

Zakażenie parwowirusem B19 w czasie ciąży

ANNA MARKOWSKA, EMILIA POŁCZYŃSKA-KANIAK

Budowa wirusa

Parwowirus B19 został wykryty przypadkowo w 1975 roku przez australijską immunolog i wirusolog Yvonne Cossart podczas skriningu krwi pobranej od dawców bez objawów w kierunku obecności wirusa zapalenia wątroby typu B. Jego nazwa pochodzi od oznakowania próbki surowicy, w której go wykryto – płytka B, numer 19.¹ Należy on do rodziny wirusów Parvoviridae, wykazujących swoistość gatunkową. Parwowirus B19 wywołuje zakażenia wyłącznie u ludzi.

Parwowirus B19 jest niewielki (stąd nazwa parwo-wirus), ma średnicę 18-24 nm, zawiera nieosłonięty wirion o symetrii ikosaedralnej. Jego genom składa się z jednoniciowego DNA, w którego skład wchodzi około 5,6 tysiąca zasad. Otaczający go białkowy kapsyd złożony jest z 60 kapsomerów. Dwie otwarte ramki odczytu kodują dwa strukturalne białka kapsydu – VP-1 VP-2 – odpowiedzialne za swoistość serotypową oraz pojedyncze białko niestrukturalne NS-1, konieczne do replikacji wirusa.² Brak otoczki wirusa powoduje jego dużą oporność na działanie temperatury – nie ulega on inaktywacji w temperaturze 56°C.^{1,3}

Postępy w biologii molekularnej pozwoliły na wykrycie trzech wariantów genotypowych B19 występujących w różnych regionach geograficznych świata. Najczęstszy i najszerszej rozpowszechniony jest genotyp 1. Genotyp 2 zidentyfikowano także w Europie i Stanach Zjednoczonych, a najrzadziej występujący genotyp 3 wykryto w Afryce, ale wykrywany jest również na innych kontynentach.^{4,5}

Etiologia i epidemiologia

Zakażenia parwowirusem B19 są powszechne na całym świecie i dotyczą wszystkich grup wiekowych. U 2-10% dzieci poniżej 5 roku życia oraz u około 50% młodzieży istnieją serologiczne wykładniki przebytego zakażenia, a w wieku 70 lat ta wartość wzrasta do 90-100%.⁵ Z badań przeprowadzonych w Polsce wynika, że 61,2% kobiet w wieku 20-29 lat jest seropozytywnych. Zatem około 40% kobiet w wieku rozrodczym narażonych jest na zakażenie wirusem B19.^{3,6}

Parwowirus B19 wykazuje powinowactwo do krwinek czerwonych (stąd inna nazwa erythrovirus). Wiąże się z nimi za pomocą obecnego prawie w całej populacji antygeny grupowego P, zlokalizowanego na powierzchni krwinek czerwonych, ale również na płytkach krwi, śród-błonkach, komórkach mięśnia sercowego, płuc i nerek. Do replikacji wirusa konieczne są jednak komórki szybko się dzielące, a więc głównie erytroblasty.⁶⁻⁸ Wirus wnika do jądra komórkowego, namnaża się i doprowadza do lizy komórki, uwalniając kolejne kopie wirusa.⁸ Po około 7-10 dniach pojawiają się przeciwciała klasy IgM, ale proces ten przeważnie pozostaje niezauważony.⁵

Drogi zakażenia

Do zakażenia wirusem dochodzi najczęściej drogą kropelkową, przez bliskie kontakty z wydzieliną dróg oddechowych. Na zakażenie są więc szczególnie narażone kobiety zajmujące się małymi dziećmi – ich matki, opiekunki, pracownicy szkół i przedszkoli.

Drugą drogą zakażenia jest przetoczenie krwi lub preparatów zawierających czynniki krzepnięcia VII i IX. Kolejną możliwością jest zakażenie płodu przez łożysko w czasie występowania u matki wiremii. Ryzyko transmisji wirusa do płodu ocenia się na około 30-50%.^{5,9}

Zakażenie parwowirusem B19 może mieć charakter okresowych epidemii szerzących się wśród dzieci w wieku przedszkolnym i wczesnym szkolnym, zwłaszcza w okresie późnozimowym lub wiosennym. Epidemie takie obserwuje się co około 4 lata.^{5,6}

Objawy kliniczne

Po zakażeniu parwowirusem B19 okres wylęgania trwa od 4 do 14 dni. Około 25% zakażeń jest bezobjawowych, a 50% ma przebieg skąpoobjawowy, charakteryzujący się zespołem paragrypowym. Chorują głównie dzieci, u których wirus najczęściej powoduje rumień zakaźny (erythema infectiosum). Jest on określany jako „piąta choroba”, ponieważ w XIX wieku był sklasyfikowany jako piąta choroba wieku dziecięcego przebiegająca z wysypką.^{3,10}

Choroba przebiega dwuetapowo. W pierwszym etapie po okresie inkubacji pojawiają się objawy grypopodobne, związane z wiremią. U chorych obserwuje się bóle głowy,

Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.



