

Parvovirus B19 infektioner



Klinik og diagnostik

Sygehistorie (1)

9.7.2008:

15 årig dreng m. IDDM indlægges med kløende udslet på forfladen af brystet samt i ansigt – af el dagen før tolket som urticaria beh. m. antihistamin og steroid

Siden har udslettet bredt sig til og dækker nu ansigt, krop og alle fire ekstremiteter, og kløen er aftaget.

Lidt hovedpine, lidt sløv, træt og mat, en enkelt opkastning

Anamnese:

1 uge tidl. været i London, og for et par dage siden spist på McDonalds

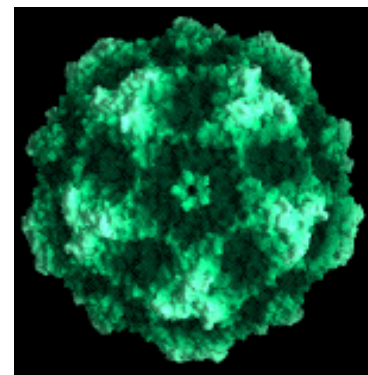
Udover insulin ingen medicin forud for udslæt.

Objektivt:

upåvirket, febril m. temp på 39,8 , universelt, konfluerende, små-nupret eksanthem, og hævelse omkring øjne.

I begge aksiller palperes 1-2 ca. 1 cm store glandler.

Ingen ledhævelser















Sygehistorie (2)

Paraklinisk:

trombocytopeni (89), leukopeni (2,3), lave reticulocytter (4), Diff tælling med øget antal monocytter, forlænget koagulationstid, stærkt forhøjet ferritin (973), SR 5, CRP 9

Foreløbig diagnose: erythema infectiosum – B19 serologi bestilles

Kliniske fotos af udslet vurderes af Hudklinik, Århus:

Her udelukker man tofisk epidermolyse og SSSS (stafylococcal scalded skin syndrome)

Tilsyn på Hudklinik: mener at det drejer sig om EBV udløst udslet, og tager foruden EBV serologi en hudbiopsi (resultat?)

11.7.2008:

B19 serologi: neg IgM og neg IgG – der bestilles B19 DNA

Man overvejer **leukæmi** – blodudstryk er ude tegn på malignitet – og man overvejer en knoglemarvsundersøgelse

Sygehistorie (3)

Forløb de følgende dage:

Udslettet bleges, "blodværdier" stiger, let leverpåvirkning (ALAT 58)

Ingen tonsillitis, men hvidlig belægning på tunge, spredte glandler på hals, i aksil og i inguina, og da udslet er let skællende – overvejes **scarlantina**

15.7.08: Telefonisk svar fra SSI – pos B19 DNA, B19 IgM pos, men IgG neg.

EBV serologi er negativ

Pt. udskrives til ambulant kontrol d. 21.7.08.

21.7.08 – ambulant kontrol m. blodprøvekontrol:

Leukocytter, trombocytter og reticulocytter er normaliseret.

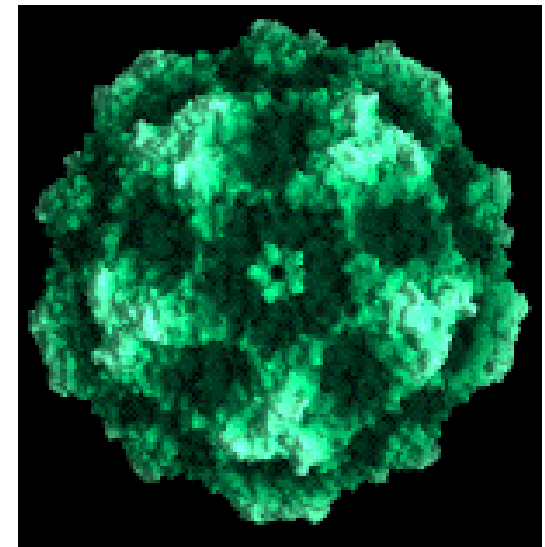
B19 serologi viser IgM pos og IgG pos (IgG serokonversion)

