

Prenatální infekce plodu parvovirem B19

Lubušký M.¹, Pospíšilová D.², Hyjánek J.³, Procházka M.¹, Míčková I.³

¹Gynekologicko-porodnická klinika LF UP a FN v Olomouci,
přednosta prof. MUDr. Milan Kudela, CSc.

²Dětská klinika LF UP a FN v Olomouci,
přednosta prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.

³Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny LF UP a FN v Olomouci,
přednosta prof. MUDr. Jiří Šantavý, CSc.

MUDr. Marek Ľubušký, Ph.D.

MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.

MUDr. Jiří Hyjánek

MUDr. Martin Procházka, Ph.D.

MUDr. Ivana Míčková

Prohlašuji, že text nebyl a nebude publikován v jiném časopise.

Dne 28. 2. 2005

MUDr. Marek Ľubušký

STRUKTUROVANÝ SOUHRN

Cíl studie: Analýza 3 případů prenatalní akutní infekce plodu parvovirem B19 po vertikálním přenosu z matky na plod v průběhu těhotenství.

Typ studie: Retrospektivní studie.

Název a sídlo pracoviště: Gynekologicko-porodnická klinika LF Univerzity Palackého a FN v Olomouci.

Metodika: Vertikální přenos infekce parvovirem B19 z matky na plod byl diagnostikován ve 3 případech. Bylo provedeno sérologické vyšetření na přítomnost protilátek třídy IgG a IgM proti parvoviru B19, morfologické vyšetření nátěrů kostní dřeně a průkaz DNA parvoviru B19 metodou polymerázové řetězové reakce (PCR). Stupeň fetální anémie byl hodnocen stanovením maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media (MCA-PSV) pomocí dopplerometrie.

Výsledky: Celkem se jednalo o tři těhotenství (1 x jednočetné, 2 x dizygotní gemini). U prvních dvou těhotenství byla diagnóza stanovena až postnatálně na základě erytroblastopenie v novorozeneckém a časném kojeneckém období. U druhého těhotenství jedno dvojče zemřelo intrauterinně. Ve 3. případě se jednalo o gemini a diagnóza byla stanovena již ve 20. týdnu těhotenství. Následně byl pomocí dopplerovského vyšetření posuzován stupeň fetální anémie a sledovány známky rozvíjející se růstové retardace jednoho plodu. Kardiomegalie ani hydrops nebyly přítomny, po porodu byla diagnostikována u obou plodů anémie vyžadující podání transfuze. U matek měla infekce během těhotenství inaparentní průběh.

Závěr: Na parvovirovou infekci je třeba myslet ve všech případech prenatalní diagnostiky neimunního hydropsu plodu, závažné fetální anémie, kardiomegalie, IUGR a u erytroblastopenie diagnostikované v novorozeneckém a časném kojeneckém období. Negativní výsledek serologického vyšetření nestačí k vyloučení parvovirové infekce. Jediným spolehlivým průkazem infekce u plodu a novorozence je molekulárně genetická analýza s průkazem přítomnosti DNA parvoviru B19.

Klíčová slova: parvovirus B19, fetální anémie, arteria cerebri media, doppler, kardiomegalie, myokarditida, hydrops, intrauterinní růstová retardace

STRUCTURED ABSTRACT

Objective: To analyse 3 cases of parvovirus B19 infection in a pregnant woman followed by transplacental transmission to the fetus.

Design: A retrospective study.

Setting: Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital, Olomouc.

Methods: Parvovirus B19 vertical transmission from a pregnant woman to the fetus was diagnosed in 3 cases. Serologic testing of IgG and IgM antibodies against parvovirus B19, cytological bone marrow examination and parvovirus B19 DNA analysis by PCR methods were performed. The fetal anemia was predicted by measurements of peak systolic velocities in the middle cerebral artery (MCA-PSV).

Results: There were three pregnancies in all (1st - single, 2nd and 3rd - dizygotic twins). In the 1st and 2nd pregnancy the diagnosis of parvovirus B19 infection was set on the basis of erythroblastopenia diagnosed in the neonatal period or early infancy. In the 2nd pregnancy (dizygotic twins) intrauterine death of one twin occurred. In the 3rd case (dizygotic twins) the diagnosis was already set in the 20th week of pregnancy. Subsequently the fetal anemia was predicted by doppler examination. The fetuses did not require invasive intrauterine intervention and mild anemia was diagnosed after delivery. Progressive intrauterine growth retardation of one twin was observed. Neither cardiomegaly nor fetal hydrops did not occur. All mothers were asymptomatic during the whole pregnancy.