RYCINA 1 Zmiany na twarzy u dziecka w przebiegu parwovirozy.

www.dermatlas.org. za zgodą Chrisa Lehmana, M.D.



RYCINA 2 Zespół „rękawiczek i skarpetek” w przebiegu parwovirozy.

www.dermatlas.org. Za zgodą Chrisa Lehmana, M.D.

złe samopoczucie, stany podgorączkowe, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, nieżyt górnych dróg oddechowych. W drugim etapie choroby u 80% chorych obserwowana jest plamisto-grudkowa wysypka, umiejscowiona najpierw symetrycznie na twarzy, przypominająca ślady po uderzeniach w policzki. W piśmiennictwie spotykane jest określenie zespół spoliczkowanego dziecka (ryc.1).^{3,10}

Po 1-4 dniach zmiany skórne zajmują tułów, kończyny górne i dolne. Cechą charakterystyczną jest pojawianie się i znikanie zmian skórnych pod wpływem stresu, wysiłku, zmian temperatury i działania promieni słonecznych.¹¹

Przechorowanie parwovirozy pozostawia odporność na całe życie, a reinfekcje obserwuje się bardzo rzadko. Szacuje się, że stężenie przeciwciał powyżej 6 IU/ml spełnia funkcję ochronną przed ponownym zakażeniem.⁵

Zachorowanie osoby dorosłej ma odmienny przebieg, często ostrzejszy niż u dzieci. Główną dolegliwością jest zapalenie stawów. Silne bóle i obrzęk rozmieszczone są symetrycznie i dotyczą najczęściej stawów śródreżca (75%), następnie kolanowych, nadgarstka, łokciowych i międzypaliczkowych.^{12,13} Dolegliwości ze strony stawów za-

zwyczaj częściej dotyczą kobiet. Uważa się, że około 7% ostrych artropatii ma etiologię parwovirusową, często nierozpoznaną.¹⁴

Opisano różne postaci zakażenia parwovirusem B19. Jedną z rzadszych postaci jest obecność zmian krwotocznych na dłoniach i stopach, określane jako zespół rękawiczek i skarpetek.^{15,16} Choroba objawia się obrzękiem i rumieniem, następnie pojawia się krwotoczna wysypka grudkowa, której towarzyszy świąd (ryc. 2).

Parwovirus może być niebezpieczny dla chorych na niedokrwistość hemolityczną lub inne postaci przewlekłych niedokrwistości. Wykazuje powinowactwo do szybko dzielących się komórek prekursorowych układu czerwono-krwinkowego, wywołując supresję szpiku. U osób zdrowych ten stan pozostaje często niezauważony, natomiast u obciążonych hematologicznie może być przyczyną przemijających przełomów aplastycznych (transient aplastic crisis, TAC) oraz aplazji czystoczerwono-krwinkowej (pure red cell aplasia, PRCA).¹⁷

Zakażenie parwovirusem B19 w czasie ciąży

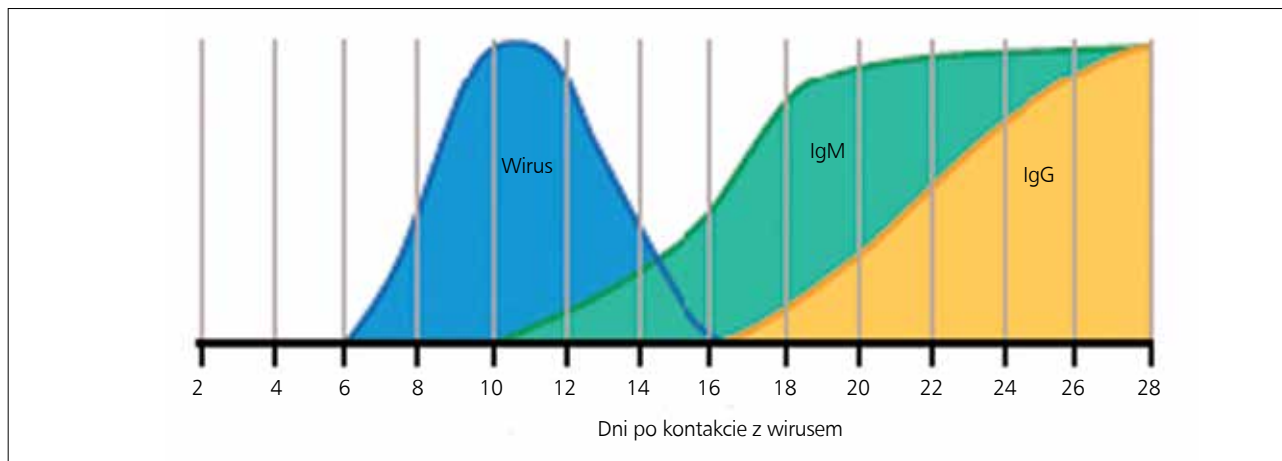
Wśród kobiet w wieku rozrodczym około 60-70% ma nabytą odporność na zakażenia parwovirusem. W przypadku zakażenia ciężarnej ryzyko transmisji do płodu wzrasta wraz z czasem trwania ciąży i wynosi w I trymestrze 14%, w II 50%, a w III ponad 60%. Skutkiem wrodzonego zakażenia może być samoistne poronienie, nieimmunologiczny obrzęk płodu, sporadycznie zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatie, wady wrodzone, a nawet śmierć płodu. Z kolei choroba ciężarnej na krótko przed terminem porodu może spowodować wrodzone zakażenie u noworodka połączone z niedokrwistością, małopłytkowością i hipoalbuminemią.^{7,17-19,21-23}

