

肾移植术后人微小病毒 B19 感染导致纯红细胞增生障碍性贫血*

李帅阳 沈 兵 刘志宏 秦 燕 龚 华 谈鸣岳 邱建新 包尔敦 范 昱[△]

(上海交通大学附属第一人民医院移植泌尿外科 上海 200080)

摘要 目的 探讨肾移植术后人微小病毒 B19 感染所致纯红细胞再生障碍性贫血的诊断及其治疗。方法 :回顾性分析 4 例肾移植术后纯红细胞再生障碍性贫血患者的临床特点,诊断方法,治疗过程及预后。结果 :两周内在本中心接受肾移植手术的 6 例患者中,有 4 例在术后 60 天内均出现发热、血红蛋白进行性下降等相似症状 综合骨髓穿刺、ELISA 方法检测血清特异性 IgG、IgM 等方法诊断为微小病毒 B19 感染 经静脉注射免疫球蛋白、调整免疫抑制方案等综合治疗后,4 例患者病情均明显缓解。结论 : (1) 贫血是肾移植术后患者感染微小病毒 B19 的典型临床症状 ; (2) PCR 检测和 / 或 ELISA 方法,结合骨髓穿刺及其他实验室指标可诊断微小病毒感染 ; (3) 静脉注射免疫球蛋白是肾移植术后微小病毒 B19 感染导致 PRCA 的首选治疗方法,病情反复时,再次应用仍然有效。同时予以调整免疫抑制剂方案等综合治疗,可获得理想疗效。

关键词 肾移植 人微小病毒 B19 纯红细胞再生障碍性贫血 免疫球蛋白

中图分类号 R617, R556.5 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2012) 14-2698-05

Human Parvovirus B19-induced Pure Red Cell Aplasia In Patients With Allograft Renal Transplantation*

LI Shuai-yang, SHEN Bing, LIU Zhi-hong, QIN Yan, GONG Hua, TAN Ming-yue, QIU Jian-xin, BAO Er-dun, FAN Yu[△]

(Department of Urology, The First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, 200080, Shanghai China)

ABSTRACT Objective: Explore the diagnosis and treatment of pure red cell aplasia (PRCA) induced by human parvovirus B19 in patients with allograft renal transplantation. **Methods** 4 cases of allograft renal transplantation patients suffered from HPV-B19 infection with the symptom of PRCA were analyzed retrospectively of the clinical features, diagnostic methods, treatment process and prognosis. These 4 cases who received several courses Intravenous immunoglobulin (IVIG) were cured finally and followed-up for 24 months. **Results** : (1) The 4 of 6 renal transplant recipients in our center appears highly similar clinical symptoms such as fever, gradually hemoglobin (Hb) decreasing within 60 days post-transplantation; (2) 4 cases of HPV-B19 infection were confirmed by anti-HPV-B19-IgM/IgG examination, bone marrow aspiration and other laboratory examinations, combined with epidemiological characteristics; (3) HPV-B19-associated PRCA can be cured by IVIG and adjusted baseline immunosuppression regimen, and may be recurrent in these immunocompromised patients, and the following course of IVIG would be still effective. **Conclusion** : (1) Anemia is a prominent clinical symptoms in patients after renal transplantation infected with HPV-B19, HPV-B19 infection should be suspected for such patients with unaccountability anemia; (2) PCR technology and/or specific IgM/IgG examination, bone marrow aspiration, and other laboratory examines will meet the requirements of HPV-B19 diagnosis; (3) IVIG is recommended as first regimen to control the serious HPV-B19 infection-associated PRCA in patients with renal allograft transplantation, while baseline immunosuppression regimen should be carefully adjusted and lowered to reduce relapse probability.

