



## CASOS CLÍNICOS

# *Infeción por parvovirus B19 en trasplante renal. Diagnóstico por detección del genoma viral en sangre periférica*

E. Gómez Huertas<sup>1</sup>, S. Melón<sup>2</sup>, A. S. Laurés<sup>1</sup>, M. de Oña<sup>2</sup>, J. Álvarez-Grande<sup>1</sup>

Servicios de Nefrología<sup>1</sup> y Microbiología<sup>2</sup>. Hospital Central de Asturias. 33006 Oviedo. España.

### RESUMEN

*El parvovirus B19 puede producir un cuadro de anemia conocido como aplasia pura de células rojas en los receptores de trasplantes de órganos. A veces se asocia a disminución de las otras series sanguíneas y a variada patología extrahematológica. El diagnóstico se suele hacer mediante examen de la médula ósea. El valor de la detección del genoma viral en sangre no está bien delimitado. Se describe el caso de un varón de 17 años que presentó fiebre, anemia recitilocipénica y hepatitis debida a infección por parvovirus B19, cuyo diagnóstico se realizó mediante determinación seriada del genoma viral en sangre periférica y se confirmó por biopsia de cresta iliaca. El paciente respondió al tratamiento con inmunoglobulinas, recuperándose completamente de los síntomas y no presentando recaídas.*

*Se sugiere que ante la presencia de anemia de origen no filiado en un paciente con trasplante renal se debe realizar una PCR de Parvovirus B19 en sangre periférica, sobre todo si se acompaña de reticulocitopenia. La detección del genoma viral en plasma permite realizar un diagnóstico y tratamiento precoz, evitando la administración de transfusiones sanguíneas innecesarias, y posiblemente la realización de una biopsia ósea.*

**Palabras clave:** *Parvovirus B19, trasplante renal, aplasia pura de células rojas, inmunoglobulinas.*

### PARVOVIRUS B19 INFECTION IN A RENAL TRANSPLANT RECIPIENT. DIAGNOSIS BY DETECTION OF VIRAL GENOME IN PERIPHERAL BLOOD

### SUMMARY

*Parvovirus B19 can produce a picture known as pure red blood aplasia in recipients of solid organ. Occasionally the viruses cause decrease of the other blood cells, and*

Recibido: 12-XII-2003.

En versión definitiva: 24-II-2004.

Aceptado: 8-III-2004.

**Correspondencia:** Dr. Ernesto Gómez Huertas

Servicio de Nefrología

Hospital Central de Asturias

C/ Celestino Villamil s/n

33006 Oviedo. España.

E-mail: ernesto.gomez@sespa.princast.es

*various extra-hematologic manifestations. Common diagnosis is realised by bone marrow examination. The diagnostic value of the viral genome in the blood stream is not well defined.*

*We reported the case of a male of 17 years of age, whose diagnosis was done by repeated determinations of the viral parvovirus B19 genome in peripheral blood. It was confirmed by a biopsy of the iliac crest. The patient was treated with unspecific IgG immunoglobulins, with complete recovery from the symptoms and signs. It did not have any recurrence of the disease.*

*This case suggests that the realisation of PCR of Parvovirus B19 in renal transplant patients with pure red cell aplasia could be of greater interest in the diagnosis and monitoring of the disease. The detection of the viral genome could avoid the administration of unnecessary blood transfusions, and possibly the realization of bone marrow biopsy.*

**Key words: Parvovirus B19, renal transplant, pure red cell aplasia, immunoglobulins.**

## INTRODUCCIÓN

La infección por Parvovirus B19 es una rara complicación infecciosa de los trasplantes de órganos. Su prevalencia es de 1-2% durante el primer año en la población infantil y probablemente mucho menor en adultos. El síntoma principal es anemia, pero a veces se ha observado leucopenia y trombocitopenia, y en raras ocasiones se han descrito hepatitis, miocarditis, vasculitis, glomerulonefritis y fallo respiratorio<sup>1,2</sup>.

