

A Case Report and Review of the Literature: Pure Red Cell Aplasia Occurs in Two Brothers Caused by Infected with Parvovirus B₁₉

Jie Yang, Ruicang Wang*, Yongbin Yang, Jie Li, Jun Yuan, Yan Li, Hongling Hao

Hematology Department, Hebei General Hospital, Shijiazhuang Hebei
Email: *ruicang2005@163.com, yjyyb313@163.com

Received: Nov. 2nd, 2019; accepted: Nov. 15th, 2019; published: Nov. 22nd, 2019

Abstract

Objective: In this study, we reported a case of pure red cell aplasia caused by parvovirus B₁₉ in two brothers with anemia, in order to improve the understanding of the characteristics of parvovirus B₁₉ infection, especially its effect on hematopoietic system. **Methods:** The clinical data of the case of pure red cell aplasia caused by parvovirus B₁₉ infection were retrospectively analyzed. The patients were examined by quantitative detection of human parvovirus B₁₉ (DNA), Bone Marrow Examination, etc. At the same time, the literature is summarized and analyzed. This case report has obtained the informed consent from the patient's family. **Results:** The clinical manifestations of patients were fever, and hypodynamia. Blood analysis suggests anemia and leukopenia. Quantitative detection of parvovirus B₁₉ (DNA) indicated a high copy number and IgM antibody was positive. And bone marrow indicates a very low percentage of erythroids. **Conclusion:** It is rare that two brothers got pure red cell aplasia at the same time because of infecting with parvovirus B₁₉. It can be diagnosed through viral DNA detection, IgM antibody examination, and Bone Marrow Examination. The treatment is normal, but some patients should use large doses of intravenous immunoglobulins. All patients had achieved good curative effect.

Keywords

Parvovirus B₁₉, Pure Red Cell Aplasia, Intravenous Immunoglobulin

个案报道和文献复习：同胞兄弟同时感染微小 病毒B₁₉致纯红细胞再生障碍性贫血

杨 洁, 王瑞仓*, 杨永宾, 李 杰, 袁 军, 李 燕, 郝洪岭

*通讯作者。

河北省人民医院, 血液科, 河北 石家庄
Email: *ruicang2005@163.com, yjyyb313@163.com

收稿日期: 2019年11月2日; 录用日期: 2019年11月15日; 发布日期: 2019年11月22日

摘要

目的: 本研究报道了同胞兄弟二人因贫血症状就诊, 均诊断为微小病毒B₁₉致纯红细胞再生障碍性贫血, 旨在提高对微小病毒B₁₉感染特点的了解, 尤其是提高其对造血系统影响的认识。方法: 回顾性分析1例微小病毒B₁₉感染致纯红细胞再生障碍性贫血的临床资料, 对患者进行人微小病毒B₁₉ (DNA)定量检测、骨髓穿刺等检查, 同时查阅文献进行总结分析。本病例报道已获得病人家属的知情同意。结果: 患者临床表现为发热、乏力, 血常规以贫血为主要表现, 白细胞偏低, 微小病毒B₁₉ (DNA)定量检测结果显示拷贝数较高, IgM抗体阳性, 骨髓提示红系比例极低。结论: 同胞兄弟二人同时感染微小病毒B₁₉致纯红细胞再生障碍性贫血较为少见。病毒DNA检测及IgM抗体检查, 并结合骨髓结果, 可明确诊断, 治疗无需特殊处理, 部分需应用大剂量静注人免疫球蛋白冲击, 预后相对较好。

关键词

微小病毒B₁₉, 纯红细胞再生障碍性贫血, 静注人免疫球蛋白

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

人微小病毒 B₁₉ (Parvovirus B₁₉, VB₁₉)是动物病毒中结构最简单、体积最小的 DNA 病毒。人类对此病毒普遍易感, 大部分无症状或病情轻微, B₁₉ 病毒感染的临床表现和严重程度取决于宿主的机体生理和免疫状态, 多呈自限性过程。DNA 聚合酶链式反应(PCR)检测能准确判断 VB₁₉ 复制, 结合临床, 可反映病毒感染情况[1], 抗体可于病毒感染后数天至数周出现, 其存在时间长, 可数月数年甚至终生[2]。VB₁₉ 对骨髓造血系统的幼红细胞有特殊亲和力, 病毒感染后, 通过与其特异性受体结合, 加速宿主细胞凋亡, 诱发免疫反应[3]。

