Case report
Journal of Medical Council of Iran, Volume 43, Issue 2, 2025
https://doi.org/10.22034/43.2.7

Pure Red Cell Aplasia with Parvovirus B19 in a Patient with Renal Transplant

Bahareh Marghoob[1]*, Banafshe Dormanesh[2]

[1] Assistant Professor of Nephrology, Department of Nephrology, Hasheminejad Kidney Center, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Professor of Pediatric Nephrology, Department of Pediatric, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*** Corresponding Author**
Department of Nephrology, Hasheminejad Kidney Center, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Email: baharehmarghoob@yahoo.com

Received: Apr 29 2025
Accepted: Jun 03 2025

Citation to this article
Marghoob B, Dormanesh B. Pure Red Cell Aplasia with Parvovirus B19 in a Patient with Renal Transplant. *J Med Counc Iran*. 2025;43(2):69-73.

Abstract

Background: Parvovirus B19 infection is one of the important causes of pure red cell aplasia (PRCA) in kidney transplant patients undergoing immunosuppressive therapy. This condition manifests with severe anemia, reticulocytopenia, and specific bone marrow findings. Diagnosis is based on bone marrow morphology and detection of viral DNA by PCR. Treatment with intravenous immunoglobulin (IVIG) and adjustment of immunosuppressive drugs is effective, but repeated treatment may be necessary due to relapse. Awareness of this condition is essential for timely diagnosis and management of transplant patients with refractory anemia. So far, similar cases of parvovirus B19 infection have been reported in patients following bone marrow transplantation and a few cases following kidney transplantation.

Case Presentation: In this article, our aim is to introduce a patient with parvovirus B19 infection four months after kidney transplantation at Hasheminejad Kidney Center in Tehran, who improved with appropriate diagnosis and treatment.

Conclusion: PRCA is a rare disease, but in adults with isolated persistent anemia who have immunodeficiency, accompanied by reticulocytopenia and no other etiologic evidence for anemia, pure red cell aplasia caused by parvovirus B19 should be ruled out. The main step in treatment for these patients is reducing immunosuppressive therapy.

Keywords: Pure Red Cell Aplasia, Parvovirus B19, Renal Transplant

Copyright 2025, Journal of Medical Council of Iran.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution–NonCommercial 4.0 International License.

Journal of Medical Council of Iran, Volume 43, Issue 2, 2025
https://doi.org/10.22034/43.2.7

گزارش موردی

آپلازی خالص گلبول‌های های قرمز با عفونت پارووویروس B۱۹ در یک بیمار پیوند کلیه

بهاره مرغوب[۱]*، بنفشه درمنش[۲]

[۱] استادیار نفرولوژی، گروه نفرولوژی، دانشکده پزشکی، بیمارستان فوق تخصصی شهید هاشمی نژاد، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[۲] استاد فوق تخصص بیماری‌های کلیه در کودکان، گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران

*** نشانی نویسنده مسئول:**
گروه نفرولوژی، دانشکده پزشکی، بیمارستان فوق تخصصی شهید هاشمی نژاد، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
نشانی الکترونیک:
baharehmarghoob@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۲/۰۹
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۳/۱۳

چکیده

زمینه: عفونت پارووویروس B۱۹ یکی از علل مهم آپلازی گلبول‌های قرمز (Pure red cell aplasia) در بیماران پیوند کلیه تحت درمان با داروهای ایمونوساپرسیو است. این بیماری با کم‌خونی شدید، رتیکولوسیتوپنی و یافته‌های اختصاصی مغز استخوان تظاهر می‌کند. تشخیص بر پایه مورفولوژی مغز استخوان و شناسایی DNA ویروس با PCR است. درمان با ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG) و تنظیم داروهای ایمونوساپرسیو مؤثر است اما ممکن است نیاز به تکرار درمان به دلیل عود داشته باشد. آگاهی از این وضعیت برای تشخیص و مدیریت به موقع بیماران پیوندی با کم‌خونی مقاوم ضروری است. تاکنون موارد مشابهی از عفونت با پارووویروس B۱۹ در بیماران به دنبال پیوند مغز استخوان و تعداد کمی از موارد به دنبال پیوند کلیه گزارش شده است.