Poronienie samoistne

Ryzyko poronienia samoistnego po zakażeniu parwovirusem przed 20 tygodniem ciąży wynosi 14,8%, natomiast po 20 tygodniu ciąży 2,3%.^{14,18,19} Przyczyny poronień nie są jednoznacznie określone, ale najprawdopodobniej związane z wielonarządowym uszkodzeniem płodu.²⁰ W pierwszym trymestrze ciąży o zakażeniu parwovirusem może świadczyć poszerzenie przezierności karkowej (NT), przy jednoczesnym nieprawidłowym przepływie w przewodzie żylnym (DV). Rokowanie w takiej sytuacji przeważnie jest niepomyślne, ale obserwowano również całkowite ustąpienie objawów ultrasonograficznych, z obrzękiem uogólnionym włącznie.²⁴

Wady wrodzone

Teratogenne działanie parwovirusa nie jest znaczące, ale opisywano sporadyczne przypadki wad ośrodkowego układu nerwowego, twarzoczaszki oraz narządu wzroku



RYCINA 3 Występowanie przeciwciał po zakażeniu parwowirusem B19.

w postaci małowocza, braku tęczówki i soczewki oraz uszkodzeń rogówki.²⁰⁻²²

Uogólniony obrzęk płodu

Zakażenie parwowirusem stanowi najczęstszą przyczynę nieimmunologicznego obrzęku płodu. Uważa się, że wirus ten odpowiada za 18-27% wszystkich przypadków tego obrzęku.^{25,26} Rozważa się różne mechanizmy powstania tej patologii. Parwowirus, działając toksycznie na erytroblasty płodu, powoduje ich rozpad, prowadząc do ciężkiej niedokrwistości, niedotlenienia, a w następstwie do niewydolności krążenia i ostatecznie do przesięku w jamie brzusznej i uogólnionego obrzęku płodu.^{9,23,25}

Kolejną z przyczyn uogólnionego obrzęku płodu może być zapalenie mięśnia sercowego w przebiegu parwowirozy, powodujące jego niewydolność i w konsekwencji obrzęk.²⁸

Ponadto rozpatrywany jest mechanizm podobny do powstawania obrzęku w przebiegu konfliktu serologicznego. W tych przypadkach rozwój pozaszpikowej hematopozyzy w odpowiedzi na ciężką niedokrwistość prowadzi do upośledzenia czynności wątroby, w tym syntezy białek, oraz do nadciśnienia wrotnego, co prowadzi do wodobrzusza i następnie do uogólnionego obrzęku płodu.^{28,29}

Diagnostyka

Diagnostykę zakażenia parwowirusem przeprowadza się poekspozycyjnie, tzn. po stwierdzeniu objawów mogących przemawiać za tego typu zakażeniem, lub w sytuacji kontaktu ciężarnej z chorą osobą. Rutynowy skrining nie jest zalecany, ponieważ nie istnieje skuteczna metoda pozwalająca zapobiec zakażeniu, a z drugiej strony ryzyko wystąpienia objawów u płodu jest stosunkowo małe. Podobnie nie ma uzasadnienia odsuwanie ciężarnej od pracy zawodowej jako forma zapobiegania zachorowaniu, nawet w okresach endemicznie zwiększonej zachorowalności. Należy jednak pamiętać, że najbardziej narażone są kobiety mające częsty kontakt z dziećmi, czyli pracujące w przedszkolach, szkołach, w opiece zdrowotnej, a także, a może przede wszystkim, matki małych dzieci. U tej grupy kobiet można rozważyć określenie statusu serologicznego jeszcze przed zajściem w ciążę. Należy je również poinformować o objawach parwowirozy i pouczyć o konieczności zgłoszenia się do lekarza prowadzącego w przypadku ich wystąpienia.^{27,30}

