



ORIGINAL

Infecciones por *Erythrovirus* B19. Seis años de seguimiento en población adulta y pediátrica[☆]

Natàlia Claver Belver^{a,*}, Isabel Sanfeliu Sala^a, M. Jesús Merino Asensio^a,
Carla Monterde Pedra^b, Valentí Pineda Solas^b, Silvia Capilla Rubio^a
y Dionisia Fontanals Aymerich^a

^a Laboratorio de Microbiología, Corporació Sanitària, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^b Servicio de Pediatría, Corporació Sanitària, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

Recibido el 18 de diciembre de 2017; aceptado el 28 de mayo de 2018

Disponible en Internet el 2 de julio de 2018

PALABRAS CLAVE

Parvovirus;
B19;
Erythrovirus;
Epidemiología

Resumen

Introducción: El *Erythrovirus* B19 (anteriormente denominado parvovirus B19) es el agente etiológico del eritema infeccioso que afecta mayoritariamente durante la infancia y la adolescencia, pero también está relacionado con artropatías, crisis aplásicas y abortos en adultos. El propósito de esta revisión es estudiar las características de las infecciones causadas por *Erythrovirus* B19 diagnosticadas en nuestro hospital en los últimos 6 años y las diferencias entre la población adulta y la pediátrica.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de los casos diagnosticados de *Erythrovirus* B19 mediante serología, entre enero de 2010 y diciembre de 2015.

Resultados: Fueron diagnosticados 56 casos, 34 adultos (32 mujeres y 2 varones) y 22 menores de 18 años (12 niñas y 10 niños). El 75% de los casos se dieron entre primavera y verano. Seis fueron en gestantes y en 2 hubo complicaciones graves que conllevaron la muerte fetal. En la población pediátrica los síntomas más frecuentes fueron fiebre (64%), exantema (50%) y anemia (55%). En adultos las artralgias (59%) y menos frecuentemente la anemia (41%), la fiebre (32%) y el exantema (29%).

Conclusiones: En pediatría la clínica más frecuente es el exantema y la fiebre, y en adultos las artralgias. También es frecuente la anemia, los casos más graves en presencia de enfermedad hematológica previa. Hay que destacar la grave afectación que pueden sufrir los fetos en las gestantes.

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

[☆] Trabajo presentado previamente en: XXIV Jornadas de la Societat Catalana de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica, St. Hilari Sacalm, Barcelona, 23 y 24 de octubre de 2015 (poster), y XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Barcelona, del 26 al 28 de mayo de 2016 (póster).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nataliaclaver@gmail.com (N. Claver Belver).

KEYWORDS

Parvovirus;
B19;
Erythrovirus;
Epidemiology

Erythrovirus B19 infections. Six years of follow-up in adults and children**Abstract**

Introduction: The aetiological agent of *erythema infectiosum* is *Erythrovirus* B19 (also known as parvovirus B19), frequently found in children and adolescents, but also associated with arthropathy, aplastic crisis, and abortion in adults.

Material and methods: A retrospective study of *Erythrovirus* B19 cases in the years 2010-2015.

Results: Of the 56 cases of *Erythrovirus* B19 diagnosed, 34 were adults (32 women and 2 men) and 22 younger than 18 years (12 girls and 10 boys). Six cases were in pregnant women. Infections mainly occurred between spring and summer. In childhood, fever (64%), rash (50%), and anaemia (55%) were the most frequent symptoms. However, arthralgia (59%) was the most frequent symptom in adults, and less frequent were anaemia (41%), fever (32%), and rash (29%).

Conclusions: The characteristic clinical presentation in childhood was rash and fever, whereas in adults it was arthralgia. Anaemia is also frequent, but only severe in previous haematological disease. It should be pointed out that *Erythrovirus* B19 infection during pregnancy could severely affect the foetus.

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El parvovirus B19 fue descubierto en 1974 por Cossart, y se asoció a enfermedad por primera vez en 1981 al detectarse en casos de crisis aplásica en pacientes con drepanocitosis^{1,2}. Debido a su especial tropismo por los precursores eritroides se reclasificó como *Erythrovirus* B19¹.

Es un virus DNA pequeño, cuyo único huésped conocido es el ser humano. Se transmite a través de secreciones respiratorias o por contacto mano-boca², aunque también puede haber transmisión materno-fetal, y los derivados hematológicos pueden ser fuente iatrogénica de transmisión¹. También se han descrito casos de transmisión nosocomial. Al ser un virus sin envuelta, es resistente a la inactivación por calor o con detergentes³.

