

# Encefalitis por Parvovirus B19 una manifestación poco común de Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica en SIDA

Castañeda-Castañeda Delia Fabiola<sup>a</sup>, Morales-Villarreal Miguel Angel<sup>a</sup>

## Resumen

Femenina de 46 años con diagnóstico de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en 1999. Presenta falla virológica en 2005 iniciando esquema con emtricitabina/tenofovir + darunavir/ritonavir, logrando supresión virológica y reconstitución inmunológica. En Mayo de 2008 presenta alteración de la memoria, desviación de la marcha, disartria, afeción de VI par craneal y parálisis facial de origen central, disdiadococinesia y dificultad para sostener objetos con la mano izquierda. Se realizó una Resonancia Magnética (RM) de cráneo con gadolinio, donde se observan lesiones cerebrales nodulares subcorticales, edema perilesional y desmielinización periventricular. El panel viral en líquido cefalorraquídeo y en suero resultaron positivos para Parvovirus B19 (PB19). Se asocia dicho cuadro a Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica (SIRI) tardío secundario a infección por PB19 por lo que recibe 3 ciclos con inmunoglobulina intravenosa remitiendo gradualmente la sintomatología.

El PB19 es un virus de ADN de cadena simple. Se han descrito dos formas de presentación de infección por PB19 en pacientes con VIH, una como enfermedad exantemática leve en pacientes con VIH sin SIDA y otra en pacientes con VIH/SIDA como infección persistente y viremia crónica, causando inhibición transitoria de la eritropoyesis. Se han reportado casos con manifestaciones neurológicas como encefalitis, meningitis, accidente cerebrovascular, neuropatía periférica y estatus epiléptico, además se le ha asociado a síndrome de fatiga crónica.

**Palabras clave:** *Parvovirus B19, síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica tardío.*

## Encephalitis by parvovirus B19: An uncommon manifestation of immune reconstitution syndrome on AIDS

### Abstract

A 46-years-old female, with a diagnosis of infection by Human Immunodeficiency Virus (HIV) in 1999, displays virologic failure in 2005 initiating scheme with emtricitabine/tenofovir + darunavir/ritonavir, achieving virological suppression and immunologic reconstitution. In May of 2008 presents memory alteration, walk deviation, dysarthria, VI pair cranial complain and central origin facial paralysis, dysdiadochokinesia, and difficulty to hold objects with left hand. A Cranium Magnetic Resonance Imaging (MRI) with gadolinium was done, where lesions on cerebral sub-cortical nodes, perilesional edema and periventricular demyelinating are observed. The viral panel on cerebrospinal fluid and serum tested positive for parvovirus B19 (BP19). It is associated with late immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) secondary to infection by BP19, therefore 3 immunoglobulin intravenous therapy cycles are received, subsiding the symptomatology gradually.

The BP19 is a virus of single chain DNA. Two ways of presentation of infection by BP19 on patients with HIV have been described, one as exantematic disease on patients with HIV without AIDS and another on patients with HIV/AIDS as a persistent infection and chronic viremia, causing transitory inhibition of the erythropoiesis. It has been reported cases with neurological manifestations such as encephalitis, meningitis, cerebrovascular accident, peripheral neuropathy and epileptic status. Moreover, it is commonly associated to chronic fatigue syndrome.

**Key words:** *Parvovirus B19, late Immune reconstitution inflammatory syndrome.*

a. Médico Pasante en Servicio Social asignada a la Unidad de VIH. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Contacto: Castañeda-Castañeda Delia Fabiola. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278, depto. Unidad de VIH/SIDA. Colonia El Retiro. CP. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 33 11 76 88 28. Corre electrónico: dra.fabiolacastaneda@gmail.com  
Castañeda-Castañeda DF, Morales-Villarreal MA. Encefalitis por Parvovirus B19: una manifestación poco común de Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica en SIDA. *Rev Med MD* 2011;3(2):124-127.

## Presentación del caso

Se presenta el caso de una paciente femenina de 46 años de edad con diagnóstico de infección por VIH desde 1999, con antecedente de haber presentado falla virológica en el 2005 por lo que inicia esquema con emtricitabina/tenofovir + darunavir/ritonavir (FTC/TFV+DRV/r), logrando supresión virológica y reconstitución inmunológica a las 16 semanas de iniciado el tratamiento, manteniéndose así hasta mayo de 2008 (CD4<sup>+</sup> de 306 células) cuando inicia de manera insidiosa con alteración de la memoria a corto y largo plazo, diplopía, desviación de la marcha hacia la derecha, disartria leve con afección del VI nervio craneal izquierdo, parálisis facial central, disidiadococinesia y dificultad para sostener objetos con la mano izquierda, prueba de Romberg negativo sin signos meníngeos.

