

پایداری SARS-COV-2 در جفت در سه ماهه اول همراه با عبور از جفت و از دست رفتن جنین در مادر بی علامت

دکتر سوزان پیروان^۱

چکیده

بیماری COVID-۱۹ توسط عفونت دستگاه تنفسی با SARS-COV-۲ (Sever Acute respiratory syndrome corona virus ۲) ایجاد میشود که در مرحله فعال عفونت در بافتها زنده می ماند ولی یافته های محدودی برای عبور عفونت از جفت و انتشار vertical وجود دارد. اثرات ابتلا به COVID-۱۹ در سه ماهه اول بارداری بخوبی شناخته نشده است. بعلاوه معلوم نیست تا چه مدت می تواند در جفت زنده بماند.

اینجا به بررسی یک گزارش از خانم باردار در سه ماهه اول بارداری می پردازیم که برای SARS-COV-۲ در هفته هشتم بارداری تست مثبت داشت ولی علائم بالینی بیماری را نداشت. در هفته سیزدهم بارداری، تست حلقی برای SARS-COV-۲ منفی شد ولی RNA ویروس در جفت وجود داشت و SPIKE PROTEIN B۲ (S۲,S۱) در لایه سیتوتروفوبلاست و سنسیتوتروفوبلاست ایمنوکلویزه شده بود.

از لحاظ بافت شناسی پرزهای جفتی آوسکولار بوده رسوب فیبرین همراه انفیلتراسیون لکوسیت وجود داشت و در دسیدوا هم رسوب فیبرین به نفع التهاب بود. SARS-COV-۲ از سد جفتی عبور کرده و مایع آمیوتیک وجود داشت و پروتئین S در پرده های جنینی یافت شد.

در سونوگرافی، تورم زیرجلدی شدید همراه با پلورال افیوژن بنفع هیدروپس فتالیس و عدم وجود ضربان قلب به معنی از دست رفتن حاملگی دیده شد. این اولین مطالعه از حضور پایدار عفونت SARS-COV-۲ در جفت و عبور آن همراه با هیدروپس فتالیس و مرگ داخل رحمی جنین در اوایل بارداری است.

۱. جراح و متخصص زنان و زایمان،

فلوشیپ ناباروری

جفت تایید نشده است. با این وجود مطالعات سیستماتیک در گروههای بزرگ نشان داده که بعضی از نوزادان که از مادران COVID-19 مثبت بدنیا می آیند، برای RNA ویروس مثبت هستند. اینکه زمان انتقال بیماری در حین حاملگی بوده یا عفونت در زمان زایمان اتفاق افتاده یا حتی بعد از تولد، هنوز مورد بحث و تردید است.

اینجا موردی از SARS-COV-2 را معرفی می کنیم که در سه ماهه اول بارداری اتفاق افتاده و جنین در اثر هیدروپس از بین رفته است. مشخص شد که ویرمی تا هفته ها بعد از پاک شدن ریه مادر همچنان در جفت وجود داشته است. همچنین باتوجه به وجود ویروس در مایع آمنیوتیک، پرده های جنینی، انتقال از طریق جفت ها تایید می شود.

معرفی بیمار

خانم ۲۶ ساله و بارداری سوم که یک فرزند زنده و یک سقط خودبخودی در سه ماهه اول داشته است. این بارداری بصورت خودبخود اتفاق افتاده و این خانم بیماری زمینه ای دیگری نداشته است. در سونوگرافی حاملگی ۷ هفته و شش روز گزارش شده است. سه روز بعد با یک بیمار COVID-19 مثبت و علامت دار تماس داشته به سرعت تست نازوفارنکس کوید انجام شده است.

سواب حلق برای کوید مثبت بوده است. این خانم بی علامت بوده و بمدت ۱۰ روز در یک بیمارستان محلی قرنطینه میشود. در زمان ترخیص توصیه میشود که قرنطینه را بمدت ۷ روز در منزل ادامه دهد و در این مدت نیز بی علامت بوده است. پنج هفته بعد از سونوگرافی اول (حدود هفته سیزدهم بارداری)، برای معاینه بارداری مراجعه میکند و همراه با سونوگرافی NT، آزمایش خون روتین درخواست میشود. در سونوگرافی هیدروپس فتالیس و مرگ جنین گزارش میشود. بقایای بارداری جهت بررسی از نظر SARS-COV-2 آزمایش میشود. تست با سواب حلق که