Diagnose: akut Parvovirus B19 infektion/erythema infectiosum

Sygehistorie (4)

Differential diagnostiske overvejelser undervejs:

- EBV – evt. anden viral sygdom (udslet, glandler)
- Leukæmi (marvpåvirkning)
- Scarlantina (skællende udslet)

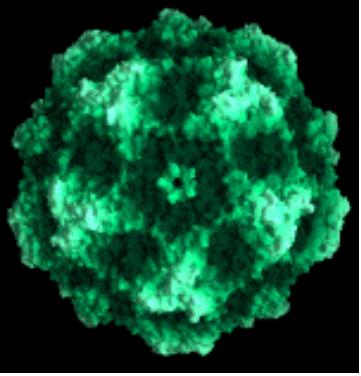


Parvovirus B19 infektion – erythema infectiosum

Historie



- I 1975 blev virus tilfældig opdaget 1975 af australsk virolog – Yvonne Cossart
- Ved undersøgelse af donor blod for HBV
- På plade **B – position 19** blev virus opdaget
- Siden er det fundet at være årsag til smitsom exanthem sygdom hos børn – et klinisk billede kendt i mere end 100 år, hydrops foetalis mm.



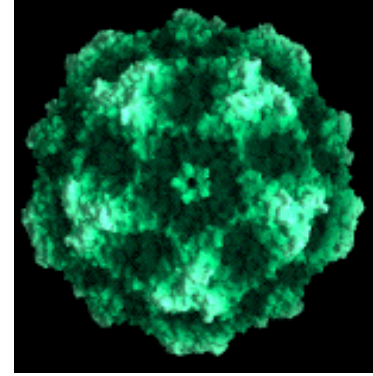
Human Parvovirus B19

Virus karakteristika I

- **Lille enkeltstrenget nøgent DNA virus**
 - Tilhørende *Erythrovirus genus*
 - Yderst stabilt virus
 - Oprindelig kun en human patogen
 - Nu tre genotyper – type 1-3 (type 1 prototype)
 - Type 1 og type 2 samme serotype,
 - Type 3 yderst sjælden (på nær i Ghana!)
- **Inficerer celler via blodgruppe P antigen**
 - P-antigen ~ globosid = cellereceptor
 - Har man ikke denne receptor – kan man ikke få parvovirus infektion (hyppighed 1/100.000)

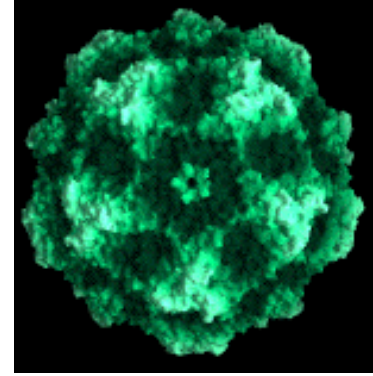
Human Parvovirus B19

Virus karakteristika II



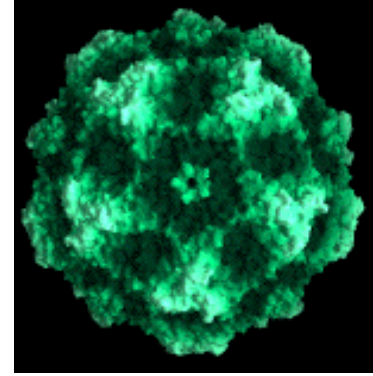
- **Inficerer celler i deling via P-antigen:**
 - Inficerer forstadier til den "røde" blodrække = **erythroblaster** og replikerer primært i disse
 - Inficerer også **megakaryocytter, myocytter, foetale myocytter, endothel celler, trofoblaster i placenta**, da disse celler udtrykker denne receptor

