

KAZUISTIKY

Parvovirus B19 z pohledu dětského hematologa

*Parvovirus B19 from the point of view of pediatric hematologist*Eva Jadvidžáková¹, Petr Hubáček^{1,2}, Zdeněk Kepka², Petr Smíšek¹, Lucie Šrámková¹, Jan Starý¹, Martina Suková¹

¹Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

²Ústav lékařské mikrobiologie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

SOUHRN

Jadvidžáková E, Hubáček P, Kepka Z, Smíšek P, Šrámková L, Starý J, Suková M. Parvovirus B19 z pohledu dětského hematologa

Parvovirus B19 způsobuje klasické dětské exantémové onemocnění známé jako 5. dětská nemoc (erythema infectiosum) se sezónním výskytem, zpravidla se zvýrazněním ve 3- až 5letých cyklech. Výrazně vyšší incidence je pozorována celosvětově od roku 2023. Stejně jako u předchozích nápadných vln dalších virových onemocnění (např. RSV a chřipky) se i v tomto případě nabízí souvislost s covidovou pandemií (skokové promoření po 2letých sociálních restrikcích). Článek přináší pohled hematologa, demonstrováný na souboru pacientů se symptomatickou parvovirovou infekcí prokázanou metodou PCR na Klinice dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol za období 12 let (02/2012–06/2024). Cílem není epidemiologická analýza, ale zviditelnění problematiky v českém periodiku a zdokumentování pestrosti hematologické manifestace této infekce.

Klíčová slova: parvovirus B19, erythema infectiosum, 5. dětská nemoc, hematologie, děti, aplastická krize

SUMMARY

Jadvidžáková E, Hubáček P, Kepka Z, Smíšek P, Šrámková L, Starý J, Suková M. Parvovirus B19 from the point of view of pediatric hematologist

Parvovirus B19 is the causative agent of classical childhood illness known as the 5th disease or erythema infectiosum. The occurrence has a seasonal character, with more dominant waves every 3 to 5 years. Remarkably higher incidence since 2023 is observed globally. Similarly to recent distinct waves of RSV and influenza, even in this case we can suspect a connection with covid pandemic (rapid contagion after 2 years of social restrictions). The article describes a cohort of patients with PCR confirmed symptomatic parvovirus B19 infection during a period of 12 years (02/2012–06/2024) at the Department of Pediatric Hematology and Oncology, Motol University Hospital. We do not aim at thorough epidemiological analysis, but rather focus on bringing the topic to the Czech pediatric community and describe hematological variety of parvovirus B19 infection.

Key words: parvovirus B19, erythema infectiosum, 5th disease, hematology, children, aplastic crisis

Korespondující autorka:

MUDr. Eva Jadvidžáková
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 00 Praha 5-Motol

ÚVOD

Parvovirus B19 (podle současné nomenklatury *Erythroparvovirus primate 1*) náhodně objevila australská viroložka Yvonne Cossartová v roce 1975 a je pojmenován podle řady a čísla zkumavky, ve které se virus podařilo prokázat.⁽¹⁾ Způsobuje klasické dětské exantémové onemocnění známé jako 5. dětská nemoc (erythema infectiosum). Výskyt je sezónní, se zvýrazněním ve tří až 5letých cyklech.⁽²⁾ Tento virus patří do čeledi Parvoviridae, kde se vyskytují jen další dva viry s významem pro humánní medicínu: lidský Bocavirus

(hBoV), způsobující respirační infekty a gastroenteritidy, a adeno-asociovaný virus (AAV), využívaný zejména v oblasti genové terapie jako nosič DNA k inkorporaci genů. Stejně jako zbylé dva je to malý (18–22 nm) neobalený virus s jednovláknovou DNA délkou přibližně 5600 bp. Díky nepřítomnosti obalu je virus značně rezistentní k vnějším fyzikálně-chemickým podmínkám.

