



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Clinical and virological aspects of human parvovirus B19 Infection during Gestation.

Haan, T.R. de

Citation

Haan, T. R. de. (2007, November 13). *Clinical and virological aspects of human parvovirus B19 Infection during Gestation*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12426>

Version: Corrected Publisher's Version

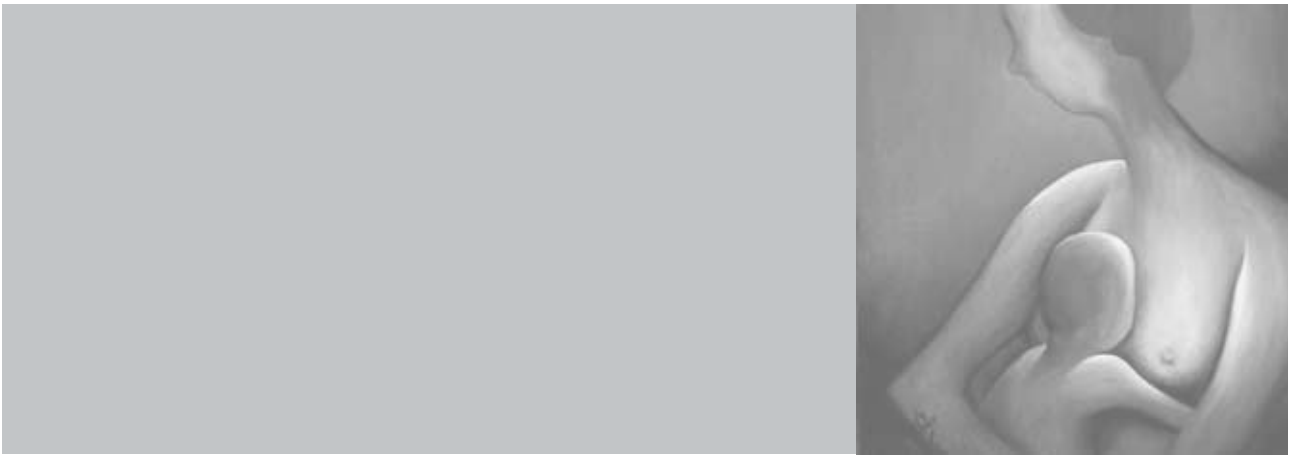
License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/12426>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Chapter 10

Summary/ Samenvatting



Summary

Parvovirus B19 is a small single-stranded DNA virus and a potent inhibitor of erythropoiesis, due to its cytotoxicity to erythroid progenitor cells. Infection with parvovirus B19 during pregnancy can cause several serious complications in the fetus, such as fetal anemia, neurological anomalies, hydrops fetalis, and fetal death. Early diagnosis and treatment of intrauterine parvovirus B19 infection is essential in preventing these fetal complications. Testing maternal serum for IgM antibodies against parvovirus B19 and DNA detection by PCR can confirm maternal infection. If maternal infection has occurred, ultrasound investigation of the fetus and measurement of the peak systolic flow velocity of the middle cerebral artery are sensitive non-invasive procedures to diagnose fetal anemia and hydrops. Intrauterine transfusion is currently the only effective treatment to alleviate fetal anemia. Most maternal infections with parvovirus B19 occur through contact with infected children at home. Individual counseling of susceptible pregnant women will reduce unnecessary fetal deaths.

In chapter 2 we present a review of the current literature on the diagnosis and differential diagnosis of fetal hydrops. We describe the etiology of fetal hydrops; additional investigations to confirm or exclude different diagnoses and provide a possible guide in differential diagnosis. We propose to replace the distinction of Immune-or Non-immune fetal hydrops by the distinction of *Anemic-or Non-anemic* fetal hydrops.

129

In chapter 3 we provide an overview of the existing literature analyzing pathogenesis, epidemiology and diagnosis of B19V in pregnancy. At the end of this review a diagnostic flow chart is presented.

