

caso clínico

Lupus eritematoso sistémico y parvovirus. ¿Relación causal? Reporte de un caso

Gabriela Gárate¹, Ruth Balcazar¹, Demelza Yucra¹, Alejandro Brigante¹, Adriana Hamai¹,
Gomez Gimena¹, Diana Dubinsky¹

¹ Servicio de Reumatología - Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina.

R E S U M E N

Palabras clave:

lupus eritematoso sistémico,
parvovirus B19.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de etiología aún desconocida, afecta a individuos genéticamente predispuestos. Es desencadenado por factores hormonales, estrogénicos, ambientales y virales como hepatitis B/C, citomegalovirus (CMV), herpes o parvovirus B19 (PVB19).

El PVB19 puede afectar diferentes órganos y presentar manifestaciones clínicas e inmunológicas, similares a las que se observan en pacientes con LES. Se han descrito alteraciones inmunológicas hasta en 79% de los pacientes con infección asociada por PVB19, principalmente positividad de anticuerpos antinucleares (ANA).

A B S T R A C T

Key words:

systemic lupus erythematosus,
parvovirus B19.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease of unknown etiology that affects genetically predisposed individuals. It is triggered by hormonal, estrogenic, environmental and viral factors such as hepatitis B / C, cytomegalovirus (CMV), herpes or parvovirus B19 (PVB19).

PVB19 can affect different organs and present clinical and immunological diseases, as well as those observed in patients with SLE. Immunological alterations have been described in up to 79% of patients with infection associated with PVB19, mainly positization of antinuclear antibodies (ANA).

Caso clínico

Mujer de 54 años, tabaquista 70 p/y. Antecedentes: HTA y fenómeno de Raynaud trifásico de 2 años de evolución.

Se interna por síndrome constitucional, adenopatías y fiebre, constatándose anemia hemolítica por anticuerpos (Ac) fríos y calientes, haptoglobina <8 mg/dl, con serologías virales (VHB, VHC, HIV, VDRL, CMV, Toxoplasma, Epstein-Barr) negativas, PPD "0" mm, PVB19 IgM (+), IgG (-), ANA (-) e hipocomplementemia. Se realiza biopsia de médula ósea (BMO) que informa cambios reactivos. Con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune (AHA) secundaria a PVB19 inicia tratamiento con meprednisona 40 mg/día con evolución favorable (Tabla 1).

Se interna 4 meses posteriores por presentar 15 días de dolor dorsal, inspiratorio de moderada intensidad y disnea de esfuerzo clase funcional II, en contexto de derrame pleural bilateral a predominio derecho.

Examen físico: TA 150/100 mm/Hg, IMC 17, hipoventilación bibasal, no visceromegalias, lesiones maculares eritemato-violáceas en falanges proximales de manos.

Laboratorio: Hb 11,9 mg/dl, Hto 34,9%, glóbulos blancos 7100 mm³, neutrófilos 53%, linfocitos 21%, urea 32 mg/dl, creatinina 0,8 mg/dl, plaquetas 422.000 mm³, ANA (+), anticuerpos nucleares extraíbles (ENA) negativos e hipocomplementemia, sedimento de orina: hematíes dismórficos mayor al 50%, proteínas +++, cilindros: 1 leucocitario y 2 hemáticos, proteinuria de 24 horas: 2,82 gr (Tabla 1).

Tabla 1. Laboratorio. NR: No realizado, ANA: técnica Hep 2. anti-DNAc: técnica Crithidia luciliae. Anti Ro, La, Sm y RNP: técnica ELISA.

