

Parvovirus B19-infektion i graviditeten

Inge Panum Jensen & Erik D. Heegaard

Siden 1984 har det været kendt, at humant parvovirus B19 (B19)-infektion under graviditeten kan være årsag til hydrops foetalis (nonimmunologisk hydrops), spontan abort i andet trimester samt fosterdød.

I et engelsk prospektivt studie fra 1990, der omfattede 190 gravide med serologisk verificeret B19-infektion, blev risikoen for fosterdød beregnet til at være 9%, og den transplacentale transmissionsrate blev beregnet til at være 33% [1].

I Danmark erkendte man den første store epidemi i 1994, og fokus blev lagt på den erhvervsmæssige risiko for erhvervelse af B19-infektion under graviditet i forbindelse med udbrud i børneinstitutioner og skoler, idet 75% af samtlige prøver indsendt til B19-serologi var fra kvinder i den fødedygtige alder (18-45 år) [2].

Viruskarakteristika

B19 blev første gang beskrevet i 1975, og siden 1983 er dette virus kendt som årsag til erythema infectiosum (den femte børnesygdom, »lussingesyge«), hvilket er den mest almindelige manifestation hos børn. B19 kan desuden forårsage artralgi/artrit hos voksne, aplastisk krise hos patienter med hæmolytisk anæmi (eller andre lidelser med forkortet erythrocytlevetid) samt kronisk anæmi hos immunosupprimerede patienter [3].

B19 er et erythrovirus hørende til parvoviridae-familien, og

det eneste virus af disse, der forårsager infektion hos mennesker. B19-replikation foregår i aktivt delende celler, og den primære målcelle (*target cell*) er erythrocytforstadier, som inficeres via blodgruppe P-antigen (globosid), der fungerer som receptor for B19 [4].

Andre celletyper som megakaryocytter, endotelceller, hjertemuskelceller og trofoblaster i placenta udtrykker ligeledes denne receptor, men disse celler muliggør ikke umiddelbart B19-replikation.

Epidemiologi og erhvervsmæssig risiko

B19 findes globalt, smitte er mulig hele året, men giver på vore breddegrader primært anledning til mindre udbrud af erythema infectiosum blandt småbørn/skolebørn fra januar til maj-juni, afløst af større epidemier hvert 3.-4. år.

Erythema infectiosum er en mild, selvlimiterende sygdom med en inkubationstid på 2-3 uger. Infektionen er karakteriseret ved et bifasisk forløb startende med catarrhalia og let feber. Efterfølgende tilkommer et karakteristisk udslæt på kinderne (heraf navnet lussingesyge), bredende sig ned over kroppen 2-3 uger efter smitteeksposition. Der findes mange subkliniske tilfælde (Fig. 1).

Blandt gravide er ca. to tredjedele immune.

B19 smitter via luftvejssekret, men kræver temmelig tæt kontakt for smitteoverførsel. Således smittes ca. 50% af de modtagelige voksne i en familie ved eksposition inden for familien, mens 20-30% smittes ved erhvervsmæssig kontakt. Det gælder f.eks. for skolelærere og vuggestue- og børnehavepædagoger. 4% ved arbejde i andre erhverv [5, 6].

Smitteeksposition fra egne børn rummer den største risiko for B19-infektion under graviditet, en risiko, der stiger med stigende antal børn i hjemmet til en odds-ratio på 7,54 ved flere end tre børn i hjemmet i forhold til ingen børn. Sammenlignet med andre gravide, har gravide vuggestue- og børnehavepædagoger en trefold øget risiko for akut B19-infektion [5].

Patogenese ved intrauterin infektion

Ved B19-infektion under graviditet kan fosteret smittes via placenta som følge af maternel viræmi. Efterfølgende inficeres erythrocytforstadier i fosterets lever (navnlig i andet trimester, hvor der er kraftig hæmopoietisk aktivitet) og knoglemarven. Infektion kan udløse svær anæmi, hjerteinsufficiens, myokardit og dermed bidrage til udvikling af hydrops foetalis og eventuelt fosterdød. Det cellemedierede respons ved den føto-maternelle barriere udviser en signifikant øget forekomst

Antagelser under en B19-epidemi

- 67% er immune pga. tidligere B19-infektion
- 33% er modtagelige
- 30% af de modtagelige gravide pædagoger serokonverterer
- 10% mister foster ved infektion i uge 0-20
- 3% får hydrops foetalis ved infektion i uge 9-20

Hvis x gravide serokonverterer i løbet af 40 uger, da vil:

- 50% serokonvertere i hvilken som helst 20-ugersperiode
- 33% serokonvertere i hvilken som helst 12-ugersperiode

Ved endemisk periode reduceres serokonversionsraten med faktor 10.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

af CD3⁺-T-celler i placenta fra gravide med primær B19-infektion.

