

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen
Volume **65**

Número
Number **1**

Enero-Marzo
January-March **2002**

Artículo:

Parvovirus B19

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com



Parvovirus B19

Gerardo Aristi Urista*

RESUMEN

El B19 es el único parvovirus patógeno para el humano. La infección primaria ocurre generalmente en la niñez. Infecta eritroblastos e inhibe su actividad mitótica provocando un "arresto" en la eritropoyesis. La forma de presentación depende, en gran medida, del estado inmunológico o hematológico del paciente. En individuos sanos la infección por lo común es asintomática o causa anemia leve, eritema infeccioso o artropatía autolimitada. En contraste, en individuos enfermos la infección con PB19 generalmente es grave. Los grupos de alto riesgo comprenden enfermos con anemias de todo tipo (sobre todo hemolíticas), inmunodepresión, o fetos. Para el diagnóstico pueden emplearse métodos que detectan el virus o su ADN (inmunohistoquímica, hibridación *in situ*, PCR) o anticuerpos específicos séricos (ELISA). El hallazgo microscópico más característico son grandes inclusiones intranucleares en eritroblastos. Por el momento no hay terapia específica aunque se está desarrollando una vacuna con PB19 recombinante. La principal fuente infecciosa son enfermos con anemia crónica o inmunodeficiencia, por lo que deben ser aislados. En fecha reciente ha aparecido un interés creciente en la investigación de este virus, y hay alguna evidencia de que probablemente participe en muchos otros padecimientos.

Palabras clave: Parvovirus B19, crisis aplásicas, eritema infeccioso, *hydrops fetalis*.

ABSTRACT

B19 parvovirus is the only recognized pathogenic species in humans. Primary infection occurs more often in childhood. It infects erythroblasts and inhibits their mitotic activity with the consequent erythropoietic arrest. Clinical presentation depends of the immuno-hematological status of the patient. In normal hosts, infection is asymptomatic or causes mild anemia, erythema infectiosum, or self-limited arthropathy. In contrast, infection is usually severe in sick patients. High risk groups are constituted by patients with anemia (primarily hemolytic), immunodeficient and fetuses. Laboratory diagnosis for detection of the virus or its DNA includes immunohistochemistry, in situ hybridization and PCR. Other methods such as ELISA can be performed in order to demonstrate specific antibodies in serum. The presence of large intranuclear inclusions bodies in erythroblasts is the most important finding by light microscopy. At this time, there is no specific therapy against PB19; however, the development of a recombinant vaccine is in progress. Since PB19 infected patients with chronic anemia or immunodeficiency has been considered the primary source of infection, isolation of these patients must be recommended. The state of knowledge and research work concerning the PB19 has increased considerably in the last few years, and there is evidence that might be associated with many other diseases.

Key words: Parvovirus B19, aplastic crisis, erythema infectiosum, hydrops fetalis.

La familia *Parvoviridae* afecta una gran variedad de especies animales (gatos, perros, ratas, cerdos, bovinos, conejos, minks, gansos) y causan en algunos de ellos varias enfermedades, incluyendo panleucopenia, ataxia cerebelosa, enteritis, miocarditis, insuficiencia renal y abortos. El parvovirus B19 (PB19) es,

en el presente, el único parvovirus patógeno para el humano.

En los últimos años, el PB19 ha demostrado ser el responsable de varios padecimientos, cada uno de ellos con una historia propia esclarecida por virologos, patólogos pediatras, biólogos moleculares, epidemiólogos, y algo de buena suerte. Fue descubierto accidentalmente en 1975 por Cossart y colaboradores mientras detectaban virus hepatotrópico B en sangre (el nombre del virus se deriva del número de

* Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General de México. O.D.

