

# Infección por parvovirus humano B19 en pacientes con enfermedad de células falciformes. A propósito de dos hermanos

## Human parvovirus B19 infection in sickle cell disease patients. A two siblings report

Paula Barberá Pérez<sup>1</sup> y Pedro Paúl Vidaller<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital de Barbastro, España.

<sup>2</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital de Barbastro, España.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 30 de junio de 2020 / Aceptado: 19 de enero de 2021

### Resumen

La infección por parvovirus humano B19 es una de las complicaciones comunes en pacientes diagnosticados de enfermedad de células falciformes (ECF). Se caracteriza por una anemia grave con reticulocitopenia, pudiendo estar acompañada de otras manifestaciones clínicas. En ocasiones, la infección puede ocurrir de modo simultáneo en contactos intrafamiliares de un paciente también con ECF. Es fundamental el reconocimiento temprano de esta complicación y el diagnóstico diferencial con otras patologías para su correcto manejo y tratamiento. Presentamos el caso de dos hermanos con ECF e infección por parvovirus humano B19.

**Palabras clave:** enfermedad de células falciformes; anemia drepanocítica; parvovirus B19; anemia aplásica; drepanocitosis.

### Abstract

Human parvovirus B19 infection is one of the common complications of patients diagnosed with Sickle cell disease (SCD). Parvovirus infections are characterized by a severe anemia with reticulocytopenia, sometimes presenting with other clinical manifestations. The infection can occur simultaneously in patient's cohabitants also diagnosed with SCD. Early recognition and differential diagnosis are essential for a proper disease management and treatment. We present two siblings with SCD and human parvovirus B19 infection.

**Key words:** sickle cell disease; sickle cell anemia; parvovirus B19; aplastic anemia; drepanocytosis.

### Introducción

La anemia drepanocítica, drepanocitosis o enfermedad de células falciformes (ECF) es un trastorno genético caracterizado por una mutación en el gen  $\beta$  de la globina, lo que origina la formación de una hemoglobina anómala (hemoglobina S, HbS), la cual polimeriza al desoxigenarse y confiere al hematíe su forma de hoz característica<sup>1</sup>.

Se trata de la hemoglobinopatía más frecuente, con una alta prevalencia en África subsahariana y algunas regiones de Asia, y en aumento en los países occidentales como consecuencia de los fenómenos migratorios<sup>2</sup>.

La ECF es una enfermedad crónica, caracterizada por una anemia hemolítica y frecuentes episodios vasoclusivos (crisis vasoclusivas),

debidos a la distorsión en la forma de los hematíes<sup>3</sup>. Asimismo, dichos hematíes condicionan un estado proinflamatorio, con activación y daño endotelial, que conlleva una disfunción multiorgánica tanto aguda como crónica. Del mismo modo, los pacientes con ECF presentan una asplenia funcional que aumenta la susceptibilidad a infecciones<sup>4</sup>.

La infección por parvovirus humano B19 es una complicación bien documentada en los pacientes con ECF, y que habitualmente causa crisis transitorias de eritroblastopenia, con anemización grave y frecuentes requerimientos transfusionales<sup>5-8</sup>. Si bien entre 20 y 34% de las infecciones por parvovirus B19 pueden pasar desapercibidas en estos pacientes<sup>8,9</sup>, se han descrito casos de síndrome torácico agudo, secuestro esplénico, glomerulonefritis y miocarditis<sup>8</sup>. Presentamos el

### Correspondencia a:

Pedro José Paúl Vidaller  
pjpaul@salud.aragon.es

caso de dos hermanos con una ECF, paucisintomáticos, diagnosticados en forma simultánea con una infección por parvovirus B19.

