

Kristina Broliden, docent, klinikchef, kliniskt virologiska laboratoriet, Huddinge Universitetssjukhus
(kristina.broliden@hs.se)

Parvovirus B19-infektion – en riskfaktor under graviditet

Asymtomatiskt sjukdomsförlopp försvårar prevention och behandling

II Parvovirus B19 orsakar inte bara vår vanliga barnsjukdom erythema infectiosum (femte sjukan), utan även allvarliga graviditetskomplikationer.

Nya rön har exempelvis visat att parvovirus B19 är den vanligaste virusinfektionen associerad med intrauterin fosterdöd i sen graviditet.

Serologisk diagnostik är en enkel och relativt billig undersökning för att screena exponerade gravida kvinnor eller de som uppvisar graviditetskomplikationer.

Under senare år har kompletterande diagnostik med parvovirus B19-specifik polymeraskedjereaktionsteknik väsentligen ökat möjligheten att upptäcka infektionen.

Genom en väl utarbetad plan för klinisk uppföljning av infekterade individer och fall av parvovirus B19-inducerad hydrops fetalis kan behandling övervägas innan infektionen får letalt förlopp.

Parvovirus B19 och kliniska komplikationer

Parvovirus B19 ger upphov till den vanliga barnsjukdomen erythema infectiosum (femte sjukan) med en seroprevalens på cirka 60–70 procent i den vuxna befolkningen. Infektionen är vanligast på senvåren, men sporadiska fall förekommer året runt.

Vart tredje till fjärde år ses en klart ökad förekomst av infektionen.

Virus kan påvisas i luftvägssekret och sprids genom direktkontakt och droppsmitta. Immunitet erhålls oftast i samband med primärinfektion i 5–10 års ålder.

Feber, exantem, övre luftvägssymtom och eventuell ledvärk är de klassiska symtomen, men infektionen kan också förlöpa subkliniskt hos cirka en tredjedel av de smittade. Framför allt hos vuxna kan infektionen manifesteras sig med akut symmetrisk polyartropati som enda symtom. Ovanliga symtom på infektionen inkluderar olika neurologiska tillstånd, vaskulit, myokardit och långdragen artrit. Hos immunsupprimerade och individer med hemolytiska sjukdomar kan allvarliga komplikationer tillstå såsom kronisk respektive akut anemi, ibland med letalt förlopp.

Parvovirus B19 kan passera placenta efter maternell primärinfektion och orsaka hydrops fetalis och fosterdöd [1]. Det är fortfarande okänt huruvida reexponering eller reakti-

SAMMANFATTAT

Parvovirus B19 orsakar graviditetskomplikationer såsom hydrops fetalis och fosterdöd.

Parvovirus B19-infektion är den vanligaste infektiösa orsaken till fosterdöd i sen graviditet.

Kliniska tecken på aktuell infektion hos den gravida kvinnan saknas ofta.

Serologi kompletterad med polymeraskedjereaktionsteknik ger säker diagnostik.

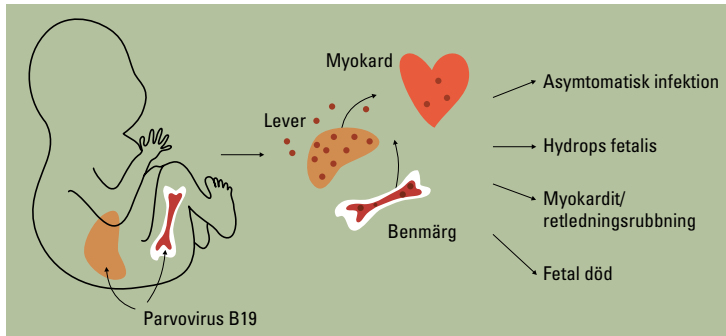
Klinisk uppföljning och eventuell behandling bör kunna reducera riskerna för komplikationer.

vering av en kronisk infektion kan orsaka graviditetskomplikationer.

Patogenes vid fetal infektion

Parvovirus B19 infekterar många olika celltyper men replikerar framför allt i omogna erythrocyter och hämmar snabbt erytropoesen. Hos immunkompetenta barn och vuxna ses då avsaknad av retikulocyter samt lätt anemi. Immunsvaret hinner sedan eliminera virus, och en snabb återhämtning av erytropoesen gör att denna tillfälliga (1–2 veckor) nedgång knappast hinner ge några symtom.

