

# Lupus eritematoso sistémico asociado a parvovirus B19

## *Systemic Lupus Erythematosus Associated with the Parvovirus B19*

Tomás Mateo<sup>(1)</sup>, Cinthia Melgarejo<sup>(2)</sup>, Ricardo Meza<sup>(3)</sup>, Jorge López<sup>(4)</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** El lupus eritematoso sistémico (LES o Lupus), es una enfermedad autoinmune. Existe alguna evidencia científica involucrando a agentes infecciosos como disparadores de esta enfermedad. Así, el parvovirus B19 ha sido implicado en Artritis Reumatoide en adultos, en Artritis Idiopática Juvenil (asociada al HLA B 27), Vasculitis, Lupus, Enfermedad de Kikuchi, Esclerosis Sistémica, Uveítis, Miositis y otras enfermedades reumatológicas. **Caso Clínico:** Varón de 12 años de edad, con padecimiento de 21 días de evolución, manifestado por: fiebre intermitente, pérdida del apetito, de peso, palidez y exantema cutáneo de predominio en hemicuerpo superior. A la exploración física, hipotrófico, con datos de deshidratación leve, abdomen distendido, no palpándose visceromegalias. El laboratorio clínico, anemia normocítica normocrómica, leucopenia con linfopenia, reactantes de fase aguda elevados, función hepática y renal normales, estudios microbiológicos y serológicos negativos. Tomografía con derrame pleural bilateral, ascitis, ecocardiograma con derrame pericárdico. Aspirado de medula ósea, con hemofagocitosis, ANA y Anti-DNA positivo, C3 y C4 consumidos, serología (IgM) positivo para parvovirus B19. Se inició terapia con prednisona, remitiendo la fiebre a las 48hs. A la 4ta. semana de la enfermedad desarrolla proteinuria en rangos nefróticos, se agrega al tratamiento ciclos de ciclofosfamida y se remite al paciente a Boston (EEUU), donde se le realizó biopsia renal con diagnóstico final de Glomerulonefritis proliferativa difusa clase IV (OMS) con lesiones activas y crónicas. La evolución posterior al tratamiento fue satisfactoria con resolución de la proteinuria, normalización del complemento hemolítico y negativización del ANA y Anti-DNA. **Discusión:** El paciente presentó un cuadro infeccioso por parvovirus B19, la instalación del cuadro de LES, suponemos fue secundario a la infección. En este caso el Síndrome nefrótico fue el preponderante. La presencia de hipocomplementemia y el aumento del Anti-dsDNA determinó la afección renal, lo que

### ABSTRACT

**Introduction:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease. Some scientific evidence exists implicating infectious agents as triggers of the disease. The parvovirus B19 has also been implicated in rheumatoid arthritis in adults, juvenile idiopathic arthritis (associated with HLA B27), vasculitis, lupus, histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease), systemic sclerosis, uveitis, myositis, and other rheumatologic diseases. **Case Report:** A 12-year-old male patient presented at 21 days of symptoms of intermittent fever, loss of appetite, weight loss, paleness, and cutaneous rash, predominantly of the upper body. Upon examination the patient showed hypotrophy and a distended abdomen as well as data indicating mild dehydration, with no splanchnomegaly found on palpation. Laboratory results showed normocytic-normochromic anemia, leukopenia with lymphopenia, elevated acute phase reactants, normal liver and kidney function, and negative microbiology and serology. Tomography showed bilateral pleural effusion and ascites, while echocardiography showed pericardial effusion. Bone marrow aspirate showed hemophagia, positivity for antinuclear and anti-dsDNA antibodies, and C3 and C4 consumption, while serology (IgM) was positive for parvovirus B19. Therapy was initiated with prednisone, with remission of fever at 48 hours. At week 4, nephrotic proteinuria developed, cycles of cyclophosphamide were added to treatment, and the patient was referred to Boston (USA), where renal biopsy was performed and the final diagnosis of class IV (WHO) diffuse proliferative glomerulonephritis with active and chronic lesions was reached. Progress following treatment was satisfactory, with resolution of proteinuria, normalization of the hemolytic complement, and negative antinuclear and anti-dsDNA antibody findings. **Discussion:** The patient presented a profile of infection by parvovirus B19, while we believe the SLE profile was secondary to the infection. In our patient the nephrotic syndrome was