El diagnóstico se basa en la presencia en el aspirado de médula ósea de hipoplasia eritroide severa y proeritroblastos gigantes y dismórficos, junto con la detección del genoma viral mediante inmunohistoquímica<sup>3</sup>. La utilidad de otros métodos de diagnóstico no agresivos está en discusión. En este sentido, la serología es de poco valor en los pacientes trasplantados<sup>4</sup> y la detección del ADN viral en plasma, aunque probablemente de mayor valor, no está suficientemente documentada<sup>5,6</sup>.

Se describe el caso de un receptor de trasplante renal que presentó un cuadro de aplasia de células rojas debida a infección por Parvovirus B19, cuyo primer diagnóstico se realizó por detección del ADN viral en sangre periférica. Se discute el valor de esta técnica en el diagnóstico y manejo de la enfermedad.

## CASO CLÍNICO

Varón de 17 años de edad, diagnosticado de enfermedad de Alport, en diálisis peritoneal automática desde agosto de 2000, sin otros antecedentes patológicos de interés. El paciente era IgG negativo para Cytomegalovirus (CMV) y para el virus de Epstein-Barr. Su tipaje HLA era A24,x/B8,44/DR17,x. Recibió

un primer trasplante renal procedente de un varón de 21 años, fallecido de traumatismo craneo-encefálico, HLA A2,X/B6,49/DR11,17, IgG positivo para CMV e Epstein-Barr. El tratamiento inmunosupresor de inducción consistió en prednisona (0,5 mg/kg/día), tacrolimus (0,2 mg/kg/día) y micofenolato mofetilo (1g/día). También se administró ganciclovir oral y trimetoprim-sulfametoxazol como profilaxis de CMV y *Pneumocystis carinii*, respectivamente. El postoperatorio transcurrió sin incidencias, siendo dado de alta con creatinina sérica de 1,46 mg/dl.

En la segunda semana postrasplante se objetivaron episodios de fiebre aislada de hasta 40 °C, acompañada de escalofríos, con periodicidad de un episodio a la semana, que cedían con antipiréticos. Los cultivos de orina mostraron dos episodios asintomáticos de infección por *Pseudomonas aeruginosa* que se negativizaron con tratamiento antibiótico. Los hemocultivos y los cultivos de líquido peritoneal fueron repetidamente negativos. Una ecografía abdominal y un TAC abdominal mostraron un pequeño hematoma de la herida quirúrgica que se drenó, siendo el cultivo negativo. El paciente se trató con varios cursos de antibióticos, a pesar de lo cual la fiebre siempre reaparecía con las mismas características que las descritas anteriormente. Los estudios analíticos mostraron desde la segunda semana del trasplante anemia importante (Hb 6,5 g/l, Htcr. 22,4%) normocítica y normocrómica y reticulocitopenia (0,1%) y a partir del segundo mes del trasplante discreta leucopenia ( $3,7 \times 10^3$ ) y trombopenia ( $135 \times 10^3$ ). Todos los demás estudios analíticos fueron normales. El paciente recibió seis transfusiones sanguíneas en tres ocasiones diferentes con efecto muy transitorio, reapareciendo la anemia intensa a los pocos días. Se disminuyó la dosis de micofenolato mofetil a la mitad y posteriormente se suspendió. En

