associazione microbiologi clinici italiani

Ente del Terzo Settore

Rif.2023-10

PERCORSO DIAGNOSTICO

INFEZIONI A TRASMISSIONE VERTICALE: PARVOVIRUS B19

Gruppo di Lavoro Organizzativo dei Percorsi Diagnostici (GLOPD)

Coordinatore: Cristina Giraldi
c.giraldi54@gmail.com
Proprietà intellettuale di AMCLI ETS.

Nel caso i contenuti siano utilizzati è necessario citare il Percorso Diagnostico nel seguente modo: AMCLI ETS. Percorso Diagnostico - Infezioni a trasmissione verticale: parvovirus B19 Rif. 2023-10.

Associazione Microbiologi Clinici Italiani ETS (AMCLI ETS)
Via C. Farini 81 - 20159 Milano - T. 02 66801190 - segreteriaamcli@amcli.it N. 26168 iscrizione RUNTS - sez. "G - altri enti del Terzo Settore" - Iscrizione REA MI - 1969948 C.F. 06653690153 - P.I. 12404560158

REFERENTE

Maurizio Zavattoni - Microbiologia e Virologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

GRUPPO DI LAVORO INFEZIONI A TRASMISSIONE VERTICALE
(GLITRAVE AMCLI)

ESTENSORI DEL DOCUMENTO:

Beatrice Tassis - PS O/G, SVS e D, PMA e CONSULTORI FAMILIARI, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Milano

AMCLI associazione microbiologi clinici italiani

REVISORI INTERNI

Valeria Meroni, Dipartimento di Medicina Molecolare - Università degli studi di Pavia - GLITRAVE AMCLI

REVISORI ESTERNI

Nicola Rizzo - Ginecologia e Ostetricia
Università di Bologna
Giorgio Gallinella - Microbiologia, IRCCS AOU-BO Dipartimento FABIT,
Università di Bologna

Sommario

1. EZIOPATOGENESI, ASPETTI CLINICI ED EPIDEMIOLOGIA 4
2. MANAGEMENT IN GRAVIDANZA 6
2.1 MISURE DI PREVENZIONE 7
2.2 DIAGNOSI DI INFEZIONE DA B19V NELLA MADRE 7
3. MANAGEMENT DEL FETO 8
3.1 DIAGNOSI PRENATALE INVASIVA 9
3.1a *Diagnosi di B19V nel feto* 9
3.2 MONITORAGGIO ECOGRAFICO 9
3.3 TRASFUSIONE INTRAUTERINA 10
4. MANAGEMENT DEL NEONATO 11
4.1 DIAGNOSI DI B19V NEL NEONATO 10
4.2 OUTCAME NEL NEONATO 10
5. BIBLIOGRAFIA 12

AMCLI associazione microbiologi clinici italiani
Ente del Terzo Settore

1. EZIOPATOGENESI, ASPETTI CLINICI ED EPIDEMIOLOGIA

I Parvovirus (famiglia *Parvoviridae*) sono virus a DNA molto piccoli, con genoma lineare monocatenario di circa 5000-6000 nucleotidi, capside proteico icosaedrico di diametro 22-28 nm e sprovvisti di pericapside. Nella famiglia, sono due le specie virali note considerate patogene per l'uomo, il Parvovirus B19 (B19V) ed i Bocavirus umani (HBoV1-4). B19V appartiene al genere *Erythroparvovirus* in ragione del suo tropismo elettivo per le cellule progenitrici eritroidi nel midollo osseo. Poiché sprovvisto di un rivestimento esterno lipico, le particelle di B19V sono relativamente resistenti ai comuni trattamenti denaturanti, tipo etanolo, isopropanolo, calore secco e pastorizzazione.

Il capside virale ha una struttura icosaedrica costituita da due proteine strutturali, VP1 (82kDa) e VP2 (58kDa), identiche tra loro fatta eccezione per un frammento di 227 aminoacidi nella porzione N-terminale di VP1, la cosiddetta "regione unica VP1 (VP1u)". VP2 è la principale proteina strutturale (95% della particella virale), mentre VP1 è incorporata nella struttura capsidica con la regione unica VP1 espressa sulla superficie esterna del virus. Queste proteine hanno un ruolo importante nell'indurre la risposta anticorpale virus-specifica. Pertanto, è fondamentale conoscere quali proteine sono utilizzate nei test sierologici in uso ed il loro differente significato diagnostico. Poiché B19V non si replica nelle colture cellulari convenzionali, proteine VP1 e VP2 vengono prodotte in cellule di mammiferi, insetti e lieviti e assemblate a costituire Viral-Like Particles (VLP) costituite o solo da proteina VP2, oppure da VP2+VP1. Le VLP presentano epitopi conformazionali, mentre in alcuni saggi sono utilizzate anche la proteina VP1u oppure frammenti di proteina VP2 in forma denaturata, in grado di presentare epitopi lineari (VP1/2-L). La proteina VP2 media il legame tra il virus ed un recettore cellulare (antigene P), chiamato globoside, localizzato sulla superficie delle cellule progenitrici dei globuli rossi, da cui il tropismo selettivo del virus. Più recentemente, un ulteriore determinante del tropismo del virus verso la serie eritroide è stato individuato nella capacità della porzione VP1u di legarsi ad uno specifico recettore cellulare ancora in fase di caratterizzazione La presenza dell'antigene P sulle cellule trofoblastiche dei villi coriali può comunque consentire un passaggio transplacentare del virus e costituire la via attraverso la quale il B19V può trasmettersi da una gestante infetta al feto. La immunoreattività per l'antigene P del trofoblasto placentare è molto elevata nel primo trimestre, decresce nel secondo trimestre fino a diventare minima nella placenta al terzo trimestre di gravidanza, correlando con il rischio di trasmissione intrauterina.