In chapter 4 we describe the natural course of maternal parvovirus B19 infection in four cases, from early pregnancy on. The setting was a university medical centre in the Netherlands. The population consisted of pregnant mothers attending obstetric services. Serial measurements of the maternal and fetal or neonatal viral load and antibody responses were performed. Maternal and fetal/neonatal serum parvovirus B19 viral DNA load and specific IgM and IgG antibodies in maternal serum were used as main outcome measures. Peak viral load levels occurred within one week after maternal infection and peak IgM levels were observed one week after the peak viral load levels. Approximation of IgG and IgM ratios usually took place 4 weeks after infection. Vertical transmission occurred 1 to 3 weeks after maternal infection, suggesting that foetal infection occurs during the maternal peak viral load. We concluded that maternal parvovirus B19 DNA load levels and IgM responses are useful to estimate the risk of parvovirus B19 associated foetal complications. The maternal peak viral load directly precedes the onset of foetal infection and may be used to indicate the stage of intrauterine parvovirus B19 infection.

In chapter 5 we tried to correlate quantitative maternal and fetal parvovirus B19 (B19V) viral loads and fetal morbidity at intrauterine transfusion (IUT) as predictors of fetal morbidity. We prospectively collected clinical data and quantitative B19V viral load and specific IgM and IgG values in fetal and maternal blood samples taken during IUT.

Maternal IgM and IgG levels exceeded fetal antibody levels. Fetal viral load measurements correlated positively with maternal viral loads and exceeded maternal viral load 10^5 -fold ($p < 0.0001$). Maternal B19V IgM and fetal B19V viral load showed a positive correlation ($r = 0.840$, $p < 0.007$). No relation was found between fetal viral load and severity of fetal anemia derived from Doppler flow measurements in the middle cerebral artery.

We concluded that maternal and fetal B19V viral load values are highly interrelated, suggesting continuous maternal and fetal viral replication, or a fetal source of maternal viremia. Maternal B19V IgM values may predict the severity of fetal infection, but the severity of B19V induced fetal anemia cannot be predicted using fetal or maternal viral loads. Fetal ultrasound remains the gold standard for identifying fetal anemia in B19V infection.

In chapter 6 we evaluated long-term neurodevelopmental outcome in survivors of parvovirus B19 induced fetal hydrops treated by intrauterine red cell and platelet transfusion (IUT). Maternal and neonatal records of all intrauterine transfusions for congenital parvovirus B19 infection in our center in the time period of 1997 to 2005 were reviewed. Congenital B19 virus infection was confirmed by the presence of B19V specific IgM or B19V DNA in fetal blood samples. All children underwent a general pediatric and neurological examination. Primary outcome measure was neurodevelopment according to age (developmental index by Bayley Scales of Infant Development or Snijders-Oomen test). Secondary outcome measure was general health status of surviving children.

A total of 25 IUT sessions were performed in 24 hydropic fetuses. Median fetal hemoglobin concentration, platelet count, and blood pH before IUT were 4.5 g/dL (range 2.4- 11.4 g/dL), $79 \times 10^9/L$ (range $37-238 \times 10^9/L$) and 7.36 (range 7.31-7.51), respectively. There were 16 survivors aged 6 months to 8 years and all were included in the follow-up study. Neurodevelopment was normal in 11 children (68%). Five children (32%) demonstrated a delayed psychomotor development with an abnormal neurological examination (mild delay $n=3$, severe delay $n=2$). Multiple regression analysis demonstrated no correlations between neurodevelopmental outcome and pre-IUT hemoglobin, platelet, or blood pH values. Growth and general health status was normal in all. Two children had minor congenital defects.

We concluded that neurodevelopmental outcome was abnormal in 5 out of 16 survivors. The outcome was not related to fetal hemoglobin, platelet, or pH values. Possibly other factors as CNS damage influence long-term outcome in affected children and infants.

In chapter 7 we describe a newborn infant with the rare combination of a recent central nervous system infection with parvovirus B19 and a Factor V Leiden mutation. Factor V Leiden mutation leads to activated protein C resistance and increases the risk for thromboembolism. In heterozygote carriers, as in our case, the risk for thromboembolism is increased sevenfold. Thromboembolism occurs rarely in newborns with activated protein C resistance, but may be precipitated by dehydration, asphyxia and (in this case a congenital parvovirus B19) infection in the neonatal period. The possible central nervous system effects of B19V are discussed.

