



Choque séptico en un paciente con parvovirus B-19 ¿Agente etiológico o infección oportunista?

Armando Rojo Enríquez,* Aurora Orzechowski Rallo,† Fernando Videgaray Ortega§

Resumen

El parvovirus humano B19 es un virus ADN, agente causal de la enfermedad infantil llamada eritema infeccioso. En adultos se presenta como una enfermedad autolimitada, con fiebre, artralgias, erupción cutánea, fatiga y edema. En los pacientes inmunocomprometidos puede producir anemia crónica. Se han reportado casos aislados de infecciones graves por parvovirus B19 como miocarditis, vasculitis, linfadenitis, púrpura trombocitopénica autoinmune, síndrome hemofagocítico, hepatitis fulminante, pericarditis, neumonía, anemia aplásica, insuficiencia renal aguda, crisis convulsivas y un caso de sepsis severa. La detección de anticuerpos es el sistema habitual para el diagnóstico de la infección reciente, también se puede demostrar la presencia del virus por microscopía electrónica, detección antigénica y detección de ADN del virus. El tratamiento es sintomático, con antiinflamatorios no esteroideos. El tratamiento de la infección persistente en los pacientes inmunodeprimidos es con inmunoglobulina intravenosa. Presentamos el caso de un adulto sano, con infección por parvovirus B19, que presentó infiltrado pulmonar y en las siguientes 12 horas evolucionó a choque séptico. Se realizó un estudio exhaustivo para encontrar el agente etiológico y sólo fueron positivas la serología y la PCR para parvovirus B19.

Palabras clave: Parvovirus B19, choque séptico PVB19.

Summary

The human parvovirus B19 is a DNA virus, causative agent of the childhood disease known as erythema infectiosum. In adults is a disease self-limited, with fever, arthralgia, rash, fatigue and edema. In immunocompromised patients can cause chronic anemia. Have been reported isolated cases of serious infections such as parvovirus B19 myocarditis, vasculitis, lymphadenitis, autoimmune thrombocytopenic purpura, hemophagocytic syndrome, fulminant hepatitis, pericarditis, pneumonia, aplastic anemia, acute renal failure, seizures and one case of severe sepsis. Antibody detection is the usual system for diagnosis of recent infection, it can also demonstrate the presence of the virus by electron microscopy, antigen detection and DNA detection of the virus. Treatment is symptomatic with nonsteroidal anti-inflammatory. Treatment of persistent infection in immunosuppressed patients is with intravenous immunoglobulin. We report the case of a healthy adult with parvovirus B19 infection that infiltrates and presented in the following 12 hours evolved to septic shock. We performed a comprehensive study to find the causative agent and only positive serology and PCR for parvovirus B19 was found.

Key words: Parvovirus B19, septic shock PVB19.

INTRODUCCIÓN

El parvovirus humano B19 (PVB19) es un virus ADN descubierto en 1975 por Cossart et al. Se identificó en el suero de donadores sanos a los que se les realizaban pruebas de escrutinio para hepatitis B.¹ En 1983, Anderson et al identificaron el PVB19 como el agente causal de la enfermedad infantil llamada eritema infeccioso (antes conocida como la quinta enfermedad).^{2,3} Posteriormente se relacionó el PVB19 con un amplio espectro de enfermedades como artropatías con o sin exantema, crisis aplásicas transitorias en pacientes con anemias hemolíticas crónicas y anemia

* Residente Medicina Interna, Hospital Ángeles Lomas.

† Medicina Interna, Hospital Ángeles Pedregal.

§ Infectólogo, Hospital Ángeles Lomas.

Correspondencia:

Dr. Armando Rojo Enríquez.

Correo electrónico: roea90@hotmail.com

Aceptado: 18-09-2009.

crónica grave en pacientes inmunodeprimidos con infección viral persistente.^{4,5} A partir de 1984 se ha relacionado al PVB19 con hidropesía fetal y muerte fetal secundaria a infección intrauterina durante el embarazo.^{6,7}

El PVB19 es un virus de distribución mundial, que se presenta tanto de forma esporádica como epidémica. El reservorio es el ser humano. El periodo de incubación oscila en un rango de 4 a 20 días. El virus se transmite a través de las secreciones respiratorias de los individuos infectados, por vía parenteral de productos sanguíneos contaminados y por transmisión vertical de madre al feto.