Conclusion: Parvovirus B19 infection should be excluded in all cases of nonimmune fetal hydrops, severe fetal anemia, cardiomegaly, intrauterine growth retardation (IUGR) and chronic erythroblastopenia diagnosed in the neonatal period or early infancy. The presence of IgM and IgG antibodies against parvovirus B19 is highly specific but their negativity is insufficient for the exclusion of a parvovirus B19 infection. Viral DNA testing by PCR method is the only reliable method available.

Key words: parvovirus B19, fetal anemia, middle cerebral artery peak systolic velocity, Doppler, cardiomegaly, myocarditis, hydrops, intrauterine growth retardation

ÚVOD

Parvovirus B19 patří mezi běžné lidské patogeny. Je řazen mezi nejmenší známé DNA viry, které infikují lidské buňky. Poprvé byl popsán v roce 1974. Byl objeven náhodně jako vedlejší nález při hodnocení vzorků séra dárce krve při screeningu hepatitidy B. Jeho název je odvozen z latinského slova parvum = malý a z čísla vzorku séra, ve kterém byl poprvé nalezen - vzorek 19 panelu B [25]. Parvoviry B1-18 neexistují. Parvovirus B19 je jediný virus čeledi Parvoviridae, který je primárně patogenní pro člověka. Nově byl zařazen do rodu Erythrovirus na podkladě poznatku, že jeho replikace probíhá pouze v erytroidních buňkách [16].

Přenos infekce je možný přímým kontaktem s nemocným, krevními deriváty nebo vertikálně z matky na plod. U většiny imunokompetentních jedinců probíhá infekce virem asymptomaticky nebo za nespecifických příznaků lehce probíhající infekce horních dýchacích cest. U dětí se může manifestovat pod obrazem tzv. páté nemoci (erythema infectiosum), u dospělých jako horečnatá infekce s výraznými artralgiemi. Výskyt protektivních protilátek třídy IgG v populaci plynule vzrůstá s věkem, u dospělých osob se pohybuje v rozmezí 50 - 85 % [1]. Parvovirová infekce plodu může být příčinou úmrtí plodu, neimunního hydropsu, chronické anémie plodu a novorozence [3]. Může vést k izolované myokarditidě a kardiomegalii [19]. Při intrauterinní infekci byla vzácně popsána také trombocytopenie [37] a mekoniová peritonitida [38].

Buněčným receptorem parvoviru B19 je globosid (P antigen krevních skupin), neutrální glykosfingolipid nacházející se hlavně na erytroidních progenitorových a prekurzorových buňkách [4, 16]. Jeho exprese byla prokázána i na fetálních myocytech a v endoteliálních buňkách [13]. Replikace viru probíhá téměř výhradně v erytroidních buňkách, ve kterých virus působí přímo cytotoxicky [4]. Náchylnost k parvovirové infekci vzrůstá s diferenciací erytroidních prekurzorů, pluripotentní kmenová buňka je proti infekci chráněna. V důsledku postižení erythropoezy v průběhu infekce dochází k rozvoji anémie, která u imunokompetentních jedinců probíhá většinou bezpříznakově. Hlavními imunogenními proteiny viru jsou kapsidové proteiny VP1 a VP2 a nestrukturální virový protein NS1, jehož exprese indukuje buněčnou smrt. Tvorba protilátek proti VP1 je podstatná pro rozvoj trvalé imunity. Buňky infikované parvovirem vykazují ultrastrukturální změny typické pro apoptózu. V kostní dřeni je pro infekci charakteristický nález obrovských proerytoblastů s typickými morfologickými změnami [4]. S rozvojem technik polymerázové řetězové reakce umožňující přímý průkaz DNA viru jsou dány nové možnosti diagnostiky infekce u pacientů, u kterých vzhledem k nedostatečné protilátkové odpovědi nebylo do té doby možno tuto infekci prokázat.

MATERIÁL A METODIKA

Popisujeme 3 případy prenatální akutní infekce plodu parvovirem B19 po vertikálním přenosu z matky na plod v průběhu těhotenství. Jedno těhotenství bylo jednočetné a ve dvou případech se jednalo o dizygotní gemini.

