

Infección por parvovirus B19 asociado a glomerulonefritis en un paciente inmunocompetente. Terapia exitosa con inmunoglobulinas y corticoides

Florentina Rosique López¹, Inmaculada López Jiménez¹, Rocío Alcaraz Martínez², Encarnación Mateo Bosch¹, Raquel Rodado Martínez¹, Marisol Alegría Fernández¹, Rosa Muñoz Muñoz¹, Adoración Martínez Losa¹, Eduardo López Guillén¹, Luisa Jimeno García¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar, Murcia

² Servicio de Medicina Interna. Hospital Morales Meseguer. Murcia

NefroPlus 2016;8(1):74-77

RESUMEN

Las infecciones víricas por hepatitis B, hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y virus BK están relacionadas con enfermedades glomerulares; sin embargo, la asociación parvovirus B19 y riñón no está aún bien documentada. Se presenta el caso de un paciente inmunocompetente con fracaso renal agudo oligoanúrico en el contexto de síndrome nefrótico/nefritico e infección aguda por parvovirus B19 (serología positiva para IgM) y diagnóstico por biopsia renal de enfermedad por cambios mínimos frente a glomerulonefritis segmentaria y focal incipiente, con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva para parvovirus B19 en tejido renal, que tras tratamiento con inmunoglobulinas y esteroides mejora de manera progresiva, presentando el paciente función renal normal en la actualidad.

Creemos que en todos los pacientes con síndrome nefrótico/nefritico se debería realizar serología para este microorganismo y en caso de infección aguda instaurar tratamiento con inmunoglobulinas y corticoides.

Palabras clave: Corticoides. Glomerulonefritis. Inmunoglobulinas. Parvovirus B19. Síndrome nefrótico/nefritico.

INTRODUCCIÓN

El parvovirus B19 puede producir muchas manifestaciones clínicas, incluyendo eritema infeccioso (quinta enfermedad), crisis aplásicas en pacientes con anemia hemolítica crónica, hidropesía fetal en mujeres embarazadas, artropatía aguda o crónica, aunque la mayoría de las infecciones por este microorganismo son asintomáticas. Sin embargo, su asociación con enfermedades renales no se conoce bien actualmente¹. Se ha documentado su relación con enfermedades glomerulares, vasculitis y ne-

fritis tubulointerstitial aguda²⁻¹⁶. Se presenta el caso de un paciente inmunocompetente diagnosticado de infección por parvovirus B19 asociado a glomerulonefritis por cambios mínimos frente a hialinosis segmentaria y focal que tras tratamiento con inmunoglobulinas y corticoides mejora progresivamente, con función renal normal en la actualidad.

CASO CLÍNICO

Paciente de 73 años con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia, ictus isquémico hace más de 20 años sin secuelas, alergia a la penicilina y función renal previa normal dos años antes del ingreso.

Acude a urgencias por un cuadro clínico de 4 días de evolución de mal estado general, astenia, edemas en la cara, las manos y los miembros inferiores y disminución de la diuresis, asociado todo ello a un cuadro respiratorio de vías altas y un cuadro digestivo con aumento del número de deposiciones de consistencia semisólida y molestias abdominales difusas.

Correspondencia: Florentina Rosique López

Servicio de Nefrología.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Ctra. Madrid-Cartagena, s/n.

