

Parvovirus B19

(Parvovirus B19)

Young N S., Brown K E.

N Engl J Med, Vol. 350, 2004, č. 6, s. 586-97

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Čeďed' Parvoviridae

Tato velká čeďed' zahrnuje řadu zvířecích patogenních virů, které jsou již delší dobu v popředí zájmu veterinářů a virologů. Mezi tyto parvoviry patří virus kočičí panleukopenie, parvovirus psů, virus nemoci aleutských norků a parvovirus prasat. Do čeďedi parvovirů patří také viry provázející adenovirusy („adenoassociated viruses“), které, jak se zdá, infikují lidi aniž by vyvolávaly onemocnění a užívají se jako vektory pro transdukcii genů a genovou terapii.

Replikace parvovirů (**PV**) závisí na podpoře buněk hostitele nebo jiných virů. Samostatné parvoviry se propagují v aktivně se dělicích buňkách, kdežto parvoviry provázející adenoviry rostou v tkáňových kulturách, které jsou infikované adenoviry nebo herpesviry. Parvovirus B19 je typovým představitelem rodu erythrovirus, do něhož patří také podobné opičí viry; všechny se nejlépe množí na vývojových stadiích červených krvinek.

Genom, transkripce a proteiny pv B19.

Pro parvoviry je typická jejich malá velikost (*parvum* = *malý*). Mají podobu malých kapsid, obsahujících genom s jednovláknitou DNA. U různých izolátů tohoto viru se asi 5600 nukleotidů, z nichž se genom pv B19 skládá, jen málo mezi sebou liší. Výjimkou je sekvence u dvou variant viru V9 a A6, ale jejich klinických významů je nejasný.

Transkripční mapa B19 a ostatních erytrovirů se výrazně odlišuje od jiných parvovirů. Genom B19 kóduje jen tři proteiny, jejichž funkce je známá. Nestrukturální protein, *NS1*, podporuje několik replikačních funkcí a je pro hostitelovy buňky cytotoxický. Dva strukturální proteiny, virový protein 1 (VP1) a virový protein 2 (VP2), vznikají odlišným štěpením, takže VP1 je stejný jako VP2 s výjimkou dalších terminálně uložených 226 aminokyselin. Kapsida viru, skládající se ze 60 kapsomerů, obsahuje hlavně VP2. Pro VP1 je charakteristické umístění na povrchu kapsidu a obsah řady lineárních epitopů, které jsou rozeznávány neutralizačními protilátkami.

ONEMOCNĚNÍ VYVOLÁVANÁ PARVOVIREM B19**Epidemiologie**

pv B19 vyvolává infekce na celém světě. Promořenost, měřená přítomností IgG protilátek proti parvoviru v séru, je stejná jak v USA, tak v Evropě, nebo v Asii. Do kontaktu s virem nepřichází jen některé izolované skupiny domorodců v Amazonii, nebo na odlehlých ostrovech Afriky. K nákaze pv B19 běžně dochází v dětství. Specifické protilátky má polovina dětí již ve věku 15 let. Promořenost s věkem stoupá pomaleji, většina starých osob je séropozitivních. V mírném klimatickém pásmu vznikají infekce obvykle na jaře, typické jsou malé epidemie, opakující se v intervalech několika let. pvB19 se přenáší kapénkami respiračních sekretů, sekundární infekce u kontaktů- členů rodiny nemocného jsou velmi časté. Popsány byly také nosokomiální infekce. pv B19 se přenáší také krevními produkty, zejména koncentráty faktoru VIII a IX, připravovanými ze směsi sér. Chybění lipidového obalu a stabilita genomu činí parvoviry značně rezistentní vůči inaktivaci teplem a

rozpuštěly. Od ledna 2002 dobrovolně zavedli velkovýrobci derivátů plasmy k omezení rizika iatrogenního přenosu kvantitativní zjišťování DNA B19 ve svých produktech.