Parvovirus B19 se vyskytuje ve třech genotypech. Genotyp 2, původně hojně zastoupený v evropské populaci, byl přibližně v 70. letech 20. století téměř kompletně nahrazen



Obr. 1: **Typický exantém u imunokompetentního dítěte. Výraz tváře vystihuje benigní průběh onemocnění.** Fotografie zveřejněny se souhlasem rodičů.

genotypem 1. Důvody nejsou známy. Genotyp 3 se stabilně vyskytuje v africké populaci. Genotypy mají srovnatelnou virulenci a jsou stabilní, proto je zvýšení incidence zpravidla odrazem vnímavosti populace.⁽³⁾

EPIDEMIOLOGIE A PATOFYZIOLOGIE

Infekce se přenáší většinou kapénkovou cestou. Možný je ale také přenos transplacentární či vzácně transfuzí. Prodělaná infekce zanechává dlouhodobou imunitu. Séroprevalence je závislá na věku, u seniorů dosahuje až 80 %.⁽⁴⁾

V době covidové pandemie (03/2020–09/2022) klesla detekce parvoviru B19 v populacích dárců krve téměř na nulu, s následným vysokým vzestupem pozorovaným od roku 2023.⁽⁵⁾ Výrazně vyšší incidence infekcí parvovirem B19 byla v roce 2023 pozorována jak v Evropě (např. v European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC),⁽⁶⁾ tak celosvětově.^(7–10) Stejně jako u předchozích nápadných vln RSV a chřipky se i v tomto případě nabízí souvislost s covidovou pandemií (skokové promoření po 2letých sociálních restrikcích).^(11,12)

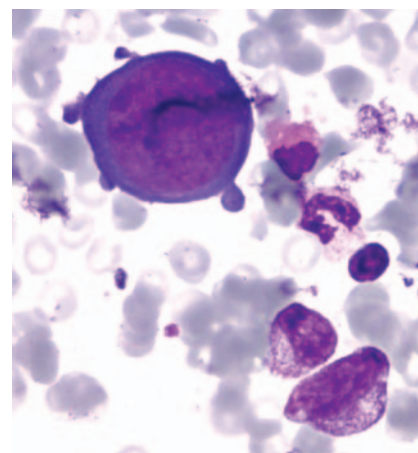
Stejně jako jiné viry se i parvovirus B19 vyznačuje tkáňovým tropismem daným vazebným receptorem na povrchu proliferujících buněk – globoside 4, který je z pohledu transfuzní medicíny znám také jako antigen P. Jako další možný receptor pro virus je pak popisován $\alpha 5 \beta 1$ integrin.⁽¹³⁾ Tyto charakteristiky nesou buňky erytroidních prekurzorů (stadium proerytoblastu). Antigen P je exprimován i na jiných buňkách (např. myokard, chrupavka, synoviální tkáň, játra atd.), kde může léta perzistovat, avšak podle všeho se nemnoží.⁽¹⁴⁾

KLINICKÝ OBRAZ

Inkubační doba parvovirové infekce je 4–14 dnů. Typickým projevem u dětí je tvářový erytém („slapped cheek“) a generalizovaný rash způsobený imunokomplexovou reakcí (obr. 1). U dospělých je pak typicky popisované zarudnutí

akrálních částí končetin („gloves and socks“). Diagnóza je tedy v nekomplikovaných případech obvykle klinická. Asi 20 % pacientů prodělává infekci asymptomaticky, přesto jsou infekční. Infekce se může manifestovat u batolat a předškolních dětí jako tranzitní erytoblastopenie dětského věku (TEC), charakterizovaná subakutním rozvojem anemického syndromu po „infektu“ a laboratorně často hlubokou normocytární anémií, iniciálně s retikulocytopenií. Tento stav vzniká zástavou erytropoézy při replikaci viru v prekurzorech erytrocytů a jejich zánikem. Typickým morfolo- gickým obrazem je nález gigantoblastů v kostní dřeni (obr. 2). Podobným mechanismem vzniká pure red cell aplasia (PRCA) u starších dětí a dospívajících. Postižení krvetvorby může být i širší, zejména u imunokompromitovaných jedinců. Prvním projevem nemoci může být i artritida.

