

# Aplasia medular transitória associada a infecção por parvovírus B19

## *Transient aplastic crisis caused by Parvovirus B19 infection*

Isa Agudo<sup>1</sup>, André Valente<sup>1</sup>, César Burgi-Vieira<sup>1</sup>, Ana Serrano<sup>1</sup>, Antonio Murinello<sup>1</sup>

Recebido do Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal.

### RESUMO

O parvovírus B19 é um eritrovírus humano com tropismo para as células progenitoras da medula óssea, sendo responsável por um grande espectro de manifestações clínicas, desde infecções assintomáticas até crises aplásicas graves. Os autores apresentam o caso de uma mulher de 40 anos, com história de anemia ferropênica por menorragias, que desenvolveu quadro clínico com febre, cefaleias, petéquias e, posteriormente, exantema nas pernas, associado à hipoplasia medular com redução transitória da contagem de todas as linhagens celulares hematológicas. A suspeita de infecção aguda por parvovírus B19 foi confirmada pela detecção de anticorpos IgM antiparvovírus B19 no sangue periférico, por meio de teste imunoenzimático (ELISA). Os achados do mielograma no 5º dia após a admissão, apesar de haver ainda tão só recuperação parcial das linhagens celulares hematológicas no sangue periférico, revelaram linhagens celulares medulares normais. A paciente teve recuperação espontânea, apenas com terapêutica de suporte.

**Descritores:** Febre; Púrpura; Parvovírus B19 humano; Anemia aplásica; Humanos

### ABSTRACT

*Parvovirus B19* is a human erythrovirus with tropism for erythroid progenitor cells. It is responsible for a wide range of clinical manifestations, from asymptomatic infections to severe aplastic crises. The authors present the case of a 40 year-old female patient with history of iron-deficiency anemia from menorrhagia who presented with fever, headache, petechiae, and later, rash on lower limbs, associated with medullary hypoplasia and transient decrease of all hematologic cell lines. The suspicion of acute Parvovirus B19 infection was confirmed

by the detection of anti-*Parvovirus B19 IgM* antibodies through Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Although there was only partial recovery of the hematologic cell lineage in peripheral blood, findings on myelogram 5 days after admission showed normal hematopoietic cell lines. The patient had spontaneous recovery only with supportive treatment.

**Keywords:** Fever; Purpura; Parvovirus B19, human; Anemia, aplastic; Humans

### INTRODUÇÃO

O parvovírus B19 é um eritrovírus, incluído na família *Parvoviridae*, subfamília *Parvovirinae*, detectado pela primeira vez por Yvonne Cossart no sangue de doadores saudáveis adultos na década de 1970,<sup>(1)</sup> sugerindo que a infecção seria comum e provavelmente adquirida na infância. O vírus é transmitido geralmente por gotículas respiratórias, sendo comum a ocorrência em pessoas que vivem na mesma casa, e há relatos de infecções nosocomiais. Mais raramente, pode ser transmitido por meio de produtos sanguíneos transfundidos.

O parvovírus B19 é um vírus muito pequeno (25nm de diâmetro), constituído por uma cadeia de DNA sem envelope, com elevado tropismo específico para as células precursoras eritropoiéticas, devido à presença nessas células do receptor globosídeo P. A replicação viral ocorre apenas nas células progenitoras eritroides da medula óssea, que expressam tanto o receptor antigénico P como a integrina correceptora  $\alpha 5\beta 1$ , os quais permitem a entrada do vírus no interior da célula. Como consequência, há inibição da eritropoiese e efeitos citotóxicos.<sup>(2,3)</sup> Os indivíduos que não têm o antígeno P são resistentes à infecção pelo parvovírus B19.

O antígeno P também ocorre em megacariócitos, células endoteliais, células sinoviais, células trofoblásticas das vilosidades placentárias, e nas células hepáticas e cardíacas do feto.

O período de incubação da infecção é de 4 a 14 dias, mas pode durar até 21 dias. A maioria das infecções é assintomática ou manifestam só sintomas inespecíficos de infecção viral, podendo ocorrer alguns quadros característicos. Nas crianças, é relativamente comum o eritema infeccioso da chamada quinta doença, frequente em surtos em creches e escolas, manifestando-se como uma doença febril com exantema característico na face, a “bochecha bofetada”. Podem ocorrer quadros de artropatia, erupções papulares purpúricas das mãos e pés (síndrome das luvas e meias) e petequiais, crises aplásicas transitórias a maioria das vezes tão só da série eritroide, mas podendo acompanhar-se de leucopenia e trombocitopenia.

1. Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal.

Data de submissão: 18/07/2016 – Data de aceite: 27/07/2016

Conflito de interesse: não há.

#### Endereço para correspondência:

Isa Filipa Caçador Agudo

Serviço de Medicina Interna 7.1

Rua da Beneficência, 8

CEP: 1069-166 – Lisboa, Portugal

Tel.: +351916534694 – E-mail: isa.agudo@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Quando ocorre o exantema, ele não é contagioso, porque, nessa altura, a viremia já não persiste. A maioria dos sintomas resulta da formação de imunocomplexos.

Raramente a infecção por parvovírus B19 tem sido referida associada a quadros de encefalopatia, epilepsia, meningite, miocardite, cardiomiopatia dilatada, hepatite autoimune e síndrome hemofagocitária. Os doentes com doenças hematológicas de base podem apresentar quadros de anemia grave aguda. Nas grávidas, a infecção fetal pode ter consequências graves, como a hidrôpsia fetal não imune, morte fetal intrauterina ou aborto.

Os doentes imunodeprimidos podem manifestar anemia crônica por aplasia eritrocitária persistente como resultado da manutenção da infecção por ausência de ocorrência de anticorpos.<sup>(2)</sup> Nestes casos, não ocorrem exantema e artropatia por ausência de formação de imunocomplexos.

Os indivíduos saudáveis podem raramente desenvolver aplasia eritroide pela interrupção da maturação da eritropoiese medular durante 5 a 7 dias acompanhada de exantema e artralgia.

O diagnóstico confirmativo de doença aguda baseia-se na demonstração de presença no soro de anticorpos IgM antiparvovírus B19 ou de DNA B19 nos doentes imunodeprimidos que não produzem anticorpos.

Assim apresenta-se o seguinte relato de caso de aplasia medular transitória em uma mulher jovem, previamente saudável, para chamar atenção para que, na presença de quadro de hipoplasia/aplasia medular em doente com quadro clínico de febre, cefaleias, petéquias e, posteriormente, exantema, seja incluído no diagnóstico diferencial a infecção aguda por parvovírus B19, agente raro, mas implicado nestes quadros como o que relatamos em seguida.

## RELATO DE CASO

Mulher de 40 anos, caucasiana, solteira, sem filhos, trabalhava em central telefônica. Recorreu ao Serviço de Urgência por quadro evolução de febre (38,7°C), cefaleia frontal intensa, mialgias e mal-estar geral que já durava 3 dias. Tinha antecedentes de anemia crônica por menorragias abundantes. Da história epidemiológica, apurou-se viagem, com regresso há 15 dias, à Ilha da Madeira (zona onde existe o mosquito *Aedes aegypti*). Na observação no Serviço de Urgência estava febril (39,1°C) e tinha taquicardia (frequência cardíaca de 111bpm), não havendo alterações ao nível da cabeça, pescoço, boca e orofaringe, auscultação cardíaca sem sopros e auscultação pulmonar normal, palpação abdominal sem alterações, sem adenomegalias e com exame neurológico normal. As análises revelaram: anemia microcítica hipocrômica ferropênica com padrão inflamatório (hemoglobina 12,3g/dL – 11,5 a 15,5g/dL; volume globular médio 76,1fL – 78-96fL; hemoglobina globular média 24,9pg – 26 a 33pg; concentração hemoglobina globular média 32,7x10g/L – 31 a 36g/L; sideremia 53µg/dL – 65 a 175µg/dL; transferrina 2,74g/L – 1,74 a 3,64g/L; saturação da transferrina 15,9% – 20-40%; ferritina 366,6ng/mL – 21,81 a 274,66ng/mL; leucopenia: leucócitos 1,50x10<sup>9</sup>/L – 4,5-11,0x10<sup>9</sup>/L, neutrófilos 1,03x10<sup>9</sup>/L – 2,0-8,5x10<sup>9</sup>/L, linfócitos 0,19x10<sup>9</sup>/L – 0,9-3,5x10<sup>9</sup>/L; trombocitopenia: plaquetas 135x10<sup>9</sup>/L –

150-450x10<sup>9</sup>/L; proteína C-reativa aumentada 38,4mg/dL – <5,0mg/dL); glicemia, função hepática, renal e tireoideia normais, sedimento urinário normal, cultura de sangue e de urina negativos).