معرفی مورد: در این مقاله هدف ما معرفی یک بیمار مبتلا به عفونت پارووویروس B۱۹ بعد ازچهار ماه از پیوند کلیه در بیمارستان هاشمی‌نژاد تهران است که با تشخیص و درمان مناسب بهبود پیدا کرد.

نتیجه گیری: PRCA بیماری ناشایعی است ولی در کم‌خونی پایدار ایزوله در بزرگسالان دارای نقص ایمنی، همراه با رتیکولوسیتوپنی و بدون شواهد اتیولوژیک دیگر برای کم‌خونی، باید آپلازی خالص گلبول‌های قرمز ناشی از پارووویروس B۱۹ را رد کرد. قدم اصلی درمان در این بیماران کاهش درمان‌های ایمونوساپرسیو است.

واژگان کلیدی: آپلازی خالص گلبول‌های‌های قرمز (PRCA)، عفونت پارووویروس B۱۹، پیوند کلیه

Copyright 2025, Journal of Medical Council of Iran.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution–NonCommercial 4.0 International License.

مقدمه

آپلازی خالص گلبول‌های قرمز (PRCA) یک اختلال نادر خونی است که با کم‌خونی شدید و کاهش یا فقدان پیش‌سازهای اریتروئیدی در مغز استخوان مشخص می‌شود، در حالی که سایر رده‌های سلولی‌خونی طبیعی باقی می‌مانند. در بیماران پیوند کلیه، PRCA می‌تواند یک عارضه جدی باشد که اغلب با عفونت پارووویروس B۱۹ مرتبط است (۱،۲). پارووویروس B۱۹ یک ویروس DNA تک‌رشته‌ای است که به طور انتخابی سلول‌های پیش‌ساز اریتروئیدی در مغز استخوان را آلوده و تخریب می‌کند و باعث توقف تولید گلبول‌های قرمز می‌شود. در افراد با سیستم ایمنی سالم، این عفونت منجر به بحرانی گذرا به مدت ۵ تا ۱۰ روز می‌شود. اما در بیماران ایمونوساپرسیو مانند گیرندگان پیوند کلیه، عفونت می‌تواند آنمی مزمن ایجاد نماید و باعث PRCA پایدار شود، زیرا بدن قادر به پاکسازی ویروس نیست. در سال ۲۰۱۱ یک مورد مشابه عفونت با پارووویروس B۱۹ در بیمار پیوند کلیه در کشور عمان گزارش شد (۲).

از نظر بالینی، بیماران با کم‌خونی شدید نرموکرومیک و نرموستیک همراه با رتیکولوسیتوپنی (کاهش شمار رتیکولوسیت‌ها) مراجعه می‌کنند، در حالی که شمار لوکوسیت‌ها و پلاکت‌ها معمولاً طبیعی است. بررسی مغز استخوان کاهش شدید اریتروبلاست‌ها و حضور پرواریتروبلاست‌های غول‌پیکر با انکلوزیون‌های هسته‌ای ویروسی را نشان می‌دهد که نشانه‌ای اختصاصی برای عفونت پارووویروس B۱۹ است (۳). تشخیص PRCA ناشی از پارووویروس B۱۹ در بیماران پیوند کلیه بر اساس موارد زیر است:

– شک بالینی در موارد کم‌خونی پایدار بدون علت مشخص همراه با رتیکولوسیتوپنی پس از پیوند

–نمونه‌برداری مغز استخوان که کاهش اریتروئید و پرواریتروبلاست‌های غول‌پیکر با تغییرات سیتوپاتیک ویروسی را نشان می‌دهد

– شناسایی DNA پارووویروس B۱۹ با روش PCR در خون یا مغز استخوان

– سرولوژی ممکن است در بیماران سرکوب ایمنی به دلیل نقص تولید آنتی‌بادی قابل اعتماد نباشد (۴)، PRCA ناشی از پارووویروس B۱۹ به طور فزاینده‌ای در گیرندگان پیوند کلیه شناخته شده است و معمولاً در شش ماه تا چند سال پس از پیوند رخ می‌دهد. رژیم‌های سرکوب ایمنی مانند پردنیزون، تاکرولیموس، سیکلوسپورین و مایکوفنولات موفتیل باعث کاهش پاکسازی ویروس و افزایش حساسیت به عفونت می‌شوند.

