



## OBSERVACIÓN CLÍNICA

### Una causa excepcional de hepatitis aguda en el adulto: parvovirus B19

Javier Martínez González\*, Carla Senosiain Lalastra, Francisco Mesonero Gismero y Víctor Moreira Vicente

Servicio de Gastroenterología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 1 de febrero de 2012; aceptado el 22 de abril de 2012

Disponible en Internet el 29 de junio de 2012

#### PALABRAS CLAVE

Hepatitis aguda;  
Parvovirus B19;  
Fallo hepático agudo

**Resumen** La hepatitis es un cuadro clínico que puede ser originado por múltiples causas. Las más frecuentes son de etiología viral, siendo las más comunes aquellas causadas por los virus de las hepatitis A, B y C. Sin embargo, otros virus no hepatotropos pueden estar implicados en esta enfermedad, entre los que se encuentra el parvovirus B19. Se presenta un caso de hepatitis aguda por parvovirus B19, así como una revisión de aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de dicha entidad.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Acute hepatitis;  
Parvovirus B19;  
Acute liver failure

#### An exceptional cause of acute hepatitis in an adult: parvovirus B19

**Abstract** There are multiple causes of hepatitis. The most frequent etiologies are viral, usually hepatitis A, B and C viruses. However, other, non-hepatotropic viruses can cause this disease, including parvovirus B19. We present a case of acute hepatitis due to parvovirus B19, as well as a review of the epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic features of this entity.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

## Introducción

La hepatitis es un cuadro clínico que puede estar originado por numerosas causas. Las más frecuentes son las de etiología viral, siendo las más comunes aquellas causadas por los virus de las hepatitis A, B y C. Sin embargo, otros virus no

hepatotropos pueden estar implicados en esta enfermedad, entre los que se encuentra el parvovirus B19. Se presenta un caso de hepatitis aguda por parvovirus B19 y posterior revisión de la literatura.

## Caso clínico

Varón de 28 años sin antecedentes personales de interés que acudió a urgencias por un cuadro de 5 días de evolución de fiebre de hasta 39 °C, astenia, artralgias, mialgias y cefalea. En la exploración física del paciente destacaban

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [martinez.gonzalez.javier@gmail.com](mailto:martinez.gonzalez.javier@gmail.com)  
(J. Martínez González).

tinte icterico y leve dolor a la palpación en el hipocondrio derecho. Analíticamente presentaba función renal normal, bilirrubina de 12 mg/dl, GOT 8.000 U/l, GPT 7.743 U/l, GGT 394 U/l, FA 235 U/l, LDH 1.588 U/l, hemoglobina de 15,8 g/dl, 8.600 leucocitos/ $\mu$ l, 228.000 plaquetas/ $\mu$ l, INR de 5 y tiempo de céfalina de 66,8 s. La ecografía abdominal mostraba una pequeña cantidad de líquido perihepático y periesplénico con hígado, vesícula y vía biliar normales. No se demostró presencia de anfetaminas, cannabinoides, opiáceos ni cocaína en orina.

Durante los 2 primeros días de ingreso presentó episodios autolimitados de encefalopatía hepática grado II. A los 8 días del ingreso presentaba GOT 394 U/l, GPT 2.205 U/l, GGT 225 U/l, FA 145 U/l, hemograma normal, INR 2 y niveles del factor V de la coagulación de 53 U/dl (normal entre 55-110 U/dl). Los anticuerpos de hepatitis autoinmune (ANA, LKM, SMA, SLA/LP, LC-1) fueron negativos. Mejoró espontáneamente con el tratamiento de soporte instaurado. En el momento del alta hospitalaria (18 días tras el ingreso) presentaba bilirrubina de 7 mg/dl, GOT 52 U/l, GPT 105 U/l, GGT 232 U/l y FA 141 U/l.