## Casos clínicos

Dos hermanos, un varón de 12 años y una niña de 6 años de edad, de raza negra, originarios de Gambia, con diagnóstico conocido de una ECF, acudieron a control programado a consulta de pediatría. Referían encontrarse bien, aunque reinterrogando en forma dirigida a los pacientes y la familia, relataron astenia progresiva de varios días de evolución, así como disminución de la ingesta alimentaria. Negaban fiebre u otro síntoma que sugirieran un foco infeccioso o dolor vasoclusivo en los últimos días. Los niños eran el tercero y quinta de los siete hijos de la familia, tres de los cuales estaban diagnosticados de ECF y los otros cuatro eran portadores (heterocigotos).

El paciente de 12 años tenía antecedente de crisis vasoclusivas que habían requerido internación por dolor refractario a tratamiento oral, así como una osteomielitis diseminada por *Salmonella* del grupo B. La hermana de 6 años también había presentado episodios frecuentes de crisis vasoclusivas, requiriendo ingreso al hospital en una oportunidad. Además, tenía antecedente de una trombocitopenia inmune primaria (PTI) que requirió tratamiento con corticoesteroides e inmunoglobulina intravenosa. Ambos eran controlados periódicamente, estando en tratamiento con ácido fólico, vitamina D e hidroxiurea y profilaxis antibacteriana con penicilina V vía oral. Habían recibido un esquema de vacunación completo, que incluía vacunación anti-neumocócica 23-valente, anti-*Haemophilus influenzae* tipo b, anti-meningocócica ACWY y B, así como la vacunación anti-influenza anual. Los dos hermanos tenían un buen desarrollo psicomotor y ponderoestatural.

En ambos pacientes destacaba, a la exploración física, una marcada palidez mucocutánea y un soplo sistólico III/VI en la auscultación cardíaca. El resto de exploración física era normal, sin palpase hepatoesplenomegalia ni objetivarse fiebre.

El hemograma del niño mostró una anemia grave microcítica (hemoglobina 3,5 g/dl, hematocrito 9,5%, con volumen corpuscular medio (VCM) 57,1 fl. El hemograma de la hermana mostró una hemoglobina 4,7 g/dl, hematocrito 14,2% y VCM 59,5 fl. Ambas eran anemias hiporregenerativas (reticulocitos  $0,01 \times 10^6/\mu\text{l}$  y  $0,03 \times 10^6/\mu\text{l}$ ; respectivamente) y el frotis de sangre periférica mostraba hematíes microcíticos e hipocromos, sin policromasia y con frecuentes hematíes en forma de hoz (drepanocitos). Se descartó ferropenia, déficit de vitamina B12 o de ácido fólico. Dada la estabilidad hemodinámica, ausencia de dolor abdominal y visceromegalias,

junto con los resultados del resto del estudio analítico (bilirrubina, LDH), no se consideraron en un primer momento otros cuadros como el secuestro esplénico o un cuadro hiperhemolítico.

Ante la presencia de una anemia grave de tipo arregenerativa se sospechó una infección por parvovirus B19 y se internó a los pacientes para transfusión de glóbulos rojos. En ambos, se confirmó una infección aguda por parvovirus humano B19 (IgM e IgG anti-parvovirus B19 positivas por técnica ELISA, método cualitativo). Durante su estancia hospitalaria los pacientes evolucionaron en buen estado general. Al alta alcanzaron una hemoglobina de 7,3 g/dl la niña y 6,6 g/dl el niño; ambos con cifras elevadas de reticulocitos ( $0,3 \times 10^6/\mu\text{l}$  y  $0,58 \times 10^6/\mu\text{l}$ ; respectivamente).

En sucesivas visitas en consultas externas de pediatría los pacientes refirieron buen estado general, sin nuevas incidencias, con cifras de hemoglobina similares a las habituales.

## Discusión

La ECF es una patología crónica, caracterizada por una anemia hemolítica crónica, crisis vasoclusivas, disfunción orgánica aguda y crónica y asplenia funcional, con una mayor susceptibilidad a procesos infecciosos<sup>3,4</sup>. Constituye un problema de salud en aumento en todo el mundo<sup>10</sup>, incluyendo en los países occidentales como consecuencia de los fenómenos migratorios<sup>2</sup>. En el momento actual la ECF está incluida en el cribado neonatal en multitud de países, siendo una de las alteraciones más prevalentes en varios de ellos<sup>11,12</sup>.

