

## PARVOVİRUS B19 İNFEKSİYONLARI

Dr. Emel Türk ARIBAŞ\*, Dr. Mustafa ALTINDIŞ\*\*

\* S.Ü.T.F.İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyojoloji Anabilim Dalı, \*\* S.Ü. Eğitim Araştırma Hastanesi

### ÖZET

*Human parvovirus B19, eritema infeksiyozum, aplastik kriz, hidrops fetalis ve adultlerde oluşan poliartraljiyi içeren birkaç hastalıkda sebep ajan olarak tanımlanmıştır. İnfeksiyonun major patofizyolojik etkisinin eritrosit prekürsörlerinin sitolitik infeksiyonuna bağlı olarak eritropoezisin durması olduğu görülür. Hidrops fetalisine bağlı neonatal ölüm dışında, parvovirus infeksiyonlu hastaların prognozu genellikle iyidir. B19 infeksiyonunun tanısı klinik görüntüyle konulabilir, fakat sıklıkla serum antikor testleri ile doğrulanması gerekir. Tedavi klinik duruma bağlı olarak destekleyici bakım, analjezik, kan transfüzyonu veya intravenöz immunglobulin uygulanması şeklindedir.*

*Anahtar Kelimeler: Parvovirus B19, İnfeksiyon, Eritema infeksiyozum, Aplastik kriz.*

### SUMMARY

#### *Parvovirus B19 Infections*

*The human parvovirus B19 has been identified as the causative agent in several diseases, including erythema infectiosum, aplastic crisis, hydrops fetalis and a polyarthralgia that occurs in adults. The major pathophysiologic effect of infection seems to be cessation of erythropoiesis as a result of cytolytic infection of red cell precursors. Except for the potential of neonatal death due to fetal hydrops, the prognosis of patients with parvovirus infection is generally good. The diagnosis of B19 infection may be established on clinical observations but often requires confirmation with serum antibody testing. Treatment strategies may include supportive care, analgesic medications, transfusions with red blood cells or administration of intravenous immunoglobulin, depending on the clinical circumstances.*

*Key Words: Parvovirus B19, Infection, Erythema infectiosum, Aplastic crisis.*

### GİRİŞ

Human parvovirus B19, günümüzde yalnızca insan patojeni olarak bilinen bir DNA virusudur. İlk defa 1975 yılında asemptomatik kan donörleri hepatit B antijeni yönünden test edilirken serum örneklerinde parvovirus benzeri partikül örnekleri saptanmıştır. 1985'de ise çocukluk çağı eritematöz hastalığı olan eritema infeksiyozumun nedeni olarak tanımlanmıştır (1,2).

Parvovirus B19, eritema infeksiyozumun dışında çeşitli hastalıklara neden olmaktadır (Tablo 1). Aynı zamanda lökopeni ve trombositopeniye de neden olabilmektedir (1, 3).

#### **Parvovirus B19:**

Parvoviridae ailesine ait Human Parvovirus B19, ikosaedral, kılıfsız, kapsüllü, yaklaşık 20 nm çapında küçük bir DNA virusudur. Dış ortam şartlarına oldukça dayanıklıdır (1,4).

Haberleşme Adresi: **Yrd. Doç. Dr. Emel Türk ARIBAŞ**, S.Ü.T.F. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyojoloji Anabilim Dalı, KONYA.

Tablo 1. Parvovirus B19'un neden olduğu hastalıklar

- Eritema infeksiyozum
- Artropati
- Geçici aplastik kriz
- Hidrops fötalis ve fötal ölüm
- Nörolojik, kardiyak ve vasküler enfeksiyonlar

Parvoviruslar genellikle türe spesifiktir ve B19 replikasyonu için bir hayvan modeli bulunamamıştır. İn vitro olarak taze insan kemik iliği hücreleri ve fötal eritroid hücrelerde üretilmiştir. Son zamanlarda ise eritroid lösemi hücreleri ve eritropoetine maruz bırakılan insan megakaryositler lösemi hücreleri kullanılarak B19 replikasyonu için iki sistem geliştirilmiştir (1).

### EPİDEMİYOLOJİ

B19 enfeksiyonu tüm dünyada ve okul çağı çocuklarda yaygındır. Ancak her yaşta görülebilir. Olguların %10'u 5 yaşından küçük, %70'i 5-15 yaşlar arasında ve % 20'si de 15 yaşından büyüktür. Her iki cinsde de aynı oranda görülür (1).