Hydrops foetalis og fosterdød

Sammenkædning af B19-infektion og hydrops har givet anledning til en del bekymring i befolkningen. Det er siden påvist, at B19 også kan lede til føtal eller kongenit anæmi, abort, dødfødsel eller blot resultere i en asymptomatisk selvlimiteret infektion.

Der synes ikke at være øget risiko for første trimester fosterdød som følge af B19-infektion. Senest har man erfaret, at B19 desuden kan give anledning til intrauterin fosterdød i tredje trimester. I op mod 14% af tilfældene af intrauterin fosterdød blev B19-DNA således påvist i fostervæv og/eller placenta. Der var her overvejende tale om fosterdød uden tegn på hydrops foetalis. Men hvorvidt B19 var den egentlige årsag til fosterdød i tredje trimester eller blot var et tilfældigt fund, er ikke klarlagt.

I enkelte kasuistikker er der påvist et sammenfald mellem B19-infektion og misdannelser, men opfølgende systematiske studier har ikke kunnet verificere dette. Provokeret abort som følge af en intrauterin B19-infektion er derfor ikke indiceret [7].

Kongenit anæmi

Graden af anæmi hos fosteret på baggrund af intrauterin B19-infektion varierer fra svær anæmi med udvikling af hydrops foetalis, der uden korrektion vil føre til intrauterin fosterdød, til en mindre svær anæmi, der overleveres med efterfølgende fødsel af et raskt barn. I sjældne tilfælde vil der på fødselstidspunktet være anæmi – kongenit anæmi, der kan være subklinisk eller eventuelt manifesteret og kronisk. På baggrund af et relativt stort antal rapporterede tilfælde af intrauterin B19-infektion med symptomer på hydrops indikerer de få tilfælde af kongenit anæmi, at risikoen for betydende hæmatologiske symptomer er lav. Dette kan skyldes, at B19-infektion mulig-

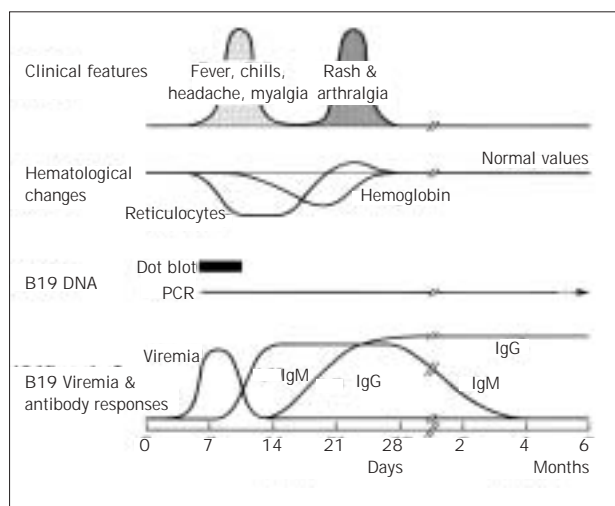


Fig. 1. B19-viræmi og antistofrespons i relation til klinisk stadie.

Den erhvervsmæssige risiko under en B19-epidemi

Risiko for fosterdød (1.000 pædagoger)

333 er seronegative/modtagelige
111 vil serokonvertere
55 vil være gravide uge 0-20 (50%)
5,5 vil miste fosteret (10%) ~ 6%

Risiko for hydrops foetalis (1.000 pædagoger)

333 er seronegative
111 serokonverterer
37 vil være gravide uge 9-20 (33%)
1,1 vil få hydrops foetalis (3%)
0,4 vil miste fosteret (33%) ~ 0,4%

vis overvejende udløser betydende sygdom i første og andet trimester. B19-infektion bevirker således formentlig enten letalt forløbende hydrops eller et mildere forløbende sygdomsbillede, hvorunder virus eradikeres før fødslen, og eventuelle symptomer således ikke bemærkes postnatalet. Fraværet af kongenit anæmi kan tillige skyldes en vis grad af underdiagnosticering.

