

PZR Metodu ile Saptayabildiğimiz Parvovirüs B19 Enfeksiyonuna Bağlı Gelişen ve Spontan Olarak Düzelen Hidropslu Fetüs

Transient Hydrops Fetalis Secondary to Parvovirus B19 Infection Diagnosed Through PCR Methods: Case Report

Yılmaz YOZGAT,^a
Seçil KURTULMUŞ,^b
Taliha ÖNER,^a
Önder DOKSÖZ,^a
Rahmi ÖZDEMİR,^a
Savaş DEMİRPENÇE,^a
Timur MEŞE,^a
Vedide TAVLI^a

^aÇocuk Kardiyoloji Kliniği,
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^bKadın Doğum Kliniği,
İzmir Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 23.04.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 15.09.2012

*Bu olgu sunumu, 11. Ulusal Pediatrik
Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Kongresi
(18-21 Nisan 2012, İzmir)'nde poster olarak
sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:

Yılmaz YOZGAT
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
yozgatyilmaz@yahoo.com

ÖZET Parvovirüs B19 (PVB19) enfeksiyonuna ikincil gelişen nonimmün hidrops fetalis fetal kayıba yol açabilecek kadar şiddetli, spontan rezolüsyon gösteren hafif şekline kadar değişik klinik bulgularla karşımıza çıkabilir. Pozitif maternal B19-immünglobulin (IgM) titresi yakın zamanda geçirilmiş PVB19 enfeksiyonu için yüksek bir duyarlılığa sahiptir, ancak IgM titresi hastalığın başlangıcından sonra hızla düşebilir. Biz bu çalışmada, spontan olarak düzelen PVB19 enfeksiyonuna ikincil gelişen annede negatif PVB19- IgM antikor titresi bulunan nonimmün hidrops fetalisli nadir bir olguyu sunduk. Yirmi beş yaşında ilk gebeliği olan anne, 23 haftalıkken nonimmün hidrops fetalis tanısıyla kliniğimize sevk edildi. Fetüste hafif derecede asit, bilateral plevral effüz ve perikardiyal effüzyon şeklinde hidrops bulguları saptandı. PVB19 için yapılan serolojik değerlendirmede spesifik IgG pozitif ve IgM negatifti, Ancak annenin iki hafta önce eritema enfeksiyozum benzeri döküntü, hafif ateş, eklem ağrısı ve baş ağrısı şeklinde semptomları olduğu saptandı. Maternal kanda polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile PVB19 DNA'sı arandı ve pozitif saptandı. Ultrasonografik izlemde 21 gün içinde hidropsu spontan olarak düzeldiği izlendi. Sonuç olarak, kuşkulu serolojik sonuçları olan olgularda PVB19 enfeksiyonu tanısı PZR yöntemiyle PVB19-DNA'sı aranarak doğrulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hidrops fetalis; parvovirüs B19, insan

ABSTRACT Nonimmun hydrops secondary to parvovirus B19 (PVB19 V) infection can manifest as severely as fetal death to as mild as spontaneous resolution. A positive maternal PB19V-IgM titer has a high sensitivity for recent PB19 V infection, but its levels can decrease rapidly after the onset of disease. We presented here, a rare case of transient hydrops fetalis secondary to PVB19 Infection with negative maternal PB19 V-IgM antibodies. A 25-years-old primigravida was referred to our institute at 23 weeks gestation with nonimmun hydrops fetalis. The fetus was noted to be hydropic with middle ascites, bilateral pleural effusion and pericardial effusion. Serological evaluation for PVB19 V indicated positive of specific IgG and negative of IgM antibody, but the mother had symptoms such as erythema infectiosum, mild fever, arthralgia and headache two weeks ago. Maternal blood examined PVB19 V-DNA detection by PCR and PVB19 V DNA was positive. Ultrasonography revealed spontaneous resolution within 21 days. In conclusion, fetal PVB19 V infection should be confirmed to PVB19-DNA detection by PCR in cases of doubtful serological results.

