

La trasfusione del sangue

Volume 42, Numero 4, Luglio - Agosto 1997

Indagine sieroepidemiologica preliminare sulla prevalenza dell'infezione da Parvovirus B19 in donatori abituali della regione Campania

Giorgio LIGUORI (1), Carmine ESPOSITO (1), Patrizia VILLANO (1), Salvatore GUASTAFIERRO (2), Francesco SESSA (3)

(1) Istituto di Igiene e Medicina Preventiva, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Seconda Università degli Studi di Napoli

(2) Servizio di Immunoematologia e Trasfusionale, Ospedale San Leonardo, Azienda Sanitaria Locale Napoli 5

(3) Servizio di Immunoematologia e Trasfusionale, Ospedale Nuovo Pellegrini, Azienda Sanitaria Locale Napoli 1

Authors report a serum-epidemiological survey on the prevalence of parvovirus B19 infection in Campania (South Italy) in normal subjects (blood donors).

In this group, the prevalence of anti-PB19 appeared as follows: 44.4% IgG only, 1.6% IgM only, 5.6% IgG+IgM.

Authors insist on the importance of prevention from infection, especially in patients at risk, as the virus can be also transmitted by transfusion of blood components and clotting factor concentrates.

PAROLE CHIAVE: Parvovirus B19, emotrasfusione, indagine sieroepidemiologica, prevenzione.

KEY WORDS: parvovirus B19, blood transfusion, serum-epidemiological survey, prevention.

INTRODUZIONE

Il Parvovirus B19 (PB19) è un virus a DNA a singola elica. L'infezione ha carattere ubiquitario e, spesso, decorre in maniera asintomatica. Infatti, la diffusione del virus è molto più ampia rispetto alla reale incidenza dei quadri clinici conclamati 3, 13, 21, 24, 26, 29. Con l'evolversi delle metodologie diagnostiche, è stato possibile definire lo spettro delle manifestazioni cliniche in cui è implicato il virus. L'eritema infettivo, o quinta malattia, è la patologia più frequente, ma al virus sono correlate anche artropatie post- infettive, crisi aplastiche in soggetti con anemie emolitiche, talassemici, o in corso di immunodeficienze primarie o secondarie 4, 8, 9, 15, 25, 27, 29.

Recentemente, è stata evidenziata l'associazione tra parvovirus B19 e vasculiti del tipo panarterite nodosa, malattia di Kawasaki e granulomatosi di Wegener 19, nonché con la porpora trombocitopenica idiopatica 18.

Tra le modalità di trasmissione, va annoverata la via parenterale: essa assume particolare rilievo poiché il PB19 si è dimostrato resistente agli usuali sistemi di trattamento del sangue e degli emoderivati 5, 15, 23. Da ciò deriva un rischio da non sottovalutare, specie se riferito a determinate categorie di pazienti.

Con il presente studio, si è inteso apportare un contributo circa le conoscenze sulla reale prevalenza dell'infezione in Campania, regione in cui i dati sieroepidemiologici sono praticamente inesistenti.

A tal fine, sono stati esaminati soggetti sani, selezionati tra i donatori di sangue abituali.

MATERIALI E METODI

Sono stati testati 250 sieri ottenuti da soggetti sani di età compresa tra 19 e 55 anni. Essi fanno parte di gruppi di donatori abituali di sangue e, come tali, sono stati sottoposti ad accurata visita medica e a tutti gli esami di laboratorio previsti. I 250 sieri selezionati sono tutti negativi per HBsAg, anti-HIV 1/2, anti-HCV, VDRL e TPHA. Un'aliquota di ciascuno di tali campioni di siero è stata congelata a -20 °C fino all'esecuzione degli esami specifici per gli anticorpi anti-PB19.

La valutazione delle immunoglobuline specifiche IgG e IgM dirette contro gli antigeni strutturali Vp2 del PB19 è stata effettuata con metodo ELISA (Microline Ab-Parvoscan B19, Poli Diagnostici, Milano).

Tutte le determinazioni sono state eseguite in doppio. L'interpretazione dei risultati (presenza/assenza di IgG e/o IgM anti-PB19) è stata elaborata in accordo con quanto indicato nelle istruzioni fornite dal produttore.

