

Sindrome di Parsonage Turner associata ad anticorpi contro il virus della diarrea virale bovina

M. Giangaspero⁽¹⁾ & P.F. Cominardi⁽²⁾

Sommario

La sindrome di Parsonage Turner, una rara forma di amiotrofia neuralgica ad eziologia sconosciuta, è stata diagnosticata in un paziente coinvolto in un focolaio di virus della diarrea virale bovina (BVDV). Il paziente, sofferente di un'inflammatione a livello della spalla destra conclusasi con atrofia permanente, ha sviluppato titoli anticorpali anti-BVDV rimasti elevati nel corso dei quattro anni di monitoraggio seguenti.

Parole chiave

Anticorpi, Virus della diarrea virale bovina, syndrome di Parsonage Turner, Sanità pubblica veterinaria

Il virus della diarrea virale bovina (BVDV) è una specie riconosciuta del genere *Pestivirus* della famiglia *Flaviviridae* (19), responsabile di malattia cosmopolita che colpisce i bovini e altri ruminanti, presentando un ampio spettro di manifestazioni cliniche, incluso aborti, malformazioni congenite, disordini enterici, respiratori e neurologici. È descritta anche una sindrome emorragica con severa trombocitopenia e alta mortalità. L'infezione è caratterizzata da un'immunodepressione transitoria ma severa e multifattoriale che spiega l'alta frequenza di infezioni associate a BVDV. L'infezione verticale è un'evenienza frequente e può indurre immunotolleranza e viremia permanente.

Le infezioni da *Pestivirus* erano state considerate riguardanti esclusivamente animali, fino a quando è stata riportata la presenza di anticorpi specifici anti-BVDV, anche dell'87%, in operatori di stalla e veterinari (7). In seguito, sono state riportate in persone adulte prevalenze inferiori, 15-16% (8, 21). Tra bambini al di sotto di due anni di età, l'antigene pestivirale era presente nel 24% dei campioni ottenuti da episodi di diarrea che non erano in relazione ai più comuni patogeni enterici (22).

Il ruolo dei *Pestivirus* nelle patologie umane resta sconosciuto. Fino ad ora, non è stata provata alcuna diretta relazione tra infezioni da *Pestivirus* in animali e malattia clinica. Ciononostante, esistono osservazioni che suggeriscono i *Pestivirus* quali potenziali infezioni emergenti nell'uomo.

(1) Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Milano, via Celoria 10, 20133 Milano, Italia

(2) Azienda Sanitaria Locale di Brescia, Dipartimento Veterinario, Via Cantore 20, 25100 Brescia, Italia

Durante uno studio sieroepidemiologico condotto in Italia del nord, il 15% di sieropositività contro il ceppo BVDV Treviso milza secondo isolamento (TVM2) (test di immuno fluorescenza indiretta [IFI] e siero neutralizzazione [SN]) è stato ottenuto in operatori di stalla in contatto con animali infetti. La sindrome di Parsonage Turner (15), una rara forma di amiotrofia neuralgica ad eziologia sconosciuta, caratterizzata dall'infiammazione del plesso brachiale è stata diagnosticata in un paziente coinvolto in un serio focolaio di BVDV, espressione di particolare virulenza del ceppo implicato. Clinicamente, la persona ha sofferto di un'intensa e dolorosa infiammazione a livello della spalla destra, durante circa una settimana, con alta febbre, ribelle a trattamenti farmacologici, e conclusasi con un'atrofia permanente dei muscoli interessati (Figura 1). Il paziente ha sviluppato titoli di anticorpi anti-BVDV che sono rimasti molto alti (1:1,215) durante i seguenti quattro anni di monitoraggio (Tabella I), mostrando assenza di reazioni crociate o aspecifiche, con un'affinità più alta verso i ceppi non citopatici, con chiara reazione immune verso l'antigene BVDV (Figura 2). Il test di Western blot