Pátá nemoc

Většina infekcí parvovirem B19 proběhne asymptomaticky. Ze zjevných forem infekce je nejčastější *erythema infectiosum*, neboli pátá nemoc. Je to exantematické onemocnění dětí, typicky se projevující podobou „zpolíčkováná tvář“. Název „pátá nemoc“ je odvozen z výčtu běžných exantematických onemocnění dětí, seřazených podle data jejich identifikace: spalničky, spála, zarděnky, Duke-ho (čtvrtá) nemoc, pátá nemoc a roseola jako šestá nemoc. Většina pediatrií pochybuje o oprávněnosti „čtvrté“ nemoci. U zdravých dobrovolníků vyvolala intranazální inokulace materiálu od pacientů se čtvrtou nemocí projevy páté nemoci. Experimentálně byla prokázána naprostá shoda klinického obrazu s virologickými a imunologickými nálezy. V první fázi nákazy vzniká parvoviremie, provázená horečkou a chřipce podobnými příznaky. Asi po 2 týdnech, v době odpovídající narůstající hladině protilátek, se objeví kožní exantém a revmatické potíže. Je pravděpodobné, že tyto projevy infekce pv B19 jsou následkem vzniku a ukládání imunokomplexů do kůže a jinde v těle. Při sérologickém vyšetření v tomto stadiu infekce se obvykle zjistí sérokonverze, protilátky typu IgM, nebo opětovaná přítomnost antiparvovirových IgG protilátek. Raš provázející pátou nemoc mizí, ale expozice kůže slunci, teplu, také emoce či námaha, může vyprovokovat jeho opětovný návrat. Pátou nemoc je si možné plést se zarděnkami. U dospělých má raš netypický vzhled a u osob s tmavou pokožkou se jen těžko odhalí.

Artropatie

Na rozdíl od lehkého průběhu exantematické formy infekce pv B19 u dětí, může být u dospělých, zejména u žen středního věku, průběh infekce provázen závažnou artropatií. Nejen bolesti (artralgie), ale i zánětlivé změny (artritis) kloubů se objevují až u 50 % dospělých. Asi 15% všech nových případů artritíd může být následek infekce pv B19. Symetrické postižení kloubů, nejčastěji rukou, někdy i loktů, kolen a zápěstí, připomíná revmatickou artritidu i s pozitivním nálezem revmatického faktoru. Rozdíl je však v tom, že artropatie po infekci pv B19 obvykle po několika týdnech ustoupí. Ale i když vzácně potíže trvají několik měsíců až let, nikdy nedochází k destrukci kloubů. Vysvětlení patogeneze parvovirové artropatie spočívá v předpokládaném ukládání imunokomplexů do kloubů.

Účast pv B19 na revmatické artritidě nebyla prokázána. Tito pacienti nemají častěji anti-pv B19 než kontrolní osoby. Artropatie působená pv B19 nepřechází do revmatické artritidy. DNA parvoviru B19 může být přítomna v zanícených kloubech, ale stejně často je nalézána v synoviální tkáni kontrolních vzorků. V kasuistikách se předpokládá, že parvovirová infekce může napodobit, navodit, nebo exacerbovat juvenilní revmatickou artritidu, systémový lupus erythematosus a fibromyalgii.

Transitorní aplastické krize

U pacientů s častějším rozpadem erytrocytů a s naléhavou potřebou jejich novotvorby může infekce pvB19 náhle přerušit produkci erytrocytů, což nastolí, nebo u kompenzovaných stavů, vyprovokuje těžkou anémii. Pravděpodobně všechny infekce parvovirem B19 dočasně potlačují erytropoézu, protože počet retikulocytů u normálních dobrovolníků klesá k nule, ale hladina hemoglobinu zůstává obvykle stabilní, neboť erytrocyty mají dlouhou životnost. Již dlouho jsou známé anemické krize u pacientů s hereditární sferocytosou a srpkovitou anemií. Hromadný, nebo postupný vznik těchto krizí v rodině vyvolává podezření na jejich infekční příčinu. Retrospektivně lze říci, že neustupující akutní leukémie, připisované deficitu vitaminů, těžké podvýživě, bakteriálním infekcím, některým lékům či čichání lepidel, jsou asi parvovirové etiologie. Vyšetřování série postupně odebíraných vzorků sér u kohorty pacientů

