

Recorrência de Aplasia Eritrocitária Pura Associada ao Parvovírus B19: Uma Doença Desafiante no Transplante Renal

Núria Paulo^{1*} , Carolina Ferreira² , Ana Cerqueira¹ , Susana Sampaio¹ , Manuel Pestana¹ 

1.Unidade Local de Saúde de São João  – Porto – Portugal.

2.Unidade Local de Saúde de Viseu Dão Lafões – Viseu – Portugal.

*Autora correspondente: nuriapaulo@hotmail.com

Editora de Seção: Ilka de Fátima Santana F. Boin 

Recebido: Maio 01, 2024 | Aprovado: Jun 20, 2024

RESUMO

A aplasia eritrocitária pura (PRCA) associada à infeção por parvovírus B19 (PVB19) é um importante diagnóstico a considerar em recetores de transplante renal (TR) que se apresentam com anemia persistente, nos quais outras etiologias foram excluídas. A gestão desses doentes representa um desafio, uma vez que a redução da imunossupressão (IS) para tratar a infeção vírica deve ser cautelosa pelo potencial aumento do risco de rejeição do aloenxerto. Os autores descrevem um caso de um homem de 43 anos com antecedentes de doença renal crónica de etiologia indeterminada que foi submetido a TR de um dador falecido após morte circulatória em janeiro de 2021. No primeiro ano pós-TR, o paciente foi internado repetidamente devido a PRCA associada ao PVB19 e necessitou de transfusões de glóbulos vermelhos e tratamento com imunoglobulina humana intravenosa (IVIG). A IS foi inicialmente ajustada com suspensão do micofenolato de mofetil (MMF) e posteriormente alterada para um esquema TRANSFORM com prednisolona, tacrolimus e everolimus. Devido ao agravamento da função renal, foi realizada uma biópsia renal que revelou rejeição aguda mediada por células T *borderline* com sinais significativos de cronicidade (50% de fibrose intersticial e atrofia tubular). Para garantir o controlo da infeção, a IS não foi aumentada. Considerando a recorrência da PRCA associada ao PVB19 apesar do uso de um esquema IS TRANSFORM num paciente com disfunção crónica do aloenxerto e alto risco imunológico, foi iniciada terapêutica de manutenção com IVIG (0,4 mg/kg) a cada 4 semanas. Após 9 meses de tratamento não foi identificada nenhuma recidiva. De forma a promover uma prescrição individualizada de IS, um ImmunoBiogram[®] foi recentemente realizado, estando a ser considerada uma redução da IS que potencialmente permitirá a suspensão da terapia de manutenção com IVIG. O diagnóstico e tratamento da PRCA associada ao PVB19 são desafiadores. Relativamente à doença recidivante, o tratamento prolongado com IVIG parece ser útil, mas mais estudos são necessários para estabelecer o seu papel. Também é fundamental adaptar, tanto quanto possível, a IS ao perfil imunológico individual dos doentes para prevenir o uso excessivo de imunossupressão.

Descritores: Parvovírus B19; Anemia; Transplante Renal; Imunoglobulina; Imunossupressão.

Recurrent Parvovirus B19-Associated Pure Red Cell Aplasia: A Challenging Disease in Kidney Transplantation