1. Pediatra Infectólogo. Jefe del Departamento de Infectología. Centro Médico La Costa. Asunción-Paraguay.

2. Médico Pediatra. Servicio de Pediatría. Centro Médico La Costa. Asunción-Paraguay.

3. Pediatra, Alergólogo e Inmunólogo. Servicio de Pediatría. Centro Médico La Costa. Asunción-Paraguay.

4. Pediatra Reumatólogo. Jefe del Departamento de Reumatología. Centro Médico La Costa. Asunción-Paraguay.

**Correspondencia:** Dr. Tomas Mateo. Centro Médico La Costa. Asunción – Paraguay. E-mail: tmateo@pla.net.py

Recibido: 31/10/2012, aceptado para publicación: 23/11/2012.

determina un factor de predisposición de la nefropatía. El mimetismo molecular de ciertos epítomos de agentes infecciosos son los suficientemente parecidos a los del huésped para que la respuesta inmunitaria provocada por aquéllos cruce con los antígenos propios del huésped.

**Palabras clave:** Lupus, parvovirus B19, infección, niños.

## INTRODUCCIÓN

El Lupus eritematoso sistémico (LES o LUPUS), es una enfermedad autoinmune caracterizada por la activación policlonal de células B y producción de auto anticuerpos dirigidos a antígenos propios que lesionan órganos blancos como los riñones, células hematopoyéticas, el sistema nervioso central (SNC) y otros<sup>(1)</sup>.

Las causas y mecanismos del LES siguen siendo desconocidos en gran parte. Factores genéticos, infecciosos, químicos y del medio ambiente están involucrados en su patogenia<sup>(2)</sup>. Evidencia creciente implica a algunos agentes infecciosos en la patogenia de la enfermedad debido a sus conocidos efectos sobre el sistema inmunitario<sup>(2,3)</sup>. Al mismo tiempo, una deficiencia para depurar con rapidez los agentes infecciosos del huésped conducirá a hiperreactividad del sistema inmune y falla en su regulación generando auto anticuerpos como el factor reumatoideo y los anticuerpos antinucleares<sup>(4)</sup>.

El mimetismo molecular de ciertos epítomos (determinantes antigénicos) de agentes infecciosos son los suficientemente parecidos a los del huésped para que la respuesta inmunitaria provocada por aquéllos cruce con los antígenos propios del huésped<sup>(4-7)</sup>.

Los efectos adyuvantes de los agentes infecciosos incrementan la oportunidad de que los antígenos extraños compartidos por los tejidos propios pueden activar las células T. Al activarse estas células y liberar citosinas, pueden inducir a células epiteliales de diversos tejidos para que expresen productos de genes del MHC denominados Clase II; estos reaccionarían acoplados a un antígeno procesado con linfocitos CD4, y se iniciaría así una respuesta en contra del antígeno extraño<sup>(8-10)</sup>.

Las citosinas liberadas por las células T cooperadoras activadas y por la interacción celular directa quizá estimulen a las células B presentadoras de antígeno para que produzcan anti-IgG o anti-DNA<sup>(11,12)</sup>. De este modo es posible que las células B con receptores para IgG y DNA puedan llegar a ser células productoras de anticuerpos como parte de una respuesta inmunitaria normal<sup>(13-15)</sup>. Las alteraciones en la regulación de esta red conducirían a

preponderant. The presence of hypocomplementemia and elevated anti-dsDNA caused renal involvement, which creates a predisposition to nephropathy. The molecular mimicking of certain epitopes by infectious agents are sufficiently similar to those of the host to cause the immune response they trigger to misidentify host antigens.

**Keywords:** Lupus, parvovirus B19, infection, child.

una autoinmunidad patológica<sup>(16-18)</sup>.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que la proteína no estructural del parvovirus B19, además de inducir la apoptosis en las células del huésped, también da lugar a la activación de interleucina-6, lo que podría contribuir *in vivo* a la artropatía inducida por B19, y a la producción de auto-anticuerpos o ambos<sup>(8,13,19)</sup>.

## PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se trató de un paciente masculino de 12 años de edad, originario y residente de Asunción-Paraguay. A su llegada al Centro Médico La Costa presentaba un padecimiento de 21 días de evolución manifestado por: fiebre intermitente, pérdida del apetito, afectación del estado general, palidez generalizada y exantema cutáneo de predominio en hemicuerpo superior; se decide su ingreso con diagnóstico de fiebre prolongada de origen a determinar. En el interrogatorio, refiere cuadro de infección de vías aéreas superiores una semana antes del inicio de la sintomatología y el haber asistido a un día de campo. Como antecedente epidemiológico, contacto (intradomiciliario) con un perro con leishmaniasis confirmada.