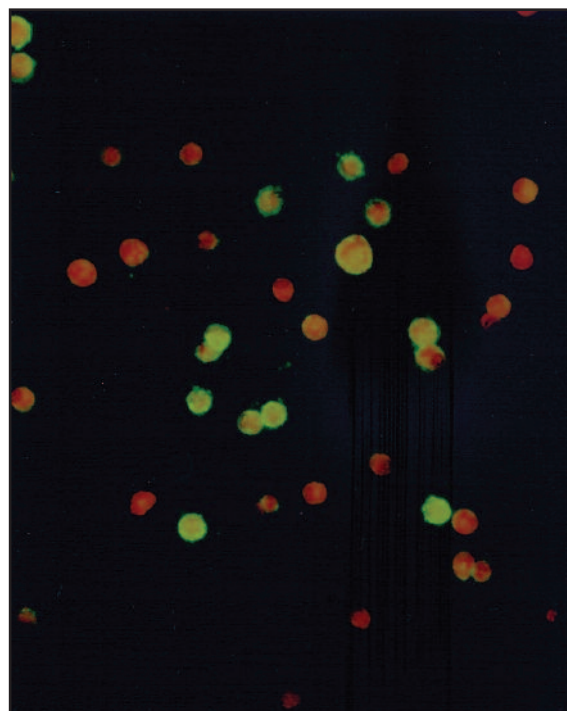


Figura 2
Reazione positiva di un siero umano al test di immuno fluorescenza indiretta per la ricerca di anticorpi contro il virus della diarrea virale bovina
Cellule colorate in verde = infette
Cellule colorate in rosso = non infette
Ingrandimento x 400



Figura 1
Atrofia permanente a carico dei muscoli della spalla destra di un paziente, di sesso maschile di 66 anni di età (2006)
La sindrome di Parsonage Turner è stata diagnosticata presso la Seconda Divisione di Neurologia, Ospedali Civili di Brescia, sulla base di indagini cliniche e elettro-neuro-miografia effettuate durante i sei mesi successivi l'insorgenza dei sintomi

Tabella I
 Profilo sierologico del paziente contro ceppi citopatici e non citopatici del virus della diarrea virale bovina

Data di campionamento	Test	Titoli anticorpali*				
		CP TVM2	CP NADL	CP C24V	NCP A19	NCP Jensal
Anno 1 (5.6.86)	IFI SN	>1:135 1:4	-	-	-	-
Anno 2 (12.1.87)	IFI	-	1:45	1:45	1:1 215	>1:405
Anno 3 (28.1.88)	IFI ELISA	-	- 1,605	1:45	1:1 215	-
Anno 4 (13.6.89)	IFI	-	1:15	Negative	1:405	1:45

* sono state escluse reazioni crociate con febbre gialla, epatite C, rosolia e peste suina classica

CP citopatico

TVM Treviso milza secondo isolamento

NADL National Animal Disease Laboratory

NCP non citopatico

IFI/IIF immuno fluorescenza indiretta

SN siero neutralizzazione

ELISA enzyme-linked immunosorbent assay

(WBT) ha mostrato una specifica risposta immune verso la proteina di 120 kDa del ceppo BVDV National Animal Disease Laboratory (NADL).

La coincidenza con la malattia negli animali, i risultati sierologici ottenuti nel paziente studiato, e gli ulteriori fruttuosi tentativi di isolamento di *Pestivirus* nell'uomo, confermati con polymerase chain reaction (PCR) e sequenziamento del ceppo di *Pestivirus* Europa isolato da un campione di leucociti umani durante una viremia di 31 giorni (9), sostengono l'ipotesi che la neurite del plesso brachiale possa essere in relazione con l'infezione da BVDV. Ad oggi, l'eziologia della sindrome di Parsonage Turner resta oscura. Varie ipotesi sono state avanzate, incluso meccanismi autoimmuni (12), e non è stato precedentemente riportato alcun legame con l'infezione da *Pestivirus*.