ABSTRACT

Parvovirus B19 (PVB19)-associated pure red cell aplasia (PRCA) is an important diagnosis to consider in kidney transplant (KT) recipients experiencing persistent anemia, in whom other etiologies have been excluded. Its management poses a challenge since reducing immunosuppression (IS) to address the viral infection needs to be carefully balanced with the increased risk of allograft rejection. The authors describe a case of a 43-year-old male with a history of chronic kidney disease of unknown etiology who underwent a KT from a deceased donor after circulatory death in January 2021. In the 1st year post-KT, the patient was repeatedly admitted due to the recurrence of PVB19-associated PRCA, requiring blood transfusions and intravenous immunoglobulin (IVIG). IS was initially adjusted with mycophenolate mofetil (MMF) suspension and later transitioned to a TRANSFORM scheme with prednisolone, tacrolimus, and everolimus. Due to deteriorating kidney function, a kidney biopsy was performed and revealed borderline acute T-cell mediated rejection with significant signs of chronicity (50% of interstitial fibrosis and tubular atrophy). To guarantee infection control, IS was not increased. Considering the recurrence of PVB19-associated PRCA, despite the use of a TRANSFORM IS scheme in a patient with chronic allograft dysfunction and high immunologic risk, maintenance therapy with IVIG (0,4 mg/kg) every 4 weeks was started. After 9 months of maintenance therapy, no relapse was identified. To promote an

individualized IS prescription, an ImmunoBiogram[®] was recently performed and an IS reduction is planned, followed by an ImmunoBiogram[®] control, which will potentially allow the suspension of IVIG maintenance therapy. The diagnosis and management of PVB19-associated PRCA is challenging. Regarding recurrent disease, prolonged IVIG treatment appears to be a useful treatment strategy, but more studies are necessary to ascertain its role. It is also fundamental to tailor the IS as much as possible to the individualized immunologic profile of the patients to prevent overimmunosuppression.

Descriptors: Parvovirus B19; Anemia; Kidney Transplantation; Immunoglobulin; Immunosuppression.

INTRODUÇÃO

A anemia é registrada em 20-50% dos receptores de transplante renal (TR).¹ As causas potenciais incluem deficiência de ferro e folato, diminuição da produção de eritropoietina, infecções e toxicidade hematológica dos imunossuppressores.^{2,3} A aplasia eritrocitária pura (PRCA) associada ao Parvovírus B19 (PVB19) torna-se um diagnóstico importante em receptores de TR com anemia persistente, nos quais foram excluídas outras etiologias. A PRCA associada ao PVB19 é descrita em até 27% dos receptores de TR com anemia e doença recorrente em até um terço dos casos. A sua gestão representa um desafio, uma vez que a redução da imunossupressão (IS) para tratar a infecção vírica tem de ser cuidadosamente equilibrada com o aumento do risco de rejeição do aloenxerto.⁴ Os autores descrevem um caso de PRCA associada ao PVB19 recorrente num receptor de TR.

Relato do caso

Um homem de 43 anos de idade com antecedentes de doença renal crônica de etiologia desconhecida foi submetido a TR em janeiro de 2021 a partir de um dador falecido após morte circulatória. Realizou IS de indução com imunoglobulina antitímocito humano (Thymoglobulin[®]) e um esquema de manutenção com prednisolona, tacrolimus e micofenolato de mofetil (MMF). Como o paciente apresentou atraso na função do enxerto, foi realizada biópsia renal, que demonstrou necrose tubular aguda grave. A função renal foi recuperada e o doente teve alta com uma creatinina sérica de 4,3 mg/dL.