El manejo de esta patología es complejo y requiere de un seguimiento multidisciplinar, tanto por parte de la atención primaria como en el hospital<sup>13</sup>. Debido al cribado neonatal, la profilaxis con penicilina, el tratamiento de soporte, el mejor manejo transfusional y el tratamiento con hidroxiurea, ha aumentado notablemente la esperanza de vida en los últimos años, aunque sigue siendo claramente inferior a la población general<sup>14-17</sup>.

Las infecciones, tanto bacterianas como virales, fúngicas o parasitarias siguen siendo una de las complicaciones más frecuentes en pacientes con ECF, representando una causa importante de morbilidad y mortalidad<sup>18,19</sup>. Una de las infecciones características en los pacientes con ECF es la infección por parvovirus B19.

El parvovirus humano B19, perteneciente a la familia *Parvoviridae*, es un virus con material genético ADN monocatenario de pequeño tamaño, sin envoltura y que consta de dos proteínas estructurales (VP1 y VP2) y tres proteínas no estructurales<sup>20</sup>. Tiene una distribución mundial, presentándose tanto de manera esporádica como en brotes, con predominio en los meses de invierno

y primavera<sup>20</sup>. La seroprevalencia de anticuerpos IgG anti-parvovirus B19 aumenta con la edad, estimándose entre 50 y 80% de los adultos en los países europeos. En algunas series es más frecuente en mujeres; sin embargo, este hallazgo no ha sido confirmado en otros estudios<sup>21</sup>.

La transmisión del parvovirus humano B19 se produce generalmente por vía respiratoria, habitualmente en la infancia, habiéndose documentado también la transmisión vertical y por vía hematogena, secundario a transfusiones de hemoderivados<sup>22,23</sup>.

La infección por parvovirus B19 puede producir manifestaciones clínicas variadas, en función de la edad e inmunidad del paciente. Así, la mayor parte de los pacientes son asintomáticos o con síntomas leves e inespecíficos; sin embargo, otros pueden presentar cuadros más graves e incluso potencialmente fatales. La manifestación más distintiva es el megaloeritema, también conocido como eritema infeccioso, y que se presenta con un cuadro inicial de febrícula y síntomas catarrales, que evoluciona con un eritema inicial en mejillas y con posterior extensión al tronco, glúteos y parte proximal de las extremidades<sup>24</sup>. Otras manifestaciones son la artropatía, el eritema papular-purpúrico, la aplasia de la serie roja en pacientes inmunocomprometidos y el hidrops fetal, éste último por la infección durante la gestación<sup>25</sup>.

En pacientes con ECF u otras alteraciones en los hematíes el parvovirus humano B19 puede causar una crisis aplásica transitoria, caracterizada por una marcada reticulocitopenia<sup>25</sup>. Ello es debido al tropismo del virus por los progenitores eritroides en la médula ósea, los cuales son lisados o entran en apoptosis tras la infección por el parvovirus B19<sup>20</sup>. Si bien el cese de producción eritroide es bien tolerado en personas normales, dada la vida media de 120 días de los hematíes, en aquellos pacientes en que la destrucción de los mismos se encuentra aumentada (como es el caso de la ECF u otras hemoglobinopatías) se pueden producir cuadros de anemización grave<sup>26</sup>.

En un estudio realizado en E.U.A, 34,5% de los pacientes con infección por parvovirus B19 no desarrollaron anemia; si bien casi la mitad de ellos eran heterocigocías compuestas (Hb SC, S $\beta_0$  talasemia, S $\beta^+$ talasemia). Entre aquellos que asociaron anemia, la cifra media de hemoglobina fue de 5,8 g/dl; siendo menor en los pacientes homocigotos SS que en los compuestos SC (5,0 g/dl y 8,1 g/dl; respectivamente)<sup>8</sup>.

