

• 儿童器官捐献与儿童肝移植 •

儿童肝移植术后微小病毒 B19 感染
相关性贫血二例

万平¹ 邱必军¹ 封明轩¹ 薛峰¹ 夏雷¹ 罗毅¹ 顾莉红² 钱永兵¹ 张建军¹
夏强¹

¹上海交通大学医学院附属仁济医院肝脏外科 200127; ²上海交通大学医学院附属仁济医院超声医学科 200127

通信作者:夏强, Email: xiaqiang@medmail. com. cn

【摘要】 目的 探讨儿童肝移植术后微小病毒 B19 感染相关性贫血的诊断和治疗。方法 回顾性分析 2 例儿童肝移植术后因微小病毒 B19 感染引起严重贫血患儿的临床资料。1 例为女性, 年龄为 2 岁, 体重为 10.7 kg, 因鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症行经典原位肝移植术, 术后第 2 天开始出现血红蛋白进行性下降。另 1 例也为女性, 年龄为 5 个月, 体重为 7.2 kg, 因先天性胆道闭锁、肝硬化失代偿行经典原位肝移植术, 术后近 2 个月开始出现血红蛋白进行性下降。结果 例 1 术后 54 d 行骨髓穿刺提示单纯红细胞再生障碍性贫血, 微小病毒 B19 核酸测定结果提示阳性, 给予免疫球蛋白 2.5 g/d, 静脉滴注 10 d, 并将他克莫司切换为环孢素 A, 治疗 1 个月后血红蛋白由 62 g/L 升至 105 g/L。例 2 患儿术后 2 个半月血红蛋白降至 44 g/L, 微小病毒 B19 核酸测定结果为 9.7×10^7 拷贝数/ml, 给予免疫球蛋白 2.5 g/d, 静脉滴注 10 d, 治疗 25 d 后血红蛋白升至 122 g/L, 术后 4 个半月再次发现血红蛋白下降至 63 g/L, 遂静脉注射免疫球蛋白的同时短暂停用他克莫司并减量后贫血得到纠正。结论 微小病毒 B19 感染可引起儿童肝移植术后纯红再障的发生, 早期诊断同时静脉注射免疫球蛋白并调整免疫抑制剂方案可获得良好的治疗效果。

【关键词】 肝移植; 贫血, 再生障碍性; 儿童

基金项目: 上海市青年科技英才扬帆计划项目(18YF1412700); 申康促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划(16CR3109B)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.07.007

Two cases of human parvovirus B19 infection-associated anemia after pediatric liver transplantation

Wan Ping¹, Qiu Bijun¹, Feng Mingxuan¹, Xue Feng¹, Xia Lei¹, Luo Yi¹, Gu Lihong², Qian Yongbing¹, Zhang Jianjun¹, Xia Qiang¹

¹Department of Liver Surgery, Affiliated Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China; ²Department of Ultrasonography, Affiliated Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Xia Qiang, Email: xiaqiang@medmail. com. cn

【Abstract】 **Objective** To explore the diagnosis and treatment of parvovirus B19 infection-associated anemia after pediatric liver transplantation (LT). **Methods** The clinical data were retrospectively reviewed for 2 children with severe anemia caused by parvovirus B19 infection after LT. Case 1 was a 2-year-old girl with a weight of 10.7 kg. Classical orthotopic LT was performed due to ornithine carbamoyltransferase deficiency. Hemoglobin level began to progressively decline since Day 2 post-transplantation. And case 2 was a 5-month-old girl with an age of 5 months and a weight of 7.2 kg. She underwent classic orthotopic LT for biliary atresia and decompensated liver cirrhosis. Hemoglobin level progressively declined at nearly 2 months post-transplantation. **Results** In case 1, bone marrow aspiration was performed at Day 54 post-transplantation. There was pure red cell aplasia and the detection of microvirus B19 nucleic acid was positive. Intravenous immunoglobulin was prescribed at a dose of 2.5 g/day for 10 days, tacrolimus was switched to cyclosporine and hemoglobin level spiked from 62 to 105 g/L after one-month treatment. In case 2, hemoglobin decreased to 44 g/L at 2.5 months post-transplantation and the result of polymerase chain reaction of parvovirus B19 was 9.7×10^7 copies/ml. Then intravenous immunoglobulin was dosed at 2.5 g/day for 10 days and hemoglobin level rose to 122 g/L at 25 days after treatment. Hemoglobin level decreased to 63 g/L again at 4.5 months post-transplantation. Anemia was corrected by intravenous immunoglobulin injection plus a temporary discontinuation of tacrolimus and a reduced dose of tacrolimus. **Conclusions** Infection of parvovirus B19 can cause pure red cell

aplasia after LT in children. Early diagnosis with intravenous immunoglobulin and modification of immunosuppressive regimen can obtain excellent therapeutic efficacies.