código del suero en el que fue descubierto mediante microscopía electrónica). El mismo agente fue identificado independientemente por otros investigadores. El antígeno "Aurillac" francés y el "Nakatani" japonés resultaron ser idénticos al PB19. Fue hasta 1980 cuando comenzó a sospecharse la relación causal del PB19 con crisis aplásicas en enfermos que sufrían anemia crónica. La aparición de síntomas prodrómicos inespecíficos de tipo viral, la ocurrencia familiar, y la presentación epidémica de estas crisis fue lo que sugirió la etiología.¹⁻⁴

El PB19 es un virus pequeño, de aproximadamente 20-25 nm de diámetro, sin cubierta de membrana, con simetría icosaédrica y cápside con dos proteínas estructurales. Pertenece a la familia *Parvoviridae*, género *Erythrovirus*, y posee una pequeña hebra única de ADN con 5.5 kilobases, con la información justa para replicarse, empleando enzimas producidas durante la fase S del ciclo de la célula infectada. Este último hecho explica su tropismo por células con replicación activa. En particular tiene predilección por la serie eritroide, infectando e inhibiendo la actividad mitósica de eritroblastos. El PB19 no afecta células madre hematopoyéticas necesarias para la recuperación. Además de células eritroides, puede infectar miocitos cardiacos, leucocitos y otros tipos celulares.^{1,5,6}

Es un virus ubicuo. La infección primaria ocurre generalmente en la niñez, y conforme avanza la edad la seroprevalencia (presencia de IgG específicas que denotan infección pasada) aumenta. En países industrializados se ha calculado entre 2 y 10% en menores de cinco años; 50% a los 15 años, y en adultos entre el 40 y 70%. A los 70 años, llega a ser del 80 al 100%.^{2,3,7,8}

Las infecciones ocurren fundamentalmente a finales del invierno y durante la primavera. El PB19 puede ser transmitido por vía respiratoria o por transfusiones de sangre infectada o sus derivados.⁵ Despues de su replicación inicial, probablemente en el tracto respiratorio superior, hay un periodo de incubación de aproximadamente seis a ocho días, durante el cual ocurre viremia, excreción del PB19 por el tracto respiratorio y en este tiempo pueden presentarse síntomas inespecíficos como fiebre o mialgia. Despues, el PB19 infecta las células blanco que son fundamentalmente los precursores eritroides en la médula ósea a través de su receptor, un globósido de membrana, que corresponde al antígeno del grupo sanguíneo P. De hecho, las escasas personas que no poseen este antígeno, no pueden ser infectadas. La replicación viral en estas células origina un

"arresto" en la eritropoyesis normal (eritroblastopenia). La cuenta de reticulocitos desciende de manera dramática y hay una disminución temporal de la hemoglobina (aproximadamente 1 g/dL), durante alrededor de una semana. En este tiempo puede originar una crisis aplásica en enfermos bajo estrés eritropoyético (por ejemplo, anemia hemolítica crónica).⁸

La forma en que ocurre daño a los eritroblastos aún no se conoce con certeza. Hay evidencia de daño citotóxico por la expresión en la célula infectada de una proteína viral no estructural. Otros estudios sugieren que la muerte de células eritroides se efectúa mediante apoptosis, pues han demostrado expresión de caspasa 3, proteína p53 y p21, mediante inmunohistoquímica. Cabe señalar que estas hipótesis no se excluyen mutuamente.⁹⁻¹²

La forma de presentación depende, en gran medida, del estado inmunológico o hematológico del paciente. Como se explicará a continuación, los grupos de alto riesgo comprenden enfermos con anemia hemolítica crónica, inmunodepresión, o fetos.

