

Infezione da parvovirus B19 in gravidanza

M. RAIMONDO, A. D'ETTORE, A. PALMA, A. VITELLI, L.O. SCALDARELLA,
M.L. D'ANGIOLELLA, M. D'AMBROSIO, A. TOLINO

RIASSUNTO: Infezione da parvovirus B19 in gravidanza.

M. RAIMONDO, A. D'ETTORE, A. PALMA, A. VITELLI,
L.O. SCALDARELLA, M.L. D'ANGIOLELLA, M. D'AMBROSIO,
A. TOLINO

Il Parvovirus B19 è l'agente della quinta malattia o eritema infettivo. Il Parvovirus B19 cresce solo in cellule in attiva moltiplicazione in particolare nelle cellule del fegato fetale, del cordone ombelicale, e nelle cellule progenitrici midollari.

In donne gravide la trasmissione del virus può causare anemia fetale, idrope e morte. Se l'infezione viene acquisita nelle prime 20 settimane, si verifica la morte del feto nel 3-9% dei casi. Nel secondo trimestre, a causa dell'enorme aumento della massa eritrocitaria fetale si può manifestare l'idrope fetale: si tratta di gonfiore del tessuto sottocutaneo fetale, determinato da un danno tossico sul midollo, dalla conseguente anemizzazione e da una grave sofferenza miocardica che causa lo scompenso congestizio.

La diagnosi diretta da B19 si effettua con la ricerca del DNA virale nel siero materno mediante PCR o nei tessuti mediante ibridazione in situ, quantificazione dei livelli di anticorpi IgM e IgG, e solo se necessario, il test sul liquido amniotico.

Per quanto concerne la terapia, l'infezione da parvovirus B19 generalmente non richiede trattamento. In casi gravi di idrope fetale sono state effettuate trasfusioni intrauterine oppure infusioni di immunoglobuline alla madre, con benefici per il feto non ancora accertati.

SUMMARY: Parvovirus B19 infection in pregnancy.

M. RAIMONDO, A. D'ETTORE, A. PALMA, A. VITELLI,
L.O. SCALDARELLA, M.L. D'ANGIOLELLA, M. D'AMBROSIO,
A. TOLINO

Parvovirus B19 is the agent of the fifth disease. It grows in cells in active multiplication as those of fetal liver, umbilical cord and marrow progenitrix.

In pregnant women the virus transmission causes fetal anaemia, hydrops and death.

Parvovirus B19 crosses the placental barrier: in the first twenty weeks, it can bring fetus to death in the 3-9%. In the second trimester it can induce fetal hydrops (subcutaneous swelling with toxic damage to marrow, consequent anaemia and severe myocardium distress with congestion decompensation). In the third trimester the fetal immunity response is more efficient so that the infection can give only an anaemic child. However, parvovirus B19 infection in a pregnant woman, usually, gives a sound child.

The infection diagnosis includes the research of viral DNA in the maternal serum by specific polymerase chain reaction of ibridation in situ, quantification of IgM and IgG antibody levels, and, only if necessary, amniotic fluid test.

The infection generally doesn't needs therapy. However in severe fetal hydrops cases have been done intrauterine transfusions or immunoglobulin infusion to mother but with usure advantages for fetus.

KEY WORDS: Parvovirus B19 - Infezione - Gravidanza - Diagnosi - Terapia.
Parvovirus B19 - Infection - Pregnancy - Diagnosis - Therapy.

Introduzione

Il parvovirus B19 è l'agente della quinta malattia o eritema infettivo ed è l'unico parvovirus patogeno per l'uomo, la cui scoperta risale al 1975.

Da un punto di vista strutturale, contiene un capside formato da due proteine strutturali dotate di attività immunogena, VP1 e VP2, e varie proteine non strutturali, di cui la più importante è la NS1, determinanti per la replicazione e la patogenicità del virus.

Il parvovirus B19 cresce solo in cellule in attiva moltiplicazione, in particolare in cellule del fegato fetale, cellule del cordone ombelicale, cellule progenitrici midollari, eritrociti di soggetti con leucemie eritroidi e cellule megacarioblastoidi.

Il parvovirus B19 presenta un tropismo marcato per le cellule eritroidi immature, particolarmente i pronormoblasti, in cui può produrre due tipi di processi:

- 1) replicazione virale fino alla lisi della cellula ospite con liberazione di nuovi virioni;
- 2) integrazione del genoma virale con quello della cellula ospite e conseguente infezione cronica.