Se realiza resonancia magnética de cráneo (RMC) con gadolinio donde se evidencian 11 lesiones cerebrales nodulares subcorticales bihemisféricas y en tálamo derecho, una de ellas en ganglios basales que no refuerza con la administración de medio de contraste y presenta ligero edema perilesional sin efecto de masa, además de áreas de desmielinización periventricular.

Se lleva a cabo punción lumbar que se complementa con serologías contra *Toxoplasma gondii*, Citomegalovirus (CMV) y virus Epstein-Barr (VEB), así como panel viral en líquido cefalorraquídeo (LCR) y suero. A la espera de los resultados y debido al cuadro clínico con compromiso neurológico, se inicia manejo empírico para neurotoxoplasmosis así como medidas antiedema cerebral, mostrando parcial mejoría de los síntomas neurológicos. Sin embargo dos semanas después se obtienen resultados de panel viral en LCR y suero con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de Parvovirus B19 (PB19) positivos, por lo que se asocia el cuadro clínico a síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica tardío secundario a infección por PB19. Se atribuye la mejoría clínica a las medidas antiedema cerebral y no estrictamente al manejo empírico contra neurotoxoplasmosis, por lo que se suspende dicho tratamiento y se decide iniciar manejo dirigido contra PB 19. Recibe el primer ciclo de inmunoglobulina intravenosa (IG IV) a dosis de 40 mg/Kg cada 24 horas por 4 días de manera ambulatoria tras lo cual remiten las alteraciones visuales y revierte la parálisis facial central. Sin embargo persiste sintomática y recibe un segundo ciclo de IG IV con el cual mejoran los mareos y la cefalea aunque continua con debilidad y afasia motora, además de agregarse marcha atáxica y prueba de Romberg positiva, debido a ello se decide realizar nuevamente PCR para PB19 que se reporta de nueva cuenta positiva, razón por la cual pese a presentar disminución en el tamaño de las lesiones cerebrales así evidenciado en estudios de imagen de control, recibe un tercer ciclo de IG IV. Posterior a su tercer ciclo de IG IV remite la disartria y presenta eventualmente mejoría en la retención de información temprana, así mismo es hasta entonces cuando revierte la alteración en la marcha.

Ante la mejoría del cuadro clínico se determinan nuevamente PCR para PB19 en LCR y suero que resultan negativos en 2009 por lo que se suspende el manejo ambulatorio con IG IV. Actualmente la paciente se encuentra

sin secuelas neurológicas de encefalitis por PB19 y con mejoría del estado de ánimo, sin embargo continúa con debilidad generalizada, por lo que se establece diagnóstico de síndrome de fatiga crónica secundario a infección por PB19. Continúa con excelente respuesta virológica e inmunológica, y cabe mencionar que aunque presentó una carga viral para VIH detectable al inicio de su cuadro clínico en 2008, jamás presentó falla virológica o inmunológica durante el evento.

## Revisión de la Literatura

El PB19 es un virus de ADN de cadena simple, mejor conocido por ser el agente etiológico del eritema infeccioso en niños, históricamente también se le ha relacionado con otras enfermedades como artropatías, crisis aplásica transitoria e hidrops fetal.<sup>1</sup> Recientemente en algunos reportes de casos se le ha asociado además como agente causal de síndrome de fatiga crónica. Todas estas entidades clínicas se correlacionan con la presencia de IgG contra PB19. Dicha sintomatología tiene fundamento fisiopatológico en la elevada producción de citocinas proinflamatorias, principalmente factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interferón gamma (IFN $\gamma$ ) e interleucina 6 (IL6), como consecuencia de la infección y sobre todo ante la presencia de polimorfismos en genes de HLA DR4 y HLA DRB1.<sup>1</sup> La respuesta inmunológica desencadenada por este agente infeccioso implica la activación de la fosfolipasa A2 por una secuencia específica de aminoácidos de una proteína estructural, la VP1, lo que en algunas series de casos se ha asociado con la producción de anticuerpos antifosfolípidos.<sup>1,2</sup>