Key words: Renal transplantation; Human Parvovirus B19; Pure red cell aplasia; Intravenous immunoglobulin

Chinese Library Classification (CLC): R617, R556.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2012) 14-2698-05

前言

近年来,国外有关移植术后人微小病毒 B19(human parvovirus B19, HPV-B19)感染的个案报道时有出现,其临床表现多变、传染性强、易复发的临床特点以及对肾移植受者不可预计的损害,已引起临床移植医生的注意^[1]。但是国内鲜有相关报道,亦未引起足够重视,相关诊断、治疗及复发后再治疗更缺乏

统一标准。本移植中心短期内接受同种异体肾移植手术的 6 例患者中有 4 例先后发生 HPV-B19 感染,类似的器官移植术后 HPV-B19 感染的院内爆发流行在国内外尚属首次报道^[2]。经过 24 个月的随访观察,现报道如下:

1 材料与方法

1.1 一般资料

* 基金项目 :卫生部国际交流与合作中心科研项目 (IHECC07-001);上海市卫生局器官移植临床医学中心内部课题 (QY040101-2-12)

作者简介 李帅阳 (1986),男,硕士研究生,主要研究方向 :肾移植患者长期存活

[△]通讯作者 范昱,电话 :13901800789, E-mail :fanyu@medmail.com.cn

(收稿日期 :2012-01-28 接受日期 :2012-02-24)

2008 年 12 月 2 日~12 日期间在本移植中心接受同种异体肾移植术,术后 60 天内同一时段出现症状高度相似的发热、贫血等症状的 4 例受者(见表 1 及图 1)。经骨髓穿刺、ELISA 方

法检测 HPV-B19 IgG、IgM,结合其他实验室检测结果及流行病学特点诊断为 HPV-B19 感染。

表 1 4 例患者一般资料

Table 1 General information of the 4 patients

Patient	Gender	Age (year)	Weight (Kg)	Date of Transplant	HLA Mismatches	Lymphatic Poison (%)	Donors/Recipients Blood Type	ATG (Derivation Treatment)
A	Female	38	50	2008/12/2	2	3	B/B	No
B	Female	38	46	2008/12/2	3	6	A/A	Yes
C	Male	39	78	2008/12/4	3	4	A/A	Yes
D	Female	33	49	2008/12/12	2	5	O/O	Yes

注:ATG,Rabbit Anti-human Thymocyte Globulin,兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白;
HLA,Human Leukocyte Antigens,人类白细胞抗原;

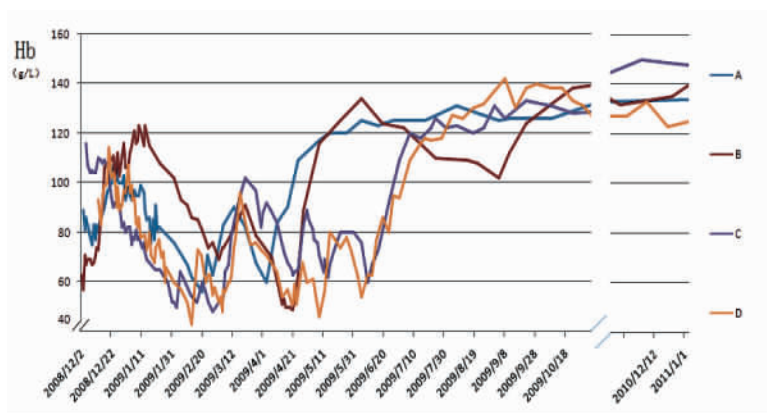


图 1 4 例患者术后两年 Hb 变化趋势图

Fig.1 The Hb trend graph of the 4 patients after two years

接受移植时背景资料:4 例患者均系首次接受同种异体肾移植术,术前群体反应性抗体(penal reactive antibody,PRA)阴性、无发热及明显的贫血状况。所有供、受体 HBV-DNA、CMV-IgG、CMV-IgM、CMV-DNA、HIV-IgG 及梅毒试验均为阴性。4 例患者移植手术均顺利,术后移植肾功能恢复良好。

基础免疫抑制方案:均采用他克莫司(tacrolimus,FK506)+麦考酚酸酯(mycophenolate mofetil,MMF)+类固醇激素,其中一例患者术后一周出现腹泻,MMF 更换为布累迪宁。所有患者术中及术后 3 天经静脉滴注甲泼尼龙(methylprednisolone,MP)6 mg.kg⁻¹.d⁻¹;术后 4 天起改用泼尼松(prednisone,pred)口服,起始剂量为 20 mg/d,此后逐渐减量,至术后 3 个月时减至维持剂量 5~10 mg/d;患者血清肌酐(serum creatinine,Scr)降至 300 μmol/L 左右时开始使用他克莫司,起始剂量 0.1~0.12 mg.kg⁻¹.d⁻¹,调整剂量维持药物谷浓度 6~10 ng/ml;MMF 根据患者的体重给予 1000~2000 mg/d。