Três meses após o TR, o doente apresentou astenia progressiva e foi detectada anemia normocítica normocrômica, embora a função renal tenha melhorado (creatinina sérica de 3,2 mg/dL). A investigação minuciosa revelou contagens normais de leucócitos e plaquetas, contagem baixa de reticulócitos (0,5%) e ausência de sinais de hemorragia ativa, infecção bacteriana, deficiência de ferro ou hemólise (raros esquizócitos, desidrogenase láctica, bilirrubina e haptoglobina normais); a função tiroideia, o folato e a vitamina B12 eram normais, o teste de Coombs direto era negativo e não foi detectado qualquer pico monoclonal na eletroforese de proteínas (Tabela 1). Os estudos endoscópicos excluíram hemorragia gastrointestinal e a tomografia computadorizada cérvico-toraco-abdomino-pélvica não identificou quaisquer lesões suspeitas. A reação sérica em cadeia da polimerase (PCR) do citomegalovírus e do vírus Epstein-Barr foi negativa, enquanto a PCR do PVB19 foi positiva ($10,6 \times 10^{10}$ UI/mL [11 log]) e confirmou o diagnóstico de PRCA associada ao PVB19. Apesar de a IS ter sido ajustada e o MMF ter sido descontinuado, o nível de hemoglobina do doente diminuiu (nível nadir de hemoglobina de 6,6 g/dL) com uma carga plasmática elevada e sustentada de PVB19. Foi então internado no hospital, onde recebeu duas transfusões de sangue e começou a receber imunoglobulina intravenosa (IgEV), numa dose total de 2 g/kg. Dado que o doente não respondia inicialmente como esperado, foi consultada a hematologia e efetuado um aspirado da medula óssea, que revelou achados compatíveis com recuperação após aplasia eritroide. A biópsia da medula óssea revelou hipoplasia com hiperplasia eritroide relativa. O doente teve alta após 20 dias com hemoglobina de 8 g/dL e carga de PVB19 reduzida. Voltou a iniciar MMF numa dose mais baixa.

No primeiro ano pós-TR, o doente foi internado duas vezes devido à recorrência de PRCA associada ao PVB19. Em ambas as ocasiões, recebeu infusões de IgEV (2 g/kg) e, após a segunda recorrência, a IS de manutenção foi alterada para um esquema TRANSFORM com prednisolona, tacrolimus e everolimus. Adicionalmente, devido à deterioração da função renal, foi realizada uma biópsia aloenxerto que revelou rejeição aguda mediada por células T *borderline* com sinais significativos de cronicidade (50% de fibrose intersticial e atrofia tubular). Para garantir o controlo da infecção, a IS não foi aumentada. Considerando a recorrência de PRCA associada ao PVB19, apesar da utilização de um esquema de IS TRANSFORM num doente com disfunção crônica do aloenxerto, elevado risco imunológico e provável nefrotoxicidade do foscarnet, foi iniciada terapêutica preventiva com IgEV (0,4 mg/kg) de 4 em 4 semanas.

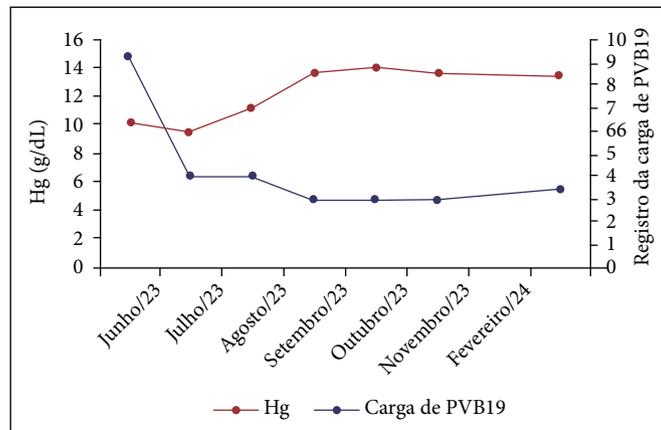
Após 9 meses de terapêutica profilática, o doente continua a ser seguido em consulta de nefrologia, não tendo sido identificada qualquer recidiva. A evolução dos níveis de hemoglobina e da carga de PVB19 após o último episódio de recaída de PRCA associada ao PVB19 está descrita na Fig. 1.

Para promover uma prescrição individualizada de IS, foi realizado recentemente um ImunoBiograma[®]. O doente apresentava um z score de 1,5 para tacrolimus, 1,2 para everolimus e -1,5 para MMF, e um rácio de ativação de 2,11 (nível de referência > 5,2). Consequentemente, estamos considerando uma redução da IS, seguida de um controle por ImunoBiograma[®], o que potencialmente permitirá a suspensão da terapêutica com com IgEV.

Tabela 1. Resultados laboratoriais na admissão inicial da hospitalização.

