

Problematiche trasfusionali dell'infezione da Parvovirus B19: la gestione del prodotto e del donatore

Daniele Prati

Dipartimento di Medicina Trasfusionale ed Ematologia
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Il sottoscritto, in qualità di Relatore
dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le mie funzioni al fine di trarne vantaggio.

Ha ricevuto grant e onorari per consulenze professionali per Diasorin, Diamed, Diatech Pharmacogenetics, Grifols, Immucor, Macopharma, Ortho Clinical Diagnostics, Terumo, Cerus.

Schema della presentazione

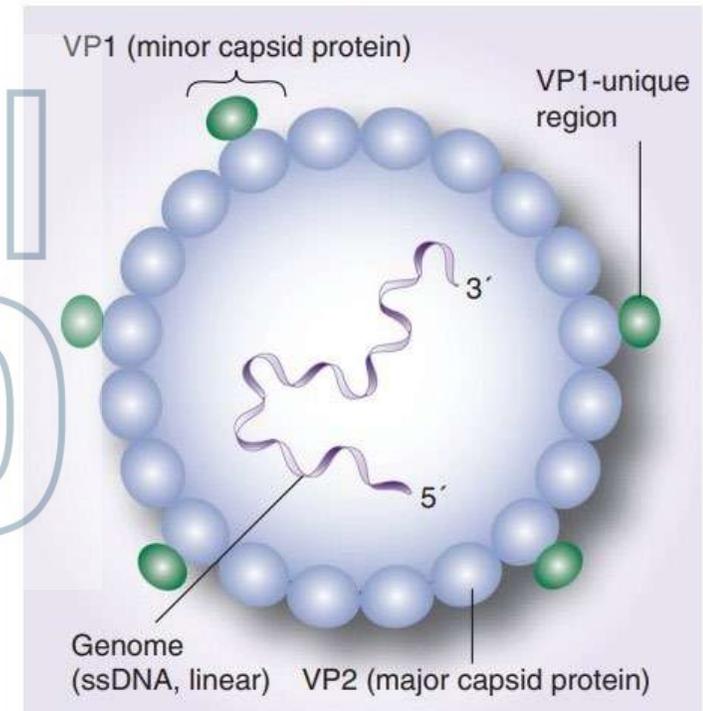
- Virologia, patogenesi, epidemiologia e aspetti clinici dell'infezione da parvovirus B19
- Recente incremento della circolazione virale e impatto sulla realtà trasfusionale
- Conclusioni

Schema della presentazione

- Virologia, patogenesi, epidemiologia e aspetti clinici dell'infezione da parvovirus B19
- Recente incremento della circolazione virale e impatto sulla realtà trasfusionale
- Conclusioni

Viral Structure

- Parvovirus B19 is a small (26 nm), non-enveloped, single-stranded DNA virus (~5.6 kb).
- Among the smallest DNA viruses, classified in the *Parvoviridae* family, genus *Erythroparvovirus*.
- **Genome-Encoded Proteins**
 - **Capsid Proteins**
 - **VP2**: ~95% of the capsid (major structural protein)
 - **VP1**: ~5% of the capsid (minor structural protein)
 - **Nonstructural Proteins**
 - **NS1**: Essential for viral DNA replication; cytotoxic
 - **7.5 kDa & 11 kDa**: Support replication; 11 kDa induces apoptosis and enhances viral replication