گزارش‌هایی از بیماران با کم‌خونی مقاوم به اریتروپویتین و تزریق خون وجود دارد که در نهایت با PRCA ناشی از پارووویروس B۱۹ تشخیص داده شده‌اند. عفونت‌های مکرر نیز به ویژه در بیمارانی که بار ویروسی بالایی دارند، گزارش شده است. درمان اصلی استفاده از ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG) است که حاوی آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده علیه پارووویروس B۱۹ بوده و در اکثر موارد بهبودی سریع هماتولوژیک ایجاد می‌کند. دوز معمول ۱ گرم بر کیلوگرم در ۵ روز متوالی در بیماران دارای نقص ایمنی است. کاهش یا تغییر درمان سرکوب ایمنی نیز برای تسهیل پاکسازی ویروس و جلوگیری از عود ضروری است.

برخی بیماران ممکن است به دوره‌های مکرر IVIG نیاز داشته باشند و تغییر داروی سرکوب ایمنی (مثلاً از تاکرولیموس به سیکلوسپورین) در موارد مقاوم گزارش شده است که به بهبود نتایج کمک می‌کند.

معرفی بیمار

بیمار آقای ۴۹ ساله با سابقه دیابت کنترل شده که هفت ماه قبل در بیمارستان شهید هاشمی‌نژاد تحت پیوند کلیه دوم از اهداکننده مرگ مغزی قرار گرفت. پیوند اول بیمار سه ماه قبل از پیوند دوم بوده است و به دلیل کیفیت و شرایط نامساعد آلوگرافت تحت نفرکتومی قرار گرفت. بیمار جهت ایندکشن هشت ویال آنتی‌تیموسیت گلوبولین (ATG) دریافت نمود. با فاصله حدود ۴ ماه بعد از پیوند دوم بیمار دچار آنمی شدید مقاوم به درمان شد. بیمار از نظر علل ثانویه آنمی مانند مولتیپل میلوما و بیماری‌های اتوایمیون تحت بررسی قرار گرفت که نرمال بوده. سایر اندکس‌های خونی از جمله گلبول سفید خون و پلاکت و سطح فولات و B۱۲ و پروفایل آهن نرمال بود.

بیمار تحت نمونه‌گیری از مغز استخوان قرار گرفت که در آن درصد پلاسماسل ۲ درصد به همراه هایپوپلازی رده اریتروئید گزارش شد. اریتروبلاست‌های giant با انکلوزیون‌های داخل هسته‌ای به نفع تغییرات سیتوپاتیک ویروسی گزارش شد.

تست PCR پارووویروس B۱۹ برای بیمار چک شد که مثبت بود و بیمار تحت درمان با ۹۰ گرم IVIG قرار گرفت. سطح هموگلوبین بیمار طی دو هفته از ۶ g/dl به ۱۱ افزایش یافت ولی مجددا یک ماه بعد هموگلوبین به ۷ کاهش یافت. PCR پارووویروس دو ماه بعد از درمان اولیه چک شد که مثبت بود و بیمار تحت درمان دوره ای و ماهانه با IVIG ۳۰ گرم قرار گرفت و در حال حاضر که چهار ماه از دریافت ماهانه دارو گذشته است سطح هموگلوبین در سطح بالای ۱۴ g/dl حفظ شده است و بیمار از شرایط فیزیکی ایده الی برخورداراست. داروی ایمونوساپرسیو بیمار پردنیزولون و سیرولیموس و تاکرولیموس بوده است که روی حداقل دوز دارو با حفظ سطح خونی داروی سیرولیموس روی ۷ ng/mL و سطح خونی تاکرولیموس ۵/۴ ng/mL قرار گرفت، آخرین کراتینین بیمار ۱/۵ mg/dL بوده است.