In chapter 8 we investigated the incidence of fetal thrombocytopenia in B19V infection and the possible relation with the fetal B19V viral load. We also evaluated the incidence of bleeding complications due to fetal thrombocytopenia. In a series of 30 fetal blood samples taken at IUT sessions for B19V-induced fetal anemia we investigated platelet, leukocyte and hemoglobin counts. All differential counts were investigated for the presence of megakaryocyte cell remnants, reticulocytes and erythroblastosis. Platelet values before and after intrauterine transfusion of red blood cells and platelets were noted. In 46% of cases severe thrombocytopenia occurred. A significant increase in platelet counts was seen following intrauterine platelet transfusion and a significant decrease following intrauterine red blood cell transfusion alone. The phenomenon of dilutional thrombocytopenia following fetal erythrocyte transfusion is discussed. Leucopenia or neutropenia was not noted. All cases were severely anemic. There was no correlation between fetal B19V viral load values and severity of anemia or thrombocytopenia. We did not observe any bleeding complications in our series and the use of intrauterine platelet transfusion is discussed in the light of exacerbating cardiovascular compromise in the hydropic fetus by transfusion fluid overload.

In conclusion: we state that dividing the differential diagnosis of fetal hydrops in anemic and non-anemic fetal hydrops, simplifies and structures the diagnostic process. Human parvovirus B19 should always be part of the differential diagnosis in fetal anemic hydrops or unexplained neonatal anemia. B19V infection is global and common but routine screening of all pregnant women is not advised. Investigations should be directed by medical history and clinical symptoms. All pregnant women with a proven contact with-or symptoms of a rash illness in pregnancy should be evaluated for parvovirus B19 immunity. This is especially relevant during outbreaks of fifth disease in daycare centers or schools. Early treatment and diagnosis of fetal B19V infection is feasible and all cases should be referred to a fetal therapy unit if the diagnosis is made. Using serial quantitative viral load measurements combined with B19V serology, the course of B19V infection can be traced. This is important in selecting women at risk of severe fetal disease; planning of fetal surveillance, and timely referral to a fetal therapy unit. The level of the maternal B19V viral load accurately predicts the level of the fetal viral load. The fetal B19V viral

load however does not correlate with hematological parameters as platelet values or the severity of fetal anemia.

Intrauterine erythrocyte transfusion for B19V is widely accepted as a relatively safe procedure to treat B19V-induced fetal anemia but may lead to severe dilutional thrombocytopenia in the fetus. The clinical significance of this phenomenon needs to be evaluated. Fetal thrombocytopenia is frequently encountered in congenital B19V infection, but bleeding complications are rare. The necessity of "standard" platelet transfusions during IUT for B19V-induced fetal thrombocytopenia should be weighed against the risk of fluid overload in a hydropic fetus with cardiovascular instability.

Despite a successful and timely performed IUT session, long term neurodevelopmental outcome can be significantly delayed in B19V affected cases as compared to cases with fetal hemolytic disease. The outcome is not related to intrauterine hemoglobin levels. Prolonged fetal circulatory compromise by viral myocarditis or CNS disease may both influence outcome. Parents should be counseled as such. Fetal CNS disease by B19V is an important issue for future investigations as it severely affects outcome.

Samenvatting

Parvovirus B19 is een zeer klein enkelstrengs DNA-virus en is een krachtige remmer van de rode bloedcel productie. Het mechanisme van deze remming is waarschijnlijk gebaseerd op een direct cytotoxisch effect van het NS-1 kapsel eiwit van het virus op de jonge erythrocyten in het beenmerg of in de foetale lever. De receptor van het virus is te vinden op erythrocyten, endotheel cellen, de placenta en het foetale hartspier weefsel. De wijde verspreiding van deze receptor in het menselijke lichaam kan leiden tot een diversiteit aan kliniek bij volwassenen en kinderen. Bij kinderen in de peuterleeftijd veroorzaakt het virus de kinderziekte “de vijfde ziekte”. Kinderen in het eigen gezin of in de werkomgeving vormen vaak de bron van infectie voor volwassenen.

In de zwangerschap kan een infectie met humaan parvovirus B19 leiden tot ernstige foetale anemie, hydrops foetalis, foetale myocarditis en mogelijk neurologische complicaties. Tevens wordt foetale trombocytopenie waargenomen bij congenitale B19V infectie. Het mechanisme waardoor bloedplaatjes worden afgebroken gedurende B19V infectie is nog niet opgehelderd. Helaas wordt ook intra-uterien overlijden van de foetus tengevolge van parvovirus B19 (B19V) nog regelmatig gezien, niet alleen vroeg in de zwangerschap maar ook in het laatste trimester. Dit is in tegenstelling tot wat enkele jaren geleden werd verondersteld.