Důležitou populační skupinou z pohledu promoření a rizika komplikací jsou ženy ve fertilním věku (cca 50 % je k nákaze parvovirem B19 vnímavých). Při infekci v těhotenství dochází k vertikálnímu přenosu na plod v asi jedné třetině případů.⁽¹⁵⁾ Důsledkem může být (v závislosti na gestačním věku) těžká intrauterinní anémie až s obrazem fetálního hydropsu (5–10 %).



Obr. 2: **Nález gigantoblastů v nátěru KD – obrovité buňky s velkým nukleocytoplazmatickým poměrem se sytější bazofilní cytoplazmou, s výběžky cytoplazmy (některé připomínají psí oušky), občas s vakuolizací, s kompaktním jader- ným chromatinem s jaderky i inkluzemi**

Mimořádně fragilní skupinou pacientů jsou pak jedinci s hyperplastickou nebo inefektivní erytropoézou v důsledku vrozených nebo získaných poruch krvetvorby. V našich zemích se jedná zejména o pacienty s vrozenou hemolytickou anémií – hereditární sférocytózou (vzácněji s enzymopatií, kongenitální dyserythropoetickou anémií nebo hemoglobinopatií). Globálně postihuje v největší míře pacienty se srpkovitou anémií. Aplastická krize způsobená infekcí parvovirem B19 je sice tranzitní (TAC), měla by odeznít do 2 týdnů, ale může být velmi hluboká, život ohrožující.

Zvýšené riziko komplikovaného a prolongovaného průběhu infekce parvovirem B19 je u imunokompromitovaných jedinců (primární imunodeficeience, imunosupresivní léčba), po transplantaci solidních orgánů nebo kmenových buněk krvetvorby.⁽¹⁶⁾

DIAGNOSTIKA

Diagnostika je založená na přímé detekci virové nálože (zejména pomocí PCR) a/nebo nepřímé detekci protilátek. Oba přístupy mají své diagnostické okno, přičemž zejména zkracuje klinické symptomatologie se tato okna překrývají (obr. 3).

Přímá detekce virové DNA se provádí ze séra nebo z plné periferní krve metodou PCR. Lze ji ale provést i z aspirace kostní dřeně, tkání či plodové vody. Iničiální viremie může dosahovat až 10^{12} kopií virů v 1 ml krve. Mimo to je možné virus detekovat i pomocí kultivačních metod či zobrazením pomocí elektronové mikroskopie, avšak tato vyšetření se z důvodu technické obtížnosti a doby do vygenerování výsledku dnes již běžně nepoužívají.

Druhou možností je detekce protilátek ve třídě IgM a IgG. Provádí se v párových vzorcích a je založená na čtyřnásobném vzestupu titru protilátek mezi dvěma vzorky séra

získanými s odstupem 2–3 týdnů. V případě parvoviru B19 je nutno brát v potaz také často se vyskytující polyvalentní aktivaci s produkcí IgM protilátek proti dalším agens, což vede k falešně pozitivním nálezům.