诱导治疗方案:条件允许的,尤其是高危患者,从手术当天开始静脉应用 ATG 1.25 mg.kg⁻¹.d⁻¹,应用 3 天。

激素冲击治疗方案:MP 6 mg.kg⁻¹.d⁻¹ × 3 d,后改为口服 pred 20 mg qd。

肾移植术后随访:术后 3 月内每周门诊随访一次,此后每

2 周随访一次,检测血常规、尿常规、肾移植生化及药物浓度等。

1.2 临床特点及诊治经过:

1.2.1 临床症状 发热:4 例患者在肾移植术后 60 天内均有多次无明显诱因的发热病史,起病最早病例是在术后一周出现咽喉不适,伴发音困难,稍有声嘶。发热无固定热型,最高体温 38.5℃。完善相关检查,排除移植肾急性排斥反应等可能导致发热的疾病,对症治疗后发热症状均可缓解。

贫血:4 例患者均在术后 30 天前后开始出现血红蛋白(hemoglobin,Hb)逐步下降,Hb 最低达 43 g/L。伴随有贫血的一般表现:疲乏、困倦无力,头晕、目眩、耳鸣,活动后心悸、气促。

患者均无皮疹,无关节肿痛,无其他特异性症状体征。

1.2.2 治疗经过及预后 确诊前治疗:4 例患者在门诊随访过程中 Hb 逐步下降,初期给予叶酸、琥珀酸亚铁、EPO 治疗后,贫血状况无缓解,Hb 继续下降。贫血严重,临床症状显著者,给予输注浓缩红细胞。停用 MMF 或布累迪宁。

确诊后治疗:应用 IVIG300~400 mg.kg⁻¹.d⁻¹,连用 7~10 天,4 例患者 Hb 均能较快恢复,疗程结束 15 天内 Hb 升高 30 g/L 左右。同时降低免疫抑制强度,并停用 FK506,转换为环孢

素 A (cyclosporin A, CsA)。

后期随访情况 4 例患者中 2 例治疗后各有一次复发,2 例治疗后两次复发,再次应用 IVIG 治疗仍然有效。目前已随访两年余,4 例患者 Hb 稳定在 125~140 g/L, 其中 3 例患者 Scr 稳定在 80 μmol/L 左右,1 例患者稳定在 121 μmol/L。

2 实验室检查及结果

药物浓度在正常范围内,粪便潜血实验阴性,尿常规阴性,

直接 Coombs 试验阴性,血冷凝集试验阴性,抗核抗体等自身免疫性抗体阴性,CMV-DNA/IgM 阴性。病程中 4 例患者红细胞体积、白细胞及血小板计数正常,网织红细胞计数接近于零;总铁结合力均在正常值范围,血清铁、铁蛋白、叶酸均高于正常上限,维生素 B12 在正常值范围或高于正常上限,C 反应性蛋白下降。骨髓穿刺涂片及 ELISA 方法检测(德国维润赛润研发有限公司试剂盒) HPV-B19 IgM/IgG 结果见表 2 及图 2。

表 2 相关实验室检查结果
Table 2 Laboratory results of the 4 patients

Characteristics	Patients			
	A	B	C	D
Preoperative Hb (g/L)	101	114	107	112
The lowest value of Hb (g/L)	56	74	48	43
Mean red cell volume (fl)	91	100	84	95
Reticulocyte (%)	0.1	0.2	0	0.1
Bone marrow aspiration	Decreased erythroid maturation with giant proerythroblasts.	Pure erythroid hypoplasia, increased myeloid/erythroid ratio, and giant pronormoblasts with large eosinophilic intranuclear inclusions	Maturation arrest at the basophilic normoblast stage and with giant young kind change	Giant pronormoblasts with large eosinophilic intranuclear inclusions and individual original red blood cells have formed locomotion
HPV-B19 IgM/IgG	+/+	+/-	+/-	+/+

