

Compromiso Articular por Parvovirus B 19: A Propósito de Dos Casos Pediátricos

Ximena Norambuena R.* y Marta Miranda A.**

*Servicio de Pediatría, Unidad de Inmunología, Hospital Exequiel González Cortés

**Dpto. de Pediatría y Cirugía Infantil Occidente, Facultad de Medicina U. de Chile

Las interrelaciones entre el hombre y su ambiente son un constante desafío para el médico que necesita establecer un diagnóstico etiológico de los cuadros que enfrenta, de modo de realizar terapias racionales y establecer su pronóstico. El desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio que logran demostrar directa o indirectamente la participación de agentes infecciosos, así como los estudios biomoleculares de replicación viral y la mejor comprensión de los mecanismos inmunológicos de la respuesta inflamatoria, permiten establecer un diagnóstico más precoz, conocer el comportamiento de estos agentes en portadores susceptibles, así como en aquellos portadores de patologías crónicas y/o condiciones fisiológicas particulares.

Los parvovirus son pequeños virus DNA que infectan a un amplio espectro de especies animales y a seres humanos (1). El parvovirus B 19 humano fue descubierto originalmente en 1975 en el suero de 9 donantes de sangre asintomáticos y 2 pacientes que tenían resultados falsos positivos para antígeno de superficie de hepatitis B (2). Uno de los primeros reportes de la asociación de este virus con enfermedades en seres humanos fue descrito en 1981, en pacientes portadores de anemia hemolítica crónica que presentaban crisis aplásticas (3). Posteriormente se demostró que el parvovirus era el agente etiológico del eritema infeccioso (EI) o quinta enfermedad, cuadro exantemático que se conocía en niños desde 1889 (4, 5). Su genoma consiste en DNA de cadena única, con organización ampliamente lineal. Contiene proteínas de cubierta (VP 1, 2) y proteínas no estructurales (NS 1, 2). Su diámetro promedio es de 22 a 23 nm, no está envuelto y es relativamente denso (1). El receptor para el parvovirus B 19 corresponde al grupo sanguíneo P o globosido (Gb4) (6, 7), que pertenece a los glicosfingolípidos,

moléculas de membrana celular que participan como receptores para agentes microbianos y que se encuentran en eritrocitos, plaquetas, leucocitos, pulmón, corazón, sinovial, hígado, riñón, endotelio y musculatura lisa vascular. La replicación se realiza en el núcleo de células que se encuentren en constante multiplicación, y su especificidad presumiblemente está definida por la existencia de receptores de superficie y de factores celulares específicos (6).

Inmunología de la infección por parvovirus B 19

El parvovirus B 19 estimula la respuesta humoral, produciéndose IgM e IgG anticapside específica. Los títulos de IgM anti B 19 se elevan precozmente, pudiendo persistir en el suero por meses. Los títulos de IgG específica aparecen en la fase de convalecencia. En sujetos normales, la resolución de la infección está asociada con la producción de anticuerpos específicos, los cuales neutralizan al virus en cultivos de células eritroides. Estos tipos de respuesta parecen ser cruciales en la resolución de la enfermedad y han sido considerados durante varios años como el único factor importante para la protección. Aún no está resuelto el rol de la inmunidad celular (8).

Patogenia

Se postulan varios mecanismos patogénicos. El virus ingresaría al organismo a través del tracto respiratorio, por inhalación de gotitas infectadas. También podría transmitirse por vía parenteral a través de la sangre y otros productos sanguíneos contaminados (8).

Durante el periodo de incubación, el virus se multiplicaría en la faringe, provocando la viremia alrededor del sexto día, con infección de eritroblastos en la médula ósea, a los cuales se une a través del receptor Gb4. Como ya se mencionó, este receptor se expresa también en otras células (8), lo que explicaría el potencial compromiso de otros órganos y tejidos.

La patogenia del compromiso articular no es clara y su evolución puede tener un curso crónico (6). Se ha detectado DNA viral en normoblastos de médula ósea luego de un año de la infección aguda (9). Se ha observado que el péptido viral NS-1 estimula la respuesta inmune, sugiriendo que esta proteína podría tener un rol en el desarrollo de la artritis (10). No se han demostrado asociaciones entre artropatía secundaria a parvovirus B 19 y HLA-DR4 (6).