A la exploración física: hipotrófico, palidez generalizada, con deshidratación leve, constantes vitales estables para su edad. El abdomen impresionaba ligeramente distendido, no palpándose visceromegalias. A nivel axilar, presencia de conglomerado ganglionar, no doloroso, de 2 cm de diámetro aproximadamente, no adheridos a planos profundos. Resto de la exploración sin datos de interés.

Los exámenes de laboratorio mostraron: anemia normocítica normocromica, leucopenia con linfopenia, recuento plaquetario normal, los reactantes de fase aguda, ferritina, PCR, VSG elevados, pruebas de función hepática y renal en rangos normales, hemocultivos, urocultivo estériles, reacciones febriles, gota gruesa, RK39, VDRL, serología para toxoplasmosis, CMV, herpes simple, Epstein barr, HIV, virus de la hepatitis,

PPD, Mycoplasma y Chlamydia pneumoniae, Influenza a y b, adenovirus, Echo y Coxsackie, Dengue, negativo. Se realizaron estudios de gabinete, tomografía de tórax, con derrame pleural bilateral pequeño, tomografía de abdomen, con leve hepatomegalia, ecocardiograma, con derrame pericárdico pequeño. Se procedió a realizar una punción aspirativa de MO con datos hematológicos de hemofagocitosis, biopsia ganglionar (axilar) infiltrado inespecífico agudo. Al 5to. día de internación, se reporta ANA y Anti-DNA positivo, C3 y C4 consumidos, hipoproteinemia e hipoalbuminemia, piuria y serología (IgM) positivo para parvovirus B19, el cual a las 72 horas se vuelve a repetir arrojando el mismo resultado. En ese momento se interpretó el cuadro como un LES

inducido por infección por parvovirus B19. Se inició terapia con corticoides (prednisona) remitiendo la fiebre a las 48hs y es dado de alta.

En los controles siguientes desarrolla proteinuria a rangos nefróticos por lo que se decide realizar una biopsia renal. Posterior a la 3ra semana con esteroides y un ciclo de ciclofosfamida, se remite el paciente a Boston (EEUU), donde se realiza biopsia renal con diagnóstico final de Glomerulonefritis proliferativa difusa, clase IV (OMS) con lesiones activas y crónicas (ISN/RPS clase IV-s A/c), con infiltración celular formación de media luna celulares y atrofia intersticial y tubular leve, proliferación mesangial segmentaria a global, depósitos de IgG, C3, C1q, IgA, IgM y C4 (casa llena o full house).

## DISCUSIÓN

La fiebre es una manifestación común de las enfermedades infecciosas pero no constituye un factor de predicción de gravedad<sup>(9,10)</sup>. La mayoría de los procesos febriles en un huésped normal puede diagnosticarse con una historia clínica y una exploración clínica detallada, y no suelen requerir pruebas complementarias. No obstante, hay grupos de alto riesgo bien definidos que, en base a la edad, las patologías asociadas o el estado de inmunodeficiencia, requieren una evaluación más extensa.

El término fiebre de origen desconocido (FOD) se reserva para todos los casos en los que existen fiebre documentada por un especialista sanitario y cuya causa no se identifica después de tres semanas de evaluación ambulatoria o tras una semana de evaluación intrahospitalaria<sup>(10)</sup>.

Siguiendo rigurosamente estos criterios, las principales causas de FOD en los niños son las infecciones y la patología reumatológica<sup>(9)</sup>.

La mayoría de las FOD son presentaciones atípicas de enfermedades comunes. La AIJ y el Lupus eritematoso sistémico son las enfermedades reumatológicas que más frecuentemente producen este cuadro<sup>(6)</sup>.

Las variadas manifestaciones del LES son resultados del daño tisular causado, por lo menos en parte, por auto-anticuerpos dirigidos contra antígenos propios. La formación de auto-anticuerpos pueden resultar en daño directo (por ej., hacia eritrocitos, plaquetas, leucocitos) o indirecto "espectadores inocentes" (por ej., glomérulos) mediante el depósito de complejos inmunitarios.

Ciertos microorganismos, tienen estructuras que se unen a células T y a moléculas de Clase II (glicoproteínas presentes en la superficie celular) expresadas en los linfocitos B<sup>(2)</sup>. Estas estructuras son toxinas microbianas y se han denominado superantígenos debido a que promueven las interacciones de células T y B, y la formación de anticuerpos. Las interacciones de células T cooperadoras y células B dependientes de un superantígeno microbiano inducen la producción policlonal de IgM e IgG. Estas interacciones pueden desatar una formación de anticuerpos si existe un entrecruzamiento importante de los autoantígenos con los receptores de las células B (inmunoglobulinas)<sup>(3,18,19)</sup>.