در مارچ ۲۰۲۰، سازمان بهداشت جهانی بیماری COVID-19 را پاندمی جهانی اعلام کرد. مشخص شد که علت آن عفونت تنفسی با SARS-COV-2 بوده و سرعت شدت ابتلا اوج گرفت. با این وجود اطلاعات درباره اثرات این ویروس در بارداری و تأثیر آن بر نتیجه حاملگی بیشتر محدود به ابتلا در سه ماهه سوم می باشد. باتوجه به تغییرات شدید در فیزیولوژی مادر در بارداری، اطلاعات درباره سه ماهه سوم نمی تواند شاهی برای اطلاعات در سه ماهه اول باشد. در حاملگی، جفت یک سد آناتومیک است و بعنوان خط اول در دفاع علیه عبور میکروبها از مادر به جنین عمل می کند. بعضی از میکروبها قادر هستند از این سد عبور کرده و انتشار VERTICAL پیدا کنند که نتیجه آن تحریک پاسخ ایمنی ایجاد عوارض مادری و جنینی است.

در صورت ابتلای مادر به COVID-19، عوارضی چون سقط، آنومالی جنین و مرگ جنین بسیار نگران کننده اند. پروتئین S در SARS-COV-2 به گیرنده های ACE2 میزبان اتصال یافته و به ویروس اجازه ورود و تکثیر میدهد. سائیتروفوبلاست، سنسیتروفوبلاست و تروفوبلاست های خارج پرزهای جنینی، گیرنده های ACE2 و همچنین ژنهای لازم برای فرآوری پروتئین S، تکثیر و زیاد شدن سلول ویروس را بیان می کنند. این شواهد نشان میدهند که جفت مکانی برای عفونت SARS-COV-2 RNA می باشد. برای عفونت SARS-COV-2 پروتئین در جفت مادران مبتلا به کوید ۱۹ مشاهده شده اند. در عفونت های بالینی و عفونت های ایجاد شده در آزمایشگاه، SARS-COV-2 در بافتهای متعددی یافت شده است. در مرحله ویرمی حاد، دوره های طولانی از SHEDDING ویروس بعد از پاک شدن ریه ها مشاهده شده است. اینکه اتفاق مشابهی میتواند در جفت بیفتد هنوز مورد بررسی است.

عفونت مادرزادی SARS-COV-2 و انتقال از مادر به جنین هنوز جای بحث دارد. در بعضی مطالعات عبور VERTICAL از

یک روز قبل از D&C برای ایشان درخواست میشود منفی بوده است.

لکوسیت شامل پلی مرفونوکلئوس در بستر دسیدوا و فضای بین پرزی ثابت شد.

آزمایش آنتی فسفولیپید، آنتی نوکلئار و آنتی کاردیولیپین، غربالگری TORCH و بررسی آنپلوییدی کروموزومی در جفت

گروه خونی O مثبت، احتمال هیدروپس اتوایمونیون را حذف میکند. آزمایش FISH روی پرزهای جفتی، دیزومی برای کروموزوم ۱۳، ۱۸، ۲۱ و کروموزومهای X احتمال آنپلوییدی و ایجاد هیدروپس را منتفی میکند. در آزمایش خون، آنتی فسفولیپید و آنتی بادی آنتی نوکلئار و آنتی کاردیولیپین منفی بودند. این خانم آنتی بادی IgM منفی برای عفونت‌های TORCH داشت. تنها یافته‌ی مثبت IgG آنتی بادی بر علیه توکسوپلاسموز، روبلا، سیتومگالوویروس، ویروس هرپس سیمپلکس بود که همگی به معنی ابتلا به عفونت قبلی بوده‌اند.

وجود SARS-COV-2 در سلولهای جفتی

در نمونه‌های جفتی (E gene & RdRp gene) RNA

هر دو برای عفونت کوید در پرزهای جفتی وجود داشت. با استفاده از ایمنوفلورسانس منوکانال آنتی‌بادی، پروتئین S۱ و S۲ نیز در بافت جفتی یافت شد که بطور اخص در سیتوپلاسم سلولهای سایتوتروفوبلاست و سنسیتوتروفوبلاست بود.

هیستوپاتولوژی جفت

در پاتولوژی جفت، ویلی‌های آواسکولار با رسوب فیبرین در فضای اطراف عروق دیده شد. فضای بین پرزهای جفتی حاوی مقادیر زیادی سلولهای استروما و واکوئل بود. در دسیدوا نیز رسوب شدید فیبرین و عروق متورم و گشاد شده وجود داشت. وجود التهاب شدید با حضور تعداد زیادی

حضور ویروس SARS-COV-۲ در مایع آمینوتیک و پرده‌های جنینی

مایع آمینوتیک از طریق ایمنوفلورسانس برای عفونت کوید بررسی شد. با این آزمایش پروتئین‌های S۱, RNA, S۲ ویروس در مایع آمینوتیک و پرده‌های جنینی شناسایی شدند.