【Key words】 liver transplantation; children; parvovirus B19; pure red cell aplasia

Fund program: Shanghai Youth Sci & Tech Talent Jumpstarting Program (18YF1412700); Clinical Research Plan of Shanghai Hospital Development Center (16CR3109B)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.07.007

人类微小病毒 B19 是一种非包膜单链 DNA 病毒,与多种人类疾病有关^[1]。微小病毒 B19 感染通常发生在儿童期,50%的青少年在 15 岁之前就产生病毒抗体^[2]。临床表现取决于宿主的生理状态和免疫反应。通常,大多数儿童急性感染不会导致症状,并且具有自限性,常见的临床表现为感染性红斑,也可以非特异性发热为主要症状。然而,在免疫低下人群中可造成持续性感染,甚至导致纯红细胞再生障碍性贫血(DBA),表现为骨髓中缺乏成熟的红细胞前体引起进行性血红蛋白水平下降^[3]。儿童肝移植术后微小病毒 B19 感染罕见报道,2019 年我院诊治了 2 例儿童肝移植术后微小病毒 B19 感染引起的严重贫血受者,现报告如下。

病例资料

例 1 女性,2 岁,身高 81 cm,体重 10.7 kg,因反复乏力、嗜睡伴凝血功能异常半年就诊于我院,外院基因检测诊断为鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症,入院时血常规提示白细胞 $7.62 \times 10^9/L$,嗜中性粒细胞百分比 40%,红细胞 $4.19 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 98 g/L,血小板 $510 \times 10^9/L$,血氨 $146 \mu\text{mol}/L$,血型 O 型 Rh+。于 2018 年 12 月 10 日在我院行经典原位肝移植术,术中见肝脏质软无硬化,无腹水,供肝 495 g,动脉带祥吻合,胆道端端吻合,术中出血 200 ml,输红细胞 2 U,手术顺利。供者为 1 岁 5 个月男孩,体重 11 kg,死亡原因为脑外伤,脑心双死亡器官捐献,冷缺血时间 6 h。术后予他克莫司(1 mg,2 次/d)、吗替麦考酚酯(0.25 g,2 次/d)加激素三联方案抗排斥反应,并服用华法林抗凝,术后第 2 天开始出现血红蛋白进行性下降,术后第 1 天血红蛋白 95 g/L,术后 11 d 降至 60 g/L,予输注红细胞治疗,术后 2 周出院。

受者出院后血红蛋白仍进行性下降,排除药物性贫血后,检测血浆叶酸、血浆维生素 B12、血浆促红细胞生成素、直接和间接抗人球蛋白试验、巨细胞病毒 DNA 等结果均未见异常,血浆铁蛋白为 $329 \mu\text{g}/L$ 。术后 54 d 受者行骨髓穿刺提示骨髓红系增生低下,形态可见巨幼样改变,血涂片显示红系占 2.8%,考虑为 DBA(图 1)。微小病毒 B19 核酸测定结果提示阳性,术后 73 d 开始给予免疫球蛋白

(IVIG)2.5 g/d,连续静滴 10 d,同时将他克莫司换为环孢素 A(50 mg,2 次/d)后,血红蛋白水平开始逐渐上升,治疗 2 周后血红蛋白由 62 g/L 升至 89 g/L,1 个月后血红蛋白升至 105 g/L(图 2),复查微小病毒 B19 核酸测定结果转阴。

例 2 女性,5 个月,身高 64 cm,体重 7.2 kg,因发现皮肤巩膜黄染 3 个月余就诊于我院,出生后 48 d 行葛西手术,术后总胆红素未见明显下降,诊断为胆道闭锁、肝硬化失代偿,入院时血常规提示白细胞 $11.61 \times 10^9/L$,嗜中性粒细胞百分比 31%,红细胞 $4.05 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 109 g/L,血小板 $142 \times 10^9/L$,肝生化提示丙氨酸氨基转移酶 101 U/L,AST 133 U/L,总胆红素 $96.7 \mu\text{mol}/L$,直接胆红素 $69 \mu\text{mol}/L$,谷氨酰转氨酶 758 U/L,血型 B 型 Rh+。于 2018 年 12 月 4 日在我院行经典原位肝移植术,术中见肝脏呈胆汁淤积性肝硬化表现,与周围组织明显粘连,淡黄色腹水约 100 ml,供肝 310 g,动脉带祥吻合,胆道使用原葛西 Roux-en-Y 肠祥行胆肠吻合,术中出血约 100 ml,输 RBC 1 U,手术顺利。供者为 5 个月男孩,体重 7.6 kg,死亡原因为脑外伤,脑死亡后器官捐献,冷缺血时间 7 h。术后予他克莫司(0.75 mg,2 次/d)、吗替麦考酚酯(0.125g,2 次/d)加激素三联方案抗排异,并服用华法林抗凝,术后 2 周顺利恢复并出院,术后近 2 个月时开始出现血红蛋白进行性下降。