La sospecha de infección por parvovirus humano B19 se debe dirigir a pacientes con anemia aguda, estableciéndose el diagnóstico diferencial con otras causas de anemización, como el secuestro esplénico, crisis hiperhemolíticas o reacciones transfusionales retardadas<sup>13</sup>. Una marcada reticulocitopenia debe ser el punto guía que oriente a una infección por parvovirus B19<sup>25</sup>. La confirmación de la infección se realiza, habitualmente, mediante test serológicos de anticuerpos anti-parvovirus

B19 del tipo IgM e IgG. La IgG aparece a los pocos días después de la IgM por lo que en la infección aguda pueden coexistir ambas inmunoglobulinas positivas. No obstante, los test serológicos pueden no ser fiables en pacientes inmunocomprometidos, situación en que es necesaria la realización de técnicas moleculares, como la reacción de polimerasa en cadena (RPC)<sup>6,20</sup>.

Aunque los pacientes con ECF tienen una buena tolerancia a la anemia crónica, entre un 80 y 90% de los que desarrollan crisis aplásica transitoria por parvovirus B19 requieren transfusión de hematíes<sup>8,27</sup>. Otras complicaciones frecuentes son: las crisis de dolor (46,8%), fiebre (87,2%), secuestro esplénico (8,5%) o síndrome torácico agudo (6,4%)<sup>8</sup>. Se han descrito también, en estos pacientes, reacciones hemolíticas tras la transfusión de hemoderivados<sup>28</sup>.

No existe ningún tratamiento específico para la infección por parvovirus B19, por lo que el tratamiento debe ser de soporte asegurando una correcta hidratación, control del dolor y transfusión de concentrados de hematíes en función de las cifras de hemoglobina y las manifestaciones clínicas del paciente<sup>13</sup>. En casos graves se ha empleado inmunoglobulina intravenosa, aunque su eficacia real no ha sido evaluada en estudios controlados. También se han investigado algunos antivirales, como cidofovir o brincidofovir, sin resultados concluyentes hasta el momento<sup>20,29</sup>.

El cuadro de aplasia transitoria suele resolverse entre 7 y 10 días, sin observarse recurrencias<sup>13,27</sup>. La mediana de estancia hospitalaria es de cuatro días, y en 87% de los casos se administra transfusión de hematíes por una única vez<sup>8</sup>.

Por último, es frecuente la infección simultánea por parvovirus humano B19 en varios hermanos con ECF, con una tasa de ataque secundaria de 56,3% en familias con múltiples hijos<sup>8</sup>.

El caso aquí reseñado muestra la presentación habitual de la infección por parvovirus humano B19 en pacientes con ECF, aunque con algunas características distintivas. En nuestros pacientes las cifras de hemoglobina fueron de 3,5 g/dl en el niño y 4,7 g/dl en la niña, en los rangos comparables con otras series publicadas<sup>7,8</sup>. Sin embargo, ambos pacientes requirieron un manejo diferente: la niña únicamente necesitó transfusión en una ocasión mientras que el niño fue transfundido tres veces, algo poco frecuente según lo publicado<sup>8</sup>. Este hecho se debe, probablemente, a la gran disminución de la hemoglobina en relación a sus cifras basales y las detectadas al inicio del cuadro (con una anemia muy grave y con un descenso de la hemoglobina de 4 g/dl respecto a las habituales, nivel menor que en las series publicadas)<sup>8</sup>.

A pesar de la anemia grave y las complicaciones frecuentemente asociadas a estos cuadros<sup>8,13,28</sup>, ninguno de los dos pacientes desarrolló alguna complicación y se

mantuvieron paucisintomáticos durante toda la hospitalización, refiriendo únicamente astenia leve y anorexia.