بحث

این اولین مورد از وجود SARS-COV-۲ در جفت یک خانم باردار بی‌علامت در سه ماهه اول بارداری است. این مورد با هیدروپس فتالیس و از دست رفتن جنین همراه بوده است. این مطالعه شواهدی مبنی بر عبور ویروس از جفت به مایع آمینوتیک و پرده‌های جنینی را ارائه میکند. مطالعات قبلی حضور RNA ویروس را در مرحله فعال بیماری در بافت‌ها نشان داده بودند. اینجا مشخص شده در مادری که از نظر درگیری ریه با SARS-COV-۲ منفی بوده، ویرمی در جفت ایجاد شده است. RNA در پرزهای جفتی و بافت جفت وجود داشته است. علاوه بر RNA ویروس، پروتئین‌های ویروسی نیز در بافت‌های سایتوتروفوبلاست، سن سیتوتروفوبلاست و سلولهای استرومای جفتی دیده شدند. این خانم در هفته هشتم بارداری از نظر SARS-COV-۲ در ریه مثبت بود و حدوداً پنج هفته بعد جفت برای ویروس مثبت بود. این مطالعه نشان میدهد که ویروس میتواند هفته‌ها پس از پاک شدن ریه، در جفت به حیات خود ادامه دهد.

مطالعات قبلی نشان داده بودند که وجود پروتئین‌های (SPIKE) S علامتی از تکثیر سلولی ویروس است. در این مطالعه این پروتئین‌ها در سیتوپلاسم سایتوتروفوبلاست، سن سیتوتروفوبلاست و بعضی از سلولهای استرومای پرزهای جفتی هفته‌ها بعد از پاک شدن عفونت ریوی وجود داشت.

در خانم‌هایی که در سه ماهه سوم بارداری بیماری فعال COVID-۱۹ دارند، پروتئین‌های S در سیتوپلاسم سلولهای جفتی وجود دارند. این مطالعات به ما نشان می‌دهند که ویروس نه تنها جفت را آلوده می‌کند بلکه در جفت تکثیر پیدا می‌کند. با استفاده از تکنیک RNAseq، مشخص شده که سلولهای جفتی که برای ACE۲ مثبت هستند، در تکثیر mRNA ویروس نقش دارند. وجود ژن N و ژن E از ویروس SARS-COV-۲ در RNA که از جفت بدست آمده، علامت تکثیر ویروس است. بنابراین جفت یک محل مناسب برای تکثیر ویروس و حضور طولانی مدت آن بدنبال پاک شدن عفونت ریوی است.

بدنبال آلوده شدن جفت، رسوب فیبرین در فضای بین پرزهای جفتی و دسیدوا و لیز شدن سن سیتوتروفوبلاست‌ها اتفاق می‌افتد که نتیجه آن التهاب جفت و خون‌رسانی نامناسب به جنین یا ترومبوز عروقی جنین است که در بافت جفتی در سه ماهه دوم و سوم در مادران مبتلا به عفونت کوید ۱۹ در مرحله ویرمی فعال دیده شده است. این مطالعات نشان می‌دهند کوید ۱۹ هم جفت را آلوده می‌کند و هم ایجاد واکنش التهابی می‌کند. باتوجه به مثبت بودن بعضی از سلولهای جفتی برای ACE۲، جای تعجب نیست که ویروس می‌تواند وارد مسیرهای متفاوتی برای ایجاد واکنش التهابی شود.

اینکه چگونه ویروس از ریه، خود را به مکانی خارج از ریه مثل جفت می‌رساند هنوز مورد سوال است. هرچند ویروس کرونا معمولاً دستگاه تنفسی را آلوده می‌کند، ریزش ویروس به جریان خون و لنفوسیت‌های موجود در آن اتفاق می‌افتد. ویرمی در خون محیطی در مورد معرفی شده اتفاق نیفتاد، هرچند این موضوع در یک فرد بی علامت و یا با عفونت خفیف بسیار بعید است، ولی ویروس می‌تواند از مسیرهای سیستمیک خود را به جفت برساند. با رسیدن ویروس به جفت، سد جفتی می‌تواند شکسته شده و عفونت مادرزادی

جنین اتفاق بیفتد. مطالعات اپیدمیولوژیک احتمال کمی از عبور SARS-COV-۲ از مادر به جنین را نشان داده‌اند. با این وجود مواردی از احتمال وجود ویروس در نوزاد، چند ساعت یا حتی چند روز بعد از تولد گزارش شده است. بافت‌های جنینی مثل کبد، قلب، ریه و سلولهای هماتوپوئیک همگی ACE۲ را بیان می‌کنند، با این حال وجود ویروس در مایع آمینوتیک به نفع عفونت جنینی است.