Epidemiler genellikle kış sonu ve ilkbaharda başlar, Nisan ve Mayıs aylarında pik yapar ve sıklıkla yazın okul sonuna kadar devam eder (1).

Epidemiler sırasındaki geçici aplastik kriz epizodlarının % 80-92'sine B19 enfeksiyonunun eşlik ettiği saptanmıştır. Orak hücre anemililerde yapılan prospektif çalışmalarda geçici aplastik kriz epizodlarının % 70-100'ünün akut B19 enfeksiyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir (1,5).

### BULAŞMA

B19'un respiravutar sekresyonlar yolu ile geçtiği kabul edilmektedir. Bulaşma, aerosolize geçişten ziyade şahıstan şahısa yakın temas ile olmaktadır (1).

B19'un kontamine kan ürünleri ile parenteral yoldan geçtiği de gösterilmiştir. Tek donör kan ürününün riski düşük iken (1/50.000), pıhtılaşma faktör konsantreleri yüksek risk taşır. Kombine inaktivasyon teknikleri ve fiziksel - kimyasal metodlara rağmen, çok stabil olan B19 virusu ile enfeksiyon, bu yolla halen oluşmaktadır. Nozokomial ve laboratuvar yolla bulaşmada bildirilmiştir (1).

Vertikal (anneden- bebeğe) geçiş de diğer iyi tanımlanmış geçiş yollarından biridir. 186 gebe kadını kapsayan bir çalışmada fötal enfeksiyon riski % 33, B19'a bağlı sekonder ölüm riski ise % 9 olarak bulunmuştur. Fötal ölümlerin çoğunun ilk ve ikinci trimestirdeki maternal enfeksiyona bağlı olduğu, ölüm oranının özellikle gebeliğin 10. ve 20. haftasında yüksek olduğu gösterilmiştir. Buna karşın B19 enfeksiyonunun konjenital malformasyon riskini artırdığını düşündürecek delil yoktur (1,6).

### PATOGENEZ

Parvovirus B19, insan eritrosit ana hücrelerine belirgin tropizm gösterir ve onlarda litik enfeksiyon oluşturur. Virus eritrosit kan grup P antijenine bağlanır (1,7).

Pronormoblast ve normoblast hücrelerin B19 enfeksiyonuna tam olarak izin veren hücreler olduğu gösterilmiştir. B19 enfeksiyonu sitotoksik olup, kırmızı kan hücrelerinin yapımının ani durmasına ve retikülositopeniye yol açar. Eritropoezis 1 hafta kadar duraklar ve vireminin sonlanması ve antikor üretimiyle spontan olarak düzelir. Normal konakçıda kendi kendini sınırlayan hafif anemiye neden olurken, orak hücreli anemi gibi kırmızı hücre yıkımı artmış hastalarda veya kırmızı hücre yapımı azalmış hastalarda ciddi anemiye neden olur (1,8).

Hafif trombositopeni ve lökopeni kaydedilmiştir. B19 megakaryosit ön hücreleri infekte edebilmektedir. Tam virus replikasyonu oluşmasa da düşük düzeyde B19 genom ekspresyonu oluşabilmekte ve sitotoksik olabilmektedir (9).

B19 ile birlikte görülen raş ve artrit ise immün mekanizmalarla oluştuğu kabul edilmektedir. Raş ve artrit B19 spesifik antikorlarının gelişimi ile aynı anda ortaya çıkması bu teoriyi desteklemektedir (1).

İmmün yetmezlikli hastalarda en sık saf kırmızı hücre aplazisi gelişmektedir. Bunlarda gelişen persistan vireminin ise yetersiz IgM ve IgG cevabına bağlı olduğu düşünülmektedir (1).

Hidrops fötalise neden olan fötal enfeksiyonunun ciddi anemiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Eritrosit yaşam süresinin kısalması, hızla artan kırmızı hücre volümü ve kronik enfeksiyona yol açan yetersiz immün cevap fötusun zarar görmesini olanaklı

hale getirebilir. Fötal dokuların histolojik muayenesi, viral DNA ve eritrosid prekürsörlerde tipik intranükleer inklüzyonlar gösterir. Bu da hidrops fötalis'de B19'un etyolojik rolünü desteklemektedir (1).

## KLİNİK

### 1- Eritema İnfeksiyozum

B19 ile akut infeksiyon normal konakçıda subklinik infeksiyondan bifazik infeksiyona kadar değişebilen hastalık tablosuna neden olur (1).