Vroege diagnose en behandeling van B19V infectie in de zwangerschap kan levensreddend zijn voor het ongeboren kind. Gezien het feit dat symptomen bij de moeder vaak erg specifiek zijn, moet men vooral afgaan op de anamnese van een mogelijk contact met een geval van “Vijfde Ziekte”. Indien een dergelijk contact heeft plaatsgevonden en er sprake is van een acute infectie dient de zwangere zo snel mogelijk doorverwezen te worden naar een centrum waar foetale diagnostiek en behandeling mogelijk is. Met behulp van echografisch onderzoek in de zwangerschap kan door meting van onder andere de piek bloedstroomsnelheid in de arteria cerebri media van de foetus, een inschatting worden gemaakt van de mate van foetale anemie. Bij ernstige anemie kan een intra-uteriene transfusie met rode bloedcellen en/of bloedplaatjes levensreddend zijn. Het is vaak moeilijk in te schatten wat het beloop voor de individuele patiënt zal zijn en wanneer moet worden overgegaan tot invasief ingrijpen.

In dit proefschrift trachten wij een aantal vragen te beantwoorden aangaande het beloop van een B19V infectie in de zwangerschap. Het is belangrijk een beeld te krijgen van de relatie tussen de hoeveelheid actief virus in de bloedbaan en de mate van anemie of trombocytopenie bij de foetus. Een samenwerking tussen de vakgroepen Verloskunde, Virologie en Neonatologie van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) maakte dit onderzoek mogelijk. Foetale bloedmonsters, verkregen tijdens intra-uteriene transfusie sessies bleken een zeer waardevolle en unieke bron van onderzoeksmateriaal.

In hoofdstuk 2 wordt een overzicht gegeven aangaande de diagnose en vooral de differentiaal diagnose van hydrops foetalis. Een voorstel wordt gedaan om het bestaande onderscheid in “immuun hydrops foetalis” en “non-immuun hydrops foetalis” om te zetten in een onderscheid tussen “anemische hydrops foetalis” en “non-anemische hydrops foetalis”. Dit levert een meer gestructureerde manier van denken over dit zeer complexe ziektebeeld. Aan het eind van dit hoofdstuk wordt een beslisboom gegeven voor differentiaal diagnose.

In hoofdstuk 3 bespreken wij de huidige kennis aangaande diagnostiek en behandeling van B19V infectie in de zwangerschap. Dit ter inleiding op de volgende hoofdstukken.

In hoofdstuk 4 beschrijven wij het natuurlijk beloop van een maternale B19V infectie in vier vrouwen gedurende een periode van 12 weken. Achtereenvolgende serum waarden van virale load (kwantitatieve waarden middels PCR-reactie); B19V –specifiek immunoglobuline G (IgG) en immunoglobuline M (IgM) werden wekelijks bepaald. Zo werd het beloop van deze infectie in de zwangerschap voor het eerst in kaart gebracht. Het bleek dat de piek virale load al binnen 1 week na infectie van de moeder zichtbaar werd. De piekwaarden van het IgM (als teken van acute infectie) werden 1 week na de piekwaarde van de virale load gezien. Transmissie van de infectie van moeder naar kind werd al gezien in een periode van 1 tot 3 weken na infectie van de moeder. Waarschijnlijk geschiedt deze transmissie tijdens de piekwaarden van het B19V in het maternale bloed. Het ontstaan van foetale hydrops ten gevolge van de B19V infectie werd 4 weken na de maternale infectie gezien ten tijde van stabilisatie van de virale load en kruisen van de curven van het IgG en IgM. Door bepaling van de kwantitatieve virale load samen met waarden van het IgG en IgM kan het beloop van de infectie duidelijk in kaart gebracht worden en kan een inschatting gemaakt worden van het stadium van de infectie en mogelijk van het foetale risico op complicaties.

In hoofdstuk 5 hebben wij onderzocht of er een samenhang bestaat tussen de hoeveelheid B19V in de bloedbaan van het ongeboren kind en de mate van anemie. Tevens bestudeerden wij in deze studie het verband tussen de hoeveelheid virus in de bloedbaan van moeder en de hoeveelheid virus in de bloedbaan van het kind. Alle bepalingen werden verricht met kwantitatieve PCR bepaling voor virale load van het B19V. Er bestond een duidelijke en statistisch significante ($p < 0.0001$) relatie tussen de virale load bij moeder en kind. Hoe hoger de load bij moeder, hoe hoger die bij het ongeboren kind. De hoeveelheid virus bij het kind bleek consequent een factor 10^5 hoger te zijn dan bij moeder. Helaas vonden wij geen verband tussen de hoeveelheid virus in de foetale of maternale bloedbaan en de mate van anemie bij het kind. De meting van de piek systolische bloedstroomsnelheid in de arteria cerebri media van het kind middels echo Doppler onderzoek blijft zo de gouden standaard voor het inschatten van foetale anemie.