Los dos pacientes presentados formaban parte de una familia de siete hermanos, tres de ellos diagnosticados de ECF (incluyendo los aquí presentados), mientras que los otros cuatro eran portadores de la enfermedad. La hermana mayor, de 17 años de edad, también con ECF, y contacto intradomiciliario con los pacientes infectados de parvovirus B19, no presentó manifestaciones clínicas de crisis aplásica posterior al diagnóstico de sus hermanos. Aunque en su historia clínica no se constataron episodios de anemia grave ni se le realizó estudio serológico de parvovirus B19, desconocemos si la paciente realmente no fue infectada en este episodio o si había contraído la infección previamente y esta había pasado inadvertida, lo cual es posible dada la

edad de la paciente y la elevada seroprevalencia de IgG de parvovirus B19 en la población de su edad<sup>21</sup>.

La infección por parvovirus humano B19 es una complicación bien conocida de los pacientes con ECF y se puede presentar con un amplio espectro clínico, desde infecciones inadvertidas o con clínica inespecífica a cuadros graves con compromiso vital. Es preciso su rápido reconocimiento y el diagnóstico diferencial con otras complicaciones graves de la ECF, como el secuestro esplénico o las crisis hiperhemolíticas. El tratamiento se basa en la transfusión de concentrados de hemáties y la prevención de otras complicaciones asociadas (hidratación, manejo del dolor, etc). Dada la alta tasa de ataque secundario en contactos intrafamiliares, se recomienda el aislamiento efectivo frente a contactos de riesgo.