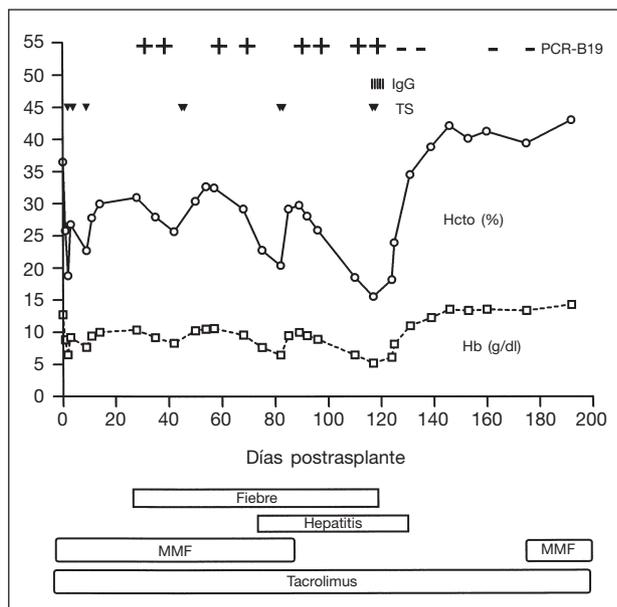


Fig. 1.—Evolución clínica y virológica del paciente. Se observa la recuperación del hematocrito y la hemoglobina y la erradicación de la necesidad de transfusiones sanguíneas siguiendo a la administración de inmunoglobulinas, así como la negatividad de la detección del genoma del Parvovirus B19 en suero. PCR-B19 indica la detección positiva o negativa del genoma del Parvovirus B19; IgG la administración de inmunoglobulinas intravenosas; TS transfusiones sanguíneas; Hcto hematocrito y Hb hemoglobina.

esta fecha también se suspendieron el ganciclovir y el trimetoprim-sulfametoxazol. A pesar de ello la anemia persistió, por lo que el paciente recibió eritropoyetina a altas dosis, también sin respuesta. Aproximadamente dos meses y medio después del trasplante se objetivó una elevación de las transaminasas (TGO 78 U/L, TGP 259 U/L). La determinación semanal en sangre periférica de PCR y antigenemia frente al CMV y de PCR del virus de Epstein-Barr fueron siempre negativas. La detección del genoma de otros virus del grupo herpes (herpes simplex, varicela-zoster y herpes virus humano 6) fueron negativos. Únicamente se detectó en tres ocasiones herpes virus humano 7.

Ante la presencia de fiebre, anemia de origen no filiado que no mejoraba con ningún tratamiento, reticulocitopenia y hepatitis, se decidió realizar detección de Parvovirus B19 en 6 muestras de plasma almacenadas a -70 °C de diferentes días después del trasplante. La PCR de todas ellas fue positiva (fig. 1). Con la sospecha de infección por Parvovirus B19 se trató al enfermo con gammaglobulina IgG polivalente (Poliglobin®: 400 mg/kg/día durante 5 días consecutivos). Con este tratamiento mejoró la anemia, se normalizaron los reticulocitos, desapareció la fiebre y se normalizaron las pruebas de función hepática. La fun-

ción renal no se alteró en ningún momento. En las semanas siguientes al tratamiento se negativizó la PCR del Parvovirus en plasma (fig. 2). El mismo día del inicio del tratamiento se realizó una biopsia de cresta ilíaca. El análisis del aspirado mostró aplasia de la serie eritroide y proeritroblastos gigantes de diversos tamaños con núcleos con inclusiones de aspecto vírico. Las series blanca y plaquetaria eran normales. El diagnóstico fue de aplasia selectiva de médula ósea de origen vírico.

Un año después de la enfermedad, el paciente se encuentra asintomático, afebril, sin anemia, con pruebas de función hepáticas normales y con creatinina sérica de 1,2 mg/dl. Se reintrodujo el micofenolato mofetil, no observándose recaídas de la enfermedad. Las determinaciones de anticuerpos IgG e IgM y la PCR del Parvovirus B19 persisten negativas.

### Estudio virológico

Para el diagnóstico del Parvovirus se realizó una amplificación genómica (PCR) en plasma del paciente inmediatamente antes, durante y después de los síntomas clínicos. Para ello se realizó una digestión enzimática con proteinasa K de 100 µl de plasma que se incubaron con 100 µl de tampón de lisis (tampón PCR, 0,5% igeal, 0,5% tween 20) durante 45 minutos a 56 °C. Posteriormente se inactivó la proteinasa K con pefabloc mediante una incubación de 2 horas a 37 °C. Las muestras se congelaron a -20 °C hasta su uso.