Protilátky třídy IgG a IgM proti parvoviru B19 v séru byly stanoveny metodou ELISA za použití komerčního kitu (Genzyme Virotech GmbH).

DNA specifická pro parvovirus B19 byla detekována v plodové vodě, krevní plazmě, buňkách krve a kostní dřeni pomocí dvouступňové polymerázové řetězové reakce. Vnější primery pro první stupeň byly 5'-AAT ACA CTG TGG TTT TAT GGG CCG-3' a 5'-CCA TTG CTG GTT ATA ACC ACA GGT-3' (anelační teplota 60 °C), vnitřní

primery pro druhý stupeň byly 5'-AAT GAA AAC TTT CCA TTT AAT GAT GTA G-3' a 5'-CTA AAA TGG CTT TTG CAG CTT CTA C-3' (anelační teplota 58 °C) [10]. Pro první i druhý stupeň bylo použito 35 cyklů (denaturace 15 sekund při 94 °C, annealing 1 minuta při 60 nebo 58 °C, polymerace 1 minuta při 72 °C). Do druhého stupně reakce (20 mikrolitrů) byl jako templát použit jeden mikrolitr z reakce prvního stupně. Citlivost testu byla kontrolována pomocí standardu poskytnutého Dr. Saldanhou (NIBSC, South Mimms, Velká Británie)

Ultrazvuková vyšetření byla prováděna na přístroji TOSHIBA „Power Vision 6000“ s konvexní abdominální sondou 3,75 MHz. Stupeň fetální anémie a hodnota MCA-PSV byly hodnoceny podle normogramů vypracovaných Giancarlo Marim a kol. [22].

KLINICKÝ OBRAZ A PRŮBĚH INFEKCE PARVOVIREM B19

Pacientka č. 1

Těhotenství bylo ukončeno ve 29. týdnu císařským řezem pro hrozící intrauterinní hypoxii a podezření na hydrops plodu. Porozeno děvče 1200 g, 38 cm. Po porodu byla u novorozence provedena punkce ascitu a diagnostikována anémie, která byla zpočátku hodnocena jako anémie nedonošeného dítěte. Byly podávány transfuze erytrocytární masy a erytropoetin. V kostní dřeni vyšetřené pro přetrvávání těžké anémie ve 4,5 měsících věku však byly vedle těžké hypoplazie erytropoezy nalezeny obrovské proerytroblasty typické pro parvovirovou infekci. V periferní krvi i kostní dřeni byla prokázána DNA parvoviru B19, byla tedy stanovena diagnóza sekundární chronické aplazie erytropoezy způsobené parvovirovou infekcí plodu v průběhu těhotenství. V séru dítěte byly při prvním vyšetření v novorozeneckém věku prokázány pouze protilátky třídy IgG proti parvoviru B19, při opakovaném vyšetření však protilátky třídy IgG již zjištěny nebyly. Dítě bylo léčeno intravenózními imunoglobuliny (IVIG) ve čtyřtýdenních intervalech. Pozitivita PCR reakce přetrvávala i přes opakované aplikace IVIG, eliminace viru s trvalou úpravou krevního obrazu bylo dosaženo až po 19 měsících léčby. Imunologické vyšetření v 5 měsících věku potvrdilo primární humorální imunodeficit: dysgamaglobulinémii ve třídě IgG (1,49 g/l) a IgM (0,29 g/l) [35].

V průběhu těhotenství byla matka dítěte zcela bez klinických potíží. Protilátky proti parvoviru B19 byly u ní vyšetřeny 3 týdny po porodu s nálezem protilátek třídy IgG ve vysokém titru a slabé positivity protilátek IgM třídy. Po 3 a 9 měsících od prvního vyšetření byly prokázány pouze protilátky třídy IgG, protilátky třídy IgM již vymizely

Pacientka č. 2

29 let, III. gravida, předchozí dvě těhotenství byla ukončena spontánním porodem v termínu. Nyní spontánní gravidita, při ultrazvukovém vyšetření v 1. trimestru těhotenství diagnostikovány gemini biamniati, bichoriati. V dalším průběhu těhotenství byla ultrazvukem sledována postupně narůstající růstová retardace jednoho plodu. V 33. týdnu při ultrazvukovém vyšetření zjištěn fetus mortuus, druhé dvojče vitální, indikováno ukončení těhotenství císařským řezem. Porozeno živé děvče 1500 g (Apgar skóre 8 a 9 v 1. a 5. minutě), po porodu byla u dítěte zjištěna závažná anémie, která si vyžádala opakované podání transfúze. Druhé dvojče mrtvorozené, mužského pohlaví 950 g.