Diagnostyka zakażenia sprowadza się do oceny objawów klinicznych, które w charakterystycznej formie występują jedynie u około 25% chorych, u kolejnych 25% przebieg jest mało charakterystyczny i przeważnie skąpo-

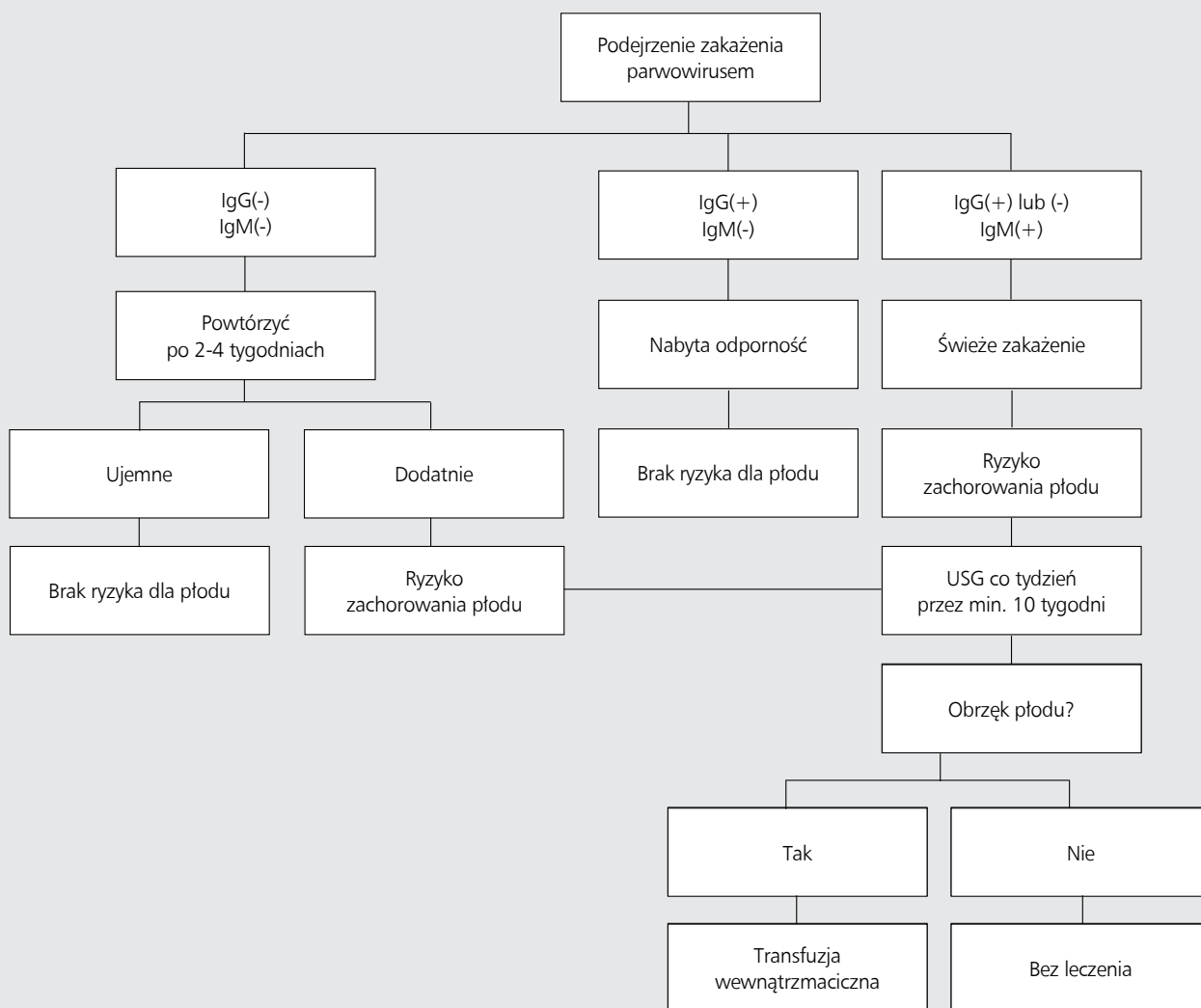
TABELA

Diagnostyka serologiczna zakażenia parwowirusem

IgG	IgM	Zakażenie u matki	Ryzyko dla płodu
+	-	Nabyta odporność (zachorowanie w przeszłości)	Brak
+	+	Świeże zachorowanie	Istnieje
-	+	Świeże zachorowanie	Istnieje
-	-	Nie ma zakażenia (brak odporności)	Brak