Epidemiologi I



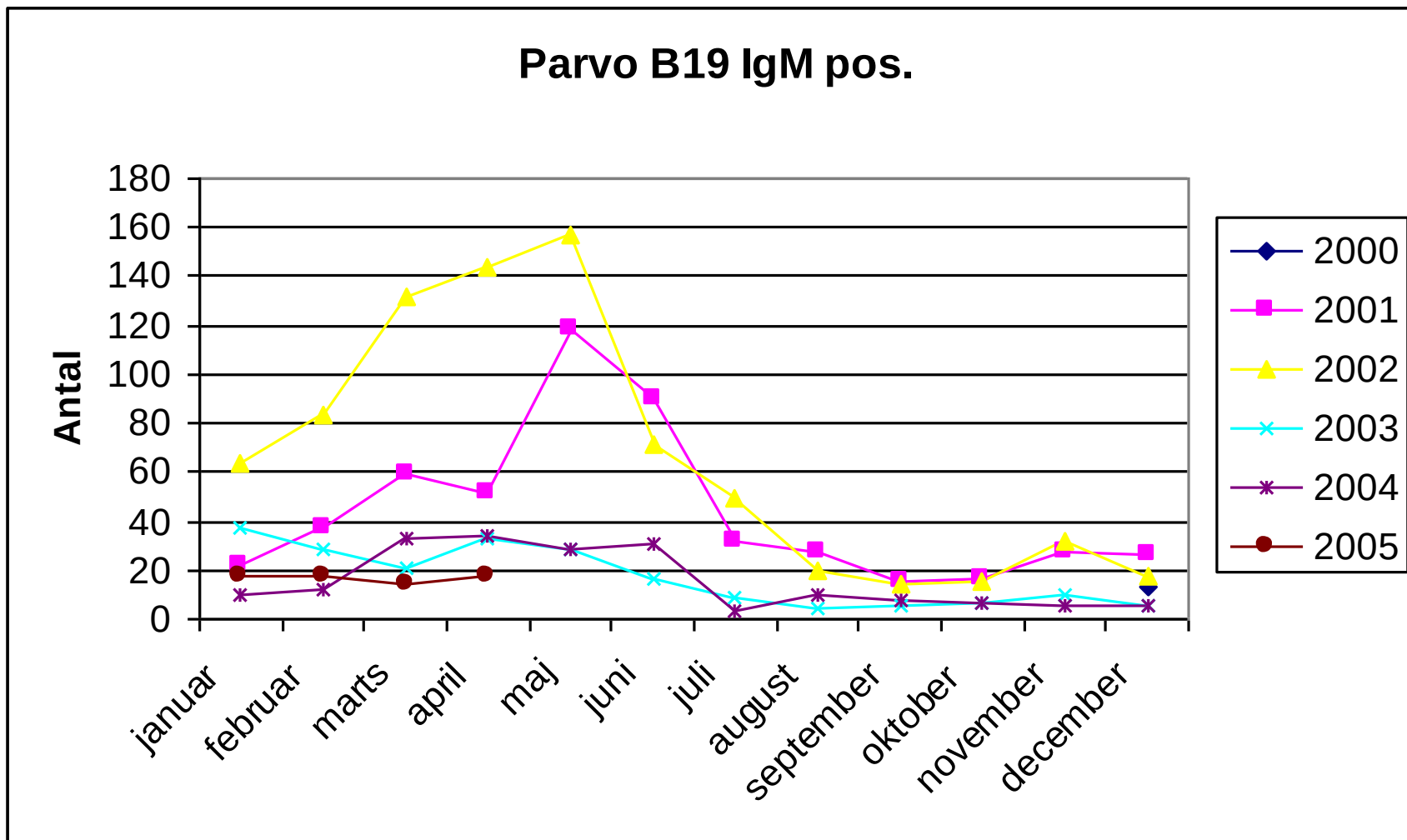
- Virus forårsager *Erythema infectiosum*
 - "lussinge syge", 5. børnesygdom
- Mild børnesygdom - selvlimiterende virusinfektion
- Inkubationstid 13-18 dage - (smitter før udslet)
- Årlige udbrud med epidemier hver 3.-4. år
- Ca. 2/3 af voksne er immune (66% har IgG antistoffer)
- Infektionen er ikke anmeldelsespligtig