Admitida na Enfermaria de Medicina Interna para estudo de causalidade da síndrome febril. No primeiro dia, referia cefaleia frontal intensa, sem fotofobia. Mantinha febre (38,8°C) e constatou-se a presença de petéquias no terço inferior das duas pernas (Figura 1). Verificaram-se ligeiro agravamento da anemia (hemoglobina 11,2g/dL) com reticulocitopenia de 10,06x10<sup>9</sup>/L (25 a 100x10<sup>9</sup>/L), e diminuição do número de plaquetas (106x10<sup>9</sup>/L). A avaliação do esfregaço do sangue periférico não demonstrou outras alterações, além da microcitose eritrócitária. Outros exames analíticos: estudo serológico negativo do vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV) 1 e 2, vírus das hepatites B e C, vírus do dengue e sífilis (*Veneral Disease Research Laboratory* – VDRL), estudo serológico negativo para infecção por *Rickettsia conorii*, *Borrelia burgdorferi* e *Coxiella burnetii*.

Perante o quadro súbito de febre, cefaleia e petéquias, decidiu-se realizar punção lombar, que excluiu o diagnóstico de meningite por *Meningococos*.

Ao segundo dia de admissão ocorreu melhora da febre e da cefaleia, mas apareceu um exantema maculopapular não pruriginoso na face interna dos joelhos, dorso e tórax (Figura 2). Análises revelaram agravamento da pancitopenia: hemoglobina 10,7g/dL, leucócitos: 1,00x10<sup>9</sup>/L (neutrófilos 0,37x10<sup>9</sup>/L, linfócitos 0,037x10<sup>9</sup>/L) e plaquetas 90x10<sup>9</sup>/L. Verificava-se, porém, alguma resposta hematológica medular traduzida por aumento do número de reticulócitos (39,0x10<sup>9</sup>/L). A doente permaneceu com hemodinâmica estável, no dia seguinte já com menos febre; as petéquias não alastraram, não se verificando sinais de discrasia hemorrágica. Estava medicada apenas com paracetamol.

Perante o quadro clínico de febre e exantema, sem outros sintomas de doença grave, e de pancitopenia, foi considerada a hipótese de infecção por parvovírus B19, tendo sido positiva a serologia: IgM 27,90 (negativo se <0,9), significando a presença de infecção aguda. Foi realizado mielograma ao quinto dia



Figura 1. Petéquias em ambas as pernas.



**Figura 2.** Exantema maculopapular não pruriginoso na face interna dos joelhos.

de admissão, numa fase em que a doente já começava a sentir melhoria clínica, tendo sido observada celularidade normal da medula óssea.

À alta, no oitavo dia, a doente estava assintomática, sem petéquias e com resolução parcial do exantema, restrito à face interna dos joelhos. Também se encontrava em fase de recuperação hematológica, mantendo apenas anemia ligeira (hemoglobina de 11,4g/dL) e já com um número normal de leucócitos e plaquetas. Na reavaliação em consulta, 1 mês após a alta, o hemograma era completamente normal.

Realizou-se estudo complementar de exclusão de patologias que condicionam maior suscetibilidade de desenvolvimento de crises aplásticas no contexto de infecção por parvovirus B19: eletroforese das hemoglobinas sem frações anómalas; teste de falciformação negativo; níveis de glucose-6-fosfato desidrogenase e de piruvato quinase normais; teste de Coombs negativo, doseamento de haptoglobina normal.

## DISCUSSÃO

A infecção por parvovirus B19 apresenta uma fase inicial assintomática, em que o risco de contágio é maior, já que corresponde à fase ativa de replicação viral. A viremia ocorre aproximadamente 5 a 10 dias após a exposição e dura aproximadamente 5 dias. Durante essa fase, os doentes podem estar assintomáticos ou apresentarem sintomas gripais inespecíficos. Posteriormente,

te, nos pacientes imunocompetentes, são produzidos anticorpos antiparvovirus B19 e formam-se imunocomplexos antígeno-anticorpo, podendo apresentar, nesta fase, sinais e sintomas específicos de doença, altura em que desaparece o risco de contágio. A doente foi admitida na fase de seroconversão.

As alterações hematológicas traduzem-se por reticulocitopenia, redução na concentração da hemoglobina, podendo associar-se leucopenia e/ou trombocitopenia. Indivíduos com história prévia de alterações hematológicas, que incluam aumento da destruição eritrocitária (por exemplo: drepanocitose, talassemia e esferocitose hereditária) ou diminuição da produção eritrocitária (por exemplo: anemia ferropénica) podem ter crises aplásticas transitórias e anemia grave.<sup>(4)</sup> Na *propositus* apresentada, os níveis de ferro sérico em valores limítrofes, causados por perdas hemáticas significativas de causa ginecológica, podem ter constituído fator de risco contributivo para as manifestações laboratoriais hematológicas da doença.