سنگ بنای درمان این بیماری، دریافت IVIG برای تقویت ایمنی هومورال بیمار است که با انتقال گلبول‌های قرمز فشرده حمایت می‌شود. در میزبان دارای سیستم ایمنی سالم، مقدار ۰/۴ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز به مدت ۳ روز IVIG داده می‌شود. در میزبان دارای نقص ایمنی، درمان طولانی‌مدت با IVIG سطح ویروس را به حد غیرقابل تشخیص با PCR مکرر کاهش می‌دهد. در این بیماران دوز بالاتر ۱ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز به

مدت ۵ روز و در صورت لزوم برای مدت طولانی‌تر استفاده می‌شود. بیماران معمولاً پس از دو هفته به درمان پاسخ می‌دهند. برخی بیماران ممکن است به بیش از یک دوره درمان با ایمونوگلوبولین نیاز داشته باشند و برخی ممکن است از تغییر در درمان سرکوب‌کننده ایمنی خود بهره‌مند شوند.

بحث و نتیجه گیری

در افراد دارای سیستم ایمنی سالم و طول عمر طبیعی گلبول‌های قرمز، عفونت‌های پارووویروس B۱۹ باعث آپلازی اریتروپویتیک گذرا به مدت ۵ تا ۱۰ روز می‌شود، اما به دلیل طول عمر ۱۲۰ روزه گلبول‌های قرمز، کمخونی قابل توجهی ایجاد نمی‌کند. در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی مانند بیمار ما این بیماری می‌تواند آنمی شدید و مقاوم به درمان ایجاد نماید.

PRCA بیماری ناشایعی است ولی در کمخونی پایدار ایزوله در بزرگسالان دارای نقص ایمنی، همراه با رتیکولوسیتوپنی و بدون شواهد اتیولوژیک دیگر برای کمخونی، باید آپلازی خالص گلبول‌های قرمز ناشی از پارووویروس B۱۹ را رد کرد، به ویژه که واکسنی برای محافظت از افراد در معرض خطر وجود ندارد. بنابراین باید در بیماران پیوند ارگان مانند پیوند کلیه باید از حداقل دوز داروهای ایمونوساپرسیو و چک سطح‌خونی داروها برای حفظ در محدوده درمانی و پرهیز از تضعیف بیش از حد سیستم ایمنی استفاده کرد تا عوارض نقص ایمنی و بروز عفونت‌ها به حداقل رسانده شود.

در گزارش مشابهی که از ابتلای سه بیمار دریافت کننده پیوند کلیه به عفونت پارووویروس B۱۹ در پاکستان انجام شده است زمان تقریبی شروع آنمی علامت‌دار ۸ هفته بود و دو نفر از بیماران افزایش کراتینین داشته‌اند که با تشخیص و درمان با ایمونوساپرسیو، از رد پیوند جلوگیری شد (۶).

عفونت پارووویروس B۱۹ غالبا در پیوند اول و از دهنده دریافت شده است ولی تظاهرات بالینی پیدا نکرده است، که این امر سبب تاخیر تشخیصی شده و نهایتا با آنمی شدید و پیش رونده مشخص شده و پیش آگهی بیماران کاملا وابسته به زمان تشخیص و نوع درمان انتخابی ایمونوساپرسیو است (۵). در بیمار معرفی شده نیز پس از بار دوم پیوند کلیه و در بررسی علت آنمی مقاوم به درمان و با روش PCR عفونت پارووویروس B۱۹ مشخص گردید و همانطور که در غالب مطالعات دیگر نیز ذکر شده است، احتمالا منبع آلودگی، دهنده پیوند است. در مطالعه آقای Anne Russcher و همکارانش از ۱۳۴ بیمار پیوندی که برای پارووویروس غربالگری شدند ۲ مورد DNA ویروس را داشتند که به احتمال زیاد از دهنده کلیه پیوندی، آن را دریافت نموده اند (۷).

امروزه با انجام واکسیناسیون ایمن و بی‌خطری که بر علیه عفونت پارووویروس B۱۹، تعداد موارد ابتلا کمتر و لذا تظاهرات بالینی و عوارض کمتر گزارش می‌گردد (۸). البته از آنجا که در بسیاری از کشورها این واکسیناسیون انجام نمی‌گردد و یا در کودکان گیرنده پیوند کلیه، هنوز مواردی از ابتلا و علامت دارشدن بیماران با عفونت پارووویروس B۱۹ در مبتلایان به نقص سیستم ایمنی و بخصوص در ماه‌های اول در بیماران پیوندی که میزان زیادی داروی ایمونوساپرسیو دریافت نموده اند، گزارش می‌شود (۱۰و۹). در ایران نیز واکسیناسیون بر علیه این عفونت انجام نمی‌گردد و تنها راه پیشگیری ما ردیابی بیماری در دهندگان و شناسایی زودرس علایم در بیماران پیوندی و شروع درمان است.