La replicación viral que ocurre en eritroblastos determina descenso de reticulocitos y de hemoglobina; estos efectos son transitorios y disminuyen cuando se inicia la respuesta inmune humoral neutralizante.

En el compromiso cutáneo del eritema infeccioso también se ha observado replicación viral a nivel del estrato basal de las células epidérmicas (11).

En el caso de infección intrauterina, el feto es infectado con potencial amenaza de su viabilidad, pudiendo culminar en hidrops fetal (6). En la infección fetal, se piensa que la replicación viral es importante y puede ocurrir en varios órganos, incluyendo médula ósea, hígado y corazón (8).

Dados los escasos reportes en la literatura nacional, presentamos dos casos clínicos de niños que cursaron con compromiso articular en cuyo diagnóstico final se demostró la infección por este virus.

Caso 1

Niña de 6 años con antecedentes de cuadros de vías respiratorias altas recurrentes. En julio de 2000 se realiza aseo quirúrgico de sinusitis crónica, indicándose Cefixime y Betametasona por tres días. Siete días después amanece con dolores osteomusculares en piernas y artralgiyas de pequeñas articulaciones de las manos. Durante el primer día se agrega coxalgia derecha progresiva e invalidante. Se hospitaliza, constatándose febrícula de 37,9° C axilar. Laboratorio: Hto: 44,5%, Hb:

15 g/dl, leucocitos: 17.400 x mm³, neutrófilos: 44,9%, linfocitos: 38,4%, monocitos 11,7%, plaquetas: 470.000 x mm³, VHS 14 mm/hr. Ecografía de caderas: aumento de líquido sinovial a derecha, con discreta distensión capsular. Cintigrama óseo: normal. Se diagnostica sinovitis de cadera derecha, realizándose tracción de partes blandas y terapia con antiinflamatorios no esteroidales. Dada de alta a las 24 horas, evoluciona afebril, con coxalgia recurrente, agregándose artralgiyas de 2^a y 3^a metacarpo-falángicas bilaterales, que motivan evaluación reumatológica. Se objetiva: buen estado general, presencia de mácula eritematosa sobre una de las articulaciones comprometidas, y lesiones maculares eritematosas tenues en hombro y tercio superior izquierdo de hemitórax, de contornos irregulares, de 0,2 a 0,5 cm de diámetro, sinovitis de codo y rodilla izquierda muy dolorosas, que limitan el examen físico. El compromiso de cadera persistía, pero su función se había recuperado. Se diagnostica: Poliartalgias con oligoartritis aguda. Exantema Viral. ¿Infección por Parvovirus? ¿Artritis reactiva a *Streptococcus* grupo A? El estudio complementario demostró serología IgM positiva para parvovirus B 19: DO 0.36 (Ref. $\geq 0,29$) (ELISA). El compromiso articular fue disminuyendo hasta desaparecer al cuarto día de tratamiento antiinflamatorio con Nimesulida. Su evolución posterior fue satisfactoria, con remisión completa del cuadro.

Caso 2

Niña de 7 años que en marzo de 2000 presenta artralgiyas recurrentes de extremidades inferiores y superiores. Al mes de evolución se agrega aumento de volumen de rodilla derecha, descartándose artritis séptica. Su estudio demostró: Hto 32,4%, Hb 11,4 g/dl, leucocitos: 8.900 x mm³, neutrófilos: 43%, linfocitos: 53%, plaquetas: 104.000 x mm³, VHS 41 mm/hr. Se interpreta el caso como posible artritis postinfecciosa viral o reactiva. Recibe antiinflamatorios no esteroidales (AINE), mejorando temporalmente su cuadro mientras recibe su terapia. El 1° de junio inicia síndrome febril, compromiso progresivo del estado general, palidez progresiva, vómitos, tos irritativa, úlceras orales, requiriendo manejo en UCI en su hospital de origen. El compromiso articular quedó superado por todas las manifestaciones de carácter sistémico. Laboratorio: Hto 6,9%, Hb: 2,6 g/dl,

