-VP2 [32]. Testy specyficzne dla przeciwciał klasy IgM pozwalają na skuteczne wykrycie aktualnego lub świeżo przebytego zakażenia u osób z prawidłową odpornością [5]. Ponad 85% pacjentów z rumieniem zakaźnym lub przełomem aplastycznym związanym z B19 wytwarza swoiste przeciwciała w klasie IgM, które są wykrywalne w surowicy przez 2 do 3 miesięcy [2]. Po dwóch tygodniach od chwili zakażenia, przeciwciała klasy IgG są wykrywalne i utrzymują się do końca życia, lecz kolejne próbki osocza mogą wykazywać zmniejszanie się ich poziomu. Z tego też powodu wykrywanie przeci-

ciał klasy IgG nie jest przydatne dla diagnostyki ostrego zakażeń, z wyjątkiem badania serokonwersji u pacjentów z upośledzoną odpornością, którzy mogą nie wytwarzać przeciwciał klasy IgM [24]. Do badania pobiera się surowice parzyste, co 2–4 tygodnie, co daje możliwość ustalenia fazy zakażenia. Tego rodzaju diagnostyka jest szczególnie istotna w przypadku infekcji rozpoznawalnych podczas ciąży, gdyż ryzyko wystąpienia patologii u płodu jest zmienne w zależności od trymestru ciąży, w którym doszło do zakażenia matki.

Znaczenie diagnostyki przeciwciał anty-NS1 jest podważane od czasu stwierdzenia związku białka NS1 z zapaleniem stawów lub przewlekłym zakażeniem B19 [17]. Większość badań wskazuje jednak, że niezależnie od objawów chorobowych przeciwciała klasy IgG anty-NS1 pojawiają się po 6 tygodniach od zakażenia, stąd też ich obecność pozwala wykluczyć ostre zakażenie u pacjentów z niejasnym obrazem serologicznym [17].



Rys. 3. Wynik reakcji real-time PCR do wykrywania parwowirusy B19

Krzywe na wykresie oznaczone K1-K5 stanowią poszczególne kalibratory poziomu wiremii w przedziale od  $6 \times 10^1$  do  $10^6$  kopii/ml.

Obecnie zakażenie parwowirusem B19 jest najczęściej diagnozowane poprzez wykrycie DNA za pomocą hybrydyzacji [1] lub PCR [21, 32]. Hybrydyzacja ma wystarczającą czułość do identyfikacji B19, włączając wariant V9, w przypadku przełomu aplastycznego i aplazji szpiku u pacjentów z obniżoną odpornością, jednak wiremia niższa niż  $10^4$  kopii/ml może pozostać nie wykryta. Zastosowanie PCR znacząco zwiększyło możliwości badania obecności DNA wirusa w surowicy i próbkach tkanek [31]. Wirusowy DNA może być wykrywany w różnych okresach w surowicy, błonach maziowych, szpiku kostnym nawet u zdrowych osób [31], stąd też sama obecność DNA B19 nie powinna być kryterium rozpoznania ostrej fazy zakażenia. Tradycyjne badania PCR miały stosunkowo niewielką czułość i w większości nie wykrywały wariantu V9, dlatego też zostały zastąpione przez nowsze metody, jak nested-PCR [31] oraz real-time PCR [6, 38]. Komercyjnie dostępne testy real-time PCR pozwalają na wykrycie w różnych próbkach klinicznych wirusa na poziomie kilkudziesięciu kopii/ml, co znacząco ułatwia szybką identyfikację patogenu [38].

## 7. Podsumowanie

Rozwój transplantologii, zarówno w dziedzinie przeszczepów narządów unaczynionych i komórek krwiotwórczych powoduje, że w związku z wytworzoną głęboką immunosupresją zakażenia parwowirusem B19 mogą przebiegać częściej i z nasilonymi objawami. Dodatkowo w grupie pacjentów z obniżoną wydolnością układu immunologicznego poważnym problemem stają się zakażenia mieszane, towarzyszące obecności parwowirusa. W związku z tym sugerowane są badania przesiewowe w kierunku B19 u dzieci z chorobami nowotworowymi oraz badanie dawców przed przeszczepem szpiku.

Choć w większości przypadków zakażeń u osób z prawidłową czynnością układu odpornościowego parwowiroza nie wymaga leczenia, brak jest skutecznych form terapii przeciwwirusowej dla pacjentów hematologicznych. Stosowane leczenie objawowe jest skuteczne, lecz nie zapobiega możliwości reaktywacji wirusa. Prowadzone są obecnie prace nad rekombinowaną szczepionką zawierającą geny kodujące białka kapsydu parwowirusa, które ulegają ekspresji w wektorze bakulowirusowym [20]. Otrzymane białko VP1 indukuje w modelu zwierzęcym powstanie specyficznych przeciwciał. Badania prowadzone na ochotnikach immunizowanych tak wytworzonymi rekombinantami wykazały, że miano przeciwciał jest równe lub czasem wyższe niż w przypadku naturalnego zakażenia.