En individuos sanos la infección generalmente es asintomática o causa enfermedad autolimitada con recuperación espontánea. La inmunidad humoral termina la infección, pues la viremia desaparece una vez que se producen anticuerpos específicos contra las proteínas estructurales VP1 y VP2 del PB19. Estos anticuerpos pueden detectarse en suero y constituyen una de las técnicas diagnósticas más utilizadas. La desaparición de los anticuerpos IgM coincide casi siempre con la resolución de las manifestaciones clínicas.¹³ En individuos inmunocompetentes casi siempre la infección es eliminada en unas semanas, y los anticuerpos IgG formados confieren inmunidad prolongada a la infección. Ocasionalmente los enfermos pueden cursar con otras alteraciones hematológicas transitorias como trombopenia y/o neutropenia leves, aunque se han informado casos graves de anemia aplásica.^{3,5,14,15} En la tercera fase de la enfermedad ("fase de recuperación"), además de la eritroblastopenia, la infección por PB19 en individuos sanos frecuentemente se manifiesta por rash maculopapular y artralgia autolimitadas, que duran dos o tres días, posiblemente relacionadas con depósito de inmunocomplejos.

La enfermedad dermatológica más comúnmente asociada al PB19 es el eritema infeccioso también denominado "quinta enfermedad" (término empleado desde el siglo XIX), que puede presentarse en cualquier edad, pero es más común en niños entre cuatro y 10 años. Ocurre aproximadamente 17 o 18 días después de la inoculación, y una vez que ha desapa-

recido la viremia. Puede ser inespecífico, pero en casos típicos inicia con exantema malar (signo de la "mejilla abofeteada") que se extiende a las extremidades, particularmente a manos y pies (distribución "en guantes y calcetines") y tronco. En estos sitios puede tener un patrón "reticular". El eritema infeccioso puede asociarse con manifestaciones respiratorias superiores, lesiones orales y fiebre. La patogenia del daño cutáneo aún no está bien comprendida y, como se comentó anteriormente, podría involucrar fenómenos de hipersensibilidad por depósito de inmunocomplejos o hipersensibilidad retardada.^{16,17}

En niños y adultos con infección aguda, puede presentarse artropatía autolimitada, simétrica, periférica, con afección frecuente de articulaciones de muñecas, manos y rodillas. Lo común es que se resuelva en tres semanas y no deje deformidad, aunque se han descrito casos raros de artropatía crónica. Se ha demostrado que el PB19 tiene capacidad para persistir en membranas sinoviales de enfermos inmunodeficientes o sanos durante largo tiempo. Se han descrito también otras manifestaciones reumatólogicas raras que incluyen varios síndromes vasculíticos, y cuadros semejantes al lupus eritematoso sistémico y a la dermatomiositis.¹⁷⁻¹⁹

En contraste, en individuos enfermos, la infección con PB19 generalmente es grave. Los sujetos sanos pueden tolerar que se detenga la eritropoyesis hasta una semana sin manifestarlo. Sin embargo, no ocurre lo mismo en enfermos con anemia crónica en los que la reserva eritroide es baja o ausente; o aquellos que no pueden producir una respuesta inmune adecuada para eliminar el virus. En los fetos hay dos condiciones que los hace particularmente susceptibles. Primero, se encuentran en un estado de hiperplasia eritroide similar a los enfermos con anemia hemolítica, pues la vida media de los eritrocitos es menor (45-70 días) y en el segundo trimestre de gestación la masa eritroide debe incrementarse 34 veces; y segundo, poseen un sistema inmune inmaduro. Estos grupos de alto riesgo, a diferencia de los sujetos sanos, producen y transmiten gran cantidad de partículas virales.¹

Los *enfermos con anemias hemolíticas crónicas* (drepanocitosis, defectos enzimáticos eritrocitarios, esferocitosis, talasemias, hemoglobinuria paroxística nocturna, etcétera) o con otras condiciones de eritropoyesis deficiente (anemia hipoplásica crónica, anemia sideropénica, etcétera) presentan crisis aplásicas transitorias. Hay disminución grave de la hemoglobina y los reticulocitos durante siete a 10 días que puede requerir transfusión. La infección con PB19 es

considerada ahora como la causa más frecuente de crisis aplásicas en estos enfermos.