se srpkovitou anémií z Jamajky ukázalo, že prakticky všechny případy tranzitorní aplastické krize souvisely s recentní parvovirovou infekcí. I když pacienti s pátou nemocí mají v typických případech jen protilátky proti parvoviru a v době nemoci nemívají virémii, u pacientů s přechodnou aplastickou krizí virémie bývá a tvorba erytrocytů se obnoví až po té, co vzniklé protilátky ukončí infekci.

K tranzitorní aplastické krizi zpravidla dojde v životě pacienta jen jednou, což naznačuje vznik dlouhodobé imunity. Ač spontánně ustoupí může aplastická krize někdy vyvolat těžkou až smrtelnou anémii, která vede k městnavému srdečnímu selhání, k cerebrovaskulárním příhodám a k akutnímu selhání sleziny. V kostní dřeni pacientů s aplastickou krizí chybí vyzrávající prekurzory erytrocytů a nachází se tam obrovské pronormoblasty. Tyto typické změny jsou způsobeny cytopatickým působením parvoviru.

Persistující parvovirová infekce

Chybějící ochranná hladina protilátek umožňuje persistenci pvB19. Absence imunity brání vzniku příznaků páté nemoci, protože se netvoří komplexy antigen-protilátka. Přetrvávající infekce pv B19 se může projevovat aplasií erytrocytů. Nastalá anémie je těžká a k její léčbě je nezbytná transfuze krve. Virus lze obvykle snadno izolovat z krve, často je v oběhu přítomen v extrémně vysokých kvantech (více než 10^{12} kopií genomu/ml).

Neutralizační protilátky proti pv B19 chybí u stavů imunodeficitu, jejichž původ bývá vrozený, iatrogenní, nebo infekční. Aplasie erytrocytů následkem pv B19 vzniká také při AIDS, ba někdy bývá prvním projevem nákazy virem lidského imunodeficitu (HIV). U HIV+ anemií byla persistující infekce pv B19 v době před zahájením vysoce účinné antiretrovirové terapie nejpravděpodobnější příčinou anémie.

Hydrops plodu

Dojde-li při parvovirové infekci těhotné ženy k přestupu nákazy na plod, může nastat potrat, nebo vzniknout hydrops plodu. Pv B19 infikuje játra plodu, tedy místo produkce erytrocytů v raných etapách vývoje plodu. Zduření těla při hydropsu je následek těžké anémie a asi také myokarditidy; obojí se podílí na městnavém selhání srdce. Při těžké anémii může být také trombocytopenie. Serologicky je asi polovina těhotných vnímavá k parvovirové infekci. Odhaduje se, že transplacentární infekce plodu vzniká asi u 30 % gravidních, které jsou infikovány pv B19 a že riziko úmrtí plodu je 5 – 9 %. Nákazu ve druhém trimestru provází větší riziko vzniku hydropsu plodu. Parvovirus B19 se asi podílí na 10-20 % ze všech případů hydropsu u vnímavých žen k infekci. Riziko je největší v epidemických letech a koreluje s frekvencí styku těhotné s dětmi.

Většina infekcí parvovirem B19 u těhotných nevede ke ztrátě plodu. Ojedinelé zprávy o vývojových vadách očí nebo CNS dětí, které byly nitroděložně exponovány tomuto viru, mohou být nahodilé případy. Transplacentární přestup pv B19 však může souviset s případy těžké anémie a s aplasií erytrocytů.

Podezření na souvislost infekce pv B19 s jinými nemocemi.

