

Infectie met het Humaan parvovirus B19 ('vijfde ziekte') in de zwangerschap: voor de foetus soms levensbedreigend

T.R.de Haan, E.P.de Jong, D.Oepkes, F.P.H.A.Vandenbussche, A.C.M.Kroes en F.J.Walther

Dames en Heren,

Het Humaan parvovirus B19 (B19V) werd in 1975 ontdekt door Cossart et al.¹ Hydrops foetalis ten gevolge van B19V werd in 1984 voor het eerst beschreven.² In het Tijdschrift werd eerder melding gemaakt van het verband tussen deze 'vijfde ziekte' en ernstige gevolgen voor het ongeboren kind.³ Recente literatuur beschrijft ook andere foetale complicaties van deze virale infectie, zoals myocarditis, foetale cerebrale afwijkingen en intra-uteriene sterfte.⁴⁻⁵ Moderne inzichten in de wijze van verticale transmissie en nieuwe ontwikkelingen op het gebied van zowel virusdiagnostiek als diagnostiek van foetale anemie bieden mogelijkheden tot vroege opsporing en behandeling van deze voor de foetus soms levensbedreigende aandoening.⁶⁻⁸ In deze les bespreken wij aan de hand van 4 casussen de mogelijke gevolgen van een intra-uteriene B19V-infectie en gaan wij in op het beleid bij deze virale infectie gedurende de zwangerschap.

Patiënt A was een 29-jarige vrouw, gravida 2, para 1. Tijdens de 18e zwangerschapsweek kreeg haar 7-jarige dochter de vijfde ziekte met erythema infectiosum, koorts en algehele malaise. Serologische uitslagen waren positief voor B19V-specifiek immuunglobuline IgM en IgG. Eén week later kreeg patiënte ook erythemateuze huiduitslag, koorts en algehele malaise. Wegens mogelijke risico's voor het ongeboren kind werd patiënte door de verloskundige verwezen naar de polikliniek Verloskunde van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Ook bij haar waren de serologische uitslagen voor B19V-specifieke IgM- en IgG-antistoffen sterk positief. De maternale hoeveelheid circulerend B19V in het serum was $10^{4,5}$ viruskopieën/ml. Poliklinische controle met wekelijks echoscopie en doppleronderzoek van de foetus gedurende 12 weken na infectie liet geen tekenen van foetale anemie of hydrops foetalis zien. Na 40 we-

ken zwangerschap werd een gezonde jongen geboren met een geboortegewicht van 3200 g. Het placentaweefsel bleek bij geboorte nog positief voor B19V-DNA. In het neonatale bloedmonster werd geen B19V-DNA aangetoond.

Patiënt B was een 32-jarige vrouw, gravida 2, para 1. Tijdens de 13e week van de zwangerschap kreeg haar 5 jaar oude zoon een erythemateuze huiduitslag en hoge koorts tijdens een uitbraak van de vijfde ziekte op school. Initieel bleek de serologische B19V-uitslag van de moeder negatief, maar tijdens de 15e zwangerschapsweek volgde seroconversie met een sterk positieve uitslag voor IgM-antistoffen. Patiënte werd in verband met de aangetoonde B19V-infectie in de zwangerschap verwezen naar de obstetricus in het LUMC. De maternale hoeveelheid circulerend virus was $10^{9,5}$ kopieën/ml. In de 16e week toonde doppleronderzoek van de foetale A. cerebri media een verhoogde stroomsnelheid (42 cm/s), passend bij ernstige foetale anemie.⁴ Er waren geen tekenen van hydrops foetalis of cardiale decompensatie. Bij een zwangerschapsduur van 18 weken en 4 dagen waren er verminderde foetale bewegingen en was er accumulatie van pericardvocht en ascites bij de foetus. Ter behandeling van de hydrops foetalis werd een intra-uteriene erythrocytentransfusie verricht. De foetale hemoglobineconcentratie (Hb) was 1,9 mmol/l en na transfusie 9,4 mmol/l. In het foetale bloed werden geen IgM-antistoffen tegen B19V aangetoond. Zowel foetaal bloed als amnionvocht was sterk positief voor B19V-DNA met een hoeveelheid virus van 10^{12} kopieën/ml. De procedure verliep ongecompliceerd en er werden bij poliklinische vervolgonderzoeken geen tekenen van foetale anemie of hydrops meer gezien. Op de atermen datum werd een gezond meisje geboren met een gewicht van 3400 g en een Hb-waarde van 8,9 mmol/l. In de neonatale bloedmonsters was de B19V-hoeveelheid nog steeds 10^3 kopieën/ml. PCR voor B19V van het placentaweefsel gaf een positieve uitslag.

