

## Fiebre de origen desconocido en síndrome de Down. A propósito de un caso de infección por parvovirus B19

Rosales Magallanes, Guillermo Francisco\*  
 Hernández Meléndrez, Paula Galilea\*\*  
 Íñiguez Álvarez, Karen Patricia\*\*  
 Martínez Rivera, Valeria Lourdes\*\*  
 León Armenta, Annel\*\*

Fever unknown origin in Down syndrome. A case of parvovirus B19 infection

Fecha de aceptación: febrero 2017

### Resumen

La fiebre de origen desconocido es un reto clínico cuando se asocia a trisomía 21. Aquí presentamos el caso de un joven de 19 años de edad, originario de Mexicali, Baja California, con trisomía 21, múltiples transfusiones sanguíneas, hepatitis B, anemia crónica. Con cuatro meses de evolución con fiebre de 38.5 °C que no cede con antipiréticos ni con medios físicos, sin predominio de horario, esporádica y ningún otro síntoma. Se le ha tratado con diversos antibióticos sin que muestre mejoría, se le ingresa al hospital para estudio. Durante la exploración física presenta palidez, fiebre persistente, no visceromegalias. Hemograma inicial: hemoglobina 7.10g/dL, hematocrito de 23.60%, leucocitos 11 074 cel/mm<sup>3</sup>, linfocitos 70%, plaquetas 445 000/mm<sup>3</sup>, hemocultivos sin desarrollo bacteriano, pruebas de funcionamiento hepático y estudios de imagen sin alteraciones. Serología para citomegalovirus, Epstein-Barr y quantiferón Tb Gold negativos, aspirado de medula ósea hiperreactiva, mielocultivos sin desarrollo bacteriano. Serología parvovirus B19 IgM positivo. Se manejó con gammaglobulina, la fiebre cedió y hubo mejoría en los niveles de hemoglobina.

**DISCUSIÓN.** El diagnóstico de infección por parvovirus B19 (<sub>PVB19</sub>) se realizó por exclusión, la fiebre persistente y la anemia crónica originaron la sospecha diagnóstica. Debido a alteraciones inmunológicas, en la trisomía 21 hay mayor susceptibilidad a infecciones y desarrollo de leucemia, en estudios controlados se ha visto que <sub>PVB19</sub> genera predisposición a leucemia.

**Palabras clave:** síndrome de Down, parvovirus B19, fiebre de origen a determinar.

### Abstract

Fever of unknown origin is a clinical challenge when it is associated with trisomy 21. Presentation of a case of male 19 years old, from Mexicali, Baja California, with trisomy 21, multiple blood transfusions, hepatitis B and chronic anemia. Four months of evolution with fever of 38.5 °C, does not controled with antipyretics or physical means, without a predominance of schedule, sporadic, without another symptom. Treated with differents antibiotics without improvement. He was hospitalized for study. At physical examination, with pallor, persistent fever, no visceral growths. Initial hemogram: hemoglobin 7.10g/dL, hematocrit of 23.60%, leukocytes 11 074 cells/mm<sup>3</sup>, lymphocytes 70%, platelets 445 000/mm<sup>3</sup>, blood cultures without bacterial development, liver function tests and image studies without alterations. Serology for cytomegalovirus, Epstein-Barr and quantiferon Tb Gold, negative, bone marrow aspirate with hyperreactive, bone marrowculture without bacterial growth. Parvovirus B19 IgM serology positive. It was treated with gamma globulin; fever was relieved, and hemoglobin levels improved.

**DISCUSSION.** diagnosis of parvovirus B19 (<sub>PVB19</sub>) infection was made by exclusion, persistent fever and chronic anemia gave rise to a suspected diagnosis. In trisomy 21, due to immunological alterations there is greater susceptibility to infections and development of leukemia, in controlled studies it has been seen that <sub>PVB19</sub> generates predisposition to leukemia.

**Keywords:** Down syndrome, parvovirus B19, fever of unknown origin.

\* Pediatra infectólogo, jefe del Servicio de Infectología, Hospital ISSSTECAli, Mexicali, Baja California.

\*\* Facultad de Medicina, Universidad Xochicalco Calmecac, Mexicali, Baja California.