Los *pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas* (SIDA-neoplasias, quimioterapia o enfermos trasplantados) con frecuencia no pueden eliminar al PB19, lo que provoca supresión crónica de la eritropoyesis con aplasia pura de serie roja y anemia crónica. En estos casos de infección persistente la inmunización pasiva con inmunoglobulinas humanas específicas comerciales ha demostrado ser eficaz, pues resuelve con rapidez la anemia. Es importante recalcar que, la infección crónica por PB19 ocurre esencialmente, pero no de manera exclusiva, en inmunodeficientes. Ocasionalmente se ha informado en individuos sanos.^{15,19-23}

Los *fetos* son afectados de diversas formas. Aproximadamente el 50% de las mujeres embarazadas son seropositivas para el PB19 y, por tanto, son inmunes a la infección; sin embargo, ésta puede presentarse en mujeres embarazadas seronegativas. La incidencia de infección fetal en éstas es desconocida, aunque se cree que sea baja.^{20,24} La infección materna puede ser sintomática o asintomática, y por transmisión transplacentaria puede afectar al feto con anemia congénita, aborto espontáneo, hidrops "transitorio" o *hydrops fetalis*. Se cree que esta última condición sea producida por anemia grave, insuficiencia cardiaca e hipoxia tisular. La evolución de la infección es variable, pero aparentemente la mayor parte de las mujeres embarazadas infectadas tienen productos normales.

Aproximadamente en un tercio de los casos hay resolución espontánea, muerte fetal en otro 30%, o eritroblastopenia crónica después del nacimiento.^{20,25} De hecho, ahora se sabe que un porcentaje variable, pero importante (aproximadamente un 18%) de *hydrops fetalis* "idiopático" se debe a infección por parvovirus.²⁶ La terapia fetal con transfusión intrauterina de sangre ha disminuido en gran medida la mortalidad, logrando supervivencia de más del 80% de los fetos transfundidos.^{24,25,27} La mayor parte del *hydrops fetalis* ocurre en el segundo trimestre del embarazo (entre 15 y 32 semanas de gestación). La edad gestacional en la que ocurre la infección parece ser de gran importancia en el efecto sobre el feto. En la mayor parte de los casos mortales, la infección ocurrió antes de la semana 16. El diagnóstico puede hacerse detectando anticuerpos y/o ADN en muestras de sangre materna y fetal (cordón) o en líquido amniótico hasta ocho semanas después de que ocurrió ésta.^{15,25,28,29} Las mujeres embarazadas expuestas a PB19 deben ser seguidas con cuantificación de

IgM séricas y ultrasonografía para detectar hidrops. Excepcionalmente se han informado casos de infección que semejan otras formas de infección neonatal grave con hiperplacentosis, exantema petequial, hepatomegalia, anemia, trombocitopenia, insuficiencia respiratoria y muerte.³⁰

Con mucha menor frecuencia se ha relacionado al PB19 con otras manifestaciones clínicas. Se han publicado casos de púrpura trombocitopénica, neutropenia crónica infantil, vasculitis (púrpura vascular), fenómeno de Raynaud, alteraciones neurológicas como ataxia cerebelosa, hepatopatía que va desde alteraciones menores en las pruebas de función hepática hasta hepatitis fulminante ("no-A, no-B, no-C"), particularmente en pacientes que han recibido trasplante hepático y que desarrollan anemia aplásica concomitante.^{7,19,20,31-37}

A diferencia de otros parvovirus animales no han podido comprobarse efectos teratógenos del PB19 en humanos.¹