Patiënt C was een 36-jarige vrouw, gravida 3, para 2. In haar 20e zwangerschapsweek had haar 7-jarige zoon intensief contact met een klasgenootje die een bewezen B19V-infectie doormaakte; de kinderen kwamen frequent bij elkaar over de vloer. Alhoewel symptomen die wijzen op een B19V-infectie bij zowel de aanstaande moeder als haar zoon ontbraken, werd patiënte 2 weken later door haar huisarts verwezen naar de polikliniek Verloskunde van het LUMC,

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Neonatologie, Amsterdam.

Hr.dr.T.R.de Haan, kinderarts-neonatoloog.

Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

Willem-Alexander Kinder- en Jeugdcentrum, subafd. Neonatologie: mw.E.P.de Jong, coassistent (thans: arts, HagaZiekenhuis, locatie Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag); hr.prof.dr.F.J.Walther, kinderarts-neonatoloog.

Afd. Verloskunde: hr.dr.D.Oepkes en hr.dr.F.P.H.A.Vandenbussche, gynaecologen.

Afd. Medische Microbiologie: hr.prof.dr.A.C.M.Kroes, viroloog.

Correspondentieadres: hr.prof.dr.F.J.Walther (f.j.walther@lumc.nl).

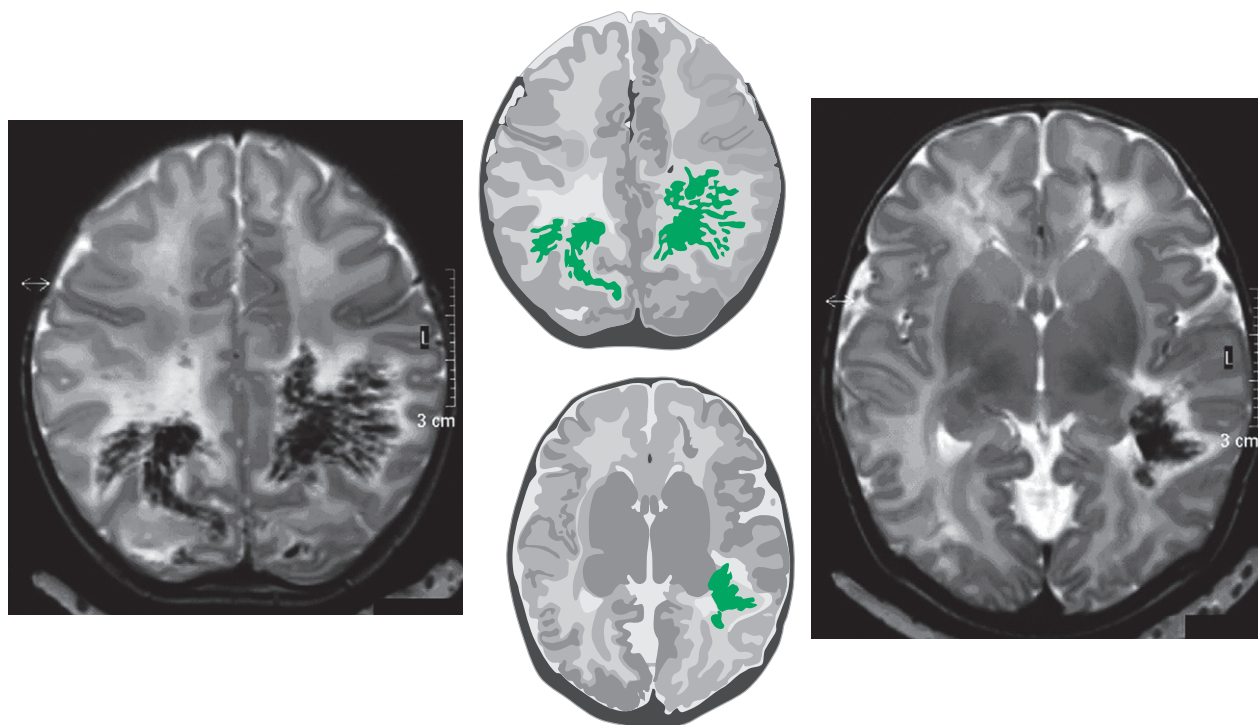
gezien de mogelijkheid van besmetting met het B19V in haar vroege zwangerschap. Foetale echoscopie toonde vrijwel afwezige foetale bewegingen, cardiomegalie en hydrops foetalis; dat laatste afgemeten aan gegeneraliseerd huid-oedeem, ascites en toename van pericardvocht. De stroomsnelheid in de A. cerebri media van de foetus was sterk verhoogd (58 cm/s), hetgeen een aanwijzing vormt voor ernstige foetale anemie. Bij serologisch onderzoek was het maternale serum positief voor B19V-specifieke IgM- en IgG-antistoffen en voor B19V-DNA. De maternale virushoeveelheid in het serum was $10^{7,4}$ viruskopieën/ml. Een intra-uteriene bloedtransfusie verhoogde de foetale Hb-spiegel van 1,8 naar 8,5 mmol/l. De hoeveelheid B19V in het foetale serum was 10^{14} kopieën/ml.