Epidemiologi II



- **Smitter primært via luftvejssekret – før symptomer**
 - kræves tæt kontakt for smitteoverførsel
- **Smittespredning ligeledes mulig ved:**
 - ved blodtransfusion,
 - ved knoglemarvs-transplantation
 - via placenta → til foster

Årstidsvariation af B19 IgM positivitet



Højsæson fra vinter til tidlig sommer

Inge Panum 28-2-2012

Kliniske spektrum I

- **Mange asymptomatiske infektioner**

- Udsletssygdom

 - erythema infectiosum/"lussingesyge"

- Ledsmerter – arthritis (ligne RA)

- Hepatitis

- Myocarditis

- Kronisk anæmi

- Hæmophagocytose

Immunologisk
intakt individ

- Forbigående aplastisk krise

Immunsupprimeret individ

nedsat erythrocyt levetid
(spherocytose)

**Symptomer skyldes formentlig en aflejring af
immunkomplekser i hud, blodkar og synovial membran**

Kliniske spektrum II

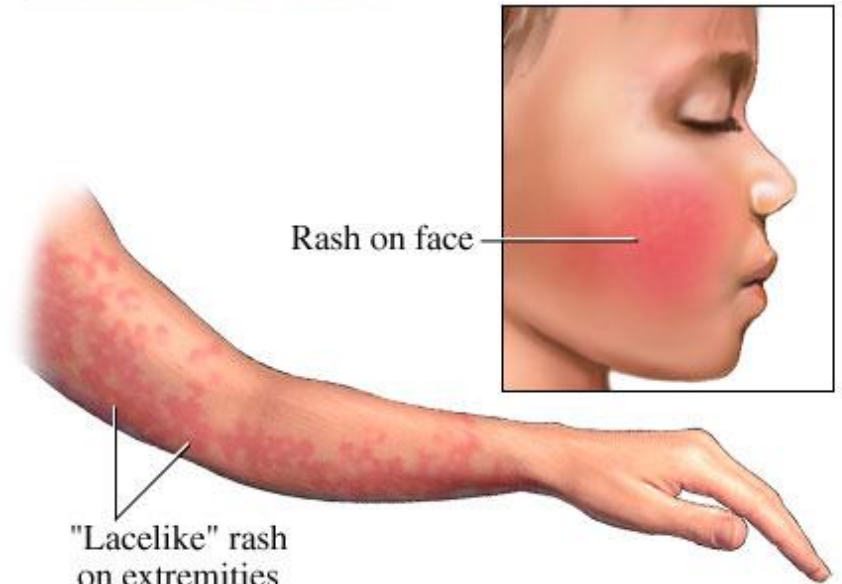
Mindre hyppige Parvovirus B19 manifestationer:

- Kan udløse autoimmune sygdomme
- (SLE, vasculitter)
- Årsag til Kawasaki sygdom
- Neurologiske sygdomme
 - Encephalitis, meningitis
- Fibromyalgi
- Kronisk træthed syndrom
- Kan persistere hos få pct. i kortere/længere tid

B19 Rash



Inge Panum



Parvovirus B19 infektion under graviditet



Hvad sker der?

Hvornår i graviditeten er risikoen størst?

Hvor stor er risikoen?

Akut Parvovirus B19 under graviditet



Der er "lussingesyge" i min søns
børnehaven???

B19 infektion under graviditet

Risiko for:

- 2. trimester abort
 - Non- immunologisk
Hydrops foetalis
→ fosterdød
- 3. trimester fosterdød
 - Uden hydrops
- case-reports:
 - risiko for kongenit anæmi,
trombocytopeni

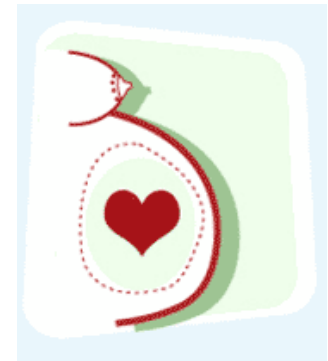


NB: Ingen evidens for misdannelser (ingen teratogen effekt af virus)