RYCINA 4

Algorytm postępowania w zakażeniu parwowirusem u ciężarnej



objawowy, a u reszty, czyli połowy osób ekspozowanych na kontakt z wirusem, bezobjawowy. W celu potwierdzenia lub wykluczenia zakażenia należy przeprowadzić testy serologiczne na obecność przeciwciał zarówno w klasie IgM, jak i IgG.³⁰

Przeciwciała klasy IgM pojawiają się już po 7-10 dniach od kontaktu z wirusem, a mogą być oznaczane w surowicy przeważnie po 2-3 tygodniach od zakażenia, czyli w okresie występowania objawów choroby. Stężenie IgM narasta przez około 30 dni, później utrzymuje się na wysokim poziomie przez kolejne 4 miesiące, a u niektórych chorych może przetrwać jeszcze dłużej, nawet ponad pół roku. Przeciwciała klasy IgG pojawiają się 3-4 tygodnie po zakażeniu, ich stężenie powoli narasta i utrzymuje się przez lata, najprawdopodobniej do końca życia.^{28,31,32}

Wykazanie obecności przeciwciał IgM, bez względu na stężenie IgG, stanowi serologiczne potwierdzenie świeżego zakażenia parwowirusem. Dodatkowo przeciwciała IgG, przy braku IgM, są informacją o dawnym zachorowaniu i nabytej wcześniej odporności na parwowirusa. Natomiast uzyskany wynik braku przeciwciał w klasie IgG i IgM świadczy o możliwości zakażenia, a stwierdzony poekspozycyjnie, obliuguje do powtórzenia testu po około 2-4 tygodniach.³⁰

Postępowanie w zakażeniu parwowirusem w czasie ciąży

U ciężarnej, u której wystąpiły objawy zakażenia parwowirusem lub która miała kontakt z osobą zakażoną, należy ocenić status serologiczny, czyli ozna-

czyć przeciwciała IgM i IgG. Obecność przeciwciał IgG przy braku IgM pozwala uspokoić pacjentkę i poinformować ją o braku ryzyka dla płodu na skutek nabytej wcześniej odporności. Wykrycie przeciwciał IgM i brak IgG świadczy o bardzo wczesnym zakażeniu. Ponowne oznaczenie wykonane po około 2-3 tygodniach powinno wykazać dodatnie zarówno IgM, jak i IgG. Dodatnie przeciwciała IgM, bez względu na IgG, zawsze są wykładnikiem świeżego zakażenia i niosą informację o potencjalnym ryzyku dla płodu. Nie stanowią jednak wskazania do inwazyjnej diagnostyki płodu, a jedynie do ultrasonograficznego monitorowania jego rozwoju i oceny przepływu w tętnicy środkowej mózgu (MCA PSV) w odstępach cotygodniowych przez kolejne 8-10 tygodni. Jednoczesne stwierdzenie braku przeciwciał IgM i IgG świadczy o braku odporności i podatności na zakażenie. Oznaczenie należy powtórzyć po około 2-4 tygodniach i jeśli przeciwciała nadal są ujemne, trzeba poinformować pacjentkę o możliwości zakażenia i uczyć ją na przestrzeganie zachowań prozdrowotnych, związanych z higieną osobistą i unikaniem kontaktów z osobami chorymi (tabela, ryc. 4).^{9,33-35}

Diagnostyka serologiczna pozwala jedynie na wykrycie zakażenia u matki, bez potwierdzenia transmisji dopłodowej. Próby znalezienia wykładnika zakażenia płodu doprowadziły do stwierdzenia zależności między zakażeniem płodu a zwiększonym stężeniem alfa-fetoproteiny w surowicy matki (MSAFP). Nie wszystkie jednak badania potwierdzają tę koincydencję, przez co nie można traktować AFP jako markera zakażenia wewnątrzmacicznego. Rozpoznanie zakażenia u płodu możliwe jest dopiero po zastosowaniu metod inwazyjnych, takich jak amniopunkcja czy kordocenteza. Daje to możliwość oznaczenia DNA wirusa w płynie owodniowym lub krwi pępowinowej przy zastosowaniu łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) lub znalezieniu cząsteczek wirusa w mikroskopii elektronowej. Trzeba przy tym pamiętać, że uzyskanie wyniku jest możliwe tylko w okresie wiremii. Ocena przeciwciał w surowicy płodu jest mało przydatna, ponieważ płód zaczyna wytwarzać własne przeciwciała w klasie IgM dopiero po 22 tygodniu ciąży, a i w późniejszym okresie notuje się wysoki odsetek wyników fałszywie ujemnych.^{30,36}