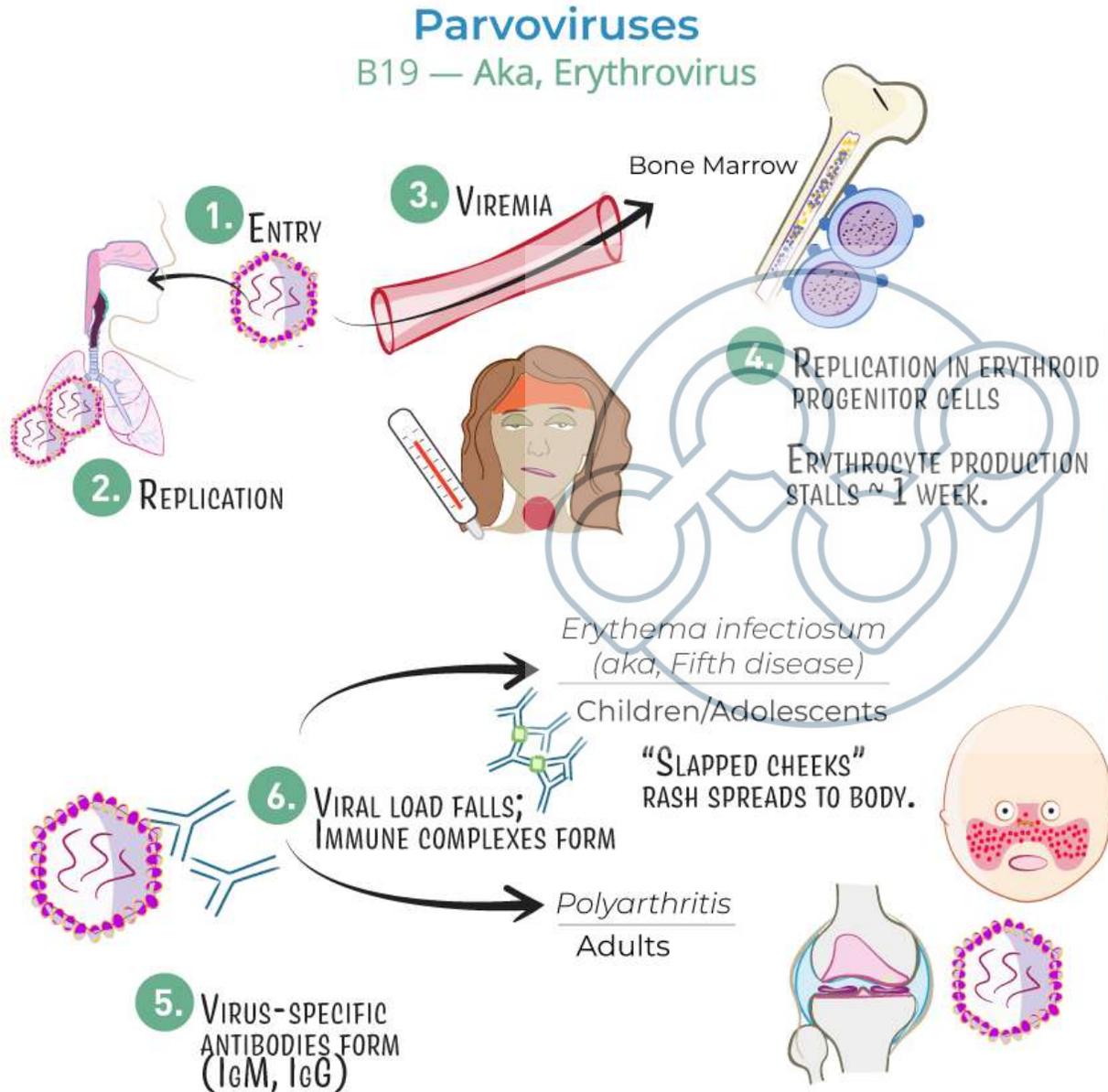


Five well established clinical syndromes of B19

- **Fifth Disease (Erythema Infectiosum):**
 - Typically seen in children; presents with “slapped cheek” rash and mild fever.
- **Arthropathy:**
 - Common in adults (especially women); manifests as acute joint pain or arthritis.
- **Transient Aplastic Crisis:**
 - Occurs in patients with chronic hemolytic disorders (e.g., sickle cell disease, thalassemia).
- **Fetal Infection:**
 - Can lead to non-immune hydrops fetalis, miscarriage, or intrauterine death.
- **Pure Red Cell Aplasia:**
 - Seen in immunocompromised individuals.

Note: Additional associations have been reported, but causality is not fully established.

Pathogenesis of B19 infection



Anemia in parvovirus B19 infection

Underlying condition	RBC lifespan	Immune response to the virus	Effect on Hb/Hct
None	120 days	Normal immune response in 10 to 14 days	Normal Hb/Hct maintained
Chronic hemolysis	5 to 10 days	Normal immune response in 10 to 14 days	Acute transient PRCA ("aplastic crisis")
Immunodeficiency (HIV)	120 days	Cannot clear virus	Chronic PRCA

Incubation, Infectivity & Immune Response

- **Incubation & Viremia:**

- Viremia occurs 5–10 days after exposure and lasts about 5 days.
- Peak viral titers can exceed 10^{12} particles/mL.