Le cellule infettate dal parvovirus B19 presentano il tipico aspetto delle cellule che vanno incontro all'apoptosi, con cromatina ai margini, vacuolizzazione citoplasmatica, nucleo bollosa e virioni sia nel nucleo

che nel citoplasma.

Il recettore cellulare per il parvovirus B19 è l'antigene P del gruppo sanguigno, un glicolipide noto come globoside. Esso si trova anche su eritoblasti, megacariociti, cellule endoteliali, corteccia renale, placenta, cellule ematopoietiche del fegato fetale e miocardio fetale. I pochi soggetti sprovvisti di antigene P sono naturalmente resistenti all'infezione.

In infezioni sperimentali, la viremia, compare dopo 6-11 giorni ed è associata a sintomi prodromici, quali cefalea, mialgie, brividi e febbre, correlati alla produzione di citochine.

Dal decimo giorno si riscontra una perdita quasi totale di precursori eritroidi, dovuta al blocco della sintesi di DNA eritrocitario e al conseguente arresto del processo di maturazione, con la comparsa di pronormoblasti giganti.

All'apice della viremia c'è un crollo del numero di reticolociti, per cui si evidenzia una caduta dei livelli di emoglobina anche nei soggetti normali. Il feto è particolarmente vulnerabile a causa della breve sopravvivenza eritrocitaria, rapidità di espansione del volume eritrocitario e immaturità della risposta immunitaria. Si possono osservare anche lievi forme di neutropenia, linfopenia e piastrinopenia. Nella seconda fase dell'infezione, riscontrabile dopo 15-17 giorni dal contagio e caratterizzata dall'eruzione esantematica, si verifica la reazione immunitaria con produzione di IgM e, dopo 1 settimana, di IgG specifiche, cui segue la scomparsa del virus del sangue. Per quanto l'insorgenza del megalocritema sia correlata alla produzione anticorpale, la sua assenza non va comunque interpretata come energia verso il parvovirus B19.

Per quanto riguarda la risposta immunitaria, al contrario di quanto si riscontra nella grande maggioranza delle infezioni da DNA-virus, nei confronti del parvovirus B19 sembrano prevalere le difese di tipo umorale su quelle cellulari. Infatti, lo sviluppo di anticorpi è generalmente seguito dalla scomparsa della viremia e dalla protezione nei confronti della malattia, malgrado siano possibili le reinfezioni. L'infezione persistente è dovuta alla mancata produzione di anticorpi neutralizzanti o all'assenza di alcune componenti dell'immunità cellulomediata.

Caratteristiche generali

Epidemiologicamente, l'infezione da parvovirus B19 è diffusa in tutto il mondo e si riscontra in ogni periodo dell'anno, con una maggiore incidenza nei mesi di marzo-giugno.

I cicli epidemici sono di 4-5 anni nei paesi con clima temperato, di 2-3 anni nei paesi tropicali. La sieropositività è del 2-15% nei bambini di età < 5 anni, del 15-60% tra 5 e 19 anni, del 30-60% negli adulti e >80%

nei soggetti anziani. Tuttavia la viremia è rara, oscillando da 1:3.000 a 1:40.000 donatori di sangue.

La trasmissione del parvovirus B19 avviene generalmente per via aerea: il virus è stato riscontrato nelle secrezioni respiratorie, ma non sono stati individuati siti di replicazione.

Nelle donne in stato di gravidanza il virus può essere trasmesso verticalmente al prodotto del concepimento, con conseguente anemia fetale, idrope fetale, aborto e morte. Poiché fino a oggi le diagnosi si sono basate solo sulla presenza di idrope fetale, è stata fatta una ricerca in Svezia per valutare l'incidenza dell'infezione nei feti morti anche senza i segni di idrope. Sono stati raccolti tutti i casi di morte fetale in 14.147 gravidanze e parti (> 22 settimana) e tutti i casi di aborto spontaneo (<22 settimana). Fra questi sono state riscontrate più infezioni da parvovirus B19 che fra le gravidanze normali ($p=0,049$). Dei 7 casi riscontrati, solo uno presentava idrope. Viene concluso che la presenza del DNA del parvovirus B19 nei feti morti alla fine del secondo trimestre o nel terzo trimestre è frequente e che la maggioranza di questi feti non presenta idrope.

La percentuale di sieroconversioni in gravidanza è dell'1,5%: queste si associano a trasmissione materno-fetale nel 33% dei casi.