Ze względu na małe ryzyko zachorowania płodu i rozwoju obrzęku uogólnionego rutynowe stosowanie diagnostyki inwazyjnej u każdej pacjentki z podejrzanym lub nawet potwierdzonym zakażeniem parwowirusem nie jest zalecane. Rekomendowane jest natomiast częste powtarzanie badań ultrasonograficznych przez około 3 miesiące w celu ewentualnego wczesnego wykrycia obrzęku uogólnionego. W badaniach należy zwracać uwagę na wczesne objawy gromadzenia się płynu w jamach ciała, tkance podskórnej, zwiększoną ilość płynu owodniowego, obrzęk łożyska oraz mierzyć przepływ w tętnicy środkowej mózgu.^{19,33}

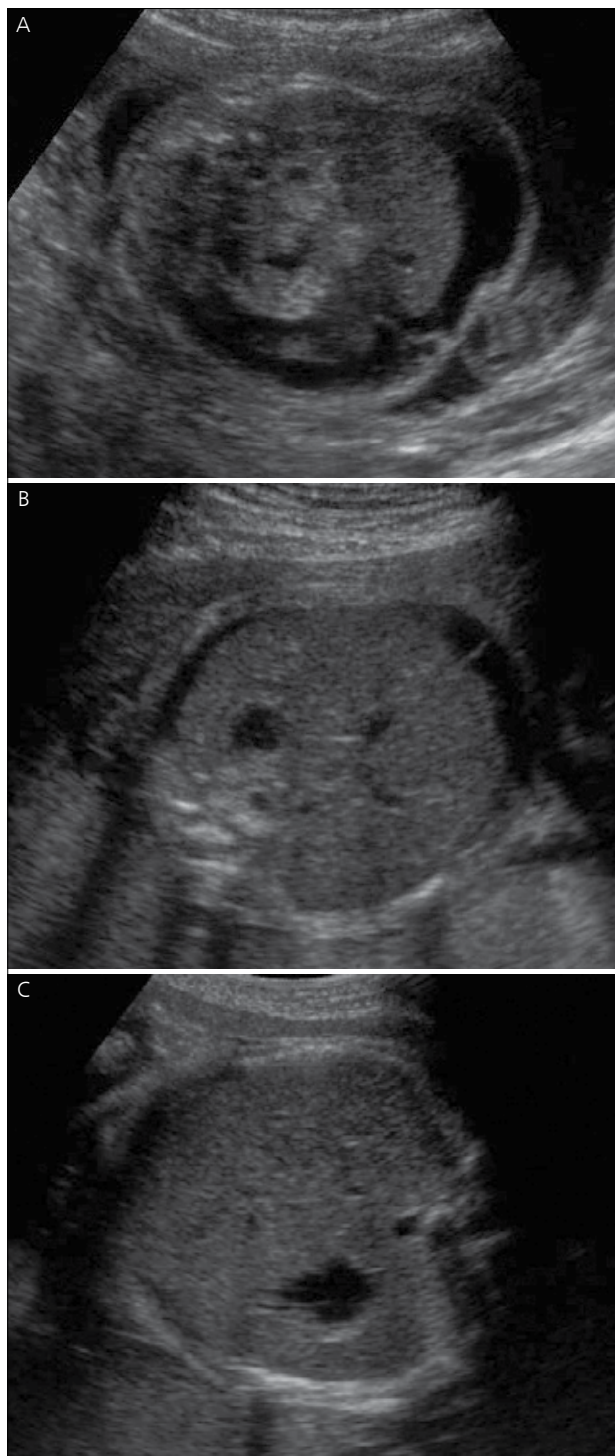
Postępowanie w obrzęku uogólnionym

Pacjentki z rozpoznaniem obrzękiem uogólnionym płodu powinny być przekazane do ośrodka trzeciego stopnia referencji. W wielu przypadkach może to być pierwszy objaw zakażenia parwowirusem, stąd zawsze w ustalaniu przyczyn obrzęku należy wykonać badania serologiczne w kierunku tego zakażenia. Zalecenia dotyczące dalszego postępowania nie są jednoznaczne. Rozważa się postępowanie wyczekujące połączone z obserwacją stanu płodu oraz monitorowaniem przepływu krwi w tętnicy środkowej mózgu (MCA PSV) w celu oszacowania ryzyka niedokrwistości. Należy przy tym pamiętać, że wielkość obrzęku nie musi korelować ze stężeniem hemoglobiny, może być również związana z zapaleniem mięśnia sercowego. Drugą opcją jest wykonanie kordocentezy diagnostycznej zaraz po potwierdzeniu zakażenia parwowirusem jako czynnika etiologicznego i oznaczenie stężenia hemoglobiny, hematokrytu i liczby retikulocytów. Płody z obrzękiem uogólnionym, niedokrwistością i małą liczbą retikulocytów wymagają transfuzji wewnątrzmacicznej, zazwyczaj jednorazowej (ryc. 5). Failey i wsp. porównali u tej grupy płodów wyniki postępowania wyczekującego oraz leczenia transfuzjami wewnątrzmacicznymi, uzyskując siedmiokrotnie mniejszą umieralność wśród płodów leczonych wewnątrzmacicznie. Również w analizie retrospektywnej 539 płodów z obrzękiem uogólnionym o etiologii parwowirusowej stwierdzono zasadność wewnątrzmacicznego przetaczania krwi, porównując wskaźniki zgonów płodów: odnotowano 6% zgonów w grupie leczonej transfuzjami i aż 30% w grupie nieleczonej.^{33,37,38}