Agente causal del eritema infeccioso o «quinta enfermedad» de la infancia, también está relacionado con poliartralgias/poliartritis, anemia crónica grave en inmunodeprimidos, crisis aplásicas transitorias y abortos espontáneos⁴, pero entre el 20 y el 30% de los pacientes no presentan síntomas⁵. También se ha asociado a otras enfermedades como vasculitis, miocarditis, nefritis, trombocitopenia inmune, síndrome hemofagocítico y enfermedad hepática fulminante, aunque no se ha demostrado su causalidad.

Tiene un periodo de incubación de 1-2 semanas, pero puede durar hasta 21 días³ y la infección es bifásica. Inicialmente se produce un cuadro pseudogripal inespecífico junto a una ligera anemia², y en la segunda fase, debida a la formación de inmunocomplejos, aparece el eritema pruriginoso y/o las artralgias¹ y se puede acompañar de un segundo descenso en la hemoglobina².

Las gestantes pueden presentar exantema o artralgias, pero aproximadamente la mitad pueden ser asintomáticas⁶. La ratio de transmisión vertical es del 17-33%² y ocurre 1-3 semanas después de la infección materna⁷. En la mayoría de fetos la infección se resuelve espontáneamente, aunque hay 2 posibles complicaciones: *hydrops fetalis* y/o muerte fetal^{2,7}. El riesgo de pérdida fetal oscila del 2 al 6%, con

mayor riesgo en las infecciones en el segundo trimestre de gestación³. No se conocen casos de anomalías congénitas⁶.

El *Erythrovirus* B19 es de distribución universal y de presentación tanto esporádica como epidémica, con episodios cíclicos cada 2-5 años^{1,4}. La primoinfección sucede en el 70% de los casos en niños/adolescentes¹, y la prevalencia de anticuerpos IgG en adultos es del 40-60%, alcanzando el 90% en ancianos⁴.

En 2015 detectamos un aumento de las serologías tipo IgM positivas para *Erythrovirus* B19, por lo que nos propusimos revisar las infecciones diagnosticadas en nuestro centro, desde que empezamos a realizar la técnica en 2010, para determinar la incidencia en nuestra población. También observamos que, aun siendo un virus altamente relacionado con la infancia, teníamos bastantes casos en adultos, por lo que decidimos hacer una revisión de las características clínicas y las diferencias entre la población adulta y la pediátrica.

Material y métodos

Se recogieron las serologías de *Erythrovirus* B19 realizadas en nuestro laboratorio en los años 2010-2015, y se seleccionaron los casos diagnosticados de infección aguda por *Erythrovirus* B19. La presencia de IgM específica indica infección aguda o exposición reciente, ya que estos anticuerpos aparecen a los 10-12 días tras la exposición y se mantienen durante 3-6 meses². La IgG específica aparece a los pocos días tras la detección de la IgM, y persiste durante años a títulos bajos indicando infección previa o inmunidad³. Para la interpretación de la serología se han seguido las recomendaciones citadas en la bibliografía: IgM positiva e IgG negativa indicaría posible infección aguda, y se recomienda control en 1-2 semanas para comprobar la seroconversión de IgG; IgM e IgG positivas indica infección aguda o reciente; IgM negativa e IgG positiva indican infección pasada e inmunidad; IgM e IgG negativas indican que no ha habido ni infección ni exposición al virus².

Las serologías se realizaron mediante EVOLIS™ System (Bio-Rad Laboratories, Hercules, California, EE.UU.)

Tabla 1 Serologías realizadas entre 2010 y 2015

	Global (%)	Pediatría (%)	Adultos (%)
<i>Serologías realizadas</i>	998	298 (30)	700 (70)
<i>Sexo</i>			
Masculino	311 (31)	151 (51)	160 (23)
Femenino	687 (69)	147 (49)	540 (77)
<i>IgG positiva</i>	597 (60)	130 (44)	467 (67)
<i>Sexo</i>			
Masculino	180 (30)	68 (52)	112 (24)
Femenino	417 (70)	62 (48)	355 (76)
<i>IgM positiva^a</i>	65 (7)	25 (8)	40 (6)
<i>Sexo</i>			
Masculino	12 (18)	10 (40)	2 (5)
Femenino	53 (82)	15 (60)	38 (95)

^a Las 65 serologías positivas para IgM corresponden a 56 pacientes; a 9 pacientes se les realizó doble serología (3 niños y 6 adultos).

utilizando el reactivo LIAISON® Biotrin Parvovirus B19 IgG/IgM (DiaSorin, Dublín, Irlanda) para la detección de IgG e IgM anti-*Erythrovirus* B19, considerándose positivo un índice > 1,1.

