

Kliniek en diagnostiek van infectie met het humane parvovirus B19

A.M.W. van Elsacker-Niele

Het humane parvovirus B19 veroorzaakt een aantal klinische beelden. Bij patiënten (met name kinderen) met chronische hemolytische anemie leidt deze infectie in de meeste gevallen tot een aplastische crisis. Dit beeld is in Nederland vrij zeldzaam daar dergelijke anemieën hier niet vaak voorkomen. Verder veroorzaakt de infectie bij kinderen de veel voorkomende exantheemziekte erythema infectiosum, de 'vijfde ziekte'. Bij volwassenen, vooral vrouwen, staan gewrichtsklachten op de voorgrond. Daarnaast kan bij infectie tijdens de zwangerschap intra-uteriene vruchtdood optreden. Met parvovirus B19 geassocieerde intra-uteriene vruchtdood is op zichzelf waarschijnlijk vrij zeldzaam, maar deze infectie lijkt een belangrijke oorzaak van niet-immunologische hydrops foetalis en van vruchtdood na het eerste zwangerschapstrimester.

Tenslotte wordt bij patiënten met gestoorde afweer persisterende infectie met chronische anemie gezien. Over de incidentie van chronische parvovirus B19-infectie is weinig bekend. Met name de humorale afweer is van belang voor het klaren van de infectie. De aanwezigheid van aantoonbare specifieke antistoffen in serum is geassocieerd met levenslange immuniteit. De diagnostiek berust grotendeels op serologie en polymerasekettingreactie (PCR). De therapeutische mogelijkheden bestaan uit symptoombestrijding voor aplastische crisis, gewrichtsklachten en intra-uteriene infectie, en daarnaast commerciële immunoglobulinepreparaten voor chronische infectie bij gestoorde immuniteit. Er wordt momenteel een vaccin tegen dit virus ontwikkeld.

Trefwoorden: humaan parvovirus, erythema infectiosum, aplastische crisis, intra-uteriene infectie, chronische infectie, behandeling, preventie.

Parvovirussen zijn kleine DNA-virussen zonder envelop. Binnen de familie van de *Parvoviridae* kan men onderscheid maken tussen de subfamilies *Parvovirinae* en *Densovirinae*. De leden van laatstgenoemde subfamilie veroorzaken infecties bij insecten en enkele schaaldieren, maar niet bij zoogdieren. Zij blijven hier dan ook verder buiten beschouwing. In de subfamilie *Parvovirinae* zijn opgenomen de genera dependovirus, parvovirus en erytrovirus.

De leden van het genus dependovirus hebben coïnfecatie met een helpervirus nodig om in een cel een replicatieve cyclus tot stand te brengen. Zij komen algemeen voor bij zoogdieren. Bij de mens kennen we drie species, adeno-associated virus (AAV) types 1, 2 en 3. Deze virussen zijn niet geassocieerd met enig ziektebeeld.¹

De leden van de genera parvovirus en erytrovirus hebben geen coïnfecatie met een helpervirus nodig om tot een replicatieve cyclus te komen. Zij staan daarom ook wel bekend als autonome parvovirussen. De leden van het genus parvovirus hebben elk een min of meer 'eigen' gastheer. We kennen vele species binnen dit genus, die met name voorkomen bij zoogdieren (nertsen, runderen, varkens, honden, katten, muizen, ratten). Van de animale autonome parvovirussen is bekend dat ze actief delende cellen van diverse weefselsoorten kunnen infecteren, en dat infecties van foetus en pasgeborene met fatale afloop voor

kunnen komen. In tabel I tref u de belangrijkste klinische verschijnselen van infectie met autonome parvovirussen.²

Ook de mens bleek een 'eigen' autonoom parvovirus te hebben, het humane parvovirus B19. Dit virus is in 1975 bij toeval in het serum van enkele bloeddonoren ontdekt door dr. Yvonne Cossart, toen zij diverse testen voor de

Tabel 1. De belangrijkste klinische verschijnselen van infectie met autonome parvovirussen bij dieren.²

Gastheer	Infectieend virus	Pathologie
Hamster	LuIII, H-1	bij vroegere zwangerschap vruchtdood; bij meer gevorderde zwangerschap cerebellaire hypoplasie, hydrocephalus, myocarditis
Rund	BPV	
Varken	PPV	
Hamster	RV, H-1, MVM	osteolytisch syndroom bij perinatale infectie
Nerts	AMDV	langzaam progressieve chronische en lethale aandoening bij nertsen met homozygotie voor het recessieve gen voor een bepaalde kleur van de vacht