Este paciente presentó un cuadro infeccioso por parvovirus B19. Por las manifestaciones clínicas, una forma atípica del mismo, el cual hemos corroborado por la determinación de IgM, en dos ocasiones. La instalación del cuadro de LES, suponemos fue secundario a la infección, reunía más de cuatro criterios de los 11 propuestos, serositis, afección hematológica, anticuerpos anti-DNA, anticuerpos antinucleares y afección renal. En este caso el síndrome nefrótico fue el preponderante, con marcada proteinuria mayor a 40 mg/m<sup>2</sup> superficie corporal/ hora. La presencia de hipocomplementemia, principalmente C3 y C4, y el aumento de anti-dsDNA determinaron la afección renal. De hecho, puede presentarse hipocomplementemia varias semanas antes de que se afecte el riñón, lo que la vuelve un factor de predicción de la nefropatía lúpica en individuos con lupus sistémico. Decidimos realizar la biopsia renal en vista del

desarrollo de proteinuria importante estando el paciente con esteroides a 2 mgr/kg/día.

En el decenio de los años de 1960, la mortalidad del LES era cercana al 80%, actualmente se logró reducir estas

cifras en forma drástica, por el mejor conocimiento el sistema inmune, sus desencadenantes y por las terapia inmunosupresoras altamente agresivas.

---

## REFERENCIAS

1. Cohen BJ, Buckley MM, Clwley JP, Jones V, Puttick AH, Jacoby RK. Human parvovirus infection in on early rheumatoid and inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1986;45:832-38.
2. Cooling LLW, Koerner TAW, Naides SJ. Multiple glycosphingolipids determine the tissue tropis of parvovirus B19. *J Infect Dis.* 1995;172:1198-205.
3. Anderson MJ, Higgig PG, Davis LR, Willman JS, Jones SE, Kidd IM, et-al. Experimental parvoviris infection in humans. *J Infect Dis.* 1985;152: 257-65.
4. 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.
5. Raut A, Nagar AM, Muzumdar D. Imaging features of calvarial tuberculosis: a study of 42 cases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25:409-14.
6. Saez-Llorens X, McCracken GH Jr. Clinical pharmacology of antibacterial afents. In: RemigtonJs, Klain J, eds. *Infectious Diseases of the fetus and newborn infant.* 4 th Philadelphia: WB Saunders; 1995.p. 1287.
7. Kerr JR, Umenek K. The molecular epidemiology of parvovirus B19. *Revierws in Medical Microbiology.* 1995;8:21-31.
8. Moflatt 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;70:8485-91.
9. Cogulo O, Koturoglu G, kurugol Z, Ozkindy F, et-al. Evaluation of 80 children with prolonges fever. *Pediatr Int.* 2003;45:564-69.
10. Efstathiou SP, Perfanis AV, Tsiakou AG, Skevd II, Achimastus AD, et-al. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes. *J Intern Med.* 2010;21:137-43.
11. Reid DM, Reid TMS, Brownt T, Rennie J. Human parvovirus B19 infection associated with arthritis. *Lancet.* 1995;45:422.
12. Dijkman B, Breed W. HLA antigens in human parvovirus arthropathy. *J Rheumato J.* 1996;13:1192-93.
13. Kerr JR, Boyd N. Autoantibodies following parvovirus B19 Infection. *J Infect.* 1996;32:41-47.
14. Pérez JL, Losa JE, Mateo F. Bases biológicas de la autoinmunidad. *Rev Clin Esp.* 1995;195:45-52.
15. Jacob BC, Van Doorm P, Schmitz PM. *Campylobacter jejuni* infections and anti GM1 antibodies and Guillain-Barré syndrome. *Am Neurol.* 1996;40:181-87.
16. Lunardi C, Tiso M, Borgato L, Nanni L, Millo R. Chronic parvovirus B19 infection induces the production of antiviral antibodies with autoantigen binding properties. *Eur J Immunol.* 1998;28:3857-66.
17. See M, Tilles JG. Pthogenesis of virus-induce diabetes in mice. *J Infect Dis.* 1995;171;1131-38.
18. Granfors K, Jalkanen S, Von Essen R. *Yersinia* antigens in syno-vial-fluid cell from patients with rective arthritis. *N Engl J Med.* 1999;320:216-20.
19. Hwee-Ming Ch, Nor-Shaingan K. Induction of Antiphospholipidauntoantibody during Cytomegalovirus infection. *Clin Infect Dis.* 1997;25:1493.