Kasuistiky onemocnění údajně souvisejících s infekcí pv B19 obvykle postrádají kontroly a nejsou dostatečně věrohodné. Souvislost často spočívá v detekci genomu pv B19 pomocí PCR, ale dobře známá potíž takového vyšetření je častá kontaminace materiálu, vedoucí k falešně pozitivnímu nálezu. Pv B19 může i u zdravých osob persistovat v malém množství v kostní dřeni, kloubech a játrech ještě řadu měsíců po nákaze, což snižuje význam jednorázového vyšetření.

Pátou nemoc může provázet zvýšená aktivita jaterních aminotransferáz. Ojedinele byla infekce pv B19 spojena s těžkou, ale spontánně se hojící hepatitidou, a se vznikem fulminantní hepatitidy, obojí však nebylo potvrzeno. Po prožití páté nemoci byly popsány případy

myokarditidy a srdečního selhání, při přetrvávající přítomnosti pv B19 v krevním oběhu byla u jednoho pacienta popsána chronická myokarditida. Pozorována byla přítomnost protilátek a DNA pv B19 u několika pacientů s nekrotizující vaskulitidou, s Kawasakiho nemocí, s Henoch-Schönleinovou purpurou nebo velkobuněčnou arteritidou. Po prožití infekce pv B19 se může objevit syndrom chronické únavy, v průběhu infekce může vzniknout meningitis, encefalitis a různé neurologické komplikace.

Diagnostika

Laboratorní průkaz infekce pv B19 spočívá v detekci protilátek a DNA viru, jehož kultivace na standardně užívaných tkáních je obtížná. Specifické protilátky se obvykle prokazují testy ELISA s použitím rekombinantního kapsidového proteinu. Téměř ve všech případech obrazu páté nemoci se najdou IgM protilátky, které se objeví také po několika dnech od začátku transitorní aplastické krize. Protilátky typu IgM přetrvávají 2-3 měsíce po akutní infekci. Vyšetřování specifických protilátek typu IgG je mnohem méně užitečné, protože u většiny lidí je velká variabilita jejich přítomnosti a hladiny. K diagnostice persistující infekce pv B19 je nezbytný průkaz DNA viru, protože tvorba protilátek je minimální až nulová. Metody amplifikace genomu viru jsou mnohem citlivější, ale nález může znehodnotit kontaminace materiálu, nebo persistence nízkých hladin viru měsíce i roky po prožití akutní infekce. Virus lze prokázat v amniové tekutině, virus i IgM protilátky jsou i v pupečnickové krvi. Opakované vyšetřování těhotné ženy může zjistit sérokonverzi IgM, ale tyto protilátky nemusí být prokazatelné v počáteční fázi rozvoje hydrops fetalis.

Terapie a prevence

Většina případů parvovirových infekcí dětí a dospělých nevyžaduje specifickou léčbu. Izolace nemocných není nutná s výjimkou hospitalizovaných pacientů. Aplasii erytocytnů na základě přetrvávající infekce pv B19 lze rychle napravit vynecháním imunosupresivních preparátů, nebo u pacientů s AIDS zavedením antiretrovirové terapie. Komerční normální lidský imunoglobulin (NLIG) obsahuje protilátky proti parvoviru. Persistující infekce pv B19 dobře reaguje na 5-10 denní sérii dávek NLIG v množství 0,4 g/kg hmotnosti. Promptně klesá množství virové DNA v séru, objeví se retikulocytosa a stoupají hladiny imunoglobulinů. U pacientů s vrozeným imunodeficitem je to účinný terapeutický postup, ale u osob s AIDS často persistuje virus v nízkých titrech nadále. Relapsy anémie mohou vyžadovat opakované podávání NLIG. Terapie imunoglobulinem může přispět ke vzniku projevů páté nemoci v podobě raše a kloubních potíží. Hydrops fetalis se může spontánně resorbovat, úspěšné byly také intrauterinní krevní transfuze. Terapie chronické artropatie je symptomatická s využitím protizánětlivých léků. Význam aplikace NLIG není zcela jasný u symptomů při nichž virus není v krevním oběhu.

