

Agata Zajkowska¹, Adam Garkowski¹, Piotr Czupryna¹, Anna Moniuszko¹, Monika Emilia Król¹,
Jacek Szamatowicz², Sławomir Pancewicz¹

OCENA CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA PRZECIWCIAŁ PRZECIWIW PARWOWIRUSOWI B19 U KOBIET BĘDĄCYCH W CIĄŻY LUB PLANUJĄCYCH CIĄŻĘ, BADANYCH W KIERUNKU TOKSOPLAZMOZY

1. Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

2. Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

STRESZCZENIE

WSTĘP I CEL PRACY. Zakażenie parwowirusem B19 (B19V) stanowi udowodnione zagrożenie dla kobiet w ciąży i płodu. Celem pracy było retrospektywne oznaczenie obecności przeciwciał w surowicy przeciw B19V wśród kobiet w ciąży lub planujących zajść w ciążę, które zgłosiły się w celu przeprowadzenia profilaktycznych badań w kierunku toksoplazmozy.

MATERIAŁY I METODY. W latach 2007-2010, 55 kobiet w wieku pomiędzy 21. a 40. rokiem życia zostało przebadanych pod kątem obecności przeciwciał IgG i IgM przeciw toksoplazmozie, następnie zebrane surowice zostały przebadane na obecność przeciwciał przeciwko B19V w klasie IgG i IgM.

WYNIKI. W grupie badanej średnia wieku wynosiła 30 lat. U 43,6% kobiet były obecne przeciwciała klasy IgG przeciw B19V, u 9% przeciwciała zarówno klasy IgG jak i IgM, zaś u 11% były obecne jedynie przeciwciała klasy IgM przeciw B19V. Kobiety seronegatywne w klasie IgG zostały uznane za grupę potencjalnego ryzyka wiremii B19V. Profil serologiczny wskazujący na zakażenie *Toxoplasma gondii* był rozpatrywany jako czynnik ryzyka zagrożenia płodu. Przeciwciała przeciw *T. gondii* w klasie IgG zostały wykryte u 51% badanych, u 32,7% stwierdzono przeciwciała zarówno w klasie IgG jak i IgM, zaś w 16,3% przypadków nie wykryto przeciwciał w klasach IgG i IgM. U kobiet, które wymagały profilaktyki przeciwko toksoplazmozie zastosowano spiramycynę.

PODSUMOWANIE. Wśród kobiet w ciąży oraz planujących ciążę większość kiedykolwiek miała kontakt z B19V. Jest też znaczny odsetek pacjentek niemających przeciwciał przeciwko wirusowi, podatnych na potencjalne zakażenie, które może być jednym z czynników stwarzających zagrożenie w ciąży. Istnieje potrzeba poszerzania bazy danych występowania zakażeń B19V wśród kobiet w wieku rozrodczym.

Słowa kluczowe: parwowirus B19, seroprewalencja, ciąża, toksoplazmoza, *Toxoplasma gondii*

WSTĘP

Parwowirus B19 (B19V) należy do rodzaju *Erythrovirus* i rodziny *Parvoviridae*. Zawiera jednoniciowy DNA i składa się z około pięciu tysięcy nukleotydów. Mały kapsyd B19V składa się białek strukturalnych - VP-1, VP-2 oraz białka niestrukturalnego NS-1, które mogą być odpowiedzialne za aktywację cytokin prozapalnych (1, 2). Do zakażenia B19V dochodzi przeważnie drogą kropelkową, rzadziej poprzez produkty krwiopochodne (3). Objawy kliniczne zakażenia B19V są bardzo zróżnicowane i zależą od wieku oraz od stanu immunologicznego osób zakażonych. W więk-

szości przypadków zakażenie przebiega bezobjawowo. U zdrowych dzieci z prawidłową odpornością, najczęstszym objawem klinicznym zakażenia jest rumień zakaźny (zwany także chorobą piątą), który jest łagodną chorobą gorączkową, przebiegającą z wysypką. U osób dorosłych zakażenie może przebiegać pod postacią artropatii. Ponieważ B19V wykazuje tropizm do komórek macierzystych linii erytrocytów, u osób z chorobami układu krwiotwórczego, wirus może powodować przełom aplastyczny (2,4).