30120 El Palmar, Murcia.

flori.rosique@gmail.com

En la exploración física destacaba tensión arterial de 160/80 mmHg, soplo cardíaco sistólico II/VI aórtico y edema en cara, piernas y manos con fovea. En la analítica al ingreso se objetivaba creatinina 3,06 mg/dl, urea 201 mg/dl, creatina-cinasa 529 UI/l, colesterol 342 mg/dl, hemoglobina 12 g/dl, proteínas totales 6,3 g/dl (sin medir albúmina); 4 días después, presentaba unos valores de albúmina de 2,3 g/dl y proteínas totales de 4,4 g/dl. Factor reumatoide < 10 UI/ml, antiestreptolisina < 20 UI/ml, proteína C reactiva 1,8 mg/dl. Sistemático de orina: albúmina 500 mg/dl, 671 leucocitos/campo, 98 hematíes/campo, 2 cilindros hialinos-granulosos. La orina de 24 horas no se pudo cuantificar por oligoanuria desde el ingreso. Proteinograma con patrón inflamatorio. Inmunología: C3 119 mg/dl, C4 31 mg/dl, IgG algo disminuida 726 mg/dl, IgA 225 mg/dl, IgM 78 mg/dl. Inmunolectroforesis en suero sin picos monoclonales en la región gamma, cadenas libres kappa 4,5 mg/l, cadenas libres lambda 4 mg/l, cociente kappa/lambda 1,13, autoanticuerpos no órgano específicos (ANOES) negativos, ANCA negativos, ENA negativo, anticuerpos anticardiolipinas IgM 1 U-MPL/ml, anticuerpos anticardiolipinas IgG 1 U-GPL/ml, anticuerpos anti-membrana basal 0 UI/ml, crioglobulinas negativo, Bence-Jones negativo. IEF en orina: no se detectan paraproteínas. Estudio serológico de virus de hepatitis C y B, VIH y sífilis negativo. En las pruebas complementarias realizadas, los resultados de los estudios ecográfico abdominal y ecocardiográfico fueron normales.

Desde el ingreso el paciente se encontraba en oligoanuria, por lo que decidimos iniciar 3 bolos de metilprednisolona de 1 g/día, para continuar con 1 mg/kg/día, ante la sospecha de insuficiencia renal aguda. Al segundo día iniciamos hemodiálisis ante la persistencia del fracaso renal.

Se realizó biopsia renal a los 4 días del ingreso, con el resultado de nefritis tubulointersticial aguda focal de intensidad moderada. Se objetivaban 8 glomérulos, 2 de los cuales mostraban esclerosis global, áreas focales de edema intersticial con presencia de un infiltrado de intensidad moderada, constituido predominantemente por linfocitos, entre los cuales se identificaba presencia de células plasmáticas, y en menor número, polinucleares y eosinófilos. No se observaban alteraciones a nivel glomerular ni vascular. Inmunofluorescencia directa negativa para IgA, IgG, IgM, C1q, cadenas ligeras kappa y lambda. Ante los hallazgos de la biopsia se mantuvo tratamiento con prednisona, en pauta descendente, sin mostrar mejoría alguna. Ante la persistencia del fracaso renal agudo, se amplió el estudio para descartar enfermedades infecciosas que pudiesen cursar con nefritis tubulointersticial aguda y/o síndrome nefrítico. El diagnóstico histológico de nefritis tubulointersticial aguda focal y moderada no concordaba con el cuadro clínico que presentaba el paciente. Se solicitó estudio serológico: para leptospirosis, *Chlamydia*, *Brucella* y *Listeria*, que fueron negativos, anticuerpos IgG positivos para citomegalovirus, anticuerpos IgG para herpes simple positivos, anticuerpos IgG VCA para virus de Epstein-Barr positivos, parvovirus B19 con IgM positivo. Se realizó PCR en sangre para parvovirus, que fue negativa, y PCR en tejido renal, que se confirmó positiva.

Ante la persistencia del fracaso renal agudo después de 4 semanas de tratamiento con hemodiálisis se decidió realizar una segunda biopsia renal, sospechando una evolución a glomerulonefritis colapsante. El diagnóstico histológico fue entonces de enfermedad por cambios mínimos frente a hialinosis segmentaria y focal incipiente, necrosis tubular aguda focal y nefritis tubulointersticial focal leve. Se objetivaron 12 glomérulos, 2 de los cuales presentaban esclerosis global. El resto no mostraba alteraciones morfológicas significativas, salvo la presencia de un área parahiliar en un glomérulo con tendencia nodular. Pas positiva sugestiva de corresponder a lesión incipiente de hialinosis segmentaria y focal. El resto del parénquima presentaba algunas áreas focales de infiltración inflamatoria intersticial por células linfoplasmocitarias con presencia ocasional de eosinófilos, áreas de edema intersticial y alteraciones inespecíficas del epitelio tubular con carácter focal que pueden ser compatibles con necrosis tubular aguda focal e inmunofluorescencia directa discretamente positiva para IgM con depósitos mesangiales difusos y negativa para IgA, IgG, C3 y fibrinógeno.