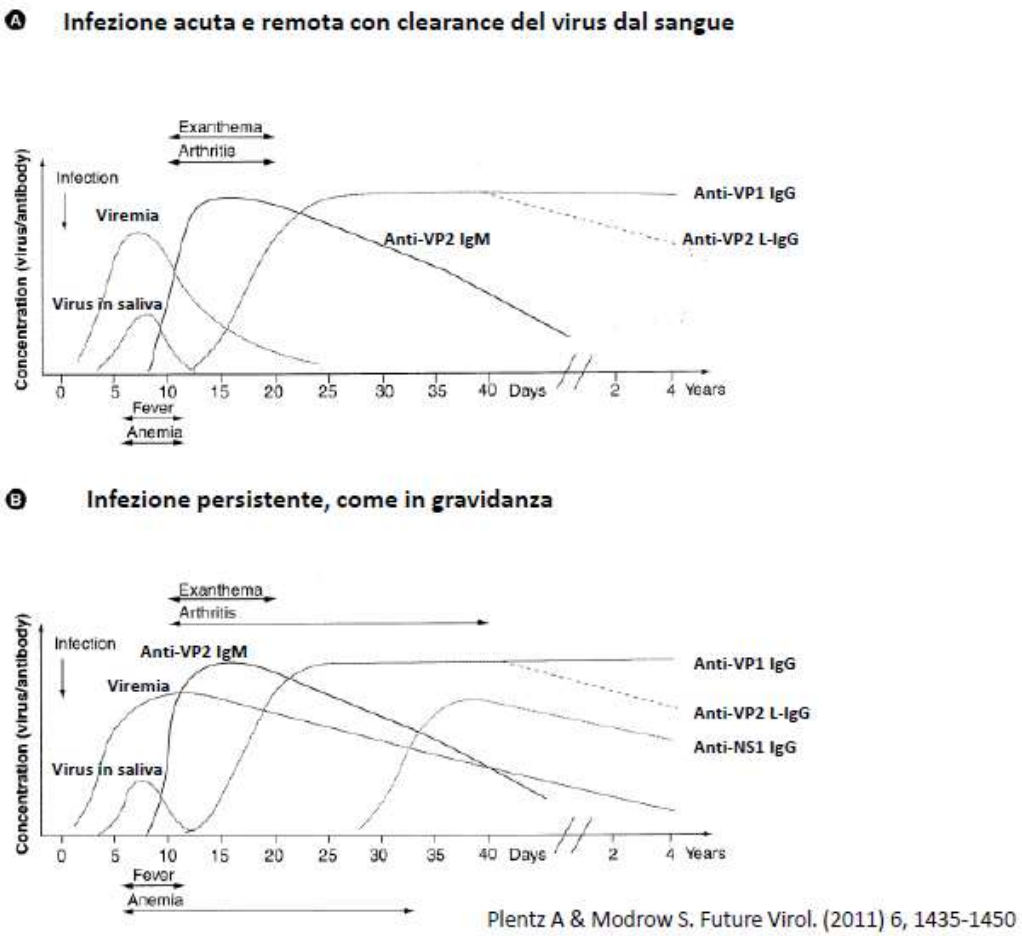
Nel feto, la presenza del recettore virale P sia sulle cellule ematopoietiche del fegato, che sulle cellule del miocardio, endotelio, piastrine, megacariociti e fibroblasti correla con i diversi quadri clinici osservati nella infezione fetale. Nel feto, il fegato agisce come organo ematopoietico primario tra la 9° e la 24° settimana di gestazione. Il secondo trimestre è anche il periodo in cui la produzione di globuli rossi fetali è molto elevata, con un incremento fino a più di 30 volte ma con una emivita relativamente diminuita da 45 a 70 giorni. Questo aspetto rende il feto particolarmente vulnerabile alla infezione da B19V nel secondo trimestre. Nel terzo trimestre, quando la ematopoiesi fetale si trasferisce nel midollo osseo e la emivita dei globuli rossi si allunga, il rischio decresce in modo significativo (1).

Oltre alle due proteine strutturali, B19V codifica per altre proteine non-strutturali, fra cui NS1. NS1 (77kDa) è una proteina multifunzione, essenziale per la replicazione del virus e in grado di modulare la progressione del ciclo cellulare, indurre apoptosi, attivare una risposta infiammatoria con produzione di citochine quali TNF-α e IL-6.