Key Words: Hydrops fetalis; parvovirus B19, human

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2013;23(1):49-52

Hidrops fetalis, fetüsün en az iki vücut boşluğunda sıvı birikmesi tablosudur. %10'u immün, %90'ı nonimmün nedenlerle oluşur. Nonimmün nedenler anemi, kardiyak anomali ve/veya disritmiye bağlı kalp yetersizliği ve maternal enfeksiyonlardır. Hidrops fetalisli olgula-

rın %50-60'ında ise neden saptanamaz. Parvovirüs B19 (PVB19) enfeksiyonuna bağlı ilk hidrops fetalis olgusu 1984 yılında PVB19 spesifik immünglobülin M (IgM) pozitifliği ile gösterilmiştir.¹

PVB19'a bağlı hidrops patogeneğinde; PVB19'un eritroid seri progenitör hücrelerinde replikasyon göstererek eritroid seri hücrelerinde hemoliz yapması ve eritroid seri aplazisi sonucu fetal anemi oluşması yer almaktadır. Fetal anemi arttıkça, azalmış kan viskozitesi nedeni ile kompensatuar mekanizmalar devreye girmektedir. Önce kalbe dönen venöz kan miktarı artırılarak hayati organlara giden kan akımı artırılırken, daha sonra anemi derinleştikçe fetüsün visseral organlarına giden kan akımı azaltılarak hayati organlara giden kan akımı artırılmaya çalışılmaktadır. Hayati organ olan beyindeki kan akımı artışı ise orta serebral arterdeki pik sistolik velocity (MCA-PSV) değeri ile değerlendirilmektedir. MCA-PSV gebelik haftasına göre ortalamanın 1,5 katından (multiples of median, MoM, MCA-PSV>1,5 MoM) fazla saptanırsa derin anemi nedeni ile intrauterin transfüzyon önerilmektedir.²

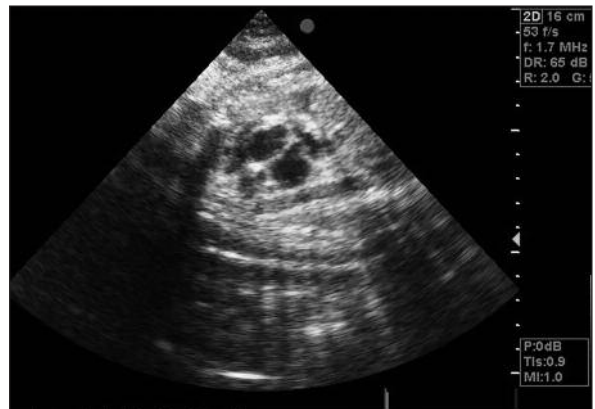
Gebelerde %50-70 oranında PVB19 seropozitif olarak saptanabilir.³ Daha önce PVB19 enfeksiyonu geçirmemiş PVB19 duyarlı olan gebelerde ise enfeksiyon sonrası transplasental geçiş %30 oranında bildirilmektedir. İntrauterin PVB19 enfeksiyonu 22 haftadan önce oluşursa spontan abortusa, daha sonraki gebelik haftalarında ise anemi, hidrops ve fetal eksitusa yol açabilmektedir.⁴ Geçirilmekte olan PVB19 enfeksiyonunun tanısı serumda PVB19-IgM pozitifliği veya viral DNA'nın polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile saptanmasıyla konur.⁵

Biz bu çalışmada, üç haftalık izlemde nonimmün hidrops fetalis spontan olarak düzelenen, etiyolojiye yönelik araştırmada annenin PVB19-IgM'si negatif olması nedeni ile önce PVB19 enfeksiyonu tanısı koyamadığımız, fakat annenin geçirilmiş enfeksiyon etiyolojisine yönelik sorgulamasında eritema enfeksiyozum benzeri döküntü olması nedeni ile tekrar değerlendirdiğimiz PVB19-DNA pozitifliği ile tanısını koyabildiğimiz fetüsü sunduk.