Se realizó un estudio retrospectivo de la población afectada de *Erythrovirus* B19 para determinar las características demográficas, clínicas y analíticas (concentración de hemoglobina, recuento plaquetar, leucocitos y concentración sérica de la proteína C reactiva [PCR]).

Resultados

Entre 2010-2015 se solicitaron 998 serologías de *Erythrovirus* B19 (tabla 1). La media de solicitudes fue de 166 determinaciones/año, observándose un ligero incremento significativo ($p < 0,01$): de 151 en 2010 a 208 en 2015.

En el periodo de estudio se diagnosticaron 56 casos de infección aguda por *Erythrovirus* B19 (tabla 2). En los casos pediátricos la diferencia entre sexos no fue significativa ($p = 0,272$), mientras que en adultos sí fue significativa ($p = 0,006$).

La incidencia en este periodo de tiempo fue de 9,3 casos/año, pero se observó un aumento en los años 2012 y 2015, con 15 y 23 casos, respectivamente. El 77% de los

casos se dieron entre primavera y verano, con la incidencia más alta de mayo a julio, concentrando el 54% de los casos.

La distribución de síntomas y de alteraciones analíticas se muestra en la tabla 3.

No se observaron diferencias en función del sexo, pero sí según la edad siendo más frecuentes en la población pediátrica la fiebre y el exantema, mientras que en adultos lo más característico fueron las artralgias.

La anemia es frecuente en ambos grupos de población. Hay que destacar que de los 26 casos de anemia en 22 esta fue leve-moderada, pero en 4 fue grave con hemoglobina < 60 g/l. Estas correspondían a pacientes con enfermedad hematológica previa: 2 niños (drepanocitosis homocigota; antecedentes de anemia hemolítica) y 2 adultos (anemia hemolítica autoinmune; lupus eritematoso sistémico con anemia ferropénica crónica). La alteración de la cifra de leucocitos es frecuente en ambos grupos, con mayor tendencia a la leucocitosis. La trombocitopenia es menos frecuente y generalmente leve, aunque en pediatría se da en el 23% de los casos con valores de plaquetas de $85 \pm 28,6 \times 10^6/l$.

En la edad pediátrica solo 2 casos tenían antecedentes patológicos (los 2 casos de enfermedad hematológica). En la tabla 4 se muestran los datos de los 28 casos en la población adulta (no incluye a las gestantes) en función de si tenían ($n = 9$) o no ($n = 19$) enfermedades previas. Dos mujeres adultas en este grupo consultaron por contacto con un familiar directo con clínica de infección por *Erythrovirus* B19. No se observan diferencias significativas en la presentación clínica en función de los antecedentes o enfermedades previas, a excepción de los casos con enfermedad hematológica que el 100% presentan anemia grave y el 50% fiebre, mientras que los pacientes con antecedentes patológicos no hematológicos presentan otros síntomas y signos en relación con la infección a *Erythrovirus* B19. El tratamiento fue sintomático, con antipiréticos y/o analgésicos, a excepción de los casos de anemia grave que requirieron transfusión de concentrados de hematíes. La evolución fue favorable en todos los casos.

Los otros 6 casos en adultos fueron detectados en gestantes. En 2 de las gestantes el estudio se realizó por contacto con un hijo con infección por *Erythrovirus* B19, en otra fue un estudio postaborto y en las otras 3 mujeres se desconoce la causa que motivó la solicitud del estudio serológico. En un caso el feto tuvo un desarrollo completamente normal.

Tabla 2 Edad, sexo y resultados serológicos de los 56 pacientes con infección aguda por *Erythrovirus* B19

	Global	Pediatría n = 22 (39%)	Adultos n = 34 (61%)
<i>Edad media</i>	27 años	5 años (0,5-12 años) ^a	42 años (25-63 años) ^a
<i>Sexo</i>			
Masculino, (%)	12 (21)	10 (45)	2 (6)
Femenino, (%)	44 (79)	12 (55)	32 (94)
<i>IgM positiva, (%)</i>	56 (100)	22 (100)	34 (100)
<i>IgG positiva, (%)</i>	45 (80)	12 (55)	33 (97)

^a Rango de edad de los pacientes.