W ciąży zaawansowanej należy rozważyć wcześniejsze jej ukończenie i przetoczenie krwi u noworodka. U płodów ze znaczną retikulocytozą można przyjąć postawę wyczekującą, ponieważ obrzęk powinien w krótkim czasie samoistnie ustąpić, a przejściowa aplazja szpiku znajduje się już w stadium remisji. U takich dzieci przeważnie dochodzi do samowyleczenia bez zastosowania terapii wewnątrzmacicznej. Po ustąpieniu obrzęku należy wykonywać kontrolne badania ultrasonograficzne co tydzień przez kolejne 10 tygodni. Pacjentce należy zwrócić uwagę na ocenę ruchów płodu.^{30,33,34}

Rokowanie

Większość dzieci (>90%), które przebyły wewnątrzmacicznie zakażenie parwowirusem połączone z obrzękiem uogólnionym, rozwija się prawidłowo, u części jednak obserwuje się zaburzenia psychomotoryczne. Stopień dysfunkcji ośrodkowego układu nerwowego nie koreluje ze stężeniem hemoglobiny ani nasileniem obrzęku uogólnionego. Wynika prawdopodobnie z bezpośredniego uszkodzenia tkanki nerwowej przez wirusa. Znajduje to odzwierciedlenie w badaniach z zastosowaniem rezonansu magnetycznego wykonywanych nawet u noworodka.



RYCINA 5 Obrzęk uogólniony płodu w przebiegu zakażenia parwovirusem B19.

Obraz przed transfuzją wewnątrzmaciczną (A), po 3 dniach (B) i po dwóch miesiącach od transfuzji (C). Zdjęcia z materiału własnego.

W związku z tym wszystkie dzieci po przebyciu wewnątrzmacicznie zakażeniu parwovirusem B19 powinny być poddawane ocenie neurologicznej i wnikliwym okresowym analizom rozwoju. Opisywano także przypadki

dysfunkcji wątroby, zapalenia mięśnia sercowego i niedokrwistości wymagającej leczenia krwią.^{30,33,39,40}