Hydrops Foetalis

Definition:

- **Hydrops foetalis** er en tilstand med ødem af subcutis samt udtræden af serøs væske til hulheder i kroppen f.eks. i peritoneum – kendes fra rhesus immunisering



Patogenese - generelt

Virus inficerer via P antigen = virus receptor på:

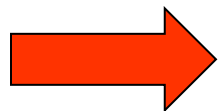
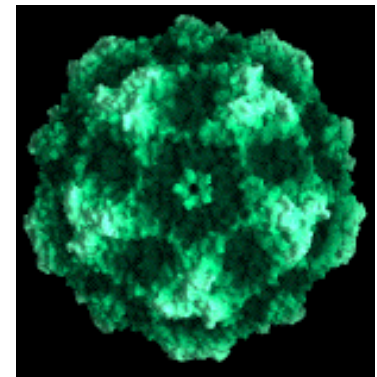
Erytrocytforstadier

Føtale kardielle myocytter

Megakaryocytter

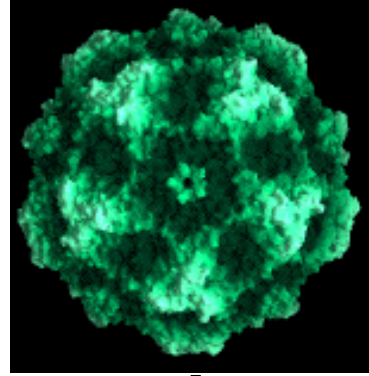
Endothelceller

Trofoblaster i placenta



direkte celledskade/cytolyse samt apoptosis

Patogenesen I

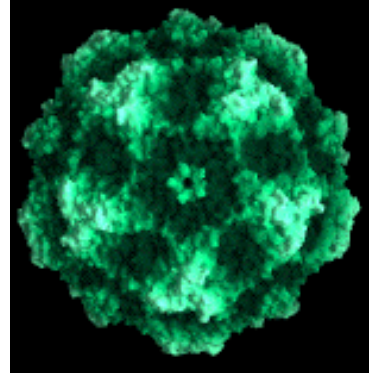


I: Virus inficerer erythrocytforstadier i føtale lever → **anæmi → svær anæmi → hjertesvigt**

- Den føtale lever i 2. trimester er det primære sted for erythrocytproduktion i fosterlivet
- Erythrocytlevetiden er kort – 50-75 dage (mod senere 120 dage)

II: Virus inficerer myocytter → **myocarditis**

Patogenese II



- Fosteret udvikler **non-immunologisk hydrops foetalis** på baggrund af anæmi og hjertesvigt
- Fosteret udvikler **myocarditis**, der forværrer hjertesvigt
- **Risikoen er størst ved maternal infektion fra GA 9-16**
 - Men ingen periode er helt fri for risiko!

Patogenese III

- Infektion er afhængig af tilstedeværelsen af globosid receptor (P-antigen)
- Antallet af denne receptor på trofoblasterne i placenta er særlig højt i 1. trimester, aftagende antal i 2. trimester og meget lavt i 3. trimester
 - Af betydning for transport af virus fra mor til foster
- I 2. trimester er antallet af modtagelige erythrocytforstadier mangedoblet – øger risiko for lysis (anæmi og hydrops)

Ref: Jordan et al. *Placenta* 1999; 103-108

B19 induceret Hydrops Foetalis



Parvovirus B19

Hvor stor er risikoen under graviditet ?



Risiko under B19 infektion under graviditet

- 60% er immune pga. tidligere B19 infektion
 - 40% er ikke-immune (sero-negative)
 - Under epidemi vil 13 % af ikke-immune få B19
 - Udenfor epidemi vil ca. 1,5 % af ikke-immune få B19
- 
- 10% mister foster ved infektion uge 0-20
 - 3% udvikler hydrops foetalis ved infektion uge 9-20
- 
- I tal ca. 35 tilfælde af abort/fosterdød og 5-10 tilfælde af hydrops.