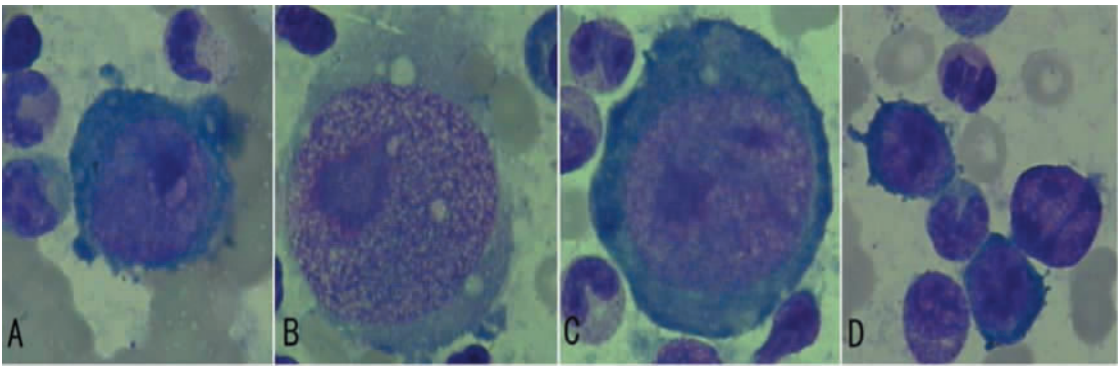


图 2 HPV-B19 急性感染期骨髓穿刺涂片

Fig.2 Bone marrow aspiration in the period of HPV-B19 acute infection

(注 瑞氏染色,10× 100,北昂医学图像处理系统采集)

3 讨论

纯红细胞再生障碍性贫血 (Pure red cell aplasia, PRCA) 是以 Hb 下降、网织红细胞减少,骨髓中原祖红细胞减少甚至消失为临床特征的疾病。器官移植后 PRCA 病因以药物副作用和 HPV-B19 等感染为主^[3,4]。药物导致 PRCA 已有很多临床数据,而肾移植术后 HPV-B19 感染所致 PRCA,国内鲜见报道,移植医生对此认识不足,极易延误诊断。

HPV-B19 是一种人微小病毒,其抵抗力强,通过空气飞沫

传播,已有的研究数据显示其在全球范围内广泛传播流行。HPV-B19 感染在免疫力正常的人群中是自限性疾病,但在免疫功能不全、孕妇、血红蛋白异常等患者人群中造成严重贫血。HPV-B19 感染导致贫血机制是其对原祖红细胞的专一趋向性。原祖红细胞表面表达红细胞糖苷脂 (P 抗原)^[6]、α 5β 1 整联蛋白^[7]与 Ku80 自身抗原^[8],三者共同作用促进 HPV-B19 进入原祖红细胞进行复制,通过多种途径导致原祖红细胞凋亡,血红蛋白生成受抑制,最终导致 PRCA 的发生。

在肾移植患者中,HPV-B19 感染最常见的临床症状是发

热、严重贫血,偶发全血细胞减少。贫血常见的类型是 PRCA,一般无皮疹及关节肿痛。国外已有的数据表明肾移植术后 HPV-B19 的感染率在 1.42%~30% 之间^[1,9],而且由于临床症状多样性,诊断标准差异,随访时间有限等原因使 HPV-B19 的感染率容易被低估^[10],最新的研究表明,有 58.7%^[11]的肾移植患者有过 HPV-B19-DNA 阳性,因此有理由相信 HPV-B19 的感染率实际中要比目前的报道数值高。本中心此次 6 名移植受者中 4 名患者发病,如此高的感染率及爆发性也使我们认识到防治 HPV-B19 感染在肾移植临床工作中的重要性。

3.1 临床诊断方法

目前尚无肾移植术后人微小病毒 B19 感染导致 PRCA 确诊的金标准。国外大多采用 PCR 检测和 / 或 ELISA 方法,结合骨髓穿刺(或无)及其他一些实验室指标诊断 HPV-B19 感染。PRCA 的诊断则主要参考血象检查及骨髓穿刺检查。对于肾移植术后不明原因的贫血患者,排除出血、慢性失血及其他原因导致的骨髓造血障碍,特别是伴随发热,网织红细胞计数下降,C 反应性蛋白下降,血清铁、叶酸、维生素 B12 和血清 EPO 反应差者,应疑诊 HPV-B19 感染。