El periodo de transmisibilidad para el eritema infeccioso es aproximadamente de una semana antes del inicio del exantema.^{8,9} La detección de anticuerpos específicos frente a proteínas estructurales es el sistema habitual para el diagnóstico de la infección reciente, pero no siempre es de utilidad en los casos de infección persistente en los pacientes inmunodeprimidos y en la infección fetal. También existe la posibilidad de hacer un diagnóstico directo mediante la demostración del virus por microscopía electrónica, detección antigénica (EIA, RIA, dot-inmunoperoxidasa) y detección de ADN del virus (dot-blot, hibridación en microplaca, hibridación *in situ*, PCR).^{10,11} En el eritema infeccioso no es necesario el tratamiento. Sólo en algunas ocasiones se recurre a medicación para mejorar los síntomas, y cuando se presentan artralgias, se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos. En la afectación fetal grave está indicado el tratamiento con inmunoglobulinas, e incluso se ha llegado a aplicar transfusión intrauterina. El tratamiento de la infección persistente en los pacientes inmunodeprimidos es con inmunoglobulinas IV a dosis altas: 400 mg/kg/día durante cinco días o 1,000 mg/kg/día durante dos días. Con esto se consigue la desaparición de la viremia.^{12,13}

Las enfermedades graves por parvovirus B19 son raras. Además de la anemia se han reportado casos de miocarditis,^{14,15} vasculitis, linfadenitis, púrpura trombocitopénica autoinmune, síndrome hemofagocítico, hepatitis fulminante, pericarditis, neumonía, anemia aplásica, insuficiencia renal aguda, crisis convulsivas y sepsis severa. En muchos de los casos antes mencionados, no se ha logrado establecer en forma definitiva la asociación como agente causal único de estas enfermedades. Es importante mencionar que en muchos casos, las pruebas serológicas y las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos pueden permanecer positivas por largos periodos de tiempo.¹⁶

Presentamos el caso de un adulto sano, con infección por parvovirus B19, que presentó infiltrados pulmonares y posteriormente choque séptico. Se realizó un estudio exhaustivo para encontrar al agente etiológico y sólo fueron positivas la serología y la PCR para parvovirus B19.

CASO CLÍNICO

Masculino de 35 años de edad, que ingresó al hospital con un infiltrado pulmonar y en las siguientes 12 horas desarrolló choque séptico.

Inició su padecimiento cuatro días antes de su ingreso con cefalea, malestar general y fiebre de 38 °C, acudió con el médico, quien le inició tratamiento con trimetoprima y sulfametoxazol más ciprofloxacina. Dos días antes de su ingreso presentó disnea de moderados esfuerzos, dolor opresivo en tórax que aumentaba con la inspiración profunda, se suspendió el manejo antimicrobiano previo y se inició cefixima. El día de su ingreso aumentó la disnea hasta ser de pequeños esfuerzos. A la exploración física se encontró una presión arterial de 120/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 25 respiraciones por minuto, temperatura de 39 °C y saturación de oxígeno de 93% al aire ambiente. El paciente se encontraba consciente, orientado y cooperador. Piel, mucosas y escleras con tinte icterico. Pupilas isocóricas y normoreflécticas, movimientos oculares conservados, faringe sin alteraciones, cuello sin ingurgitación yugular, no se palparon adenomegalias. Tórax con la presencia de exantema macular eritematoso, no pruriginoso, localizado en espalda; movimientos respiratorios disminuidos por la presencia de dolor durante la inspiración profunda, regiones pulmonares con síndrome de derrame pleural izquierdo, sin estertores o sibilancias; ruidos cardíacos rítmicos, con aumento de la frecuencia cardíaca, sin soplos. Abdomen blando, no doloroso, ruidos peristálticos presentes, sin datos de irritación peritoneal, no se palparon masas o visceromegalias. Extremidades inferiores con la presencia de exantema macular eritematoso localizado en pliegues de flexión de rodillas, llenado capilar normal.