B19V è diffuso in tutto il mondo ed ha come unico ospite l'uomo. La trasmissione avviene normalmente per via aerea, ma data una fase viremica ad alto titolo anche il sangue e soprattutto gli emoderivati (in assenza di adeguate misure di screening come la ricerca del virus mediante PCR nelle donazioni dedicate o inattivazione/rimozione), possono trasmettere l'infezione. La siero-prevalenza è direttamente proporzionale all'età (circa 15% in età prescolare e fino a 85% nella popolazione anziana). Si stima che le donne in gravidanza presentino uno stato di recettività tra il 34 e il 65%, con un'incidenza di sieroconversione attorno all'1.5% nella stagione endemica (primavera) e picchi fino al 13.5% nei periodi epidemici, che intercorrono ogni 3-4 anni.

Si conoscono tre distinti genotipi. Il genotipo 1 è prevalente a livello globale e ha apparentemente sostituito dopo il 1970 il genotipo 2, che attualmente è diagnosticato in maniera sporadica. Il genotipo 3 è presente soprattutto in paesi dell'Africa occidentale subsahariana e America meridionale, oltre che sporadicamente in altre regioni. Il grado di cross-reattività sierologica nei confronti delle proteine VP1 e VP2 dei tre differenti genotipi è molto elevato e i normali saggi immunologici non distinguono i tre genotipi. Al contrario, i test diagnostici molecolari possono essere influenzati dal genotipo e devono essere accuratamente calibrati su tutti i tre genotipi. Non sono stati osservati quadri clinici peculiari relativi ad un particolare genotipo (2, 3).

Durante la fase acuta di infezione (approssimativamente 1 settimana dal contagio), il DNA virale è presente nel sangue periferico in quantità molto elevata (10^{11}-10^{13}copie/ml), mentre gli anticorpi IgG e IgM sono assenti. Alla comparsa dei sintomi (dopo circa 10 giorni dall'infezione) cominciano a positivizzarsi le IgM specifiche, cui fa seguito dopo alcuni giorni (a 13-18 giorni dal contagio) la produzione delle IgG specifiche. Le IgM durano 1-3 mesi (talvolta anche più a lungo) e poi si negativizzano, mentre le IgG permangono per tutta la vita. La viremia può persistere a lungo, talvolta anche mesi, specie nella gestante soggetta ad uno stato di immunodepressione fisiologica. Questa condizione fa sì che in gravidanza l'infezione da B19V assuma tutte le caratteristiche di una infezione persistente. Va considerata quindi la possibilità di DNA virale nel sangue in assenza di IgM.



2. MANAGEMENT IN GRAVIDANZA

Le linee guida sulla gravidanza fisiologica pubblicate nel novembre 2010 e revisionate a settembre 2011 (Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità e CeVEAS), non prendono in considerazione l'esecuzione delle indagini di screening in epoca preconcezionale o in gravidanza.

Il Decreto Ministeriale del 10.09.1998, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n 245 del 20.10.1998, abrogato e sostituito dall'articolo 59 "Assistenza specialistica e ambulatoriale per le donne in stato di gravidanza e a tutela della maternità" del D.P.C.M. 12.01.2017 di aggiornamento del Livelli Essenziali di Assistenza, e dai relativi allegati 10°, 10B e 10C, non prevede la partecipazione del SSN ai costi delle prestazioni specialistiche riferibili all'infezione da B19 da eseguire prima e durante la gravidanza.
Tuttavia esistono situazioni a rischio in cui può essere indicata l'esecuzione dell'indagine sulla madre al fine di permettere una gestione consapevole della gravidanza complicata dall'infezione, quali:
- anomalie ecografiche suggestive di infezione fetale,
- contatti stretti con individui infetti,
- segni/sintomi suggestivi di malattia materna

2.1 MISURE DI PREVENZIONE

Ad oggi non sono disponibili vaccini per l'immunizzazione attiva della donna in età fertile, né farmaci antivirali di provata efficacia per la prevenzione dell'infezione fetale. Il vaccino è tecnicamente realizzato, ma manca la sua implementazione clinica. Per quanto riguarda i trattamenti, l'utilizzo di IVIG come terapia di immunizzazione passiva è normalmente praticato per ridurre carico e durata di viremia in pazienti con alterazioni dell'emopoiesi, e il suo utilizzo profilattico nella donna in gravidanza potrebbe essere favorevolmente preso in considerazione.

La prevenzione dell'infezione nella gravida è limitata dalla trasmissione del virus per via aerea e dalla sicurezza di trasfusioni e utilizzo di emoderivati. Le uniche raccomandazioni in merito [CDC] suggeriscono il frequente e accurato lavaggio delle mani come unica strategia di prevenzione.