عبور ویروس از جفت و عفونت جنین در این مورد منجر به هیدروپس و مرگ جنین شد. هیدروپس با منشأ ایمنی بدلیل عدم تطابق RH در گروه‌های خونی اتفاق می‌افتد در جایی که مادر RH منفی است و واکنش ایمنی در جنین منجر به هیدروپس می‌شود. در این مورد، مادر RH مثبت بود که هیدروپس ایمنی را رد می‌کند. بعضی از اختلالات کروموزومی با هیدروپس همراه است. در این جنین بررسی کروموزوم‌های ۱۳، ۱۸، ۲۱ و X این اتیولوژی هیدروپس را رد می‌کند. عبور ورتیکال ویروس‌های مختلف می‌توانند ایجاد هیدروپس کنند. در این مورد مادر برای IgM عفونت‌های هرپس سیمپلکس و توکسوپلازما منفی بود. مادر از نظر آنتی فسفولیپید، ANA و آنتی‌بادی آنتی کاردیولیپین هم منفی بود که بعنوان علت سقط‌های خود بخودی در نظر گرفته می‌شوند.

بنابراین بنظر می‌رسد عفونت SARS-COV-۲ محتمل‌ترین علت از بین رفتن جنین در این مورد خاص می‌باشد.

نتیجه گیری

این اولین مطالعه‌ای است که شواهدی از عفونت پایدار بافتی با SARS-COV-۲ و عبور ویروس از جفت را در اوایل حاملگی نشان می‌دهد که همراه با هیدروپس و مرگ جنین بوده است. مطالعات بیشتری مورد نیاز است که بتواند احتمال عبور ورتیکال ویروس از جفت را تایید کند و در ادامه با ارائه راهکارهای غربالگری، مانع از عوارض جنینی شود.

References:

1. Human Reproduction, Vol.36, No.4, pp. 2021 ,906-899.
2. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatted. S, Kew T, Debenham L, Llavall AC, Dixit A, Zhou D et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of corona-virus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 370;2020:m3320.
3. Ashary N, Bhide A, Chakraborty P, Colaco S, Mishra A, Chhabria K, Jolly MK, Modi D. Single-cell RNA-seq identifies cell subsets in human placenta that highly expresses factors driving pathogenesis of SARS-CoV2-. *Front Cell Dev Biol* 8:783;2020.
4. Baergen RN, Heller DS. Placental pathology in Covid19- positive mothers: preliminary findings. *Pediatr Dev Pathol* 180-23:177;2020. Best Rocha A, Stroberg E, Barton LM, Duval EJ, Mukhopadhyay S, Yarid N, Caza T, Wilson JD, Kenan DJ, Kuperman M et al. Detection of SARS-CoV2- in formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections using commercially available reagent. *Lob invest* 1489-100:1485 ;2020.
5. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, Najafian B, Deutsch G, Lacy JM, Williams T et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet* 332-396320;2020. Chandrashekar A, Uu J, Mardnot AJ, McMahan K, Mercado NB, Peter L, Tostanoski LH, Yu J, Maliga Z, Nekorchuk M A A SARS-CoV2- infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science* 369;2020:eabc4776.
6. Colaco S, Chhabria K, Singh N, Bhide A, Singh D, Singh A, HusAn A, Mishra A, Sharnna R, Ashary N et al. Expression of SARS-CoV2- receptor ACE2 and the spike protein processing enzymes in developing human embryos. ; arXiv 2020; arXiv:2004.04935v2. Costa S, Posteraro B, Marchetti S, Tamburrini E, Carducci B, Lanzone A, Valentini P, Buonsenso D, Sanguinetti M, Vento G et al. Excretion of SARS-CoV2- in human breast milk. *Clin Microbiol Infect* 202026:143,1432.
7. Gajbhiye R, Modi D, Mahale S. Pregnancy outcomes, newborn complications and maternal-fetal transmission of SARS-CoV2- in women with COVID19-: a systematic review. *medRxiv* 2020.04.11.20062356 ;2020.
8. Godbole G, Suman P, Malik A, Galvankar M, Joshi N, Fazleabas A, Gupta SKSK, Modi D. Decrease in expression of HOXA10 in the decidua after embryo implantation promotes trophoblast invasion. *Endocrinology* 2633-158:2618;2017.