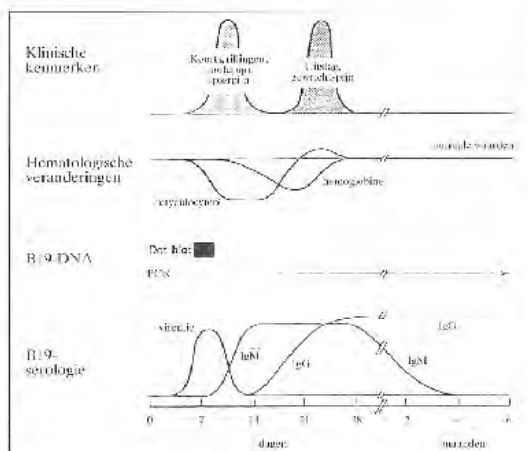
detectie van het oppervlakte-antigeen van het hepatitis-B-virus (HBsAg) met elkaar vergeleek. Enkele sera van bloeddonoren bleken wel te reageren in de counterimmunoelektroforese voor het oppervlakte-antigeen van het hepatitis-B-virus (HBsAg), maar niet in de meer specifieke hemagglutinatie-assay en radio-immuno-assay. Elektronenmicroscopisch onderzoek van de bewuste monsters liet parvovirusachtige deeltjes zien, waarvan op grond van genetische en fysicochemische eigenschappen kon worden vastgesteld dat het inderdaad een aan de bekende parvovirussen verwant virus betrof.^{3,4} Een van de monsters had als code B19 gekregen. Aangezien de afkorting HPV al gebruikt werd en wordt voor humane papillomavirussen, is dit virus op basis van dat monsternummer humaan parvovirus B19 genoemd.

Pathogenese en pathologie

Het humane parvovirus B19 komt de cel binnen na hechting aan het bloedgroep-P-antigeen, een globoside (Gb4) dat vrijwel alle mensen bezitten en dat zich voornamelijk bevindt op erythroïde cellen.^{5,7} Met name de in het beenmerg aanwezige erythroïde voorlopercellen BFU-c en CFU-c (respectievelijk Burst Forming Unit en Colony Forming Unit) zijn het doelwit van dit virus. Zij ondergaan een lytische infectie, en de aanmaak van erythroïde cellen ligt in het normale verloop van een parvovirus-B19-infectie gedurende ongeveer een week stil.⁸ In deze periode is de patiënt viremisch (tot 10^6 virusdeeltjes per ml serum). Naast anemie kan deze infectie ook trombopenie en/of leukopenie veroorzaken. Men neemt aan dat deze berusten op niet-productieve infectie van voorlopercellen, met een cytotoxisch effect van het NS-1-eiwit van het parvovirus B19. Ook kan hemofagocytose een rol spelen.^{9,11} De humorale afweer is verantwoordelijk voor het klaren van deze infectie. Ongeveer een week na de start van de viremie worden specifieke antistoffen tegen het virus aantoonbaar in het serum, en verdwijnt de viremie. Aantoonbare antistoffen in het serum zijn geassocieerd met bescherming tegen (re)infectie.^{12,13} Het verloop van een infectie met het humane parvovirus B19 bij personen met normale immuniteit is afgebeeld in figuur 1.^{8,14} Alvorens over te gaan tot een beschrijving van de ziektebeelden die geassocieerd zijn met infectie met parvovirus B19 is het goed te vermelden dat waarschijnlijk een substantieel deel van deze infecties onopgemerkt verloopt.^{13,15} Naast de hierna beschreven ziektebeelden zijn er nog vele, vooral casuïstische, mededelingen gedaan over andere associaties, waarop in het bestek van dit artikel verder niet wordt ingegaan.¹⁶

Aplastische crisis

Het eerste ziektebeeld dat met zekerheid aan het humane parvovirus B19 was toe te schrijven was de aplastische crisis bij patiënten met sikkelcelanemie. Dit beeld wordt gekenmerkt door een acute anemie, die op zichzelf levensbedreigend kan zijn maar in principe vanzelf overgaat bij patiënten met normale immuniteit. Deze crisis valt samen met de viremische fase van de parvovirusinfectie, en wordt verklaard door de combinatie van het tijdelijk stopzetten van erythrocytenaanmaak en een toestand van erythropoëtische stress zoals die bestaat bij (sub)klinische chronische hemolytische anemie.⁸ Aplastische crisis komt voor bij alle vormen van (in Nederland



Figuur 1. Virologisch, immunologisch en klinisch beloop van een acute infectie met het humane parvovirus B19 bij een individu met normale immuniteit (met toestemming overgenomen⁸).

zeldzame) chronische hemolytische anemie, en kan de eerste klinisch relevante uitingsvorm zijn van een dergelijke aandoening. Hoewel ook andere infecties kunnen leiden tot een aplastische crisis, wordt er vanuit gegaan dat meer dan 90 procent van alle gevallen van aplastische crisis aan het parvovirus B19 zijn toe te schrijven.