受者术后 50 d 血红蛋白为 100 g/L,术后 2 个半月复查时降至 44 g/L,予输注 RBC 1 U 后,血红蛋白水平升至 92 g/L,微小病毒 B19 核酸测定结果为 9.7×10^7 拷贝数/ml,给予 IVIG 2.5 g/d,连续静滴 10 d,治疗后 25 d 血红蛋白水平升至 122 g/L(图 3),遂予出院。术后 4 个半月再次复查提示血红蛋白降至 63 g/L,复查微小病毒 B19 核酸测定提示 9.6×10^7 拷贝数/ml,再次给予免疫球蛋白 5 g/d 并停用他克莫司 7 d 后,复查微小病毒 B19 核酸测定提示 9.6×10^4 拷贝数/ml,遂继续免疫球蛋白 2.5 g/d 并继续停用他克莫司 7 d 后,复查血红蛋白上升至 69 g/L,出院随访,并定期复查。他克莫司停药 28 d 后恢复口服他克莫司 0.5 mg,2 次/d,复查血红蛋白升至 98 g/L,复查微小病毒 B19 核酸测定结果转阴。

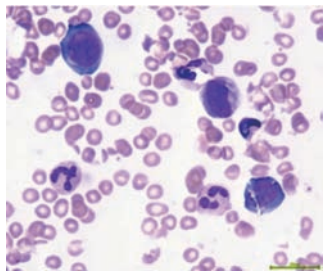


图 1 例 1 的骨髓穿刺涂片显示红系分化异常,可见早幼红细胞,中晚幼红细胞罕见,余两系分化正常

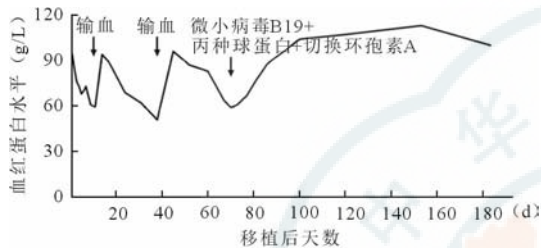


图 2 例 1 的血红蛋白水平变化曲线

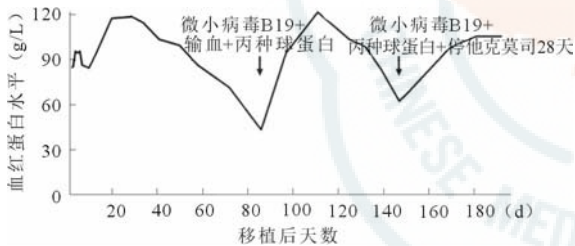


图 3 例 2 的血红蛋白水平变化曲线

讨 论

肝移植术后多种因素可导致贫血的发生,包括铁性、免疫抑制剂引起的骨髓抑制、病毒感染、激素使用等。在免疫功能正常的个体中,急性微小病毒 B19 感染仅引起短暂性贫血、皮疹和关节炎等轻微症状。然而,在免疫功能低下的受者中,持续性微小病毒 B19 血症可导致伴严重甚至危及生命的慢性贫血发生^[4,5]。实体器官移植术后微小病毒感染的发生率目前尚不清楚,各研究报道的发生率为 0~58%^[6-8]。然而,儿童肝移植术后微小病毒 B19 感染引起的 DBA 罕见报道,相关诊断与治疗也缺乏经验。

微小病毒 B19 是微小病毒科中唯一的人类病原体。该病毒直径为 25 nm,无包膜,由单链线性 DNA 组成,长度约为 5 kb。1974 年 Cossart 等^[9]首次在健康的血液中检测到人类微小病毒 B19。人红细胞祖细胞是微小病毒 B19 的天然宿主细胞,该病毒直接对

其产生细胞毒性,并影响晚期红系祖细胞,导致 DBA,是以骨髓红系选择性造血障碍为特征的一组综合征^[10]。细胞受体是红细胞糖苷酯(也称为红细胞 P 抗原),存在于红系细胞、红系前体、胎盘和胎儿心肌的红细胞、胎儿肝脏以及一些巨核细胞和内皮细胞。据报道,在人群中有一部分人可能缺乏血型 P 抗原,他们对微小病毒 B19 感染可具有抵抗力^[11]。