Correspondencia: Dr. Guillermo Francisco Rosales Magallanes

Dirección electrónica: dr\_gmagal76@hotmail.com

Hospital ISSSTECAli  
 Av. Francisco Sarabia 1300, Col. Ex ejido Zacatecas  
 Mexicali, Baja California, México.  
 Teléfono: (686) 551 61 00

## Introducción

La fiebre de origen desconocido continúa siendo un reto para el clínico. Cuando se le agrega una comorbilidad como la trisomía 21, se convierte en un laberinto diagnóstico que debe ser dirigido de manera apropiada para llegar a su causa. Por otro lado, cuando está asociado con anemia obliga a sospechar de causas no infecciosas por el alto riesgo de desarrollar enfermedades hematooncológicas particularmente en este grupo de pacientes; la línea que separa este gran rubro de patologías es muy delgada, por lo que se debe tener sumo cuidado a la hora de encontrarse en esta frontera. La infección por parvovirus B19, entre otros virus emergentes miembros de la misma familia, es responsable de muchas enfermedades, su distribución es mundial y puede presentarse de manera epidémica o esporádica. Alrededor de 70% de la primoinfección ocurre entre los cinco y los 15 años de edad. En una gran proporción la infección suele ser asintomática, lo que dificulta el diagnóstico por la falta de sospecha. En este caso abordamos el caso de un paciente de 19 años de edad con trisomía 21, con fiebre y anemia asociada a primoinfección por parvovirus B19.

## Presentación del caso

Paciente masculino de 19 años de edad, originario de Mexicali, Baja California, con trisomía 21, con antecedente de múltiples transfusiones sanguíneas, hepatitis B (diagnosticado en 2006 por serología), dijo no haber estado en contacto con enfermos de tuberculosis, anemia crónica normocítica normocrómica.

Su padecimiento actual es de cuatro meses de evolución con fiebre cuantificada de 38.5 °C, la cual no cede con antipiréticos ni con medios físicos, sin predominio de horario, esporádica, cuatro veces por semana, sin ningún otro síntoma. Realizó múltiples visitas al médico, donde se le trató con diversos antibióticos sin que haya mostrado mejoría clínica, motivo por el cual ingresa a hospitalización para protocolo de estudio.

Durante la exploración física se encontró febril, con palidez generalizada, no visceromegalias. En su estancia hospitalaria presentó fiebre intermitente, sin predominio de horario y difícil de controlar. El hemograma inicial mostró: hemoglobina 7.10g/dL, hematocrito de 23.60%, leucocitos 11 074cel/mm<sup>3</sup>, linfocitosis 70%, plaquetas 445 000/mm<sup>3</sup>, hemocultivos sin desarrollo bacteriano, pruebas de funcionamiento hepático sin alteraciones, los estudios de imagen no presentaron evidencia de afección. Se solicitó ultrasonido transesofágico, se descartó endocarditis, serología para citomegalovirus, Epstein-Barr y quantiferón Tb Gold, negativos; no se detectó carga viral para hepatitis B. Se realizó aspirado de médula ósea que mostró una médula hiperreactiva, no hubo desarrollo bacteriano en mielocultivo. La serología para parvovirus B19 IgM fue positiva. Se le inició manejo con gammaglobulina cada 21 días por un periodo de tres meses, la fiebre remitió de forma total y sus niveles de hemoglobina han mejorado. Actualmente se encuentra en vigilancia por hematología.

## Discusión

La infección por parvovirus B19 es un diagnóstico de exclusión, la fiebre persistente y la anemia crónica en el paciente, a pesar de las transfusiones sanguíneas, dieron la pauta para hacer el diagnóstico. Se solicitó serología específica frente a proteínas estructurales de parvovirus B19, ya que éste es el sistema habitual para el diagnóstico de la infección; los anticuerpos IgM se detectan al séptimo día del inicio de los síntomas en un 90% de los casos, los anticuerpos IgG aparecen poco después. El parvovirus B19 (virus B19) puede persistir en múltiples tejidos y ha estado implicado en una variedad de enfermedades, incluida la insuficiencia hepática fulminante aguda.<sup>1-3</sup> Aún no se han dilucidado por completo los mecanismos a través de los cuales el parvovirus B19 puede causar daño agudo o crónico en algunos tejidos que se consideran poco propicios.<sup>3-5</sup> Es raro que haya complicaciones, sin embargo se deben prevenir —entre éstas se encuentran la artritis reactiva (síndrome de Reitter), anemia hemolítica, neumonitis, encefalopatía, entre otras— en particular con aquellos pacientes con trisomía 21, ya que su inmunidad refleja una sobreexpresión de la superóxido dismutasa, que los hace propensos a complicaciones por cualquier infección oportunista. Se solicitó que al paciente se le hiciera un aspirado de médula ósea con inmunofluorescencia indirecta, para descartar si el virus había invadido la médula y la posibilidad de aplasia medular; éste resultó negativo. El síndrome de Down predispone a presentar enfermedades recurrentes y oportunistas debido a alteraciones inmunológicas; se ha documentado que después de los seis años, este grupo muestra un defecto de la inmunidad celular y hu moral. Se ha observado que los pacientes adultos con síndrome de Down tienden a envejecimiento prematuro y a degeneración neuronal por un descontrol en el estrés oxidativo que sufre su organismo, debido a defectos en la generación de antioxidantes por acción de la superóxido dismutasa, esto también ocasiona que sean susceptibles a infecciones y a desarrollar enfermedades hematooncológicas, como leucemia.<sup>6-13</sup>