Parvovirus B19 og 3. trimester fosterdød



- **Prospektivt Svensk studie af IUFD i 3. trimester i perioden 1992 -1998:**
- **I alt 93 tilfælde af IUFD/33.759 fødsler**
- **B19 sandsynlig årsag til 7,5% af IUFD i 3. trimester.**
 - » *Skjöldebrand-Sparre et al. BJOG 2000; 107:476-80.*

Hvor stor er risikoen for fosterskader??



Vanskelig præcist at forudsige:

- Vi ved at 30-50 % af fostre smittes ved maternal infektion – men hvor mange fostre påvirkes?
- "Litteraturen" varierer meget !
 - 25 tilfælde af verificerede akutte B19 infektioner under graviditet – henvist pga. eksposition (egne børn eller andre verificerede tilfælde) – median GA på 22 + 2 for serokonversion

Kun 4/25 udviste kliniske symptomer

12% udviklede hydrops foetalis og 16% for fosterdød

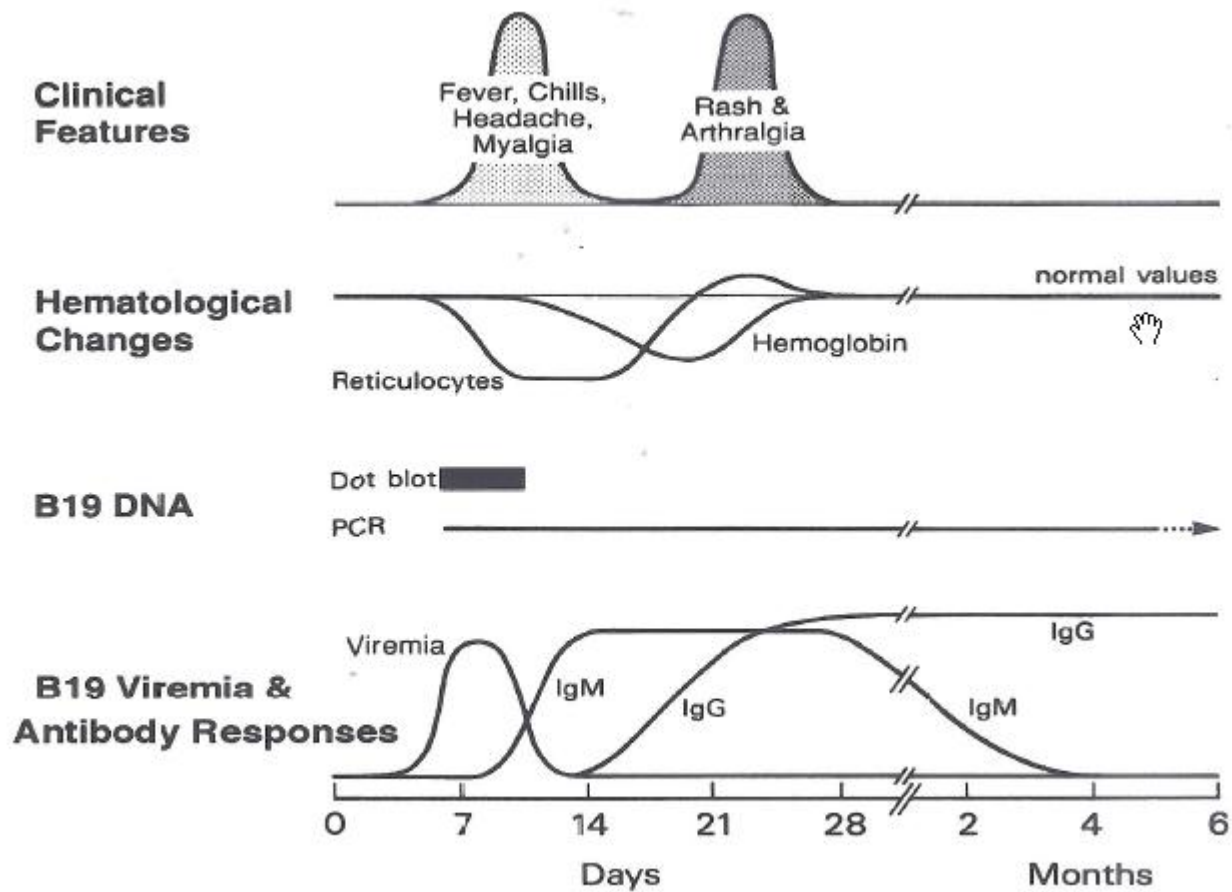
Ref: Beigi et al. 2008 Infectious Disease in obstetrics and Gynecology