Děvče bylo od novorozeneckého věku sledováno pro vrozenou čistou aplázii erytropoezy s defektem septa síní. Byla stanovena diagnóza DBA (Diamond-

Blackfanova anémie) a od 3 měsíců bylo dítě léčeno prednisonem. Na základě nálezu DNA parvoviru B19 v periferní krvi i kostní dřeni v 11 měsících věku bylo vysloveno podezření na aplazii erytropoezy při infekci parvovirem B19. V kostní dřeni byly nalezeny pouze ojedinělé obrovské proerytroblasty svědčící pro parvovirovou infekci. Diagnóza DBA byla revidována ve smyslu sekundární erytroblastopenie při intrauterinní infekci parvovirem B19. Pacientka nebyla léčena, po vysazení kortikoidů v 11 měsících věku došlo postupně k úpravě krevního obrazu. V 1,5 roce věku byla konstatována normalizace erytropoezy. Pacientka je nyní zcela bez potíží, má normální krevní obraz. Imunodeficit nebyl prokázán.

U matky byly v době vyšetření dítěte, tedy 11 měsíců po porodu, prokázány IgG protilátky proti parvoviru B19.

Pacientka č. 3

27 let, I. gravida, spontánní gravidita po vysazení hormonální antikoncepce, v 1. trimestru těhotenství diagnostikovány gemini biamniati, bichoriati. Při ultrazvukovém vyšetření ve 20. týdnu nalezena u jednoho plodu jen jedna umbilikální artérie (chybí levá) a mírná růstová retardace (1 týden), u obou plodů přítomna hyperechogenita intestina. Provedena amniocentéza, u obou plodů diagnostikována metodou PCR akutní infekce Parvovirem B19 a stanoven normální ženský karyotyp 46,XX. Parvovirová infekce byla diagnostikována i u matky (pozitivita protilátek třídy IgM i IgG, včetně průkazu DNA parvoviru B19 v periferní krvi metodou PCR). Echokardiografické vyšetření obou plodů s normálním nálezem. V dalším průběhu těhotenství byla ultrazvukem sledována postupně narůstající růstová retardace jednoho plodu bez patologických průtoků v umbilikálních a fetálních cévách. Dopplerovským vyšetřením byly monitorovány známky event. se rozvíjející fetální anémie stanovením maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media u obou plodů. Těhotenství bylo ukončeno ve 34. týdnu císařským řezem pro rozvíjející se preeklampsii s alterací jaterních funkcí a trombocytopenií matky. Porozeny gemini, oba plody ženského pohlaví, I. plod 2300 g, 46 cm, II. plod 1490 g, 42 cm. U I. plodu po porodu diagnostikována anémie vyžadující opakované podání transfúze. U II. dvojčete byla anémie diagnostikována až ve 3 týdnech věku.

DISKUSE

Incidence parvovirové infekce v těhotenství je 1 - 5 %, v období epidemie se může zvýšit až na 13 % [16, 17, 21]. Zvýšené riziko infekce parvovirem B19 je u žen, které v rámci své profese přicházejí do kontaktu s dětmi (učitelky, zdravotníci atd.). K transplacentárnímu přenosu infekce dochází u 24 - 33 % infikovaných těhotných žen [16, 23, 30].

