

## Falla hepática fulminante por parvovirus B 19 y trasplante hepático, caso clínico

Jorge Roque E.<sup>1</sup>, Gloria Ríos M.<sup>2</sup>, Juan Hepp K.<sup>3</sup>,  
Roberto Humeres A.<sup>3</sup>, Franco Innocenti C.<sup>3</sup>, Horacio Ríos R.<sup>3</sup>,  
José Miguel Herrera V.<sup>3</sup>, Montserrat Rius A.<sup>4</sup>

### Resumen

**Introducción:** La infección por parvovirus humano B19 (PHB 19) produce un amplio rango de enfermedades que van desde eritema infeccioso en niños hasta artritis aguda en adultos. Algunos estudios sugieren un rol patogénico del PHB 19 en el desarrollo de la hepatitis aguda (HA) y falla hepática fulminante (FHF) en niños y adultos. La Anemia aplástica (AA) es una complicación reconocida de la HA y FHF por PHB 19. **Objetivo:** Reportar un caso de FHF por infección por PHB 19 y revisar la literatura. **Caso clínico:** Niña de 7 años de edad con HA que en una semana desarrolló FHF con serología IgM anti-PHB 19 positiva. Otras causas virales, autoinmunes, metabólicas o toxicas fueron descartadas. Fue sometida a trasplante hepático ortotópico (THO) y un año después no ha presentado complicaciones. **Conclusiones:** El PHB 19 puede causar HA y FHF, su oportuno diagnóstico y tratamiento, que en el caso de la FHF incluye el THO puede resultar en un pronóstico favorable.

**(Palabras clave:** Parvovirus B19, falla hepática fulminante, trasplante hepático).

Rev Chil Pediatr 76 (4); 393-396, 2005

### Acute liver failure by Parvovirus B19 and liver transplant: Case report

**Introduction:** Human Parvovirus B19 (HPV) infection produces a wide variety of clinical manifestations including erythema infectiosum in children and acute arthritis in adults. Different studies have suggested a pathogenic role of HPV in the development of acute hepatitis (AH) and acute liver failure (ALF) in children and adults. Aplastic anemia (AA) is a well-recognized complication of AH and ALF by HPV infection. **Case:** A 7 years-old girl with AH that in one week developed ALF with HPV IgM antibody titer (+). Other viral, metabolic and toxic etiologies were ruled out. She underwent orthotopic liver transplantation (OLT), with no complications one year after still. **Conclusions:** HPV can cause AH and ALF. Early diagnosis and treatment including OLT in case of ALF may have a favorable outcome.

**(Key words:** Parvovirus B19, acute liver failure, liver transplant).

Rev Chil Pediatr 76 (4); 393-396, 2005

1. Médico Pediatra. Unidad de trasplante. Clínica Alemana de Santiago de Chile.
2. Médico Pediatra. Gastroenterólogo Infantil. Clínica Alemana de Santiago de Chile.
3. Médico Cirujano de Transplante Hepático, Unidad de Trasplante. Clínica Alemana de Santiago de Chile.
4. Enfermera Universitaria, Clínica Alemana de Santiago de Chile.

Trabajo recibido el 7 de febrero de 2005, devuelto para corregir el 23 de junio de 2005, segunda versión el 29 de junio de 2005, aceptado para publicación el 4 de julio de 2005.

Correspondencia a: Dr. Jorge Roque E. Fax: 212 43 80. E-mail: j.roque@entelchile.net

## INTRODUCCIÓN

El Parvovirus humano B 19 (PHB 19) es un virus DNA que desde su identificación en 1975 se ha asociado a una amplia variedad de manifestaciones clínicas, como eritema infeccioso en niños, crisis de anemia aplásica en pacientes con enfermedades hemolíticas congénitas (enfermedad de células falciformes, esferocitosis), artropatías agudas y crónicas en adultos, hidrops fetalis con muerte fetal, falla de medula ósea en pacientes inmunodeprimidos (HIV, leucemia), y otras menos frecuentes como vasculitis, neuropatía periférica, miocarditis en lactantes y fetos, nefritis, meningitis, encefalitis, enfermedad de Kawasaki, falla cardíaca, hepatitis aguda (HA) y falla hepática fulminante (FHF)<sup>1-5</sup>. Por otra parte se describe que la HA y la FHF por PHB 19 pueden asociarse a anemia aplásica (AA), condición que puede llegar a ser fatal si no ocurre recuperación de la medula ósea<sup>10,13-18</sup>.