Erythema infectiosum

Het feit dat een meerderheid van de volwassenen antistoffen tegen het parvovirus B19 bleek te hebben, leidde ertoe dat gedacht werd aan dit virus als verwekker van een veel voorkomende kinderziekte. De kinderen van een van de door dr. Cossart geïdentificeerde viremische donoren, hadden drie weken nadat het bloed bij hun moeder was afgenomen een exanthemateuze aandoening doorgemaakt. Begin jaren tachtig waren er nog twee exanthemziekten van de kindertijd met onbekende verwekker: erythema infectiosum en exanthema subitum. Een onderzoek onder scholieren en hun volwassen begeleiders tijdens een epidemie van erythema infectiosum in een Londense school toonde aan dat het om een epidemie van infectie met het humane parvovirus B19 ging.¹⁷ Die associatie is ook door andere onderzoekers bevestigd, zodat dit virus nu beschouwd wordt als de verwekker van erythema infectiosum. Deze aandoening staat ook wel bekend staat als de 'vijfde ziekte' met de indeling van exanthemziekten bij kinderen van rond de eeuwwisseling: mazelen, roodvonk, rode hond, de ziekte van Filatov-Dukes (nu niet meer erkend als aparte entiteit), erythema infectiosum en exanthema subitum.¹⁸

Erythema infectiosum wordt in zijn klassieke vorm gekenmerkt door een iets verheven roodheid van de wangen (slapped cheeks), gevolgd door een fijnvlekkig exantheem van met name de extremiteiten. Dit exantheem conflueert, er komen centrale ophelderingen en er ontstaat een kantachtig patroon. Binnen een week verdwijnt het exantheem, maar het kan in de loop van maanden nog terugkeren bij mentale of fysieke stress. De aandoening komt vooral voor bij kinderen in de basisschoolleeftijd. Overigens geldt voor erythema infectiosum hetzelfde als wat al bekend is van andere exanthemziekten: de dia

gnose kan nooit alleen op het klinische beeld worden gesteld, aangezien deze exanthemen klinisch erg op elkaar kunnen lijken en ook uiterst atypisch kunnen zijn. Gezien het feit dat met parvovirus-B19-infectie geassocieerd exanthem alleen gevonden wordt indien ook specifieke antistoffen in het serum aantoonbaar zijn, gaat men er vanuit dat immunocomplexen een rol spelen bij de pathogenese ervan.^{19,20}

Artralgie en artritis

Bij volwassenen, en dan met name bij vrouwen, staan naast exanthem gewrichtsklachten op de voorgrond: tot 60 procent zou er last van hebben. Het kan daarbij gaan om zowel artralgie als artritis. De artritis kan vrij hevige zijn, en gepaard gaan met aantoonbare reumafactoren en andere auto-antistoffen. Dit kan het beeld doen lijken op reumatoïde artritis.²¹ De gewrichtsklachten die geassocieerd zijn met het humane parvovirus B19 genezen echter altijd zonder restverschijnselen, ook al kunnen ze (in zo'n 20 procent van de gevallen, allen vrouwen) maanden tot jaren aanhouden. Hoewel nooit een causale relatie is gevonden tussen deze virusinfectie en reumatoïde artritis (RA), lijkt het wel waarschijnlijk dat infectie RA kan luxeren in genetisch gepredisponerde personen.^{22,23} Ook de gewrichtsklachten bij infectie met parvovirus B19 zijn geassocieerd met de aantoonbaarheid van specifieke antistoffen in serum, zodat ook hier de pathogenese met immunocomplexen zou kunnen samenhangen. Toch lijken bij patiënten met chronische gewrichtsklachten andere factoren mee te spelen. Zo zouden deze patiënten in tegenstelling tot de controlepersonen antistoffen tegen het NS-1-eiwit hebben.²⁴ Verder is er mogelijk een verband met persisteren van virusdeeltjes of -DNA in beenmerg, maar deze associatie is in een recent onderzoek weer ontkracht.^{25,26}

Hydrops fetalis en intra-uteriene vruchtdood

Infectie met het humane parvovirus B19 tijdens de zwangerschap kan leiden tot intra-uteriene vruchtdood, al dan niet met het beeld van hydrops foetalis. Een Engels onderzoek onder 186 zwangeren met bewezen parvovirus-B19-infectie liet zien dat de maximale kans op transmissie van de infectie naar de vrucht 33 procent was, en dat er een geschatte kans van 9 procent bestond op het verloren gaan van de zwangerschap na maternale infectie.²⁷ Verder toonde dit onderzoek aan dat deze virusinfectie weliswaar geen belangrijke oorzaak vormt van spontane abortus, maar dat er met name een uitgesproken toename was van vruchtdoden in het tweede trimester ten opzichte van normaal. In twee recentere wat kleinschaligere onderzoeken werd foetale infectie aangetoond in resp. 25 procent en 36 procent van de zwangeren met bewezen infectie, en werd bovendien gevonden dat maternale infectie maar in resp. 47 procent en 73 procent van de gevallen symptomatisch was.^{28,29}

Intra-uteriene parvovirusinfectie bij de vrucht na het eerste zwangerschapstrimester gaat vaak gepaard met hydrops foetalis: zo'n 10 procent van alle gevallen van niet-immunologische hydrops foetalis wordt veroorzaakt door parvovirus B19, en dit kan tijdens parvovirus-epidemieën oplopen tot zo'n 36 procent.³⁰ De hydrops kan waarschijnlijk grotendeels verklaard worden door het bestaan van foetale anemie en dientengevolge high output failure.³¹ De

foetus heeft tussen de derde en zesde maand een snel uitbreidend hematopoëtisch systeem bij een korte levensduur van de erythrocyten, waardoor het bij de infectie optredende gebrek aan erythrocytenrijping een (zeer) nadelig effect heeft. Daarnaast is echter aangetoond dat dit virus zowel endotheelcellen als myocardecellen kan infecteren, en leverschade door deze infectie (extramedullaire hematopoëse) is zeker denkbaar. Vasculitis, myocarditis en mogelijk leverinsufficiëntie kunnen daarom bijdragen aan het ontstaan van de hydrops foetalis.

