

El parvovirus B19 como agente infeccioso en el lactante

M.P. Angulo Barreras, A. Fernández López, M. Pérez de Saracho Taramona, M. Labayru Etxeberria, I. Pocheville Guruzeta*, C. Gutiérrez Villamayor*, A. Sojo Aguirre

Resumen. *Objetivo:* Desde su descubrimiento casual y su implicación como patógeno humano productor de crisis aplásica transitoria y del eritema infeccioso, el parvovirus B19 se ha relacionado con un amplio espectro de enfermedades. Para conocer esta variabilidad clínica revisamos aquellos lactantes ingresados en nuestro hospital que como característica común presentaban serología específica positiva.

Pacientes y métodos: Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas en este grupo de edad, correspondientes al período comprendido entre enero-1992 y junio-1995. Se obtuvieron 15 pacientes con anticuerpos IgM positivos determinados por enzoinmunoensayo.

Resultados: La edad media fue de 12,2 meses. No se encontraron diferencias en cuanto al sexo. Existía un predominio de incidencia en período invernal y más del 50% de los casos correspondían al último año analizado. Los cuadros clínicos que presentaban se distribuyeron en 5 artropatías (una artritis reumatoide juvenil, un síndrome poliarticular y tres inespecíficas); 5 alteraciones hematológicas (una eritrofagocitosis, una púrpura trombocitopénica, dos anemias y una neutropenia crónica); 3 síndromes febriles; una disfunción hepática y una neuromielitis aguda. Entre los exámenes complementarios no se encontraron hallazgos de significación y la evolución hasta el momento es satisfactoria en todos los casos.

Conclusiones: El parvovirus B19 es un virus poco conocido, relacionado con múltiples cuadros clínicos desconociéndose en muchos de ellos su implicación real.

An Esp Pediatr 1997;47:575-578.

Palabras clave: Parvovirus B19. Infancia.

anemia and 1 chronic neutropenia), 3 cases of febrile syndrome, 1 liver dysfunction, and 1 neuromyelitis. Complementary exams were not significant and follow-up in all infants was satisfactory.

Conclusions: The B19 parvovirus, a poorly understood virus, is related to many clinical situations where its true significance remains unknown.

Key words: B19 parvovirus. Infants.

Introducción

El parvovirus B19 fue identificado en 1975 casualmente cuando se realizaban ensayos de virus de hepatitis B en sueros de donantes de sangre asintomáticos⁽¹⁻⁷⁾ y su nombre se debe a la muestra de suero número 19 en la que se detectó^(2,3,8).

Hasta 1981 no se asoció con una enfermedad concreta implicándose en la crisis aplásica transitoria y posteriormente en el eritema infeccioso^(1,3,5,6,9). Se trata de un virus con marcado tropismo por las células progenitoras eritroides aunque puede infectar otras células tanto hemáticas como de otros tejidos^(3,5,8,9-11). De distribución mundial, presentación epidémica y esporádica, produce primoinfección más frecuentemente entre los 5 y los 15 años (70%)^(3,8,9) y se le calcula una prevalencia del 2-15% en menores de 5 años y de hasta el 60% en adultos^(3,5,9,10,12). Se transmite fundamentalmente a partir de las secreciones respiratorias, aunque también de hemoderivados y vía transplacentaria^(1,3,5). Tras un período de incubación de 5-15 días, produce una enfermedad bifásica con una primera fase de viremia que se caracteriza por alta contagiosidad, síntomas inespecíficos de fiebre, malestar, y disminución de parámetros hematológicos (sobre todo eritrocitos), detectándose IgM específica en el 90%. La segunda fase se da a los 7-15 días apareciendo exantema y/o artralgias, recuperándose las alteraciones hematológicas y desapareciendo la infectividad. Se positiviza también la IgG^(3,5,6,10).

Desde su descubrimiento se ha ampliado enormemente el espectro clínico en el que se ha implicado este germen. Con el objetivo de conocer en nuestro medio las manifestaciones clínicas relacionadas con el parvovirus B19, revisamos a los lactantes ingresados en nuestra unidad que presentaban serología positiva frente a este virus.

Pacientes y métodos

Se realiza un estudio retrospectivo y descriptivo, durante el período comprendido entre enero de 1992 y junio de 1995, en la Sección de Lactantes de nuestro hospital.