2.2 DIAGNOSI DI INFEZIONE DA B19V NELLA MADRE

Durante la fase acuta di infezione, un numero estremamente elevato di particelle virali è presente nel sangue materno. Questo aspetto può influenzare la risposta IgG e IgM virus-specifica e dare dei falsi negativi dovuti alla formazione di immunocomplessi. Pertanto, quando i test sierologici sono negativi e la clinica è fortemente suggestiva per una infezione acuta da B19V (o c'è stato un contatto recente con un soggetto infetto) è sempre opportuno associare anche la ricerca del DNA virale nel sangue periferico della gestante, e ripetere il controllo sierologico dopo 2-3 settimane. Oggi sono molti i test sierologici ELISA o western-blot disponibili in commercio per la ricerca delle IgG e delle IgM virus-specifiche. Si raccomanda l'utilizzo di test che utilizzano antigeni VLP in grado di presentare antigeni conformazionali, che inducono la risposta anticorpale prevalente. Per la determinazione di uno stato anticorpale è sufficiente utilizzare VP2, verso cui persistono anticorpi contro antigeni conformazionali, mentre l'aggiunta di VP1 consente di rilevare una risposta anticorpale minoritaria e diretta verso epitopi prevalentemente lineari, sebbene importante per l'attività neutralizzante. Saggi ad antigeni divisi sono disponibili e utilizzabili in un secondo livello se queste informazioni sono ritenute utili. IgM anti-VP1/VP2 cominciano a positivizzarsi dopo 10 giorni dal contagio, in concomitanza con elevati livelli di DNA virale nel sangue. IgG anti-VP1/VP2 si positivizzano alcuni giorni dopo, e la simultanea presenza di IgG e IgM in associazione a livelli decrescenti di DNA caratterizza la fase di convalescenza. Durante i 6 mesi successivi, la gestante produce IgG anti-VP2 dirette contro epitopi lineari e a maggiore avidità, tecnica non commerciale ma implementabile su immunoblot o EIA commerciali.

Lo stato di infezione remota e di immunità è definito dalla presenza di IgG anti-VP1/VP2 e IgM virus-specifiche negative salvo le considerazioni prima espresse di infezioni ad andamento cronico/persistente, e relativa immunosoppressione in gravidanza, in cui IgM negative e DNA positivo sono un reperto frequente. Falsi-negativi B19V IgM (con IgG specifiche negative) possono aversi in fase acuta di infezione con livelli molto elevati di particelle virali circolanti (10^7-10^{12}copie/ml), ma anche con livelli più contenuti di DNA, in una fase molto precoce. Inoltre, in fase convalescente (talvolta anche entro i tre mesi dall'infezione), IgM negative possono essere associate a bassi livelli di viremia (10^3-10^4copie/ml). Al contrario, falsi-positivi B19V IgM possono riscontrarsi in test IgM a "cattura" che utilizzano antigeni VLPs biotinilati, a causa della presenza nel 2% circa di soggetti adulti di IgM anti-biotina. B19V IgM non-specifiche possono essere presenti in

corso di altre infezioni (rosolia, EBV, CMV, sifilide, Toxo) o in presenza di anticorpi anti-nucleo o di fattore reumatoide in test di tipo "indiretto". Un altro fenomeno noto di risposta anomala è quello delle cosiddette IgM "persistenti", cioè IgM specifiche che persistono a lungo, anche oltre la gravidanza e, talvolta, per anni. La loro interpretazione è risolutiva (IgM persistenti o IgM in fase convalescente?) poiché il rischio di idrope fetale è maggiore nelle 12 settimane dall'infezione e questo condiziona evidentemente il counselling ed il timing del monitoraggio ecografico. In tal senso, dirimente è il follow-up sierologico volto a testare in parallelo i sieri sequenziali. A causa di questi aspetti immunologici imprevedibili, la ricerca del DNA virale nel sangue materno è altamente raccomandata per risolvere risposte anticorpali non chiare. A questo proposito, va opportunamente segnalato che al momento in cui si rileva l'idrope o la morte fetale intrauterina le IgM materne potrebbero già essersi negativizzate e quindi è imprescindibile eseguire sempre la ricerca del DNA virale nel sangue materno prima di eseguire una procedura invasiva per accertare una possibile infezione del feto (4, 5).

La rilevazione e la cinetica della DNAemia materna consentono non solo di diagnosticare l'infezione da B19V ma anche di esprimere una valutazione pur approssimativa (perché basata su valori medi) sull'epoca di infezione in gravidanza. Una PCR negativa per B19V DNA nel sangue periferico della gestante consente di escludere una infezione negli ultimi 3 mesi. Un viral load>10^5/ml nel plasma o nel siero definisce una infezione acuta (primo/secondo mese di infezione). Per cariche <10^4 copie/ml che possono essere evidenziate fino a 6 mesi dall'infezione è possibile ricorrere ad una sierologia avanzata (test di avidità IgG e risposta IgG epitopo-specifica), attualmente non disponibile in commercio (6).

3. MANAGEMENT DEL FETO

Il virus non è probabilmente teratogeno, la letteratura generale non riconosce un aumento significativo delle malformazioni congenite rispetto alla popolazione in generale.

Il rischio di trasmissione verticale è del 17-33%, più significativo tra la 9° e la 20° settimana di gestazione. La maggior parte dei feti infetti ha una risoluzione spontanea della infezione in utero e nessun evento avverso alla nascita (7).