leucocitos: 1.800 x mm³, neutrófilos 3%, linfocitos 20%, plaquetas 43.000 y VHS 113 x mm³. Se estabiliza, trasladándose a hospital de base para estudio de pancitopenia. Ingresa con gran compromiso del estado general, palidez y úlceras orales; intenso dolor periarticular de rodillas, codo derecho y ambos tobillos que obliga a uso de acetaminofeno-codeína, con respuesta parcial. El mielograma demuestra celularidad disminuida de las tres series, compatible con aplasia medular severa, no observándose blastos. El estudio virológico demostró: Serología virus E. Barr (-) y serología IgM positiva para parvovirus B 19: DO 0.468 (Ref. $\geq 0,307$) (ELISA). Cintigrama óseo realizado el 11 de julio (cuarto mes de evolución de su compromiso articular) demostró captación focal en el tercio distal de diáfisis humerales, cúbito derecho, epífisis distal de radio derecho y cuarto metacarpiano derecho; captación difusa en huesos largos de extremidades inferiores y primera tarsometatarsiana izquierda.

Se reagudiza compromiso inflamatorio periarticular y articular, con dolor invalidante en 15 articulaciones activas: columna cervical, dorsal, lumbar, codos, carpos, rodillas, tobillos, pequeñas articulaciones de manos y pies. El hemograma de control demuestra: Hto: 28%, leucocitos: 11.500 x mm³ y plaquetas: 28.000 x mm³. Con la hipótesis de poliartritis postinfecciosa por parvovirus y posible proceso infiltrativo, se trata con gammaglobulina endovenosa (IGIV) 2 g/kg. El mielograma mostró 82% de blastos, y el estudio posterior confirmó Leucemia Linfoblástica Aguda.

Comentario

Con relación al primer caso, la paciente presentó compromiso articular agudo, aditivo y transitorio asociado a artralgiyas invalidantes, lo cual coincide con lo descrito en la literatura respecto a artritis virales, donde el compromiso inflamatorio de la sinovial suele ser menor con relación a la magnitud de las artralgiyas (12). El diagnóstico diferencial con otras artritis agudas se dificulta cuando no se acompaña de exantema. Similar dificultad se plantea con síndromes de artralgiyas y/o artritis de procesos neoplásicos infantiles (12, 13).

Respecto al segundo caso, el compromiso articular de pequeñas y grandes articulaciones con intensas artralgiyas tanto a nivel axial como periférico y de curso crónico, planteó la necesidad de

descartar un proceso infiltrativo. Su asociación a aplasia medular planteó, además, una infección viral o toxicidad por antiinflamatorios no esteroidales. Certificada la infección y por persistencia de su cuadro articular se utilizó IGIV, con lenta respuesta. Confirmada la leucemia, se inició quimioterapia. No podemos aseverar que el compromiso articular haya sido secundario a su leucemia desde el inicio, aunque es bastante sugerente (13), el cual se vio magnificado por la infección por parvovirus agregada.

Expresiones clínicas de la infección por parvovirus

La infección por parvovirus B 19 ha sido asociada a una diversidad de manifestaciones clínicas, como la presentación asintomática, eritema infeccioso, compromiso articular, crisis aplásticas transitorias, supresión medular recurrente o crónica, eritroblastosis fetal, entre los más comunes (6). Las asociaciones menos frecuentes están relacionadas con hepatitis, compromiso neurológico, miocarditis linfocítica aguda y crónica, entre otras. También se ha relacionado con afecciones reumatológicas, como Vasculitis Purpúrica, Artritis Reumatoidea, Artritis Idiopática Juvenil y Lupus Eritematoso Sistémico (8).

Eritema infeccioso

Es la expresión clínica más común y se presenta con mayor frecuencia en la infancia. Se inicia alrededor de la tercera semana de su inoculación. Puede iniciarse con un episodio febril, con síntomas inespecíficos, como cefalea, calofríos y mialgias que acompañan a la fase virémica; estos síntomas se resuelven en dos a tres días, coincidiendo con la excreción del virus desde la faringe. Continúa con un breve periodo asintomático hasta la aparición del exantema con aspecto de "mejilla abofeteada". Posteriormente se presenta un eritema maculopapular de tronco y extremidades con palidez central que tiene apariencia de encaje o reticulado. Su duración es variable, exacerbándose por factores ambientales, como exposición solar o baños de agua caliente.