Numerose segnalazioni hanno consentito di stabilire il nesso fra infezione da parvovirus B19 e idrope fetale e/o morte fetale; la ricerca retrospettiva del genoma virale ha anche dimostrato che una buona percentuale dei casi letali di idrope fetale, precedentemente classificato come idiopatico, erano stati causati dal parvovirus B19. L'idrope e la morte sono verosimilmente legati alla depressione dell'eritropoiesi causata dal virus che, nel periodo della vita fetale in cui l'aumento della massa eritrocitaria è più rapido, può determinare anemia grave con conseguente scompenso cardiaco iperdinamico, analogamente a quanto si osserva nei bambini o negli adulti con emoglobinopatie. Tuttavia, anche il coinvolgimento diretto dal miocardio è stato implicato, se pure più raramente, nel determinismo dell'idrope. Benché la prognosi dell'idrope fetale sia spesso infausta, indipendentemente dalla sua etiologia, la risoluzione spontanea del quadro clinico è possibile, con successiva normale evoluzione della gravidanza.

Quindi, l'infezione da parvovirus B19 deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale dell'idrope fetale. Poiché l'idrope fetale può svilupparsi a distanza di 2-17 settimane dalla fase di viremia materna, la ricerca sia del virus che delle IgM specifiche sul sangue materno possono risultare negative; anche le IgM specifiche sul sangue fetale possono essere negative, mentre in genere risulta positiva la ricerca del genoma virale tramite PCR sul liquido amniotico, sul sangue fetale, sul liquido ascitico o, nel caso di morte fetale, sui

diversi tessuti.

Aspetti clinici

Le manifestazioni cliniche sono varie e possono presentarsi come infezione asintomatica, megalocitopenia, crisi aplastica transitoria, sindrome artralgica, malattie ematologiche, miocardite, vasculiti, epatopatia.

In corso di gravidanza la condizione più grave e temuta è la fetopatia. È infatti possibile che il parvovirus B19 attraversi la barriera placentare, causando talora gravi conseguenze che derivano essenzialmente dalla combinazione di due condizioni favorevoli, rappresentate dall'elevato turnover delle emazie fetali e dall'immaturità del sistema immunitario. Se l'infezione viene acquisita nelle prime 20 settimane, si verifica la morte del feto nel 3-9% dei casi. Nel secondo trimestre, a causa dell'enorme aumento della massa eritrocitaria fetale, si può manifestare l'idrope fetale: si tratta di uno stato anasarco (gonfiore del tessuto sottocutaneo) nel feto, determinato da un danno tossico sul midollo, dalla conseguente anemizzazione e da una grave sofferenza miocardica che causa lo scompenso congestizio. A proposito di questa e di altre complicazioni fetali ci sono diverse opinioni sull'epoca di gravidanza che deve considerarsi più a rischio. La patogenesi è probabilmente multifattoriale e dovuta essenzialmente ai seguenti fattori: edema generalizzato conseguente ad una grave anemia del feto, ipertensione portale da aumentata ematopoiesi extramidollare, provocata a sua volta dall'estesa emolisi indotta dall'infezione litica, disseminazione del parvovirus B19 in tutti i principali organi, incluse le cellule miocardiche, per cui la morte fetale potrebbe essere talora causata da una miocardite virale. Aspetti patologici caratteristici sono la reazione leucocitoblastica nel fegato e la presenza di grandi cellule scarsamente colorate con corpi inclusi eosinofili e addensamento marginale della cromatina nucleare. L'idrope fetale non immune si riscontra in 1:3000 gravidanze: nel 50% dei casi la causa è ignota e nel 10-15% è dovuta al parvovirus B19. L'infezione nel terzo trimestre, essendo più valida la risposta immunitaria fetale, può essere seguita dalla nascita di un bambino affetto da anemia o, eccezionalmente, da natimortalità. Tuttavia, l'evenienza più frequente di un'infezione materna da parvovirus B19 è la nascita di un bambino sano, anche nei casi associati a positività delle IgM specifiche.

Bibliografia

1. PATRICK R., MURRAY S., KEN S., ROSENTHAL., GERGE S., KOBAYASHI MICHAEL A.: Pfaller

Aspetti diagnostici e terapeutici

La diagnosi diretta da parvovirus B19 si effettua con la ricerca del DNA virale nel siero mediante PCR o nei tessuti mediante ibridazione *in situ*. La diagnosi istologica è basata sul riscontro al microscopio ottico di inclusioni nucleari eosinofile con addensamento cromatinico periferico contenenti, all'osservazione elettromicroscopica, particelle virali. La presenza di proeritroblasti giganti nel midollo osseo depone fortemente per un'infezione da parvovirus B19. L'esame immunostochimico può evidenziare gli antigeni virali. La risposta anticorpale può essere valutata mediante la ricerca di IgM e IgG con sistemi RIA o ELISA a cattura. La positività delle IgM anti-B19 è stata riscontrata in oltre il 90% dei casi di megalocitopenia, artropatia e crisi aplastiche, con persistenza per 2 o 3 mesi dall'inizio della sintomatologia, ma raramente nel siero materno o fetale in concomitanza con l'idrope.