Parâmetro	Valor (intervalo de referência)
Hemoglobina (g/dL)	6,6 (12-16)
Leucócitos ($\times 10^9/L$)	4,1 (4-11)
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	275 (150-400)
Proteína C-reativa (mg/L)	0,9 (< 3)
Creatinina sérica (mg/dL)	3,60 (0,51-0,95)
Ureia sérica (mg/dL)	151 (10-50)
Sódio sérico (mEq/L)	139 (135-147)
Potássio sérico (mEq/L)	5,0 (3,5-5,1)
Cloro sérico (mEq/L)	102 (101-109)
Reticulócitos ($\times 10^{12}/L$)	0,004 (0,025-0,090)
Lactato desidrogenase (U/L)	250 (135-225)
Bilirrubina total (mg/dL)	0,9 (< 1,2)
Haptoglobina (mg/dL)	87 (50-320)
Ferro (ug/dL)	51 (53-167)
Saturação de transferrina (%)	26 (20-50)
Ferritina (ng/mL)	1646 (22-336)
Folato (ng/mL)	3,7 (2,2-17,5)
Vitamina B12 (pg/mL)	462 (187-883)
Hormônio estimulante da tireoide (UI/mL)	0,30 (0,35-4,94)
Tiroxina livre (ng/mL)	0,84 (0,7-1,48)

Fonte: Elaborada pelos autores.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 1. Evolução da hemoglobina e da carga de PVB19 após a terapia de manutenção com IgEV.

DISCUSSÃO

O PVB19 é um vírus de DNA linear da família *Parvoviridae*, e tem um tropismo pelo antígeno P eritrocitário, um receptor celular expresso nas células vermelhas do sangue, precursores eritroides, placenta e células endoteliais. O PVB19 se replica nos precursores eritroides e, devido ao seu efeito citotóxico direto, bloqueia a eritropoiese e promove a destruição dos glóbulos vermelhos.^{2,3}

Mais comumente, a infecção sintomática pelo PVB19 ocorre em crianças, mas também pode ocorrer em receptores de transplante de órgãos sólidos. Ela pode ser transmitida por meio de gotículas respiratórias, infecções transplacentárias e transfusões de sangue. Em relação aos receptores de TR, a infecção pelo PVB19 pode ocorrer por meio da reativação do vírus latente, viremia persistente ou transmissão do aloenxerto.^{1,3,5} Contudo, não é recomendada a triagem de rotina do status sorológico do dador e do receptor de TR.⁶

A infecção pelo PVB19 pode se manifestar clinicamente por meio de sintomas como erupção cutânea, artropatia e doença invasiva de órgãos.⁵ A disfunção do aloenxerto pode se manifestar como glomerulopatia colapsante e microangiopatia trombótica, e pode conduzir à perda do enxerto.⁷ Além disso, é preciso considerar o aumento do risco de rejeição do aloenxerto após a redução da IS.^{3,5} A infecção pelo PVB19 pode causar pancitopenia e, mais comumente, PRCA associada ao PVB19, com implicações

importantes para a sobrevivência do paciente e do aloenxerto.⁸ Como mencionado anteriormente, a anemia é um achado comum no período inicial pós-TR e muitos fatores contribuintes foram identificados.³ Nosso paciente desenvolveu anemia agravada sem causa aparente após uma investigação minuciosa, levantando a hipótese de PRCA associada ao PVB19. Isso geralmente ocorre nos primeiros três meses após o TR e é caracterizado por uma anemia normocítica normocrômica persistente com baixa contagem de reticulócitos, que não responde à eritropoietina.^{2,8,9} Os estudos da medula óssea, geralmente realizados se o diagnóstico não for óbvio, mostram pronormoblastos gigantes ou precursores eritroides ausentes.⁸ Um fator de risco significativo é a indução de IS, particularmente a timoglobulina,⁵ como foi o caso do nosso paciente.