Tabla 3 Características clínicas y analíticas de los pacientes

	Global n = 56 (%)	Pediatría n = 22 (%)	Adultos n = 34 (%)
Fiebre	25 (45)	14 (64)	11 (32)
Exantema	21 (38)	11 (50)	10 (29)
Síntomas gastrointestinales	6 (11)	4 (18)	2 (6)
Artralgias	23 (41)	3 (14)	20 (59)
Adenopatías	6 (11)	2 (9)	4 (12)
Anemia	26 (46)	12 (55)	14 (41)
Leve (91-120 g/l)	19 (73)	8 (66)	11 (79)
Moderada (60-90 g/l)	3 (12)	2 (17)	1 (7)
Grave (< 60 g/l)	4 (15)	2 (17)	2 (14)
Elevación PCR (> 0,5 mg/dl)	27 (48)	11 (50)	16 (47)
Alteración leucocitos	14 (25)	8 (36)	6 (18)
Leucopenia (< 4.000 × 10 ⁶ /l)	4 (29)	3 (37)	1 (17)
Leucocitosis ^a	10 (71)	5 (63)	5 (83)
Trombocitopenia (< 130.000 × 10 ⁶ /l)	6 (11)	5 (23)	1 (3)

^a Leucocitosis > 17.000 × 10⁶/l en < 6 años; > 14.000 × 10⁶/l de 6 a 16 años y > 11.000 × 10⁶/l en > 16 años y adultos.

Tabla 4 Características clínicas y analíticas de los pacientes adultos con infección por *Erythrovirus* B19 (n=28) según sus antecedentes, excluyendo las gestantes

	Sin antecedentes patológicos n = 19 (%)	Con antecedentes patológicos	
		No hematológicos n = 7 (%)	Hematológicos n = 2 (%)
Fiebre	8 (42)	2 (29)	1 (50)
Exantema	6 (32)	4 (57)	—
Síntomas gastrointestinales	—	2 (29)	—
Artralgias	15 (79)	5 (71)	—
Adenopatías	3 (16)	1 (14)	—
Anemia	6 (32)	5 (71)	2 (100)
Leve (91-120 g/l)	5 (83)	5 (100)	—
Moderada (60-90 g/l)	1(17)	—	—
Grave (< 60 g/l)	—	—	2 (100)
Elevación PCR (> 0,5 mg/dl)	11 (59)	4 (57)	1 (50)
Alteración de leucocitos	3 (16)	1 (14)	2 (100)
Leucopenia (< 4.000 × 10 ⁶ /l)	—	1 (100)	—
Leucocitosis (> 11.000 × 10 ⁶ /l)	3 (100)	—	2 (100)
Trombocitopenia (< 130.000 × 10 ⁶ /l)	—	1 (14)	—

Diagnósticos no hematológicos: enfermedad de Crohn; hipotiroidismo y artritis reumatoide; dermatitis atípica; mioma uterino; dislipemia; reumatismo inespecífico y fibrositis; hipertensión y diabetes mellitus.

Diagnósticos hematológicos: anemia hemolítica autoinmune y lupus eritematoso sistémico con anemia ferropénica crónica.

Tres tuvieron alteraciones del desarrollo (polihidramnios, oligoamnios y RCIU) sin complicaciones y con buena evolución tras el parto, pero se desconoce si la infección materna por *Erythrovirus* B19 tuvo alguna relación con estas alteraciones. En los otros 2 casos los fetos sufrieron graves complicaciones secundarias a la infección. En el primero la gestante consultó por contacto con un hijo afecto de *Erythrovirus* B19, y en el seguimiento ecográfico, a la semana 26 de gestación, se detectó una hemorragia fetal masiva que requirió la interrupción del embarazo. En el otro caso se produjo aborto por muerte fetal a las 11 semanas de gestación, y en el estudio analítico posterior se detectó IgM posi-

tiva para *Erythrovirus* B19. Esta fue la única gestante que presentó clínica, con un leve exantema con prurito en extremidades inferiores 3 semanas antes de que se produjera el aborto.

Discusión

En nuestra población la incidencia de infección por *Erythrovirus* B19 es de 9,3 casos/año. Hay que tener presente que hasta el 30% de los infectados no presentan clínica, y la mayoría de infecciones cursan con una clínica leve que no

requiere atención médica o presentan una clínica (eritema infeccioso) compatible con infección por *Erythrovirus* B19 que no requiere confirmación serológica. Por estos motivos la incidencia real en la población queda infraestimada en nuestra serie.