Zakażenie B19V u kobiet ciężarnych z następującą przezłożyskową transmisją do płodu może prowadzić do niedokrwistości płodu, nieimmunologicznego obrzęku

plodu, a nawet do wewnątrzmacicznego obumarcia płodu (2). Ryzyko zakażenia kobiety ciężarnej wynosi około 3-3,8%, ale różni się w poszczególnych grupach społecznych (np. u nauczycielek nauczania podstawowego wynosi około 16%) (5, 6). Wertykalna transmisja B19V występuje u około jednej trzeciej zakażonych kobiet podczas ciąży (10). W konsekwencji, w pierwszym trymestrze ciąży ryzyko utraty płodu wynosi 5-10%, podczas gdy w drugim trymestrze wynosi 11-12,5% (11). Uważa się, że nawet do 20% nieimmunologicznych obrzęków płodu może być spowodowanych zakażeniem B19V (7). Co więcej, szacuje się, że rocznie ponad 3 000 ciężarnych w krajach Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych z powodu zakażenia B19V (8).

W Polsce, ryzyko niektórych zakażeń podczas ciąży, takich jak zakażenie B19V, a także dokładna sytuacja epidemiologiczna wydają się być niedoszacowane.

CEL PRACY

Celem pracy była ocena częstości występowania przeciwciał przeciwko B19V wśród kobiet w ciąży lub planujących ciążę, które zgłosiły się do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji lub Poradni Chorób Odzwierzęcych w celu przeprowadzenia badań profilaktycznych w kierunku toksoplazmozy.

MATERIAŁY I METODY

Badanie przeprowadzono wykorzystując zarchiwizowane surowice kobiet skierowanych przez lekarzy ginekologów do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz Poradni Chorób Odzwierzęcych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku celem przeprowadzenia badań profilaktycznych w kierunku toksoplazmozy w latach 2007-2010. Badanie przeprowadzono na materiale uzyskanym od kobiet ciężarnych lub planujących zajść w ciążę. Kryterium włączenia do grupy stanowił wiek badanych pacjentek. Następujące dane uzyskane z historii choroby były brane pod uwagę: stan w momencie badania (kobiety ciężarne/niebędące w ciąży), liczba przeżytych ciąż, liczba porodów, niepowodzenia ciążowe, a także konieczność zastosowania profilaktyki przeciw toksoplazmozie wrodzonej płodu. W przypadku podejrzenia ostrej toksoplazmozy ciężarnej lub zakażenia płodu, pacjentki były kierowane w trybie natychmiastowym do Kliniki Medycyny Matczyno-Płodowej i Ginekologii w Łodzi.

W objętej badaniem grupie żadna z kobiet nie prezentowała objawów klinicznych odpowiadających zakażeniu B19V, nie podawała w wywiadzie kontaktu z osobą chorą.

Badanie w kierunku toksoplazmozy było powodem zgłoszenia się do Kliniki lub Poradni Chorób Odzwierzęcych, ale traktowane było jako odrębne od badania w kierunku B19V. Podejrzenie zarażenia *Toxoplasma gondii* traktowane było jako jeden czynnik ryzyka, a zakażenie B19V jako oddzielny czynnik ryzyka badane u tych samych ciężarnych, rozpatrywane już retrospektywnie.

Do badania pobierano krew z żyły odłokciowej. Po odwirowaniu, uzyskaną surowicę poddawano bezpośrednio badaniu w kierunku obecności przeciwciał przeciw *T. gondii* w klasie IgG i IgM przy użyciu komercyjnego zestawu AxSYM TOXO IgM i TOXO IgG (firmy Abbott Laboratories Abbott Park, IL USA). Te same próbki krwi były badane pod kątem obecności przeciwciał w klasie IgG i IgM przeciwko B19V. Ponieważ w większości przypadków zakażenie B19V jest bezobjawowe, wykonano oznaczenie przeciwciał klasy zarówno IgG jak i IgM. Próbkę krwi zhemolizowane, zażółcone lub lipemiczne zostały wykluczone z badania. Do oznaczenia obecności przeciwciał przeciwko B19V użyto testu Parvovirus B19 IgM ELISA (Recombinant) oraz Parvovirus B19 IgG ELISA (Recombinant), DRG (Germany). Test ten jest oparty na białku rekombinowanym, posiada CE IVD, z procedurą aprobowaną przez FDA.