Para efectuar el *diagnóstico* pueden emplearse varios métodos que detectan el virus, o los anticuerpos específicos (IgG, IgM) que éste provoca. En individuos inmunocompetentes con infección reciente pueden demostrarse anticuerpos séricos de tipo IgM mediante "ELISA" que aparecen más o menos una semana después de la viremia, permanecen en suero algunos meses y después son sustituidos por IgG que se mantienen indefinidamente. Al momento de aparecer las IgM, habitualmente no puede ya detectarse PB19 en suero. En sujetos con anemia hemolítica y crisis aplásica transitoria, por el contrario, pueden detectarse durante esta fase tanto IgM como virus y ADN viral en suero. Debe recordarse que en enfermos inmunodeficientes puede no detectarse viremia, ni anticuerpos en suero, por lo que debe documentarse la presencia del PB19 mediante inmunohistoquímica, o técnicas de genética molecular en todos los casos sospechosos en los que la búsqueda de anticuerpos específicos haya sido negativa. El diagnóstico en fetos se sospecha con la presencia de hidrops e IgM maternas, y se confirma demostrando ADN viral en líquido amniótico o sangre fetal.^{22,38-40} La demostración del virus en tejido (particularmente médula ósea) mediante inmunohistoquímica (IHQ) emplea el anticuerpo monoclonal R92F6 que se une a proteínas de la cápside del B19. Hay varias técnicas de hibridación del ADN —reacción de polimerasa en cadena ("PCR") y sus variantes, hibridación *in situ* (HIS), etcétera— que pueden demostrar genoma viral en suero, líquidos y/o tejidos (médula ósea, piel, etcétera).^{3,41-43} Incluso, pueden

usarse ambas técnicas (HIS o IHQ) para efectuar el diagnóstico en tejidos de fetos macerados. Aparentemente, la HIS es un poco más efectiva en estos casos y debe ser empleada como método de elección en estudios *post mortem*.⁴⁴ A pesar de que pueden identificarse viriones intranucleares en eritroblastos infectados, empleando microscopía electrónica de transmisión, la elaborada técnica, el costo y el tiempo que requiere, la hacen poco práctica y se usa rara vez.⁴¹ Durante muchos años existió dificultad para cultivar el virus. Actualmente ha comenzado a hacerse empleando eritropoyetina y precursores eritroides de médula ósea, cordón umbilical, sangre periférica o hígado fetal.⁴

En general, se recomienda investigación serológica en una mujer embarazada si hay sospecha de infección. Si el suero se obtiene dentro de los primeros tres días del inicio de las manifestaciones clínicas puede detectarse antígeno o ADN de PB19. Después de este tiempo, particularmente después que ha aparecido el exantema, estas pruebas pueden ser negativas, y el diagnóstico debe basarse en la búsqueda de IgM que indican infección reciente. Si la madre se presenta con un feto hidrópico, es probable que para ese tiempo no se encuentren en ella IgM séricas y, puesto que la presencia de IgG no es útil debido a que pueden persistir años después de la infección, el diagnóstico puede hacerse examinando al feto. Si éste se encuentra vivo, puede detectarse PB19 en sangre mediante ELISA, microscopía electrónica o hibridación de ADN. Incluso pueden encontrarse inclusiones intranucleares en el frotis de sangre periférica (véase más adelante). Si el feto ha muerto, la autopsia puede demostrar inclusiones en el estudio microscópico y/o pueden efectuarse varias técnicas confirmatorias (microscopía electrónica, inmunohistoquímica o hibridación *in situ*) en muchos tejidos.¹

Los *hallazgos anatomico-patológicos* en la infección por PB19, al igual que el cuadro clínico, varían según el estado inmuno-hematológico del enfermo. Macroscópicamente, en fetos puede haber ascitis o edema generalizado. Microscópicamente, en pacientes inmunocompetentes la médula ósea por lo general es hipocelular y, ocasionalmente, pueden verse proeritroblastos gigantes y distróficos en el aspirado medular. El hallazgo más característico se encuentra en eritroblastos (medulares o circulantes en otros tejidos) en forma de grandes inclusiones intranucleares eosinófilas o anfófilas, que miden aproximadamente cuatro micrómetros y están rodeadas por un margen de cromatina comprimida contra la membrana nu-