## Piśmiennictwo

- Anderson M.J., Jones S.E., Minson A.C.: Diagnosis of human parvovirus infection by dot-blot hybridization using cloned viral DNA. *J. Med. Virol.* **15**, 163–172 (1985)
- Anderson L.J., Tsou C., Parker R.A., Chorba T.L., Wulff H., Tattersall P., Mortimer P.P.: Detection of antibodies and antigens of human parvovirus B19 by enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Microbiol.* **24**, 522–526 (1986)
- Berns K.I.: Parvoviridae: the viruses and their replication [w:] Fields virology. Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M. i wsp. (red.) Lippincott-Raven, Philadelphia 1996, s. 2173–2197
- Brown K.E.: Haematological consequences of parvovirus B19 infection. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Haematol.* **13**, 245–259 (2000)
- Bruu A.L., Nordbo S.A.: Evaluation of five commercial tests for detection of immunoglobulin M antibodies to human parvovirus B19. *J. Clin. Microbiol.* **33**, 1363–1365 (1995)
- Buller R.S., Storch G.: Evaluation of a Real-Time PCR Assay Using the LightCycler System for Detection of Parvovirus B19 DNA. *J. Clin. Microbiol.* **42**, 3326–3328 (2004)
- Carlesimo M., Palese E., Mari E., Panasiti V., Picarelli A., Rossi A., Camplone G.: Gloves and socks syndrome caused by parvovirus B19 infection. *Dermatol. Online J.* **12**, 19 (2006)
- Chisaka H., Ito K., Niikura H., Sugawara J., Takano T., Murakami T., Terada Y., Okamura K., Shiroishi H., Sugamura K., Yaegashi N.: Clinical manifestations and outcomes of parvovirus B19 infection during pregnancy in Japan. *Tohoku. J. Exp. Med.* **209**, 277–283 (2006)
- Coon D.: Parvovirus B19: characteristics, diseases, and diagnosis. *Clin. Microbiol. Newsletter*, **25**, 161–167 (2003)
- Cossart Y. E., Field A. M., Cant B., Widdows D.: Parvovirus-like particles in human sera, *Lancet*, **11**, 72–73 (1975)
- Czarnecka A., Nowicka D.: Wybrane choroby wirusowe przebiegające z zajęciem skóry stawów. *Dermatologia Kliniczna*, **7**, 51–54 (2005)
- Devine P. A.: Parvovirus infection in women. *Prim. Care Update OB/Gyns.* **9**, 149–153 (2002)
- Elsacker-Niele A.M.W., Kroes A.C.M.: Human parvovirus B19: relevance in internal medicine. *Neth. J. Med.* **54**, 221–230 (1999)
- Ergaz Z., Ornoy A.: Parvovirus B19 in Pregnancy. *Reprod. Toxicol.* **21**, 421–435 (2006)
- Friedek D., Romanik M., Chelmiecki Z., Wiechuła B.: Następstwa zakażenia parwowirusem B19 u ciężarnych z poronieniem zagrażającym. *Gin. Prakt.* **5**, 48–51 (2003)
- Goff M.: Parvovirus B19 in Pregnancy. *J. Midwifery Womens Health*, **6**, 536–538 (2005)
- Hemauer A., Gigler A., Searle K., Beckenlehner K., Raab U., Broliden K., Wolf H., Enders G., Modrow S.: Seroprevalence of parvovirus B19 NS1-specific IgG in B19-infected and uninfected individuals and in infected pregnant women. *J. Med. Virol.* **60**, 48–55 (2000)
- Hayes-Lattin B., Seipel T.J., Gatter K., Heinrich M.C., Maziarz R.T.: Pure red cell aplasia associated with parvovirus B19 infection occurring late after allogeneic bone marrow transplantation. *Am. J. Hematol.* **75**, 142–145 (2004)
- Istomin V., Sade E., Grossman Z., Rudich H., Sofer O., Hassin D.: Agranulocytosis associated with parvovirus B19 infection in otherwise healthy patients. *Eur. J. Intern. Med.* **15**, 531–533 (2000)

