

Izolovaná aplazie červené řady způsobená adnatní infekcí parvovirem B19

MUDr. Kateřina Hurtová, MUDr. Daniela Procházková

Dětská klinika UJEP, Krajská zdravotní, a. s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

Infekce parvovirem B19 probíhá v dětském věku nejčastěji pod obrazem páte nemoci (erythema infectiosum), v dospělosti je často původcem artralgií a kožního exantému. Přenos je možný respiračními sekrety, krevními deriváty nebo vertikálně z matky na plod. Infekce plodu parvovirem B19 může odeznít spontánně, na druhé straně může být příčinou závažné fetální morbidity i mortality. Proto je třeba na parvovirovou infekci myslet ve všech případech neimunního hydropsu plodu a u erythroblastopenie diagnostikované v novorozeneckém a časném kojeneckém období. Je prezentována kazuistika chlapce s kongenitální aplastickou anémií způsobenou infekcí parvovirem B19.

Klíčová slova: parvovirus B19, aplastická anémie.

Pure red cell aplasia caused by congenital parvovirus B19 infection

Human parvovirus B19 most commonly causes fifth disease (erythema infectiosum) in children and acute polyarthropathy or rash in adults. Transmission of infection occurs through respiratory secretions, blood-derived products or vertically from mother to fetus. Intrauterine infection by parvovirus B19 can subside spontaneously, or it can cause severe fetal morbidity and mortality. Parvovirus B19 infection must not be excluded in all cases of fetal hydrops and chronic erythroblastopenia diagnosed in the neonatal period or during the early infancy. This is our case report of a patient with congenital aplastic anemia caused by parvovirus B19 infection.

Key words: parvovirus B19, aplastic anemia.

Kazuistika

Rodiče pacienta toxikomani, u matky současně pozitivita hepatitidy C. Chlapec se narodil spontánně ve 36. týdnu gravidity po odtoku silně zápachající plodové vody, vážil 2400 g a měřil 44 cm. Během prvního vyšetření byly shledány nápadné petechie a hematomy po těle s maximem v obličeji, dále přítomna hepatosplenomegalie (játra 3 cm, slezina 2 cm pod žeberní oblouk) a centrální hypotonický syndrom. V krevním obraze leukocyty $14,8 \times 10^9/l$, hemoglobin 122 g/l, trombocyty $124 \times 10^9/l$, v biochemii AST 2,86 $\mu\text{kat/l}$, CRP 9 mg/l, toxikologie moči byla negativní. Pro suspektní adnatní infekci byla zahájena empirická antibiotická terapie, která byla po několika dnech pro záchyt *Staphylococcus epidermidis* v hemokultuře změněna na terapii cílenou. Během tří týdnů krvácivé projevy i hepatosplenomegalie postupně ustoupily, adnatní infekce (toxoplazmóza, rubeola, listerióza, lues, cytomegalovirová a herpetická infekce) nebyly prokázány. 24. den života pro pokles hemoglobinu na 69 g/l byla aplikována erymasa. Dítě bylo propuštěno domů 25. den s hemoglobinem 96 g/l.

V kontrolním krevním obraze v 7. týdnu života byla přítomna těžká anémie (hemoglobin 53 g/l, erytrocyty $1,6 \times 10^{12}/l$, hematokrit 0,145, leukocyty $6,9 \times 10^9/l$, trombocyty $432 \times 10^9/l$, retikulocyty 2,5 %), celkový klinický stav chlapce byl dobrý, patrná byla hepatomegalie (2,5 cm pod žeberní oblouk). V biochemii železo 26,1 $\mu\text{mol/l}$,