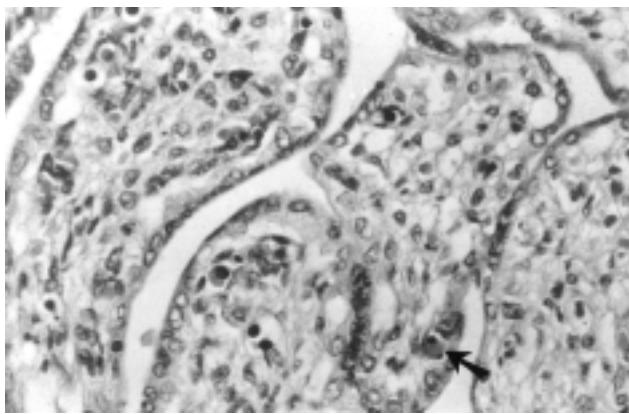


Figura 1. Eritroblastos circulantes con inclusiones intranucleares características de parvovirus B19 en un corte histológico de placenta (hydrops fetalis) (flecha). (HE, 400x).

clear. A estas células se les ha denominado “células en linterna”. En los cortes histológicos de sujetos inmunocompetentes raramente pueden verse.¹² En los pacientes inmunodeficientes, por el contrario, la médula ósea puede ser hipercelular, con hiperplasia eritroide y numerosas inclusiones intranucleares. Sigue algo similar en infecciones fetales donde estas inclusiones habitualmente son abundantes, y pueden documentarse incluso en otros tejidos, incluyendo la placenta (*Figura 1*).⁴⁰ En el contexto de un aborto hidrópico, el hallazgo de las inclusiones es patognomónico de infección por PB19. Incluso pueden verse en fetos macerados, aunque en estos casos se recomienda el empleo de otras pruebas para confirmar el diagnóstico.¹ Se ha demostrado mediante diversas técnicas (microscopía electrónica, inmunohistoquímica, hibridación *in situ*) que las inclusiones intranucleares contienen partículas virales.

Los cambios microscópicos en las lesiones cutáneas son variados e inespecíficos (dermatitis de interfase vacuolar, infiltrado linfoide perivascular superficial y ocasionalmente vasculitis leucocitoclástica). La inmunofluorescencia tampoco ha demostrado un patrón constante (banda lúpica con depósito de IgG y C5b-9, depósitos vasculares de C5b-9, etcétera).

Por el momento no hay terapia específica para la infección de PB19. Las crisis aplásicas transitorias de enfermos con anemias hemolíticas son tratadas con transfusiones. A los enfermos inmunodeficientes se les administran inmunoglobulinas intravenosas. No hay acuerdo general sobre la utilidad de profilaxis con inmunoglobulinas en enfermos con hemólisis crónica, inmunodeficiencia o mujeres embarazadas