RISULTATI

Come evidenziato in figura 1, sono risultati positivi per anticorpi specifici (globalmente considerati) per il PB19 il 51,6% dei sieri testati, e precisamente:

- il 44,4% solo per anticorpi IgG,
- l'1,6% solo per anticorpi IgM,
- il 5,6% per IgG+IgM.

Sono risultati sieronegativi il 48,4% dei sieri testati.

DISCUSSIONE

L'analisi dei risultati ora descritti suggerisce le seguenti considerazioni.

In primo luogo, va detto che la sieroprevalenza osservata rifletterebbe l'andamento epidemiologico dell'infezione descritto per altre regioni, come emerso da precedenti ricerche 3, 13, 21, 24, 26, 29. Il riscontro del 51,6% di positività per anticorpi anti-PB19 (globalmente considerati) nei donatori e, soprattutto, la presenza di anticorpi specifici di classe IgM nel 7,2% di essi, è un dato di particolare rilievo perché è ormai certo che gli emoderivati sono implicati nella trasmissione del virus per via parenterale e che gli usuali sistemi di sterilizzazione risultano, spesso, inefficaci 5, 11, 23, 28.

È noto che il PB19 è stabile al calore. In uno studio preliminare di Santagostino e coll., è stata osservata la sieroconversione nel 40% di pazienti emofilici (anti-PB19 negativi) infusi con Fattore VIII sottoposto a trattamento termico a 100 °C per 30 min. 23. Williams e coll. hanno riscontrato che il trattamento a 80 °C per 72 ore di concentrati di fattori coagulativi, può ridurre l'incidenza delle infezioni 27, ma il virus non viene sicuramente inattivato, com'è dimostrato da Lyon e coll. che hanno descritto la comparsa di rash cutaneo rubeoliforme in emofilici infusi con un concentrato di Fattore IX super heated 11.

Il PB19, non possedendo una capsula lipidica, è resistente anche ai trattamenti chimici con solventi/detergenti. Mariani et al. hanno riportato 10/14 sieroconversioni in emofilici infusi con Fattore VIII così trattato 12, mentre Morfini e coll. hanno descritto un caso di anemia aplastica 16. È stata tentata anche la sterilizzazione di concentrati di Fattore VIII combinando il trattamento con solvente/detergente e il riscaldamento a 100 °C 22.

Le conseguenze cliniche della parvovirosi sono del tutto irrilevanti nei soggetti immunocompetenti o si limitano generalmente ad episodi lievi ed aspecifici come artralgie o forme simil-influenzali. In gravidanza, l'infezione da PB19 può determinare la morte intrauterina del feto per idrope fetale 7, 20.

Sebbene il rischio di trasmissione dell'infezione con emocomponenti sia più limitato rispetto agli emoderivati, unità di sangue e/o emocomponenti anti-PB19 negative troverebbero indicazione:

- nei pazienti portatori di anemia emolitica cronica e anticorpo negativi 17;
- nelle prime 20 settimane di gravidanza in donne anti-PB19 negative;
- negli immunocompromessi.

Il problema della sicurezza degli emoderivati assume maggiore complessità, poiché il pool di migliaia di unità di plasma, soprattutto quelle ottenute da plasmaferesi, determina, con maggiore probabilità, la contaminazione di molti lotti di concentrati di fattori coagulativi. È stata proposta la ricerca del DNA del PB19 mediante PCR nei pools di plasma da destinare alla produzione di emoderivati, anche se, in tal caso, la PCR non permette di distinguere tra forma degradata ed integra del DNA virale e, pertanto, non esisterebbe correlazione con l'infettività 10, 14.

Una corretta e scrupolosa anamnesi da parte dei medici dei Servizi Trasfusionali, potrebbe mettere in rilievo sintomi precoci o sospetti, mentre, come raccomandato dai CDCs di Atlanta, un adeguato controllo delle sacche derivanti dalle donazioni potrebbe limitare la circolazione del virus 5. È auspicabile, inoltre, la messa a punto di metodi di trattamento degli emoderivati più efficaci, in considerazione della diversa reattività del paziente immunodepresso all'azione del virus. È noto che il decorso cronico dell'infezione può complicare, nel soggetto immunodeficiente, un equilibrio già di per sé precario, contribuendo così alla progressione della malattia 1, 15.