In deze studie suggereren wij verder dat de hoeveelheid virus in het bloed bij moeder waarschijnlijk meer een afspiegeling is van de virus replicatie in het ongeboren kind dan van voortdurende maternale infectie. Tevens bleek in deze studie dat de jonge foetus niet in staat is om voldoende parvovirus specifiek IgM te maken door het nog onderontwikkelde immuunsysteem. Een negatief foetaal B19V- specifiek IgM sluit een acute foetale infectie dus niet uit. Diagnostiek van foetale B19V infectie dient te worden verricht door viraal DNA aan te tonen in vruchtwater of foetaal bloed.

In hoofdstuk 6 evalueerden wij de lange termijn neurologische ontwikkeling van 16 kinderen welke een congenitale B19V infectie doormaakten en hiervoor een rode bloedcel transfusie intra-uterien verkregen. Alle kinderen werden onderzocht door een kinderarts waarbij gestandaardiseerd neurologisch onderzoek werd verricht en tevens door een ontwikkelingspsycholoog middels de Bayley States of Infant Development test en de Snijder-Oomen Non-verbale (SON) test. Voor elke leeftijd werd de geëigende test gebruikt. In de periode van 1997-2005 werden in totaal 25 intra-uteriene transfusie sessies verricht in 24 foetus voor Intra-uteriene B19V infectie. Alle foetus waren destijds ernstig hydropisch. In totaal 16 kinderen overleefden deze episode. De leeftijdsrange bedroeg 6 maanden tot 8 jaar. De ontwikkeling bleek normaal in 11 kinderen (68%). In 5 kinderen was de ontwikkeling afwijkend (32%). Dit percentage werd niet eerder beschreven. Enkele eerdere studies toonden te allen tijde een gunstig eindresultaat voor deze kinderen.

Statistische analyse toonde geen verband aan tussen de ontwikkelingsachterstand en de ernst van anemie intra-uterien of intra-uteriene zuurgraad waarden. Groei en algemene gezondheid waren normaal in de gehele groep. Wij concludeerden dat zelfs een succesvol uitgevoerde intra-uteriene transfusie sessie geen garantie is voor een normale ontwikkeling op latere leeftijd. Aangezien er geen relatie blijkt te zijn met de mate van intra-uteriene anemie, speculeerden wij dat mogelijk direct cerebrale schade door het virus een rol zou kunnen spelen in de ontwikkelingsachterstand op latere leeftijd. Ouders dienen van deze mogelijke risico's op de hoogte te worden gebracht tijdens informatie gesprekken met de arts voorafgaand aan de intra-uteriene behandeling.

In hoofdstuk 7 bespreken wij een casus met ernstige neurologische complicaties ten gevolge van een congenitale B19V infectie in het laatste trimester van de zwangerschap. De casus wordt geïllustreerd met beeldvorming (MRI afbeeldingen van het cerebrum) en met obductie bevindingen.

In hoofdstuk 8 beschrijven we de incidentie van trombocytopenie in foetussen met B19V infectie. Hierover was nog zeer weinig literatuur beschikbaar. In 46% van totaal 30 gevallen zagen wij een ernstige trombocytopenie bij de foetus (bloedplaatjes waarden $< 50 \times 10^9/L$). Leukopenie of neutropenie werden niet waargenomen. De mate van trombocytopenie was wederom niet gerelateerd aan de hoeveelheid B19 virus in het bloed. Intra-uteriene

trombocyten transfusie leverde een goede opbrengst op met de gebruikte methode van berekening door de bloedbank van het LUMC.

Alle gevallen waren ernstig anemisch en hydropisch in deze serie. Opvallend was dat wanneer de waarden van de bloedplaatjes bij het begin van de intra-uteriene sessie normaal waren, er een forse daling optrad na transfusie van rode bloedcellen aan de foetus. Dit fenomeen wordt bij volwassenen die grote hoeveelheden getransfundeerd bloed kregen beschreven als "verdunnings trombocytopenie". De klinische betekenis van trombocytopenie na intra-uteriene rode bloedcellen transfusie is nog niet geheel duidelijk.