- **Early Clinical Phase:**

- May be asymptomatic or present with non-specific, flu-like symptoms.
- Severe anemia can occur in patients with underlying hematologic disorders.

- **Immune Response:**

- In immunocompetent hosts: development of IgG antibodies and immune complexes reduces infectivity.
- In immunocompromised hosts: prolonged viremia due to inadequate immune response. Persistent viremia can lead to pure red cell aplasia and severe anemia.

Distribuzione dei Genotipi e Prevalenza

- **Distribuzione dei Genotipi**

- **Genotipo 1:** Predominante a livello mondiale
- **Genotipo 2:** Principalmente rilevato in Europa e Africa
- **Genotipo 3:** Prevalente in Africa, Sud America e in alcune aree dell'Asia

- **Prevalenza**

- Negli adulti, il 50–80% possiede anticorpi IgG specifici per B19.
- La sieroprevalenza aumenta con l'età. Nelle epidemie scolastiche, il 25–50% degli studenti e $\geq 20\%$ del personale suscettibile risulta infetto.
- Circa il 50% delle donne in età fertile – e il 30–40% delle donne in gravidanza – non presenta IgG, esponendo così il feto a possibili rischi.

Distribuzione geografica e trend epidemiologici recenti

- **Distribuzione dell'infezione**

- Il Parvovirus B19 è diffuso a livello globale.

- **Trend Recenti (2024)**

- Incremento delle infezioni in Europa e negli Stati Uniti (ECDC, giugno 2024).
- Negli Stati Uniti, la positività IgM è passata da <3% (2022–2023) al 10% nel giugno 2024 (CDC, agosto 2024).
- Nei donatori di plasma, la positività del DNA è aumentata dall'1,5% (dicembre 2023) al 19,9% (giugno 2024) (CDC, agosto 2024).

- **Focolai in Europa**

- In almeno 15 Paesi si osserva un netto incremento nei test PCR e IgM positivi (Lee, *Euro Surveill*, 2024; Alfego, *MMWR*, 2024; Yee, *MMWR*, 2024).

Modalità di Trasmissione e Fattori di Rischio

- **Trasmissione Respiratoria:**

- Il virus si diffonde tramite goccioline respiratorie, contatto ravvicinato, fomiti e saliva.
- Bambini piccoli e personale di asili nido sono particolarmente a rischio.

- **Trasmissione Verticale:**

- Donne in gravidanza infette possono trasmettere il virus al feto, specialmente entro le prime 20 settimane.

- **Trasmissione Ematica:**

- Il virus può essere trasmesso attraverso sangue ed emoderivati; i donatori asintomatici possono presentare alte cariche virali.

- **Trasmissione Nosocomiale:**

- Avviene tra pazienti e personale, sebbene molti casi siano probabilmente acquisiti in comunità.

Approccio diagnostico all'infezione da Parvovirus B19

Categoria di pazienti	Elementi diagnostici
Sospetto clinico	Considerare l'infezione in pazienti con eritema infettivo, artralgie, crisi aplastiche transitorie o anemia cronica (soprattutto in soggetti immunodepressi).
Ospiti immunocompetenti	<ul style="list-style-type: none">- Diagnosi spesso clinica (es. rash malare classico)- IgM compare 7-10 gg dopo l'esposizione (persiste 2-3 mesi)- IgG compare intorno a 2 settimane e dura tutta la vita- PCR non di routine
Pazienti con aplasia / immunocompromessi	<ul style="list-style-type: none">- Usare NAT (PCR) per rilevare alti livelli di DNA virale- IgM può risultare non rilevabile nelle crisi aplastiche transitorie
Infezione pregressa	<ul style="list-style-type: none">- IgG positiva / IgM negativa indica infezione passata (utile nella gestione delle gravidanze)

Treatment approach for Parvovirus B19 Infection

Manifestation	Treatment options
Erythema infectiosum	None or symptomatic
Arthritis or arthralgia	Nonsteroidal antiinflammatory drugs
Transient aplastic crisis	Transfusions and oxygen, if needed
Fetal hydrops	Intrauterine blood transfusion (?)
Chronic infection with anemia	Intravenous immune globulin and transfusions
Chronic infection without anemia	Intravenous immune globulin (?)