در مطالعه آقای Mittal Ankur و همکارانش در هندوستان، ۲۰ مورد آزمایش مثبت برای عفونت پارووویروس B۱۹ در گیرندگان پیوند کلیه از سال ۲۰۲۰-۲۰۱۳ که بدلیل ابتلا به آنمی تحت بررسی قرار گرفته بودند، مشخص شد که همه موارد با PCR و آزمایش مغز استخوان تایید شده و تظاهرات بالینی شامل آنمی (۱۰۰٪)، لکوپنی (۲۰٪) و ترومبوسایتوپنی (۱۰٪) بوده است. در ۳۰٪ این بیماران افزایش کراتینین و در ۵۰٪ اختلال کارکرد کلیه پیوندی ذکر شد. ۵ نفر از بیماران، عفونت پارووویروس B۱۹ پس از رد پیوند کلیه مشخص شد و در ۴ نفر پس از کاهش میزان تجویز داروی ایمونوساپرسیو بدلیل ابتلا به عفونت پارووویروس B۱۹، رد کلیه پیوندی اتفاق افتاد. برای درمان این بیماران، کاهش میزان تجویز ایمونوساپرسیوها، تجویز ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG) و همچنین اریتروپوئتین و تزریق خون استفاده شد و در نهایت دو بیمار (۱۰٪ بیماران) کلیه پیوندی را از دست دادند (۱۱) و در این مطالعه و در بیمار معرفی شده، ما با کاهش میزان تجویز داروهای ایمونوساپرسیو و در کنار دریافت IVIG، پاسخ بالینی بسیار قابل توجه بدست آوردیم.

منابع

1. Herve Lobbes , Pure red cell aplasia: Diagnosis, classification and treatment, Rev Med Interne journal. 2023 Jan;44(1):19-26

2. Arundathi Kurukulasuriya, Amal A. Hamed, Muhanna Al-Muslahi,1 Asaid Ibrahim, Acquired Pure Red Cell Aplasia caused by Parvovirus B19 Infection following a Renal Transplant, SQU MED J. May 2011;11(2): 280-283

3. Hayes-Lattin B, Seipei J, Gatter K, Heinrich MC,Mariarz T. Pure red cell aplasia associated with parvovirus B19 infection occurring late after allogeneic bone marrow transplantation. American J Hematol .2004; 75:142–5.

4. Robert T. Means Jr. MD, MACP, Pure red cell aplasia: The second hundred years. Am-J-MED-SCI. Sep 2023: 366(3)

5. Bentala Y.Parvovirus B19 in kidneytransplantation : key points and essential pitfalls to know.Inf.Dis. J.2021;53(6):404-8

6. Krishnan P, Ramadas P, Rajendran PP, Madhavan P, Alex A,

Jayaschandran V, Humayun SG, Ali N, Sachdeva M, Flecha A, Basu A, Bhaskaran M, Molmenti EP. Effects of Parvovirus B19 Infection in Renal Transplant Recipients: A Retrospective Review of Three Cases. Int J Angiol. Jun 2015;24(2):87-92.

7. Russcher A., Molenaar- de Backer M., et al.Transient Parvovirus B19 DNAemia after kidney transplantation :A 2-SidedStory. Open Forum Inf. Dis. J.March 2023:10(3): ofad079

8. Suzuki H, Noguchi T, Matsugu N, et a. Safety and immunogenicity of parvovirus B19 virus like particle vaccine lacking phospholipase A2 activity. Vaccine 2022: 40:6100l

9. Sabanci M.,Tasdemir M., et al.Managing recurrent parvovirus B19- associated anemia after a pediatric kidney transplantation. Pediatric Nephrology.May 2024; 39:2923-5

10. Bloise S., Cocchi E., et al. Parvovirus B19 infection in children: a comprehensive review of clinical manifestations and management.Italian J of Ped. Dec2024;50: article number 261

11. Mittal A.,Hegde U., Rajapurkar M.,et al.,Parvovirus B19 Disease post-transplant presenting as refractory anemia – case series of 20 patients,Transplantation J.2021;105(9S):120-1