20. Kajigaya S., Fuji H., Field A., Anderson S., Rosenfeld S., Anderson L.J., Shimada T., Young N.S.: Self-assembled B19 parvovirus capsids, produced in a baculovirus system, are antigenically and immunogenically similar to native virions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 4646–4650 (1991)
21. Koch W.C., Adler S.P.: Detection of Human Parvovirus B19 DNA by Using the Polymerase Chain Reaction. *J. Clin. Microbiol.* **28**, 65–69 (1990)
22. Lauterbach R.: Zakażenie parwowirusem B19 [w:] ABC zakażeń u noworodka. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2001, s. 63–65
23. Lehmann H.W., von Landenberg P., Modrow S.: Parvovirus B19 infection and autoimmune disease. *Autoimmun. Rev.* **2**, 218–223 (2003)
24. Manaresi E., Gallinella G., Venturoli S., Zerbini M., Musiani M.: Detection of parvovirus B19 IgG: choice of antigens and serological tests. *J. Clin. Virol.* **29**, 51–53 (2004)
25. Marton T., Martin W.L., Whittle M.J.: Hydrops fetalis and neonatal death from human parvovirus B19: an unusual complication. *Prenat. Diagn.* **25**, 543–545 (2005)
26. Meyer O.: Parvovirus B19 and autoimmune diseases. *Joint Bone Spine*, **70**, 6–11 (2003)
27. Mishra B., Malhotra P., Ratho R.K., Singh M.P., Varma S., Varma N.: Human parvovirus B19 in patients with aplastic anemia. *Am. J. Hematol.* **79**, 166–167 (2005)
28. Nguyen Q.T., Sifer C., Schneider V., Allalume X., Servant A., Bernaudin F., Auguste V., Garbarg-Chenon A.: Novel human erythrovirus associated with transient aplastic anemia. *J. Clin. Microbiol.* **37**, 2483–2487 (1999)
29. Okochi K., Mori R., Miyazaki M., Cohen B.J., Mortimer P.P.: Nakatani antigen and human parvovirus (B19). *Lancet*, **21**, 160–161 (1984)
30. Passoni L.F., Ribeiro S.R., Giordani M.L.L.: Papular-purpuric “gloves and socks” syndrome due to parvovirus B19: case report of a case with unusual features. *Rev. Inst. Med. Trop.* **43**, 167–170 (2001)
31. Patou G., Pillay D., Myint S., Pattison J.: Characterization of a nested polymerase chain reaction assay for detection of parvovirus B19. *J. Clin. Microbiol.* **31**, 540–546 (1993)
32. Peterlana D., Puccetti A., Corrocher R., Lunardi C.: Serologic and molecular detection of human Parvovirus B19 infection. *Clin. Chim. Acta*, **372**, 14–23 (2006)
33. Pitchaipillai S., Kelsey P., Haeney M.: Persistent pure red cell aplasia due to parvovirus B19 infection in a patient with Turner’s syndrome. *Clin. Lab. Haematol.* **28**, 347–350 (2006)
34. Prudencio M.M., Maranon A.: Infection by human parvovirus B19: “gloves and socks” papular purpuric syndrome. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **36**, 209–10 (2000)
35. Schwarz T.F., Serke S., von Brunn A., Hottentrager B., Huhn D., Deinhardt F., Roggendorf M.: Heat stability of parvovirus B19: kinetics of inactivation. *Zentbl. Bakteriol.* **277**, 219–223 (1992)
36. Siegl G., Bates R.C., Berns K.I., Carter B.J., Kelly D.C., Kurstak E., Tattersall P.: Characteristics and taxonomy of Parvoviridae. *Intervirology*, **23**, 61–73 (1985)
37. Szumera M.: Parwowirus B19 (PB19) – czy zakażenie można wiązać z zapaleniami tkanki łącznej u dorosłych i dzieci? *Reumatologia*, **43**, 80–84 (2005)
38. Watzinger F., Suda M., Preuner S., Baumgartinger R., Ebner K., Baskova L., Niesters H.G., Lawitschka A., Lion T.: Real-time quantitative PCR assays for detection and monitoring of pathogenic human viruses in immunosuppressed pediatric patients. *J. Clin. Microbiol.* **42**, 5189–5198 (2004)
39. Tolfvenstam T., Papadogiannakis N., Norbeck O., Petersson K., Broliden K.: Frequency of human parvovirus B19 infection in intrauterine fetal death. *Lancet*, **357**, 1494–1497 (2001)
40. Yetgin S., Cetin M., Ozyurek E., Aslan D., Uckan D.: Parvovirus B19 infection associated with severe aplastic anemia in an immunocompetent patient. *Pediatr. Hematol. Oncol.* **21**, 223–226 (2004)
41. Young N.S.: Acquired aplastic anemia. *Ann. Int. Med.* **136**, 534–546 (2002)