Se realizaron estudios de laboratorio y gabinete (Figuras 1 y 2), los cuales mostraron AST 80 U/L, ALT 83 U/L, GGT 455 U/L, bilirrubina total 8.33 mg/dL, bilirrubina directa 7.37 mg/dL, hemoglobina 16.5 G/dL y creatinina 0.69 mg/dL; los hemocultivos fueron negativos, el examen general de orina sin alteraciones y en la radiografía de tórax se observó un derrame pleural izquierdo, con un infiltrado posterior izquierdo. El paciente ingresó al hospital con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad y se inició tratamiento con ceftriaxona y moxifloxacino. Un día después de su ingreso presentó hipotensión arterial y datos de insuficiencia respiratoria (pH 7.28, CO₂ 35.3, HCO₃ 16.2, lactato 4.1, SpO₂ 95%, FIO₂ 100%, EB-9.2; TA 60/40 mmHg, frecuencia cardíaca 100 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 25 respiraciones por minuto), así como la presencia de petequias localizadas en pies y tobillos. El paciente se tras-



Figura 1. Radiografía postero-anterior de tórax con la presencia de imagen compatible con derrame pleural izquierdo e infiltrado posterior izquierdo.

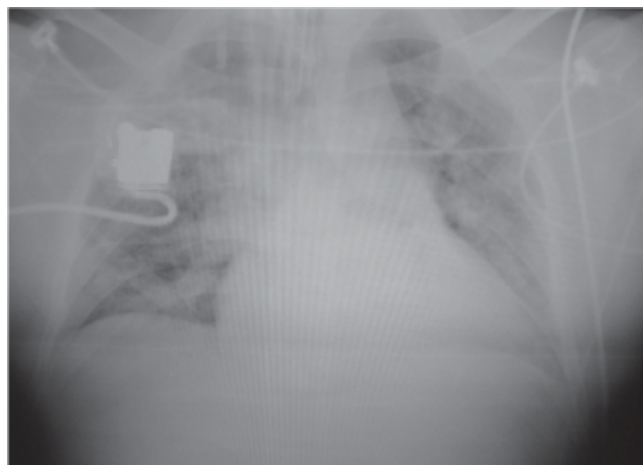


Figura 2. Radiografía portátil de tórax con la presencia de infiltrado pulmonar bilateral.

ladó a la Unidad de Cuidados Intensivos, donde requirió de apoyo con ventilación mecánica invasiva, controlado por volumen con FiO_2 60%, PEEP 8 cmH_2O , el cual se aumentó durante las siguientes horas hasta 14 cmH_2O . Requirió de apoyo hemodinámico con norepinefrina y vasopresina a dosis altas. Se tomaron nuevos cultivos y se cambiaron los antibióticos, el paciente fue manejado con cefepime, amikacina, moxifloxacina y vancomicina. Se realizaron nuevos estudios de laboratorio y gabinete. Anticuerpos anti-DNA, anti-nucleares, anti-Epstein-Barr IgM, CMV IgM, toxoplasma, hepatitis B y C, factor reumatoide, C3, C4 y CH50 fueron negativos. La radiografía

de tórax mostró infiltrado pulmonar bilateral (Figura 2); en el ecocardiograma transesofágico no se observaron vegetaciones, sólo hipocinesia moderada generalizada con FEVI de 39%, insuficiencia mitral leve y presión sistólica de la arteria pulmonar 21 mmHg. En el ultrasonido de abdomen y pelvis sólo se observó líquido libre en fondo de saco; no se pudieron realizar otros estudios de imagen por la inestabilidad hemodinámica del paciente. Ese mismo día se inició proteína C activa recombinante para manejo de la sepsis. En las siguientes 24 horas continuó el deterioro hemodinámico y respiratorio, se aumentó la PEEP a 18 cmH_2O y se incrementaron los requerimientos de aminas. Tres días después de su ingreso se agregó dobutamina, por la inestabilidad y deterioro hemodinámico, se realizaron PCR y serología de parvovirus B19 que fueron positivas, por lo que se inició inmunoglobulina intravenosa a una dosis total de 400 mg/kg durante 5 días. Los antibióticos se cambiaron por meropenem y tigeciclina, los cuales fueron administrados hasta el día de su egreso de la terapia intensiva. Los cultivos de sangre, aspirado traqueal, orina y piel fueron negativos; el reporte histológico de la biopsia de piel reportó dermatitis perivascular superficial con linfocitos, eosinófilos y extravasación de eritrocitos, las tinciones de PAS, Gram y Ziehl-Neelsen fueron negativas; las serologías para *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Rickettsias* fueron negativas; el antígeno para *Legionella* en orina fue negativo; el ELISA y la PCR para VIH fueron negativos. Cinco días posteriores al ingreso comenzó con mejoría hemodinámica, continuó con apoyo hematológico y se completó el tratamiento con proteína C activa recombinante sin complicaciones, su hemoglobina estaba en 10.2 g/dL, leucocitos $26.1 \times 10^3 \mu\text{L}$ con predominio de neutrófilos $22.4 \times 10^3 \mu\text{L}$ y linfopenia de $0.6 \times 10^3 \mu\text{L}$, plaquetas en $110 \times 10^3 \mu\text{L}$, DHL 736 U/L y las pruebas de función hepática mejoraron. Al sexto día se retiró el apoyo de aminas vasoactivas y se inició nutrición parenteral. Al séptimo día continuó evolucionando favorablemente, tanto clínica como bioquímicamente, se completó el tratamiento con inmunoglobulinas. Al noveno día se realizó su extubación y continuó manejo con BIPAP. Al décimo tercer día egresa de la Unidad de Terapia Intensiva.