PARVOVIRUS AS INFECTIOUS AGENTS IN INFANTS

Abstract. *Objective:* Since its casual discovery and implication as a human pathogen that provokes transitory aplastic crises and infectious erythema, the B19 parvovirus has been related to a wide spectrum of diseases. To better understand this clinical diversity, we reviewed the cases of a serology positive infants admitted to the hospital.

Patients and methods: From January 1992 to June 1995, all clinical charts were reviewed and we obtained 15 patients that had positive IgM antibodies by immunoenzyme assay.

Results: The mean age was 12.2 months. No sex differences were seen. The incidence was higher in winter months. Over 50% of the patients belong to the last year studied. Clinical findings included 5 cases of arthritis (one juvenile rheumatoid arthritis, one polyarticular syndrome and 3 nonspecific forms), hematology disturbances in 5 cases (1 case of erythrophagocytosis, 1 of thrombocytopenic purpura, 2 of

Sección de Lactantes e Infectología*. Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces. Baracaldo.

Correspondencia: M^a Pilar Angulo Barreras. Sección de Lactantes. Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces. Pza. de Cruces, s/n. 48903 Baracaldo

Recibido: Febrero 1997

Aceptado: Mayo 1997

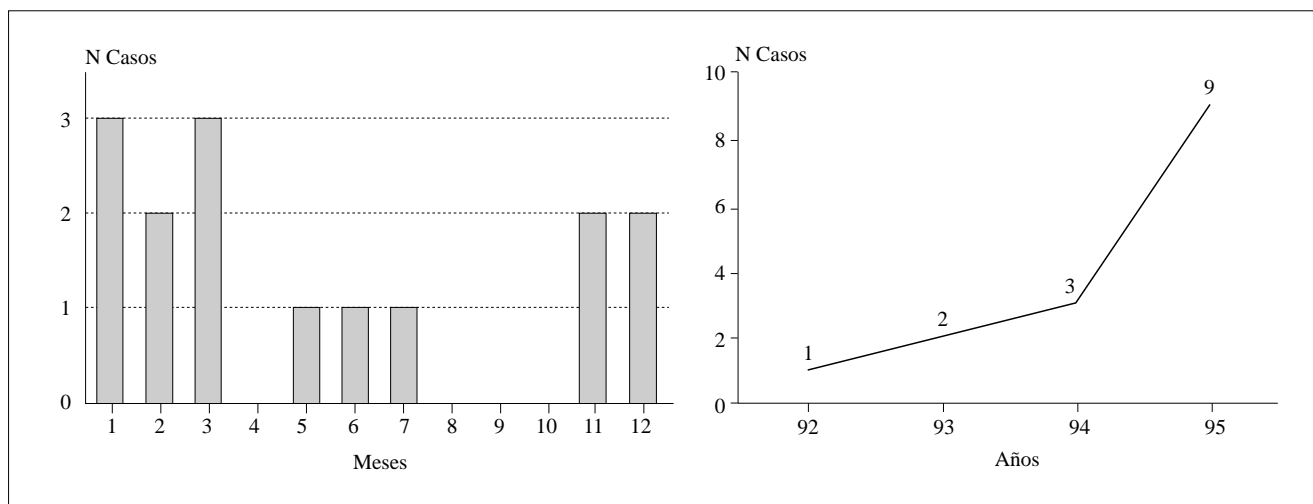


Figura 1. Distribución en meses (1A) y por años (1B) de los 15 pacientes.

Los criterios de inclusión han sido:

- Edad menor de 24 meses. Se excluyeron aquellos niños menores de 1 mes.

- Pacientes ingresados en esta unidad.

- Serología tipo IgM positiva frente a parvovirus B19.

Se obtuvieron 15 pacientes que cumplían dichos requisitos ayudados del sistema informático del servicio de bacteriología del hospital. Se revisaron sus historia clínicas recogiendo los datos: edad, sexo, fecha de ingreso, sintomatología asociada, exámenes complementarios, diagnóstico final y evolución clínica. La determinación de anticuerpos IgM frente a parvovirus B19 se hizo por enzimoimmunoensayo previa absorción de IgG (Parvo B19 EIA IgM Test System. Mardx Diagn. Inc.).