İnfeksiyonun alınmasından sonraki 1 hafta içinde viremi gelişir. Bu dönemde ateş, halsizlik, baş ağrısı, miyalji ve kaşıntı gibi hafif non-spesifik belirtiler ortaya çıkar. Beşinci hastalık olarak da bilinen eritema infeksiyozum ise bu bulgulardan yaklaşık 10 gün sonra ortaya çıkar. Çocuklarda tipik fasiyal raş neden olur. Bazen hafif ateş olabilir. Yanaklarda tokatlamış görünümde parlak eritem vardır ve bunu çevreleyen bölge normaldir. Bununla beraber veya birkaç gün sonra ekstremitelerde ve daha az sıklıkla da gövdede raş ortaya çıkar. Avuç içi ve ayak tabanında raş tanımlanmamıştır. Hafif veya orta derece kaşıntı, raş eşlik eder. Raş genellikle 1 hafta içinde düzelir. Ancak sıcak, soğuk, egzersiz ve strese bağlı olarak birkaç hafta süresince epizodik olarak tekrarlayabilir (1,10).

Akut B19 infeksiyonunda, vezikülopüstüller ve peteşiyal raş, purpura, papüler-prüritik eldiven ve çorap sendromu, vaskülit, poliarteritis nodosa ve Henoch-schönlein purpurası şeklinde değişik dermatolojik bulgular da rapor edilmiştir (1).

Eritema infeksiyozumdaki konstitüsyonel semptomlar ise boğaz ağrısı, solunum sistemi semptomları ve abdominal şikayetlerdir (1,11).

Hematolojik bulgular (normal konakçıda) hafif veya orta derecede, kısa süreli anemi, eozinofili ve trombositopeniden ibarettir (1).

Pnömoni, miyokardit ve pseudoapandisit gibi komplikasyonlar gelişebilirse de major komplikasyon nadirdir. İki çocukta ensefalit/menenjit ve brakial plexus nöropatisi şeklinde komplikasyon bildirilmiştir (1,12).

### 2. B19 Artropatisi

Adütllerdeki eritema infeksiyozum olgularının %60'ında, çocukların da % 10'undan azında eklemelerde ağrı ve şişme görülmektedir (1).

B19 artropatisi, daha çok kadınlarda akut başlangıçlı simetrik priferik poliartropati şeklinde görülür. Erişkinlerde başka bir bulgu olmaksızın yalnızca artrit şeklinde seyrederken, olguların yarısından azında raş, artropatiye eşlik etmektedir (1).

El eklemleri en sık tutulan eklemlerdir, bunu sıkkılık sırasına göre diz, el bileği ve ayak bileği takip eder. Hastalar tutulan eklemlerde ağrı, sertlik ve değişik derecede şişmeden yakınır. Eklemlerdeki ağrı hastanın çalışmasını engelleyecek kadar fazla değildir. Eklem değişiklikleri genelde kendi kendini sınırlar ve 2 hafta içinde düzelir. Kadınların %5-10'unda 2 aydan uzun sürebilir ve belirgin düzelmeden sonra tekrarlayabilir. Nadiren bir kaç yıl devam edebilir. B19 genellikle uzun süren eklem sekeline neden olmaz. Romatoid faktör (RF), genellikle negatiftir. Fakat lökosit sayısında orta derecede yükselme ve mononükleer hücre hakimiyeti saptanabilir (1,8,13).

### 3. Geçici Aplastik Kriz ve Diğer Hematolojik Belirtiler.

Akut B19 infeksiyonlu normal konakçıda anemi, lökopeni ve trombositopeni gelişebilir. Ancak kısa sürelidir ve tam kan sayımı yapılmadıkça saptanamaz (1).

B19 infeksiyonunun ciddi belirtilerinden biri geçici aplastik krizdir. Bu orak hücre anemi gibi kronik hemolitik anemili hastalarda oluşur. Eritrosit yıkımının ve kaybının arttığı durumlar (Hereditör sferositoz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz ve pruvatkinaz eksikliği, orak hücreli anemi ve diğer hemoglobinopatiler, otoimmün hemolitik hastalık, kan kaybı, malaria) ve eritrosit yapımının azaldığı durumlar (Talessemi, demir eksikliği anemisi ve ineftif eritropoezis) B19'infeksiyonundaki anemiye zemin hazırlayabilir (1).