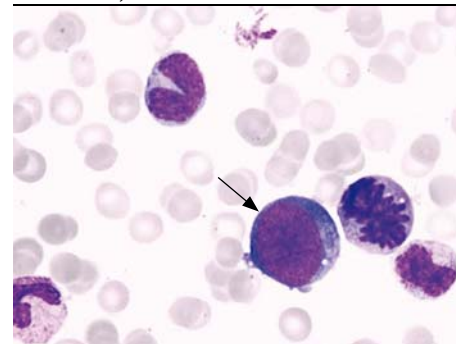
ferritin 763,6 $\mu\text{g/l}$, CRP bylo nízké, hemoglobin ve stolici neprokázán. V den přijetí byla aplikována transfuze erymasy. Následný den byl proveden odběr kostní dřeně. Punkce kostní dřeně ukázala výrazně sníženou červenou řadu (erytropoéza 1,2 % všech buněk), přítomny byly obrovské proerytroblasty charakteristické pro infekci parvovirem B19 (obrázek 1), ostatní řady byly bez výraznější patologie. Sérologické vyšetření dítěte prokázalo pozitivní protilátky ve třídě IgM proti parvoviru B19, protilátky ve třídě IgG byly negativní. Molekulárně biologické vyšetření (metoda PCR) periferní krve i kostní dřeně prokázalo přítomnost DNA parvoviru B19. V rámci diferenciální diagnostiky byly vyloučeny jiné adnatní infekce a Diamond Blackfanova anémie. Sérologické vyšetření matky na parvovirus B19 ukázalo přítomnost hraničně pozitivních protilátek ve třídě IgM a pozitivitu ve třídě IgG.

Nález DNA parvoviru B19 v periferní krvi i v kostní dřeně potvrdil diagnózu izolované aplazie červené řady způsobené adnatní parvovirovou infekcí. Byla zahájena terapie intravenózními imunoglobuliny (IVIG) v dávce 0,4 g/kg/den, celkem 5 dní. Po zahájení léčby potřeboval chlapec ještě třikrát transfuzi erymasy, poté došlo ke stabilizaci krevního obrazu. Pacient byl propuštěn domů s hemoglobinem 118 g/l.

Při kontrole ve věku 3 měsíců byl hemoglobin 97 g/l, v sérologickém vyšetření přetrvávala pozitivita protilátek ve třídě IgM proti parvoviru B19, nově byly pozitivní i protilátky ve třídě IgG.

Pediatr. praxi 2015; 16(1): 48–50

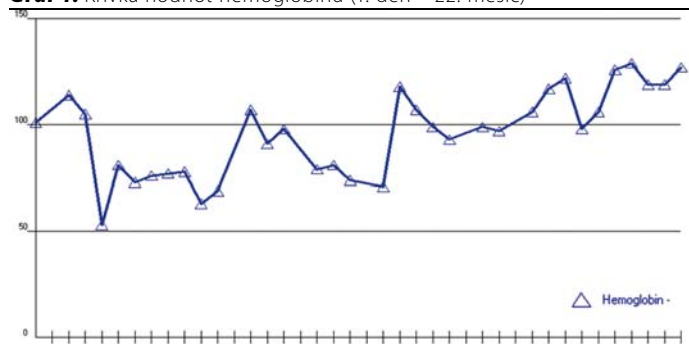
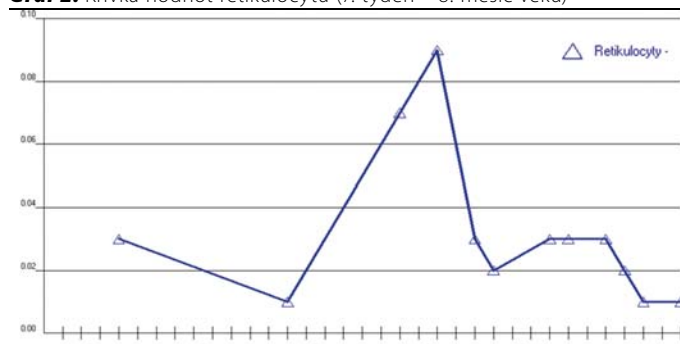
Obrázek 1. Proerytroblast v kostní dřeně, odběr z tibie v 7. týdnu života



V periferní krvi a kostní dřeně trvala pozitivita DNA parvoviru B19. Byla podána 6. dávka intravenózních imunoglobulinů (0,5 g/kg). Při dalších kontrolách se postupně upravovaly hematologické parametry, kontrolní kostní dřeň byla cytologicky bohatá (červená řada 25,6 %). Protilátky proti parvoviru B19 ve třídě IgM byly v 5. měsíci věku dítěte již negativní. Protilátky ve třídě IgG se staly negativní v 10. měsíci věku dítěte. Poslední kontrola proběhla ve 22. měsíci věku dítěte, chlapec byl v celkově dobrém klinickém stavu, krevní obraz byl v normálních mezích pro daný věk.