El método de amplificación utilizado fue una «nested» PCR en doble tubo donde en la primera ronda de amplificación, 10 µl de muestra se añadieron a 40 µl

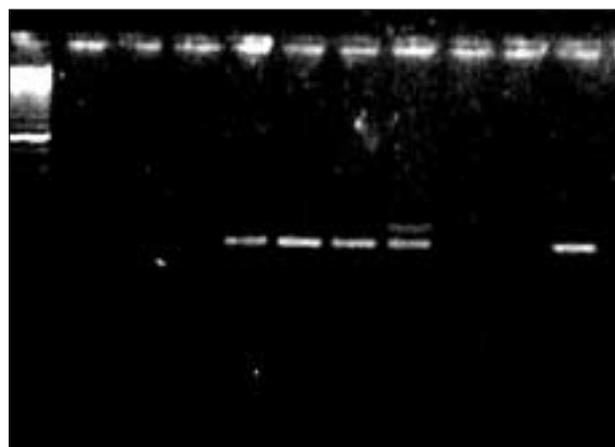


Fig. 2.—Determinación del genoma del receptor en muestras de plasma. De izquierda a derecha: la banda 1 es el control de pesos; la 2, 3, 4, 9 y 10 son muestras negativas del paciente; las 5, 6, 7 y 8 son muestras positivas correlativas del paciente; la banda 11 es el control positivo y la 12 el negativo.

de una mezcla de reacción que contenía 1 UI de Taq polimerasa (Bioline, USA), 50  $\mu$ M de cada desoxinucleótido-trifosfato (Promega, USA), Tampón PCR (20 mM de Tris.HCl, 25 mM de KCl, 2 mM de  $MgCl_2$ ) y 25 pmoles con unos cebadores externos (TJI[3775-3792]:5'-TTCTTTTCAGCTTTTAGG-3' y R4154 (4171-4154): 5'TATTCCTGTGACATATT-3') que amplificaban un fragmento de 397 pb del gen de la cápside VP2. Esta ronda de amplificación constó de un paso a 95 °C durante 5 minutos, 25 ciclos a 95 °C durante 30 segundos, 45 °C durante 30 segundos y 72 °C durante 1 minuto, y un paso final a 72 °C durante 10 minutos. Del producto de amplificación se tomaron 10  $\mu$ l y se añadieron a un segundo tubo con una mezcla de amplificación que contenía los 25 pmoles de los cebadores internos (TJ2[3818-3837]:5'-TATAAGTTTCCTCCAGTGCC- 3' y TJIII[3975-3956]:5'-TGAATTGCATGGTCTTCATG- 3') que amplifican un fragmento de 158 pb, y se aplicó un perfil térmico similar a la primera ronda de amplificación, pero donde la temperatura de hibridación de los cebadores fue de 60 °C en vez de 45 °C, y donde se aplicaron 35 ciclos en vez de 25. El producto amplificado se puso de manifiesto en una electroforesis en gel de agarosa al 2% (fig. 2).

Para comprobar la similitud entre la muestra del paciente y del riñón del donante (en el que también se detectó el Parvovirus en plasma) se realizaron estudios de secuenciación del fragmento amplificado, mediante el método de los terminadores (DNA sequencing kit: dRhosdamine terminator cycle sequencing; England) en un secuenciador ABI 310. Las secuencias amplificadas se compararon mediante el programa informático BLAST de la Biblioteca nacional americana ([www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/)). Las secuencias del donante y del paciente eran idénticas, pero el fragmento utilizado para su estudio (un fragmento muy conservado), así como su longitud (muy corto), no permitieron concluir que la fuente de infección fuese el órgano trasplantado, aunque parecen indicar esa posibilidad.

Las determinaciones serológicas IgG e IgM se realizaron mediante una técnica de inmunofluorescencia.

## DISCUSIÓN

Nuestro caso muestra a un paciente con una anemia aplásica inducida por Parvovirus B19, lo que se demuestra por la detección prolongada del ADN viral en sangre y por la morfología del aspirado de médula ósea, que revirtió completamente con la administración de gammaglobulinas intravenosas. Además de la aplasia, el paciente tiene otras manifestaciones no tan frecuentes de infección por Parvovirus B19, tanto hematológicas como no hematológicas. Entre las pri-

meras se encuentran trombocitopenia y discreta leucopenia, aunque la manifestación principal es anemia que no responde a las transfusiones sanguíneas. Típicamente, la anemia se acompaña de intensa reticulocitopenia, que desaparece (incluso se aprecia reacción reticulocitaria) con la mejoría del cuadro infeccioso. Entre las manifestaciones no hematológicas destacan la fiebre elevada intermitente y la alteración de las pruebas de función hepáticas.