LÉČBA

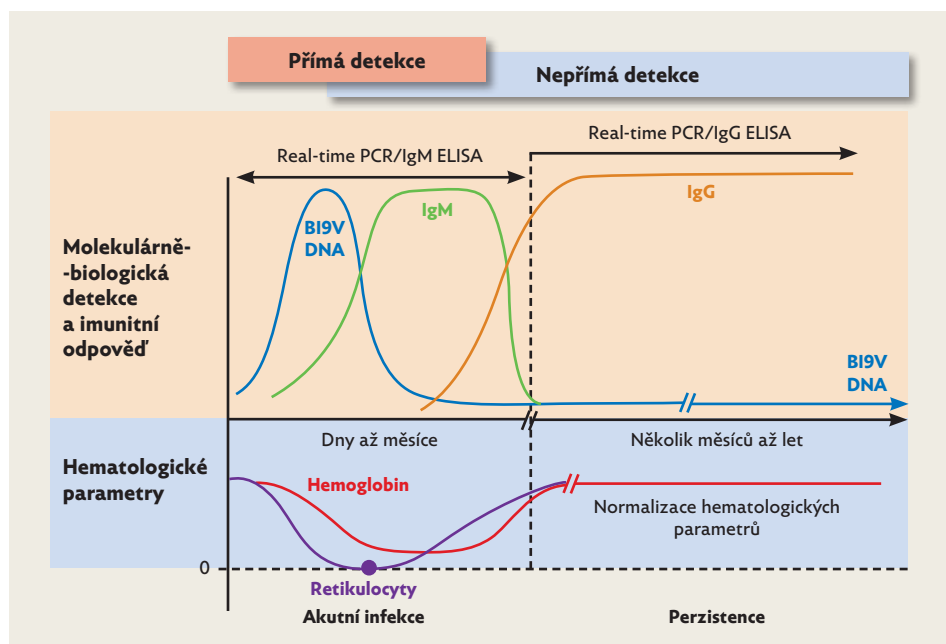
Léčba parvovirové infekce je v současné době nadále převážně symptomatická. Při hluboké anémii je indikováno podání transfuze erytrocytů. Indikováno je možno podávat vysokodávkované imunoglobuliny (1–2 g/kg), avšak s rizikem neúspěchu, rekurence⁽¹⁷⁾ a s nezanedbatelnou cenou. V případě infekce plodu v těhotenství je pak možné zabránit těžkému poškození plodu intrauterinní transfuzí. V takových případech je pak procento přežití plodů kolem 70 %.⁽¹⁸⁾

Úspěchy jiných léčebných modalit (např. inhibitory DNA polymerázy nukleotidovými analogy) jsou spíše kazuistické. Více dostupných údajů je o použití pyrofosfátového analogu (foscarnet) a o hydroxyuree, indikované u pacientů se srpkovitou anémií.⁽¹⁹⁾

NÁŠ SOUBOR

U dětských hematologických pacientů pátráme po infekci parvovirem B19 při nejasné anémii s retikulocytopenií, při aplazii červené řady nebo podezření na selhávání kostní dřeně. V těchto případech vyšetřujeme virovou nálož pomocí PCR v kostní dřeně, u pacientů se známou poruchou krvetvorby v periferní krvi.

Zatímco v období 2012–2023 jsme prokázali parvovirovou infekci jako jasnou příčinu hematologického onemocnění u 21 dětí (aplastická krize u hereditární sférocytózy nebo



Obr. 3: Možnosti detekce ve spojení s hematologickými parametry. Upraveno dle⁽²¹⁾

jiné hemolytické anemie $n = 14$, jinak nevyjasněné cytopenie $n = 7$), v prvních 6 měsících roku 2024 byl zaznamenán strmý vzestup případů (obr. 4). Významnou pozitivitu PCR parvoviru B19 v příčinné souvislosti s poruchou krvetvorby jsme potvrdili u 28 pacientů: aplastická krize při hereditární sférocytóze ($n = 12$), při kongenitální dyserythropoetické anemii ($n = 1$), nestabilní hemoglobinopatii Genova ($n = 1$), hemoglobin C ($n = 1$) a paroxysmální noční hemoglobinurii (PNH, $n = 1$). Dalšími zaznamenanými hematologickými projevy infekce byla tranzitní erytoblastopenie ($n = 8$) nebo komplikace léčby malignity ($n = 4$). Anemie byla převážně velmi hluboká (medián hemoglobinu 57 g/l, rozptyl 21–89 g/l). Za zmínku stojí neformální pozorování autorů, že u naprosté většiny případů chyběl typický exantém (u 26 z 28 dětí).