PIŚMIENNICTWO

- Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus – like particles in human sera. *Lancet*. 1975;1:72-73.
- Berns KI. Parvoviridae: the viruses and their replication. In: *Fields virology*. Eds Fields BN, Knipe DM, Howley PM. Lippincott-Raven, Philadelphia 1996: 2173-2197.
- Dziewiątkowski T, Tomaszewska A, Majewska A, Łuczak M. Zakażenia ludzkim parwovirusem B19. *Post Mikrobiol*. 2007;46(3):203-210.
- Hokynar K, Norja P, Laitinen H, Palomaki P, Garbarg-Chenon A, Ranki A, Hedman K, Soderlund-Venermo M. Detection and differentiation of human parvovirus variants by commercial quantitative real-time PCR tests. *J Clin Microbiol*. 2004;42(5):2013-2019.
- Brojer E, Grabarczyk P, Kalińska A, Mikulska M. Molekularne metody diagnostyki zakażenia parwovirusem B19 u ciężarnych. *Perinat Neonat Gin*. 2009;2(3):212-214.
- Siennicka J, Stefanoff P, Trzcińska A, Rosińska M, Litwińska B. Przegląd serologiczny w kierunku zakażenia parwovirusem B19 w Polsce. *Przeegl Epidemiol*. 2006;60:571-580.
- Elsacker-Niele AM, Kroes AC. Human parvovirus B19: relevance in internal medicine. *Neth J Med*. 1999;54:221-230.
- Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science*. 1993;262:114-117.
- Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. Prospective study of human parvovirus infection in pregnancy. *Br Med J*. 1990;300:1166-1170.
- Woolf AD, Capion GV, Chishick A. Clinical manifestation of human parvovirus B19 in adults. *Arch Intern Med*. 1989;149:1153-1156.
- Brzezińska E, Drews K, Słomko Z. Zakażenia parwovirusowe. W: *Zakażenia perinatalne*. Tom 1. Polskie Towarzystwo Medycyny Perinatalnej 2001:420-424.
- White DG, Woolf AD, Mortimer PP, Cohen BJ, Blake DR, Bacon PA. Human parvovirus arthropathy. *Lancet*. 1985;1:419-421.
- Reid DM, Reid TMS, Brown T, Rennie JA, Eastmond CJ. Human parvovirus-associated arthritis: a clinical and laboratory description. *Lancet*. 1985;1:422-425.
- Cohen B. Fortnightly review: Parvovirus B19: an expanding spectrum of disease. *Br Med J*. 1995;311:1549-1552.
- Servey JT, Reamy BV, Hodge J. Clinical presentations of parvovirus B19 infection. *Am Fam Physician*. 2007;75(3):373-376.
- Jordan JA. Diagnosis human parvovirus B19 infection: Guidelines for tests selection. *Mol Diagn*. 2001;6(4):307-312.
- Brown KE. Haematological consequences of parvovirus B19 infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*. 2000;13:245-259.
- Miller E, Fairley CK, Cohen BJ, Seng C. Immediate and long-term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105:174-178.
- Rodis JF, Quinn DL, Gary GW Jr, Anderson LJ, Rosengren S, Cartter M. Management and outcomes of pregnancies complicated by human B19 parvovirus infection: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163:1168-1171.
- Levy R, Weissman A, Blomberg G, Hagay ZJ. Infection by parvovirus B19 during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Survey*. 1997;52:245-249.
- Hartwig IN, Vermeij-Keers C, Van Elsacker-Niele A, Gleuren G. Embryonic malformations in a case of intrauterine parvovirus B19 infection. *Teratology*. 1989 39:295-302
- Markenson GR, Yancey MK. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *Seminars Perinatol*. 1998;22:309-317.
- Gratacos E, Torre PJ, Vidal J, Antolin E, Costa J, Jimenez de Anta MT. The incidence of human parvovirus B19 infection during pregnancy and its impact on perinatal outcome. *J Infect Dis*. 1995;319:189-194.
- Carraca T, Matias A, Brandão O, Montenegro N. Early signs of cardiac failure: A clue for parvovirus infection screening in the first trimester? *Fetal Diagn Ther Published Online*: February 16, 2011.
- Devine PA. Parvovirus infection in women. *Prim Care Update Ob Gyn*. 2002; 9:149-153.
- Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Norbeck O, Petersson K, Broliden K. Frequency of human parvovirus B19 infection in intrauterine fetal death. *Lancet*. 2001;357:1494-1497.
- Harger JH, Alder SP, Koch WC, Harger GF. Prospective evaluation of 618 pregnant women exposed to parvovirus B19: risk and symptoms. *Obstet Gynecol*. 1998;91:413-420.
- Jordan JA. Identification of human parvovirus B19 infection in idiopathic nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:37-42.

29. Naides SJ, Weiner CP. Antenatal diagnosis and palliative treatment of non-immune hydrops fetalis secondary to fetal parvovirus B19 infection. *Prenat Diagn.* 1989;9:105-114.
30. Rathore MH. Parvovirus B19. In: *Congenital and perinatal infections a concise guide to diagnosis.* Ed. Hutto C. Humana Press Inc. Totowa, New Jersey 2006:131-142.
31. Centers for Disease Control (CDC). Risks associated with human parvovirus B19 infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1989;38:81.
32. Eis-Hubinger AM, et al. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *Intervirolgy* 1998;41:178-184.
33. Crane J, Armson A, de la Ronde S, et al. Parvovirus B19 infection in pregnancy SOGC Clinical Practice Guidelines *J Obstet Gynaecol Can.* 2002;24(9):727-734.
34. ACOG Guidelines Number 20 Perinatal viral and parasitic infections. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;76(1):95-107
35. Beigi RH, Wiesenfeld HC, Landers DV, et al. High rate of severe fetal outcomes associated with maternal parvovirus B19 infection in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2008 ID 524601:524-601.
36. Komischke K, Searle K, Enders G. Maternal serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in pregnant women with acute parvovirus B19 infection with and without fetal complications. *Prenat Diagn.* 1997;17:1039-1046.
37. Fairley CK, Smoleniec JS, Caul OE, Miller E. Observational study of effect of intrauterine transfusion on outcome of fetal hydrops after parvovirus B19 infection. *Lancet.* 1995;346:1335-1337.
38. Rodis JF, Borgida AF, Wilson M, Egan JF, Leo MV, Oibo AO, et al. Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops: a survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:985-988.
39. Nagel HT, de Haan TR, Vandenbussche FPHA, et al. Long-term outcome after transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection *Obstet Gynecol.* 2007;109:42-47.
40. Pistorius LR, Smal J, de Haan TR. Disturbance of cerebral neuronal migration following congenital parvovirus B19 Infection. *Fetal Diagn Ther.* 2008;24:491-494.