Crisis aplásticas

Corresponde a una de las manifestaciones más características de la infección por parvovirus

B 19 (14). En pacientes con anemia hemolítica crónica, las crisis aplásticas tienen carácter transitorio (6). En estos casos se produce descenso de la hemoglobina a niveles críticos luego que se ha presentado la reticulocitopenia.

Compromiso articular

Las manifestaciones articulares se describen frecuentemente en adultos y particularmente en mujeres, y son excepcionales en niños (8, 15). En el trabajo de White y cols., de 153 casos de artritis aguda, 19 fueron secundarias a infección por parvovirus, todas en mujeres (16), similares a los hallazgos nacionales del 90%, según Neira y cols. (17). Las articulaciones más comprometidas son habitualmente carpos, interfalángicas proximales, metacarpo-falángicas, rodillas y tobillos (16). Por lo general, el compromiso es simétrico, muy sensible y transitorio, pudiendo asociarse a rigidez matinal, y en algunos casos se pueden prolongar por semanas o meses (18). En el trabajo clínico controlado de Woolf y cols., el 20% de ellos tuvo artropatía persistente o recurrente que se prolongó por más de dos meses (19).

Se han reportado niveles bajos a moderados de títulos de autoanticuerpos: anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo o anti-DNA durante la infección aguda (20). No se han observado cambios radiológicos erosivos en aquellas poliartritis persistentes sin factor reumatoideo (19). La relación entre parvovirus B 19 y la expresión de Artritis Reumatoide o Lupus Eritematoso Sistémico aún no ha sido dilucidada, necesiéndose mayores trabajos prospectivos (8).

Infección en el paciente inmunocomprometido

Algunos pacientes inmunodeficientes presentan una respuesta humoral ineficaz. En ellos se prolonga la infección y se produce falla crónica de médula ósea, que puede expresarse como anemia (21). Hay una constante destrucción de precursores de glóbulos rojos, situación que se presenta con más frecuencia en niños con leucemia linfocítica aguda.

Infección intrauterina

El parvovirus B 19 atraviesa la barrera

placentaria y produce infección en el feto, con posible desarrollo de hidrops no inmune o aborto intrauterino (22)

Diagnóstico específico

Existen varias técnicas de laboratorio para demostrar infección aguda o resuelta. La determinación de anticuerpos IgM e IgG se efectúa por inmunoensayo enzimático y radioinmunoensayo, los cuales dan una especificidad aproximada al 100% y 90% de sensibilidad (15). El anticuerpo IgM está presente en los primeros dos a tres meses después de la infección; en cambio, la IgG persiste en forma indefinida. El antígeno puede ser detectado por reacción en cadena polimerasa (PCR), que es útil en la demostración de infección persistente en pacientes inmunocomprometidos (6).

Tratamiento

No hay terapia antiviral específica. En general, no requiere tratamiento de soporte, recomendándose analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos en los casos con compromiso articular importante.

En las crisis aplásticas se recomiendan transfusiones de glóbulos rojos en caso de que la hemoglobina descienda a niveles críticos.

En pacientes inmunocomprometidos que presentan infección crónica debiera plantearse el uso de gammaglobulina endovenosa (21, 23, 24).