Diagnostik

Diagnosen stilles ved serologisk undersøgelse
Ved mistanke om akut B19:

HUSK: Klinisk diagnose alt for usikker

Blodprøve sendes til B19 IgM og IgG
Evt. B19 DNA



Tolkning af serologien

Akut B19:

- IgM pos og IgG pos/IgG neg (B19 DNA positiv)

Husk: Symptomgivende B19 – vil oftest være både IgM og IgG positiv

Tidligere B19:

- IgM neg og IgG pos ~ **immun**

Ingen Tidligere/ingen nuværende/ i inkubationsfase:

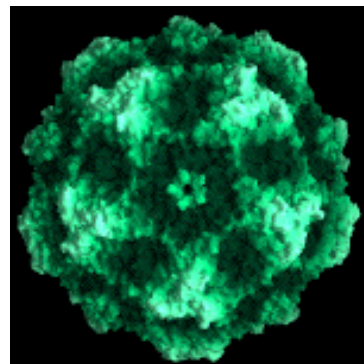
- IgM neg og IgG neg ~ **ikke-immun, modtagelig/allerede smittet**

HUSK: Ved Negativ Serologi og eksposition – ny prøve efter 2-3 uger

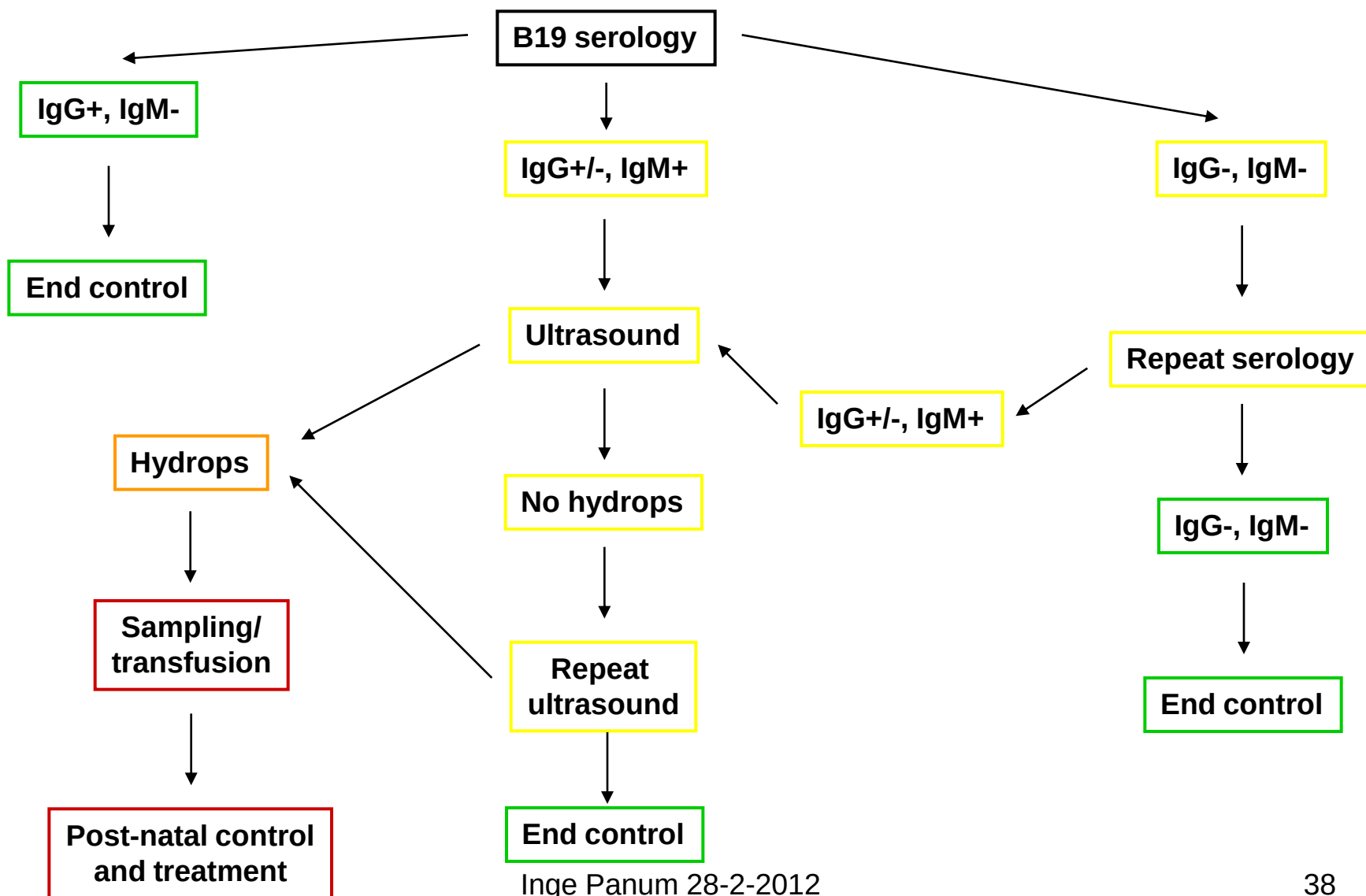
Akut parvovirus B19 under graviditet

Hvad gør man??

- Henvisning til fødested med henblik på ultralydsscanning
- De fleste tilfælde af hydrops foetalis vil indtræde i løbet af 12 uger fra maternelle infektion
- Hydrops foetalis kan behandles med intrauterin transfusion



Flow-skema for udredning ved mistanke om (eksposition for) akut B19 i graviditet



Akut parvovirus B19 under graviditet

Hvad gør man?? Hvad ved man??

- Der er ingen evidens for misdannelser
 - Ingen indikation for provokeret abort
- Risikoen er for abort/hydrops/fosterdød
 - Er **størst** ved infektion de første 20 uger
 - **Men** risikoen fortsætter i hele graviditeten