Il rischio di complicanze fetali è circa il 10% e includono la morte fetale, l'idrope, la anemia, la ipoalbuminemia, l'epatite, la miocardite e la placentite (8, 9).

Per quanto riguarda la perdita fetale, il rischio di aborto è maggiore (19%) nel primo trimestre e diminuisce gradualmente con l'avanzare dell'epoca gestazionale fino al rischio dello 0,5% di morte fetale endouterina se l'infezione viene acquisita nel 3^ trimestre.

Il rischio di idrope fetale non-immune, definita come accumulo di liquidi in almeno 2 compartimenti fetali, è direttamente correlato all'epoca gestazione della infezione materna (10). Se l'infezione avviene durante le prime 12 settimane di gestazione, il rischio di idrope va da meno del 5% fino a circa il 10%. Se l'infezione materna avviene tra la 13° e la 20° settimana di gravidanza, il rischio di idrope decresce al 5% o anche meno. Se l'infezione si verifica dopo la 20° settimana, il rischio di idrope fetale è dell'1% o anche meno. L'idrope può instaurarsi da 2-6 settimane dopo l'infezione materna.

Tale complicanza deriva dall'aumentato rischio di anemia fetale che si può sviluppare tra la 17^ e la 24^ settimana, dovuta all'alta espressione dell'antigene P sugli eritroblasti

fetali, dall'aumentata domanda eritropoietica per la crescita fetale e dalla concomitante riduzione della vita media degli eritrociti del secondo trimestre. L'insorgenza di idrope può essere inoltre favorita dal deficit di produzione delle proteine di provenienza epatica derivante dall'aumentata richiesta di eritropoiesi extramidollare e dal danno diretto a miocardiociti che può dar luogo ad aritmie e insufficienza cardiaca. Il virus possiede inoltre tropismo anche per gli enterociti fetali, che una volta infettati possono essere danneggiati, portando a lisi della parete intestinale con conseguenti perforazioni e dispersione di meconio intraperitoneale, causa di peritonite chimica (11).

3.1 DIAGNOSI PRENATALE INVASIVA

3.1a Diagnosi di B19V nel feto

Nella pratica clinica, il percorso che porta alla identificazione di una infezione prenatale da B19V prende spesso l'avvio dal rilievo occasionale, all'indagine ecografica prenatale, di una anomalia morfologica fetale tra quelle causate dal virus.

In questi casi, la amniocentesi non è generalmente indicata. Tuttavia, in caso sia necessario ricorrere alla trasfusione in utero a seguito del riscontro di grave anemia/idrope, il sangue fetale può essere preventivamente raccolto ed esaminato per la ricerca del DNA virale e delle IgM specifiche. In associazione, anche il liquido amniotico può essere prelevato per la diagnosi. Sia nel sangue fetale che nel liquido amniotico particelle virali sono presenti in quantità molto elevata (>10^6 copie DNA/ml). Al contrario, la sensibilità delle IgM prodotte nel feto è molto bassa. Entrambi i test, se positivi, permettono di confermare l'infezione fetale da B19V (12, 13). Tuttavia, basse quantità (10^2-10^4 copie/ml) di DNA virale nel sangue fetale devono essere interpretate con cautela, a causa della possibile contaminazione con il sangue materno (o come espressione di infezione fetale molto recente). Inoltre, va tenuto presente che, in presenza di IgG specifiche nel sangue fetale, il titolo della DNAemia fetale è inversamente correlato al titolo anticorpale (14-16).

3.2 MONITORAGGIO ECOGRAFICO

Lo studio ultrasonografico del feto può rilevare la presenza di segni aspecifici di infezione fetali, quali: aumento della traslucenza nucale o inversione del flusso di sangue nel dotto venoso nel primo trimestre, edema sottocutaneo, versamento pleurico e/o pericardico, ascite, presenza di idrope generalizzata. A tali segni possono associarsi edema placentare, cardiomegalia, peritonite da meconio, calcificazioni epatiche o intestinali, fino al riscontro di morte fetale in utero.

L'idrope fetale solitamente non si sviluppa fino a quando l'emoglobina non raggiunge valori inferiori a 50 g/L. L'anemia fetale può anche essere sospettata in feti che presentano versamenti isolati (ascite, versamento pericardico, idrotorace, edema sottocutaneo), una riduzione dei movimenti fetali, edema placentare o epatomegalia (17)

Studi riguardanti la circolazione fetale hanno dimostrato che la velocità del flusso sanguigno nel distretto cerebrale aumenta in corso di anemia, a causa dell'aumentato output cardiaco ed il decremento della viscosità ematica. Ad oggi la valutazione della velocimetria Dopper dell'Arteria Cerebrale Media (ACM), permette di correlare la velocità massima di picco sistolico (VPS) alla concentrazione di emoglobina fetale stimata con buona affidabilità nei feti di età gestazionale superiore alla18^ settimana. Qualora la VPS

campionata sia superiore a 1.5 MoM lo studio permette di identificare con sensibilità del 100% la presenza di anemia fetale significativa, permettendo quindi l'individuazione dei feti a rischio di sviluppare idrope e ponendo indicazione a procedure terapeutiche invasive (18).