Los Parvovirus son virus pequeños, no encapsulados, de una sola cadena de ADN, que infectan a varios animales y al hombre. De los dos que infectan al hombre, sólo el B19 es patógeno<sup>10,11</sup>. En los sujetos inmunocompetentes causa el eritema infeccioso o quinta enfermedad exantemática de los niños y puede producir también crisis aplásicas y artritis. En estos pacientes la anemia suele ser leve y transitoria, pero en los sujetos inmunosuprimidos puede ser grave y persistente, como consecuencia de la dificultad que tienen estos individuos para producir anticuerpos<sup>12</sup>. La anemia es debida a que el virus tiene tropismo por las células precursoras eritroides, ya que éstas tienen un antígeno P que se comporta como un receptor para el Parvovirus B19<sup>8</sup>. El virus provoca la lisis de las células infectadas en la médula ósea<sup>9</sup>. En nuestro paciente la anemia no remitió con sucesivas transfusiones sanguíneas y se acompañó de importante reticulocitopenia. Esta asociación sugiere el diagnóstico de infección por Parvovirus B19. También se observó trombocitopenia y leucopenia discreta. Aunque la mayoría de los casos se han reportado como anemia pura de células rojas, algunos de ellos se acompañan de disminución de las otras series sanguíneas<sup>13</sup>. En ocasiones se observa afectación de otros órganos y sistemas, como miocarditis<sup>14</sup>, vasculitis<sup>15</sup> y hepatitis<sup>16,17</sup>. Esta última se presentó también en nuestro paciente. La fiebre elevada intermitente se observa en ocasiones, sobre todo en los casos de infección severa<sup>18</sup>. En este sentido se debe diferenciar de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante, máxime siendo un paciente joven con serología de virus de Epstein-Barr del donante positiva y receptor negativa. La ausencia de adenopatías en las técnicas de imagen y la persistente negatividad de la PCR para el Epstein-Barr en leucocitos de sangre periférica hacían improbable este diagnóstico.

Además de la afectación de corazón e hígado, Moudgil y cols., han descrito recientemente<sup>19</sup> la asociación de infección por Parvovirus B19 con una glomerulopatía colapsante similar a la que se produce en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estos autores realizaron un estudio retrospectivo en un grupo de biopsias renales con diagnóstico de glomeruloesclerosis colapsante y lo compararon con un grupo control formado por biopsias renales con los diagnósticos de nefropatía asociada a VIH,

glomeruloesclerosis esclerosante focal y biopsias normales, y observaron que en el 78,3% de las biopsias del primer grupo se detectó el genoma del Parvovirus B19, frente a una media de 21,3% en el grupo control. Sin embargo, el Parvovirus se detectó también en el 25,8% de las biopsias consideradas normales, por lo que su detección aislada en el tejido renal no indica necesariamente infección activa si no va acompañada de cambios histológicos típicos. Las partículas virales se localizan en las células parietales y viscerales del glomérulo y en las células tubulares.

En los sujetos normales, la transmisión del Parvovirus B19 se realiza a través de las secreciones respiratorias (fundamentalmente), de la sangre y de la orina. Por este motivo, la infección es muy frecuente y aumenta con la edad, de tal manera que los sujetos mayores de 50 años tienen anticuerpos IgG en un porcentaje de un 75% o más. En los individuos más jóvenes la frecuencia de anticuerpos es menor, como sucedió con nuestro paciente. En los trasplantes también se ha descrito infección nosocomial<sup>20</sup> y transmisión por el órgano trasplantado<sup>21</sup>. En nuestro caso el donante era seropositivo para el virus y el receptor seronegativo. Aunque las secuencias del genoma del virus del donante y del receptor eran idénticas, no podemos asegurar que el virus fuese transmitido por el donante por los problemas descritos en la metodología, pero los datos hacen pensar en esta posibilidad como la más probable.