En los análisis microbiológicos se recogieron hemocultivos, urocultivos, serologías de VHA (IgG e IgM), VHB (HBsAg y IgM-anti-HBc), VHC (IgG, IgM, PCR), VHE (IgG e IgM), VEB (IgG e IgM), CMV (IgG, IgM y PCR), VIH (IgG e IgM), *Toxoplasma*, brucelosis, *Fasciola hepatica*, sífilis (RPR, IgG e IgM), parvovirus B19 (IgG e IgM) y PCR de virus linfotropos (VHH6, VHH7 y VHH8). Todos los análisis fueron negativos excepto la serología del parvovirus B19, con unos valores de IgG > 1:100 e IgM 1:20, a los 10 días del ingreso. Estos hallazgos se confirmaron en una nueva determinación 6 días después de la primera, obteniéndose valores de IgG > 1:100 e IgM de 1:40.

La biopsia hepática realizada antes de disponer de las serologías se informó como hepatitis aguda difusa con necrosis confluente centrozonal y colestasis canalicular.

Con todo esto, se llegó al diagnóstico de hepatitis aguda por parvovirus B19.

En la última revisión (8 meses después del alta) el paciente se encontraba asintomático y con total normalización de la analítica hepática.

## Discusión

El parvovirus B19 pertenece a la familia *Parvoviridae*. Fue descubierto en 1975 en un cribado de infección por VHB en un grupo de personas asintomáticas. Tiene una única hebra de ADN de unos 5.000 nucleótidos que codifica 2 proteínas estructurales de la cápside viral (VP1 y VP2) y una proteína no estructural (NS1), pero carece de envuelta viral<sup>1-7</sup>.

Tiene un marcado tropismo por los precursores eritroides en la médula ósea, aunque también se ha aislado en otros tejidos, como el sinovial<sup>4,8-10</sup>.

La principal vía de transmisión es la respiratoria, lo que implica una gran contagiosidad, aunque también hay casos de contagio por vía maternofetal y a través de transfusión de hemoderivados<sup>8,11</sup>.

En cuanto a la etiopatogenia se han postulado 2 hipótesis: por mecanismo directo, en la cual el virus induce apoptosis hepatocitaria directamente a través de la proteína no estructural (NS1) y la vía indirecta en la que algunas

citocinas producidas por la infección (INF gamma y TNF alfa, principalmente) son las causantes del daño celular<sup>2,7,12,13</sup>.

La infección por parvovirus B19 es más frecuente en la infancia (a los 15 años el 50% de la población presenta seroconversión), cursando en esta franja de edad de forma asintomática o paucisintomática. Sin embargo, en adultos, como es el caso que presentamos, la infección frecuentemente es sintomática<sup>6,10</sup>.

La historia natural de la infección por vía respiratoria tiene un curso bifásico. En la primera fase hay una replicación viral en el epitelio respiratorio con posterior viremia hasta alcanzar la médula ósea. Esto provoca fiebre y síntomas seudogripales inespecíficos. En la segunda fase se desarrollan anticuerpos IgM que se unen al virus formando inmunocomplejos circulantes, responsables de las manifestaciones cutáneas y articulares<sup>13</sup>.

Otros cuadros clínicos atribuidos a este agente son: eritema infeccioso, artropatía (puede simular una artritis reumatoide), manifestaciones *lupus-like*, crisis aplásicas transitorias en pacientes con anemia hemolítica previa e *hydrops faetalis*<sup>2,10,14</sup>. Con menos frecuencia se ha asociado a meningitis, encefalitis, miocarditis, enfermedad de Still, esclerodermia, dermatomiositis y crioglobulinemia tipo II<sup>6,8,15-17</sup>.

Hay pocos casos descritos de hepatitis por este virus. Esta debe sospecharse ante una hepatitis aguda de causa desconocida, sobre todo cuando se asocie anemia<sup>10</sup>. Entre el 3 y el 10% de las hepatitis agudas en Europa y Estados Unidos y hasta el 30% en los países asiáticos siguen siendo de causa desconocida. Se desconoce la frecuencia del parvovirus B19 en esta enfermedad, pero es probable que se encuentre infraestimada debido a la baja sospecha diagnóstica<sup>4,5</sup>.