Se necesita mayor conocimiento de los mecanismos patogénicos para tener una mejor comprensión de la respuesta inflamatoria que el virus determina, según la condición fisiológica y/o patológica subyacente del huésped, además de su edad y sexo. La presentación de estos casos pediátricos con compromiso articular nos plantea que debemos considerar este tipo de infección frente a cuadros de artritis agudas, tanto en niños normales como inmunocomprometidos.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece la contribución científica del Dr. Arnoldo Quezada L. en el segundo caso clínico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Dolin R. Parvovirus (Eritema Infeccioso, Crisis Aplástica). En: Mandell G, Douglas RG, Bennett JE: *Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica*. 3ª ed. Editorial Médica Panamericana S.A. 1991; II:1297-1299.
2. Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975; 1:72-73.
3. Serjeant GR, Topley JM, Mason K et al. Outbreak of aplastic crises in sickle cell anemia associated with parvovirus-like agent. *Lancet* 1981; 2:595-597.
4. Ohabe N, Kobayashi S, Tutsuzawa O, Mortimer PP. Detection of antibodies to human parvovirus in erythema infectiosum (fifth disease). *Arch Dis Child* 1984; 59:1016-1019.
5. Anderson MJ, Jones SE, Fisher-Hoch SP et al. Human parvovirus, the cause of erythema infectiosum (fifth disease)? (letter). *Lancet* 1983; 1:1378.
6. Naides SJ. Rheumatic manifestations of parvovirus B 19 infection. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24:375-401.
7. Chambers LA y Rauck AM. Acute transient hemolytic anemia with a positive Donath-Landsteiner test following parvovirus B 19 infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18:178-181.
8. Kerr JR. Pathogenesis of human parvovirus B 19 in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:672-683.
9. Foto F, Saag KG, Scarosch LL et al. Parvovirus B 19 specific DNA in bone marrow from B 19 arthropathy patients: evidence of B 19 virus persistence. *J Infect Dis* 1993; 167:744-748.
10. Von Poblitzki A, Gigler A, Lang B. Antibodies to parvovirus B 19 NS-1 protein in infected individuals. *J Gen Virol* 1995; 76:519-527.
11. Schwarz TF, Wiersbitzky S, Pambor M. Case report: detection of parvovirus B 19 in a skin biopsy of a patient with erythema infectiosum. *J Med Virol* 1994; 43:171-174.
12. Rose CD y Eppes SC. Infection-Related Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:677-695.
13. Vargas L y Miranda M. Manifestaciones osteoarticulares en la presentación inicial de la leucemia linfoblástica aguda del niño. *Rev Chil Pediatr* 1995; 66(2):98-102.
14. Vigeant P, Menard HA, Boire G. Chronic modulation of the autoimmune response following parvovirus B 19 infection. *J Rheumatol* 1994; 21:1165-1167.
15. Rivier G, Gerster JC, Terrier P, Cheseaux J-J. Parvovirus B 19 associated monoarthritis in a 5-year-old boy. *J Rheumatol* 1995; 22:766-767.
16. White DG, Woolf AD, Mortimer PP, Cohen NJ, Blake DR, Bacon PA. Human parvovirus arthropathy. *Lancet* 1985; 1:419-421.
17. Neira O, Palma S, Carrasco M. Artritis asociada a infección por parvovirus B 19. Reporte de 11 casos. *Reumatología* 2000; 16 (4):176-177.
18. Reid M, Reid TMS, Brown T et al. Human parvovirus-associated arthritis: A clinical and laboratory description. *Lancet* 1985; 1:422-425.
19. Woolf AD, Campion GV, Chishick A et al. Clinical manifestations of human parvovirus B 19 in adults. *Arch Intern Med* 1989; 149:1153-1156.
20. Harel L, Straussberg R, Rudich H, Cohen AH, Amir J. Raynaud's phenomenon as a manifestation of parvovirus B 19 infection: case reports and review of parvovirus B 19 rheumatic and vasculitic syndromes. *Clin Infect Dis* 2000; 30:500-503.
21. Kurtzman G, Frickhofen N, Kimball J, Jenkins DW, Nienhuis AW, Young NS. Pure red-cell aplasia of 10 years duration due to persistent parvovirus B 19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med* 1989; 321:519-523.
22. Nigro G, Piazzze J, Taliani G, Mazzocco M, Cassinotti P, Cosmi EV. Postpartum lupus erythematosus associated with parvovirus B 19 infection. *J Rheumatol* 1997; 24:968-970.
23. Koch WC, Massey G, Russell CE et al. Manifestations and treatment of human parvovirus B 19 infection in immunocompromised patients. *J Pediatr* 1990; 116:355-359.
24. Finkel TH, Török TJ, Ferguson P et al. Chronic parvovirus B 19 infection and systemic necrotising vasculitis: opportunistic infection or aetiological agent?. *Lancet* 1994; 343:1255-1258.