2. 临床病例资料

患者李 XX, 男, 17 岁, 主因间断发热伴头晕、恶心、乏力 8 天于 2017-07-08 入院。患者发热时体温最高可升至 39.4℃, 伴头晕、恶心、乏力, 曾伴畏寒、寒战, 偶有干咳、咽部不适, 面色苍白进行性加重。入院后查体: 贫血貌, 全身浅表淋巴结未及肿大。心肺查体无异常。腹软无压痛, 肝肋下未触及, 脾肋下 4 cm, 质中, 无压痛, 肝肾区无叩击痛, 移动性浊音阴性。双下肢无水肿。入院完善相关检查: 尿液分析: 潜血: ±, 蛋白质: ±, 红细胞/H: 11.68 个/HPF; 血常规: 白细胞 $2.60 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $1.43 \times 10^9/L$, 淋巴细胞 $0.95 \times 10^9/L$, RBC $2.23 \times 10^{12}/L$, HGB 73.00 g/L, PLT $159.00 \times 10^9/L$, Ret 0.91%, 网织红细胞绝对值: $20.3 \times 10^9/L$; 生化全项: 总蛋白: 64.6 g/L, 总胆红素: 39.6 umol/L, 直接胆红素: 7.6 umol/L, 间接胆红素: 32.00 umol/L, ALT: 116.0 U/L, AST: 111.1 U/L, 乳酸脱氢酶 1150.7 IU/L, 羟丁酸脱氢酶: 844.4 IU/L, 尿素: 8.77 mmol/L, 肌酐正常; 血清铁代谢: 铁蛋白: 6898.7 ng/mL, 血清铁: 36.36 umol/L, 血清总铁结

合力: 40.49 $\mu\text{mol/L}$, 转铁蛋白: 151 mg/dL , 不饱和铁结合力: 4.13 $\mu\text{mol/L}$; 血清叶酸、维生素 B12 水平正常; 降钙素原 PCT: 1.81 ng/mL ; CRP 29.80 mg/L ; 抗链 O、类风湿因子、血沉、便常规 + OB、甲功四项、抗核抗体、结核抗体、肝炎全项、铜蓝蛋白、抗人球蛋白试验及 PNH 均未见异常。溶血九项: G6PD、高铁血红蛋白还原试验、异丙醇、变性珠蛋白小体、血红蛋白电泳均未见异常, 红细胞渗透脆性试验开始溶血患者 0.52 (\uparrow), 红细胞渗透脆性试验完全溶血正常。地中海贫血基因突变检测结果: α -地中海贫血基因缺失、 α -地中海贫血基因突变、 β -地中海贫血基因突变均未见异常。人微小病毒 B₁₉ (DNA) 定量检测: 5.506×10^7 拷贝/ml (参考值范围 < 250 拷贝/ml)。微小病毒 B₁₉ 抗体—IgM 阳性; 微小病毒 B₁₉ 抗体—IgG 阴性。胸部 CT 示(图 1、图 2): 右肺下叶前基底段微小结节影。心腔内密度减低, 贫血? 低蛋白血症? 脾大。腹部彩超示(图 3): 脾大, 脾静脉增宽, 胆囊沉积物, 肝脏、胰腺、双肾结构未见明显异常; 骨髓涂片细胞学结果: 1) 骨髓增生活跃, 粒系占 53.5%, 红系占 2.5%, 粒红比值 21.4:1。2) 粒系比例正常, 形态无明显异常。3) 红系比例减低, 成熟红细胞大小不一。4) 淋巴细胞比例增高, 为成熟淋巴细胞。5) 可见 4.5% 分类不明细胞, 该细胞体积大小不一, 呈圆形、椭圆形或不规则形; 核染色质粗糙, 核仁隐现不一; 胞浆量中等或丰富, 染蓝色、深蓝色, 部分浆内可见少量细小颗粒。形态似淋系。POX 阴性。6) 全片共见巨核细胞约 5 个, 血小板少见。7) 网状细胞易见。血象: 1) 白细胞数减少。2) 粒细胞比例减低, 偶见幼稚粒细胞。3) 成熟红细胞大小不一, 计数 100 个白细胞未见有核红细胞。4) 淋巴细胞比例增高, 为成熟淋巴细胞。5) 可见 7% 分类不明细胞。6) 血小板单个、小堆分布。意见: 骨髓分类可见 4.5% 分类不明细胞。骨髓活检结果(图 4): 少量骨髓组织, 造血面积约 30%, 巨核细胞及浆细胞样细胞较多, 其他各系细胞存在。免疫组化染色: CD42b (+), CD71 (极少), MPO (++) , CD34 (-), CD3 (+), CD20 (++)。特殊染色: 网状纤维(++) , Masson (-)。