Finalmente, se decide su egreso, después de permanecer diecisiete días de estancia intrahospitalaria, por mejoría clínica y laboratorios dentro de límites normales.

DISCUSIÓN

En la práctica médica, la causa más frecuente de sepsis severa son las infecciones por bacterias, hasta el 7% de

los casos de sepsis se deben a infecciones por virus, hongos, o protozoarios.

Los términos síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis y sepsis severa se estandarizaron en forma adecuada desde 1991, su empleo ahora es rutinario, a pesar de que se consideran imprecisos y poco específicos, ya que son muy sensibles.

La presencia de fiebre (temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$) o hipotermia (temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$), frecuencia cardíaca > 90 latidos/min, taquipnea (frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/min) o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg, leucocitosis ($> 12,000$ leucocitos) o leucopenia ($< 4,000$ leucocitos) definen al SIRS.

Cuando el SIRS es debido a un proceso infeccioso activo se le llama sepsis y cuando la sepsis produce alteración aguda en el funcionamiento de al menos un sistema orgánico (respiratorio, renal, hematológico, etc.) hablamos de sepsis severa; el choque séptico es la sepsis severa que induce hipotensión (presión sistólica < 90 mmHg o presión arterial media < 70 mmHg; o presión sistólica que disminuye > 40 mmHg o < 2 desviaciones estándar de lo normal para la edad, en la ausencia de otra causa de hipotensión) y que persiste a pesar de una adecuada reanimación con líquidos. La sepsis severa puede ser desencadenada por bacterias, hongos y virus. Es probable que la incidencia de sepsis severa por bacterias se sobreestime, debido a que causan mayor cantidad de infecciones y son más fáciles de aislar.¹⁷⁻¹⁹ Las bacterias son la causa de hasta el 93% de las sepsis, mientras que el 7% restante son causadas por virus, hongos y protozoarios.

Las sepsis por hongos y protozoarios suelen presentarse en pacientes inmunocomprometidos. Los hongos han tomado mayor importancia en la incidencia de infecciones severas. En la actualidad entre un 10 y 15% de los casos de choque séptico, particularmente infecciones hospitalarias, son causados por hongos del género *Candida*.^{20,21} Los pacientes inmunocompetentes tienen más probabilidades de tener sepsis de origen viral. Los virus de la gripe, herpes simple, sincitial respiratorio, parainfluenza, enterovirus y adenovirus se han reportado como causantes de sepsis.²²⁻²⁴

Los mediadores de la inflamación son los principales protagonistas en la patogenia de la sepsis. La activación de una respuesta inmune exagerada por parte del complemento, la coagulación y los sistemas fibrinolíticos son la causa principal de la sepsis. Estos sistemas son activados por los productos de cualquier infección, ya sea por bacterias, virus, hongos o protozoarios e inician la cascada de la inflamación que puede progresar a sepsis.²⁵

La infección por parvovirus B19 generalmente es una enfermedad autolimitada. En los niños se presenta con fiebre, cefalea y odinofagia, aproximadamente después

de una semana presentan artralgias y eritema infeccioso. El eritema infeccioso es una erupción que se caracteriza por exantema en mejillas, conocido como "signo de bofetada" y un exantema reticulado a lo largo de tronco y extremidades.