Chronische infectie bij gestoorde immuniteit

Bij gestoorde immuniteit kan infectie met het humane parvovirus B19 persisteren, en dan leiden tot een beeld van chronische anemie van in de tijd wisselende ernst. Een dergelijk beeld is o.a. beschreven bij kinderen met onderhoudschemotherapie voor leukemie, bij patiënten na orgaantransplantatie, en bij patiënten met andere vormen van congenitale of verworven stoornissen in de immuniteit.⁴ Ook bij HIV-patiënten wordt deze associatie gerapporteerd, hoewel parvovirus B19 geen belangrijke oorzaak van anemie vormt bij deze categorie patiënten.³²

Epidemiologie

Infecties met het humane parvovirus B19 komen wereldwijd voor. Meestal worden betrekkelijk kleine epidemieën beschreven, maar zowel sporadische gevallen als grotere epidemieën komen voor.^{1,2,31} In het algemeen treedt eens in de 4-6 jaar een periode van verhoogde incidentie op. De meeste epidemieën worden gezien in late winter en vroege voorjaar, waarbij symptomatische infecties met name worden opgemerkt bij kinderen tussen 4 en 10 jaar. Seroprevalentie-onderzoeken in diverse landen hebben een beeld opgeleverd van een seroprevalentie van zo'n 50 procent bij adolescenten en jong-volwassenen, tot een seroprevalentie van meer dan 90 procent bij (hoog-)bejaarden.³³ Infectie in de zwangerschap komt in niet-epidemische omstandigheden bij 0,25 procent tot 1 procent van de (niet-geselecteerde) zwangeren voor.³³⁻³⁷ De normale transmissie van het virus vindt hoogst waarschijnlijk plaats als druppelinfectie. Echter, transmissie via bloed en bloedproducten is ook mogelijk. Parvovirus-B19-DNA is aangetoond in 0,01-0,03 procent van de bloeddonaties, en transmissie via bloedproducten is beschreven. Gezien de stabiliteit van het virus is het (nog) niet mogelijk gebleken dit virus volledig uit bloedproducten te elimineren.³⁸

Infectie met het humane parvovirus B19 is een beroepsrisico voor personeel van scholen, kinderopvanginstellingen en ziekenhuizen, waarbij het risico groter is naarmate de kinderen met wie men contact heeft jonger zijn.^{39,40} Met name patiënten met aplastische crisis en de (zeldzame) neonaten met actieve parvovirus-infectie zijn besmettelijk, en voor hen dienen binnen het ziekenhuis dan ook isolatiemaatregelen getroffen te worden.⁴¹

Diagnostiek

Het humane parvovirus is slechts met grote moeite kweekbaar, en in systemen die routinematige diagnostische toepassing onmogelijk maken.³³ De diagnostiek berust daarom grotendeels op het aantonen van specifieke antistoffen in serum, en op het aantonen van virus-DNA in weefsels en lichaamsvloeistoffen.

Er zijn diverse serologische testen in de handel, waarbij onderscheid gemaakt dient te worden op basis van de in de testen gebruikte antigenen. De testen die gebaseerd zijn op in een Baculovirus gemaakt recombinant-antigeen verdienen de voorkeur boven testen gebaseerd op antigeen uit een *E. coli*-systeem of synthetische peptiden.⁴²⁻⁴⁸ Verder dient men er rekening mee te houden dat IgM-testen fout-positief kunnen zijn bij aanwezigheid van reumafactoren, en dat de gebruikte techniek dit probleem dient te neutraliseren (via het verwijderen van IgG alvorens te testen, of een μ -capture-systeem). Na primaire infectie daalt de titer van het specifieke IgM meestal vrij snel na circa een maand, maar het IgM kan tot 6 maanden of langer na infectie aantoonbaar blijven in serum. Specifiek IgG blijft na primaire infectie levenslang aantoonbaar.⁴⁹ Voor het aantonen van het virus-DNA in weefsels en lichaamsvloeistoffen zijn hybridisatie en polymerasekettingreactie (PCR) goede methodes gebleken, waarbij de PCR gevoeliger is dan de hybridisatie.⁵⁰⁻⁵⁶ In Nederland heeft alleen het Laboratorium voor Virologie van het Academisch Ziekenhuis Leiden ruime ervaring met de DNA-diagnostiek van infecties met het humane parvovirus B19.