El diagnóstico clásico de la infección se realiza mediante el examen histológico e histoquímico del aspirado de médula ósea. Este método es relativamente agresivo. La detección de anticuerpos IgM o IgG (si el paciente es seronegativo) es de poca utilidad, pues suele ser negativa en los trasplantes de órganos, como ocurrió en nuestro caso. Un año después el paciente no había desarrollado anticuerpos IgG ni IgM. Por el contrario, durante la infección se detectó el genoma viral en sangre periférica. Aunque no hay estudios lo suficientemente amplios que confirmen su utilidad, la determinación seriada del genoma en sangre periférica puede ser un buen método de diagnóstico y de monitorización de la infección. Para algunos autores, la detección del genoma viral en plasma es un método muy específico<sup>22</sup>. En nuestro caso, la detección repetida del genoma viral y su desaparición coincidiendo con la mejoría de los síntomas sugiere que la PCR puede ser un método rápido, no agresivo y económico de diagnóstico y seguimiento de la infección y de la monitorización del tratamiento.

Los casos descritos en la literatura de infección por Parvovirus B19 en los trasplantes de órganos sólidos son escasos, pero es posible que la infección sea más frecuente de lo que se diagnostica, ya que en ocasiones remite espontáneamente<sup>23</sup>. Un estudio reciente mostró que en el 23% de los trasplantes renales con anemia se detectó el genoma del Parvovirus B19, fren-

te al 5% de los que no tenían anemia<sup>24</sup>. Por otra parte, la presencia de infecciones víricas en pacientes inmunodeprimidos probablemente indica un estado de sobreinmunosupresión. En este sentido puede ser de interés el hecho de que en la mayoría de los casos descritos recibían tratamiento con potentes drogas inmunosupresoras, como micofenolato mofetil y tacrolimus<sup>25</sup>.

No existe tratamiento específico de la infección, por lo que la primera medida a tomar debe ser la disminución de la inmunosupresión. En ocasiones la supresión de los antimetabolitos es suficiente para vencer la infección<sup>26</sup>, pero esto no ocurrió en nuestro paciente. En la mayoría de los casos, la administración de gammaglobulinas inespecíficas IgG resuelve el problema<sup>27</sup>. Un reciente informe ha ensayado la administración de anticuerpos anti-CD52 con buenos resultados<sup>28</sup>.

En nuestra opinión, ante la presencia de anemia de origen no filiado en un paciente con trasplante renal, se debe realizar una PCR de Parvovirus B19 en sangre periférica, sobre todo si se acompaña de reticulocitopenia. La detección del genoma viral en plasma permite realizar un diagnóstico y tratamiento precoz, evitando la administración de transfusiones sanguíneas innecesarias, y posiblemente la realización de una biopsia ósea.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Broliden K: Parvovirus B19 infection in pediatric solid-organ and bone marrow transplantation. *Pediatr Transplant* 5: 320-30, 2001.
2. Gallinella G, Manaresi E, Venturoli S y cols.: Occurrence and clinical role of active Parvovirus B19 infection in transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18: 811-3, 1999.
3. Fisch P, Handgretinger R, and Schaefer HE: Pure red cell aplasia. *Br J Haematol* 111: 1010-22, 2000.
4. Cohen BJ, Buckley MM: The prevalence of antibody to human Parvovirus B19 in England and Wales. *J Med Microbiol* 25: 151-3, 1988.
5. Zolnourian ZR, Curran MD, Rima BK y cols.: Parvovirus B19 in kidney transplant patients. *Transplantation* 69: 2198-202, 2000.
6. Hung CC, Lee KL, Chen MY: Increase in B19 viral load prior to relapse of anaemia in an AIDS patient with persistent B19 infection. *J Infect* 43: 150-2, 2000.
7. Cossinatti P, Burtomboy G, Foop M, and Siegel G: Evidence for persistence of human parvovirus B19 DNA in bone marrow. *J Med Virol* 53: 229-32, 1997.
8. Siegl G, Bates RC, Berns KI y cols.: Characteristics and taxonomy of parvoviridae. *Intervirology* 23: 61-73, 1985.
9. Young N, Harrison M, Moore J y cols.: Direct demonstration of the human Parvovirus in erythroid progenitor cells infected in vitro. *J Clin Invest* 74: 2024-32, 1989.
10. Brown KE, Anderson MJ, Serjeant GR y cols.: Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 Parvovirus. *Science* 262: 114-7, 1993.
11. Heegaard ED, Brown KE: Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 15: 485-505, 2002.
12. Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M y cols.: Persistent B19 Parvovirus in patients infected with human immunodeficiency