Direct na de transfusie ontstond een persisterende foetale bradycardie, die eindigde in het overlijden van de vrucht, waarschijnlijk ten gevolge van overbelasting van de zeer geringe cardiovasculaire reserve bij de foetus met ernstig hydrops. Patiënte werd ingeleid met prostaglandinen. Daarop werd een zeer hydropische mannelijke foetus geboren, zonder structurele congenitale afwijkingen, met een gewicht van 230 g. Obductie bevestigde de klinische diagnose 'hydrops foetalis en decompensatio cordis'. PCR voor B19V-DNA had een sterk positieve uitslag in alle foetale en placentaire weefsels.

Bij nabespreking van deze casus werd geconcludeerd dat het ging om een asymptomatische B19V-infectie bij de zoon met een infectie van patiënte als aanstaande moeder tot gevolg. Het komt vaker voor dat duidelijke of specifieke symptomen bij de zwangere ontbreken, zoals in deze casus.

Patiënt D was een 36-jarige vrouw, gravida 3, para 1, met in de obstetrische voorgeschiedenis een spontane abortus bij 10 weken zwangerschapsduur. Na een ongecompliceerde zwangerschap van 39 weken kreeg zij gedurende een aantal dagen koorts en algehele malaise. Huiduitslag werd niet opgemerkt. Anamnestic was er geen contact met kinderen of volwassenen met een koortsende ziekte. Patiënte bemerkte 2 dagen vóór de bevalling verminderde foetale bewegingen. Bij een amenorroeduur van 41 weken en 3 dagen kwam patiënte spontaan in partu en werd een meisje met een geboortegewicht van 3250 g geboren. De apgarscores waren 7, 6 en 10 na respectievelijk 1, 5 en 10 min. Tijdens de partus bleek dat het vruchtwater meconiumhoudend was.

Het kind kreeg 8 h post partum een respiratoire insufficiëntie waarvoor intubatie en beademing nodig waren. Enkele uren na de intubatie werd een epileptisch insult waargenomen met lateralisatieverschijnselen. Schedelechografie en cerebrale MRI toonden multipele bilaterale laesies in de frontale, occipitale en pariëtale witte stof, die pasten bij



FIGUUR 1. T₂-gewogen transversale MRI-opnamen bij het pasgeboren kind van patiënt D;⁹ uitgebreide hemorragische wittestofschade pariëto-occipitaal, passend bij infarcering.