 - Risiko for fosterdød i 3. trimester uden hydrops

Risikoen er dog størst ved kontakt til egne børn

Risiko ved Rubella under graviditet

GA ved infektion	Fosterinf. %	Fosterskader i %
< 8 uge	90-100	Hjerte/øje/øre/Neurologiske ? -100%
0-12 uge	80	Hjerte/øje/øre/Neurologiske 67-85%
13-16 uge	40	Døvhed, mental retarderet 33-35%
> 17 uge	50	Døvhed, mental retarderet? Sjældnen < 1%

Erhvervsmæssig risiko??

Sundhedsstyrelsen 10. Februar 2011:

- SST har vurderet at værdien af fraværsmelding med henblik på at undgå smitte i sig selv er meget lille og giver anledning til unødige problemer.
- SST anbefaler derfor ikke fraværsmelding pga. B19 infektion i omgivelserne med mindre helt særlige grunde taler for det som f.eks. Blodsygdom hos moderen.

Arbejdstilsynet henviser hertil.

Forebyggelse og behandling

Vaccination:

- Vaccine kandidat bestående af recombinant kapsid protein (VP1) er udviklet, der medfører neutraliserende antistoffer – immunogen, men der mangler en komponent af cellulær immunitet
- Økonomi til færdigudvikling??

Behandling – ingen specifik behandling:

- IVIG – gravide?, kronisk anæmi hos immunsupprimerede ptt., kongenit anæmi
 - fjerner virus
- Blodtransfusion - aplastisk anæmi, hydrops foetalis, kongenit anæmi
- NSAID ved ledaffektion