WYNIKI

Badanie objęło próbki surowicy pobrane od 55 kobiet, w wieku między 21. a 40. rokiem życia, średnia wieku wynosiła 30 lat. Wśród badanych, 40 kobiet (72,7%) w trakcie diagnostyki było w ciąży (mediana wieku płodowego wynosiła 14 tygodni), 11 (20%) kobiet było badanych przed planowanym zajściem w ciążę oraz 5 (9,1%) po spontanicznych poronieniach w przeszłości (jedna pacjentka z ostatniej grupy była w ciąży w trakcie badania).

Profil serologiczny wskazujący na zakażenie *T. gondii* był rozpatrywany jako czynnik ryzyka zagrożenia płodu. Przeciwciała klasy IgG przeciw *T. gondii* wykryto u 28 kobiet (51%), u 18 (32,7%) wykryto przeciwciała zarówno w klasie IgG, jak i IgM, zaś u 9 (16,3%) nie wykryto przeciwciał w obu klasach. W 15 przypadkach (27,2%) zdecydowano się na włączenie profilaktyki spiramycyną.

Ten sam materiał poddano badaniu w kierunku obecności przeciwciał w klasie IgG oraz IgM przeciwko B19V. Analizowano częstość występowania przeciwciał przeciw B19V oraz ocenę ryzyka zakażenia płodu. Z uzyskanych danych wynika, że 24 spośród badanych kobiet (43,6%) posiadało jedynie przeciwciała IgG przeciw B19V, co wskazuje na trwałą odporność po przeżytym zakażeniu i nie stwarza ryzyka zakażenia

płodu. 5 kobiet (9,1%) było seropozytywnych w obu klasach i jest to grupa ryzyka niedawno przebytego lub trwającego zakażenia. Tylko 6 kobiet (11%) posiadało przeciwciała w klasie IgM przeciw B19V mogące wskazywać na trwające aktywne zakażenie. Natomiast u 20 badanych kobiet (36,4%) stwierdzono brak przeciwciał zarówno w klasie IgG, jak i IgM. Takie wyniki mogą świadczyć o braku dotychczasowego kontaktu z B19V. Łącznie, przeciwciała IgG przeciwko B19V zostały wykryte tylko w 29 próbkach (52,6%). Kobiety (47,3%), które nie posiadały przeciwciał w klasie IgG były rozpatrywane jako grupa potencjalnego ryzyka wiremii B19V.

DYSKUSJA

B19V jest powszechnie występującym czynnikiem zakaźnym na całym świecie. W klimacie umiarkowanym zakażenia występują przez cały rok, jednak szczyt zapadalności przypada na okres od późnej zimy do wczesnego lata. Co 4-5 lat opisywane są epidemie, dotyczące zazwyczaj środowisk szkolnych oraz osób będących w bliskim kontakcie z dziećmi (2, 9). Odsetek osób seropozytywnych w klasie IgG wzrasta wraz z wiekiem, jednak najczęściej do zakażenia dochodzi w wieku szkolnym (4). Pacjenci, którzy posiadają przeciwciała klasy IgG są powszechnie uznawani za odpornych na reinfekcję. Jednakże, w badaniu przeprowadzonym przez *Anderson* i wsp., zdrowym, seropozytywnym ochotnikom wprowadzono B19V do organizmu, i u jednego z nich doszło do wiremii, co wskazuje na możliwość reinfekcji (10). Przedmiotem szczególnego zainteresowania jest zakażenie u kobiet w ciąży, u których B19V może doprowadzić do nieimmunologicznego obrzęku płodu, a nawet spowodować jego obumarcie. Jest to wynik powinowactwa B19V do receptora komórkowego, jaki stanowi antygen P na komórkach macierzystych linii erytrocytów.