Hos fostret kan däremot denna hämning av erytropoesen snabbt bli märkbar, eftersom fostrets erythrocyter har en kortare livslängd och det omogna immunsvaret inte kan eliminera virus på ett effektivt sätt. Neutraliserande maternella IgG-antikroppar passerar inte heller placenta i någon större utsträckning förrän i tredje trimestern. Anemin hos fostret kan i sin tur leda till hjärtsvikt och hydrops fetalis (Figur 1). Resulterande placentaödem och obstruktion av det venösa flödet leder till ytterligare hemodynamiska komplikationer hos det känsliga fostret [2]. Parvovirus B19 kan också infektera hjärt-



Figur 1. Patogenes vid parvovirus B19-infektion hos foster. Parvovirus B19 infekterar omogna erythroblaster och hämmar kraftigt produktionen av erythrocyter. På grund av fostrets snabba erythropoes och omogna immunförsvär kan detta leda till symptomgivande anemi, hjärtsvikt och hydrops fetalis. Placentaödem och obstruktion av det venösa flödet liksom en direkt effekt på hjärtats retledningssystem, alternativt myokardit, leder till ytterligare komplikationer som kan bli letala.

vänvaden i sig, vilket kan leda till fosterdöd, med eller utan myokardit.

Graviditetskomplikationer och riskbedömning

Intrauterin parvovirus B19-infektion kan orsaka komplikationer under hela graviditeten. Ett flertal studier har dock visat att en etablerad fosterinfektion leder till fosterdöd i 4–16 procent av fallen [3–6]. Det finns inga säkra data som talar för att infektionen orsakar missbildningar. Enstaka fallrapporter finns avseende kroniska anemier och leverinsufficiens postnatalet, men orsakssambandet är inte helt klarlagt. Parvovirus B19-relaterad anemi vid partus hos det födda barnet brukar snabbt normaliseras efter födseln.

Risken och de kliniska varningstecknen för letalt förlopp är olika beroende på när i graviditeten infektionen sker, vilket sammanfattats i Tabell I. Endast sporadiska fall av missfall i första trimestern i samband med primärinfektion har rapporterats [11]. I andra trimestern kan fosterinfektionen upptäckas vid det rutinemässiga ultraljudet som mer eller mindre uttalad hydrops. Det bör poängteras att hydrops fetalis med generella ödem är ett finalt tillstånd och att dessa foster tidigare i förloppet kan visa relativt ringa symtom som takykardi, isolerad pleuravätska och ascites.

Vi har helt nyligen visat att tecken på hydrops fetalis är ovanligt vid parvovirus B19-infektion under tredje trimestern [7, 9]. Detta antyder att patogenesen eller fostrets förmåga till kompensatoriska svar kan vara annorlunda i sen graviditet. Ett annat kliniskt observandum i vår studie var att samtliga fall av fosterdöd från sen graviditet kom helt oväntat och att ingen av mödrarna kunde erinra sig någon genomgången infektion (feber, exantem, övre luftvägsinfektion eller ledvärk) under de närmast föregående månaderna.

I en stor studie av parvovirus B19-associerad fetal hydrops visade drygt 30 procent spontan regress [12], i de allra flesta fall inom 8 veckor. Dödligheten var dock hög; en fjärdedel av de obehandlade fallen hade letalt förlopp. Många av de övriga fallen behandlades med blodtransfusion med gott resultat. Effekten är dock svårbedömd, eftersom det är svårt att veta hur spontanförloppet hade sett ut; dessutom var flera av dem som dog trots behandlingen moribunda vid behandlingsstart.

Om man beräknar risken för den enskilda kvinnan som tror sig ha blivit exponerad för smittan ter sig dock risken för fosterdöd betydligt mindre eftersom:

- drygt hälften av populationen redan är skyddad mot infektion på grund av tidigare erhållen immunitet,
- risken för hushållssmitta (vanlig familjekontakt) är ungefär 50 procent hos icke-immuna individer,
- fostret infekteras i cirka 30 procent av fallen vid en etablerad primärinfektion hos modern,
- majoriteten av de infekterade fostren får en asymtomatisk infektion.

Sammantaget leder detta till att >90 procent av de exponera-

de kvinnornas foster inte riskerar några allvarliga komplikationer.

Diagnostik och uppföljning

Gravida kvinnor med oklara utslag, feber och/eller ledvärk bör testas med parvovirus B19-serologi (B19-IgG och B19-IgM). Även gravida med akuta ledbesvär (artropati, polyartralg) utan andra influensaliknande symtom bör testas. Knän, vrister, händer och fingrar tillhör de vanligaste lokalisationerna för ledbesvären. Hydrops fetalis utan någon annan uppenbar genes, liksom exponering för parvovirus B19-infekterade individer (diagnostiserade eller med misstänkta symtom), borde också föranleda maternell parvovirus B19-diagnostik.