Devido às suas manifestações clínicas inespecíficas e ao amplo diagnóstico diferencial em relação à anemia em receptores de TR, o diagnóstico de PRCA associada ao PVB19 é frequentemente tardio.¹⁰ Ele pode ser feito por meio da detecção de anticorpos ou da detecção direta do DNA do vírus no sangue, na medula óssea ou nos tecidos afetados. No contexto de transplantes de órgãos sólidos, em que pode faltar uma resposta humoral adequada e uma carga vírica alta pode estar associada a uma sorologia falsamente negativa, a ausência de anticorpos contra o PVB19 não exclui esse diagnóstico e a detecção do vírus deve ser realizada.^{2,11} Cargas virais mais altas são mais comumente associadas a um risco maior de doença sintomática. No entanto, considerando que em alguns pacientes o vírus ainda é detectável anos após a fase aguda da infecção, uma PCR positiva para PVB19 não reflete necessariamente uma infecção aguda.⁶ A detecção concomitante de anemia aguda e PCR positiva para PVB19 confirmou o diagnóstico em nosso paciente.

A abordagem terapêutica inicial envolve medidas de suporte, incluindo transfusões de sangue e redução da IS. No entanto, é fundamental equilibrar os benefícios do controle da infecção vírica com o risco elevado de rejeição do aloenxerto ao considerar a redução da IS. Se essa abordagem se mostrar insuficiente, o tratamento com IgEV (400 mg/kg/dia por 5 dias) geralmente é bem-sucedido devido à concentração considerável de anticorpos IgEV anti-PVB19 presentes na IgEV, que podem neutralizar o vírus.^{4,12} Uma dose diária maior também pode ser administrada (com uma dose total de 2 g/kg), mas o risco aumentado de nefrotoxicidade associado a doses ≥ 1 g/kg/dia deve ser considerado.⁶ Nosso paciente desenvolveu o primeiro episódio de PRCA associada ao PVB19 3 meses após o TR e foi inicialmente tratado com sucesso com suspensão de MMF, terapia IgEV e ajuste de IS para um esquema TRANSFORM, numa tentativa de reduzir a dose de tacrolimus e, ao mesmo tempo, aproveitar as possíveis propriedades antivirais do inibidor de mTOR, semelhante às infecções por citomegalovírus e poliomavírus BK.