Después de 4 semanas en oligoanuria el paciente comenzó a recuperar la diuresis de manera progresiva, hasta 1.200 cc/día, pudiendo suspender la diálisis. Se mantuvo tratamiento con prednisona. En este momento se objetivó una albúmina sérica de 1,7 g/dl y proteinuria/24 horas de 15 g/día; sistemático de orina: 36 hematíes/campo, 16 leucos/campo, 1 cilindro, albúmina 500 mg/dl e hipertensión arterial controlada con medicación. La función renal mejoró hasta unos valores de creatinina de 3,36 mg/dl.

De manera paralela, llamaba la atención que el paciente presentaba durante el ingreso importante anemia normocítica-normocrómica sin respuesta reticulocitaria, resistente a la eritropoyetina, precisando transfusiones. Se pensó en afectación de la médula ósea por parvovirus B19, de modo que se realizó una punción esternal que mostró médula ósea normal, pero PCR positiva para parvovirus B19 en tejido de médula ósea.

Después de 2 semanas sin precisar hemodiálisis, volvió a empeorar la función renal, manteniendo diuresis de alrededor de 1.000 cc, en tratamiento con diuréticos y expansores de volumen. Se comenzó nuevamente hemodiálisis con ultrafiltración, perdiendo de nuevo la diuresis. Se repitió la serología para vigilar la seroconversión, y se confirmó que la IgM persistía positiva y la IgG se positivizó.

Ante esta evolución tórpida se decidió tratar el parvovirus B19 con inmunoglobulinas intravenosas con alto porcentaje de anticuerpos antiparvovirus a dosis de 200 mg/kg/día durante 3 días y el síndrome nefrítico/nefrítico por enfermedad por cambios mínimos frente a glomerulonefritis por hialinosis segmentaria y focal con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día. Con este tratamiento el paciente comenzó a mejorar de manera progresiva, con recuperación de la diuresis, pudiendo suspender la diálisis a los 2 meses del inicio de esta, con normalización de la creatinina a los 5 meses del ingreso, consiguiendo la remisión completa del síndrome nefrítico a los 21 meses (figura 1).