Påvisning av B19-IgM indikerar akut eller nyligen genomgången infektion. Dessa antikroppar utvecklas inom några dagar runt tidpunkten för de första symtomen och kvarstår vanligen 2–4 månader. IgG-antikroppar påvisas vanligen några dagar efter detektion av IgM-antikropparna och kvarstår livet ut som tecken på genomgången infektion och erhållen immunitet. B19-IgM kan dock i undantagsfall vara falskt positiv, varför ett konfirmerande prov bör tas efter 1–2 veckor för att påvisa B19-IgG-serokonversion eller signifikant B19-IgG-titerökning. Serokonversion eller titerökning kan också påvisas genom att jämföra det nytagna provet med det prov som normalt tas vid första besöket på mödravårdscentralen och som alltid finns sparad på de kliniska laboratorierna. Om kvinnan misstänker nylig exponering och är B19-IgG-negativ (dvs icke-immun), exempelvis daghemspersonal under pågående epidemi, bör ett B19-IgM-negativt resultat föranleda ny serologi efter 2 veckor.

Om hydrops fetalis föreligger kan infektionen konfirmeras med påvisande av parvovirus B19-DNA med polymeraskedjereaktionsteknik i fostervatten och/eller navelsträngsblod. Detta är en mycket tillförlitlig och känslig metod, och påvisande av B19-DNA är patognomont för aktuell infektion som då bör följas upp.

Om aktuell parvovirus B19-infektion föreligger enligt ovan bör kvinnan genomgå ultraljudsundersökning med frågeställning hydrops fetalis. Speciellt bör man leta efter hud- eller skalpödem, pleura- och perikardvätska, ascites, fetal hepatomegali, placentaödem eller polyhydramnios. Typiska tecken på hjärtinkompensation hos fostret ses inte förrän Hb reducerats med mer än 50 procent. Det innebär att när man väl ser ultraljudstecken på hjärtinkompensation är fostret rejält påverkat.

Eftersom foster vanligen utvecklar hydrops inom 6–8 veckor efter maternell infektion (i undantagsfall flera månader) bör ultraljudet upprepas förslagsvis en gång i veckan eller varannan vecka under 8 veckor från och med tidpunkten för moderns primärinfektion. Om denna tidpunkt är oklar kan man i stället följa upp i 6 veckor efter det positiva serologireultatet. I tredje trimestern, då hydrops är ovanligt, kan den in-

Tabell 1. Parvovirus B19-associerad fosterdöd – förekomst och typiska fynd vid olika tidpunkter under graviditeten. Tabellen sammanfattar våra studier av andelen påvisade fall av B19-DNA i placentan och/eller fostervävnad med polymeraskedjereaktions teknik i ett material av oselektade prov från missfall eller intrauterin fosterdöd [7-10]. I en frisk kontrollgrupp (fullgångna normala graviditeter) påvisades inga fall av B19-DNA i placentavävnad.

Tidpunkt för missfall/fosterdöd	B19-DNA procent	Maternell B19-IgM ¹	Obduktionsfynd hos fostret	Infektionsanamnes ²
Första trimestern	3	–	Ej utförd	Negativ
Andra trimestern	12	++	Hydrops	Negativ eller positiv
Tredje trimestern	7	–	Normal	Negativ

¹Negativ serologi (B19-IgM) är av osäkert diagnostiskt värde vid fosterdöd då denna markör förmodligen redan kan ha försvunnit vid tidpunkten för fosterdöd, alternativt saknar kvinnan förmåga att bilda sådana antikroppar i dessa fall.

²Infektionsanamnes är baserad på journaluppgifter, alternativt retrospektiv anamnes i samband med fosterdöden.

fektionsinducerade anemin leda till minskade fosterrörelser som enda tecken. Det bör poängteras att ovanstående uppföljning är baserad på klinisk erfarenhet och litteraturstudier och att större prospektiva studier saknas. I enstaka fall verkar man med ultraljud inte kunna diagnostisera varningstecken innan fostret dör intrauterint. Det är troligt att myokardit och indirekt påverkan på hjärtats retledningssystem är en följd av virusinfektionen.

Behandling av fetal infektion

Om tecken på fetal hydrops påvisas under ovanstående uppföljningsprogram bör provtagning för fetalt Hb och retikulyocytantal övervägas i samråd med erfaren specialist (se www.infpreg.com för konsultationshänvisning samt [13]). Om anemi och retikulyocytopeni föreligger kan intrauterin blodtransfusion övervägas. I de allra flesta fall räcker en transfusion där man efter några dagar till veckors uppföljning kan se regress av hydrops och stabiliserat Hb. Det finns inga klara belägg för ökad överlevnad på populationsbasis med denna behandling, eftersom en del fall regredierar spontant och i andra fall kan man ha påbörjat behandlingen för sent. Många enskilda fallbeskrivningar och mindre studier talar dock för att blodtransfusion bör övervägas i uttalade fall [11].