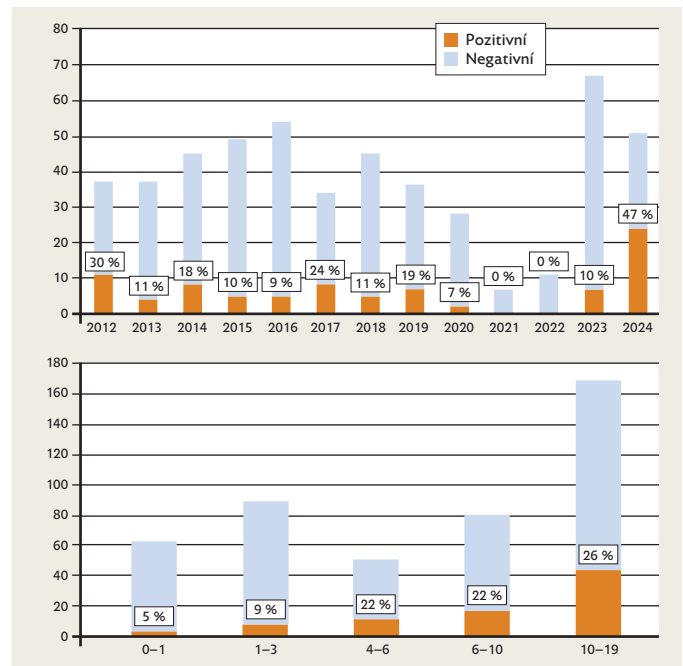
ZAJÍMAVÉ KAZUISTIKY

Pozdní diagnóza vrozené korpuskulární hemolytické anemie

Čtrnáctiletá dívka se statutem uprchlíka v rámci válečného konfliktu na Ukrajině (v ČR 2 roky) byla přijata pro symptomatickou hlubokou normocytární anemii. V klinickém obraze dominovaly bolesti břicha v epigastriu, cefalea, celková slabost a ztížené dýchání. Anamnestické údaje týkající se perinatálního období a nemocnosti byly omezené – dívka je od 10 let v péči tety (po úmrtí matky). Ikteru nebo symptomů anemie si pacientka ani teta nebyly vědomy, transfuzi nikdy nedostala. Ve vstupním krevním obraze byla nápadná normocytární anemie s hemoglobinem 37 g/l, RBC $1,11 \times 10^{12}/l$, MCV 81,1 fl, MCHC 411,1 g/l, s lehce zvýšeným počtem retikulocytů (1,82%, v absolutním počtu $20,2 \times 10^9/l$), dále byla patrná leukocytóza s neutrofilii. Parametry hemolýzy charakterizoval lehce nadhraniční bilirubin (26,1 $\mu\text{mol/l}$) a zvýšená laktátdehydrogenáza (LDH; 9,39 $\mu\text{kat/l}$). Sonograficky byla zjištěna splenomegalie (160 mm) a cholelithiáza. Dívka postupně dostala 4 transfuze erymasy. Funkční test membrány erytrocytu (EMA) před transfuzí byl patologický. Sérologicky i PCR byla potvrzena infekce parvovirem B19 ($9,85 \times 10^7$ kopií / ml plné krve).

Nález odpovídal typické aplastické krizi při parvovirové infekci v terénu dosud nepoznané hereditární sférocytózy. U pacientky se manifestovala i další obávaná komplikace infekce parvovirem B19 – myokarditida. Vzhledem k hloubce anemie a inadekvátní hypotenzi bylo provedeno kardiologické vyšetření.

Echokardiografie prokázala funkci levé komory na dolní hranici normy, pacientka měla výrazně elevované kardiomarkery (troponin 4600 ng/ml, NT-proBNP 7008,1 ng/l). Komplikující kardiální postižení bylo důvodem k podání IVIG ($2 \times 1\text{ g} / \text{kg}$ tělesné hmotnosti / den) a přechodné léčbě enalapilem k odlehčení levé komory. Během několika dnů se stav pacientky po kardiologické stránce upravil ad integrum. Šest měsíců po atace je dívka z hematologického pohledu dobře kompenzovaná s parametry lehké až středně těžké hemolýzy, na standardní substituční léčbě kyselinou listovou.