Het stadium van de infectie en de aard van het klinische beeld sturen de keuze van de diagnostische techniek. De aplastische crisis valt samen met de viremie, zodat niet altijd specifieke antistoffen aantoonbaar zullen zijn. In een dergelijk geval is het dan ook aan te raden serum via een PCR te onderzoeken op de aanwezigheid van het virus-DNA. Ditzelfde geldt voor patiënten die worden verdacht van een chronische infectie met het humane parvovirus B19, aangezien men er in die gevallen niet vanuit kan gaan dat eventueel aangetoonde antistoffen in het serum ook neutraliserend zullen zijn en derhalve chronische infectie uit zouden sluiten.

Bij met parvovirus B19 geassocieerde acute gewrichtsklachten en exantheem zijn specifieke IgM- en IgG-antistoffen steeds aantoonbaar in het serum. In deze gevallen berust de diagnostiek dan ook volledig op het aantonen specifieke antistoffen in een enkel serummonster.

Bij zwangeren bij wier vrucht men een intra-uteriene parvovirusinfectie vermoedt, is de diagnostiek complexer, aangezien het eerste teken van foetale problemen tot zo'n 11 weken na maternale infectie kan worden gezien.^{77,49} De bevinding van specifiek IgG zonder aantoonbaar specifiek IgM in het serum van de moeder sluit daarom foetale infectie niet uit. In die situatie zou men daarom een

vruchtwater- of navelstrengpunctie moeten overwegen, teneinde in vruchtwater of het foetale bloed door middel van PCR parvovirus-B19-DNA op te sporen.⁵⁷ Specifiek IgM wordt daarbij lang niet altijd gevonden in het foetale bloed, zodat bepaling hiervan nauwelijks diagnostische waarde heeft. In gevallen van intra-uteriene vruchtdood kan men in (vooral bloedrijke) foetale weefsels typische kernafwijkingen aantreffen in erythroïde cellen. Deze bestaan uit intranucleaire insluitlichaampjes met een matglasachtig aspect, omgeven door naar de rand gedrukt chromatiene. In de insluitlichaampjes kan men met elektronenmicroscopie vele nieuw gevormde parvovirusdeeltjes onderscheiden. In gevallen van chronische infectie kan men in het beenmerg ook dergelijke afwijkingen in erythroïde voorlopercellen aantreffen, naast zogenaamde 'reuze-pronormoblasten' die erg op megakaryocyten kunnen lijken.⁵⁸ In tabel II zijn de aanbevolen diagnostische technieken schematisch weergegeven voor de diverse klinische beelden.

Therapie en preventie

De met parvovirus-B19-geassocieerde ziektebeelden vergen een wisselende therapeutische aanpak. De therapie voor aplastische crisis bestaat uit zo nodig erythrocytentransfusie. Erythema infectiosum behoeft geen therapie. De gewrichtsklachten kunnen dermate ernstig zijn dat symptoombestrijding geïndiceerd is. Met de behandeling van intra-uteriene parvovirusinfectie is nog weinig ervaring. Bekend is dat de hydrops foetalis ten gevolge van deze infectie spontaan over kan gaan. Indien er een klinische indicatie is de foetus te behandelen, komen al naar gelang de zwangerschapsduur intra-uteriene bloedtransfusie of sectio caesarea met vervolgens bloedtransfusie in aanmerking.⁵⁹ Ook toediening van hoog gedoseerde immunoglobulinen aan de moeder is mogelijk.⁶⁰ Persistente parvovirusinfectie bij patiënten met gestoorde immuniteit kan behandeld worden met commercieel immunoglobuline. Er bestaat echter nog enige discussie over de dosering hiervan, ook al vanwege het feit dat het gehalte aan specifieke antistoffen flink kan variëren tussen de batches.⁶¹ Overigens is bij patiënten na toediening van immunoglobulinen voor deze indicatie een erythema-infectiosum-achtig ziektebeeld beschreven, hetgeen verklaard kan worden uit de bovenbeschreven pathogenese van dit beeld.⁶² Een meer recente ontwikkeling hierbij is de mogelijkheid het effect van de behandeling te meten door kwantificering van de hoeveelheid virusdeeltjes in het serum.⁶³

Tabel II. De aanbevolen diagnostische testen bij diverse met parvovirus B19 geassocieerde klinische beelden.

Symptoom	Antistofbepaling	PCR	Hybridisatie	Histologie	Commentaar
Aplastische crisis	serum ^a	serum ^a			Antistoffen mogelijk nog niet aantoonbaar
Exantheem	serum ^a	serum			
Gewrichtsklachten	serum ^a	serum			
Foetale infectie	serum moeder ^a foetaal serum	navelstrengbloed ^a vruchtwater ^a foetale weefsels ^a	foetale weefsels	foetale weefsels ^a	maternaal IgM kan al niet meer aantoonbaar zijn
Chronische infectie		serum ^a beenmerg		beenmerg ^a	alleen bij immungecompromiteerde gastheer

^a voorkeurstest

Gebleden is dat de in een baculovirussysteem geproduceerde parvovirus-B19-antigenen zich presenteren als deeltjes die qua morfologie en antigenic samenstelling niet te onderscheiden zijn van native virusdeeltjes.⁶⁴ Op basis van deze 'virus-like particles' (VL.P.'s) wordt momenteel een vaccin ontwikkeld tegen het humane parvovirus B19. Een dergelijk vaccin lijkt met name interessant voor de preventie van de aplastische crisis, gewrichtsklachten en intra-uteriene infecties door dit virus. Over de incidentie van chronische parvovirus B19 infecties is (nog) te weinig bekend om de relevantie van vaccinatie hierbij aan te kunnen geven.