Infekce plodu parvovirem B19 v 1. trimestru těhotenství se může projevit zvýšeným prosáknutím záhlaví [33], myokarditidou a intrauterinní růstovou retardací plodu (IUGR) [2]. Přenos infekce na plod ve 2. trimestru může vést k rozvoji izolované kardiomegalie, neimunního hydropsu a mekoniové peritonitidy [31, 38]. Infekce plodu ve 3. trimestru nebo postnatálně může být příčinou chronické aplastické anémie. Infekce plodu parvovirem B19 může v řadě případů odeznít spontánně [20, 23]. Na druhé straně může být infekce příčinou závažné fetální morbidity i mortality díky schopnosti viru replikovat se v erytroidních buňkách. U plodu byla navíc replikace viru prokázána i ve fetálních myocytech a v endoteliálních buňkách [13]. Celkové riziko úmrtí plodu při parvovirové infekci matky podle různých studií dosahuje 16 %

[19, 23]. Infekce plodu parvovirem B19 je obzvláště nebezpečná mezi 10. - 20. týdnem těhotenství. Toto období je charakterizováno výrazně narůstajícím obratem erytropoezy a krátkým poločasem rozpadu fetálních erytrocytů. Postižení erytropoezy se proto v tomto období může projevit rozvojem těžké anémie [30]. Důsledkem je zvýšený srdeční výdej s rizikem srdečního selhání a akumulace tekutiny v tělních dutinách s obrazem hydropsu. Na části úmrtí plodů se může podílet i myokarditida, která byla prokázána v sekčních materiálech [19, 24]. V případě infekce plodu parvovirem B19 je jako negativní prognostický faktor uváděna také zvýšená hodnota alfa-fetoproteinu (AFP) v séru matky [19].

Generalizované edémy a hydrops byly popisovány až u 24 % infikovaných plodů, podle novějších prací však riziko jejich vzniku nepřekračuje 5 % [16, 23]. Parvovirová infekce je příčinou 15 - 27 % všech případů neimunního hydropsu u anatomicky normálních plodů [19]. V dosud největší publikované studii hodnotící osud 539 plodů s hydropsem při intrauterinní parvovirové infekci byla u 34 % plodů popsána spontánní úprava hydropsu, ve 30 % došlo k úmrtí plodu a ve 29 % hydrops po podání intrauterinní transfuze postupně vymizel. Téměř všechny případy hydropsu byly diagnostikovány mezi 16. - 32. týdnem těhotenství [29]. Při včasné diagnostice parvovirové infekce a fetální anémie je možno podat intrauterinní transfuzi a předejít tak poškození nebo úmrtí plodu [7, 12, 29].

Ve 3. trimestru se postupně zvyšují hematologické rezervy a dochází k vyžívání imunitní odpovědi. Riziko vzniku hydropsu je v tomto období nižší, byla však popsána úmrtí plodu i bez předchozího výskytu hydropsu. V retrospektivních studiích plodů zemřelých ve 3. trimestru bez prokazatelné příčiny byla parvovirová infekce prokázána u 7,5 - 15 % plodů bez známek hydropsu [26, 32]. U vícečetných těhotenství bylo vzácně popsáno úmrtí jednoho plodu a přežití druhého z nich [30,36]. Parvovirová infekce se mohla podílet na intrauterinním úmrtí dvojčete pacientky č. 2.

U plodů zemřelých v důsledku parvovirové infekce bylo histologicky prokázáno postižení jater, sleziny, ledvin, srdce, plic, thymu, kosterního svalstva a očí. V těchto orgánech dochází ke vzniku celé škály zánětlivých změn a defektů [15]. Ve fetálních játrech, slezině a kostní dřeni se při histologickém vyšetření nacházejí obrovské erytroidní prekurzorové buňky nazývané "lantern cells" s intranukleárními marginálními inkluzními tělísky a výraznými eozinofilními inkluzemi [4].

Všechny tři matky byly během těhotenství bez klinických příznaků, neudávaly epizodu teplot ani bolesti kloubů. Infekce parvovirem B19 u nich tedy proběhla inaparentně, což je popisováno u 30 - 65 % těhotných [8, 23]. Protilátky třídy IgM lze u infikovaných jedinců bez poruch imunity prokázat od 10. dne po infekci, přetrvávají průměrně po dobu 3 měsíců [4]. IgG protilátky se objevují 2 až 3 týdny po infekci, přetrvávají po celý život, po reexpozici je někdy popisováno zvýšení jejich titru. Časná protilátková odpověď je namířena proti hlavnímu kapsidovému proteinu VP2, s dalším vyžíváním imunitní odpovědi však postupně začínají převládat protilátky proti kapsidovému proteinu VP1, které jsou podstatné pro trvalou imunitu. Tento posun v tvorbě protilátek (VP2 - VP1) má zřejmě klíčovou roli v eliminaci infekce. U pacientů s perzistující infekcí byly opakovaně prokázány protilátky proti VP2, ne však proti VP1. U matky č. 1 byly 3 týdny po porodu prokázány protilátky třídy IgG ve vysokém titru, protilátky třídy IgM byly pouze slabě pozitivní. O 3 měsíce později protilátky třídy IgM již nebyly zjištěny. K infekci matky došlo tedy s největší pravděpodobností ve 2. trimestru mezi 18. - 22. týdnem gravidity, což by vysvětlovalo těžký průběh infekce u dítěte. Matka č. 2 nebyla vyšetřena po porodu, sérologické