Obr. 4: Počet a procentuální zastoupení testovaných a pozitivních pacientů Kliniky dětské hematologie a onkologie FN v Motole v jednotlivých letech (A) a věkových kategoriích (B). V grafech jsou započítáni pacienti s nízkými náloži, které nebyly posouzeny jako asociované s klinicky symptomatickým onemocněním.

Na případu demonstrujeme problematiku obtížné diagnostiky podmiňujících chronických chorob při absenci zdravotní dokumentace a poučeného doprovodu u pacientů – uprchlíků z Ukrajiny. Pacienti s hereditární sférocytózou patří jednoznačně do hematologické dispenzarizace.

Vzácná hemoglobinopatie při parvovirové infekci

Devítiletý dosud zdravý chlapec rodičů tuniského původu (narozen v ČR) byl vyšetřen původně pro bolesti břicha a vysoké febrilie. Klinickým i sonografickým vyšetřením byla zjištěna významná splenomegalie (palpačně slezina hmatná až k pupku). Ve vstupním krevním obraze byla mikrocytární anemie s hemoglobinem 104 g/l, RBC $3,62 \times 10^{12}/l$, MCV 69,1 fl, retikulocyty byly sniženy na 0,55%, v absolutním počtu $19,9 \times 10^9/l$. Morfologie erytrocytů v nátěru periferní krve popisuje jednak sférocyty, ale i četné nespecifické změny jako poikilocytózu, terčovité erytrocyty, polychromazii, anizocytózu. Chlapec měl mírné známky hemolýzy: bilirubin celkový 31,4 $\mu\text{mol/l}$, LDH 5,57 $\mu\text{kat/l}$. Parametry metabolismu železa nesvědčily pro sideropenii. Metodou PCR byla potvrzena vysoká pozitivita parvoviru B19 v periferní krvi ($3,75 \times 10^9$ kopií/ml). K úpravě anemie došlo v následujících dnech spontánně, bez potřeby transfuze. Následným cíleným vyšetřením – elektroforézou hemoglobinu – byl prokázán abnormální hemoglobin putující v zóně C (HbC = 93,9 %). Molekulárně genetickým vyšetřením byla v 1. exonu genu HBB nalezena homozygotní forma mutace CD6 –HbC.

Hemoglobin C disease má jistou podobnost se srpkovitou anémií: záměna jediné aminokyseliny v řetězci globinu způsobí strukturální změnu a tetramer hemoglobinu pak není tak „pružný“, vytváří krystaly v erytrocytu (občas viditelné i mikroskopicky) a vede k chronické mírné hemolýze. Avšak na rozdíl od hemoglobinu S v případě srpkovité anémie hemoglobin C nepodléhá polymerizaci v podmínkách s nižší tenzí kyslíku. Pacienti tedy netrpí vazookluzivními atakami (pokud nejsou složeni heterozygoti HbC/HbS; tato a jiné kombinované poruchy hemoglobinu jsou v endemických oblastech běžné). K podpůrné léčbě patří kyselina listová, transfuze pacienti obvykle nepotřebují. Prognóza je dobrá, omezující však může být splenomegalie a cholelithiáza.⁽²⁰⁾

Případ demonstruje odhalení dosud němé vzácné vrozené poruchy hemoglobinu při aplastické krizi způsobené parvovirem B19.