OLGU SUNUMU

Hidrops fetalis ön tanısıyla fetal ekokardiyografik inceleme için kliniğimize gönderilen 23 haftalık 25 yaşındaki gebenin sorgulamasında, birinci gebeliği olduğu ve obstetrik izleminde fetal anomali saptanmadığı öğrenildi. Yapılan fetal ekokardiyografik incelemesinde hafif derecede plevral effüzyon, asit, perikardiyal effüzyon ve 1. derece triküspid yetersizliği saptandı (Resim 1). Fetüste konjenital kardiyak anomali, disritmi saptanmadı, ventrikül fonksiyonları (kısılma fraksiyonu %35) ise normal olarak saptandı. Anne kan grubu A Rh(+) ve indirekt coombs testi negatif olması nedeni ile olguda nonimmün hidrops fetalis düşünüldü. Fetüsün MCA-PSV 0,35 cm/sn olup, 23. gebelik haftasına göre ortalamanın 1,5 katından (<1,5 MoM) az olduğu için fetüste intrauterin transfüzyon gerektirecek kadar derin anemi olmadığı düşünüldü.

Hidropsun nonimmün olması, derin fetal anemi bulgusu olmaması ve obstetrik ultrasonda fetal anomali saptanmaması nedeni ile amniyosentez yapılmadı. Olgu ekokardiyografik olarak izleme alındı. Annenin tiroid fonksiyon testleri, rutin biyokimyası, hemogram incelemeleri normaldi. Annede hidrops nedeni olabilecek viral etiyoloji araştırıldı. TORCH (anti-toksoplazma IgM 0,20 AU/mL, anti-CMV IgM 8 AU/mL, antirubella IgM 0,4 AU/mL) ve PVB19 IgG 52,71 NTU (pozitif), PVB19 IgM 4,84 NTU (negatif) antikor titreleri



RESİM 1: Olgunun fetal ekokardiyografik incelemesinde hafif derecede plevral effüzyon ve perikardiyal effüzyon izlendi.

akut enfeksiyonu göstermiyordu. Annenin geçirilmiş enfeksiyon sorgusunda 20 gün önce eritema enfeksiyozum benzeri döküntüsü, hafif ateşi, artıraljisi ve baş ağrısı şikâyetleri olduğu saptandı. Annenin anamnezinde geçirilmiş parvovirüs enfeksiyonu hikâyesi olması, fakat yapılmış olan PVB19 serolojisinin akut PVB19 enfeksiyonu gösterilememesi nedeni ile maternal kanda PZR yöntemiyle PVB19-DNA'sı çalışıldı. Maternal kanda PVB19-DNA pozitif olarak saptandı. Hastanın düzenli yapılan obstetrik ultrasonografik incelemesinde hidropsun 15 gün içinde spontan olarak düzeldiği izlendi (Resim 2). İzlemde olgu 38. gebelik haftasında 3370 g ağırlığında normal vajinal doğumla 1. dakika APGAR skoru 8/10 ile doğdu. Yenidoğan döneminde yapılan tam kan, rutin biyokimyası, transkranial ultrasonografi, batın ultrasonografisi ve ekokardiyografik incelemesi normal saptandı. PVB19 serolojisi PVB19-IgG pozitif, PVB19-IgM, PVB19-DNA negatif idi.

TARTIŞMA

Fetal PVB19 enfeksiyonu tamamen asemptomatik olabildiği gibi abortusa, hidrops fetalise ve fetal kayba da neden olabilmektedir. PVB19'a bağlı gelişen hidrops fetalisin sekelsiz spontan gerilemesi literatürde bildirilmiştir.^{6,7} Bu bildirimlerde PVB19 tanısı virüs spesifik IgM pozitifliği ile tanımlanmaktadır. Merkezimizde hidrops etiyojisi araştırırken rutin olarak PVB19 spesifik IgM ve IgG bakılmakta olup, olgumuzda IgG pozitif ve IgM negatif olarak saptadık.



RESİM 2: Hidropsun 15 gün içinde spontan olarak düzeldiği izlendi.