3.1.1 首选 PCR 和 / 或 ELISA 方法检测 HPV-B19-DNA 及特异性 IgM、IgG。PCR 是敏感、高效的检测方法^[12],但由于 HPV-B19 可在体内长期复制,PCR 阳性者不一定是 HPV-B19 的急性感染,且临床中已有假阴性的报道^[13]。同时由于 PCR 技术对仪器及操作要求较高,限制了其在临床中的应用。免疫学检测方法是临床中另一常用的检测手段,特异性 IgM 阳性提示 HPV-B19 急性感染期,特异性 IgG 提示机体对 HPV-B19 的免疫力;虽然在免疫抑制患者急性感染期特异 IgM 假阴性者并不少见,但检测结果为 IgM 阳性者,诊断价值则很高,本中心此次 HPV-B19 感染的 4 例患者 IgM 均为阳性,其诊断价值应受重视。

3.1.2 骨髓穿刺涂片检查结果具有重要的诊断参考价值。HPV-B19 感染时,患者骨髓穿刺可见红系成熟障碍,粒红比升高,出现特征性的巨大原始红细胞,原祖红细胞内可出现巨大空泡,有伪足和或核内嗜酸包涵体形成。这些特征有较高的诊断价值,对 PRCA 及 HPV-B19 感染的诊断有确诊意义^[14]。

因此,各移植中心对疑诊 HPV-B19 感染导致 PRCA 的病例,应根据实际情况进行骨髓穿刺涂片检查,结合 PCR 检测和 / 或 ELISA 方法及其他实验室指标进行确诊诊断。

3.2 治疗方法

HPV-B19 感染后治疗尚缺乏统一标准,各移植中心都处于经验性治疗阶段,现行的治疗方法归纳如下:

3.2.1 首选 IVIG 治疗 应用 IVIG 治疗肾移植术后 HPV-B19 相关 PRCA,目前尚无统一的剂量及疗程方案,国外大多采用 400~500 mg.kg⁻¹.d⁻¹,连用 5~10 天。考虑国人体质^[17],我们中心采用 300~400 mg.kg⁻¹.d⁻¹,连用 7~10 天。IVIG 治疗肾移植术后 HPV-B19 相关 PRCA,效果显著,最先出现变化的是网织红细胞计数,可达 35%,一般疗程结束 15 天内外周血 Hb 可升高 30 g/L 作用。

应用 IVIG 治疗 HPV-B19 相关 PRCA 的机制 1,提供特异性保护抗体^[18]。IVIG 为多克隆制品,含有多重特异性 IgG,均有一定的 HPV-B19 特异性抗体。2,免疫调节作用。Jordan 与

Toyoda 认为 IVIG 有杀灭微生物和免疫豁免双重作用,对受者的适应性和后天性免疫都有调节作用^[19]。

大剂量 IVIG 治疗 HPV-B19 相关 PRCA 的过程中亦可影响移植肾功能。数据显示肾功能正常的患者中使用 IVIG 后肾功能下降的比率为 6.7%^[20]。本中心的数据显示,在应用 IVIG 时,Scr 会有 10~30 μmol/L 一过性升高。使用 IVIG 其他最常见的副作用是发热、恶心、低血压、面部潮红及腰背部疼痛,偶尔发生无菌性脑膜炎、溶血、嗜中性粒细胞减少症和过敏反应等。本中心此次应用 IVIG 的过程中,有 3 例患者应用过程中有发热,4 名患者均出现过不同程度腰背部疼痛,但均未出现严重副作用,我们认为 IVIG 治疗是肾移植术后 HPV-B19 感染安全有效的治疗措施。

3.2.2 转换免疫抑制方案 Sawada 等认为 CsA 可以用于治疗大部分原因导致的 PRCA^[21],对各种原因引起获得性的 PRCA 都有一定的缓解作用。而 FK506 骨髓抑制效应虽然少见,临床中已出现其致 PRCA 的病例^[22],有研究提示器官移植术后 PRCA 患者转换 FK506 为 CsA 有助于 HPV-B19 的治疗和预防复发^[23],但亦有报道认为免疫抑制剂的转换无益于阻止复发^[24]。我中心 4 例患者将 FK506 转换为 CsA,配合 IVIG 治疗,均较快恢复。