Som ett ytterligare behandlingsalternativ har intravenöst immunglobulin tillförts modern [14]. Bakgrunden till detta är att immunglobulin är effektivt vid behandling av parvovirus B19-infektion hos immunosupprimerade. Verkningsmekanismen kan vara dels av immunmodulerande natur, dels att immunglobulinpreparationerna naturligt innehåller stora mängder neutraliserande antikroppar mot parvovirus B19. Vid tillförsel till modern passerar de virusneutraliserande IgG-antikropparna placentan och når fostret. Det finns bara enstaka fallbeskrivningar avseende effekten av detta på fostrets överlevnad, men eftersom behandlingen är relativt riskfri kan den övervägas i svåra fall i samråd med erfaren specialist.

Förebyggande åtgärder

Eftersom infektionen förekommer såväl sporadiskt som i större epidemiska utbrott går det i princip inte att undvika exponering. Kombinationen av att den infekterade individen är smittsam innan symptomen bryter ut och att infektionen kan förlöpa asymtomatiskt gör det i princip omöjligt för den gravida att skydda sig. Det har debatterats huruvida t ex gravid skol- och daghemspersonal ska avstängas från arbetet under ett utbrott, men några sådana generella rekommendationer föreligger inte. I en studie av ett smittoutbrott av erythema infectiosum som CDC (Centers for Disease Control, USA) studerade hade skolpersonal som avstängts samma insjukningsfrekvens som de som fortsatte tjänstgöra [15]. Exponeringsrisken vid en epidemid är således minst lika hög även från familjemedlemmar och i samhället [16].

Ett vaccin mot parvovirus B19 är under utveckling men kommer förmodligen inte att rekommenderas som allmän

barnvaccination, eftersom infektionsförloppet vanligen är mildt. Speciella riskgrupper såsom barn under pågående kemoterapi och andra immunosupprimerade grupper kan dock komma ifråga. Huruvida icke-immuna gravida kvinnor ska erbjudas vaccin kommer förmodligen att debatteras i framtiden.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Anderson LJ, Young NS. Human parvovirus B19. In: Parks WP, editor. *Monographs in virology*. Basel: Karger; 1997. vol. 20.
- Levy R, Weissman A, Blomberg G, Hagay ZJ. Infection by parvovirus B19 during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52:254-9.
- Serjeant GR, Serjeant BE, Thomas PW, Anderson MJ, Patou G, Pattison JR. Human parvovirus infection in homozygous sickle cell disease. *Lancet* 1993;341:1237-40.
- Risks associated with human parvovirus B19 infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989;38:81-8, 93-7.
- Enders G, Biber M. Parvovirus B19 infections in pregnancy. *Behring Inst Mitt* 1990;85:74-8.
- Torok TJ. Human parvovirus B19 infections in pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:772-6.
- Skjoldenbrand-Sparre L, Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Wahren B, Broliden K, Nyman M. Parvovirus B19 infection: association with third-trimester intrauterine fetal death. *BJOG* 2000;107:476-80.
- Skjoldenbrand-Sparre L, Nyman M, Broliden K, Wahren B. All cases of intrauterine fetal death should be evaluated for parvovirus B19 viral deoxyribonucleic acid. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:1595-6.
- Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Norbeck O, Petersson K, Broliden K. Frequency of human parvovirus B19 infection in intrauterine fetal death. *Lancet* 2001;357:1494-7.
- Nyman M, Tolfvenstam T, Petersson K, Krassny C, Skjoldenbrand-Sparre L, Broliden K. Detection of human parvovirus B19 in first trimester fetal death. *Obstet Gynecol* 2002;99:795-8.
- Rodis JF. Parvovirus infection. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:107-20.
- Rodis JF, Borgida AF, Wilson M, Egan JF, Leo MV, Odibo AO, et al. Management of parvovirus infection and outcomes of hydrops: A survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:985-8.
- Svensk förening för obstetrik och gynekologi. Infektioner hos gravida kvinnor. Stockholm: Svensk förening för obstetrik och gynekologi arbets- och referensgrupp för obstetriska och gynekologiska infektioner; 2000. Rapport nr: 43.
- Selbing A, Josefsson A, Dahle LO, Lindgren R. Parvovirus B19 infection during pregnancy treated with high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet* 1995;345:660.
- Gillespie SM, Cartter ML, Asch S, Rokos JB, Gary GW, Tsou CJ, et al. Occupational risk of human parvovirus B19 infection for school and day-care personnel during an outbreak of erythema infectiosum. *JAMA* 1990;263:2061-5.
- Jensen IP, Thorsen P, Jeune B, Moller BR, Vestergaard BF. An epidemic of parvovirus B19 in a population of 3,569 pregnant women: a study of sociodemographic and medical risk factors. *BJOG* 2000;107:637-43.