en riesgo. Debe recordarse que la principal fuente infecciosa son enfermos con anemia crónica o inmunodeficiencia, por lo que deben ser aislados una vez que se confirme la infección por PB19. Actualmente se está desarrollando una vacuna de parvovirus B19 recombinante.⁸ Debido a las numerosas formas de presentación clínica, la infección por PB19 ha pasado desapercibida. Desde los años 80 en que se asoció al PB19 con varias enfermedades (eritema infeccioso, artropatía, crisis aplásicas, anemia crónica e hidrops fetal) hasta este momento, ha aparecido un interés creciente en la investigación de este virus que ha permitido conocer un poco más sobre su estructura, ciclo de vida, enfermedades que produce, formas de diagnóstico y tratamiento. Por el momento, hay alguna evidencia de que este microorganismo probablemente participe en muchos otros padecimientos: neumonía, arteritis de células gigantes, púrpura trombocitopénica idiopática, síndromes hemofagocíticos, fibromialgia, etcétera.^{45,46} Con toda seguridad, en años venideros se acumulará mayor información sobre el PB19, y es muy probable que muchas otras enfermedades o síndromes se asocien con él.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berry PJ, Gray ES, Porter HJ, Burton PA. Parvovirus infection of the human fetus and newborn. *Sem Diagn Pathol* 1992; 9: 4-12.
2. Van Elsacker-Niele AM, Kroes AC. Human parvovirus B19: Relevance in internal medicine. *Neth J Med* 1999; 54: 221-230.
3. Anderson MJ. Human parvovirus infections. *J Virol Methods* 1987; 17: 175-181.
4. Thurn J. Human parvovirus B19: Historical and clinical review. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 1005- 1011.
5. Chinea B, Ramírez RCH. Infections caused by parvovirus B19. *Bol Asoc Med P R* 1996; 88: 20-26.
6. Araujo F, Koch MC, Monteiro F, Araujo AR. Parvovirus B19 infection. *Acta Med Port* 1999; 12: 195-202.
7. Schwarz TF, Jager G. Human parvovirus B19 and its clinical significance. *Hautarzt* 1995; 46: 831-835.
8. Kerr JR. Parvovirus B19 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 15: 10-29.
9. Young NS. B19 parvovirus. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8: 25-56.
10. Brown KE. Haematological consequences of parvovirus B19 infections. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000; 13: 145-259.
11. Morey AL, O'Neill HJ, Coyle PV, Fleming KA. Immunohistochemical detection of human parvovirus B19 in formalin-fixed, paraffin embedded tissues. *J Pathol* 1992; 166: 105-108.
12. Koduri PR. Novel cytomorphology of the giant proerythroblasts of parvovirus B19 infection. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 768-773.
13. Garcia-Tapia AM, Fernandez-Gutierrez AC, Giron JA, Mira J, de la Rubia F, Martinez-Rodriguez A, Martin-Reina MV et al. Spectrum of parvovirus B19 infection: analysis of an outbreak of 43 cases in Cadiz, Spain. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1424-1430.