	1ra. internación	2da. internación
ANA	Negativo	1/640 Homogéneo
Anti-DNAc	NR	Positivo
Coombs directa	Positiva	NR
PVB19 IgM	Positivo	Negativo
PVB19 IgG	Negativo	Negativo
CH50 (Vn 25-60)	14	NR
C3 mg/dl (Vn 55-120)	41	38
C4 mg/dl (Vn 20-50)	8,2	12,8
Anti-C1q	NR	108
Anti-La	NR	Negativo
Anti-Ro	NR	Negativo
Anti-Sm	NR	Negativo
Anti-RNP	NR	Negativo
Proteinuria/24h (gr/24h)	Negativo	2,82

Punción pleural: se extraen 500 ml de líquido citrino, proteínas 4,2 g/dl, glucosa 88 mg/dl, leucocitos 350 con predominio mononuclear, exudado no complicado. Negativo para células neoplásicas.

TAC de tórax: derrame pleural bilateral a predominio derecho, nodulillos calcificados en lóbulo superior y medio derecho.

Biopsia renal: se obtienen 22 glomérulos, en 6 se observa leve incremento de matriz y células mesangiales de distribución segmentaria.

- Túbulos: Atrofia en 10%.
- Intersticio: Esclerosis intersticial que comprende el 10% de la superficie de la muestra.

- Vasos: Leve esclerosis subintimal en arteria de mediano calibre.

Inmunofluorescencia: se observan 4 glomérulos con IgG, Ig total, IgM, C1q y C3 positivos (+/4) en mensangio, Fibrinógeno (-). Diagnóstico: Glomerulonefritis proliferativa mesangial, focal y segmentaria leve con depósitos de inmunoglobulinas y complemento. Clase II.

Biopsia de piel: epidermis con atrofia y degeneración vacuolar. Dermis con leve-moderado infiltrado inflamatorio, principalmente mononuclear perivascular, melanófagos y mucina intersticial. Compatible con Lupus Eritematoso.

La paciente cumplía criterios clínicos y de laboratorio (compromiso cutáneo, renal, serositis, linfopenia, hipocomplementemia, ANA positivo, anti-DNA positivo) que confirmaron LES. Con el antecedente serológico de PVB19 pensamos que pudo haber desencadenado el LES.

Inició tratamiento con hidroxiquina 400 mg/día, enalapril 10 mg/día, azatioprina 100 mg/día y meprednisona 1 mg/kg/día con posterior descenso.

Un año después la paciente persiste con ANA positivo, negativiza el DNA y el IgM de PVB19, normaliza el complemento y la proteinuria, no presentó anticuerpos IgG PVB19.

Discusión

Se comenta una paciente con antecedente de infección por PVB19 que posteriormente presenta un cuadro clínico y serológico de LES. La infección por PVB19 es común, se transmite por vía hematogénea, respiratoria y vertical¹.

El Parvovirus pertenece a la familia Parvoviridae. Es un virus de tamaño pequeño, de una sola cadena de ADN, que requiere de un huésped para dividirse. Su tropismo por los eritrocitos se debe a la presencia de un receptor celular, el antígeno P o globósido presente en dichas células y en sus precursores. Las personas que no expresan el antígeno P presentan resistencia natural a la infección^{1,2}.

Su genoma viral codifica dos proteínas estructurales VP1 y VP2¹.

El diagnóstico de la infección aguda del PVB19 se basa en la detección serológica de anticuerpos IgM contra las proteínas estructurales VP1 y VP2³.

La mayoría de las infecciones por PVB19 son asintomáticas y la manifestación clínica depende de la edad y el estado hematológico e inmunológico del huésped. Los anticuerpos específicos contra VP1 son esenciales para eliminar el virus, esta respuesta humoral se da en individuos sanos. En pacientes inmunocompetentes, la producción de anticuerpos específicos para el B19 resulta en el clearance de la viremia en pocos días. En pacientes inmunocomprometidos o en quienes usan drogas inmunosupresoras, el virus persiste debido a una alteración en la producción de anticuerpos y deficiente depuración de la viremia⁴⁻¹².

En primer término, el IgM se dirige contra VP1 y VP2 para luego ser reemplazado por IgG contra las mismas proteínas. La persistencia viral ha sido atribuida a una inadecuada respuesta inmune humoral en contra de las proteínas de la cápside especialmente VP1^{3,4,5}.