Resultados

En los 15 pacientes con serología específica positiva no se encontraron diferencias en cuanto al sexo con 8 niños frente a 7 niñas. La edad media fue de $12,2 \pm 6,7$ meses con rango de 1,5 a 22 meses. Se obtuvo un predominio claro de incidencia en los meses de invierno y principios de primavera (Fig. 1A). Más del 50% (9 casos) correspondieron al año 95 (Fig. 1B).

La sintomatología clínica que presentaron se expone en la tabla I, así como los hallazgos analíticos obtenidos. El signo más frecuente fue la fiebre en el 67% y como síntomas el dolor o la tumefacción articular (47%) y las manifestaciones cutáneas (33%).

Los cuadros clínicos se distribuyeron de la siguiente forma (Fig. 2):

- 1.- Cinco artropatías (33%). Una poliartitis persistente que se diagnosticó de artritis crónica juvenil (ACJ) con anticuerpos antinucleares positivos. Un síndrome poliarticular transitorio con afectación simétrica de muñecas, rodillas y tobillos. Tres formas oligoarticulares que se etiquetaron de inespecíficas (consideradas dos de ellas como artritis reactivas). La articula-

ción más afectada fue la rodilla (80%).

- 2.- Cinco alteraciones hematológicas (33%). Una eritrofaagocitosis medular con anemia grave subaguda, demostrándose en examen de médula ósea histiocitos hemofagocitantes. Evolucionó muy satisfactoriamente con resolución en escasas semanas. Una púrpura trombocitopénica, con plaquetas de $8.000/\text{mm}^3$, que precisó tratamiento con gammaglobulina i.v. Una neutropenia crónica que se resolvió en aproximadamente un año y dos anemias hemolíticas, una asociada a trombocitopenia y coinfección por citomegalovirus en un niño polimalformado y con deterioro neurológico grave y otra en un niño en el que se descubrió un neuroblastoma suprarrenal concomitante.

- 3.- Tres síndromes febriles (20%). Uno asociado a adenopatía laterocervical llamativa; otro con exantema papular con componente petequeal y hepatosplenomegalia y el tercero aislado.

- 4.- Una disfunción hepática, en un lactante de 2½ meses con elevación transitoria y moderada de las transaminasas (durante 2 meses y de curso bifásico). Esta anomalía se detectó en estudio de retraso ponderal.

- 5.- Una neuropatía, en una niña con cuadro de parálisis flácida de extremidades inferiores en contexto de fiebre y exantema micropapular. Resolución espontánea al cuarto día. Estudio de LCR, PES y RMN fueron normales.

En todos los casos mencionados la evolución posterior ha sido favorable con resolución espontánea de todos ellos a corto o medio plazo salvo en el caso de la ACJ.

Discusión

El parvovirus B19 se ha identificado como un agente causante de un amplio espectro de enfermedades^(1-3,5,7-10,13-17). Estudios recientes por técnicas de PCR y cultivo han aumentado aún más el rango de variabilidad clínica^(2,16). Las enfermedades que se atribuyen a este virus se han dividido en tres categorías^(2,3,5,8,10,15):

1. Alteraciones en húsper normal inmunocompetente:

Tabla I Sintomatología clínica y hallazgos analíticos más relevantes e los 15 pacientes

<i>Clínica</i>	<i>N</i>
Fiebre	10
Artritis/artralgias	7
Exantema	5
Adenopatías	4
Deterioro del estado general	3
Hepatomegalia	2
Esplenomegalia	2
<i>Exámenes complementarios</i>	
<i>Hematócrito</i>	<i>N</i>
30-35%	2/15
< 30%	6/15
<i>Leucocitos</i>	
≤ 4.500	2/15
> 15.000	7/15
<i>Plaquetas/mm³</i>	
< 150.000	2/15
> 150.000	3/15
PCR aumentada	3/8
VSG > 30	6/7
Transaminasas elevadas	2/9

- Enfermedad asintomática (20-50%).
- Eritema infeccioso (EI).
- Artropatías.

- En embarazo: hidrops fetal.