infarctering (figuur 1). De werkdiagnose was 'perinataal ontstane hypoxisch-ischemische cerebrale schade'. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan perinatale hypoxie, congenitale infectie of congenitale coagulopathie. Bij stollingsonderzoek bleek het kind een heterozygote factor V Leidenmutatie te hebben, hetgeen op zichzelf onvoldoende verklaring was voor de ernstige cerebrale afwijkingen. Onderzoek naar congenitale infecties toonde een recente B19V-infectie met sterk positieve uitslag voor specifiek neonataal IgM. De kwantitatieve B19V-bepaling in het neonatale serum bedroeg $10^{9,7}$ kopieën/ml. De Parvovirus-PCR in de liquor had een sterk positieve uitslag met een virushoeveelheid van $10^{10,5}$ kopieën/ml, een 10 maal hogere uitslag dan in het neonatale serum. Serologisch onderzoek van het maternale serum liet tevens aanwijzingen zien voor een recente infectie met B19V met een virushoeveelheid van $10^{7,9}$ kopieën/ml en een sterk positieve IgM-uitslag.

Gezien de uitgebreide cerebrale schade en de slechte neurologische prognose werd besloten alle intensieve therapie te staken. Het kind overleed op de 5e levensdag. Bij obductie toonde het cerebrum meerdere hemorragische infarcten in de witte stof van beide hemisferen en de hersenstam. Er werden geen tekenen van cerebrale vasculitis gezien. PCR-onderzoek van een hersenbiopt gaf een sterk positieve uitslag voor B19V-DNA.

Epidemiologie en infectie bij zwangeren. Infectie met het Humaan parvovirus B19 komt over de gehele wereld voor. De piekincidentie ligt in het voorjaar en iedere 4 jaar wordt een epidemische periode waargenomen.⁴⁻¹⁰ De laatste epidemie werd in ons centrum (LUMC) in 2006 gezien. De meeste infecties met het B19V worden opgedaan gedurende de kinderjaren. Hierbij wordt vaak het beeld van de kinderziekte erythema infectiosum (vijfde ziekte) gezien. Bij 65-70% van de volwassen populatie worden beschermende B19V-specifieke IgG-antistoffen aangetoond.⁴⁻¹¹ Echter, 35-45% van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd heeft geen beschermende IgG-antistoffen tegen het virus.¹⁰ Deze groep vrouwen loopt het risico B19V-infectie tijdens de zwangerschap door te maken.¹² Van Gessel et al. beschreven recent een incidentie van 2,4% van B19V-infecties in een populatie van 2567 zwangeren.¹²

De belangrijkste infectiebron voor zwangeren wordt gevormd door jonge kinderen in het eigen gezin of in de werkomgeving. Wanneer een zwangere geïnfecteerd is met het B19V, vindt bij 33-51% verticale transmissie plaats.¹⁰⁻¹² Deze transmissie gebeurt waarschijnlijk ongeveer 14 dagen na de infectie van de moeder en direct aansluitend aan de virale piek bij de moeder.⁶⁻⁷ Dit is eerder dan men in het verleden veronderstelde.

Pathogenese en symptomen. Het primaire doelwit van het B19V is de jonge erythrocyt in het beenmerg. Tijdens de fase van viremie ontstaat eerst een sterke daling van het aantal