En adultos, el parvovirus B19 se presenta más típicamente con fiebre, artralgias, erupción cutánea, fatiga y edema. Las complicaciones asociadas incluyen: insuficiencia cardíaca, miocarditis, anemia aplásica, insuficiencia hepática y meningitis.²⁶⁻²⁹

El diagnóstico de parvovirus B19 se realiza con el aumento de los títulos de anticuerpos. Hay elevación de los títulos de IgM de 7 a 10 días después de la infección inicial y pueden permanecer elevados hasta el primer mes. La PCR es una prueba sensible y ampliamente disponible, sin embargo el DNA de parvovirus B19 puede ser detectado meses a años después de la infección, por lo que un resultado positivo en la prueba no necesariamente indican una infección aguda.

En el caso que presentamos, el paciente tuvo el antecedente de infección documentada por parvovirus B19 en sus hijos. El paciente presentó signos, síntomas y pruebas de laboratorio compatibles con infección por parvovirus B19 en el adulto, como fiebre, artralgias, erupción, edema, anemia, elevación de títulos de IgM e IgG y una prueba de PCR positiva. Llama la atención que la evolución fue hacia un choque séptico que le condicionó falla orgánica múltiple. A pesar de que se realizó un estudio exhaustivo con diferentes métodos para tratar de encontrar otra explicación del choque séptico, las únicas pruebas positivas fueron las de parvovirus B19.^{30,31}

El paciente fue tratado con antibióticos de amplio espectro, proteína C activada (drotecogin alfa) e inmunoglobulinas (recibió metilprednisolona 250 mg antes de cada dosis de inmunoglobulinas). Con lo anterior, después de algunos días, tuvo mejoría clínica progresiva, así como en los parámetros hemodinámicos y respiratorios.

La utilidad de las inmunoglobulinas policlonales o monoclonales en pacientes con sepsis o choque séptico, continúa siendo un tema polémico a pesar de los numerosos estudios desarrollados en la materia. Sólo ocasionalmente estos trabajos han demostrado directamente un beneficio y para ciertos parámetros, éste sólo ha emergido de meta-análisis.^{32,33}

La evidencia disponible hasta el momento sólo permite sostener que los preparados con inmunoglobulina poliespecífica G podrían tener un impacto favorable sobre la mortalidad global en estos pacientes, y que ese impacto es más marcado para los preparados enriquecidos con IgM. Ellos pueden ser especialmente considerados para disminuir la mortalidad (global o por sepsis), en poblaciones definidas de pacientes adultos y que incluyen a aqué-

llos con sepsis postoperatoria con ciertos criterios de gravedad, o en pacientes con choque séptico de inicio reciente asociados a altos títulos de endotoxemia.^{34,35} A pesar de lo anterior, no existe evidencia sólida para recomendar el uso rutinario de inmunoglobulinas en el tratamiento de la sepsis. En el caso de infección por parvovirus B19 se han utilizado con éxito inmunoglobulinas en pacientes con infecciones crónicas con y sin anemia.

El caso presentado ofrece la evidencia de parvovirus B19 como agente etiológico responsable de sepsis severa e incluso choque séptico de causa no reconocida, el cual debe ser incluido como causa de sepsis de origen viral.