Hoewel het aantal bloedplaatjes tijdens B19V infectie heel sterk kan dalen, komen complicaties zoals hersenbloedingen voor of na de geboorte of bloedingen tijdens intra-uteriene transfusie zelden voor. De noodzaak tot het geven van een intra-uteriene transfusie van bloedplaatjes staat dan ook ter discussie. Transfusie van bloedplaatjes betekent tevens een extra volume belasting voor de reeds "overvulde" hydropische foetus. Het risico van een transfusie kan in een dergelijk geval wel eens groter zijn dan de mogelijke (niet bewezen) gunstige effecten.

136

Het hier gepresenteerde onderzoek maakt het mogelijk een paar praktische conclusies te trekken. Het is beter om te spreken van "anemische" en "niet-anemische hydrops", omdat dit het denken over de differentiaal diagnose van foetale hydrops vergemakkelijkt. Humaan parvovirus B19 dient altijd in de differentiaal diagnose van anemische hydrops foetalis te staan. Vroege diagnostiek en behandeling van B19V infectie in de zwangerschap is essentieel om de prognose van de foetus te verbeteren. Moet men alle zwangeren daarom routinematig screenen op aanwezigheid van beschermende antistoffen tegen het B19 virus? Het antwoord op deze vraag is ontkennend en wel om drie redenen. Ten eerste is 70% van de zwangeren beschermd tegen het B19 virus doordat ze eerder deze infectie doormaakten. Ten tweede komen ernstige foetale complicaties, zoals foetale hydrops, tijdens besmetting met B19V in de zwangerschap voor bij slechts 2 op de 10.000 zwangerschappen. Ten derde is screening alleen zinvol indien preventieve maatregelen beschikbaar zijn. In het kader van primaire preventie is er tot op heden geen goedgekeurd vaccin beschikbaar om B19V infecties te voorkomen en in het kader van secundaire preventie is er geen effectieve antivirale therapie beschikbaar voor deze aandoening. Een standaard screening van zwangeren op de aanwezigheid van beschermende IgG antistoffen tegen B19V lijkt derhalve niet op zijn plaats. Secundaire preventie kan met name verbeterd worden door vroege diagnostiek en selectie van zwangerschappen met een verhoogd foetaal risico. Men dient daarom alleen onderzoek te doen naar B19V infectie in de zwangerschap bij een duidelijk contact met een bewezen (of verdachte) bron, bij een zwangere met duidelijke symptomen *en* een bewezen contact *of* in het geval van onverklaarde anemische hydrops in de zwangerschap. Bij onverklaard overlijden van het ongeboren kind tijdens de zwangerschap verdient het aanbeveling om te denken aan

B19V infectie en hiernaar onderzoek te verrichten. Dit geldt zowel voor vroeg intra-uterien overlijden als overlijden in het laatste trimester van de zwangerschap. Foetale diagnostiek op B19V infectie dient te geschieden door aantonen van viraal DNA in foetaal bloed; foetaal weefsel of vruchtwater.

Ondanks zeer hoge virus replicatie in het foetale bloed tijdens een acute infectie is er geen relatie te vinden met de mate van anemie of trombocytopenie bij de foetus.

Trombocytopenie komt vaak voor bij B19V infectie maar dit leidt maar zelden tot bloedingen. Na transfusie van rode bloedcellen aan de foetus treedt een forse daling van het aantal bloedplaatje in het foetale bloed op. De klinische betekenis hiervan is nog niet duidelijk aangezien bloedingen zelden voor of na een IUT worden waargenomen. Een extra transfusie met bloedplaatjes aan een hydropische foetus kan tevens een te grote volume belasting betekenen voor het decompenserende foetale hart. Gezien het zeldzame voorkomen van bloedingen door trombocytopenie bij congenitale B19V infecties, kan het risico van een transfusie met bloedplaatjes groter zijn dan het mogelijke voordeel.

Kinderen met een congenitale B19V infectie en ernstige hydrops kunnen ondanks een succesvol verlopen intra-uteriene behandeling toch later een achterstand in de ontwikkeling tonen. Dit zou een direct effect van het virus op de foetale hersenen kunnen zijn en verdient speciale aandacht bij toekomstig onderzoek. Ouders moeten hierop worden geattendeerd en de ontwikkeling van deze kinderen moet oplettend worden gevolgd.