En la población pediátrica no hay diferencia en la incidencia entre ambos sexos, en cambio en adultos esta diferencia si es significativa, con el 82% de los casos en mujeres y un porcentaje de positividad de los estudios serológicos del 7% (38/540), mientras en varones es del 1,2% (2/160). Creemos que este mayor número de casos en mujeres en nuestra serie podría deberse a: el hecho que en mujeres se suelen dar más casos de artralgia³, sobre todo de larga duración, por lo que consultan a un centro médico; y el mayor contacto con niños que puede favorecer la transmisión del virus.

Tal y como se describe en diversos estudios, en la edad pediátrica la clínica más frecuente es el exantema y la fiebre mientras que en adultos son más frecuentes las artralgias a menudo acompañadas de fiebre y/o exantema. La anemia es frecuente (46%), tanto en niños como en adultos, pero suele ser leve con hemoglobinas superiores a 90 g/l. En cambio, en aquellos pacientes con enfermedad hematológica previa, puede llegar a ser muy grave desencadenando una crisis aplásica de serie roja y requerir soporte transfusional. En ambos grupos de edad también es frecuente la elevación de la concentración de PCR en suero y alteraciones en la cifra de leucocitos, con mayor tendencia a la leucocitosis. No se observan diferencias significativas en la presentación en función de otros antecedentes patológicos.

Hay que destacar la posible afectación fetal en las gestantes. La incidencia de infección por *Erythrovirus* B19 en embarazadas se sitúa por debajo del 4%², y la mayoría no presenta clínica. La tasa de transmisión vertical es inferior al 35%⁷ pero, aunque la infección fetal se puede resolver espontáneamente, esta también puede ser severa comprometiendo la vida del feto, sobre todo si sucede en las primeras 20 semanas de gestación. Según el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), tras el diagnóstico se debe hacer seguimiento ecográfico semanal o quincenal durante 10-12 semanas para prevenir *hydrops fetalis*. Tras 12 semanas el riesgo de desarrollar *hydrops* prácticamente desaparece⁸.

El estudio serológico para *Erythrovirus* B19 (IgG e IgM) nos permite diagnosticar los casos de infección aguda. También se puede realizar una detección de material genético de virus mediante una técnica molecular en suero, pero esta técnica es más compleja y cara, y no aporta beneficios respecto a la serología, excepto en casos de crisis aplásicas y en pacientes inmunodeprimidos³.

La determinación serológica de *Erythrovirus* B19 en nuestro laboratorio nos ha permitido conocer la casuística de dicha infección en nuestro entorno, y relacionar determinados cuadros clínicos con este virus que podrían haber quedado sin un diagnóstico etiológico correcto. En nuestro centro, se realizaron un total de 998 serologías, pero solo 56 pacientes (5,6%) fueron diagnosticados de infección aguda por *Erythrovirus* B19. Sin embargo, es importante tener presente la infección por *Erythrovirus* B19 en artropatías de reciente instauración y origen desconocido, en crisis aplásicas en personas inmunocompetentes, en aplasias de células rojas en inmunodeprimidos y en embarazadas, ya que conocer esta etiología tiene relevancia en las decisiones terapéuticas y nos puede ayudar a un mejor manejo del paciente.

En conclusión, aunque la infección por *Erythrovirus* B19 suele presentar una clínica leve y autolimitada, sobre todo en niños, en casos de embarazadas, inmunodeprimidos o personas con alguna afectación hematológica pueden desencadenar complicaciones graves que requieren controles periódicos y/o tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- García-Tapia AM, Lozano Domínguez MC, Fernández Gutiérrez del Álamo C. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Erythrovirus* B19. Documento Control Calidad SEIMC. 2005. [consultado 15 de Jul 2016]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/ErythroB19.pdf>
- Rodríguez Arranz C. Infección por Parvovirus B19 y Embarazo. Grupo de Patología Infecciosa de AEPap. Marzo 2015. [consultado 15 de Jul 2016]. Disponible en: <https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/parvovirus.2.1.pdf>
- Servey JT, Reamy BV, Hodge J. Clinical presentations of parvovirus B19 infection. *Am Fam Physician*. 2007;75:373-6.
- Landry ML. Parvovirus B19. *Microbiol Spectr*. 2016;4, <http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0008-2015>.
- Feldman DM, Keller R, Borgida AF. Toxoplasmosis, Parvovirus, and Cytomegalovirus in Pregnancy. *Clin Lab Med*. 2016;36:407-19.
- Alter SJ, Bennett JS, Koranyi K, Kreppel A, Simon R. Common childhood viral infections. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2015;45:21-53.
- Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH Infections. *Clin Perinatol*. 2015;42:77-103.
- American College of Obstetrics, Gynecologists. ACOG practice bulletin. Perinatal viral and parasitic infections. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;76:95-107.