Nuestro Centro realizó el primer trasplante hepático ortotópico (THO) con éxito en un niño con FHF en abril de 1997<sup>6</sup>, desde entonces, además de las tradicionales causas de FHF<sup>7-9</sup>, se evalúan sistemáticamente otras menos frecuentes como el PHB 19<sup>10-13</sup>.

Objetivo: Reportar el caso de una paciente pediátrica que presentó una FHF por PHB 19 que requirió trasplante hepático ortotópico (THO), y revisar el estado actual de la literatura.

## CASO CLÍNICO

Niña de 7 años de edad, previamente sana que consultó por dolor abdominal, cefalea y astenia, con transaminasa glutámico oxaloacetica (GOT) 2 960 U/L y transaminasa glutámico piruvica (GPT) 2 370 U/L. Se indicó reposo en su hogar y lactulosa. Ocho días después fue hospitalizada por agitación psicomotora y mal estado general, enflaquecida, con ictericia de piel y mucosas e hígado palpable a 2 cm bajo el reborde costal y con GOT 836 U/L, GPT 775 U/L, bilirrubina total (BT) 27,7 mg/dl y tiempo de protrombina (PT) 12%. Al día 11 de evolución fue trasladada a nuestro centro con encefalopatía grado 3 (electroencefalograma compatible) e hígado clínicamente no palpable. Requirió conexión a ventilación mecánica (VM) y monitoreo de la presión intra-

craneana. Sus exámenes de ingreso mostraban GOT 630 U/L, GPT 430 U/L, BT 26 mg/dl, albúmina 3,8 g/dl y PT 14%. El estudio serológico fue negativo en 2 oportunidades para virus de hepatitis A, B, C y E, Citomegalovirus, Herpes virus 1 y 2 y Epstein Barr. Se descartó enfermedad de Wilson por evaluación oftalmológica y niveles normales de ceruloplasmina en sangre y cobre en orina; hepatitis autoinmune por electroforesis de proteínas sin hipergamaglobulinemia, anticuerpos antinucleares, antimusculo liso y antiILM (liver, kidney, muscle) negativos y agentes tóxicos por laboratorio. La IgM anti PHB 19 fue positiva y la IgG anti PHB 19 negativa (Ridascreen®Parvovirus, R-Biopharm AG, Darmstadt, Germany). PCR (polymerase chain reaction) para PHB 19 (Parvovirus B19 Oligodetect®, Chemicon Internacional, Temecula, CA, USA) en sangre 4 días después del THO negativa. La paciente fue sometida a THO con injerto reducido de donante cadáver grupo sanguíneo compatible. La histología del explante demostró necrosis de hepatocitos panlobulillar confluyente compatible con FHF de etiología viral no específica. La inmunosupresión se basó en Ciclosporina A (Neoral, Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza), Micofenolato mofetil (Cellcept®, Roche, Pharmaceuticals, Nutley NJ, USA) y esteroides. Al octavo día post THO presentó un shock séptico grave por *klebsiella pneumoniae* que requirió conexión a VM, soporte hemodinámico intensivo, hemodiafiltración venovenosa continua por insuficiencia renal secundaria y suspensión de la inmunosupresión. Una vez recuperada del cuadro séptico, se hizo evidente una disfunción del injerto, por lo que fue sometida por segunda vez a un THO con injerto total (donante pediátrico), grupo sanguíneo compatible 41 días después de realizado el primero. Se mantuvo la misma inmunosupresión, con excelente evolución posterior, siendo dada de alta 19 días después del segundo THO. Un año después no ha presentado rechazo hepático ni tampoco aplasia medular, realizando una vida normal.

## DISCUSIÓN

Los Parvovirus están ampliamente distribuidos en la naturaleza y son reconocidos como importantes patógenos en la medicina

veterinaria, aunque no se transmiten al ser humano. El PHB 19 es el primer parvovirus patógeno de humanos, siendo descubierto por casualidad en muestras de donantes voluntarios de sangre que estaban siendo estudiados para descartar hepatitis B. Su ruta de infección más frecuente es la vía aérea, aunque también puede ser adquirido por transfusiones de sangre. Sus manifestaciones más frecuentes son el eritema infeccioso en los niños y la artritis aguda en adultos inmunocompetentes. En pacientes inmunocomprometidos puede provocar anemia prolongada, debido al tropismo del PHB 19 por el antígeno P de las células progenitoras de los eritrocitos, lo que causa detención de la eritropoyesis<sup>1,2,5</sup>. Todos los pacientes desarrollan anticuerpos IgG anti PHB 19 que proporcionan protección de por vida, sin embargo, algunos pacientes son incapaces de eliminar el virus y este puede persistir en diversos órganos (líquido sinovial, hígado, medula ósea)<sup>19</sup>. El diagnóstico de la infección aguda se hace por medio de serología (IgM anti-PHB 19) por técnica de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) y/o PCR para PHB 19 en sangre<sup>10-13,17</sup>, en nuestra paciente fue por IgM anti-PHB 19 por técnica de ELISA. La PCR para PHB 19 en ella fue negativa, lo que no descarta el diagnóstico, pues hay estudios que han demostrado presencia de DNA de PHB 19 en tejido hepático junto con PCR para PHB 19 negativa en sangre<sup>15,20</sup>. Además la histología del explante fue compatible con FHF de origen viral, habiéndose descartado las otras causas por cuadro clínico y laboratorio en dos oportunidades. No nos fue posible estudiar DNA de PHB 19 en el primer explante.