在移植受者中,98.8%的微小病毒 B19 感染者存在贫血,部分受者还可出现发热、关节疼痛、皮疹^[12]。病毒在红系祖细胞中的复制可诱导受感染细胞溶解并下调红细胞生成素受体表达。因此,红细胞生成素抵抗性贫血伴网织红细胞减少的移植受者应怀疑为微小病毒 B19 感染^[13]。在免疫抑制受者中,持续的红细胞前体溶解和红细胞生成能力降低可能导致严重的慢性纯红细胞再生障碍。然而,器官移植受者中的微小病毒 B19 感染偶尔也可出现全血细胞减少症^[14]。微小病毒 B19 感染引起的其他非血液学表现主要是由免疫反应介导的,因此移植受者由于免疫抑制剂作用,这类症状通常表现不明显。

肝移植术后微小病毒 B19 感染目前有少量文献报道,2015 年浙江大学 Zhang 等^[3]报道了 13 例成人肝移植术后微小病毒 B19 感染引起的 DBA 受者,所有受者均在术后 2 个月内以血红蛋白进行性降低为主要表现,术前均使用他克莫司为基础的免疫抑制方案,其中 8 例(61.5%)受者同时伴有发热症状,确诊后经静脉输注 IVIG300~400 mg·kg⁻¹·d⁻¹,持续 5~10 d,8 例受者将他克莫司转换为环孢素 A,最终所有受者均得到治愈。肝移植术后微小病毒 B19 引起 DBA 的报道近年来逐渐增多,但目前多来自于成人肝移植受者(表 1)^[3,14-19]。

IVIG 对于微小病毒 B19 感染的肝移植受者具有较好的治疗效果,其含有能够中和微小病毒 B19 的 IgG 抗体,由 Ramage 等^[19]于 1994 年首次发现并报道,微小病毒 B19 感染的 IVIG 治疗的最佳给药方案和持续时间尚无统一标准。少数受者在没有 IVIG 治疗的情况下亦可消除感染^[12]。大多数受者接受 300~400 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 的 IVIG 治疗,持续 7~10 d,部分受者需延长治疗时间。有限的研究表明,只要总剂量至少为 2 g/kg,2 d 的 IVIG 疗程可能与 400 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 的 7 d 疗程一样有效^[20]。目前,没有推荐用于治疗微小病毒 B19 感染的特异性抗病毒药物。他克莫司相比环孢素 A 而言具有更强的免疫抑制作用,在微小病毒 B19 诊断时应尽量减少免疫抑制的使用或将他克莫司转换为环孢素 A,有助于病毒的清除。

表 1 成人肝移植术后微小病毒 B19 感染导致纯红细胞再生障碍性贫血相关报道

作者/	报道年份	单位/国家	病例数/同期肝移植总数	治疗手段	结果
Zhang 等 ^[3]	2015	浙江大学/中国	13/570	IVIG(300~400 mg/kg, 5~10 d), 换环孢素 A	贫血改善
Zhang 等 ^[14]	2018	解放军 302 医院/中国	5/217	IVIG(300 mg/kg, 7~10 d), 换环孢素 A	2 例死亡
蒋密等 ^[15]	2018	复旦大学/中国	19/NA	IVIG(400 mg/kg, 10 d), 调整免疫抑制剂	贫血改善
Lee 等 ^[16]	2010	延世大学/韩国	1/NA	IVIG	贫血改善
Gallinella 等 ^[17]	1999	波伦亚大学/意大利	3/NA	IVIG	贫血改善
Chang 等 ^[18]	1996	匹兹堡医院/美国	1/NA	IVIG	贫血改善
Ramage 等 ^[19]	1994	国王学院医院/英国	1/NA	IVIG(400 mg/kg, 10 d)	贫血改善

注: IVIG(免疫球蛋白); NA(未知)