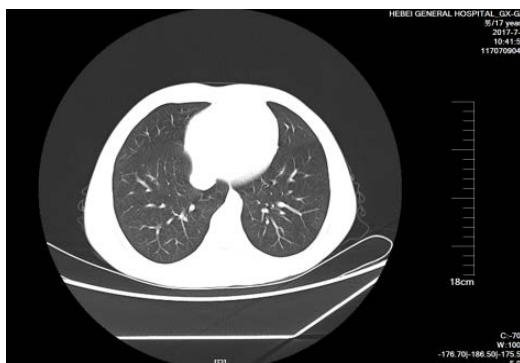


Figure 1. Chest CT
图 1. 胸部 CT

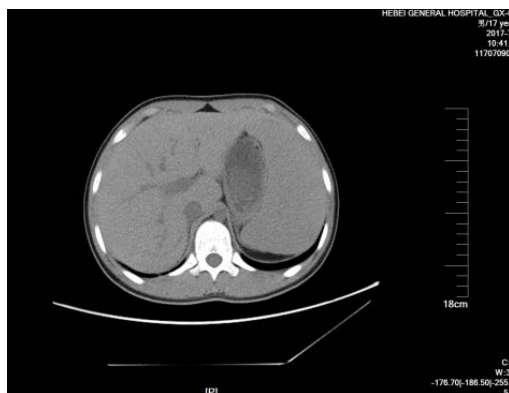


Figure 2. CT of liver and spleen
图 2. 肝脾 CT

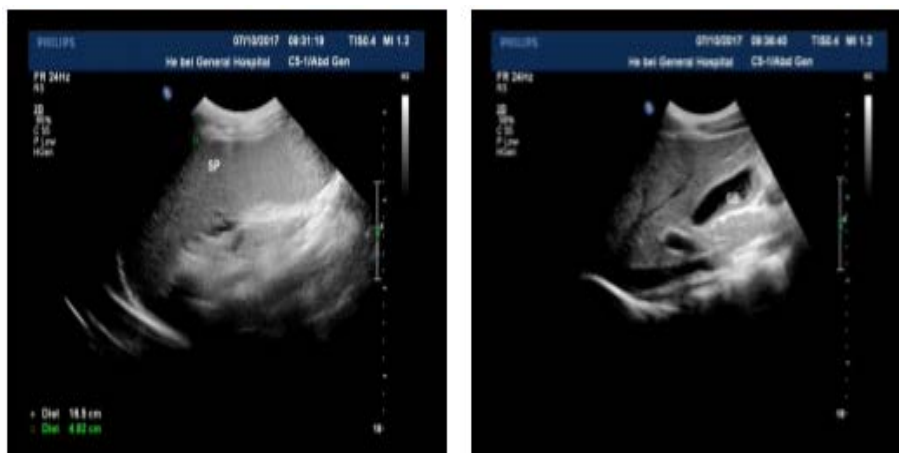


Figure 3. Ultrasound of liver and spleen

图 3. 肝脾超声

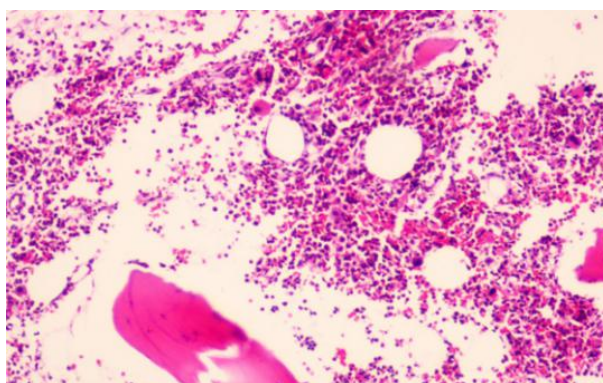


Figure 4. Pathologic image of bone marrow

图 4. 骨髓病理图片

患者住院期间其胞弟(14岁)也因乏力就诊我院门诊,查血常规提示:白细胞 $3.60 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $1.83 \times 10^9/L$,RBC $2.93 \times 10^{12}/L$,HGB 83.00 g/L ,PLT $178.00 \times 10^9/L$;人微小病毒 B_{19} (DNA)定量检测: 7.312×10^5 拷贝/ml (参考值范围 < 250 拷贝/ml);微小病毒 B_{19} 抗体—IgM 阳性;微小病毒 B_{19} 抗体—IgG 阴性。