Yuko et al, describen que en una epidemia de eritema infeccioso ocurrida en Japón entre 1991 y 1992 encontraron 7 casos de niños con disfunción hepática asociados a infección por PHB 19 sin ninguna otra infección viral concomitante, proporcionando evidencia epidemiológica de que el PHB 19 puede ser causante de hepatitis aguda<sup>5</sup>.

Langnas et al<sup>15,20</sup> estudiando la presencia de ADN de PHB 19 en explantes hepáticos y serología anti-PHB 19 en sueros guardados de pacientes pediátricos sometidos a THO por FHF, encontraron que 4 de 6 (66%) pacientes con FHF no A, no B, no C, no E (FHFNA-E) asociada a anemia aplásica (AA) tenían PCR positiva para PHB 19 en tejido hepático y 2 de 4 pacientes con FHFNA-E

sin AA versus 5 de 34 (15%) controles con enfermedades hepáticas crónicas. Además 10 de 11 pacientes con FHFNA-E de causa desconocida tenían IgG anti-PHB 19 positiva versus 10 de 39 controles, no encontrando ADN de PHB 19 o IgM anti-PHB 19 en los sueros estudiados. Los autores concluyeron que había evidencia que apoyaba un rol del PHB 19 en el desarrollo de la FHF asociada o no a AA. Del mismo grupo de investigadores, Karetnyi et al<sup>11</sup>, para establecer si existía infección activa por PHB 19 en el hígado al momento de la FHF, por técnica de inmuno adherencia PCR (IA-PCR) detectaron viriones de PHB 19 en 5 de 6 explantes de pacientes con FHFNA-E con AA y en 2 de 3 sin AA, en comparación con 1 de 6 hígados de pacientes con FHF de causa conocida y 6 de 34 pacientes control con enfermedades hepáticas crónicas o cáncer hepático. Además, por técnica IA-PCR pudieron detectar en los hígados de tres pacientes la presencia de RNA mensajero viral para proteínas estructurales de PHB 19, lo que confirmaba la infección productiva por PHB 19 al momento de la FHF. En otro estudio, Eis-Hüninger et al<sup>12</sup> demostraron la persistencia de ADN de PHB 19 en explantes hepáticos de adultos sometidos a THO por diversos motivos y que tenían IgG anti-PHB 19 positiva, aunque no se pronunciaron sobre su posible significado patológico.

La AA es una complicación característica de la infección por PHB 19. Goss et al<sup>16</sup> reportan que 12 de 1 736 (0,007%) pacientes sometidos a THO desarrollaron AA, asociándose en un caso a infección por PHB 19. Tung et al<sup>10</sup> reportan que 6 de 75 pacientes pediátricos con FHF presentaron AA y 2 supresión pasajera de la medula ósea. Dos casos correspondieron a infección por PHB 19. También se han reportado casos de anemia crónica moderada a grave en pacientes pediátricos<sup>17</sup> y adultos<sup>18</sup> sometidos a THO, dependientes de transfusiones de sangre, que han aparecido entre uno a 8 meses después del trasplante asociados a infección por PHB 19 con recuperación espontánea o luego de tratamiento con gammaglobulina intra venosa. Otros autores han descrito casos de hepatitis fulminante asociada a infección por PHB 19 de evolución benigna sin necesidad de ser sometidos a THO y sin asociación a AA, especialmente en niños menores de 5 años<sup>13</sup>. Nuestra paciente presentó FHF

sin AA ni durante el periodo del THO ni posteriormente hasta un año después de seguimiento.