Schema della presentazione

- Virologia, patogenesi, epidemiologia e aspetti clinici dell'infezione da parvovirus B19
- **Recente incremento della circolazione virale e impatto sulla realtà trasfusionale**
- Conclusioni

Evidenze di Trasmissione Trasfusionale di B19V

- **Vie Documentate:**

- Trasmissione attraverso globuli rossi, piastrine, prodotti medicinali plasmaderivati (PDMP), trapianti di cellule staminali ematopoietiche e trapianti di organi solidi.

- **Incidenza in Europa:**

- Regno Unito: 1 solo caso documentato (1996–2022).
- Germania: Nessun caso segnalato (1997–2017), nonostante l'assenza di test di screening di routine sui donatori.
- Italia: Dati di emovigilanza (2013–2023) senza casi; 1 caso documentato in un paziente talassemico negli anni '90.

Sicurezza dei Prodotti Ematici & Strategie di Screening

- **Screening per i plasmaderivati:**

Le aziende di frazionamento eseguono il test del DNA di B19V sul plasma destinato alla produzione di prodotti medicinali plasmaderivati.

Questo screening previene l'accumulo di cariche virali elevate nei pool di plasma, salvaguardando così la sicurezza dei prodotti finali.

- **Componenti ematici labili:**

Il test del DNA di B19V non viene eseguito di routine sui componenti labili a causa del basso rischio, poiché la maggior parte dei riceventi è già immune o sviluppa anticorpi protettivi. Tuttavia, la positività di singole donazioni può essere segnalata dall'industria del plasma anche molti mesi dopo la donazione.

Trend di positività B19-NAT nelle unità di plasma

- A maggio 2024, l'ECDC ha segnalato un notevole aumento della positività a B19V in nove Paesi UE/SEE, con interessamento di popolazioni pediatriche e di donne in gravidanza.
- Un'indagine ECDC di aprile 2024 ha mostrato un incremento della reattività a B19V nelle donazioni destinate al frazionamento industriale rispetto ai primi mesi del 2023.
- Dati preliminari italiani evidenziano un marcato aumento di unità di plasma positive per B19V da fine dicembre 2023 fino alla prima metà del 2024.

HEMOVIGILANCE

Review

Comprehensive analysis of parvovirus B19 infection in blood donors: epidemiological trend and implications for transfusion safety and management strategies in Italy

*These Authors contributed to this work equally

**These Authors supervised the manuscript equally

Fabio Candura^{1*}, Ilaria Pati^{2*}, Lucia De Fulvio³, Maria Simona Massari¹, Vanessa Piccinini¹, Simonetta Pupella¹, Giacomo Silvoli¹, Matteo Bolcato², Monica Sane Schepisi³, Massimo La Raja⁴, Roberto Bruni⁵, Anna Rita Ciccaglione⁵, Giulio Pisani⁶, Livia Cannata¹, Raffaele Donadio⁷, Daniele Prati^{1,8**}, Vincenzo De Angelis^{1**}



¹National Blood Centre, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy;

²Department of Medicine, Saint Camillus

Parvovirus B19 (B19V) presents a significant concern in the context of blood transfusion safety, given its potential for transmission through contaminated blood products, and the increased viral circulation recently reported across Europe. This study examines the recent epidemiological trends of B19V in Italy, where a notable increase in B19V-positive plasma units was observed during early 2024. While routine

Valutazione del rischio /impatto dell'infezione in diversi gruppi di riceventi

Gruppo di popolazione	Valutazione del rischio
Popolazione generale	Basso Le infezioni da B19V sono per lo più lievi (esantema infantile), ma possono insorgere complicanze.
Donne in gravidanza	Basso - Moderato Rischio maggiore prima delle 20 settimane di gestazione; esiti gravi rari ma possibili (es. idrope fetale).
Individui immunocompromessi (inclusi pazienti trapiantati)	Moderato Possibili complicanze: anemia cronica, pancitopenia, rigetto d'organo o malattia invasiva.
Pazienti con malattie ematologiche croniche (es. anemia falciforme, talassemia)	Moderato Rischio di crisi aplastica transitoria dovuto a ridotta rigenerazione eritroide.