Maternal enfeksiyondan bir hafta sonra PVB19 viremişi pik yapmaktadır. PVB19 enfeksiyonu esnasında anne asemptomatik olabilmekte ya da özellikle viremi pikinden sonra eritema enfeksiyozum benzeri döküntü, hafif ateş, artıralji, baş ağrısı şikâyetleri de görülebilmektedir. Vireminin pik zamanında ise PVB19'un plasental geçişi maksimum (%25) olmaktadır.⁸ Olgumuzda PVB19 enfeksiyonu, annenin geçirilmiş enfeksiyona yönelik sorgusunda eritema enfeksiyozum benzeri döküntü hikâyesi olması ile tanınabilmektedir. Annede PVB19 spesifik IgM antikoruna negatif olmasına rağmen bu hikâyeye pozitifliği nedeni ile PZR yöntemiyle PVB19-DNA araştırılmış ve pozitif olarak saptanmıştır.

Haan ve ark., maternal PVB19-DNA yükünün ve parvovirüs enfeksiyonuna karşı oluşan PVB19-IgM yanıtının fetüste oluşacak parvovirüs komplikasyonunun tahmininde kullanılabileceğini bildirmektedir. Hastalarında maternal PVB19-DNA yükü pikinin maternal enfeksiyonun birinci haftası içinde, PVB19-IgM yanıtının ise ikinci hafta içinde oluştuğunu göstermişlerdir. PVB19-DNA viral yükünün direkt olarak intrauterin enfeksiyonun şiddeti ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.⁹ Olgumuzda maternal PVB19 enfeksiyonunun yaklaşık üçüncü haftası içinde serolojik çalışma yapılabilmemiş, fakat PVB19-IgM titresi düşük saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise PVB19 spesifik IgM pozitifliğinin enfeksiyondan 7-10 gün sonra tespit edilebildiği ve iki hafta içinde pik yaptığı, iki-üç ay içinde ise hızla kaybolduğu bildirilmektedir. Enders ve ark., pozitif maternal PVB19 IgM titresinin geçirilmekte olan PVB19 enfeksiyonu için oldukça spesifik olduğunu, fakat bazen hızlı maternal klerens ya da yetersiz immün yanıt nedeni ile yeterli IgM titresi serumda saptanamazken, PVB19 DNA'sının ise enfeksiyon varlığında her zaman saptanabildiğini ve daha güvenilir olduğunu bildirmişlerdir.¹⁰ Olgumuzda PVB19 spesifik IgM titresinin düşük saptanmasını bu gerekçelere bağladık.

Dieck ve ark., 57 nonimmün hidrops fetalisi (gebelere birisi ikiz) gebelerde fetüste PVB19-DNA pozitifliğini ve IgM antikorlarını araştırmış ve 16/58 fetüste PVB19-DNA pozitifliği saptarken, anti-IgM pozitifliğini ise 7/58 olarak tespit

etmişlerdir. İki olgudaki anti-IgM pozitifliği daha sonra false pozitif olarak değerlendirilmiştir. PVB19-DNA pozitifliği olan fetüslerin anne kanında da PVB19-DNA pozitifliği saptanmıştır. Araştırmacılar sonuç olarak, annede veya fetüste PZR ile saptanan PVB19-DNA pozitifliğinin intrauterin parvovirüs enfeksiyonunun en iyi göstergesi olduğunu bildirmektedirler.¹¹ Olgumuzda da annede PVB19 spesifik IgM antikor titresi düşük olmasına rağmen PZR yöntemiyle PVB19-DNA araştırılmış ve pozitif olarak saptanmıştır.

PVB19 enfeksiyonu sonucu gelişebilen fetal anemi varlığı noninvaziv olarak PW Doppler ultrason ile tespit edilebilir. Fetal anemi varlığında azalmış kan akım viskozitesi nedeni ile kompensatuar mekanizmalar devreye girmektedir. Önce kalbe dönen venöz kan artırılarak hayati organlara giden kan akımı artırılmaya çalışılmakta, daha sonra ise anemi derinleştikçe fetüsün visseral organlarına giden kan akımı azaltılarak hayati organlarına giden kan akımı artırılmaya çalışılmaktadır.