Existen reportes de que el PVB19 induce respuestas inmunes transitorias que desencadenan manifestaciones clínicas: artritis, eritema malar, úlceras orales, serositis, fotosensibilidad, alopecia y anemia hemolítica. La presencia del PVB19 se relacionó además con hipocomplementemia, niveles elevados de ANA, anti-DNAc y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo. Por esto, se le ha atribuido la causalidad de algunas enfermedades autoinmunes como

artritis, vasculitis y LES^{6,7}.

La infección por PVB19 puede ser sólo una coincidencia en el diagnóstico diferencial del LES, un factor etiológico o un desencadenante. Las similitudes entre la infección por PVB19 y el LES son tan marcadas que muchos pacientes, considerados inicialmente con lupus, han sido finalmente diagnosticados con infección por PVB19^{4,8}.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que la proteína no estructural (NS1) del parvovirus B19, además de inducir apoptosis en las células del huésped, también da lugar a la secreción de IL-6, que podría contribuir a la artritis y/o a la producción de autoanticuerpos⁹.

Se ha descrito una serie de 39 casos de LES por PVB19, que incluyen: compromiso articular (90%), eritema (48%), serositis (13%), fotosensibilidad (5%), alteraciones hematológicas: anemia (39%), leucopenia, plaquetopenia y síntomas inespecíficos (fatiga, exantema y fenómeno de Raynaud). Vigeant y cols. describieron dos casos de anemia hemolítica durante la infección aguda por PVB19¹⁰.

Hsu y cols. mostraron que el ADN B19 del Parvovirus se encontró con mayor frecuencia en los sueros de pacientes con LES sin anticuerpos anti-B19 (IgG-IgM) que en aquellos con anticuerpos anti-B19 ($p < 0,05$), es decir la prevalencia de anticuerpos IgG e IgM anti-PVB19 en sueros de pacientes con LES con ADN B19 fue mucho menor que en pacientes sin ADN B19. Esto se debe a la insuficiente producción de anticuerpos por el estado de inmunocompromiso o inmunosupresión por drogas. Hsu y cols. observaron que la hipocomplementemia y el fenómeno de Raynaud fueron significativamente más frecuentes en pacientes con viremia B19 que en aquellos sin ADN B19³.

Se ha observado que, en el huésped inmunocompetente, la producción de anticuerpos específicos para B19 da como resultado la depuración de la viremia en unos pocos días, mientras que en pacientes inmunodeprimidos el virus persiste, alterando el ciclo viral³. Vögelin y cols. mencionan que la citotoxicidad sobre los linfocitos T causada por Azatioprina deba ser considerada como parámetro de inmunosupresión más que un efecto adverso de ésta. La linfopenia absoluta, inducida por la enfermedad subyacente o por terapia inmunosupresora, puede aumentar el riesgo de infecciones oportunistas graves, como se observa en pacientes VIH positivos o inmunodeficiencias primarias; del mismo modo reflejar diferentes déficits inmunológicos, que se asocian a tipos específicos de infecciones: infecciones virales y fúngicas en linfopenia de células T e infecciones relacionadas con bacterias encapsuladas en linfopenia de células B con deficiencia de anticuerpos^{11,13}.

La inmunosupresión combinada podría disminuir la respuesta a anticuerpos contra PBV19 llevando al paciente a una viremia persistente^{11,13}.

Importante definir dos situaciones clínicas diferentes: inducción de LES por PVB19, en pacientes con alteraciones clínicas e inmunológicas lúpicas que persisten tras la infección aguda, como es la situación de nuestra paciente con ANA positivo persistente; y la simulación de LES por PVB19, en pacientes con alteraciones clínicas e inmunológicas que desaparecen meses después de la infección aguda.

Los estudios de seroprevalencia de infección por PVB19 en pacientes con LES no muestran un porcentaje más elevado respecto a la población control. Bengtsson, al estudiar la seroprevalencia en 99 pacientes con LES y 99 controles sanos similares en edad y sexo, no encontró una prevalencia mayor de infección por PVB19 en pacientes con LES e incluso los controles presentaron una seroprevalencia mayor¹⁴.