Misure per ridurre il rischio di trasmissione trasfusionale

- **Per i PDMP:**

- Il plasma destinato al frazionamento viene raccolto in batch e testato secondo la Farmacopea Europea.
- Screening in mini-pool per rilevare donazioni ad alta viremia ($>10^7$ IU/mL) e rimuoverle dal pool, evitando l'accumulo di cariche $>10^4$ IU/mL.

- **Per i componenti labili:**

- Il rischio è inferiore, poiché vengono trasfusi a singoli destinatari → il testing NAT non è giustificato.
- I livelli di DNA virale persistente sono bassi e spesso rappresentano DNA "nudo" anziché virioni attivi.
- Circa il 70% degli adulti è già immune a B19V.

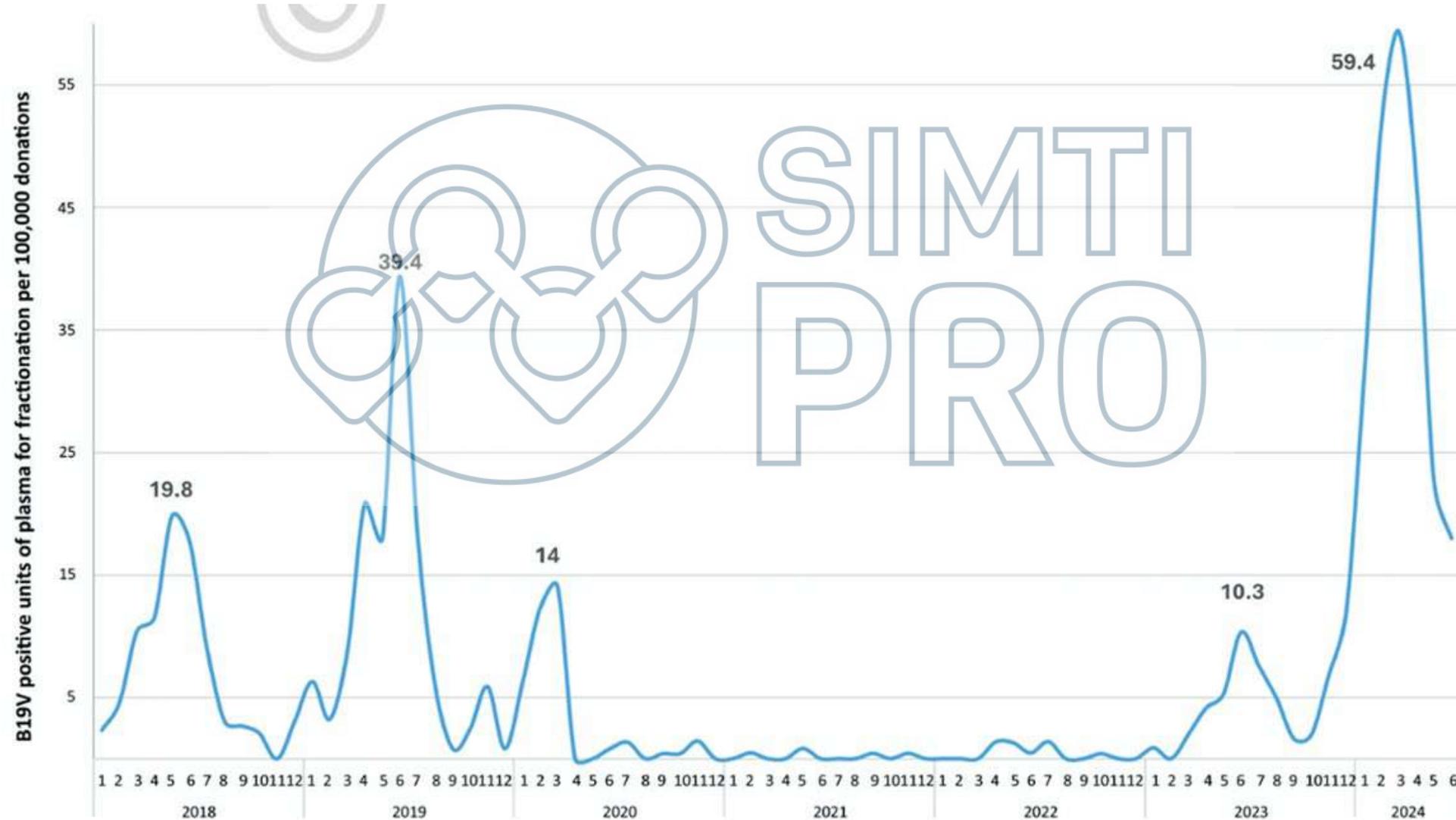
- **Strategie nazionali per il deferral dei donatori**