Hayati organ olan beyindeki kan akımı artışı ise MCA-PSV ölçümü ile değerlendirilmektedir. MCA-PSV gebelik haftasına göre ortalamanın 1,5 katından (multiples of median, MoM, MCA-PSV>1,5 MoM) fazla saptanırsa derin anemi nedeni ile intrauterin transfüzyon önerilmektedir.¹²⁻¹⁵ Olgumuzda orta serebral arterde PW Doppler ile MCA-PSV<1,5 MoM tespit edilmesi nedeni ile intrauterin transfüzyon gerektirecek kadar ağır anemi düşünülmüdü. Bu yüzden tedavi ve tanı amaçlı amniyosentez ve transfüzyon yapılmadı.

Annede pozitif PVB19-IgM titresi yakın zamanda geçirilmiş parvovirüs enfeksiyonu için yüksek spesifisiteye sahiptir. Fakat enfeksiyon başlangıcından hemen sonra hızlı bir düşüş gösterir. Hidrops veya perikardiyal effüzyon varlığında etiolojide PVB19'un varlığından şüphelenildiğinde, fakat PVB19-IgM titresi düşük olduğunda PZR ile PVB19-DNA pozitifliği aranmalıdır. Etiolojide de PVB19 saptanan olgularda spontan olarak hidropsun düzelebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Brown T, Anand A, Ritchie LD, Clewley JP, Reid TM. Intrauterine parvovirus infection associated with hydrops fetalis. *Lancet* 1984;324(8410):1033-4.
- de Jong EP, Walther FJ, Kroes AC, Oepkes D. Parvovirus B19 infection in pregnancy: new insights and management. *Prenat Diagn* 2011;31(5):419-5.
- Alanen A, Kahala K, Vahlberg T, Koskela P, Vainionpää R. Seroprevalence, incidence of prenatal infections and reliability of maternal history of varicella zoster virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus and parvovirus B19 infection in South-Western Finland. *BJOG* 2005;112(1):50-6.
- Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. *BMJ* 1990;300(6733):1166-0.
- Manaresi E, Gallinella G, Zuffi E, Bonvicini F, Zerbini M, Musiani M. Diagnosis and quantitative evaluation of parvovirus B19 infections by real-time PCR in the clinical laboratory. *J Med Virol* 2002;67(2):275-81.
- Kelly T, Nathers A. Early presentation and spontaneous resolution of hydrops fetalis, secondary to parvovirus B19 infection. *J Obstet Gynaecol* 1998;18(2):190-1.
- Levy R, Weissman A, Blomberg G, Hagay ZJ. Infection by parvovirus B19 during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52(4):254-9.
- De Haan TR, Oepkes D, Beersma MFC, alther FJ. Aetiology, diagnosis and treatment of hydrops foetalis. *Curr Pediatr Rev* 2005;1(1):63-2.
- de Haan TR, Beersma MF, Class 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(1):55-62.
- Enders M, Weidner A, Rosenthal T, Baisch C, Hedman L, Söderlund-Venermo M, et al. Improved diagnosis of gestational parvovirus B19 infection at the time of nonimmune fetal hydrops. *J Infect Dis* 2008;197(1):58-2.
- Dieck D, Schild RL, Hansmann M, Eis-Hübinger AM. Prenatal diagnosis of congenital parvovirus B19 infection: value of serological and PCR techniques in maternal and fetal serum. *Prenat Diagn* 1999;19(12):1119-23.
- Cosmi E, Mari G, Delle Chiaie L, Detti L, Akiyama M, Murphy J, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(5):1290-3.
- Nicolaidis KH, Bilardo CM, Campbell S. Prediction of fetal anemia by measurement of the mean blood velocity in the fetal aorta. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(1):209-12.
- Delle Chiaie L, Buck G, Grab D, Terinde R. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(3):232-6.
- Evrüke İC, Mısırlıoğlu S. [Non-immune hydrops fetalis]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics* 2011;4(4):292-304.