14. Sabella C, Goldfarb J. Parvovirus B19 infections. *Am Fam Phys* 1999; 60: 1455-1460.
15. Osaki M, Matsubara K, Iwasaki T, Kurata T, Nigami H, Harigaya H, Baba K. Severe aplastic anemia associated with human parvovirus B19 infection in a patient without underlying disease. *Ann Hematol* 1999; 78: 83-86.
16. Martinez-Martinez P, Marañon A. Infection by human parvovirus B19: "gloves and socks" popular purpuric syndrome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 209-210.
17. Magro CM, Dawood MR, Crowson AN. The cutaneous manifestations of human parvovirus B19 infection. *Hum Pathol* 2000; 31: 488-497.
18. Soderlund M, von Essen R, Haapasaari J, Kiistala U, Kiviluoto O, Hedman K. Persistence of parvovirus B19 in synovial membranes of young patients with and without chronic arthropathy. *Lancet* 1997; 349: 1063-1065.
19. Harel L, Straussberg R, Rudich H, Cohen AH, Amir J. Raynaud's phenomenon as a manifestation of parvovirus B19 infection: Case reports and review of parvovirus B19 rheumatic and vasculitic syndromes. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 500-503.
20. Tchernia G, Dussaix E, Laurian Y. Parvovirus B19 and pediatric pathology. *Arch Pediatr* 1994; 1: 508-514.
21. Bergen GA, Sakalosky PE, Sinnott JT. Transient aplastic anemia caused by parvovirus B19 infection in a heart transplant patient. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 843-845.
22. Brolden K, Tolfsenstam T, Ohlsson S, Henter JI. Persistent B19 parvovirus infection in pediatric malignancies. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31: 66-72.
23. 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.
24. Markenson GR, Yancey MK. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998; 22: 309-317.
25. Rodis JF, Borgida AF, Wilson M, Egan JF, Leo MV, Odibo AO, Campbell WA. Management of parvovirus infection in pregnancy and outcome of hydrops: a survey of members of the Society of Perinatal Obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 985-988.
26. Jordan JA. Identification of human parvovirus B19 infection in idiopathic nonimmune *hydrops fetalis*. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 37-42.
27. Wattre P, Dewilde A, Subtil D, Andreolelli L, Thirion V. A clinical and epidemiological study of human parvovirus B19 infection in fetal hydrops using PCR southern blot hybridization and chemiluminescence detection. *J Med Virol* 1998; 54: 140-144.
28. Yaegashi N, Niinuma T, Chisaka H, Uehara S, Okamura K, Shinkawa O et al. Serologic study of human parvovirus B19 infection in pregnancy in Japan. *J Infect* 1999; 38: 30-35.
29. Eis-Hubinger AM, Dieck D, Schild R, Hansmann M, Schneeweis KE. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *Intervirology* 1998; 41: 178-184.
30. Vogel H, Kornman M, Ledet SC, Rajagopalan L, Taber L, McLain K. Congenital parvovirus infection. *Pediatr Pathol Lab Med* 1997; 17: 903-912.
31. Tyndall A. Human parvovirus B19 a clinical overview with emphasis of rheumatologic manifestations. *Z Rheumatol* 1994; 53: 59-65.
32. Kirchner JT. Erythema infectiosum and other parvovirus B19 infections. *Am Fam Phys* 1994; 50: 335-341.
33. Balkhy HH, Sabella C, Goldfarb J. Parvovirus: a review. *Bull Rheum Dis* 1998; 47: 4-9.
34. Naides SJ. Rheumatic manifestations of parvovirus B19 infection. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 375-401.
35. Shimizu Y, Ueno T, Komatsu H, Takada H, Nunoue T. Acute cerebellar ataxia with parvovirus B19 infection. *Arch Dis Child* 1999; 80: 72-73.
36. 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: 1661-1665.
37. 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: 468-470.
38. Lundqvist A, Tolfsenstam T, Bostic J, Soderlund M, Brolden K. Clinical and laboratory findings in immunocompetent patients with persistent parvovirus B19 DNA in bone marrow. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 11-16.
39. Heegaard ED, Myhre J, Hornsleth A, Gundestrup M, Boye H. Parvovirus B19 infections in patients with chronic anemia. *Haematological* 1997; 182: 402-405.
40. Crook TW, Rogers BB, McFarland RD, Kroft SH, Muretto P, Hernández JA et al. Unusual bone marrow manifestations of parvovirus B19 infection in immunocompromised patients. *Hum Pathol* 2000; 31: 161-168.
41. Vadlamudi G, Rezuke WN, Ross JW, Cartun RW, Ackroyd R, Knibbs DR, Tsongalis GJ. The use of monoclonal antibody R92F6 and polymerase chain reaction to confirm the presence of parvovirus B19 in bone marrow specimens of patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 768-773.
42. Sato K, Matsuda E, Kamisango K, Iwasaki H, Matsubara S, Matsunaga Y. Development of a hypersensitive detection method for human parvovirus B19 DNA. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1241-1243.
43. Grilli R, Izquierdo MJ, Farina MC, Kutzner H, Gadea I, Martin L, Requena L. Papular-purpuric "gloves and socks" syndrome: Polymerase chain reaction demonstration of parvovirus B19 DNA in cutaneous lesions and sera. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 793-796.
44. Walters C, Powe DG, Padfield CJ, Fagan DG. Detection of parvovirus B19 in macerated fetal tissue using *in situ* hybridization. *J Clin Pathol* 1997; 50: 749-54.
45. Gabriel SE, Espy M, Erdman DD, Bjornsson J, Smith TF, Hunder GG. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of giant cell arthritis: a preliminary evaluation. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1255-1258.
46. Wardeh A, Marik P. Acute lung injury due to parvovirus pneumoniae. *J Intern Med* 1998; 244: 257-260.

Dirección para correspondencia:

Dr. Gerardo Aristi Urista

Dr. Balmis núm. 148
Col. Doctores
06720 México, D.F.
Tel: 55 78 46 08