Paesi Bassi: Deferral di 6 mesi se il donatore risulta IgG positivo in due campioni.

Regno Unito: Approccio più flessibile: readmissione dopo 4 settimane dalla risoluzione dei sintomi.

Fonte: European Centre for Disease Prevention and Control, 5 giugno 2024.

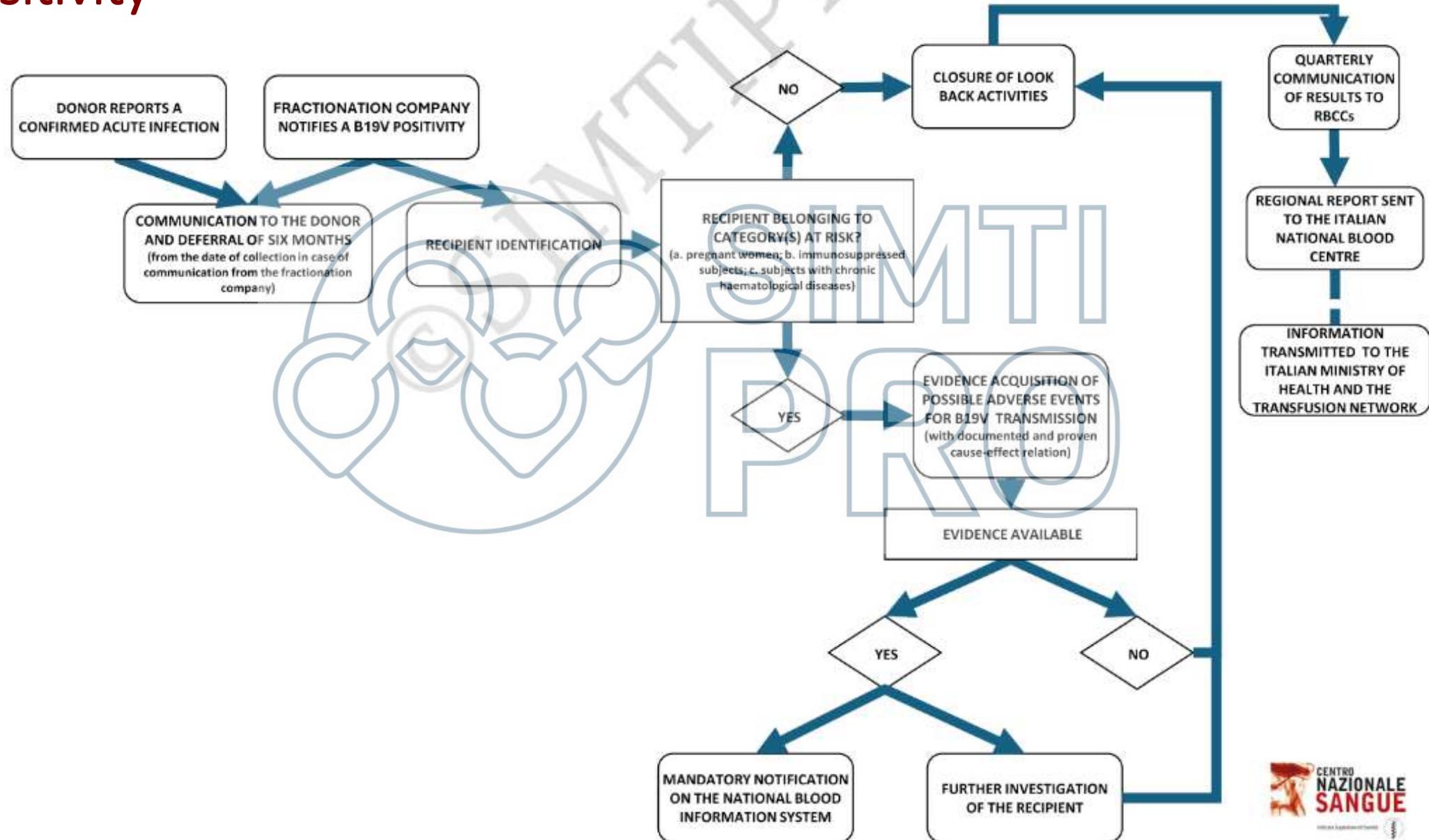
B19V positive units of plasma for fractionation per 100,000 donations occurred in Italy in the period 2018-2024