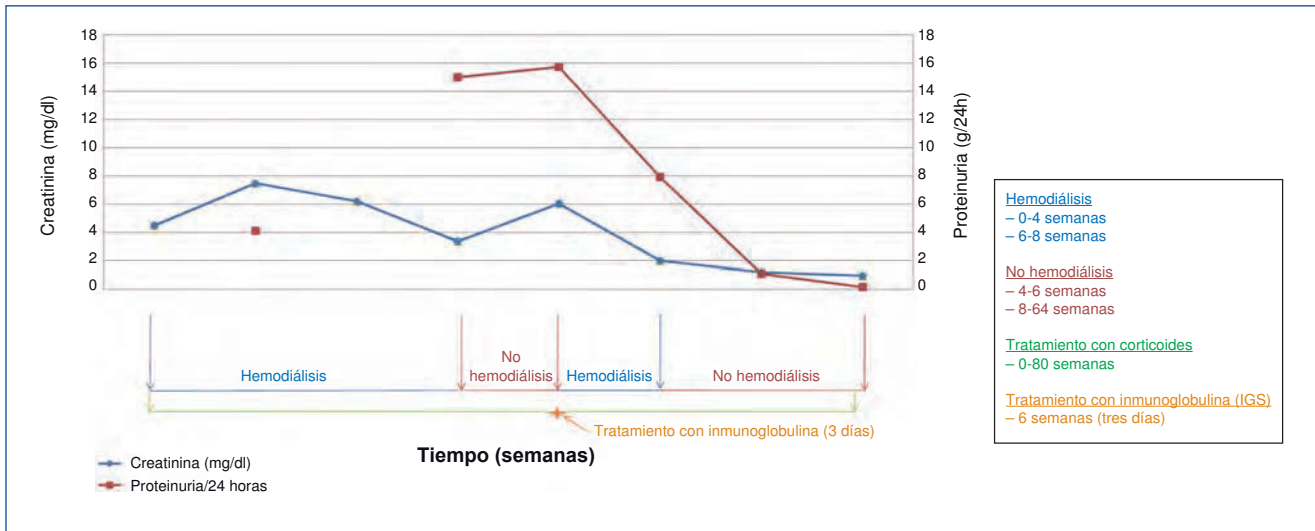


Figura 1. Evolución de función renal y proteinuria.

DISCUSIÓN

Las enfermedades glomerulares han estado implicadas en muchas infecciones víricas, incluyendo hepatitis B y C, VIH y virus BK. Sin embargo, la asociación con el parvovirus B19 no es aún bien conocida¹⁷.

El parvovirus B19 se ha asociado a glomerulonefritis proliferativa focal, glomerulosclerosis focal y segmentaria, glomerulopatía colapsante, glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa, glomerulonefritis endocapilar con depósitos de inmunocomplejos y enfermedad por cambios mínimos¹⁻¹⁰. También se han documentado casos esporádicos de vasculitis y nefritis tubulointersticial aguda con evidencia serológica de infección aguda por parvovirus B19¹¹⁻¹⁶.

En nuestro paciente, la PCR para parvovirus B19 fue positiva en tejido renal; en cuanto al mecanismo exacto de cómo produce la infección por parvovirus B19 glomerulonefritis no es conocido. Parece ser que la detección del ADN *in situ* por hibridación del parvovirus B19 dentro de las células del glomérulo sugiere posible efecto vírico directo⁹.

En nuestro caso, se diagnosticó en la primera biopsia de nefritis tubulointersticial moderada, por lo que tratamos al paciente inicialmente con dosis de corticoides de 1 mg/kg/día. Sin embargo, ante la persistencia del fracaso renal agudo y la clínica compatible con síndrome nefrítico, pensamos que la nefritis tubulointersticial podía ser un hallazgo vinculado al proceso, pero no causa del cuadro clínico del paciente, y decidimos estudiar otras causas de síndrome nefrítico, pidiendo toda la batería de probables microorganismos implicados en este cuadro, con la confirmación de infección aguda por parvovirus B19. La realización de una segunda biopsia mostró enfermedad por cambios mínimos frente a hialinosis segmentaria y focal incipiente. Supuestamente, ya tendría estos cambios mínimos en la primera biopsia, ya que esta no produce alteraciones morfológicas. Parece que hubo una mejoría inicial con los corticoides, continuando con dosis decrecien-

tes, pero posteriormente el paciente comenzó a empeorar; entonces se decidió un tratamiento mixto, esto es, volver a subir la dosis de corticoides y tratar la infección con inmunoglobulinas, presentando el paciente una evolución excelente. También presentó anemia normocítica-normocrómica, resistente al tratamiento con eritropoyetina que precisó transfusiones, siendo detectada la PCR de parvovirus en la médula ósea. Decidimos instaurar tratamiento con inmunoglobulinas ya que, revisando la literatura médica, en un estudio retrospectivo se evaluó la eficacia de este tratamiento en 10 pacientes con aplasia pura de células rojas con infección por parvovirus B19, de los cuales 9 estaban inmunocomprometidos, resolviéndose la anemia en 9 de los 10 pacientes, con una media de remisión de 80 días; el único paciente que no experimentó mejoría fue debido a que presentaba un síndrome mielodisplásico¹⁸. También se ha descrito que en 3 pacientes con vasculitis e infección por parvovirus B19, el tratamiento con corticoides y ciclofosfamida no controló la vasculitis; sin embargo, el tratamiento con inmunoglobulinas condujo a una rápida mejoría de las manifestaciones sistémicas de la vasculitis, así como remisión a largo plazo y control de la infección por parvovirus B19¹⁴.