Hyppeghed

Ca. en tredjedel af alle gravide er modtagelige for en B19-infektion. Den årlige serokonversionsrate under graviditet findes i to danske studier at være på hhv. 1-1,5% uden for epidemi og 13-13,5% under epidemi [5].

Smitteoverførsel fra mor til foster (vertikal smitte) er fundet at være 24-33% ved akut B19-infektion hos den gravide [1, 8].

Ved akut B19-infektion i de første 20 gestationsuger er risikoen for fosterdød øget med ca. 10% i forhold til baggrundspopulationen af gravide. Risikoen for at få hydrops i forbindelse med primær B19-infektion er i litteraturen angivet noget varierende (0-24%), men i de seneste studier er hyppigheden fundet at være beskedent (1-1,6%). Nonimmunologisk hydrops er en sjælden tilstand (optræder hos en ud af 3.000), og i 20-50% af tilfældene er ætiologien ukendt. I metaanalyse har man vist, at B19-infektion er årsag til 15-20% af disse tilfælde, hvor der gennemsnitligt er en tidsforskydning på ca. seks uger mellem maternel infektion og føtale symptomer. Risikoen for komplikationer i forbindelse med B19-infektion under svangerskabet er størst mellem 11. og 23. gestationsuge, hvilket svarer til den hepatiske hæmatopoietiske periode. Efterfølgende ses en relativ reduktion af globosid (receptor) i placenta, som ligeledes underbygger disse observationer.

Beregning af den erhvervsmæssige risiko for den gravide pædagog ved B19-eksposition ses i de to bokse [9].

Diagnostik af B19-infektion under graviditet

Symptomer på B19-infektion (udslæt/artralgi) blandt gra-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

vide er ofte milde eller fraværende (op til ca. 75%). I tilfælde af en reel smitteeksposition bør man derfor ikke alene lade sig vejlede af symptomer hos den gravide forud for en undersøgelse for B19-infektion. Symptomer (udslæt) hos eventuelle børn kan have stor anamnestic værdi.

Ved tilstedeværelse af B19-immunglobulinklasse G-antistoffer er den gravide immun over for B19-infektion.

Hvis den gravide derimod er B19-IgG-negativ, bør testningen gentages efter ca. to uger med henblik på påvisning af en mulig serokonversion.

Diagnose af akut B19-infektion stilles ved hjælp af tilstedeværende specifik immunglobulinklasse M og/eller IgG-serokonversion.

I tilfælde af symptomgivende akut B19-infektion påvises der således ofte såvel specifikke IgM- som IgG-antistoffer, idet symptomerne formentligt er knyttet til tilstedeværelse af immunkomplekser (Fig. 1).

B19-IgM-antistoffer kan påvises fra 1 til 3 uger efter eksposition, og forsvinder efter 2-3 (evt. 4) mdr., mens B19-IgG er til stede livslangt.

B19-IgM-antistoffer kan påvises i fosterblod fra ca. 22. gestationsuge. B19-DNA kan påvises vha. polymerasekædereaktion i serum og fostervand under den akutte fase og kan persi-

stere i flere måneder postnalt ved kongenit infektion. Påvisning af specifikt DNA kan således supplere et positivt B19-IgM-resultat i tilfælde af symptomer, der ikke kan skelnes fra rubella (udslæt, ledgener).

Monitorering og behandling af føtal B19-infektion

Ved erkendt akut B19-infektion bør den gravide henvises til fødested mhp. ultralydundersøgelse af fosteret. Der bør foretages jævnlige (hver eller hveranden uge) ultralydundersøgelser i op til 12 uger efter tidspunktet for maternel infektion, for at hydrops foetalis skal kunne diagnosticeres.

Ved påvisning af betydende hydrops bør der foretages cordocentese på en specialafdeling. Man kan herved måle hæmoglobin- og trombocyt-niveauet og eventuelt korrigere dette ved intrauterine transfusioner. Det kan i den forbindelse være nødvendigt at foretage meget hyppige (daglige) målinger/transfusioner for at redde fosteret igennem den kritiske fase. Op mod 50% af hydropiske fostre går ad mortem uden behandling, men aktiv behandling inklusive transfusion har vist at kunne reducere dødeligheden til ca. 18% [10].