2. Alteraciones hematológicas en pacientes con enfermedad hematológica previa o inmunocomprometidos:

- Crisis aplásica.
- Anemia crónica
- Otras actuaciones como eritroblastopenia transitoria del lactante, anemia Diamond-Blackfan, púrpura trombocitopénica.

3. Grupo heterogéneo de alteraciones en las que el papel etiológico del parvovirus es menos claro:

- Neurológicas (encefalitis / meningitis; plexitis, amiotrofias, paresias motoras, parestesias).
- Reumáticas - vasculitis (PAN, Schönlein-Henoch, Kawasaki, LES, enfermedad Still, fibromialgia).
- Hematológicas: (síndrome hemofagocítico, agranulocitosis recurrente).
- Cardíacas: (miocarditis aguda).
- Hepáticas: (hepatitis aguda).
- Infecciones respiratorias (faringoamigdalitis MN-like, neumonía).

En nuestra casuística se ve reflejado este polimorfismo clínico. Existe una mayor frecuencia de las manifestaciones hematológicas y articulares (33%). Respecto a las manifestaciones hematológicas predomina la anemia como forma de afectación (3 casos, 60%) aunque no como crisis aplásica que es la

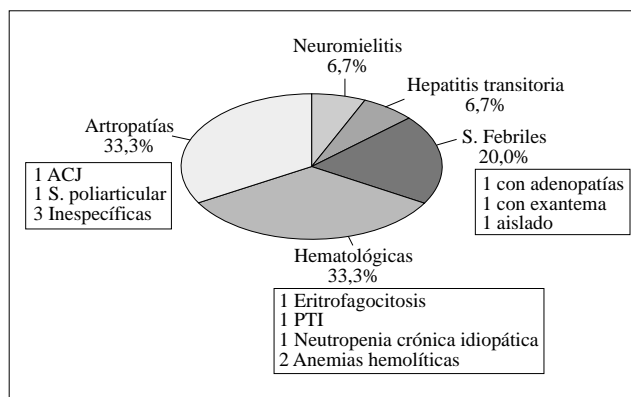


Figura 2. Distribución de los cuadros clínicos correspondientes a los 15 pacientes.

forma más frecuente y típica. Corresponden a dos anemias hemolíticas y una hemofagocitosis. Sólo en dos de los casos se obtuvo inmunodeficiencia secundaria, en el lactante que asociaba el neuroblastoma suprarrenal y en el niño polimalformado con coinfección por CMV. El resto eran huéspedes inmunocompetentes y sin enfermedad hematológica de base, a pesar de que habitualmente estas alteraciones son más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos o con afectación hematológica previa^(1-5, 8,12,14,15). Mencionar la peculiaridad del síndrome hemofagocítico y de la neutropenia crónica como formas de presentación clínica, que ya aparecen referidos en la literatura aunque en casos muy aislados^(1,5,7,9).

En cuanto a las alteraciones articulares reseñar la frecuencia de artritis en el 33% frente a lo descrito en otras series pediátricas del 8-29%^(2,4,5,9,17). El predominio de una afectación asimétrica y oligoarticular, y la mayor frecuencia de la rodilla como articulación afectada (80%) difiere de lo descrito por otros autores como forma típica de poliartitis simétrica periférica con las articulaciones metacarpo-interfalángicas proximales como las más implicadas (75%); la rodilla se afecta en el 65%^(2,5,17). Se ha relacionado al parvovirus B19 con la artritis reumatoide^(2,6,16-18). Existe controversia sobre si este virus induce el inicio de aquella o si se trata de dos entidades distintas que se dan simultáneamente en el tiempo^(1,17,18). Esta asociación se ve reflejada en uno de los casos expuestos.

Las manifestaciones cutáneas que aparecen en 5 de los niños (33%) son polimorfas (petequias, pápulas, maculopápulas con descamación). No hay ningún caso de eritema infeccioso.

La disfunción hepática descrita, es una manifestación ya reflejada en la literatura como forma de presentación. Esta puede ser variable, pudiendo observarse desde un moderado aumento de las transaminasas (que es por otro lado lo más frecuente) hasta un fallo hepático fulminante que precise trasplante^(11,19,20).

El caso de la neuropatía, que fue etiquetada de neuromielitis parainfecciosa, no se han encontrado referencias en la bibliografía revisada que reflejen esta forma de afectación neuro-

lógica en relación con la infección por este virus.