Se l'infezione materna è diagnosticata prima della 20ª settimana di gestazione, la maggior parte degli Autori raccomanda l'esecuzione di ecografie seriate ogni settimana per almeno 8-12 settimane, al fine di evidenziare precocemente la possibile comparsa di ascite fetale; il suo riconoscimento precoce, senza attendere le scadenze delle ecografie di routine, potrebbe consentire di valutarne l'evoluzione e di intervenire tempestivamente con trasfusioni intrauterine se queste si rendono necessarie.

Per quanto riguarda le possibili misure preventive, l'astenersi dal lavoro delle donne gravide con mansioni a rischio (infermiere, insegnanti) durante i periodi di epidemia è discussa. La principale fonte di infezione sembra essere rappresentata da bambini nell'ambiente domestico della paziente ed il virus può essere trasmesso prima della comparsa dell'esantema, rendendo impossibili misure di isolamento.

Per quanto concerne la terapia, l'infezione da parvovirus B19 generalmente non richiede trattamento. Nei casi di grave anemia, non esistendo una terapia etiologica specifica, si possono utilizzare le immunoglobuline aspecifiche endovena, in rapporto alla sintomatologia presentata dal paziente.

Nei casi più gravi, come nelle crisi aplastiche, sono necessarie trasfusioni di sangue, con eventuale ossigeno-terapia, mentre per l'artropatia possono rendersi necessari antiflogistici, steroidei o meno. In casi gravi di idrope fetale sono state effettuate trasfusioni intrauterine oppure infusioni di immunoglobuline alla madre, con benefici per il feto non ancora accertati.

Microbiologia Edises-Napoli 2000.

2. GIOVANGRANDI Y., WEINER C.P., SMOLENEICJ.,

- BRETTES J.P.: *Fetal infection* In: JAMES D.K., STEER P.J., WEINER C.P., GONIK B. eds. *High risk pregnancies: management options*. WB Saunders Co., 841-870, 1994.
3. MORONI M., ESPOSITO R., DE LALLA F.: *Malattie infettive*. Masson - Milano 2001.
 4. WRIGHT C., ILINCHLIFFE S.A., TAYLOR C.: *Fetal pathology in intrauterine death due to parvovirus B19 infection*. Br J Obstet Gynaecol, 103:133-6, 1996.
 5. VAN den VEYVER J.B., MOISE K.J., TOWBIN J.A.: *Determination of intrauterine infection by polymerase chain reaction*. Am J Obstet Gynecol, 170:278,1994.
 6. GENTILOMI G., ZERBINI M., GALLINELLA G., VENTUROLI S., MANARESE E., MORANDI R., MUSIANI M.: *B19 parvovirus induced fetal hydrops: rapid and simple diagnosis by detection of B19 antigens in amniotic fluids*. Prenat Diagn, 18:363, 1998.
 7. FAIRLEY C.K., SMOLENIEC J.S., CAUL O.E., MILLER E.: *Observational study of effect of intrauterine transfusions on outcome of fetal hydrops after parvovirus B19 infection*.
 8. Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. *Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy*. Br Med J 300:1166, 1990.
 9. JORDAN J.A.: *Identification of human parvovirus B19 infection in idiopathic nonimmune hydrops fetalis*. Am J Obstet Gynecol, 174:37, 1996.
 10. HARGER J.H., ADLER S.P., KOCH W.C., HARGER G.F.: *Prospective evaluation of 618 pregnant women exposed to parvovirus B19: risks and symptoms*. Obstet Gynecol, 91:413, 1998.
 11. MILLER E., FAIRLEY C.K., COHEN B.J., SENG C.: *Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy*. Br J Obstet Gynaecol, 105: 174, 1998.
 12. SEARLE K., GUILLIARD C., ENDERS G.: *Parvovirus B19 diagnosis in pregnant women-quantification of IgG antibody levels (IU/ml) with reference to the International Parvovirus B19 standard serum*. Infection, 25:32, 1997.
 13. SKJÖLDERBRAND-SPARRE L., FRIDELL E., NYMAN N., WAHREN B.: *A prospective study of antibodies against parvovirus B19 in pregnancy*. Acta Obstet Gynaecol Scand, 75:336, 1995.
-