Típicamente la hepatitis aguda por parvovirus B19 cursa con elevación variable de transaminasas y con bilirrubina normal o mínimamente elevada; en adultos la afectación hepática por este virus es menos frecuente y de menor gravedad que en la población pediátrica<sup>1,10</sup>. Es característico que se acompañe de anemia, la cual suele aparecer después de la hepatitis sin existir una relación directa entre la gravedad de ambas, ni un período de latencia establecido entre una u otra. La anemia aplásica es mortal si no se trata. Entre las opciones terapéuticas están la eritropoyetina, el factor estimulante de colonias granulocítica y macrofágica (GM-CSF) y la globulina antitimocítica; en ocasiones mejora con el uso de antivirales, lo que apoya la hipótesis del parvovirus B19 como agente patogénico de la misma<sup>18,19</sup>.

El curso de la enfermedad suele ser favorable y autolimitado, si bien hay casos de trasplante hepático por hepatitis fulminante<sup>10</sup>. En caso de mala evolución, el uso de inmunglobulinas ha demostrado ser útil en algunos casos<sup>1,6,8</sup>. En nuestro paciente no se recurrió a ningún tratamiento específico, ya que la evolución fue favorable.

Para el diagnóstico de infección por parvovirus B19 contamos con la serología y con la detección viral mediante PCR.

Serológicamente pueden detectarse anticuerpos IgM, IgG o ambos en función del momento de la infección. La detección de IgM antiparvovirus B19 es el elemento principal para el diagnóstico de infección aguda<sup>1,6-10,12,20-22</sup>.

En cuanto a la determinación del material genético, la tasa de detección del DNA viral es mayor si el cuadro clínico

cursa con anemia aplásica<sup>14,20</sup>. Se ha aislado DNA viral tanto en suero como en tejido hepático pero no existe una buena correlación entre ambos. Los estudios actuales concluyen que la demostración de DNA en la biopsia hepática no implica una relación causal entre la hepatitis aguda y el parvovirus B19; de hecho, en pacientes con otras afecciones hepáticas se ha encontrado DNA viral en suero y en tejido hepático. Por otro lado, se desconoce la prevalencia de material genético en tejido hepático sano<sup>4,13,14</sup>.

Debido a esta falta de acuerdo, existen opiniones que señalan que el parvovirus B19 podría actuar como cofactor de otro agente hepatotóxico, como puede ser el paracetamol o incluso también en el caso de hepatitis virales B y C<sup>23,24</sup>.

Por lo tanto, aunque este virus no está universalmente reconocido como causa de hepatitis aguda, muchos autores recomiendan realizar los análisis serológicos ante un caso de hepatitis aguda de causa desconocida<sup>10,12</sup>.

Si a pesar de las evidencias existe controversia sobre la capacidad del parvovirus B19 en producir hepatitis aguda, estas son todavía mayores sobre su relación con la hepatitis crónica, aunque existen algunos casos publicados<sup>13,23</sup>.