El compromiso renal asociado al PVB19 no es frecuente,

pero se han reportado casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis membranosa, púrpura de Schönlein-Henoch y microangiopatía trombótica. La evolución de estos pacientes es generalmente satisfactoria, siendo pocos los casos de insuficiencia renal crónica. El diagnóstico de infección por PVB19 es confirmado por serología y PCR en tejido renal¹⁵.

En conclusión, los síntomas del PVB19 pueden mimetizar otras patologías y entre ellas el LES. Nuestra paciente presentó IgM (+) para PVB19, la alteración del sistema inmune en esta patología pudo contribuir a la ausencia de seroconversión a IgG.

BIBLIOGRAFÍA

- Pavlovic M, Kats A, Cavallo M, Shoenfeld Y. Clinical and Molecular Evidence for Association of SLE with parvovirus B19. *Lupus* 2010;19:783-792.
- Weigel-Kelley KA, Yoder MC, Srivastava A. Recombinant human parvovirus B19 vectors: Erythrocyte p antigen is necessary but not sufficient for successful transduction of human hematopoietic cells. *J Virol* 2001;75:4110-4116.
- Hsu TC, Tsay GJ. Human parvovirus B19 infection in patients with SLE. *Rheumatology*. 2001;40:152-7.
- Hod T, Zandman-Goddard G, Langevitz P, Rudnic H, Grossman Z, Rotman-Pikielny P, Levy Y. Does parvovirus infection have a role in systemic lupus erythematosus. *Novel aspects in lupus*, 2017.
- Wagner AD, Goronzy JJ, Matteson EL, Weyand CM. Systemic monocyte and T cell activation in a patient with human parvovirus B19 infection. *Mayo Clin*. 1995;70:261-65.
- Meyer O. Parvovirus B19 and autoimmune diseases. *Joint Bone Spine*. 2003;70:6-11.
- Cooray M, Manolagos J, Wright D, Haider S, Patel A. Parvovirus infection mimicking systemic lupus erythematosus. *Can Med Assoc J*. 2013;185(15):1342-4.
- Severin MC, Levy Y, Shoenfeld Y. SLE and parvovirus B19: causal coincidence or causative culprit? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;25:41-8.
- Moffatt S, Tanaka N, Tada K, Nose M, Nakamura M, Muraoka O, et al. A cytotoxic non structural protein, NS1 of human parvovirus B19 induces activation of interleukin-6 gene expression. *J Virol* 1996 Dec;70(12):8485-91.
- Vigeant P, Ménard HA, Boire G. Modulación crónica de la respuesta autoinmune después de la infección por parvovirus B19. *J Rheumatol*, 1994;21:1165-1167.
- Vögelin M, Biedermann L, Frei P, Vavricka SR, Scharl S, et al. The Impact of Azathioprine-Associated Lymphopenia on the Onset of Opportunistic Infections in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *PLOS ONE* 2016;11(5): e0155218.
- Kurtzman GJ, Ozawa K, Cohen B, Hanson G, Oseas R, Young NS. Insuficiencia crónica de la médula ósea por infección persistente por parvovirus B19. *Nueva Engl J Med* 1987;317:287 1-9
- Goupil R, Brachemi S, Claire A, Fredette N, Déziel C, Troyanov Y, Lavergne V, Troyanov S. Lymphopenia and Treatment-Related Infectious Complications in ANCA-Associated Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:416-423.
- Bengtsson A, Widell A, Elmståhl S, Sturfelt G. No serological indications that SLE is linked to exposure to human parvovirus B19. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59:64-6.
- Elodie Georges, Zuzana Rihova, Radek Cmejla, Pierre-Yves Declaire & Corinne Langen. Parvovirus B19 induced lupus-like syndrome with nephritis, *Acta Clinica Belgica* 2016.