O monitoramento da resposta à terapia com PCR em série para PVB19 pode não ser adequado, pois alguns pacientes assintomáticos mantêm viremia de baixo grau meses após a terapia eficaz. Consequentemente, monitorar os níveis de hemoglobina e solicitar PCR para PVB19 em caso de anemia agravada é possivelmente a melhor abordagem para acompanhar esses pacientes.⁶ A recorrência da PRCA associada ao PVB19 ocorre em até 33% dos pacientes, principalmente naqueles que tiveram infecção primária pós-TR e naqueles que receberam IS pesada, o que limita a capacidade dos pacientes de eliminar o vírus.¹¹ No primeiro episódio de recaída, geralmente é administrada uma segunda dose de IgEV.¹⁰ Entretanto, no caso de múltiplas recorrências, devem ser consideradas terapias alternativas. Dados *in vitro* sugerem que o cidofovir pode ser eficaz na eliminação da carga vírica, mas são necessários mais estudos.⁶ O foscarnet é mais comumente usado para o tratamento de infecções por citomegalovírus, vírus herpes simplex e vírus varicela-zóster em receptores de TR. Há pequenos relatos que demonstram a eficácia do foscarnet no tratamento da PRCA recorrente associada ao PVB19 em receptores de TR.⁸ Uma grande preocupação é sua nefrotoxicidade, o que leva à consideração de infusões prolongadas de IgEV em pacientes com disfunção do aloenxerto. Infusões prolongadas de IgEV foram relatadas em pacientes imunocomprometidos, como aqueles com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, que apresentam anemia refratária grave. A normalização da contagem de glóbulos vermelhos e a redução da carga sérica de PVB19 parecem ser alcançadas após a terapia.¹² Durante o primeiro ano pós-TR e apesar da redução da IS, nosso paciente foi readmitido no hospital devido a recaídas frequentes. Os resultados do ImmunoBiogram[®], um teste funcional que prevê a resposta farmacodinâmica *in vitro* ao tratamento imunossupressor por meio da medição da atividade metabólica das células mononucleares do sangue periférico imunologicamente ativadas do paciente,^{13,14} só estavam disponíveis após vários meses de acompanhamento. Esses resultados podem justificar a falta de resposta do nosso paciente ao esquema TRANSFORM, uma vez que foi demonstrado que ele é mais sensível a tacrolimus e a everolimus quando comparado ao MMF. A taxa de ativação de 2,11 também é compatível com um paciente "altamente imunossuprimido".^{13,14} As recorrências frequentes nesse caso evidenciaram a necessidade de terapias alternativas. O fato de o paciente ter disfunção crônica do aloenxerto tornou o tratamento da PRCA recorrente associada ao PVB19 mais desafiante, uma vez que medicamentos como o foscarnet não eram recomendados. Para exacerbar ainda mais essa complexidade, após a redução da IS, nosso paciente desenvolveu rejeição aguda *borderline* mediada por células T, necessitando de uma intensificação da IS, que não foi realizada porque poderia comprometer o controle da infecção. Portanto, considerando o fato de que a rejeição do aloenxerto limita a redução da IS, a necessidade de transfusões de sangue e a imunização inerente em um paciente jovem que possivelmente necessitará de um segundo TR, a nefrotoxicidade indesejável do foscarnet, a resposta bem-sucedida à IgEV e a qualidade de vida do paciente, a terapia crônica com IgEV a cada quatro semanas foi considerada a melhor opção. Apesar da ausência de diretrizes precisas para o tratamento da infecção crônica por PVB19,

incluindo a duração da terapia, a terapia de manutenção com infusões prolongadas de IgEV pode ser uma opção terapêutica para a PRCA recorrente, mas são necessários mais estudos para definir a duração adequada do tratamento. Com essa estratégia, em um acompanhamento de 9 meses, nosso paciente continua livre de recaídas, com hemoglobina sérica estável e carga reduzida de PVB19.

Nesse paciente em particular, a seleção individualizada da IS pode ser suficiente para evitar a rejeição e, ao mesmo tempo, evitar infecções recorrentes. De acordo com os resultados do Imunobiograma® sugestivos de imunossupressão excessiva, consideramos reduzir a IS. É imperativo monitorizar frequentemente as alterações no ImunoBiograma®, pois o estado imunológico do paciente pode variar com o tempo e dependendo da condição clínica. Portanto, repetiremos o ImunoBiograma® durante o acompanhamento para obter um padrão da resposta imunológica do paciente que permita uma terapia de IS adaptada às suas necessidades.

CONCLUSÃO

Em conclusão, o diagnóstico e o tratamento da PRCA associada ao PVB19 são desafiadores. Em relação à doença recorrente, o tratamento prolongado com IgEV parece ser uma estratégia de tratamento útil, porém, são necessários mais estudos para comprovar sua eficácia e determinar a duração adequada da terapia. Também é fundamental adaptar a IS o máximo possível ao perfil imunológico individualizado dos pacientes para evitar imunossupressão excessiva.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuição científica e intelectual substantiva ao estudo: Paulo N, Ferreira C, Cerqueira A; **Conceituação e desenho:** Paulo N, Ferreira C, Cerqueira A; **Análise de dados e interpretação:** Paulo N, Ferreira C; **Redação do artigo:** Paulo N, Ferreira C; **Revisão crítica:** Cerqueira A, Sampaio S, Pestana M; **Aprovação final:** Cerqueira A, Sampaio S, Pestana M. **Nota:** Onde indicado, Paulo N e Ferreira C contribuíram igualmente.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Todos os dados foram gerados ou analisados no presente estudo.