O período de latência estimado desde a exposição até ao aparecimento do exantema é normalmente de 1 a 2 semanas, podendo estender-se até às 3 semanas.<sup>(5)</sup>

A duração média da resposta IgM é de 2 a 4,8 meses, enquanto a positividade do B19 DNA geralmente dura de 2 a 4 meses. A duração dos sintomas na maioria dos doentes é menor que 6 meses

Na maioria dos casos, a crise aplástica transitória restringe-se à aplasia pura da série eritrocitária. No entanto, as contagens das outras linhagens celulares podem também ser comprometidas.<sup>(6)</sup>

Na biópsia da medula, na fase de incubação da doença, pode ser encontrada aplasia grave da linhagem eritroide, surgindo, por vezes, pronormoblastos gigantes com inclusões virais.<sup>(2)</sup>

Nos últimos anos, tem sido demonstrada a capacidade do parvovirus B19 afetar a produção de células eritroides, mielóides e plaquetas em indivíduos anteriormente saudáveis.

Na literatura, existem casos de crises aplásticas transitórias tanto em doentes previamente saudáveis como naqueles com anemia ferropénica,<sup>(7-10)</sup> como foi o caso desta doente.

Na maioria dos casos, as infecções são habitualmente ligeiras, assintomáticas ou com manifestações de pouca gravidade, restringindo-se a intervenção apenas a tratamento sintomático.

No entanto, a infecção pode estar associada a complicações graves, obrigando a tratamento dirigido, como transfusões de concentrado de eritrócitos, enquanto se aguarda recuperação medular; globulina imune endovenosa nos casos de aplasia eritrocitária crónica.

## CONCLUSÃO

O caso clínico exposto chama a atenção para a necessidade de pensar na possibilidade de infecção por parvovirus B19 em situações de aplasia eritrocitária aguda, mesmo em adultos até então clinicamente saudáveis, face ao risco de infecção nosocomial que estes doentes comportam, se admitidos em fase contagiosa da doença. Nossa doente, embora apresentando um quadro clínico agudo, muito provavelmente já não seria infecciosa para outros doentes, mas é importante chamar a atenção para este fato, de modo a obter diagnósticos mais precoces e, no caso

de admissão dos pacientes, procurar isolá-los temporariamente de outros internados, principalmente os imunodeprimidos.

## REFERÊNCIAS

1. Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet*. 1975;1(7898):72-3.
2. Garcia SO, Pereira J, Sanabani S, Neto WK, Sabino EC. Doenças hematológicas associadas ao eritrovírus. *Rev Bras Hemato Hemoter*. 2009;31(4):285-90.
3. Weigel-Kelley KA, Yoder MC, Srivastava A. Alpha 5 $\beta$ 1 integrin as a cellular coreceptor for human parvovirus B19: requirement of functional activation of  $\beta$ 1 integrin for viral entry. *Blood*. 2003;102(12):3927-33.
4. Wildig J, Michon P, Siba P, Mellombo M, Ura A, Mueller I, et al. Parvovirus B19 infection contributes to severe anemia in young children in Papua New Guinea. *J Infect Dis*. 2006;194(2):146-53.
5. Anderson LJ. Role of Parvovirus B19 in human disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6(8):711-8.
6. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med* 2004;350(6):586-97.
7. Birlutiu V, Birlutiu M. Transient aplastic crisis in the evolution of acute Parvovirus B19 infection in a patient with iron-deficiency anemia: a case report. *AMT [Internet]*. 2015 [cited 2016 Jun 21];20(1):69-71. Available from: <http://www.amtsibiu.ro/Arhiva/2015/Nr1-en/Birlutiu.pdf>
8. Osaki M, Matsubara K, Iwasaki T, Kurata T, Nigami H, Harigaya H, et al. Severe aplastic anemia associated with human parvovirus B19 infection in a patient without underlying disease. *Ann Hematol*. 1999;78(2):83-6.
9. Rajput R, Sehgal A, Jain D, Sen R, Gupta A. Acute parvovirus b19 infection leading to severe aplastic anemia in a previously healthy adult female Indian. *J Hematol Blood Transfus*. 2012;28(2):123-6.
10. Yetgin S, Çetin M, Özyürek E, Aslan D, Uçkan D. Parvovirus B19 infection associated with severe aplastic anemia in an immunocompetent patient. *Pediatric Hematol Oncol*. 2004;21(3):223-6.