In definitiva, la presente indagine, seppur preliminare, ci consente di puntualizzare una problematica che appare oggi meglio delineata nelle sue componenti epidemiologiche, diagnostiche, cliniche e preventive. La multiforme presentazione clinica della malattia rende necessario il ricorso ai test diagnostici specifici, indispensabili per il monitoraggio di soggetti a rischio, nei quali la precocità della diagnosi permette di instaurare misure terapeutiche e profilattiche volte a scongiurare l'evoluzione sfavorevole della malattia. Alcuni Autori, infatti, consigliano il ricorso precoce alle immunoglobuline onde rinforzare le difese ed evitare le temibili crisi aplastiche 1.

In conclusione, la prevalenza delle IgM specifiche segnalate tra i donatori nella nostra casistica (7,2%) è, senza dubbio, il dato più significativo, e, in certo modo, sconcertante da segnalare. Ciò suggerirebbe, infatti, un eventuale ricorso routinario al test diagnostico da eseguire su tutte le unità di sangue (o almeno su quelle da destinare alle categorie prima menzionate), per una più accurata ed efficace prevenzione, anche in considerazione del fatto che, a tutt'oggi, taluni aspetti dell'infezione da PB19 appaiono ancora poco noti.

RIASSUNTO

Gli Autori illustrano i risultati di un'indagine sieroepidemiologica sulla prevalenza dell'infezione da parvovirus B19 in donatori di sangue abituali, condotta in Campania, regione in cui i dati epidemiologici a riguardo sono praticamente inesistenti. La prevalenza dell'IgG e delle IgM anti-PB19, globalmente considerata, è risultata del 51,6%. Nel 5,6% dei casi è segnalata la presenza contemporanea di entrambi i tipi di anticorpi, mentre nel 44,4% sono presenti solo le IgG e nell'1,6% solo le IgM. Per quanto preliminari, tali dati confermerebbero come l'infezione da PB19 sia evento tutt'altro che infrequente. Gli Autori, in conclusione, ribadiscono l'importanza di una idonea strategia di prevenzione, basata su un attento controllo dei donatori e sull'eventuale ricorso al test diagnostico (specialmente per le unità di sangue da destinare a soggetti a rischio) in considerazione del fatto che, come ormai accertato, il virus può essere trasmesso anche per via parenterale con emocomponenti e, soprattutto, con emoderivati.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Azzi A: Il ruolo del Parvovirus nel paziente immunodepresso. Atti del Convegno: Le infezioni da Parvovirus, pag. 23, Bologna, 1992.
- 2) Azzi A, Ciappi S, Zakrevska K et al.: Human parvovirus infection in hemophiliacs first infused with two high purity, virally attenuated factor VIII concentrates. Am J Hematol, 39, 288, 1992.
- 3) Bassetti D, Cutrupi V, Peghini R: Parvovirus: ricerca anticorpale in gruppi di popolazione trentina. Microb Med, 7, 154, 1992.
- 4) Blanche P, Wyplosz B, Herry I et al.: Pure red cell aplasia, peripheral thrombocytopenic purpura, and parvovirus PB19 infection in a woman seropositive for HIV. Clin Infect Dis, 19, 215, 1994.
- 5) Fumarola D: L'infezione da Parvovirus B19 e le sue implicazioni nella medicina trasfusionale. Corso di Aggiornamento in Medicina Trasfusionale, Bari, 1992.
- 6) Gentilomi G, Zerbini M, Musiani M et al.: Presenza del genoma di Parvovirus B19 in cellule di midollo mediante reazione di ibridazione in situ utilizzando una sonda genetica marcata con digossigenina. Microb Med, 7, 202, 1992.