vyšetření bylo poprvé provedeno až 11 měsíců po porodu na podkladě nálezu u dítěte, byly prokázány pouze protilátky IgG třídy.

Při expozici plodu parvovirové infekci dochází pouze u části plodů k tvorbě specifických protilátek. U žádného z dětí sérologické vyšetření neprokázalo protilátky třídy IgM, protilátky třídy IgG byly nalezeny pouze u dítěte č. 1, a to pouze při prvním vyšetření v novorozeneckém věku. Při opakovaných vyšetřeních byl výsledek již negativní. Na chronickém průběhu parvovirové infekce u plodu a novorozence se nejvýznamněji podílí obecně snížená kapacita eliminace infekce a snížená schopnost adekvátní imunitní odpovědi. Na nedostatečné protilátkové odpovědi se uplatňuje nejen nezralost fetálního imunitního systému, ale i pasivně přenesené mateřské protilátky, které brzdí produkci specifických IgM protilátek a mohou se podílet na rozvoji imunotolerance [21]. Pozitivní nález protilátek třídy IgM při parvovirové infekci je popisován v různých studiích u 0 - 43 % infikovaných plodů a novorozenců [8, 9], jejich negativita tedy nevylučuje intrauterinní infekci. U dítěte č. 1 se na negativním nálezu protilátek třídy IgM navíc podílel i vrozený imunodeficit (vrozená dysgamaglobulinémie s deficitem tvorby protilátek třídy IgG i IgM). Negativní nález protilátek IgG třídy je popisován u 15 - 84 % dětí po prodělané intrauterinní infekci v průběhu dalšího sledování [8, 21] a rovněž nevylučuje prodělanou infekci. U dítěte č. 1 byly zjištěny protilátky třídy IgG ve 3 týdnech věku, nebyly však prokázány při vyšetření ve 4,5 a 12 měsících věku. Při vyšetření v novorozeneckém věku se tedy jednalo pravděpodobně o protilátky přenesené od matky. Dítě č. 2 bylo od novorozeneckého věku sledováno pro diagnózu Diamondovy-Blackfanovy anémie (DBA), k jejímuž stanovení přispěla i přítomnost srdeční vady, která bývá u pacientů s DBA popisována asi u 20 % případů. U tohoto dítěte mohla být po stanovení správné diagnózy chronické parvovirové infekce přerušena léčba kortikoidy, které byly podávány od 3 měsíců věku. Dlouhodobá léčba kortikoidy indikovaná u pacientů s DBA mohla u dítěte vést ke vzniku určitého stupně imunoprese [16] a přispět tak ke vzniku protrahované parvovirové infekce, navíc mohla mít v kojeneckém věku závažné vedlejší účinky.

Dosud není zcela vyřešena otázka, zda se může intrauterinní infekce parvovirem B19 podílet na etiologii DBA. DBA je zatím uznávána jako syndrom, který má pravděpodobně různou etiologii, avšak jednotný fenotyp [14, 16]. Byla vyslovena hypotéza, že intrauterinní infekce tímto virem může způsobit některé sporadické případy DBA, tato teorie však dosud nebyla potvrzena. Diskutuje se rovněž o možné roli viru při vzniku přídavných anomálií, které se u pacientů s DBA vyskytují. Migrace erytroidních progenitorových buněk ze žloutkového vaku do jater se objevuje v 5. týdnu gestace a krátce poté, pupencovité základy končetin začínají být u embrya patrné rovněž na začátku 5. týdne. Aplazie erytropoezy a anomálie ruky mohou tedy být výsledkem působení patologické noxy v této časně fázi vývoje embrya. Může se však jednat jak o virovou infekci, toxiny tak i o geneticky podmíněnou deprivaci základních faktorů ovlivňujících tyto procesy [14]. Teratogenní účinky parvoviru B19 zatím nebyly jednoznačně prokázány, i když některé práce tuto možnost připouštějí [34].