Summary

Human parvovirus B19

The main clinical manifestations of infection with human parvovirus B19 are aplastic crisis and erythema infectiosum mainly in children, exanthem and arthropathy in women, intrauterine fetal death, and chronic anemia in immunocompromised patients. Aplastic crisis is infrequently seen in the Netherlands, as it virtually only occurs in the rare patients with chronic hemolytic anemia. Exanthem and arthropathy are the most prevalent clinical manifestations of this infection. Parvovirus B19 associated fetal death is in itself probably of no epidemiological importance, but this infection seems to be an important cause of nonimmune hydrops fetalis and intrauterine fetal death after the first trimester of pregnancy. Little is known about the incidence of chronic infections. The infection is cleared by the specific humoral immune response. The presence of detectable specific antibodies in serum is associated with lifelong immunity.

Diagnosis is based largely on serology and polymerase chain reaction (PCR). Therapy for aplastic crisis, arthropathy and intrauterine infection is symptomatic, whereas commercial immunoglobulin preparations are effective in chronic infection in the immunocompromised host. A vaccine against this virus is currently being developed.

Key words: human, parvovirus, erythema infectiosum, aplastic crisis, intrauterine infection, chronic infection, therapy, prevention, review article.

Literatuur

- Berns KI. Parvoviridae: the viruses and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM et al. Eds. *Fields Virology*, third edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996: 2173-97.
- Siegl G, Trauschin J-D. Parvoviruses: agents of distinct pathogenic and molecular potential. *FEBS Microbiol Rev* 1987; 46: 433-50.
- Cossari YE, Field AM, Cant B, Wildows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975; i: 72-3.
- Young NS. Parvoviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM et al. eds. *Fields Virology*, 3rd edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996: 2211-2.
- Cooling IJW, Koerner TAW, Naides SJ. Multiple glycosphingolipids determine the tissue tropism of parvovirus B19. *J Infect Dis* 1995; 172: 1198-1205.
- Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science* 1993; 262: 114-7.
- Brown KE, Hibbs JR, Gallinella G, et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *N Engl J Med* 1994; 330: 1197-6.
- Brown KE, Young NS. Parvovirus B19 infection and hematopoiesis. *Blood Rev* 1995; 9: 176-82.
- Ozawa K, Ayub J, Kajigaya S, Shimada T, Young N. The gene encoding the nonstructural protein of B19 (human) parvovirus may be lethal in transfected cells. *J Virol* 1988; 62: 2884-9.
- Liu JM, Green SW, Shimada T, Young NS. A block in full length maturation in cells nonpermissive for B19 parvovirus. *J Virol* 1992; 66: 4686-92.
- Watanabe M, Shimamoto Y, Yamaguchi M, Inada S, Miyazaki S, Sato H. Viral-associated haemophagocytosis and elevated serum TNF- α with parvovirus-B19-related pancytopenia in patients with hereditary spherocytosis. *Clin Lab Haemat* 1994; 16: 179-82.
- Anderson MJ, Lewis E, Kidd IM, Hall SM, Cohen BJ. An outbreak of erythema infectiosum associated with human parvovirus infection. *J Hyg Camb* 1984; 93: 85-93.
- Serjeant JR, Serjeant BE, Thomas PW, Anderson MJ, Patou G, Pattison JR. Human parvovirus infection in homozygous sickle cell disease. *Lancet* 1993; 341: 1237-40.
- Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, et al. Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis* 1985; 152: 257-65.
- Gillespie SM, Carter ML, Asch S et al. Occupational risk of human parvovirus B19 infection for school and day-care personnel during an outbreak of erythema infectiosum. *JAMA* 1990; 263: 2061-5.
- Elsacker-Niele AMW van. In: Human parvovirus B19 - clinical consequences of infection. Proefschrift, Leiden, 1998: 27-8.
- Anderson MJ, Pattison JR. The human parvovirus. Brief review. *Arch Virol* 1984; 82: 137-48.
- Winterberg DH. Exanthemen bij kinderen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140: 1494-9.
- Kurlman GJ, Ozawa K, Cohen B, Hanson G, Oestav R, Young NS. Chronic bone marrow failure due to persistent B19 parvovirus infection. *N Engl J Med* 1987; 317: 287-94.
- Schwarz TF, Wiersbitzky S, Pambor M. Case report: detection of parvovirus B19 in a skin biopsy of a patient with erythema infectiosum. *J Med Virol* 1994; 43: 171-4.
- Woolf AD. Human parvovirus B19 and arthritis. *Behring Inst Mitt* 1990; 85: 61-8.
- Cohen BJ, Buckley MM, Clewley JP, Jones VE, Puttick AT, Jacoby RK. Human parvovirus infection in early rheumatoid and inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 832-8.
- Mimori A, Misaki Y, Hachiya T, Ito K, Kano S. Prevalence of anti-human parvovirus B19 IgG antibodies in patients with refractory rheumatoid arthritis and polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1994; 14: 87-90.
- Poblotzki A von, Hemauer A, Giegler A, et al. Antibodies to the non-structural protein of parvovirus B19 in persistently infected patients: implications for pathogenesis. *J Infect Dis* 1995; 172: 1356-9.
- Foto F, Saag KG, Scharosch LL, Howard EJ, Naides SJ. Parvovirus B19-specific DNA in bone marrow from B19 arthropathy patients: evidence for B19 virus persistence. *J Infect Dis* 1993; 167: 744-8.
- Söderlund M, Von Essen R, Haapasari J, Kristala U, Kivihanto O, Hedman K. Persistence of parvovirus B19 DNA in synovial membranes of young patients with and without chronic arthropathy. *Lancet* 1997; 349: 1063-5.
- Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. *Br Med J* 1980; 300: 1166-70.
- Sillis M, White PMB, Cohen BJ. Contact with rashes during pregnancy. *Lancet* 1994; 343: 1439.
- Smolenice JS, Pillai M, Caul EO, Usher J. Subclinical transplacental parvovirus B19 infection: an increased fetal risk? *Lancet* 1994; 343: 1100-1.
- Yaegashi N, Okamura K, Yajima A, Murai C, Sugamura K. The frequency of human parvovirus B19 infection in nonimmune hydrops fetalis. *J Perinat Med* 1994; 22: 159-63.
- Vermeer-De Bondt PE, Iwaalhoven PCM, Kragi H. Hydrops fetalis en parvovirus B19-infectie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134: 218-21, 81-3.
- Elsacker-Niele AMW van, Kroon HP, Ende ME van der, Salmans MMM, Span WJM, Kroes ACM. Prevalence of human parvovirus B19 infection in patients infected with HIV. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1255-60.
- Brown KE, Young NS, Liu JM. Molecular, cellular and clinical aspects of parvovirus B19 infection. *Crit Rev Oncol/Hematol* 1994; 16: 1-31.
- Chorba T, Coecia B, Holman RC, et al. The role of parvovirus B19 in aplastic crisis and erythema infectiosum. *J Infect Dis* 1986; 154: 383-95.
- Gay NI, Hesketh LM, Cohen BJ, et al. Age specific antibody prevalence to parvovirus B19: how many women are infected in pregnancy? *Comm Dis Rep* 1994; 4: R101-7.
- Kerr JR, O'Neill HJ, Coyle PV, Thompson W. An outbreak of parvovirus B19 infection: a study of clinical manifestations and the incidence of fetal loss. *Ir J Med Sci* 1994; 163: 65-7.
- Kinney JS, Anderson LJ, Farrar J, et al. Risk of adverse outcome of pregnancy after human parvovirus B19 infection. *J Infect Dis* 1988; 157: 663-7.
- Laurian Y, Dussais F, Parquet A, Chalvon-Demersay A, d'Oiron R, Tchernia G. Transmission of human parvovirus B19 by plasma derived factor VIII concentrates. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994; 36: 449-53.