- 7) Hall SM, Cohen BJ, Mortimer PP et al.: Prospective study of human parvovirus (B19) infection with pregnancy. *Br Med J*, 300, 1166, 1990.
- 8) Hasle H, Kerndrup G, Jacobsen BB et al.: Chronic parvovirus infection mimicking myelodysplastic syndrome in a child with subclinical immunodeficiency. *Am J Ped Haematol Onc*, 16, 329, 1994.
- 9) Lefrere JJ, Girot R, Courouce A et al.: Familial human parvovirus infection associated with anemia in siblings with heterozygous B thalassemia. *J Inf Dis*, 153, 5, 977, 1986.
- 10) Lefrere JJ, Mariotti M, Thauvin M: B19 parvovirus DNA in solvent/detergent-treated anti-haemophilia concentrates. *Lancet*, 343, 211, 1994.
- 11) Lyon DJ et al: Symptomatic parvovirus B19 infection and heat-treated factor IX concentrate. *Lancet*, 13, 1085, 1989.
- 12) Mariani G, Di Paolantonio T, Baklaya R et al.: Prospective study of the evaluation of hepatitis C virus infectivity in a high-purity, solvent/detergent-treated factor VIII concentrate: parallel evaluation of other markers for lipid-enveloped and non-lipid-enveloped viruses. *Transfusion*, 33, 814, 1993.
- 13) Martelli P, Crovatto D, Modolo M et al.: Parvovirus B19: rilievi sierologici preliminari. *Atti del Convegno: Le Infezioni da Parvovirus*, pag. 43, Bologna, 1992.
- 14) McOmish F, Yap PL, Jordan A et al.: Detection of parvovirus in donated blood: a model for screening by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*, 31, 323, 1993.
- 15) Morfini M, Rafanelli D: Il ruolo del Parvovirus nel paziente emofilico. *Atti del Convegno: Le Infezioni da Parvovirus*, pag. 21, Bologna, 1992.
- 16) Morfini M, Longo G, Rossi Ferrini P et al.: Hypoplastic anemia in a hemophiliac first infused with a solvent-detergent treated factor VIII concentrate; the role of the human Parvovirus B19. *Am J Hematol*, 39, 149, 1992.
- 17) Mosley JW: Should measures be taken to reduce the risk of human parvovirus (B19) infection by transfusion of blood components and clotting factor concentrates? *Transfusion*, 34, 744, 1994.
- 18) Murray JC, Kelley PK, Hogrefe WR et al.: Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: association with human parvovirus B19 infection. *Am J Ped Haem Onc*, 16, 314, 1994.
- 19) Nikkari S, Mertsola J, Korvenranta H et al.: Wegener's granulomatosis and parvovirus B19 infection. *Arthr Rheum*, 37, 1707, 1994.
- 20) Porter HJ, Khong TY, Evans MF et al.: Parvovirus as a cause of hydrops fetalis: detection by in situ DNA hybridisation. *J Clin Pathol*, 41, 381, 1988.
- 21) Ricotti E, Valpreda A, Castagneri G et al.: Prevalenza degli anticorpi antiparvovirus B19 nella popolazione infantile. *Atti del Convegno: Le Infezioni da Parvovirus*, pag. 37, Bologna, 1992.
- 22) Rubinstein AI, Rubinstein DB, Coughlin J: Combined solvent-detergent and 100 °C (boiling) sterilizing dry-heat treatment of factor VIII concentrates to assure sterility. *Vox Sang*, 60, 60, 1991.
- 23) Santagostino E, Mannucci PM, Grigeri A et al.: Eliminating parvovirus B19 from blood products. *Lancet*, 343, 798, 1994.
- 24) Semprini S, Fabbri I: Prevalenza degli anticorpi antiparvovirus B19 in una popolazione giovanile del circondario Riminese. *Atti del Convegno: Le Infezioni da Parvovirus*, pag. 33, Bologna, 1992.
- 25) Tugal O, Pallant B, Shebarek N, Jayabose S: Transient erythroblast-penia of the newborn caused by human parvovirus. *Am J Hematol Onc*, 16, 352, 1994.
- 26) Venturoli S, Zerbini M, Musiani M et al.: Ricerca di IgM specifiche anti Parvovirus B19 mediante utilizzo di un saggio immunoenzimatico commerciale. *Micr Med*, 7, 155, 1992.
- 27) Williams MD, Cohen B, Beddal AC et al.: Transmission of parvovirus B19 by coagulation factor concentrates. *Vox Sang*, 58, 177, 1990.
- 28) Yee TT, Lee CA, Pasi KJ: Life-threatening parvovirus B19 infection in immunocompetent haemophilia. *Lancet*, 345, 794, 1995.
- 29) Zerbini M: Aspetti generali delle infezioni da Parvovirus B19. *Atti del Convegno: Le Infezioni da Parvovirus*, pag. 13, Bologna, 1992.