骨髓报告:1)骨髓增生活跃,粒系占 56%,红系占 5.5%,粒红比值 10.2:1。2)粒系比例正常,少部分粒细胞体积偏大。3)红系比例减低,成熟红细胞大小不一。4)淋巴细胞比例增高,为成熟淋巴细胞。5)可见 2% 分类不明细胞。6)网状细胞易见,可见吞噬性网状细胞。7)全片共见巨核细胞约 57 个,血小板单个分布。血象:1)白细胞数无明显增减。2)粒细胞比例减低,形态未见明显异常。3)成熟红细胞大小不一,计数 100 个白细胞未见有核红细胞。4)淋巴细胞比例增高,为成熟淋巴细胞(67%),异型淋巴细胞 4%。5)可见 3% 分类不明细胞。6)血小板单个、小堆分布。意见:骨髓分类显示红系比例减低,可见 2% 分类不明细胞,网状细胞易见,请结合临床。未给予兄弟二人特殊治疗,仅口服“地榆升白片、叶酸、甲钴胺片”等升高血细胞的药物,2 周后复查血常规、肝功能均恢复正常。

3. 讨论

微小病毒 B_{19} 属于细小病毒科,是目前发现的最小的单链 DNA 病毒,1974 年被首次发现,普通人群中阳性率高达 30%~60%,致病与宿主的免疫状态有关,一般呈轻症急性感染,儿童感染常表现为红斑,成人可出现为关节病,妊娠妇女感染可导致胎儿水肿[4] [5]。骨髓组织有高度亲和性,红细胞及巨核细胞