Algoritme til brug ved udredning og monitorering af en B19-eksponeret gravid ses i Fig. 2.

Samfundsmæssige aspekter

Arbejdstilsynets vejledning om gravides og ammendes arbejdsmiljø omhandler i afsnit 1.2. smitsomme påvirkninger, og i afsnit 1.2.4. er omtalt B19-infektion. Arbejdstilsynet skriver: »I forbindelse med udbrud af sygdommen, må den gravide ikke fortsætte med det pågældende arbejde, før der er sikkerhed for, at hun har haft sygdommen og er immun. Det kan konstateres i en blodprøve. Den gravide kan fortsætte sit arbejde uden risiko, hvis hun er immun. I modsat fald må hun ikke arbejde med det pågældende arbejde, mens epidemien står på - det vil i praksis sige indtil seks uger efter, at det seneste tilfælde af sygdommen er konstateret på arbejdspladsen. Det gælder i hele graviditeten.«

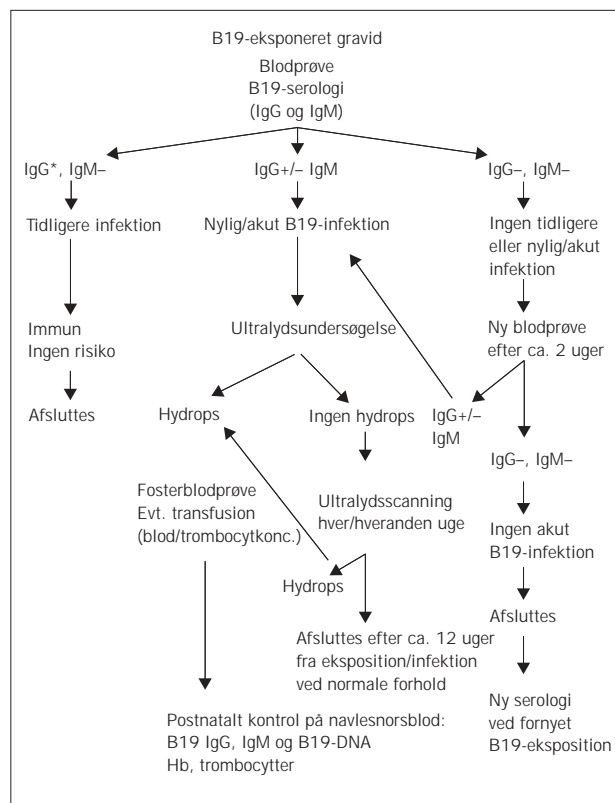
Da en tredjedel af alle gravide er i risiko for at få B19-infektion, har denne anbefaling stor betydning for en arbejdsplads, hvor man arbejder med småbørn.

Forebyggelse af B19

Screening for B19-antistoffer i forbindelse med planlægning af graviditet kan ikke anbefales, da der ikke foreligger en mulighed for vaccination. Men ved at foretage generel screening i første graviditet har man i efterfølgende graviditeter mulighed for at koncentrere sig om kun at teste de seronegative, der udgør den egentlige risikogruppe. Vaccination er på indeværende tidspunkt ikke mulig, men der er lovende forsøg med en rekombinant B19-vaccine.

Anbefalinger

1) Generel screening for B19-immunstatus i forbindelse med planlægning af graviditet kan ikke anbefales pga. manglende



*) B19-IgG-serokonversion i forhold til tidligere negativt resultat, da fortsættes programmet som for en nylig/akut B19-infektion.

Fig. 2. Algoritme for udredning og monitorering ved B19-eksposition under graviditet.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

mulighed for vaccination. Men ved screening af alle førstegangsgravide kan man udpege risikogruppen for den aktuelle graviditet og efterfølgende graviditeter, hvor kun de seronegative testes og følges i tilfælde af eksposition.

2) Verifikation af mindst et klinisk tilfælde ved påvisning af specifik IgM- og/eller IgG-serokonversion i tilfælde af udbrud i en daginstitution.