B19'a bağlı gelişen geçici aplastik krizde hal-

sızlık, ateş ve bazen başağrısından ibaret prodrom belirtileri bulunur. Karın ağrısı, bulantı-kusma ve üst solunum sistem semptomları olguların 1/3'ünde rapor edilmiştir. Fizik muayenede solukluk, konjestif kalp yetmezliği bulguları saptanır. Derin retikülositopeni ile beraber derin anemi bulunur. Kemik iliği muayenesi birkaç eritrosit prekürsörü ve karakteristik dev pronormoblastlar gösterir. Trombositopeni ve nötropeni görülür, fakat genellikle ağır değildir. Aplazi 7-10 gün sürer. İyileşme döneminde aktif kemik iliği ile beraber artmış retikülositozis, trombositosis ve lökositosis gözlenir (1,7,11).

#### 4. İmmün Yetmezlikli Hastada B19 İnfeksiyonu

Çeşitli immün yetmezlik durumlarında (konjenital immün yetmezlik, lenfoma, lösemi, malign hastalıklar nedeniyle kemoterapi, AIDS ve transplant alıcıları) B19 infeksiyonu kronikleşir. Bunlarda raş gibi akut infeksiyon semptom ve bulguları genellikle yoktur. Fakat derin anemi vardır. Bu kendiliğinden düzelebilir veya persiste olabilir. Kronik B19 infeksiyonuna bağlı bazen lökopeni ve trombositopeni de görülebilir (1,14).

#### 5. Fetal İnfeksiyon:

Gebelik sırasındaki akut B19 infeksiyonu fetal hidrops ile sonuçlanabilmekte ve fetal ölüm riskini arttırmaktadır. En fazla ölüm riski 15-29. haftalar arasında olup, ultrasonografi ile fetal hidrops saptanan olgularda düzelme ve normal doğum rapor edilmiştir (1,2,8).

#### Tanı

Parvovirüs B19 infeksiyonunun kesin tanısı, B19 IgM ve viral DNA'nın tesbiti ile yapılır (1,7).

Viremi semptomlarının başlamasından sonra pozitifleşen B19IgM ve bundan birkaç ay sonra da B19 IgG ELISA, RIA ile tesbit edilebilir. IgM seviyeleri 1 ayda düşmeye başlayıp, 2-3 ay sonra saptanamazken, IgG yıllarca hatta yaşam boyu kalabilir (1,3).

B19 antijenlerini saptamak için RIA ve ELISA kullanılır (1). B19 DNA hibridizasyon teknikleri, PCR ile saptanabilir (2,15). Serum ve dokularda, elektron mikroskopla B19 gösterilebilir (1).

Fötal infeksiyon tanısı için, maternal B19 IgM, maternal alfa-fetoprotein seviyesi tayini ve hidrops için ultrasonografi yapılır. Doğumda kord ve neonatal kan örneği B19 IgM ve virüs DNA'sını tesbit için test edilebilir. Son çalışmalarda, intrauterin infeksiyonu doğrulamak amacıyla amniyon sıvısı ve kordon kanında PCR ile viral DNA saptanması başarılı şekilde kullanılmaktadır.

#### AYIRICI TANI

Eritema infeksiyomuzun klinik tablosu öntanı için yeterlidir. Ancak sporadik olgular ve atipik raşlı olgularda aşağıdaki durumlar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (1):

- |                          |                                 |
|--------------------------|---------------------------------|
| * Rubella infeksiyonu    | * Meningokoksemi                |
| * Kızıl                  | * Lyme hastalığı                |
| * Yüz erizipeli          | * Allerjik reaksiyonlar         |
| * Roseola                | * İlaç reaksiyonları            |
| * İnfeksiyöz mononükleoz | * Kollagen-Vasküler hastalıklar |
| * Echovirus infeksiyonu  | * Toksik şok sendromu           |

B19 infeksiyonu kendi kendini sınırlayan, muhtemelen yaşam boyu süren bir ümmünite bırakır (1,3). Semptomatik eritema infeksiyozum olgularında dahi tedavi nadiren gerekir (1).

Erişkinlerde görülen artrit ve artralji için anti-inflamatuvar ilaçlar kullanılabilir (1). Kronik hemolitik anemili hastalarda B19 infeksiyonunun neden olduğu geçici aplastik kriz sonucu derin anemi ve ölüm görülebilmektedir. Bunlarda tedavi destekleyici olup, sıklıkla kan transfüzyonu ve intravenöz immünglobulin (IVIG) uygulanması şeklindedir (1,3,8).