En conclusión, algunos autores abogan por considerar al parvovirus B19 como posible causa de hepatitis aguda de origen desconocido, sobre todo cuando cursa con anemia aplásica. La serología (IgM) es el elemento clave en el diagnóstico en fase aguda, siendo de muy dudosa relevancia el hallazgo de material genético del virus en suero o en tejido hepático. La hepatitis suele cursar de forma autolimitada y la gran mayoría de casos son de buen pronóstico. No se ha descrito un tratamiento específico, aunque el uso de inmunoglobulinas parece ser beneficioso en casos de mala evolución clínica.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. So K, Macquillan G, Garas G, Delriviere L, Mitchell A, Speers D, et al. Urgent liver transplantation for acute liver failure due to parvovirus B19 infection complicated by primary Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections and aplastic anemia. *Intern Med J*. 2007;37:192-5.
2. Poole BD, Karetly YV, Naides SJ. Parvovirus B19-induced apoptosis of hepatocytes. *J Virol*. 2004;78:7775-83.
3. Cossart YE, Field AM, Cant B, Windrows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet*. 1975;11:72-3.
4. Wong S, Young NS, Brown KE. Prevalence of parvovirus B19 in liver tissue: no association with fulminant hepatitis or hepatitis-associated aplastic anemia. *J Infect Dis*. 2003;187:1581-6.
5. Hatakka A, Klein J, He R, Piper J, Tam E, Walkty A. Acute hepatitis as a manifestation of parvovirus B19 infection. *J Clin Microbiol*. 2011;49:3422-4.
6. Ho JK, Tha SP, Coupland R, Dalal BI, Bowie WR, Sreenivasan GM, et al. Parvovirus B19 in an immunocompetent adult patient with acute liver failure: an underdiagnosed cause of acute non A-E viral hepatitis. *Can J Gastroenterol*. 2005;19:161-2.
7. Pinho JR, Alves VA, Vieira AF, Moralez MO, Fonseca LE, Guz B, et al. Detection of human parvovirus B19 in a patient with hepatitis. *Braz J Med Biol Res*. 2011;34:1131-8.
8. Longo G, Luppi M, Bertesi M, Ferrara L, Torelli G, Emilia G. Still's Disease, severe thrombocytopenia, and acute hepatitis associated with parvovirus B19 infection. *Clin Infect Dis*. 1998;26:994-5.
9. Söderlund M, von Essen R, Haapasaari J, Kiistala U, Kiviluoto O, Hedman K. Persistence of parvovirus B19 DNA in synovial membranes of young patients with and without chronic arthropathy. *Lancet*. 1997;349:1063-5.
10. Krygier DS, Steinbrecher UP, Petric M, Erb SR, Chung SW, Scudamore CH, et al. Parvovirus B19 induced hepatic failure in an adult requiring liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009;15:4067-9.
11. Jordan JA. Human parvovirus. En: Baron EJ, Murray PR, editores. *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Washington: ASM Press 2007. p. 1622-30.
12. Díaz F, Collazos J. Hepatic dysfunction due to parvovirus B19. *J Infect Chemother*. 2000;6:63-4.
13. Mogensen M. Chronic hepatitis caused by persistent parvovirus B19 infection. *BMC Infect Dis*. 2010;20:246.
14. Karetly YV, Beck P, Martin R, Beck PR, Markin RS, Langnas AN, Naides SJ. Human parvovirus B19 infection in acute fulminant liver failure. *Arch Virol*. 1999;144:1713-24.
15. Chevrel G, Calvet A, Belin V, Miossec P. Dermatomyositis associated with the presence of parvovirus B19 DNA in muscle. *Rheumatology*. 2000;39:1037-9.
16. Magro CM, Crowson AN, Crowson AN. The cutaneous manifestations of human parvovirus B19 infection. *Hum Pathol*. 2000;31:488-96.
17. Gorse A, Boileau J, Goetz J, Stoll-Keller F, Martin T. Parvovirus B19-induced type II mixed cryoglobulinemia. *Am J Med*. 2011;124:7-8.
18. Pardi DS, Romero Y, Mertz LE, Douglas DD. Hepatitis-associated aplastic anemia and acute parvovirus B19 infection: a report of two cases and a review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:468-9.
19. Rauff B, Idrees M, Shah SA, Butt S, Butt AM, Ali L, et al. Hepatitis associated aplastic anemia: a review. *Virol J*. 2011;28:8-87.
20. Langnas AN, Markin RS, Cattral MS, Naides SJ. Parvovirus B19 as a possible causative agent of fulminant liver failure and associated aplastic anemia. *Hepatology*. 1995;22:1661-5.
21. Yoto Y, Kudou T, Haseyama K, Suzuki N, Chiba S. Human parvovirus B19 infection associated with acute hepatitis. *Lancet*. 1996;347:868-9.
22. Sokal EM, Melchior M, Cornu C, Vandenbroucke AT, Buts JP, Cohen BJ, et al. Acute parvovirus B19 infection associated with fulminant hepatitis of favourable prognosis in young children. *Lancet*. 1998;352:1739-41.
23. Bernauau J, Durand F, Valla D. Parvovirus B19 infection and fulminant hepatitis. *Lancet*. 1999;353:754.
24. Hsu TC, Chen TY, Lin MC, Tzang BS, Tsay GJ. Human parvovirus B19 infection in patients with chronic hepatitis B or hepatitis C infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:733-8.