综上所述, 微小病毒 B19 感染可引起儿童肝移植术后 DBA 的发生, 疑似微小病毒 B19 感染的初步检查应首选血清/全血定量 PCR 检测, 必要时应进行骨髓穿刺检查。使用连续 7~10 d 的 300~400 mg·kg⁻¹·d⁻¹ IVIG 是其主要治疗手段, 早期诊断并使用 IVIG 的同时调整免疫抑制剂方案可获得较好的治疗效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Kaufmann B, Simpson AA, Rossmann MG. The structure of human parvovirus B19[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(32): 11628-11633. DOI: 10.1073/pnas.0402992101.
- [2] Young NS, Brown KE. Parvovirus B19[J]. N Engl J Med, 2004, 350(6): 586-597. DOI: 10.1056/NEJMra030840.
- [3] Zhang M, Zhong X, Zhang W, et al. Human parvovirus B19 infection induced pure red cell aplasia in liver transplant recipients[J]. Int J Clin Pract Suppl, 2015, 183: 29-34. DOI: 10.1111/ijcp.12664.
- [4] Liefeldt L, Plentz A, Klempa B, et al. Recurrent high level parvovirus B19/genotype 2 viremia in a renal transplant recipient analyzed by real-time PCR for simultaneous detection of genotypes 1 to 3[J]. J Med Virol, 2005, 75(1): 161-169. DOI: 10.1002/jmv.20251.
- [5] Knoester M, von dem Borne PA, Vossen AC, et al. Human parvovirus B19 genotype 3 associated with chronic anemia after stem cell transplantation, missed by routine PCR testing[J]. J Clin Virol, 2012, 54(4): 368-370. DOI: 10.1016/j.jcv.2012.04.023.
- [6] Carraturo A, Catalani V, Ottaviani D, et al. Parvovirus B19 infection and severe anemia in renal transplant recipients[J]. Scientific World J, 2012, 2012: 102829. DOI: 10.1100/2012/102829.
- [7] Park JB, Kim DJ, Woo SY, et al. Clinical implications of quantitative real time - polymerase chain reaction of parvovirus B19 in kidney transplant recipients-a prospective study[J]. Transpl Int, 2009, 22(4): 455-462. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2008.00818.x.
- [8] Bertoni E, Rosati A, Zanazzi M, et al. Aplastic anemia due to B19 parvovirus infection in cadaveric renal transplant recipients: an underestimated infectious disease in the immunocompromised host[J]. J Nephrol, 1997, 10(3): 152-156. DOI: 10.1097/00041552-199705000-00016.
- [9] Cossart YE, Field AM, Cant B, et al. Parvovirus-like particles in human sera[J]. Lancet, 1975, 1(7898): 72-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(75)91074-0.
- [10] Mortimer PP, Humphries RK, Moore JG, et al. A human parvovirus-like virus inhibits haematopoietic colony formation in vitro[J]. Nature, 1983, 302(5907): 426-429. DOI: 10.1038/302426a0.
- [11] Brown KE, Hibbs JR, Gallinella G, et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen)[J]. N Engl J Med, 1994, 330(17): 1192-1196. DOI: 10.1056/NEJM199404283301704.
- [12] Eid AJ, Brown RA, Patel R, et al. Parvovirus B19 infection after transplantation: a review of 98 cases[J]. Clin Infect Dis, 2006, 43(1): 40-48. DOI: 10.1086/504812.
- [13] Guo YM, Ishii K, Hirokawa M, et al. CpG - ODN 2006 and human parvovirus B19 genome consensus sequences selectively inhibit growth and development of erythroid progenitor cells[J]. Blood, 2010, 115(22): 4569-4579. DOI: 10.1182/blood-2009-08-239202.
- [14] 蒋密, 罗楚彬, 战昊, 等. 肝移植患者人类微小病毒 B19 感染与相关贫血的临床特点分析[J]. 中国临床医学, 2018, 25(3): 405-408. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180377.
- [15] Zhang J, Ren B, Hui R, et al. Clinical heterogeneity of human parvovirus B19 infection following adult liver transplantation[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(34): e12074. DOI: 10.1097/MD.00000000000012074.
- [16] Lee EY, Cho Y, Lee SG, et al. Parvovirus B19-induced pure red cell aplasia in a liver transplant recipient[J]. Korean J Lab Med, 2010, 30(6): 591-594. DOI: 10.3343/kjlm.2010.30.6.591.
- [17] Gallinella G, Manaresi E, Venturoli S, et al. Occurrence and clinical role of active parvovirus B19 infection in transplant recipients[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1999, 18(11): 811-813. DOI: 10.1007/s100960050406.
- [18] Chang FY, Singh N, Gayowski T, et al. Parvovirus B19 infection in a liver transplant recipient: case report and review in organ transplant recipients[J]. Clin Transplant, 1996, 10(3): 243-247. DOI: 10.1034/j.1600-0501.1996.070212.x.
- [19] Ramage JK, Hale A, Gane E, et al. Parvovirus B19-induced red cell aplasia treated with plasmapheresis and immunoglobulin[J]. Lancet, 1994, 343(8898): 667-668. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)92659-X.
- [20] Crabol Y, Terrier B, Rozenberg F, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus b19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature[J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(7): 968-977. DOI: 10.1093/cid/cis1046.

(收稿日期: 2019-04-28)