ZÁVĚR

Na parvovirovou infekci je třeba myslet ve všech případech prenatalní diagnostiky neimunního hydropsu plodu, závažné fetální anémie bez přítomnosti inkompatibility krevních skupin matky a plodu, kardiomegalie a IUGR. Při prenatalní diagnostice infekce plodu parvovirem B19 je nutné pomocí dopplerovského vyšetření

neinvazivně posoudit stupeň fetální anémie stanovením maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media (MCA-PSV). Při hodnotách $> 1,5$ MoM je indikována kordocentéza a event. podání intratuterinní transfuze. Nutno myslet i na možnost trombocytopenie. K rozvoji anémie a hydropsu plodu může dojít velmi rychle. Doporučený interval měření MCA-PSV je 7 - 10 dní. Při ultrazvukovém vyšetření je nutné rovněž sledovat známky rozvíjející se IUGR, kardiomegalie a hydropsu plodu.

LITERATURA:

1. **Anderson, L. J., Török, T. J.:** Human parvovirus B19. *New Engl. J. Med.*, 1989, 321, p. 536-638.
2. **Brandenburg, H., Los, F. J., Cohen-Overbeek, T. E.:** A case of early intrauterine parvovirus B19 infection. *Prenat. Diagn.*, 1996, 16, p. 75-77.
3. **Brown, K. E., Green, S. W., de Mayolo, J. A. et al.:** Congenital anemia after transplacental B19 parvovirus infection. *Lancet*, 1994, 343, p. 895-896.
4. **Brown, K. E., Yound, N. S.:** Parvovirus B19 infection and hematopoiesis. *Blood Reviews*, 1995, 9, p. 176-182.
5. **Chisaka, H., Morita E., Yaegashi, N. et al.:** Parvovirus B19 and the pathogenesis of anaemia. *Rev. Med. Virol.*, 2003, 13, p. 347-359.
6. **Cosmi, E., Mari, G., Chiaie, L. D. et al.:** Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2002, 187, p. 1290-1293.
7. **Delle Chiaie, L., Buck, G., Grab, D. et al.:** Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2001, 18, p. 232-236.
8. **Dembinski, J., Maar, J., Schild, R. et al.:** Long term follow up of serostatus after maternofetal parvovirus B19 infection. *Arch. Dis. Child.*, 2003, 88, p. 219-221.
9. **Dieck, D., Schild, R. L., Hansmann, M. et al.:** Prenatal diagnosis of congenital parvovirus B19 infection: Value of Serological and PCR techniques in maternal and fetal serum. *Prenat. Diagn.*, 1999, 19, p. 1119-1123.
10. **Durigon, E. L., Erdman, D. D., Gary, G. W. et al.:** Multiple primer pairs for polymerase chain reaction (PCR) amplification of human parvovirus B19 DNA. *J. Virol. Methods*, 1993, 44, p. 155-166.
11. **Enders, M., Weidner, A., Zoellner, I. et al.:** Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat. Diagn.*, 2004, 24, p. 513-518.
12. **Fairley, C. K., Smoleniec, J. S., Caul, O. E. et al.:** Observational study of intrauterine transfusion on outcome of hydrops after parvovirus B19 infection. *Lancet*, 1995, 346, p. 1335-1337.
13. **Finkel, T. H., Török, T. J., Ferguson, P. J. et al.:** Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotizing vasculitis: opportunistic infection or aetiological agent? *Lancet*, 1994, 343, p. 1255-1258.
14. **Halperin, D. S., Freedmann, M. H.:** Diamond-Blackfan anaemia: etiology, pathophysiology, and treatment. *Amer. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 1998, 11, p. 380-394.
15. **Heegard, E. D., Hornslet, A.:** Parvovirus: the expanding spectrum of disease. *Acta Paediatr.*, 1995, 84, p. 109-117.
16. **Heegard, E. D., Brown, K. E.:** Human parvovirus B19. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002, 15, 485-505.
17. **Jensen, I. P., Thorsen, P., Jeune, B. et al.:** An epidemic of parvovirus B19 in a population of 3596 pregnant women: a study of sociodemographic and medical risk factors. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.*, 2000, 107, p. 637-643.
18. **Kaisenberg von, C. S., Bender, G., Scheewe, J. et al.:** A case of fetal parvovirus myocarditis, terminal cardiac heart failure, and perinatal heart transplantation. *Fetal Diagn. Ther.*, 2001, 16, p. 427-432.