Protrahovaný průběh infekce parvovirem B19 u imunosuprimované pacientky

Tříletá dívka na udržovací chemoterapii pro akutní lymfoblastickou leukemii (methotrexát, 6-merkaptopurin) se dostavila na obvyklou kontrolu s šetřením pravé dolní končetiny. Orientačně byl kloubní nález na celé dolní končetině klidný. Dle rodičů dívka v předchorobí prodělala nenápadnou serózní rýmu bez exantému. Přesto, se znalostí právě probíhajícího zvýšeného výskytu parvovirových nákaz, bylo provedeno cílené vyšetření a infekce byla potvrzena sérologicky i PCR ($2,91 \times 10^{11}$ kopií / ml periferní krve). V dalších dnech došlo k tranzitnímu poklesu v červeně řadě bez potřeby podání transfuze (hemoglobin 91 g/l). Sonografie kyčelního kloubu provedená pro šetření PDK prokázala mírný výpotek odpovídající parainfekční coxitidě. Chemoterapie byla týden přerušena a nahrazena protizánětlivou léčbou NSAID s promptním efektem. Specifická imunitní odpověď byla ovlivněna imunosupresí, sérokonverze nastala až 2,5 měsíce po infekci. Zbytková pozitivita PCR přetrvávala 3 měsíce. V současné době, 5 měsíců po atace, je dívka klinicky zcela bez potíží, v trvající remisi ALL.

Parvovirová artritida má u dětí zpravidla lehký průběh, u dospělých však může imitovat nástup revmatologického onemocnění. Virus může perzistovat v synoviální tkáni, jeho vztah ke vzniku artralgií ale není zcela objasněn.

Manifestace (u dětí) raritní hematologické diagnózy při infekci parvovirem B19

Šestnáctiletá dívka s krátkou anamnézou vertiga po úrazu hlavy byla odeslána na hematologii pro záchyt

pancytopenie v krevním obraze (leukocyty $1,6 \times 10^9$ /l, hemoglobin 72 g/l, trombocyty 35×10^9 /l). Horečnatý stav se objevil až následně. Pozitivní sérologie (IgM) i vysoká nálož v krvi potvrdily infekci parvovirem B19 ($1,31 \times 10^{12}$ kopií/ml). Kostní dřeň byla okrskově hypocelulární, s nálezem gigantoblastů. Histologický obraz trepanobiopsie kostní dřeně připouštěl podezření na počínající selhání kostní dřeně – aplastickou anemii (buněčnost 40–50 %). V rámci standardního vyšetření možných příčin selhávání krvetvorby byl metodou průtokové cytometrie v periferní krvi překvapivě zachycen velmi významný PNH klon – buňky s chybějícím antigenem CD55 a CD59 (granulocyty/monocyty 80 %, erytrocyty 15 %). Infekce parvovirem B19 tedy u pacientky odhalila dosud asymptomatickou paroxysmální noční hemoglobinurii, velmi vzácné klonální onemocnění krvetvorby, charakterizované porušenou obranou vůči komplementu s typickou triádou projevů: intravaskulární hemolýza, tromboembolické komplikace a selhání kostní dřeně. Léčba vysokodávkovanými imunoglobuliny vedla u pacientky k podstatné úpravě pancytopenie a obnovení buněčnosti kostní dřeně, tedy úpravě selhání kostní dřeně způsobeného parvovirem B19. Při přetrvávání významného PNH klonu byla indikována cílená léčba eculizumabem (inhibitor aktivace terminálního komplementu) k prevenci závažných komplikací hemolytické formy PNH.

ZÁVĚR

Infekce parvovirem B19 v dětském věku probíhá obvykle benigně, ale zejména u vnímavých jedinců může způsobit hematologické komplikace. V sezoně 2023–2024 se především pediatrii prvního kontaktu potýkali s výrazným nárůstem incidence 5. dětské nemoci. Pokud klinický obraz (nápadná bledost, nově vzniklý srdeční šelest) vede k odběrům krve, pak by součástí panelu vyšetření měl vždy být krevní obraz s retikulocyty, jejichž počet vypovídá o potlačení nebo obnově erytropoézy a pomáhá v rozhodování o dalším managementu pacienta. Sérologie bývá pozitivní cca od 10. dne od infekce (nikoliv od klinických příznaků). Může dojít ke zkřížené reaktivitě protilátek ve třídě IgM proti jiným virům. Potvrzením infekce je průkaz virové nálože v krvi nebo tkáních, vyšetření PCR však může být v terénu obtížně dostupné. Jednoznačnou indikací odeslání dítěte k hematologickému vyšetření je anémie vyžadující transfuzi, případně jiná závažnější cytopenie. Tyto stavy mohou být pouze prohloubením již existující narušené erytropoézy.