Nasze badanie jest pierwszym opublikowanym raportem dotyczącym częstości występowania zakażenia B19V wśród lokalnej populacji. Wyniki badań zwracają uwagę na fakt, że ponad 36% badanych ciężarnych kobiet lub planujących ciążę nigdy nie miało kontaktu z B19V, co sprawia, że jest to grupa podwyższonego ryzyka zakażenia podczas ciąży i wystąpienia powikłań u płodu.

Siennicka i wsp. oszacowali częstość występowania przeciwciał przeciw B19V w ogólnej populacji. Wyniki ich badań wskazują na to, że częstość występowania przeciwciał przeciwko B19V w populacji kobiet odpowiadającej wiekowo naszej grupie badanej jest podobna i wynosi ponad 60% (11). Nasze wyniki nie różnią się znacząco od danych opublikowanych w raportach z innych krajów europejskich. U kobiet, częstość wystę-

powania przeciwciał przeciw B19V wynosiła od 58,6% (Finlandia) do 73,3% (Niemcy) (12, 13). Wyniki te są także zbliżone do tych, które uzyskano w Sudanie, gdzie 61,4% kobiet uczestniczących w badaniu posiadało przeciwciała klasy IgG przeciw B19V (14). W niemieckim badaniu odnotowano zwiększoną częstość występowania przeciwciał u kobiet w wieku rozrodczym, które pochodziły z rodzin z dwójką lub trójką dzieci (81,6%) oraz mających kontakt z dziećmi w wieku <6. roku życia w pracy (88,9%) (13). W polskim badaniu obejmującym 1800 kobiet ciężarnych, prevalencja IgG anty-B19V wyniosła 35%, a cechy serologiczne ostrej parwowiroyzy stwierdzono u 13,5% kobiet (15). W innym polskim badaniu przeciwciała klasy IgM wykryto w ponad 10% próbek (prawdziwie dodatnie) (16). Nasze badanie zwraca uwagę także na inny istotny aspekt, którym jest współwystępowanie niezależnych od siebie czynników ryzyka zakażenia płodu.

W naszym badaniu, wśród kobiet seronegatywnych w zakresie przeciwciał przeciw B19V, cztery z nich równocześnie wymagały profilaktyki przeciwko toksoplazmozie.

Zapobieganie transmisji wirusa B19 jest trudne, ponieważ zakażenie zazwyczaj jest bezobjawowe i podczas okresów epidemii ekspozycja jest powszechna. Proste zabiegi higieniczne, jak mycie rąk, unikanie dzielenia się jedzeniem i piciem lub sztućcami prawdopodobnie mogłyby, przynajmniej częściowo, zapobiec szerzeniu się B19V (9).

PODSUMOWANIE

Znaczny odsetek badań dodatnich (ponad 43% w klasie IgG) wśród badanych kobiet w ciąży i planujących ciążę wskazuje na krążenie B19V w populacji, stwarzając niezależnie wraz z innymi czynnikami infekcyjnymi podczas ciąży zagrożenie dla rozwoju płodu. Wykazanie obecności przeciwciał w klasie IgM (11%) w badanej grupie, wskazuje iż istnieje potrzeba pogłębiania diagnostyki w kierunku zakażenia B19V, zgodnie z rekomendacjami. Wykazanie grupy kobiet z brakiem przeciwciał (16,3%) świadczy o tym, że jest to grupa podatna na potencjalne zakażenie, czynnik który wraz ze współistnieniem innych, niezależnych czynników ryzyka podczas ciąży stwarza znaczne zagrożenie dla rozwoju płodu. Wskazane jest poszerzenie bazy danych dotyczącej częstości występowania zakażeń B19V wśród różnych grup kobiet planujących ciążę lub będących w ciąży.

Otrzymano: 13.03.2015 r.

Zaakceptowano do publikacji: 25.05.2015 r.

Adres do korespondencji:

Adam Garkowski
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Żurawia 14, blok E, 15-540 Białystok
e-mail: adam.garkowski@gmail.com