Trend Epidemiologici Regionali in Italia (Primi 6 Mesi 2024)

- **Variazioni Regionali:**
I tassi di positività a B19V variano tra le diverse aree del Paese.
- **Aree con Maggiore Positività:**
Le regioni del Nord-Est e Nord-Ovest mostrano valori più elevati rispetto al Centro e al Sud.
- **Aree a Bassa Positività:**
Sicilia e Sardegna registrano tassi significativamente inferiori.
- **Implicazioni:**
Adattare le strategie di screening e controllo in base alle specifiche realtà territoriali?

Algorithm for look back activities following a reported B19V positivity



Gestione dei Donatori Positivi a B19V – Strategia "DART

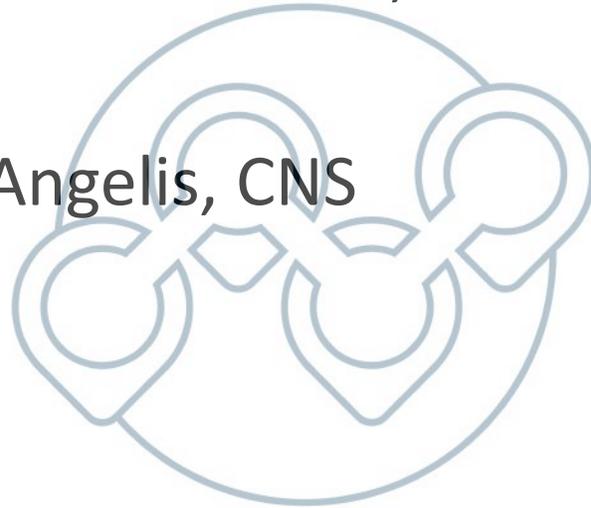
- **D – Deferral:**
 - Applica un periodo di deferral di 6 mesi dalla donazione (o dalla conferma dell'infezione) per i donatori viremici.
- **A – Assessment (Valutazione):**
 - Valuta la storia clinica e i contatti con soggetti infetti (verifica se il contatto è avvenuto in fase post-infettiva, ad esempio dopo il rash).
- **R – Recipient Tracing (Tracciamento dei Riceventi):**
 - Rintraccia i riceventi degli emocomponenti labili derivati dalla stessa unità donata, per monitorare eventuali reazioni, soprattutto in soggetti a rischio moderato.
- **T – Termination (Non Ulteriori Indagini):**
 - Se il rischio è basso (considerando il decorso benigno e l'elevata immunità naturale negli adulti), non sono necessarie ulteriori indagini.

Conclusioni

- **B19V in aumento:** I dati epidemiologici recenti mostrano una circolazione crescente del Parvovirus B19, con possibili implicazioni sulla sicurezza trasfusionale (rebound post pandemia COVID-19? Trend stabile?)
- **Gestione mirata:** Pur non essendo raccomandato lo screening di routine per i componenti labili, restano fondamentali il monitoraggio dei donatori viremici, le procedure di look-back per i riceventi a rischio e il potenziamento dello screening sul plasma destinato al frazionamento.
- **Prospettive future:** Occorre approfondire la durata dell'infettività e valutare l'efficacia di strategie differenziate (deferral, test specifici) per tutelare i soggetti più vulnerabili, garantendo al contempo la disponibilità di sangue sicuro. L'analisi dei risultati di lookback promossa dal CNS potrà essere di grande utilità.

Ringraziamenti

- Ilaria Pati & Fabio Candura, CNS
- Vincenzo De Angelis, CNS



SIMTI
PRO