En bloddråbe (øreflipblod eller blod fra en fingerspids) på filterpapir er tilstrækkelig. Oftest danner en klinisk diagnose grundlag for at man kan konstatere, at der er »udbrud af lussingesyge i børnehaven«. En oplysning, der samtidig sender gravide pædagoger hjem i kortere eller længere perioder, og udløser bekymring hos gravide mødre til børn i institutionen.

3) Ved opsamling og opbevaring af en *booking blood sample* tidligt i graviditeten, kan man af- eller bekræfte en infektion i løbet af graviditeten. Det kan være nyttigt ikke alene i relation til B19-problematikken, men også for andre infektioner som rubella, cytomegalovirusinfektion og toksoplasmose.

Korrespondance: Inge Panum Jensen, Virologisk Afdeling, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, DK-2300 København S. E-mail: ipj@ssi.dk

Antaget den 21. oktober 2003.

Statens Serum Institut, Virologisk Afdeling og Center for Biologisk Beredskab.

Ovenstående artikel hviler på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens ti numre. Oplysninger om denne baggrundslitteratur kan fås fra forfatterne.

Litteratur

1. Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. *BMJ* 1990;300:1166-70.
2. Jensen IP, Schou O, Vestergaard BF. The 1994 human parvovirus B19 epidemic in Denmark. Diagnostic and epidemiological experience. *APMIS* 1998;106:843-8.
3. Kerr JR. Parvovirus B19 Infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:10-29.
4. Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science* 1993;262:114-7.
5. Panum Jensen I, 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. *BJOG* 2000;107:637-43.
6. Cartter ML, Farley TA, Rosengren S et al. Occupational risk factors for infection with Parvovirus B19 among pregnant women. *J Infect Dis* 1991;163:282-5.
7. Miller E, Fairley CK, Cohen BJ et al. Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy. *BJOG* 1998;105:174-8.
8. Yaegashi NT, Niinuma H, Chisaka T et al. The incidence of, and factors leading to, parvovirus B19-related hydrops fetalis following maternal infection; report of 10 cases and meta-analysis. *J Infect* 1998;37:28-35.
9. Gilbert GL. Parvovirus B19 infection and its significance in pregnancy. *Commun Dis Intell* 2000;24:69-71.
10. Heegaard ED, Hasle H, Skibsted L et al. Congenital anemia caused by parvovirus B19. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1216-8.

Monitorering af intrauterin væksthæmning

Carsten Lenstrup & Niels Uldbjerg

Intrauterin væksthæmning (IUGR) er en tilstand, hvor fosterets vækst ikke sker i overensstemmelse med det genetisk bestemte vækstpotentiale.

Udvikling og vækst af fosteret styres af et komplekst samspil mellem moderen, moderkagen og fosteret selv. Som ofte medfører forstyrrelser i dette samspil retarderet vækst, IUGR, men man ser også øget vækst førende til makrosomi. IUGR kan manifestere sig allerede fra graviditetens begyndelse f.eks. på grund af kromosomabnormiteter eller intrauterine infektioner eller senere i graviditeten på grund af sygelige tilstande, der påvirker placentas funktion.

Hypigheden af børn, der fødes med vækstretardering har været stort set uændret gennem de seneste 25 år. Diagnosticering af tilstanden er vanskelig, og det er almindeligt kendt, at kun ca. halvdelen af de børn, der lider af IUGR, diagnosticeres før fødslen, mens man hos kun halvdelen af de fostre, der

diagnosticeres vækstretarderet intrauterint, rent faktisk får bekræftet diagnosen efter fødslen.

Det er vigtigt at få stillet diagnosen IUGR så tidligt som muligt. Man kan herefter opstille et observations- og behandlingsprogram, der har til formål, at fosteret opnår maksimal gestationsalder med minimal risiko for at lide intrauterin skade eller død. Da den eneste behandling, der kan tilbydes ved svær IUGR, er forløsning, vil der ofte opstå et dilemma, hvor risikoen ved præmatur fødsel skal afvejes imod risikoen ved at fortsætte graviditeten.

Normal fostervækst

Tidligere illustrerede man fosterets vækst grafisk ved at markere fostervægten i gram som funktion af gestationsalderen i uger. Gestationsalderen blev beregnet på baggrund af sidste menstruations første dag [1]. Disse tidligt anvendte kurver for