La maggior parte degli studi pubblicati non descrivono significativa anemia oltre le 12 settimane dal contagio materno, tuttavia alcuni autori descrivono anomalie ecografiche fino a 20 settimane dopo il contagio. Pare pertanto ragionevole raccomandare stretto monitoraggio ecografico seriato (comprensivo della valutazione del PVS dell'ACM) dal momento della diagnosi materna, settimanalmente, fino ad almeno 10-12 settimane dopo il contagio materno. Inoltre, un accurato studio neurosonografico nei casi di anemia severa è raccomandabile, in virtù del rischio riconosciuto per questi feti di sviluppare lesioni cerebrali di tipo ischemico e/o emorragico.

3.3 TRASFUSIONE INTRAUTERINA

L'idrope fetale da B19 può risolversi spontaneamente o portare a morte fetale. La procedura di trasfusione fetale intrauterina, ha dimostrato la possibilità di outcome favorevole e prevenzione della morte fetale (19). In caso di severa anemia fetale dopo la 18^ settimana di gestazione, può essere presa in considerazione l'opportunità di praticare tale procedura, presso centri di riferimento con adeguata esperienza e training degli operatori (20).

Attualmente la procedura a minor rischio prevede la puntura della vena ombelicale, nella sua porzione funicolare, permettendo dapprima la determinazione di ematocrito ed emoglobina fetali e quindi l'adeguato volume ematico da trasfondere. Le condizioni fetali devono essere strettamente monitorizzate in corso di procedura e nei giorni successivi, e può rendersi necessaria la ripetizione della procedura nei casi a maggiore severità.

La donna deve essere informata del rischio fetale legato alla procedura invasiva ed alle sue eventuali complicanze (es. bradicardia fetale, parto pretermine, sanguinamento dal cordone, dati limitati riguardo la possibilità di sequele neurologiche a lungo termine, ecc.).

I rischi legati alla procedura devono essere valutati alla luce dell'epoca gestazionale raggiunta e, nelle epoche tardive di gestazione, deve essere presa in considerazione l'eventuale anticipazione del parto.

4. MANAGEMENT DEL NEONATO

4.1 DIAGNOSI DI B19V NEL NEONATO

Salvo nei neonati sintomatici (con anemia e reticolocitopenia) l'infezione congenita da B19V alla nascita resta spesso misconosciuta, sia perché l'infezione in gravidanza decorre nella maggior parte dei casi in forma asintomatica, sia perché l'infezione fetale si risolve spontaneamente in utero e non è associata a sequelae tardive. Tuttavia, la ricerca di B19V DNA e delle IgM specifiche andrebbe eseguita in tutti i neonati la cui madre abbia una diagnosi clinica o di laboratorio di infezione da B19V in gravidanza, ed in tutti i casi in cui è stata eseguita una diagnosi prenatale per B19V, sia con esito positivo che negativo. In caso di positività in PCR conviene fare follow-up. Di solito, nel neonato il DNA si negativizza entro tre mesi, mentre la persistenza potrebbe segnalare situazioni anomale.

La diagnosi retrospettiva si basa sulla persistenza delle IgG oltre i 9-11 mesi di vita, ma è spesso difficoltosa, tenuto conto che la sieroprevalenza per B19V a 3-6 anni è già del 30-50%.

Va comunque segnalato che la sensibilità sia delle IgM che del DNA alla nascita è influenzata dall'epoca di infezione in gravidanza. Nelle infezioni materne acquisite <=12 settimane, a 13-20, e >20 settimane di gestazione le IgM sono positive alla nascita nel 0%, 0%, e 25% dei casi, rispettivamente; invece, il DNA virale alla nascita è presente nel 2%, 9%, e 37% dei casi, rispettivamente. Quindi, un risultato negativo alla nascita non consente di escludere l'infezione congenita da B19V, e ci deve affidare alla persistenza delle IgG a >8-18 mesi di vita (Enders M., ESCV 2015, dati personali).

4.2 OUTCOME NEONATALE

La maggior parte nei neonati la cui madre ha sviluppato una infezione da B19V in gravidanza risulta asintomatico, sia alla nascita che a distanza. Tuttavia, studi mirati volti a stabilire la reale incidenza delle sequelae a distanza è necessaria. In uno studio su 182 bambini da madre con infezione da B19V in gravidanza a 1 anno di vita e 129 bambini a 7-10 d'età non è stata riportato alcun evento avverso (21). Al contrario, in 5 su 16 bambini che avevano ricevuto la trasfusione di globuli rossi in utero per una infezione da B19V è stato documentato un deficit dello sviluppo neurologico (22). In se stessa, l'infezione da B19V, in assenza di idrope o anemia fetale significativa, non sembra essere responsabile di complicanze neurologiche a distanza.

L'anemia fetale grave e l'idrope prolungati invece possono portare a lesioni cerebrali di tipo ischemico e/o emorragico con conseguente deficit neurologico. In questi casi è quindi importante un follow-up a lungo termine per monitorare lo sviluppo neurocognitivo del neonato.