La fiebre de origen desconocido tiene múltiples etiologías, en las cuales predominan las infecciones. En este caso se buscó la posibilidad de infección por parvovirus B19 como una causa emergente, un agente causal poco común según la literatura, pues aproximadamente sólo la mitad de los infectados presentan fiebre y síntomas constitucionales sin exantema o artralgias características de la enfermedad.<sup>4-6</sup>

La razón de relacionar el parvovirus B19 como protagonista del caso clínico se debe a sus diferentes formas de presentación, las cuales incluyen: crisis aplásicas transitorias, persistencia de la infección de parvovirus, eritroblastosis fetal, quinta enfermedad y artropatía. De acuerdo con los antecedentes del paciente, se ha visto que enfermos con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas no pueden eliminar el PVB19, lo que provoca supresión crónica de la eritropoyesis con aplasia pura de serie roja y anemia crónica. Heergaard y colaboradores encontraron evidencia de la infección de parvovirus cuando estudiaron a 43 pacientes con anemia crónica, en 13 de ellos (30%) se demostró el

ADN del virus y/o anticuerpos específicos de IgM con el uso diagnóstico de PCR y ELISA. Se encontró parvovirus B19 en cuatro de siete pacientes con anemia hemolítica, en dos de tres pacientes con aplasia pura de células rojas, en dos de nueve pacientes con síndrome mielodisplásico, y en dos de diez pacientes con anemia aplásica. En ocho de los 13 pacientes sólo se detectó ADN de parvovirus B19, mientras que en cuatro pacientes se obtuvieron resultados positivos tanto en ADN del virus como IgM específico.<sup>5,14</sup> En dicho estudio también se reportaron 18 casos de PVB19 en pacientes con LLA, los cuales revelaron que todos se caracterizaban

por anemia y reticulocitopenia; asimismo se describe a una paciente de dos años de edad, a quien cinco meses antes de diagnosticarle leucemia linfoblástica aguda se le detectó en plasma ADN PVB19 más pancitopenia transitoria, sin signos acompañantes como exantema o artropatías.

El caso que aquí presentamos requiere continuar con una vigilancia estrecha en las áreas de hematología e infectología, ya que existe un alto riesgo de que pueda desarrollar alguna alteración hematológica, incluida leucemia linfoblástica.

## Referencias

1. Naides, S.J., Karetnyi, Y. y Cooling, L.L.W., "Human parvovirus B19 infection and hepatitis", *Lancet*, 1996, 347: 1563-1564.
2. Hsu, T.-C., Chen, T.-Y., Lin, M.-C., Tzang, B.-S. y Tsay, G. J., "Human parvovirus B19 infection in patients with chronic hepatitis B or hepatitis C infection", *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20: 733-738.
3. Poole, B.D., Karetnyi, Y.V. y Naides, S.J., "Parvovirus B19 induced apoptosis of hepatocytes", *J Virol*, 2004, 78: 7775-7783.
4. Toan, N.L., Song, L.H. y Kremsner, P.G., "Co-infection of human parvovirus B19 in Vietnamese patients with hepatitis B virus infection", *J Hepatol*, 2006, 45: 361-369.
5. Heegaard, E.D., Myhre, J., Hornsleth, A., Gundestrup, M. y Boye, H., "Parvovirus B19 infections in patients with chronic anemia", *Haematologica*, 1997, 82: 402-405.
6. Goldacre, M.J., Wotton, C.J., Seagroatt, V. y Yeates, D., "Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study", *Arch Dis Child*, 2004, 89: 1014-1017.
7. Bruvlier, A. y Chantrain, C.F., "Hematological disorders and leukemia in children with Down syndrome", *Eur J Pediatr*, 2012, 171: 1301-1307.
8. Nespoli, L., Burgio, G.R., Ugazio, A.G. y Maccario, R., "Immunologic features of Down's syndrome: a review", *J Intellectual Disability Res*, 1993, 37: 543-551.
9. Xavier, A.C. y Taub, J.W., "Acute leukemia in children with Down syndrome", *Haematologica*, 2010, 95: 1043-1045.
10. Choi, J.K., "Hematopoietic disorders in Down syndrome", *Int J Clin Exp Pathol*, 2008, 1: 387-395.
11. Kusters, M.A., Versteegen, R.H., Gemen, E.F. y De Vries, E., "Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review", *Clin Exp Immunol*, 2009, 156: 189-193.
12. Andrés, M., Fernández-Delgado, R., "Alteraciones hematológicas en las personas con síndrome de Down", *Rev Esp Ped*, 2012, 68: 421-423.
13. Ross, W.T. y Olsen, M., "Care of the adult patient with Down syndrome", *Southern Med J*, 2014, 107: 715-721.
14. Heegaard, E.D., Jensen, L., Hornsleth, A. y Schmiegelow, K., "The role of parvovirus B19 infection in childhood acute lymphoblastic leukemia", *Pediatr Hematol and Oncol*, 1999, 16: 329-334.