## Referencias bibliográficas

- Vives Corrons J L. Hemoglobinopatías estructurales. En: Sans-Sabrafen J, Besses Rebel C, Vives Corrons J L, editores. Hematología Clínica. Quinta edición. Madrid: Elsevier 2007; 223-45.
- Piel F B, Tatem A J, Huang Z, Gupta S, Williams T N, Weatherall D J. Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin: a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000. *Lancet Glob Health* 2014; 2: e80-9. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70150-5.
- Moerdler S, Manwani D. New insights into the pathophysiology and development of novel therapies for sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018; 2018: 493-506. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.493.
- Sobota A, Sabharwal V, Fonebi G, Steinberg M. How we prevent and manage infection in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2015; 170: 757-67. doi: 10.1111/bjh.13526.
- Obeid Mohamed S O, Osman Mohamed E M, Ahmed Osman A A, Abdellatif MohamedElmugadam F A, Abdalla Ibrahim G A. A meta-analysis on the seroprevalence of parvovirus B19 among patients with sickle cell disease. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 2757450. doi: 10.1155/2019/2757450
- Slavov S N, Kashima S, Silva Pinto A C, Covas D T. Human parvovirus B19: general considerations and impact on patients with sickle-cell disease and thalassemia and on blood transfusions. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2011; 62: 247-62. doi: 10.1111/j.1574-695X.2011.00819.x.
- Lowenthal E A, Wells A, Emanuel P D, Player R, Prchal J T. Sickle cell acute chest syndrome associated with parvovirus B19 infection: case series and review. *Am J Hematol*. 1996; 51: 207-13. doi: 10.1002/(SICI)1096-8652(199603)51:3<207::AID-AJH5>3.0.CO;2-0.
- Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka R L, Kwiatkowski J, Cecil R, Cecil T, et al. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood* 2004; 103: 422-7. doi: 10.1182/blood-2003-01-0069.
- Serjeant G R, Serjeant B E, Thomas P W, Anderson M J, Patou G, Pattison J R. Human parvovirus infection in homozygous sickle cell disease. *Lancet* 1993; 341: 1237-40. doi: 10.1016/0140-6736(93)91145-c.
- Piel F B, Hay S I, Gupta S, Weatherall D J, Williams T N. Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010-2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. *PLoS Med*. 2013; 10: e1001484. doi: 10.1371/journal.pmed.1001484.
- Castiñeras D E, Couce M L, Marín J L, González-Lamuño D, Rocha H. Situación actual del cribado neonatal de enfermedades metabólicas en España y en el mundo. *An Pediatr. (Barc)* 2019; 91: 128.e1-128.e14. doi: 10.1016/j.anpedi.2019.05.007.
- Lobitz S, Telfer P, Cela E, Allaf B, Angastiniotis M, Backman Johansson C, et al. Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. *Br J Haematol*. 2018; 183: 648-60. doi: 10.1111/bjh.15600.
- Cela E, Ruiz A, Cervera A. Enfermedad de células falciformes. Guía de práctica clínica. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. 2019. Disponible en: www.sehop.org. Fecha de acceso: 2020.03.19.
- Quinn C T, Rogers Z R, McCavit T L, Buchanan G R. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood* 2010; 115: 3447-52. doi: 10.1182/blood-2009-07-233700.
- Gaston M H, Verter J I, Woods G, Pegelow C, Keheller J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med*. 1986; 314: 1593-9. doi: 10.1056/NEJM198606193142501.
- Charache S, Terrin M L, Moore R D, Dover G J, Barton F B, Eckert S V, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med*. 1995; 332: 1317-22. doi: 10.1056/NEJM199505183322001.
- Howard J. Sickle cell disease: when and how to transfuse. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016: 625-31. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.625.
- Sobota A, Sabharwal V, Fonebi G, Steinberg M. How we prevent and manage infection in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2015; 170: 757-67. doi: 10.1111/bjh.13526.
- Ochocinski D, Dalal M, Black V, Carr S, Lew J, Sullivan K, et al. Life-threatening infectious complications in sickle cell disease: A concise narrative review. *Front Pediatr*. 2020; 8: 38. doi: 10.3389/fped.2020.00038.
- Rogo L D, Mokhtari-Azad T, Kabir M H, Rezaei F. Human parvovirus B19: a review. *Acta Virol*. 2014; 58: 199-213. doi: 10.4149/av\_2014\_03\_199.
- Güerri M L, Prior C, Merino R, Zapico R. Seroprevalencia de parvovirus B19 en nuestra área y su distribución por edades y sexos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000; 18: 243-4.
- Koch W C, Harger J H, Barnstein B, Adler S P. Serologic and virologic evidence for frequent intrauterine transmission of human parvovirus B19 with a primary maternal

- infection during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17: 489-94. doi: 10.1097/00006454-199806000-00011.
- 23.- Siegl G, Cassinotti P. Presence and significance of parvovirus B19 in blood and blood products. *Biologicals* 1998; 26: 89-94. doi: 10.1006/biol.1998.0138.
- 24.- Vafaie J, Schwartz R A. Erythema infectiosum. *J Cutan Med Surg.* 2005; 9: 159-61. doi: 10.1007/s10227-005-0101-8.
- 25.- Servey J, Reamy B, Hodge J. Clinical presentations of parvovirus B19 infection. *Am Fam Physician* 2007; 75: 373-6.
- 26.- Serjeant B E, Hambleton I R, Kerr S, Kilty C G, Serjeant G R. Haematological response to parvovirus B19 infection in homozygous sickle-cell disease. *Lancet* 2001; 358: 1779-80. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06807-6.
- 27.- Goldstein A R, Anderson M J, Serjeant G R. Parvovirus associated aplastic crisis in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child.* 1987; 62: 585-8. doi: 10.1136/adc.62.6.585.
- 28.- Win N, Lee E, Needs M, Homeida S, Stasi R. Profound sustained reticulocytopenia and anaemia in an adult patient with sickle cell disease. *Transfus Med.* 2014; 24: 418-20. doi: 10.1111/tme.12168.
- 29.- Manaresi E, Gallinella G. Advances in the development of antiviral strategies against parvovirus B19. *Viruses* 2019; 11: 659. doi: 10.3390/v11070659.