Diskuze

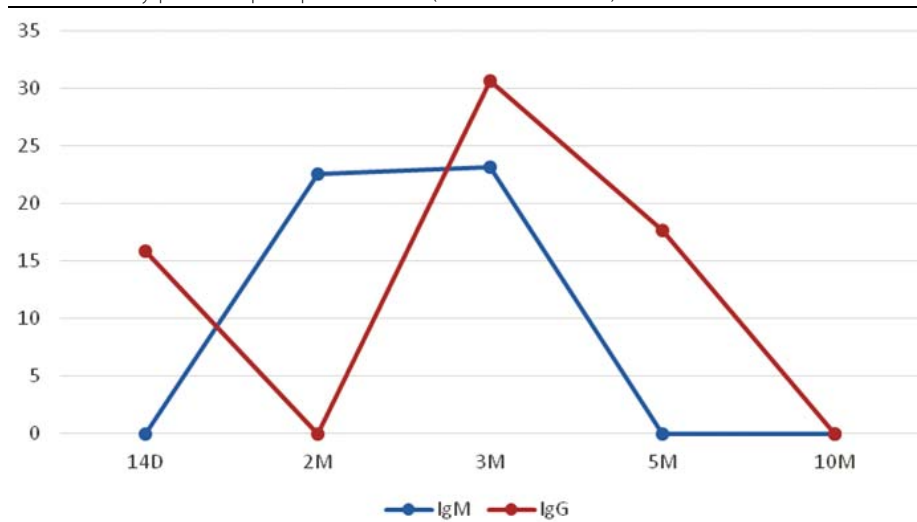
Parvovirus B19 patří mezi nejmenší známé DNA viry, patří do čeledi *Parvoviridae*, rodu *Erythrovirus*. Poprvé byl popsán v roce 1974. Patří mezi běžné lidské patogeny, pro člověka je primárně patogenní. Přenos je možný respira-

Graf 1. Křivka hodnot hemoglobinu (1. den – 22. měsíc)**Graf 2.** Křivka hodnot retikulocytů (7. týden – 8. měsíc věku)

ními sekrety, krevními deriváty nebo vertikálně z matky na plod. Parvovirus vykazuje výrazný tropismus k buňkám kostní dřeně. Replikuje se pouze v erytroidních progenitorových a prekurzorových buňkách, kde působí přímo cytotoxicky. Buněčným receptorem viru je globosid (P antigen krevních skupin) nacházející se na těchto buňkách. Jeho exprese byla prokázána i na fetálních myocytech a endoteliálních buňkách. Náchyllost k infekci parvovirem vzrůstá s diferenciací erytroidních prekurzorů, pluripotentní kmenová buňka je proti infekci tedy chráněna (1).

Infekce parvovirem B19 probíhá v dětském věku nejčastěji pod obrazem páté nemoci (erythema infectiosum), v dospělosti je často původcem artralgií a kožního exantému. Promořenost populace vzrůstá s věkem, asi 50 % dospělých má v krvi přítomny protilátky svědčící pro předchozí kontakt s infekcí (2).

Incidence parvovirové infekce v těhotenství je 1–5 %, ve 30–65 % případů probíhá inaparentně. K transplacentárnímu přenosu infekce dochází u 24–33 % těhotných (3, 4). Infekce plodu parvovirem B19 může odeznít spontánně, na druhé straně může být příčinou závažné fetální morbidity i mortality. Celkové riziko úmrtí plodu při parvovirové infekci matky podle různých studií dosahuje 16 %, nejvyšší je v 10.–20. týdnu gravidity (v důsledku narůstajícího obratu erytropoézy a krátkého poločasu rozpadu fetálních erytrocytů) (3). Infekce parvovirem B19 se může v 1. trimestru

Graf 3. Hladiny protilátek proti parvoviru B19 (14. den – 10. měsíc)

těhotenství projevit zvýšeným prosáknutím záhlaví, myokarditidou a intrauterinní růstovou retardací. Ve 2. trimestru může vést k rozvoji izolované kardiomegalie, neimunního hydropsu a mekoniové peritonitidy. Ve 3. trimestru nebo postnatálně pak může způsobit chronickou aplastickou anémii plodu a novorozence. Na chronickém průběhu parvovirové infekce u plodu a novorozence se nejvýznamněji podílí obecně snížená kapacita eliminace infekce a snížená schopnost adekvátní imunitní odpovědi (dané nezralostí fetálního imunitního systému, ale i pasivně přenesených mateřských protilátek, které brzdí produkci specifických IgM protilátek a mohou se projevit na rozvoji imunotolerance) (3).