39. Gillespie SM, Cartter ML, Aseli S, et al. Occupational risk of human parvovirus B19 infection for school and day-care personnel during an outbreak of erythema infectiosum. *JAMA* 1990; 263: 2061-5.

40. Adler SP, Manganello A MA, Koch WC, Hempfling SH, Best AM. Risk of human parvovirus B19 infections among school and hospital employees during endemic periods. *J Infect Dis* 1993; 168: 361-8.

41. Naides SJ. Infection control measures for human parvovirus B19 in the hospital setting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1989; 10: 376-9.

42. Friedell E, Hojnar J, Wahren B. A new peptide for human parvovirus B19 antibody detection. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 597-603.

43. Rayment FR, Crosdale E, Morris DJ, Pattison JR, Talbot P, Clare JJ. The production of human parvovirus capsid proteins in *Escherichia coli* and their potential as diagnostic antigens. *J Gen Virol* 1990; 71: 2665-77.

44. Brown CS, Bussel MJAWM van, Wassenaar ALM, Elsacker-Niele AMW van, Weiland HT, Salimans MMM. An immunofluorescence assay for the detection of parvovirus B19 IgG and IgM antibodies based on recombinant viral antigen. *J Virol Methods* 1990; 29: 53-62.

45. Salimans MMM, Bussel MJAWM van, Brown CS, Spaan WJM. Recombinant parvovirus B19 capsids as a new substrate for detection of B19 specific IgG and IgM antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Virol Methods* 1992; 39: 247-58.

46. Cubie HA, Leslie EE, Smith S, et al. Use of recombinant human parvovirus B19 antigens in serological assays. *J Clin Pathol* 1993; 46: 840-5.

47. Bruij A-T, Noidho SA. Evaluation of five commercial tests for detection of immunoglobulin M antibodies to human parvovirus B19. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1363-5.

48. Gray JJ, Roth C, Swygarth C, Desselberger U. Human parvovirus B19 serology with recombinant VP1 and VP2 antigens: diagnosis of acute infections by detecting B19-specific IgM and IgA antibodies. *Clin Diagn Virol* 1994; 2: 331-4.