Se han descrito dos formas de presentación de infección por PB19 en pacientes con VIH. La primera forma se da en pacientes con VIH sin SIDA, en los cuales la infección evoluciona como una enfermedad exantemática leve. La segunda forma se da en pacientes con VIH en etapa de SIDA, en los cuales se manifiesta como una infección persistente con viremia crónica, lo que le da acceso a precursores eritroides en la médula ósea hematopoyética, en donde causa inhibición transitoria de la eritropoyesis que conlleva a una aplasia pura de células rojas. Otras series reportan en pacientes severamente inmunosuprimidos con menos de 300 linfocitos T CD4<sup>+</sup>, una infección que cursa sin evidencia de anemia y como una enfermedad reumatológica que se acompaña de manifestaciones cutáneas que predominantemente asemejan un rash, mientras que en pacientes con menos de 100 linfocitos T CD4<sup>+</sup>, se manifiesta como anemia sin dichas alteraciones cutáneas. De acuerdo a algunos reportes de casos de pacientes con infección por VIH y coinfección por PB19, un nivel umbral de más de 300 linfocitos T CD4<sup>+</sup> se correlaciona con una mayor capacidad para neutralizar la infección, así mismo se ha observado que a mayor grado de inmunosupresión, mayor probabilidad existe de presentar infección persistente por dicho agente.<sup>2,3</sup>

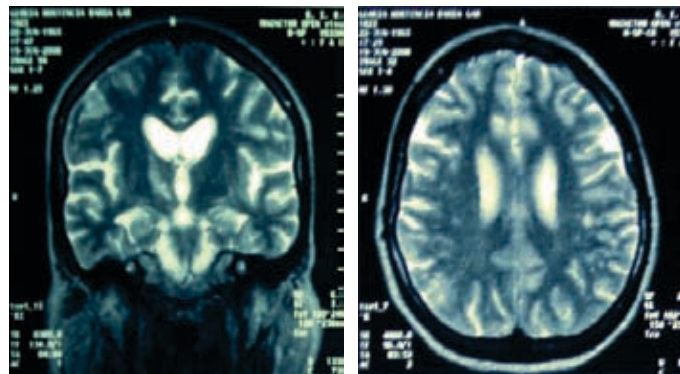
Hasta la fecha se ha reportado un número importante de casos de infección por PB19 con manifestaciones neurológicas, tales como encefalitis, meningitis, accidente cerebrovascular y neuropatía periférica, además de estatus epiléptico tanto en pacientes que viven con infección por VIH como pacientes sanos.<sup>4,5,6,7,8,9</sup>

## Discusión y conclusiones

Este caso es una forma de presentación poco usual de coinfección por PB19 en pacientes con infección por VIH en estadio de SIDA posterior al comienzo de la terapia antirretroviral altamente activa (TAR) que se mantienen con adecuada supresión virológica y reconstitución inmunológica. Cabe mencionar que posterior al inicio de TAR con base en FTC/TFV+DRV/r, nuestra paciente logró las metas de la terapia presentando adecuada supresión virológica y reconstitución inmunológica a las 16 semanas de inicio, sin embargo, presentó 2 cargas virales mayores de 40 copias/ml al inicio del cuadro clínico, pero nunca presentó falla virológica ni inmunológica durante el curso de la enfermedad.

Se realizó RMC en la cual se observaron múltiples lesiones encefálicas supratentoriales, dos de ellas en tálamo derecho tanto en su porción anteromedial como en su porción anterolateral que involucraba al brazo posterior de la cápsula interna derecha, una lesión en tálamo izquierdo y putamen izquierdo. En el lóbulo frontal derecho se encontraba una lesión más que comprometía la circunvolución frontal superior hasta la sustancia blanca periventricular adyacente y en las secuencias FLAIR y T2 algunas otras lesiones hiperintensas mal definidas en la sustancia blanca subcortical frontoparietal de ambos hemisferios (Figura 1).

Como parte del abordaje inicial de las lesiones encefálicas observadas, se realizó punción lumbar que presentó una presión de apertura de 18cm de agua, proteinorraquia de 79 mg/dl, glucorraquia de 29 mg/dl, además de obtenerse resultados negativos en dicho líquido para antígenos capsulares bacterianos y *Cryptococcus neoformans*. Se solicitó así mismo panel viral en LCR y suero además de serologías para *T. gondii*, CMV y VEB. Una vez descartados otros oportunistas y ante la espera de los resultados, debido a las manifestaciones neurológicas del cuadro clínico, se inició manejo empírico para neurotoxoplasmosis, incluyendo medidas antiedema, mostrando parcial mejoría clínica. Posteriormente se recabaron dichas serologías, mismas que resultaron negativas. El panel viral también se reportó negativo para otros agentes oportunistas importantes a considerar en pacientes con infección por VIH en etapa de SIDA como virus del Herpes Simple 1 y 2, CMV, EBV, virus JC y virus de la Varicela-Zoster. Un resultado positivo de PCR para el DNA de PB19 en LCR y suero estableció el diagnóstico durante el evento y permitió guiar la pauta terapéutica para su manejo médico, por lo que se suspendió el tratamiento empírico para neurotoxoplasmosis y se asoció dicho cuadro a SIRI tardío secundario a infección por PB19. Se administran dos ciclos de IG IV con lo cual mejora parcialmente el cuadro clínico así como lograr evidenciar una disminución en el tamaño y número de las lesiones encefálicas en la RMC de control, sin embargo se acentúan las alteraciones en la marcha y presenta prueba de Romberg positiva. Investigaciones posteriores por medio de PCR en LCR y suero para PB19 permitieron demostrar la persistencia de la infección, confirmando el hallazgo inicial por lo que se administra un tercer ciclo de IG IV y posterior a ello revierte de manera completa el cuadro clínico.