上有病毒的受体,即 P 抗原[6],其非结构蛋白(NS1)成份具有细胞毒性作用[7],其可引起细胞凋亡。如感染的个体体液有免疫缺陷,感染常持续存在,骨髓中三系前体细胞均可因微小病毒 B₁₉ 选择性抑制而致全血细胞减少[8]。此外,微小病毒 B₁₉ 感染还可导致再生障碍性贫血(AA),发病机制包括 VB₁₉ 产生肿瘤坏死因子、 γ -干扰素及直接破坏造血细胞。微小病毒 B₁₉ 以在红系祖细胞、巨核细胞、内皮细胞及肌细胞等处存在的特异性受体 P 抗原来对多系统造成炎症反应[9],常引起再生障碍性贫血征象、血小板减少性紫癜、心脏受损等症状。微小病毒 B₁₉ 对骨髓系的红系成分有明显的亲和性,其靶细胞为幼稚红细胞,特异性的感染和溶解靶细胞,在祖母红细胞内持续性复制可导致祖母红细胞裂解、红系增殖受抑制,导致红细胞生成的急性自限性停滞,最终导致纯红细胞再生障碍性贫血(PRCA)。PRCA 是指因骨髓中红系显著减少所致的贫血,发病率占再生障碍性贫血的 3%左右。临床分为急性和慢性,按病因可分为原发性和继发性。原发性 PRCA 病因不明;继发性 PRCA 病因包括有药物、部分胸腺肿瘤、HIV 病毒、微小病毒 B₁₉ 感染[10]、药物、异基因造血干细胞移植等[11][12][13],其中最常见病因为 VB₁₉ 感染。

微小病毒 B₁₉ 感染致 PRCA 是一种免疫性疾病,治疗上应用抗病毒药物并不适合。目前最有效的治疗方法是静注人免疫球蛋白(IVIG)疗法,IVIG 含有能够中和 VB₁₉ 病毒的 IgG 抗体。大剂量 IVIG 有助于治疗 VB₁₉ 感染致 PRCA [14],但最佳给药剂量和疗程尚不确定。现有治疗方案仅根据小规模的回溯性病例和患者对治疗的反应进行分析,IVIG 目前常用剂量为 400 mg/kg,连续使用 10 天。

另外还有少见的感染 VB₁₉ 导致自身免疫性溶血性贫血(AIHA)合并噬血细胞综合征的报道[15][16][17],但患者骨髓检查并未发现吞噬血小板的现象。微小病毒 B₁₉ 还是一种亲肝病毒,感染后可导致急性肝炎[18],有关于急性肝炎后微小病毒 B₁₉ 感染导致重型再生障碍性贫血的报道显示[19],既往体健的男性感染 VB₁₉ 后出现了持续性黄疸,临床验证证实了肝损伤、黄疸、全血细胞减少,骨髓活检提示造血细胞发育不全,被脂肪组织替代,即发生了肝炎相关性再生障碍性贫血。尽管 VB₁₉ 相关肝炎常呈自限性,尤其在成人,但有时也会导致复杂的爆发性肝炎和获得性 AA,即肝炎相关性 AA。

本文中的同胞兄弟二人同时感染微小病毒 B₁₉ 致 PRCA,先后出现了以贫血为主的临床症状,通过血常规、骨髓检查、微小病毒 B₁₉ 抗体及 DNA 定量检测等辅助检查,诊断明确,2 周后均自愈。通过以上的介绍希望加深我们对微小病毒 B₁₉ 的认识,在临床工作中尽早识别,尽早治疗,以免出现严重的后果。

参考文献

- [1] 李增庆,黄咏梅,乔福元,等.巢式 PCR 检测人微小病毒 B19 非结构蛋白 DNA 的应用价值[J].华中科技大学学报(医学版),2004,33(4):412-415.
- [2] Kinney, J.S., Andemon, L.J., Farrar, J., et al. (1998) Risk of Adverse Outcomes of Pregnancy after Human Parvovirus B19 Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, **157**, 663-667. <https://doi.org/10.1093/infdis/157.4.663>
- [3] Bonsch, C., Zuercher, C., Lieby, P., et al. (2010) The Globoside Receptor Triggers Structural Changes in the B19 Virus Capsid That Facilitate Virus Internalization. *Journal of Virology*, **84**, 11737-11746. <https://doi.org/10.1128/JVI.01143-10>
- [4] Heegaard, E.D. and Brown, K.E. (2002) Human Parvovirus B19. *Clinical Microbiology Reviews*, **15**, 485-505. <https://doi.org/10.1128/CMR.15.3.485-505.2002>
- [5] Kerr, J.R. (2015) A Review of Blood Diseases and Cytopenias Associated with Human Parvovirus B19 Infection. *Reviews in Medical Virology*, **25**, 224-240. <https://doi.org/10.1002/rmv.1839>
- [6] Brown, K.E., Hibbs, J.R., Galinela, G., et al. (1994) Resistance to Parvovirus B19 Infection Due to Lack of Virus Receptor (Erythrocyte P Antigen). *The New England Journal of Medicine*, **330**, 1192-1196. <https://doi.org/10.1056/NEJM199404283301704>
- [7] Mofat, S., Yaegashi, N., Tada, K., et al. (1998) Human Parvovirus B19 Nonstructural (NS1) Protein Induces Apoptosis in Erythroid Lineage Cells. *Journal of Virology*, **72**, 3018-3028.
- [8] Young, N.S. (1996) Parvovirus Infection and Its Treatment. *Clinical & Experimental Immunology*, **104**, 26-30. <https://doi.org/10.1111/cei.1996.104.s1.26>