5. BIBLIOGRAFIA

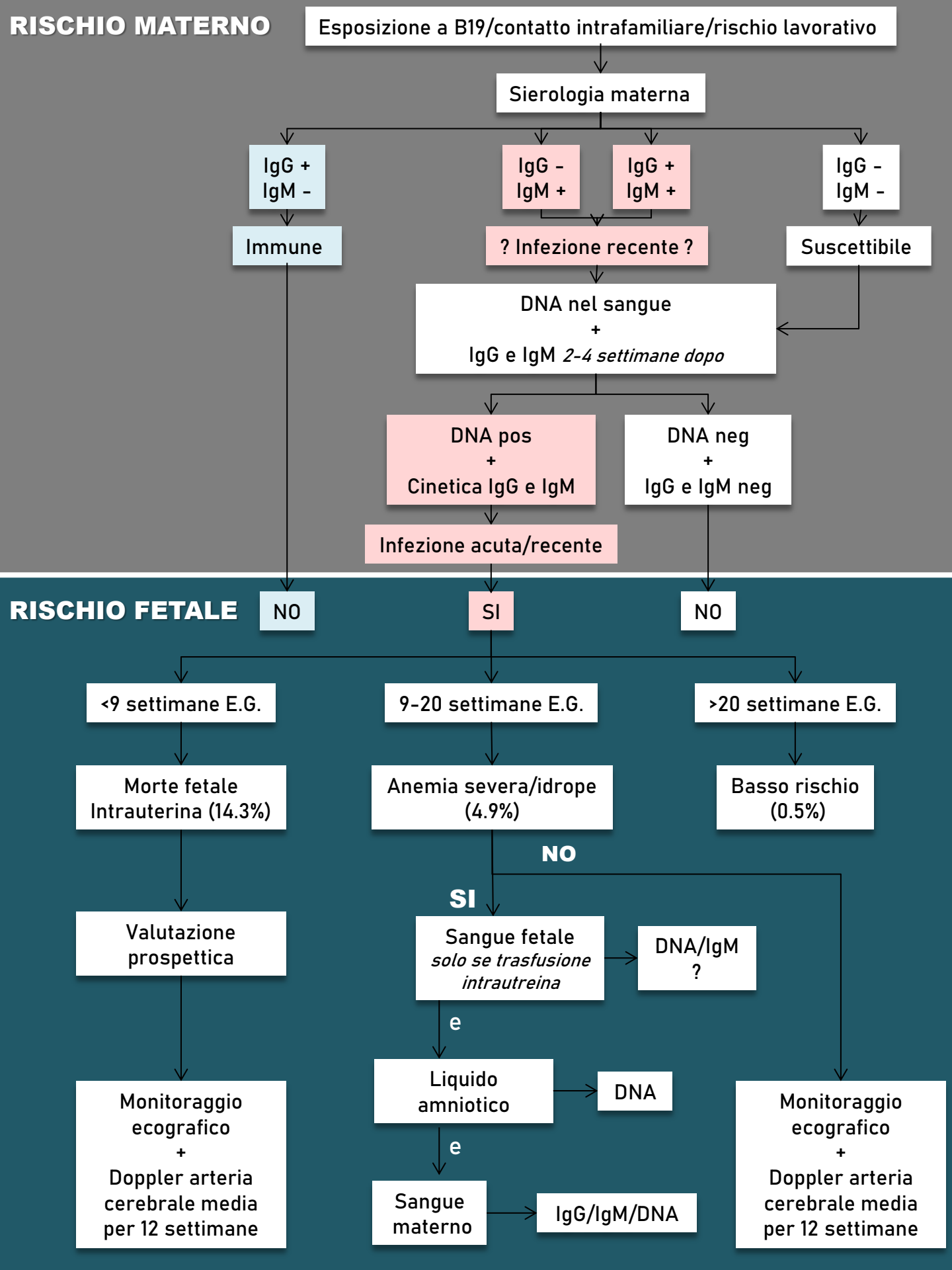
1. Attwood LO, Holmes N E, Hui L. (2020). Identification and management of congenital parvovirus B19 infection. Prenat Diagn. Dec;40(13):1722-1731.
2. Gallinella G., Venturoli S., Manaresi E., Musiani M., Zerbini M. (2003). B19 virus genome diversity: epidemiological and clinical correlations. J. Clin. Virol. 28, 1-13.
3. Servant A., Laperche S., Lallemand F., Marinho V., De Saint Maur G., Meritet J.F., Garbarg-Chenon A. (2002). Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. J. Virol. 76, 9124-9134.
4. Bonvicini F., Puccetti C., Salfi N.C., Guerra B., Gallinella G., Rizzo N., Zerbini M. (2011). Gestational and fetal outcomes in B19 maternal infection: a problem of diagnosis. J. Clin. Microbiol. 49, 3514-3518.
5. Zavattoni M., Paolucci S., Sarasini A., Tassis B., Rustico M., Quarenghi A., Piralla A., Baldanti F. (2016). Diagnostic and prognostic value of molecular and serological investigation of human parvovirus B19 infection during pregnancy.New Microbiol. Jul;39(3):181-185.
6. Enders M., Schalasta G., Baisch C., Weidner A., Pukkila L., Kaikkonen L., Lankinen H., Hedman L., Söderlund-Venermo M., Hedman K. (2006). Human parvovirus B19 infection during pregnancy--value of modern molecular and serological diagnostics. J. Clin. Virol. 35, 400-406.
7. Gigi Ce, Anumba Doc. (2021) Parvovirus b19 infection in pregnancy - A review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Sep;264:358-362
8. Puccetti C., Contoli M., Bonvicini F., Cervi F., Simonazzi G., Gallinella G., Murano P., Farina A., Guerra B., Zerbini M., Rizzo N. (2012). Parvovirus B19 in pregnancy: possible consequences of vertical transmission. Prenat. Diagn. 32, 897-902.
9. Norbeck O., Papadogiannakis N., Petersson K., Hirbod T., Broliden K., Tolfvenstam T. (2002). Revised clinical presentation of parvovirus B19-associated intrauterine fetal death. Clin. Infect. Dis. 35, 1032- 1038.
10. Enders M., Weidner A., Zoellner I., Searle K., Enders G. (2004). Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. Prenat. Diagn. 24, 513-518.
11. Zerbini M., Gentilomi G.A., Gallinella G., Morandi R., Calvi S., Guerra B., Musiani M. (1998). Intra-uterine parvovirus B19 infection and meconium peritonitis. Prenat. Diagn. 18, 599-606.
12. Bonvicini F., Manaresi E., Gallinella G., Gentilomi G.A., Musiani M., Zerbini M. (2009). Diagnosis of fetal parvovirus B19 infection: value of virological assays in fetal specimens. *BJOG*. 116, 813-817.
13. Enders M., Weidner A., Rosenthal T., Baisch C., Hedman L., Söderlund-Venermo M., Hedman K. (2008). Improved diagnosis of gestational parvovirus B19 infection at the time of nonimmune fetal hydrops. J.Infect. Dis. 197, 58-62.
14. De Haan T.R., Beersma M.F., Oepkes D., De Jong E.P., Kroes A.C., Walther F.J. (2007). Parvovirus B19 infection in pregnancy: maternal and fetal viral load measurements related to clinical parameters. Prenat. Diagn. 27, 46-50.
15. Simister N.E. (2003). Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine.* 21, 3365-3369.
16. Weiffenbach J., Bald R., Gloning K.P., Minderer S., Gärtner B.C., Weidner A., Hanke M., Enders M. (2012). Serological and virological analysis of maternal and fetal blood samples in prenatal human parvovirus b19 infection. J. Infect. Dis. 205, 782-788.