19. **Kaisenberg von, C. S., Jonat, W.:** Fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2001, 18, p. 280-288.
20. **Koch, W. C., Massey, G., Russel, C. E. et al:** Manifestation and treatment of human parvovirus B19 infection in immunocompromised patients. *J. Pediatr.*, 1990, 116, p. 355-359.
21. **Koch, W. C., Harger, J. H., Barnstein, B. et al.:** Serologic and virologic evidence for frequent intrauterine transmission of human parvovirus B19 with a primary maternal infection during pregnancy. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1998, 17, p. 489-494.
22. **Mari, G., Deter, R. L., Carpenter, R. L. et al.** for the Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses: Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, p. 9-14.
23. **Miller, E., Fairley, C. K., Cohen, B. J. et al:** Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 in pregnancy. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.*, 1998, 105, p. 174-178.
24. **Morey, A. L., Keeling, J. W., Poerter, H. J. et al.:** Clinical and histopathological features of parvovirus B19 infection in the human fetus. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.*, 1992, 99, p. 566-574.
25. **Mustafa, M. M., McClain, K. L.:** Diverse hematologic effects of parvovirus B19 infection. *Pediatric Clinic of North America, Pediatric Hematology*, 1996, 43, p. 809-820.
26. **Norbeck, O., Papadogiannakis, N., Petersson, K. et al.:** Revised clinical presentation of parvovirus B19-associated intrauterine fetal death. *Clin. Infect. Dis.*, 2002, 35, p. 1032-1038.
27. **Pospíšilová, D., Petrářlová, K., Starý, J. et al.** Výskyt infekce parvovirem B19 u pacientů s chronickou aplazií erytropoezy. *Čes.-slov. Pediat.*, 2004, 59, s. 395-402.
28. **Pospíšilová, D., Jelínek, J.:** Současné poznatky o infekci parvovirem B19. *Čes.-slov. Pediat.*, 2004, 59, s. 431-438.
29. **Rodis, J. F., Borgida, A. F., Wilson, B. A. et al.:** Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops: A survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 179, p. 985-988.
30. **Rodis, J. F., Rodner, C., Hansen, A. A. et al.:** Long term outcome of children following maternal human parvovirus B19 infection. *Obstet. Gynecol.*, 1998, 91, p. 125-128.
31. **Schild, R. L., Plath, H., Thomas, P. et al.:** Fetal parvovirus B19 infection and meconium peritonitis. *Fetal Diagn. Ther.*, 1998, 13, p. 15-18.
32. **Skjoldbrand-Sparre, L., Tolfvenstam, T., Papadogiannakis, N. et al.:** Parvovirus B19 infection: association with third trimester intrauterine fetal death. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.*, 2000, 107, p. 476-480.
33. **Smulian, J. C., Egan, J. F., Rodis, J. F.:** Fetal hydrops in the first trimester associated with maternal parvovirus infection. *J. Clin. Ultrasound*, 1998, 26, p. 314-316.
34. **Tiessen, R. G., van Elsacker-Niele, A. M., Vermeij-Keers, C. et al.:** A fetus with a parvovirus B19 infection and congenital anomalies. *Prenat. Diagn.*, 1994, 14, p. 173-176.
35. **Vepřeková, L., Jelínek, J., Zeman, J.:** Kongenitální aplastická anémie způsobená infekcí parvovirem B19. *Čas. lék. čes.*, 2001, 140, s. 178-180.

36. **Wolf, K., Broliden, K., Marsk, A. et al.:** One stillborn and one severely hydropic twin due to parvovirus B19 infection, successful outcome of the surviving twin. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1999, 78, p. 828-830.
37. **Wright, I. M. R., Williams, M. L., Cohen, B. J.:** Congenital parvovirus infection. *Arch. Dis. Child.*, 1991, 66, p. 253-254.
38. **Zerbini, M., Gentilomi, G. A., Gallinella, G. et al.:** Intra-uterine parvovirus B19 infection and meconium peritonitis. *Prenat. Diagn.*, 1998, 18, p. 599-606.