REFERENCIAS

- Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975; 1: 72-3.
- Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR et al. Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis* 1985; 152: 257-265.
- Anderson M, Jones S, Fisher-Hoch S et al. Human Parvovirus, the cause of erythema infectiosum (fifth disease)? *Lancet* 1983; 1: 1378.
- Aktepe O, Yetgin S, Olcay L, Ozbek. Human parvovirus B19 associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21: 421-426.
- Shirono K, Tsuda H. Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome in healthy adults. *J Haematol* 1995; 89: 929-936.
- Gratacós E, Torres P, Vidal J, Antolín E, Costa J, Jiménez de Anta M et al. The incidence of human parvovirus B19 infection during pregnancy and its impact on perinatal outcome. *J Infect Dis* 1995; 171: 1360-1363.
- Yaegashi N, Niinuma T, Chisaka H, Watanabe T, Uehara S, Okamura K et al. The incidence of and factors leading to parvovirus B19 related hydrops fetalis following maternal infection; report of 10 cases and meta-analysis. *J Infect* 1998; 37: 28-35.
- Benenson A, Chin J et al. *Control of communicable diseases manual*. 16.^a ed. Washington: American Public Health Association 1995: 172-174.
- Cassinotti P, Siegl G. Quantitative evidence for persistence of human parvovirus B19 DNA in an immunocompetent individual. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 866-867.
- Cubel RCN, Oliveira SA, Brown DWG, Cohen BJ, Nascimento JP. Diagnosis of parvovirus B19 infection by detection of specific immunoglobulin M antibody in saliva. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 205-207.
- Alvarez R, Fernández B, Jover J, Judez E et al. Human parvovirus B19, varicella zoster virus and human herpes virus 6 in temporal artery biopsy specimens of patients with giant cell arteritis: Analysis with quantitative real time polymerase chain reaction. *Rheum Dis* 2005; 64: 780-782.
- Young N, Brown K. Parvovirus B19. *N Engl J Med* 2004; 350: 586-597.
- Brown KMD. Parvovirus infections. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL et al. *Principles of internal medicine*. 17^a Edition: McGraw-Hill Publishing Co. 2008: 1114-1117, United States of America.
- Kühl U, Pauschinger B, Seeberg D, Lassner et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005; 112: 1965-1970.
- Jonetzko P, Graziadei I, Nachbaur K, Vogel W et al. Fatal course of parvovirus B19-associated myocarditis in a female liver transplant recipient. *Liver Transpl* 2005; 11: 463-466.
- Finkel T, Torok T, Ferguson P, Durigon E, Zaki S et al. Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotizing vasculitis: opportunistic infection or aetiological agent? *Lancet* 1994; 343: 1255-8.
- Dellinger RP, Levy M, Carlet JM, Bion J, Parker M, Jaeschke R et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327.
- Sands K, Bates D, Lanken P et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *JAMA* 1997; 278: 234-40.
- ACCP: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
- Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001; 29(7 Suppl): S109-16.
- Istúriz RE, Torres J, Besso J. Global distribution of infectious diseases requiring intensive care. *Crit Care Clin* 2006; 22: 469.
- Pamuk O, Pamuk G, Celik A, Ozturk R, Aktuglu Y. Herpes simplex virus esophagitis in an immunocompetent host with sepsis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2264-6.
- Muhe L, Tilahun M, Lulseged S et al. Etiology of pneumonia, sepsis and meningitis in infants younger than three months of age in Ethiopia. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(10 Suppl): S56-61.
- Gatchalian SR, Quiambao BP, Morelos AM et al. Bacterial and viral etiology of serious infections in very young Filipino infants. *Pediatr Inf Dis J* 1999; 18(10 Suppl): S50-5.
- Wenzel R, Pinsky M, Ulevitch R, Young L. Current understanding of sepsis. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 407-12.
- Anderson L. Role of parvovirus B19 in human disease. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 711-8.
- Hayakawa H, Tara M, Niina K, Osame M. A clinical study of adult human parvovirus B19 infection. *Intern Med* 2002; 41: 295-9.
- Torok T. *Unusual clinical manifestations reported in patients with parvovirus B19 infection*. Monographs in virology: human parvovirus B19. New York: Karger; 1997: 61.
- Mortimer P, Humphries R, Moore J et al. A human parvovirus-like virus inhibits haematopoietic colony formation *in vitro*. *Nature* 1983; 302: 426-9.
- Erdman D, Usher J, Tsou C et al. Human parvovirus B19 specific IgG, IgA, and IgM antibodies and DNA in serum specimens from persons with erythema infectiosum. *J Med Virol* 1991; 35: 110-5.
- Cassinotti P, Burtonboy G, Fopp M, Siegl G. Evidence for persistence of human parvovirus B19 DNA in bone marrow. *J Med Virol* 1997; 53: 229-232.
- Gullo A, Bianco N, Berlot G. Management of severe sepsis and septic shock: Challenges and recommendations. *Crit Care Clin* 2006; 22: 489.
- Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JBV. *Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock*. Cochrane review. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003, Oxford: Update Software.
- Tugrul S, Ozcan PE, Akinci O, Seyhun H, Cagatay A, Cakar N et al. The effects of IgM-enriched immunoglobulin preparations in patients with severe sepsis. *Crit Care* 2002; 6: 357-62.
- Darenberg J, Ihendyane N, Sjolín J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: A European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 333-40, 28.