Como conclusión decir que el parvovirus B19, a pesar de su descubrimiento reciente y de que es poco conocido, se ha implicado en un amplio espectro de cuadros clínicos, algunos de ellos graves. Son necesarias más investigaciones que amplíen su conocimiento actual y su implicación real como agente etiológico en los distintos cuadros clínicos.

Bibliografía

- 1 Tchernia G, Dussaix E, Laurian Y. Parvovirus B19 et pathologie pédiatrique. *Arch Pediatr* 1994; **1**:508-514.
- 2 Heegaard ED, Hornsleth A. Parvovirus: the expanding spectrum of disease. *Acta Paediatr* 1995; **84**:109-117.
- 3 García AM, Fernández C, Mira J. Infección humana por parvovirus B19. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1994; **12**:95-101.
- 4 Azúa B, Rodríguez R, Calleja T, Pocheville I, Gutiérrez C, Corral J. Descripción de 31 casos pediátricos de infección por parvovirus humano B19. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; **14**:21-26.
- 5 Török TJ. Parvovirus B19 and human disease. *Adv Intern Med* 1992; **37**:431-455.
- 6 Harley A, Rotbart MD. Human parvovirus infections. *Annu Rev Med* 1990; **41**:25-34.
- 7 Boru Choff SE, Woda BA, Pihan GA, Durbin WA, Burstein D, Blacklow NR. Parvovirus B19-associated hemophagocytic syndrome. *Arch Intern Med* 1990; **150**:897-899.
- 8 Rodríguez A. Infecciones por parvovirus humano B19. *Enf Infecc y Microbiol Clin* 1992; **10**:63-66.
- 9 Borreda D, Palomera S, Gilbert B, Lienhardt A, deLumley L. A propos de Vingt-Quatre observations d'infections a parvovirus humain B19 chez L'enfant. *Ann Pediatr (Paris)* 1992; **39**:543-549.
- 10 Anderson LJ. Human parvoviruses. *J Infect Dis* 1990; **161**:603-608.
- 11 Langnas AN, Markin RS, Catral MS, Naides SJ. Parvovirus B19 as a possible causative agent of fulminant liver failure and associated aplastic anemia. *Hepatology* 1995; **22**:1661-1665.
- 12 Pillay D, Patou G, Hurt S, Kibbler CC, Griffiths PD. Parvovirus B19 outbreak in a children's ward. *Lancet* 1992; **339**:107-109.
- 13 Zerbini M, Musiani M, Venturoli S, Gallinella G, Gibellini D, Gentilomi G, La Placa M. Different syndromes associated with B19 parvovirus viraemia in paediatric patients: report of four cases. *Eur J Pediatr* 1992; **151**:815-817.
- 14 Tarantino MD, Shahidi NT. Parvovirus B19-induced red blood cell aplasia complicating iron-deficiency anemia. *Clin Pediatr* 1995; **34**:108-109.
- 15 Martín-Núñez G, Gilsanz F, Schwarz TF, Roggendorf M. Crisis aplásica por parvovirus B19. Respuesta al tratamiento con dosis bajas de gammaglobulina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; **13**:356-360.
- 16 Nikkari S, Luukkainen R, Möttönen T, Meurman O, Hannonen P, Skurnik M, Toivanen P. Does parvovirus B19 have a role in rheumatoid arthritis?. *Ann Rheum Dis* 1994; **53**:106-111.
- 17 Nocton JJ, Miller LC, Tucker LB, Schaller JG. Human parvovirus B19-associated arthritis in children. *J Pediatr* 1993; **122**:186-190.
- 18 Godeau B, Palazzo E, Morinet F, Deplanche M, Deforge L, Schaeffer A, Kahn MF. Is Still's disease associated with parvovirus B19 infection?. *Lancet* 1994; **345**:59-60.
- 19 Tsuda H. Liver dysfunction caused by parvovirus B19. *Am J Gastroenterol* 1993; **88**:1463.
- 20 Yoto Y, Kudoh T, Haseyama K, Suzuki N, Chiba S. Human parvovirus B19 infection associated with acute hepatitis. *Lancet* 1996; **347**:868-869.