- [9] 陈朝晖, 张宏艳. 人类微小病毒 B19 致小儿心脏损害 15 例临床分析[J]. 临床荟萃, 2007, 22(16): 1176-1177.
- [10] Abdolahi, A., Shoar, S., Sheikhabaei, S., *et al.* (2014) Status of Immunity against PVB19 in HIV-Infected Patients According to CD4(+) Cell Count, and Antiretroviral Therapy Regimen Groups. *Nigerian Medical Journal*, **55**, 20-23. <https://doi.org/10.4103/0300-1652.128153>
- [11] Hirokawa, M. (2016) Progress in the Clinical Management of Pure Red Cell Aplasia and Future Prospects. *Rinsho Ketsueki*, **57**, 110-116.
- [12] 李栋林, 梁廷波. 实体器官移植后纯红细胞再生障碍性贫血的病因与诊治[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(42): 3020-3022.
- [13] Staley, E.M., Schwartz, J. and Pham, H.P. (2016) An Update on ABO Incompatible Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation. *Transfusion and Apheresis Science*, **54**, 337-344. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2016.05.010>
- [14] Mouthon, L., Guillevin, L. and Tellier, Z. (2005) Intravenous Immunoglobulins in Autoimmune or Parvovirus B19-Mediated Pure Red-Cell Aplasia. *Autoimmunity Reviews*, **4**, 264-269. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2004.10.004>
- [15] Uik, N., Miyamura, T., Obama, K., Takahira, H., Sato, H. and Kozuru, M. (1993) Parvovirus B19-Associated Haemophagocytosis in Evans Syndrome: A Plastic Crisis Accompanied by Severe Thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*, **84**, 530-532. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1993.tb03113.x>
- [16] Sekiguchi, Y., Shimada, A., Imai, H., Wakabayashi, M., Sugimoto, K., Nakamura, N., Sawada, T., Komatsu, N. and Noguchi, M. (2014) A Case of Recurrent Autoimmune Hemolytic Anemia during Remission Associated with Acute Pure Red Cell Aplasia and Hemophagocytic Syndrome Due to Human Parvovirus B19 Infection Successfully Treated by Steroid Pulse Therapy with a Review of the Literature. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **7**, 2624-2635.
- [17] Puigví, L., Baumann, T., Fernández, S., Castro, P., Pereira, A. and Merino, A. (2017) Massive Erythrophagocytosis by Peripheral Monocytes and Neutrophils in Parvovirus-B19 Autoimmune Hemolytic Anemia. *Annals of Hematology*, **96**, 881-882. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-2957-2>
- [18] Bihari, C., Rastogi, A. and Saxenaetal, P. (2013) Parvovirus B19 Associated Hepatitis. *Hepatitis Research and Treatment*, **2013**, Article ID: 472027.
- [19] Furukawa, M., Kaji, K., Masuda, H., Ozaki, K. and Asada, S. (2017) Severe Aplastic Anemia Following Parvovirus B19-Associated Acute Hepatitis. *Case Reports in Hepatology*, **2017**, Article ID: 1359486. <https://doi.org/10.1155/2017/1359486>