Altri studi hanno suggerito una relazione tra *Pestivirus* e disordini neurologici nell'uomo. Negli

USA, anticorpi specifici anti-BVDV sono stati riportati in madri con bambini microcefalici (17) e da gemelli identici discordanti per schizofrenia (23) (Tabella II). Recentemente, è stata studiata una possibile associazione tra alcune forme di danno di materia bianca cerebrale (WMD) in neonati prematuri e l'infezione durante la gravidanza, suggerendo un coinvolgimento di *Pestivirus* (4, 5, 14, 18). L'infezione virale transplacentare del feto durante il primo o secondo trimestre di gravidanza potrebbe indurre infiammazione che potrebbe determinare danni a carico delle vulnerabili cellule precursori di oligodendrociti, e WMD a lungo termine. Le citochine sono presumibilmente coinvolte in una cascata pro-infiammatoria, eventualmente responsabili di contrazioni uterine premature indotte da prostaglandine (10). Il danno di materia bianca è il più importante indicatore di disabilità neuromotoria infantile tra i bambini nati prematuri.

Tabella II
Studi sierologici su *Pestivirus* nell'uomo negli Stati Uniti d'America in relazione a disordini neurologici

Pazienti	No. di campioni	Positivi (%)	Test	Ref.
Donne (madri con figli microcefali)	129	1.5 ^(a)	SN	17
Controlli	129	0		
Bambini (gemelli identici discordanti per schizofrenia)	25	40 ^(a, b)	WBT	23
Controlli (gemelli sani)	16	6.2		

(a) ceppo citopatico National Animal Disease Laboratory

(b) sono state escluse reazioni crociate con dengue, encefalite equina venezuelana, rosolia e West Nile

Circa il 50% dei bambini sviluppa in seguito paralisi cerebrale (3). Negli animali, microcefalia, ipomielinizzazione, dismielinizzazione, proliferazione gliale, sono associate a infezione da *Pestivirus* (1, 2, 16). L'infezione causata da *Pestivirus* BVDV può determinare in feti ovini necrosi estensiva e cisti nella materia bianca periventricolare e allargamento ventricolare (11). Questi tipi di lesioni sono molto simili a quelli definiti WMD in neonati premature umani (13, 20). Inoltre, l'infezione da BDV in agnelli è accompagnata da una riduzione dell'attività dell'ormone tiroideo (1). Bassi valori di ormone tiroideo sono anch'essi un'importante indicatore di cattivo sviluppo in bimbi prematuri (6). Tenendo conto del tropismo dei *Pestivirus* per le cellule nervose nelle patologie animali, queste osservazioni necessitano ulteriori valutazioni al fine di esaminare la reale portata del problema nella popolazione umana.

Ringraziamenti

Si ringrazia per l'eccellente assistenza tecnica H. Blondeel, Istituto Nazionale per Ricerche Veterinarie, Bruxelles, Belgio.

Finanziamenti

Questa ricerca è stata parzialmente sostenuta dalla CEE (Progetto TS2 0187 I-A).

Bibliografia

1. Anderson C.A., Higgins R.I., Smith M.E. & Osburn B.I. 1987. Border disease. Virus induced decrease in thyroid hormone levels with associated hypomyelination. *Lab Invest*, **57**, 168-175.
2. Anderson C.A., Sawyer M., Higgins R.I., East N. & Osburn B.I. 1987. Experimentally induced ovine border disease: extensive hypomyelination with minimal viral antigen in neonatal spinal cord. *Am J Vet Res*, **48**, 499-503.
3. Dammann O. & Leviton A. 1997. The role of perinatal brain damage in developmental disabilities: an epidemiologic perspective. *Mental Retard Dev Disabil Res Rev*, **3**, 13-21.
4. Dammann O. & Leviton A. 1998. Is some white matter damage in preterm neonates induced by a human pestivirus? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, **78**, F230-F231.
5. Dammann O. & Leviton A. 2004. Inflammatory brain damage in preterm newborns dry