El mecanismo de daño hepático no está claro. Yoto et al<sup>5,20</sup> ofrecen dos hipótesis: la primera sugiere un efecto nocivo directo del PHB 19 sobre el hígado, a través de la unión del PHB 19 al hepatocito por medio de receptores similares al antígeno P presente en el eritrocito, y la segunda se basa en un efecto inmunológico que causaría un síndrome hemofagocítico asociado a virus en respuesta a la infección por PHB 19, en esta condición, la elevación de citoquinas como interferón gama o factor de necrosis tumoral alfa dañarían la regulación del sistema fagocítico provocando pancitopenia y/o lesión hepática. Naides et al<sup>20</sup> agregan que el PHB 19 podría ligarse al hepatocito a través de su unión a globosido u otros glicoesfingolípidos neutrales que expresa el hígado en el adulto y así dañarlo directamente. Pero además aportan una tercera hipótesis de lesión hepática al señalar que la sobreproducción de la proteína no estructural NS1 del PHB 19 sería citotóxica para el hepatocito una vez infectado por el virus.

En conclusión, se confirma que una manifestación de la enfermedad por PHB 19 puede ser la HA y que puede evolucionar hacia FHF. Su oportuno diagnóstico y tratamiento que incluye en la FHF el THO pueden resultar en un pronóstico favorable.

## REFERENCIAS

- 1.- Cohen B: Fortnightly Review: Parvovirus B19: an expanding spectrum of disease. *BMJ* 1995; 311: 1549-52.
- 2.- Woolf AD, Cohen B: Parvovirus B19 and chronic arthritis-casual or casual association?. *Ann rheum Dis* 1995; 54: 535-6.
- 3.- Nigro G, Zerbini M, Krzysztofiak A, et al: Active or recent parvovirus B19 infection in children with Kawasaki disease. *Lancet* 1994; 343: 1260-1.
- 4.- Barash J, Dushnitzky D, Sthoeger D, Bardenstein R, Barak Y: Human Parvovirus B19 infection in children: uncommon clinical presentations. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 763-5.
- 5.- Yoto Y, Kudoh T, Haseyama K, Suzuki N, Chiba S: Human parvovirus B19 infection associated with acute hepatitis. *Lancet* 1996; 347: 868-9.
- 6.- Roque J, Ríos G, Cerdá M, et al: Ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) en trasplante hepático ortotópico pediátrico (THOP). *Acta Pediátr Costarric* 1999; 13: 21.
- 7.- Poniachik J, Quera R, Lui A: Insuficiencia hepática fulminante. *Rev Med Chile* 2002; 130: 691-8.
- 8.- Bismuth H, Samuel D, Castaing D, et al: Orthotopic Liver Transplantation in Fulminant and Subfulminant Hepatitis. *Ann of Surg* 1995; 222: 109-19.
- 9.- Durand P, Debray D, Romain M, et al: Acute liver failure in infancy: a 14-year experience of a pediatric liver transplantation center. *J Pediatr* 2001; 139: 871-6.
- 10.- Tung J, Hadzic N, Layton M, et al: Bone marrow failure in children with acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 557-61.
- 11.- Karetnyi YV, Beck PR, Markin RS, Langnas AN, Naides SJ: Human parvovirus B19 infection in acute fulminant liver failure. *Arch Virol* 1999; 144: 1713-24.
- 12.- Eis-Hubinger AM, Reber U, Abdul-Nour T, Glatzel U, Lauschke H: Evidence for persistence of parvovirus B19 DNA in livers of adults. *J Med Virol* 2001; 65: 395-401.
- 13.- Sokal EM, Melchior M, Cornu C, et al: Acute parvovirus B19 infection associated with fulminant hepatitis of favourable prognosis in young children. *Lancet* 1998; 352: 1739-41.
- 14.- Pardi DS, Romero Y, Mertz LE, Douglas DD: Hepatitis-associated aplastic anemia and acute parvovirus B19 infection: a report of two cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 468-70.
- 15.- 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: 1661-5.
- 16.- Goss JA, Schiller GJ, Martin P, et al: Aplastic anemia complicating orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1997; 26: 865-9.
- 17.- Nour B, Green M, Michaels M, et al: Parvovirus B19 infection in pediatric transplant patients. *Transplantation* 1993; 56: 835-8.
- 18.- Chang FY, Singh N, Gayowski T, Marino IR: Parvovirus B19 infection in a liver transplant recipient: case report and review in organ transplant recipients. *Clin Transplant* 1996; 10: 243-7.
- 19.- Modrow S, Dorsch S: Antibody responses in parvovirus B19 infected patients. *Pathol Biol* 2002; 50: 326-31.
- 20.- Naides SJ, Karetnyi YV, Cooling LL, Mark RS, Langnas AN: Human parvovirus B19 infection and hepatitis (comment). *Lancet* 1996; 347: 1563-4.