K diagnostice infekce parvovirem B19 využíváme sérologické vyšetření. Tvorba IgM protilátek se objevuje za 10–14 dní po infekci, protilátky přetrvávají v séru po dobu 3 měsíců. IgG protilátky se objevují 2–3 týdny po infekci a přetrvávají po celý život. Při expozici plodu dochází pouze u části z nich k tvorbě specifických protilátek (IgM přítomny jen v 0–43 %, IgG v 15–84 % případech infekce). Negativita IgM či IgG protilátek tudíž nevylučuje intrauterinní infekci (3). Při infekci parvovirem B19 nacházíme v kostní dřeni typické morfologické změny prekurzorů erytropoézy. Deset dní po inokulaci viru se objevují patologické obrovské proerythroblasty (velikost nad 35 μ m, výrazně bazofilní cytoplazma, jaderné a cytoplazmatické eosin-

Tabulka 1. Vybrané hodnoty krevního obrazu v průběhu sledování (1. den – 22. měsíc)

Krevní obraz	Erytrocyty [$\times 10^{12}/l$]	Hemoglobin [g/l]	Hematokrit	Leukocyty [$\times 10^9/l$]	Trombocyty [$\times 10^9/l$]	Retikulocyty [%]
1. den	3,33	122	0,380	14,8	124	neprovedeno
24. den	1,9	69	0,200	9,3	455	neprovedeno
7. týden	1,6	53	0,145	6,9	432	2,5
3. měsíc	3,21	97	0,282	9,1	477	2,9
5. měsíc	3,99	117	0,339	8,7	439	1,7
10. měsíc	4,15	106	0,319	11,9	412	0,8
22. měsíc	4,51	127	0,360	7,6	241	neprovedeno

nofilní inkluze, cytoplazmatické vakuolizace, jemně strukturovaný chromatin, prominující nepravidelná jadérka, výběžky cytoplazmy popisované jako „psí uši“) (1). Negativní sérologické vyšetření a negativní nález obrovských proerytroblastů v kostní dřeni nestačí k vyloučení infekce. Jediným spolehlivým diagnostickým vyšetřením je průkaz DNA parvoviru B19 molekulárně genetickými metodami v periferní krvi a/nebo v kostní dřeni. Nebo také přímý průkaz virových partikulí elektronovou mikroskopií (3).

Lékem volby u dětí s kongenitální aplastickou anémií vyvolanou infekcí parvovirem B19 je podávání intravenózních imunoglobulinů obsahujících vysoký titr neutralizačních protilátek. Počáteční dávka je obvykle 0,4 g/kg/den aplikovaná po dobu 5 dní.

Závěr

S ohledem na výše uvedené komplikace parvovirové infekce je proto třeba věnovat zvýšenou pozornost exantémům u gravidních žen. V rámci diferenciální diagnostiky neimunního hydropsu plodu a aplazie červené řady v novorozeneckém nebo časném kojeneckém období by mělo být vždy též pomýšleno i na možnou infekci parvovirem B19.

Vzhledem ke klinickému stavu a laboratorním výsledkům našeho pacienta došlo k nákaze parvovirem B19 zřejmě v posledním trimestru těhotenství, nejspíše mezi 30.–36. týdnem gravidity.

Literatura

1. Pospíšilová D, Jelínek J. Současné poznatky o infekci parvovirem B19. Česko-slovenská Pediatrie, 2004; 59(8): 431–438.

2. Vepřeková L, Jelínek J, Zeman J. Kongenitální aplastická anémie způsobená infekcí parvovirem B19. Časopis lékařů českých, 2001; 140(6): 178–180.

3. Výskyt infekce parvovirem B19 u pacientů s chronickou aplazií erytropoézy. Česko-slovenská Pediatrie, 2004; 59(8): 395–402.

4. Heegard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. Clin. Microbiol. Rev., 2002; 15: 485–505.

Článek doručen redakci: 18. 8. 2014

Článek přijat k publikaci: 1. 12. 2014

MUDr. Kateřina Hurtová

Dětská klinika UJEP, Masarykova nemocnice
v Ústí nad Labem, o. z., Krajská zdravotní, a. s.
Sociální péče 3 316/12A, 401 13 Ústí nad Labem
katerina.hurtova@kzcr.eu