49. Erdman DD, Usher MJ, Tsou C, et al. Human parvovirus B19 specific IgG, IgA, and IgM antibodies and DNA in serum specimens from persons with erythema infectiosum. *J Med Virol* 1991; 35: 110-5.

50. Salimans MMM, Rijke IM van de, Raap AK, Elsacker-Niele AMW van. Detection of parvovirus B19 DNA in fetal tissues by in situ hybridisation and polymerase chain reaction. *J Clin Pathol* 1989; 42: 525-30.

51. Paton G, Pillay D, Myint S, Pattison J. Characterization of a nested polymerase chain reaction assay for the detection of parvovirus B19. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 540-6.

52. Tabrizi SN, Chen S, Borg AJ, Garland SM. Use of polymerase chain reaction for detection of human parvovirus B19. *J Infect Dis* 1994; 170: 1047-8.

53. Porter HJ, Heyet A, Quantrill AM, Fleming KA. Combined non-isotopic in situ hybridisation and immunohistochemistry on routine paraffin wax embedded tissue: identification of cell type infected by human parvovirus and demonstration of cytomegalovirus DNA and antigen in renal infection. *J Clin Pathol* 1990; 43: 129-32.

54. Cubie HA, Molyneux PJ, Shearman ML, Gryzbowski J, Brown T. Dot-blot hybridisation assay for detection of parvovirus B19 infections using synthetic oligonucleotides. *Mol Cell Probes* 1995; 9: 59-66.

55. Musiani M, Rotta A, Zerbini M, et al. Detection of parvovirus B19 DNA in bone marrow cells by chemiluminescence in situ hybridization. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1313-6.

56. Clewley JP, Cohen BJ, Field AM. Detection of parvovirus B19 DNA, antigen, and particles in the human fetus. *J Med Virol* 1987; 23: 367-76.

57. Lörok TJ, Wang Q-Y, Gary GW, Yang C-F, Finch TM, Anderson LJ. Prenatal diagnosis of intrauterine infection with parvovirus B19 by the polymerase chain reaction technique. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 149-55.

58. Krause JR, Penehansky L, Krusicky AS. Morphological diagnosis of parvovirus B19 infection. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 178-80.

59. Smoleniec JS, Pillai M. Management of fetal hydrops associated with parvovirus b19 infection. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 1079-81.

60. Sahakian V, Weiner CP, Naides SJ, Williamson RA, Scharnisch LT. Intrauterine transfusion treatment of nonimmune hydrops fetalis secondary to human parvovirus B19 infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1090-1.

61. Koduri PR, Kumapley R, Khokha ND, Patel AR. Red cell aplasia caused by parvovirus B19 in AIDS: use of Ig immunoglobulin. *Ann Hematol* 1997; 75: 67-8.

62. Krutzman G, Cohen R, Field AM, Oseas R, Blaese RM, Young N. The immune response to parvovirus B19 infection and an antibody defect in persistent viral infection. *J Clin Invest* 1989; 84: 1114-23.

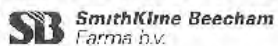
63. Azzi A, Zakrzewska K, Bertoni E, Guidi S, Salvadori M. Persistent parvovirus B19 infections with different clinical outcomes in renal transplant recipients: diagnostic relevance of polymerase chain reaction (PCR) and of quantification of B19 DNA in sera. *Clin Microbiol Infect* 1996; 2: 105-8.

64. Kajigaya S, Fujii H, Field A, et al. Self-assembled B19 parvovirus capsids, produced in a baculovirus system, are antigenically and immunogenically similar to native virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 4646-50.

Mw. dr. A.M.W. van Elsacker-Niele, arts microbioloog
 Laboratorium voor de Volksgezondheid
 Afdeling Medische Microbiologie
 Postbus 21020, 8900 JA Leeuwarden
 E-mail: lvfmm@noord.bart.nl

Spectrum van trefzekerheid

De meeste antibiotica hebben een breed werkbereik en worden vaak gebruikt bij alle soorten infecties. Dit kan tot problemen leiden voor de arts, omdat hij niet altijd weet welke antibioticum het beste is voor de patiënt. Augmentin is een combinatie van amoxicilline en clavulaanzuur. Dit antibioticum heeft een breed werkbereik, maar is vooral geschikt voor de behandeling van infecties van de luchtwegen, de huid en de urinewegen. Het is ook geschikt voor de behandeling van infecties van de maag en de darmen. Augmentin is verkrijgbaar in verschillende vormen: tabletten, suspensie en injecties. Het is een van de meest gebruikte antibiotica in de praktijk. Het is ook geschikt voor de behandeling van infecties van de luchtwegen, de huid en de urinewegen. Het is ook geschikt voor de behandeling van infecties van de maag en de darmen. Augmentin is verkrijgbaar in verschillende vormen: tabletten, suspensie en injecties. Het is een van de meest gebruikte antibiotica in de praktijk.



lv./cipro
Augmentin® gericht op de praktijk