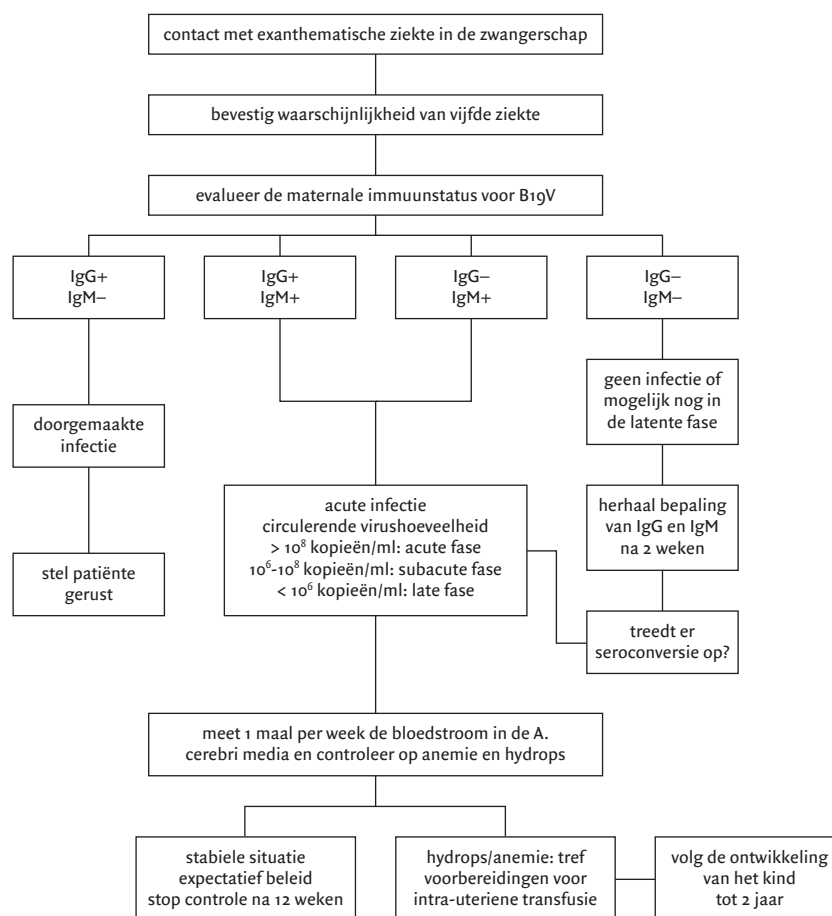
reticulocyten, waarna een daling van de hemoglobineconcentratie wordt waargenomen. Het bloedgroep P-antigeen (een globoside) is de receptor van het virus op de erythrocyt. Personen zonder dit bloedgroepantigeen zijn ongevoelig voor het B19V.¹⁰

Trombopenie wordt bij ongeveer 40% van de geïnfecteerde foetussen waargenomen.¹¹ Verbloeding bij een ernstig trombocytopenische foetus tijdens navelstrengpunctie ten behoeve van een intra-uteriene transfusie is beschreven.¹¹ Foetale bloedingen zoals worden gezien bij allo-immune trombocytopenie zijn nooit beschreven. Bij gezonde personen treedt spontaan herstel op van het aantal erythrocyten en trombocyten. Bij een intra-uteriene infectie, met niet volledig ontwikkelde afweer van de foetus en grote hoeveelheden jonge erythrocyten in de bloedvormende organen, wordt een sterke daling van de hemoglobineconcentratie waargenomen, soms tot onder de 2,0 mmol/l.

Het risico op hydrops foetalis lijkt het grootst te zijn rond de 20e week van de zwangerschap.³⁻⁴⁻¹⁰ Hoewel de pathogenese van foetale hydrops niet volledig is opgehelderd, wordt deze mogelijk veroorzaakt door de combinatie van ernstige foetale anemie en foetale myocarditis.³⁻⁵⁻¹⁰ Er blijkt geen duidelijke relatie te bestaan tussen de mate van foetale anemie en de mate van viremie in het foetale of maternale bloed.⁷

Foetale infectie met B19V kan leiden tot intra-uteriene vruchtdood in het 2e trimester en, in tegenstelling tot wat eerder gedacht werd, zelfs tot aan het eind van de zwangerschap.⁵ Bij onverklaard intra-uterien overlijden dient infectie met B19V dan ook in de differentiaaldiagnose te staan. Ook zijn bij congenitale B19V-infectie aangeboren defecten beschreven zoals hypospadie en ventrikelseptumdefect. Wij zagen ooit 1 casus met multiple congenitale afwijkingen bij een congenitale B19V-infectie: bilaterale lipspleet, onvolledige sluiting van het palatum, micrognathie en afwijkingen aan de ledematen.¹³