3.2.3 降低免疫抑制程度 临床中有肾移植受者 HPV-B19 感染所致 PRCA 采用单独停用 MMF 后获得治愈^[25],停用抗细胞增殖药物如 MMF 及硫唑嘌呤(Aza)或减量,可以增加特异性抗体的产生,有助于 HPV-B19 的控制,但也有研究表明停用 MMF 无助于感染的控制^[26],同时移植物急性排斥反应的发生概率升高,建议慎重考虑减停 MMF。此次报道的 4 名患者停用抗细胞增殖药物,在治疗 PRCA 过程中未出现急性排斥反应。在 HPV-B19 治疗的过程中,谨慎降低免疫抑制强度,整体调整免疫抑制剂方案,停用抗细胞增殖药物有助于控制病情,并可以避免发生急性排斥反应。

3.2.4 对症支持治疗 输注浓缩红细胞,补充维生素 B12、叶酸、铁剂,减少有降低血红蛋白效应药物,如 ACEI 等类药物。在应用 IVIG 治疗的同时使用 EPO 能促进网织红细胞的产生,应用 EPO 的病例,IVIG 疗程结束后一周,网织红细胞达到 35%。故我们建议:诊断 HPV-B19 病毒后在应用 IVIG 治疗的同时可以使用 EPO 治疗。

3.3 预后

HPV-B19 感染所致 PRCA 易于复发再燃,特别是原发性感染,复发率 33%^[23],而本次报道的 4 例患者均有复发,且 2 例为两次复发;但治愈后患者症状稳定,预后良好,且 4 例患者中,未见移植肾功能明显受损。临床中也有成功清除 HPV-B19 后可以二次移植而不再发感染的报道^[27]。所以尽管在肾移植人群中 HPV-B19 感染发病率高、传染性强、易复发,但只要及时诊断、正确治疗,HPV-B19 感染是可控、可治的疾病,预后良好。

3.4 结论

(1) 对于肾移植术后不明原因的贫血患者,特别是伴随发热、网织红细胞缺乏、EPO 治疗反应差、血清铁和维生素 B12 及叶酸不缺乏者,应疑诊 HPV-B19 感染;(2) 严重贫血是肾移植术后患者感染 HPV-B19 的典型临床症状;(3) HPV-B19 感染可在肾移植受者中水平传播,发病率高,可发生院内爆发流

行 ;(4)PCR 检测和 / 或 ELISA 方法,结合骨髓穿刺及其他实验室指标可诊断 HPV-B19 感染 ;(5)IVIg 治疗是肾移植术后 HPV-B19 感染的首选、安全、有效的治疗方法。同时应该联合应用转换免疫抑制剂、降低免疫抑制程度及输注浓缩红细胞、补充铁剂、使用 EPO 等对症支持治疗 ;(6)HPV-B19 感染所致 PRCA 易于复发再燃,但治愈后,预后良好。

参考文献(References)