- numbers, wet lab, and causal inferences. *Early Hum Devel*, **79**, 1-15.
6. Den Ouden A.L., Kok J.H., Verkerk P.H., Brand R. & Verloove-Vanhorick S.P. 1996. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age five and nine years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. *Pediatr Res*, **39**, 142-145.
 7. Giangaspero M., Wellemans G., Vanopdenbosch E., Belloli A. & Verhulst A. 1988. Bovine viral diarrhoea. *Lancet*, **ii**, 110.
 8. Giangaspero M., Vacirca G., Morgan D., Baboo K.S., Luo A., DuPont H.L. & Zumla A. 1993. Anti-bovine viral diarrhoea virus antibodies in adult Zambian patients infected with the human immunodeficiency virus. *Int J STD AIDS*, **4**, 300-302.
 9. Giangaspero M., Harasawa R. & Verhulst A. 1997. Genotypic characteristics of the 5'-untranslated region of a pestivirus strain isolated from human leukocytes. *Microbiol Immunol*, **40** (10), 829-834.
 10. Gomez R., Romeo R., Edwin S.S. & David C. 1997. Pathogenesis of preterm labour and preterm premature rupture of membranes associated with intra amniotic infection. *Infect Dis Clin North Am*, **11**, 135-176.
 11. Hewicker-Trautwein M. & Trautwein G. 1994. Porencephaly, hydranencephaly and leukoencephalopathy in ovine fetuses following transplacental infection with bovine virus diarrhoea virus: distribution of viral antigen and characterization of cellular response. *Acta Neuropathol*, **87**, 385-397.
 12. Kolev I. 2004. Parsonage Turner syndrome. Orphanet encyclopedia, 1-7 (www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Turner.pdf accesso il 27 /05/ 2006).
 13. Leviton A. & Gilles F. 1996. Ventriculomegaly, delayed myelination, white matter hypoplasia, and 'periventricular' leukomalacia: how are they related? *Pediatr Neurol*, **15**, 127-136.
 14. Leviton A., Dammann O. & Durum S.K. 2005. The adaptive immune response in neonatal cerebral white matter damage. *Ann Neurol*, **58**, 821-828.
 15. Parsonage M.J. & Turner J.W.A. 1948. Neuralgic amyotrophy: the shoulder-girdle syndrome. *Lancet*, **i**, 973-978.
 16. Potts B.J., Berry L.J., Osburn B.I. & Johnson K.P. 1985. Viral persistence and abnormalities of the central nervous system after congenital infection of sheep with border disease virus. *J Infect Dis*, **151**, 337-343.
 17. Potts B.J., Sever J.L., Tzan N.R., Huddleston D. & Elder G.A. 1987. Possible role of pestiviruses in microcephaly. *Lancet*, **2**, 972-973.
 18. Rennie J. & Peebles D. 2006. Pestivirus as a cause of white matter damage – down but not out. *Dev Med Child Neurol*, **48** (4), 243.
 19. Van Regenmortel M.H.V., Fauquet C.M., Bishop D.H.L., Carstens E., Estes M.K., Lemon S., Maniloff J., Mayo M.A., McGeoch D.J., Pringle C.R. & Wickner R. (eds) 2000. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses. In Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Academic Press, New York, 3-16.
 20. Volpe J.J. 1995. Neurology of the newborn, 3rd Ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 876 pp.
 21. Wilks C.R., Abraham G. & Blackmore D.K. 1989. Bovine pestivirus and human infection. *Lancet*, **i**, 107.
 22. Yolken R.H., Dubovi E., Leister F., Reid R., Almeida-Hill J. & Santosham M. 1989. Infantile gastroenteritis associated with excretion of pestivirus antigens. *Lancet*, **i**, 517-520.
 23. Yolken R.H., Petric M., Collett M. & Fuller Torrey E. 1993. Pestivirus infection in identical twins discordant for schizophrenia. In Proc. IXth Congress of Virology, 8-13 August, Glasgow, 148.