In de literatuur wordt toenemend melding gemaakt van cerebrale afwijkingen ten gevolge van congenitale B19V-infectie.⁹ Dit is relevant, aangezien eerdere rapportages een goede neuromotorische ontwikkeling op lange termijn vermelden van kinderen na ernstige congenitale B19V-infectie. Recentelijk werd melding gemaakt van de mogelijkheid van vertraagde psychomotorische ontwikkeling bij deze patiëntengroep.¹⁴ Er was geen relatie tussen de langetermijnuitskomst van deze kinderen en de mate van intra-uteriene anemie. Dit zou kunnen pleiten voor een direct effect op het cerebrum in utero door B19V. Gezien de recente bevindingen dat kinderen na een intra-uteriene transfusie als behandeling van door B19V geïnduceerde foetale anemie een vertraagde psychomotorische ontwikkeling kunnen doormaken, wordt geadviseerd deze groep kinderen te volgen tot op de leeftijd van 2 jaar. Bij signalen van ontwikkelingsachterstand kan dan vroegtijdig therapeutisch worden ingegre-



FIGUUR 2. Diagnose en beleid bij een infectie met Humaan parvovirus B19 (B19V) in de zwangerschap.

pen. Ouders dienen tijdens adviesgesprekken hiervan op de hoogte te worden gebracht.

Diagnostiek en screening. B19V-infectie in de zwangerschap komt relatief frequent voor, maar men ziet zelden foetale complicaties. Als wij ervan uitgaan dat 70% van de zwangere beschermende B19V-specifieke IgG-antistoffen heeft, dat de incidentie van B19V-infectie in de zwangerschap 2,4% is en het risico op hydrops 2,9%, dan is foetale hydrops tijdens besmetting met B19V in de zwangerschap te verwachten bij 2:10.000 zwangerschappen.¹² Een standaardscreening van zwangere op de aanwezigheid van beschermende IgG-antistoffen tegen B19V lijkt niet op zijn plaats, want screening is alleen zinvol indien preventieve maatregelen (primaire preventie) of antivirale therapie (secundaire preventie) beschikbaar zijn. Tot op heden is er echter geen goedgekeurd vaccin voorhanden om B19V-infecties te voorkomen en is er geen effectieve antivirale therapie beschikbaar voor deze aandoening.

Secundaire preventie kan met name verbeterd worden door vroegdiagnostiek en selectie van zwangerschappen

met een verhoogd foetaal risico. Diagnostiek dient te worden geleid door een goede anamnese en door symptomen die passen bij een B19V-infectie bij de aanstaande moeder en bij een mogelijke bron van de infectie. Indien er anamnestic contact is geweest met een mogelijk besmettelijke bron, dient men zich te realiseren dat met B19V-geïnfecteerde personen niet meer besmettelijk zijn op het moment van verschijnen van het exantheem of van eventuele gewrichtsklachten. Indien er geen eerder contact is geweest met deze mogelijke bron, is verder onderzoek bij de zwangere niet meer nodig.

B19V-infectie in de zwangerschap kan worden aangetoond met serologisch onderzoek, PCR-reactie en sinds kort ook door een kwantitatieve bepaling van de virushoeveelheid.^{6-8 10} Een positieve uitslag voor B19V-specifiek IgM duidt op een recente infectie met B19V, dat wil zeggen 2-4 weken geleden. Een positieve IgG-uitslag duidt op een B19V-infectie in het verleden en op bescherming. Hierbij moet worden aangetekend dat, wanneer minder dan 2 weken geleden B19V-infectie heeft plaatsgevonden, de uitsla-

gen van IgM- en IgG-antistoffen beide nog negatief kunnen zijn, de latente fase ('window'-fase). Wanneer zowel de uitslag voor IgG- als die voor IgM-antistoffen negatief is, wordt aangeraden het serologisch onderzoek na 2 weken te herhalen.

De afwezigheid van anti-B19V-IgM in een foetaal bloedmonster verkregen bij navelstrengpunctie is geenszins een bewijs voor afwezigheid van infectie, gezien het immature foetale immuunsysteem.^{7,8} Een positieve PCR-uitslag op B19V-DNA in het vruchtwater of een foetaal bloedmonster duidt op de congenitale infectie.

Het is sinds kort mogelijk de hoeveelheid B19V kwantitatief te bepalen.⁸ Dit kan bijdragen tot het vaststellen van de fase van de infectie. Informatie over het beloop van de infectie kan in de toekomst mogelijk bijdragen aan beslissingen over foetale bewaking en het plannen van invasieve foetale ingrepen zoals intra-uteriene transfusie. Het kwantitatief bepalen van de hoeveelheid B19V valt derhalve te overwegen in het diagnostische maternale bloedmonster en eventueel in een tweede bloedmonster, af te nemen na 2 weken, zodat men een indruk krijgt van de fase waarin de infectie zich bevindt.