**Figura 1.** Resonancia Magnética A, Lesiones en región frontal derecha con compromiso en circunvolución superior hasta la sustancia blanca periventricular adyacente. B, Lesiones hiperintensas mal definidas en la sustancia blanca subcortical frontoparietal de ambos hemisferios.

A los 10 meses posteriores de haber presentado mejoría clínica, se realiza nuevamente PCR para PB19 en LCR y suero, resultando negativos. Se concluyó así que PB19 fue el agente etiológico causante del cuadro de encefalitis y que tras el manejo dirigido con IG IV en cantidad total de 3 ciclos, se logró revertir de manera completa las manifestaciones neurológicas de dicho cuadro clínico. Actualmente la paciente no presenta secuelas neurológicas como consecuencia de la encefalitis por PB19, sin embargo permanece sintomática con síndrome de fatiga crónica que también apoya el diagnóstico de infección por dicho agente etiológico.

Nolan y cols. en 2003 reportaron un caso de encefalitis por PB19 como manifestación de SIRI en un paciente con infección por VIH en etapa de SIDA posterior a las 4 semanas del comienzo de TARAA. Dato digno de mencionar es que este paciente presentó aplasia pura de serie roja secundaria a infección crónica por PB19, previo a las manifestaciones neurológicas.<sup>9</sup> A pesar de que hubo un descenso moderado de la hemoglobina durante el evento, los registros previos y posteriores nunca demostraron la presencia de anemia asociada de alguna forma a viremia crónica por PB19, de igual manera durante el evento la paciente nunca presentó alteraciones cutáneas ni refirió sintomatología articular. Éste resulta ser el primer caso reportado de encefalitis por PB19 como manifestación de SIRI tardío en una paciente infectada con VIH en etapa de SIDA, con conteo mayor a 300 linfocitos T CD4<sup>+</sup>, con historial de indetectabilidad previo al momento de la presentación clínica en la unidad de VIH del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

## Referencias bibliográficas

1. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:485-505.
2. Kerr JR. Pathogenesis of Parvovirus B19 Infection: Host Gene Variability, and Possible Means and Effects of Virus Persistence. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*. 2005 Sep-Oct;52(7-8):335-9.
3. Setúbal S, Jorge-Pereira MC, de Sant'Anna AL, de Oliveira SA, Bazin AR, do Nascimento JP. Clinical presentation of parvovirus B19 infection in HIV-infected patients with and without AIDS. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003 Mar-Apr;36(2):299-302. Epub 2003 Jun 10.
4. Douvoyiannis M, Litman N, Goldman DL. Neurologic Manifestations Associated with Parvovirus B19 Infection. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun 15;48(12):1713-23.

5. Okumura A, Ichikawa T. Aseptic meningitis caused by human parvovirus B 19. *Arch Dis Child*. 1993 Jun;68(6):784-5.
6. Druschky K, Walloch J, Heckmann J, Schmidt B, Stefan H, Neundörfer B. Chronic parvovirus B-19 meningoencephalitis with additional detection of Epstein-Barr virus DNA in the cerebrospinal Fluid of an immunocompetent patient. *J Neurovirol*. 2000 Oct;6(5):418-22.
7. Skaff PT, Labiner DM. Labiner, Status epilepticus due to human parvovirus B19 encephalitis in an immunocompetent adult, *Neurology*. 2001 Oct 9;57(7):1336-7.
8. Clarke J, Lee JD. Primary human parvovirus B19 infection in an HIV infected patient on highly active antiretroviral therapy, *Sex Transm Infect*. 2003 Aug;79(4):336.
9. Nolan RC, Chidlow G, French MA. Parvovirus B19 Encephalitis Presenting as Immune Restoration Disease after Highly Active Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2003 May 1;36(9):1191-4. Epub 2003 Apr 14.
10. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19, *N Engl J Med*. 2004 Feb 5;350(6):586-97.