## E. GÓMEZ y cols.

- virus type1 (HIV-1): a treatable cause of anemia in AIDS. *Ann Intern Med* 113: 926-33, 1990.
13. Marchand S, Tchernia G, Hiesse C y cols.: Human Parvovirus B19 infection in organ transplant recipients. *Clin Transplant* 13: 17-24, 1999.
  14. Heegaard ED, Eiskjaer H, Baandrup U, Hornsleth A: Parvovirus B19 infection associated with myocarditis following adult cardiac transplantation. *Scand J Infect Dis* 30: 607-10, 1998.
  15. Murer L, Zacchello G, Bianchi D y cols.: Thrombotic microangiopathy associated with Parvovirus B19 infection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11: 1132-7, 2000.
  16. Eis-Hubinger AM, Reber U, Abdul-Nour T y cols.: Evidence for persistence of Parvovirus B19 ADN in livers of adults. *J Med Virol* 65: 395-401, 2001.
  17. Lee PC, Hung CJ, Lei HY y cols.: Parvovirus B19-related acute hepatitis in an immunosuppressed kidney transplant. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1486-8, 2000.
  18. Pamidi S, Friedman K, Kampalath B y cols.: Human Parvovirus B19 infection presenting as persistent anemia in renal transplant recipients. *Transplantation* 69: 2666-9, 2000.
  19. Moudgil A, Nast CC, Bagga A y cols.: Association of Parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 59: 2126-33, 2001.
  20. Lui SL, Luk WK, Cheung CY y cols.: Nosocomial outbreak of Parvovirus B19 infection in a renal transplant unit. *Transplantation* 71: 59-64, 2001.
  21. Yango A Jr, Mooissey P, Gohh R, Wahbeh A: Donor-transmitted parvovirus infection in a kidney transplant recipient presenting as pancytopenia and allograft dysfunction. *Transpl Infect Dis* 4: 163-6, 2002.
  22. Daly P, Corcoran A, Mahon BP, Doyle S: High-sensitivity PCR detection of parvovirus B19 in plasma. *J Clin Microbiol* 40: 1958-62, 2002.
  23. Amiot L, Langanay T, Drenou B y cols.: Spontaneous recovery from severe Parvovirus B19 pure red cell aplasia, in a heart transplant recipient, as demonstrated by marrow culture. *Hematol Cell Ther* 40: 71-3, 1998.
  24. Cavallo R, Merlini C, Re D y cols.: B19 virus infection in renal transplant recipients. *J Clin Virol* 26: 361-8, 2003.
  25. Wong TY, Chan PK, Leung CB y cols.: Parvovirus B19 infection causing red cell aplasia in renal transplantation on tacrolimus. *Am J Kidney Dis* 34: 1132-6, 1999.
  26. Shimmura H, Tanabe K, Ishikawa N y cols.: Discontinuation of immunosuppressive antimetabolite for Parvovirus B19-associated anemia in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 32: 1967-70, 2000.
  27. Moudgil A, Shidban H, Nast CC y cols.: Parvovirus B19 infected-related complications in renal transplant recipientys: treatment with intravenous immunoglobulin. *Transplantation* 64: 1847-50, 1997.
  28. Granot E, Miskin H, Aker M: Monoclonal anti-CD52 antibodies: a potential mode of therapy for Parvovirus B(19) hepatitis. *Transplant Proc* 33: 2151-3, 2001.