Wanneer maternale B19V-infectie is vastgesteld, moet men nagaan of het ongeboren kind ook is aangedaan en of het tekenen van hydrops of foetale anemie vertoont. Spoedverwijzing naar een centrum waar diagnostiek naar foetale anemie kan plaatsvinden is dan van levensbelang. De piekstroomsnelheid in de foetale A. cerebri media is een betrouwbare maat voor de ernst van de foetale anemie.⁴ Dit dopplersonderzoek is dan ook zeer geschikt voor foetale bewaking tijdens congenitale B19V-infectie.

Bij zelfs de geringste tekenen van hydrops is altijd sprake van zeer ernstige, levensbedreigende foetale anemie. Hierbij is spoedverwijzing naar een centrum waar intra-uteriene bloedtransfusie kan plaatsvinden noodzakelijk. Bij foetale anemie door bloedgroepimmunisatie is bekend dat behandeling met intra-uteriene transfusie betere resultaten geeft als dit gedaan wordt voordat de anemie zo ernstig is dat hydrops ontstaat.¹⁵ Of dit bij foetale B19V-infectie ook geldt, is nog niet onderzocht, maar lijkt wel aannemelijk. In figuur 2 doen wij een voorstel voor een diagnostische beslisboom.

Beleid en therapie. Het huidige beleid is om gedurende 12 weken nadat de diagnose 'congenitale B19V-infectie' is gesteld, de zwangere wekelijks poliklinisch te controleren met foetale echografie. Wanneer foetale hydrops of anemie wordt vastgesteld dient de vrouw door te worden verwezen naar een centrum waar invasieve foetale therapie mogelijk is. Mits tijdig ontdekt, kan de foetale anemie succesvol behandeld worden met een intra-uteriene bloedtransfusie.¹⁵ De noodzaak van trombocytentransfusie staat ter discussie aangezien er bij de foetus geen bloedingen worden gesignaleerd; voorts zijn bloedingscomplicaties van intra-uteriene transfusie zeer zeldzaam¹¹ en de extra volumebelasting kan

fataal zijn bij een cardiovasculair zeer instabiele foetus. Tijdsige transfusie vermindert de sterfte en de morbiditeit door intra-uteriene B19V-infectie beduidend.^{4, 13}

Dames en Heren, wij concluderen dat een congenitale B19V-infectie kan leiden tot ernstige foetale complicaties, zoals anemie, hydrops foetalis, myocarditis en foetale cerebrale afwijkingen, of intra-uterien overlijden van het ongeboren kind. De B19V-infectie hoort dan ook bij de differentiaal-diagnose van intra-uteriene vruchtdood en cerebrale schade. Bij positieve anamnese kan men met vroege diagnostiek en behandeling de foetale sterfte en morbiditeit sterk verminderen. Bepaling van B19V-specifieke IgM- en IgG-antistoffen, met mogelijk ook kwantitatieve bepalingen van de virushoeveelheid, kunnen het te volgen beleid sturen, zoals in figuur 2 wordt weergegeven. Recente literatuur vermeldt dat een succesvolle intra-uteriene transfusie een ongunstige langetermijnontwikkeling voor deze kinderen niet uitsluit. Controle van de ontwikkeling van kinderen na het doormaken van een congenitale B19V-infectie lijkt dan ook gerechtvaardigd.

De hier gepresenteerde casussen zijn eerder beschreven: patiënt A-C;⁶ patiënt D.⁹

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 22 oktober 2007

Literatuur

- 1 Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet*. 1975;1(7898):72-3.
- 2 Brown T, Anand A, Ritchie LD, Clewley JP, Reid TMS. Intrauterine parvovirus infection associated with hydrops fetalis. *Lancet*. 1984; 2(8410):1033-4.
- 3 Elsacker-Niele AMW van, Burgt CJAM van der, Hartwig NG, Dongen PWJ van, Kragt H, Salimans MMM. Het humane parvovirus B19 en zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1990;134:209-11.
- 4 Jong EP de, Haan TR de, Kroes AC, Beersma MF, Oepkes D, Walther FJ. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Clin Virol*. 2006;36:1-7.
- 5 Skjöldebrand-Sparre L, Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Wahren B, Broliden K, Nyman M. Parvovirus B19 infection: association with third-trimester intrauterine fetal death. *BJOG*. 2000;107:476-80.