Nosotros concluimos que en pacientes con síndrome nefrítico/nefrítico sería necesario realizar serología de parvovirus para descartar infección aguda por este microorganismo. En nuestro caso, el tratamiento con inmunoglobulinas con alto porcentaje de anticuerpos-antiparvovirus junto con corticoides pudo ser efectivo para el control de la enfermedad.

Lo que nos planteamos, y podría ser motivo de próximos estudios, es la implicación que el virus tiene en algunas enfermedades glomerulares, cuando la PCR es detectada en tejido renal pero sin infección aguda en ese momento.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parikh CR, McSweeney PA, Koruar D, Ecder T, Merouani A, Taylor J, et al. Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int* 2002;62:566-73.
2. Sawinski D. The kidney effects of hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:96-105.
3. Arnaout K, Patel N, Jain M, El-Amm J, Amro F, Tabbara IA. Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Invest* 2014;32:349-62.
4. Borrego FJ, Viedma G, Pérez del Barrio P, Gil JM, De Santis-Scoccia C, Ramírez Huerta JM, et al. Insuficiencia renal aguda secundaria a enfermedad veno-oclusiva hepática en un paciente con trasplante de médula ósea. *Nefrología* 2003;23:350-4.
5. Handgretinger R. Haploidentical transplantation: the search for the best donor. *Blood* 2014;124:827-8.
6. Wang Y, Chang YJ, Xu LP, Liu KY, Liu DH, Zhang XH, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? *Blood* 2014;124:843-50.
7. Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;44:778-83.
8. Takamura H, Nakanuma S, Hayashi H, Tajima H, Kakinoki K, Kitahara M, et al. Severe veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after deceased-donor and living-donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2014;46:3523-35.
9. Rubbia-Brandt L. Sinusoidal obstruction syndrome. *Clin Liver Dis* 2010;14:651-68.
10. Norvell JP. Liver disease after hematopoietic cell transplantation in adults. *Transplant Rev* 2015;29:8-15.
11. Nagler A, Labopin M, Berger R, Bunjes D, Campos A, Socié G, et al. Allogeneic hematopoietic SCT for adults AML using i.v. BU in the conditioning regimen: outcomes and risk factors for the occurrence of hepatic sinusoidal obstructive syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:628-33.
12. Møller S, Krag A, Bendtsen F. Kidney injury in cirrhosis: pathophysiological and therapeutic aspects of hepatorenal syndromes. *Liver Int* 2014;34:1153-63.
13. Fabrizi F, Aghemo A, Messa P. Hepatorenal syndrome and novel advances in its management. *Kidney Blood Press Res* 2013;37:588-601.
14. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology* 1984;4:116-22.
15. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2015;168:481-91.
16. Chao N. How I treat sinusoidal obstruction syndrome. *Blood* 2014;123:4023-6.
17. Keating GM. Defibrotide: a review of its use in severe hepatic veno-occlusive disease following haematopoietic stem cell transplantation. *Clin Drug Investig* 2014;34:895-904.
18. Richardson PG, Ho VT, Giralt S, Arai S, Mineishi S, Cutler C, et al. Safety and efficacy of defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease. *Ther Adv Hematol* 2012;3:253-65.
19. Park M, Park HJ, Eom HS, Kwon YJ, Park JA, Lim YJ, et al. Safety and effects of prophylactic defibrotide for sinusoidal obstruction syndrome in hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Transplant* 2013;18:36-42.
20. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, et al; Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology; British Society for Blood and Marrow Transplantation. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2013;163:444-57.