Opatrnost jak při mylném výkladu laboratorních nálezů (např. nález IgG protilátek, nebo hraniční výsledky vyšetření IgM a DNA), tak při zavádění nepodložené terapie, je stejně potřebná, jako rozpoznání parvovirové infekce. Podání NLIG pacientovi s fulminantní hepatitidou nebo aplastickou anémií je nejen nákladné, ale může oddálit správnou léčbu, např. transplantaci jaterních nebo hematopoietických kmenových buněk.

Vývoj vakcín

Proti zvířecím parvovirózám (psi, kočky, prasata aj.) existují účinné vakcíny. Zřejmě by bylo možné vyvinout i vakcínu proti pv B19. Byl již připraven rekombinantní imunogen, neobsahující virovou DNA, k produkci vakcíny. Podařilo se také připravit prázdné kapsidy viru, které obsahují velmi imunogenní protein VP1. Jediná dávka 2,5 µg těchto kapsidů stačí u zdravých osob k navození tvorby neutralizačních protilátek. Ale podobně jako u jiných očkovacích látek spíše malý komerční zájem než pochyby o jejich účinnosti či bezpečnosti

brzdí další vývoj vakcíny proti pv B19. Tato vakcína by mohla chránit pacienty se srpkovitou anémií a s jinými hemolytickými anémiemi před transitorními aplastickými krizemi. Osoby s imunodeficitními stavy by mohlo její podání chránit před aplasií erytrocytů, stejně jako séronegativní ženy, očkované v počátcích gravidity, před hydrops fetalis.

Chiméry virových kapsid se doporučují jako nosiče různých antigenů. Zvláště atraktivní je pro tento účel pv B19, neboť celý jeho protein VP1 může být nahrazen sekvencí jiných proteinů. Tak je na příklad možné umístit na povrchu kapsidy strukturálně i funkčně bezvadný enzym. Tato metoda se dnes užívá k ochraně před biologickými zbraněmi : doména ochranného antigenu antraxu byla včleněna do pv B19.

Závěry

Parvovirus B19 je vynikajícím příkladem závislosti klinických projevů nákazy na vlastnostech viru a infikovaného hostitele. Odlišné projevy infekce se dotýkají oborů pediatrie a porodnictví, dermatologie, revmatologie a hematologie, ale jejich kompletní spektrum dosud není uzavřeno. Během čtvrtstoletí od objevu parvoviru Cossartem rozšířily se naše poznatky o jím působených nových onemocněních lidí, o nové diagnostické metody, terapeutické postupy i o možnosti vakcinace.

126 citací, kopie uložena u překladatele

Poznámka překladatele

Epidemie erythema infectiosum se objevují v populaci průmyslově vyspělých států cyklicky. Interval mezi jednotlivými vlnami a vrcholy epidemie není zatím spolehlivě známý. Ani po 25 letech od definování této infekce není nemoc běžně známá a její diagnostika tak spolehlivá, aby bylo možné odlišit pátou nemoc od ostatních exantematických onemocnění dětí. Zdá se však, že právě v letech 2004-6 by se mohla objevit nová epidemie páté nemoci. I když většina infekcí má velmi mírný až inaparentní průběh, v situaci, kdy se infikuje prakticky každá vnímavá osoba, je třeba pamatovat i na výše uvedené závažné stavy.

Jistě potěšující je zpráva, že Národní referenční laboratoř ZSP pro zarděnky, spalničky, parotitidu a parvovirus B19 obdržela významné mezinárodní uznání své práce tím, že dostala osvědčení o **správném určení IgM a IgG protilátek proti viru zarděnek, spalniček, příušnic a parvoviru B19 a o správném kvalitativním průkazu DNA parvoviru B19.**

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2004; 13(4): 176-177.