Která z infekcí teď čeká na svoji „postcovidovou vlnu“? |

LITERATURA

1. **Cossart Y, Parvovirus B19 finds a disease.** *Lancet* 1981; 318: 988–989.
2. **Enders M, et al.** Current epidemiological aspects of human parvovirus B19 infection during pregnancy and childhood in the western part of Germany. *Epidemiol Infect* 2007; 135(4): 563–569.
3. **Hübschen JM, et al.** Phylogenetic analysis of human parvovirus b19 sequences from eleven different countries confirms the predominance of genotype 1 and suggests the spread of genotype 3b. *J Clin Microbiol* 2009; 47(11): 3735–8.
4. **Mossong J, et al.** Parvovirus B19 infection in five European countries: Seroepidemiology, force of infection and maternal risk of infection. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 1059–1068.
5. **Guillet M, et al.** New atypical epidemiological profile of parvovirus B19 revealed by molecular screening of blood donations, France, winter 2023/24. *Euro Surveill* 2024; 29(21).
6. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risks-posed-reported-increased-circulation-human-parvovirus-b19-eueea>
7. **d'Humières C, et al.** An unusual out break of parvovirus B19 infections, France, 2023 to 2024. *Euro Surveill* 2024; 29(25).
8. **Patalon T, et al.** An outbreak of parvovirus B19 in Israel. *Viruses* 2023; 15: 2261.
9. **Vuković V, et al.** Seroepidemiology of human parvovirus B19 infection among the population of Vojvodina, Serbia, over a 16-year period (2008–2023). *Viruses* 2024; 16: 180.
10. **Nordholm AC, et al.** Epidemic of parvovirus B19 and disease severity in pregnant people, Denmark, January to March 2024. *Euro Surveill* 2024.
11. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/intensified-circulation-respiratory-syncytial-virus-rsv-and-associated-hospital>
12. <https://szu.cz/aktuality/chripka-je-v-cr-dominantni-dosahla-urovne-epidemie/>
13. **Weigel-Kelley KA, Yoder MC, Srivastava A.** Alpha5beta1 integrin as a cellular coreceptor for human parvovirus B19: requirement of functional activation of beta1 integrin for viral entry. *Blood* 2003; 102(12): 3927–33.
14. **Xu M, Leskinen K, Gritti T, et al.** Prevalence, cell tropism, and clinical impact of human parvovirus persistence in adenomatous, cancerous, inflamed, and healthy intestinal mucosa. *Front Microbiol* 2022; 13: 914181.
15. **Gigi, et al.** Parvovirus B19 infection in pregnancy – a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021; 264: 358–362.
16. **Bentata Y.** Parvovirus B19 in kidney transplantation: keypoints and essential pitfalls to know. *Infect Dis* 2021; 53(6): 404–408.
17. **Algwaiz G, Alharbi A, Alsehim K, et al.** Hematologic manifestations of parvovirus B19 infection. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2023; 16(4): 316–322.
18. **Vanspranghels, et al.** Does an intrauterine exchange transfusion improve the fetal prognosis in parvovirus infection cases? *Transfusion* 2019; 59(1): 185–190.
19. **Hu X, Jia C, Wu J, et al.** Towards the antiviral agents and nanotechnology-enabled approaches against parvovirus B19. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 916012.
20. **Karna B, Jha SK, Al Zaabi E.** Hemoglobin C disease. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearlsPublishing 2024.
21. **Slavov S, et al.** Human parvovirus B19: general considerations and impact on patients with sickle-cell disease and thalassemia and on blood transfusions. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011; 62: 247–262.