- [1] Brodin-Sartorius A, Y. Mekki, B. Bloquel, et al. Parvovirus B19 infection after kidney transplantation[J]. Nephrol Ther, 2012, 8(1):5-12
- [2] Lui SL, Luk WK, Cheung CY, et al. Nosocomial Outbreak of Parvovirus B19 Infection in A Renal Transplant Unit12 [J]. Transplantation, 2001,71(1):59-64
- [3] 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, (42):3020-3022
Li Dong-lin, Liang Yan-bo. Diagnosis and treatment of pure red cell aplasia after solid organ transplantation[J]. CMJ, 2006, (42):3020-3022
- [4] Waldman M, Kopp JB. Parvovirus-B19-associated complications in renal transplant recipients [J]. Nature Clinical Practice Nephrology, 2007,3(10):540-550
- [5] Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19 [J]. Clin Microbiol Rev, 2002 July,15(3): 485-505
- [6] Bönsch C, Zuercher C, Lieby P, et al. The globoside receptor triggers structural changes in the B19 virus capsid that facilitate virus internalization[J]. J Virol, 2010,84(22):11737-11746
- [7] Weigel-Kelley KA, Yoder MC, Srivastava A. $\alpha 5 \beta 1$ integrin as a cellular coreceptor for human parvovirus B19: requirement of functional activation of β integrin for viral entry [J]. Blood, 2003, 102(12):3927-3933
- [8] Murakata Y, Saito-Ito T, Kumura-Ishii K, et al. Ku80 autoantigen as a cellular coreceptor for human parvovirus B19 infection [J]. Blood, 2005,106(10):3449-3456
- [9] Ki CS, Kim IS, Kim JW, et al. Incidence and clinical significance of human parvovirus B19 infection in kidney transplant recipients [J]. Clin Transplant, 2005, 19(6):751-755
- [10] M. Waldman, J. B. Kopp. Parvovirus B19 and the kidney [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2 Suppl 1(10):S47-56
- [11] 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
- [12] 李萌,邹小辉,王敏,等.建立设有内对照的 Real-time PCR 方法检测人血清中细小病毒 B19 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2010, 24(6):479-481
Li Meng, Zou Xiao-hui, Wang Min, et al. Establishment of internally controlled Real-time PCR for the detection of human parvovirus B19 DNA in serum[J]. Chinese journal of experimental and clinical virology, 2010, 24(6):479-481
- [13] Grabarczyk P, Kalińska A, Sulkowska E, et al. False negative results in high viremia parvovirus B19-samples tested with real-time PCR[J]. Pol J Microbiol, 2010, 59(2):129-132
- [14] Koduri PR. Novel cytomorphology of the giant proerythroblasts of parvovirus B19 infection[J]. Am J Hematol, 1998, 58(2):95-99
- [15] León LR, Curcio D, Casadei D. Parvovirus B19 infection: diagnosing and treating a kidney transplant patient[C]. Nefrologia, 2010, 30(6): 704
- [16] Egbuna O, Zand MS, Arbini A, et al. A cluster of parvovirus B19 infections in renal transplant recipients: a prospective case series and review of the literature[J]. American Journal of Transplantation, 2006, 6(1):225-231
- [17] Shen Q, Xu H, Cao Q, et al. Long-term remission of recurrent severe anemia as a result of parvovirus B19 infection in a pediatric renal transplant recipient[J]. Pediatr Transplant, 2010, 15(4):E76-79
- [18] Modrof J, Berting A, Tille B, et al. Neutralization of human parvovirus B19 by plasma and intravenous immunoglobulins[J]. Transfusion, 2008, 48(19):178-186
- [19] Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J, et al. Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients [J]. Am J Transplant, 2011, 11(2):196-202
- [20] Levy JB, Pusey CD. Nephrotoxicity of intravenous immunoglobulin [J]. QJM, 2000, 93(11):751-755
- [21] Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Hirokawa. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment[J]. Br J Haematol, 2008, 142(4):505-514
- [22] Suzuki S, Osaka Y, Nakai I, et al. Pure red cell aplasia induced by FK506[J]. Transplantation, 1996, 61(5):831-836
- [23] Beckhoff A, Steffen I, Sandoz P, et al. Relapsing severe anaemia due to primary parvovirus B19 infection after renal transplantation: a case report and review of the literature[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(4):3660-3663
- [24] Renoult E, Bachelet C, Krier-Coudert MJ, et al. Recurrent anemia in kidney transplant recipients with parvovirus B19 infection [J]. Transplant Proc, 2006, 38(7):2321-2323
- [25] Shimmura H, Tanabe K, Ishikawa N, et al. Discontinuation of immunosuppressive antimetabolite for parvovirus B19-associated anemia in kidney transplant patients [J]. Transplant Proc, 2000, 32(7): 1967-1970
- [26] Liefeldt L, Buhl M, Schweickert B, et al. Eradication of parvovirus B19 infection after renal transplantation requires reduction of immunosuppression and high-dose immunoglobulin therapy[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2002, 17(10):1840-1842
- [27] Barsoum NR, Bunnapradist S, Mougdil A, et al. Treatment of Parvovirus B-19 (PVB-19) Infection Allows for Successful Kidney Transplantation Without Disease Recurrence[J]. American Journal of Transplantation, 2002, 2(5):425-428