FINANCIAMENTO

Não aplicável.

AGRADECIMENTOS

Não aplicável.

REFERÊNCIAS

1. Sharma N, Bajwa R. Parvovirus infection-related anemia after kidney transplantation. *Case Rep Transplant* 2020;6437392. <https://doi.org/10.1155/2020/6437392>
2. Gang S, Park S, Min SI, Hong J, Chang YH, Ha J, et al. Recurrent parvovirus B19 infection-associated pure red cell aplasia in a kidney transplant patient. *Korean J Transplant* 2020;34(3):199-203. <https://doi.org/10.4285/kjt.2020.34.3.199>
3. Thongprayoon C, Khoury NJ, Bathini T, Aeddula NR, Boonpheng B, Lertjitbanjong P, et al. Epidemiology of parvovirus B19 and anemia among kidney transplant recipients: a meta-analysis. *Urol Ann* 2020;12(3):241-7. https://doi.org/10.4103/UA.UA_89_19
4. An HPH, Diem HT, Cuong NT. Parvovirus B19-associated anemia in kidney transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc* 2019;51(8):2693-6. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.03.076>

5. Krishnan P, Ramadas P, Rajendran PP, Madhavan P, Alex A, Jayaschandran V, et al. Effects of parvovirus B19 Infection in renal transplant recipients: a retrospective review of three cases. *Int J Angiol* 2015;24(2):87-92. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1371759>
6. Plentz A, Wurdinger M, Kudlich M, Modrow S. Low-level DNAemia of parvovirus B19 (genotypes 1-3) in adult transplant recipients is not associated with anaemia. *J Clin Virol* 2013;58(2):443-8. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.07.007>
7. Inamdar N, Nada R, Minz R, Kenwar DB, Singh S, Sharma A, et al. Successful re-transplantation in patient with recurrent parvovirus B19 pure red cell aplasia. *Transpl Infect Dis* 2019;21(6):e13164. <https://doi.org/10.1111/tid.13164>
8. Yu Y, Bao R, Lyu J, Wu J, Chen J, Peng W. Foscarnet therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus B19 infection in kidney transplant recipients: a preliminary exploration. *Infect Drug Resist* 2021;14:2911-23. <https://doi.org/10.2147/IDR.S321936>
9. Egbuna O, Zand MS, Arbini A, Menegus M, Taylor J. A cluster of parvovirus B19 infections in renal transplant recipients: a prospective case series and review of the literature. *Am J Transplant* 2006;6(1):225-31. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01139.x>
10. Bentata Y. Parvovirus B19 in kidney transplantation: key points and essential pitfalls to know. *Infect Dis* 2021;53(6):404-8. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1893379>
11. Eid AJ, Ardura MI. Practice ASTIDCo. Human parvovirus B19 in solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant* 2019;33(9):e13535. <https://doi.org/10.1111/ctr.13535>
12. Gor D, Singh V, Gupta V, Levitt M. A persistent parvovirus infection causing anemia in an HIV patient requiring intravenous immunoglobulin maintenance therapy. *Cureus* 2022;14(4):e24627. <https://doi.org/10.7759/cureus.24627>
13. Portoles JM, Jimenez C, Janeiro D, Lopez-Oliva MO, Ortega-Carrion A, Blanquez D, et al. The immunobiogram, a novel in vitro assay to evaluate treatment resistance in patients receiving immunosuppressive therapy. *Front Immunol* 2020;11:618202. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.618202>
14. Pascual J, Jimenez C, Krajewska M, Seron D, Kotton CN, Portoles J, et al. The Immunobiogram, a novel in vitro diagnostic test to measure the pharmacodynamic response to immunosuppressive therapy in kidney transplant patients. *Transpl Immunol* 2022;75:101711. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2022.101711>