- 6 Haan TR de, Beersma MF, Claas EC, Oepkes D, Kroes AC, Walther FJ. Parvovirus B19 infection in pregnancy studied by maternal viral load and immune responses. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22:55-62.
- 7 Haan TR de, Beersma MF, Oepkes D, Jong EP de, Kroes AC, Walther FJ. Parvovirus B19 infection in pregnancy: maternal and fetal viral load measurements related to clinical parameters. *Prenat Diagn.* 2007; 27:46-50.
- 8 Beersma MF, Claas EC, Sopaheluakan T, Kroes AC. Parvovirus B19 viral loads in relation to VP1 and VP2 antibody responses in diagnostic blood samples. *J Clin Virol.* 2005;34:71-5.
- 9 Haan TR de, Wezel-Meijler G van, Beersma MF, von Lindern JS, Duinen SG van, Walther FJ. Fetal stroke and congenital parvovirus B19 infection complicated by activated protein C resistance. *Acta Paediatr.* 2006;95:863-7.
- 10 Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med.* 2004;350: 586-97.
- 11 Segata M, Chaoui R, Khalek N, Bahado-Singh R, Paidas MJ, Mari G. Fetal thrombocytopenia secondary to parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:61.e1-4.
- 12 Gessel PH van, Gaytant MA, Vossen ACTM, Galama JMD, Ursem NTC, Steegers EAP, et al. Incidence of parvovirus B19 infection among an unselected population of pregnant women in the Netherlands: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;128:46-9.
- 13 Tiessen RG, Elsacker-Niele AM van, Vermeij-Keers C, Oepkes D, Roosmalen J van, Gorsira MC. A fetus with a parvovirus B19 infection and congenital anomalies. *Prenat Diagn.* 1994;14:173-6.
- 14 Nagel HT, Haan TR de, Vandenbussche FP, Oepkes D, Walther FJ. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol.* 2007;109:42-7.
- 15 Schild RL, Bald R, Plath H, Eis-Hübinger AM, Enders G, Hansmann M. Intrauterine management of fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13:161-6.

Abstract

Infection with Human parvovirus B19 ('fifth disease') during pregnancy: potential life-threatening implications for the foetus. – Four pregnant women, aged 29, 32, 36 and 36 years, respectively, were diagnosed with Human parvovirus B19 (B19V) infection. Only the first woman had exanthema and fever. In the first three cases, the source of infection appeared to be another child; two of these children were infected during a school outbreak. All four foetuses were infected, but the first foetus was asymptomatic and healthy at birth. The second foetus had anaemia and increased blood flow in the middle cerebral artery; it received an intrauterine transfusion and was healthy at birth. The third foetus was almost immobile and had cardiomegaly and hydrops fetalis; it was dead upon induced birth. In the fourth case, pregnancy was uneventful until two days before parturition, when the mother reported a decrease in foetal movement. The infant was born and developed respiratory insufficiency after 8 hours. Imaging revealed multiple bilateral lesions in frontal, occipital and parietal white matter consistent with infarction. The infant died after 5 days. Infection with B19V is associated with a wide range of clinical presentations and outcomes. Effects may range from an uncomplicated pregnancy to severe hydrops fetalis or intrauterine foetal death. Maternal symptoms may be aspecific, which complicates early diagnosis. When maternal B19V infection is suspected, immediate investigation for recent B19V infection should be performed. Quantitative B19 viral load measurements may provide insight into the stage of infection and may guide foetal monitoring. Referral to a foetal therapy unit is essential for hydrops fetalis or severe foetal anaemia. Intrauterine transfusion with erythrocytes significantly improves foetal outcome. Despite a successful transfusion procedure, long-term neurodevelopment may be affected, and developmental follow up is advised.

Ned Tijdschr Geneesk. 2008;152:1185-90