Bu tür hastalarda kemoterapi tedavisinin kesilmesi veya azaltılması, B19 viremi ve beraberinde aneminin de sonlanmasını sağlamaktadır. Aynı şekilde organ transplantlı hastalarda immünosüpresif ilacın azaltılması da aneminin düzelmesine yardımcı olabilmektedir. IVIG, immün yetersizlikli hastalarda viremi rezolüsyonu ve anemiyi düzeltmek için kullanılmaktadır (1).

#### KORUNMA

Eritema infeksiyozumun semptom ve bulguları

ortaya çıkmadan önce hastalar viremik ve infeksiyözüdür. Bu nedenle hastaları tesbit ve tecrit etmek bulaşmayı engellemez ve gereksizdir. Ancak bulaşmayı önlemek amacıyla el yıkama önerilmektedir (1).

Kronik B19 infesiyonlu ve aplastik krizle hastaneye yatırılan yüksek risk grubundakilerden ayrılmalıdır. Yakın teması önlemek için önlük, maske, eldiven kullanılmalıdır (1).

Hemofiliklerde insan kan ürünleri yerine rekombinant koagülasyon faktörlerinin kullanımı ile B19 infesiyon riski azaltılabilir (1).

İnfeksiyon önleme ve seyrini değiştirme de temas öncesi ve sonrası immünglobulin uygulamasının faydasına ilişkin yeterli çalışma yoktur. Bu nedenle rutin proflaxide immünglobulin kullanımı önerilmemektedir. Korunmada aşı geliştirme çalışmaları da umut veridir (1).

## KAYNAKLAR

1. Portmore AC. Parvoviruses (Erythema infectiosum aplastic crisis) In: Mandell GI, Bennet JE, Dolin R, (eds). Principles and practice of infectious diseases. 4th ed Vol.2, Churchill Livingstone 1995; 1439-46.
2. Thurn J. Human parvovirus B19: historical and clinical review. Rev Infect Dis. 1988; 10(5): 1005-11.
3. Kirchen JT. Erythema infectiosum and other parvovirus B19 infections. American family Physician. 1994; 50(2): 335-41.
4. Asano Y, Yashikawa T. Human herpes virus-6 and parvovirus B19 infections in children. Current opinion in pediatrics. 1993; 5(1): 14-20.
5. Chorba T, Coccia P, Holman RC et al. The role of parvovirus B19 in aplastic crisis and erythema infectiosum (fifth disease). J-Infect Dis 1986; 154: 383-93.
6. Rodis JF, Quinn DL, Gray W et al. Management and outcomes of pregnancies complicated by human B19 parvovirus infections. A prospective study. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1168-71.
7. Pedersen G, Hansen JB, Jensen S. Human parvovirus B19 infection and aplastic crisis. Ugeskrift for laeger. 1993; 155 (48): 3897-900.
8. Smith MA, Ryan ME. Parvovirus infections. From benign to life-threatening. Postgrad Med. 1988; 84(7): 27-8, 131-4.
9. Srivastana A, Bruno E, Briddell R et al. Parvovirus B19-induced perturbation of human megakaryocytopoiesis in vitro. Blood. 1990; 76: 1997-2004.
10. Plummer FA, Hammond GW, Forward K et al. An erythema infectiosum-like illness caused by human parvovirus infection. N Eng J Med. 1985; 313: 74-9.
11. Smith JC, Megason GC, Iyer RV et al. Clinical characteristics of children with hereditary hemolytic anemias and aplastic crisis: A year review. Southern Med J 1994, 87 (7): 702-8.
12. Morinet F, Monseviz JJ, Roger P et al. Parvovirus B19 associated with pseudoappendicitis. Lancet. 1987, 19(2):1466.
13. Woolf AD, Campion GV, Chishick A et al. Clinical manifestations of human parvovirus B19 in adult. Arch Intern Med. 1989, 149:1153-6.
14. Yoto Y, Kudoh T, Suzuki N et al. Retrospective study on the influence of human parvovirus B19 infection among children with malignant disease. Acta Haematologica. 1993; 90(1): 8-12.
15. Sevall JS, Ritenhouse J, Peter JB. Laboratory diagnosis of parvovirus B19 infection. J Clin Lab Anal 1992;6:171-5.
16. Bansal GP, Gatfield JA, Dunn FE et al. Candidate recombinant vaccine for human B19 parvovirus. J Infect Dis 1993; 176: 1034-44.