17. Abbasi N., Johnson Ja., Ryan G. (2017) Fetal anemia. Ultrasound Obstet Gynecol 50, 145-53
18. Cosmi E., Mari G., Delle Chiaie L., Detti L., Akiyama M., Murphy J., Stefos T., Ferguson J.E. 2nd, Hunter D., Hsu C.D., Abuhamad A., Bahado-Singh R. (2002). Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. Am. J. Obstet. Gynecol. 187, 1290-1293.
19. Von Kaisenberg Cs1, Jonat W. (2001)Fetal parvovirus B19 infection. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Sep;18(3):280-8
20. Prefumo F., Fichera A., Fratelli N., Sartori E. (2019). Fetal anemia: Diagnosis and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 58, 2-14
21. Miller E, Fairley Ck, Cohen Bj, Seng C. (1998) Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. Feb;105(2):174-8
22. Nagel Ht, De Haan Tr, Vandenbussche Fp, Oepkes D, Walther Fj. (2007) Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. Obstet Gynecol Jan;109(1):42-7

AMCLI
associazione
microbiologi
clinici italiani
Ente del Terzo Settore

FLOW CHART

MANAGEMENT B19V NELLA MADRE E NEL FETO


RISCHIO MATERNO
Esposizione a B19/contatto intrafamiliare/rischio lavorativo
Sierologia materna
IgG +
IgM -
IgG -
IgM +
IgG +
IgM +
IgG -
IgM -
Immune
? Infezione recente ?
Suscettibile
DNA nel sangue
+
IgG e IgM 2-4 settimane dopo
DNA pos
+
Cinetica IgG e IgM
DNA neg
+
IgG e IgM neg
Infezione acuta/recente
RISCHIO FETALE
NO
SI
NO
<9 settimane E.G.
9-20 settimane E.G.
>20 settimane E.G.
Morte fetale
Intrauterina (14.3%)
Anemia severa/idrope
(4.9%)
Basso rischio
(0.5%)
NO
SI
Valutazione
prospettica
Sangue fetale
solo se trasfusione
intrautreina
DNA/IgM
?
e
Liquido
amniotico
DNA
e
Sangue
materno
IgG/IgM/DNA
Monitoraggio
ecografico
+
Doppler arteria
cerebrale media
per 12 settimane
Monitoraggio
ecografico
+
Doppler arteria
cerebrale media
per 12 settimane