

© Borgis

# Parwovirus B19 jako czynnik sprawczy przełomów aplastycznych u dzieci ze sferocytozą wrodzoną – doświadczenia własne

**\*Katarzyna Albrecht<sup>1</sup>, Anna Adamowicz-Salach<sup>1</sup>, Sydonia Gołębiowska-Staroszczyk<sup>1</sup>, Michał Matysiak<sup>1</sup>, Piotr Grabarczyk<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Klinika Pediatrii Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Michał Matysiak

<sup>2</sup>Pracownia Biologii Molekularnej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie  
Kierownik Pracowni: dr n. przyr. Piotr Grabarczyk

---

PARVOVIRUS B19 AS THE CAUSATIVE FACTOR OF APLASTIC CRISIS IN CHILDREN WITH HEREDITARY SPHEROCYTOSIS – OWN EXPERIENCE

---

## Summary

---

**Aim of the study.** Aim of the study was to paying attention that the parvovirus B19 infection is a frequent cause of aplastic crisis in children with inborn spherocytosis.

**Material and methods.** 6 children at the age of 1.4-13 with inborn spherocytosis and aplastic crisis were analyzed. The parvovirus B19 infection was confirmed by PCR method. PCR examinations were being conducted in Molecular Biology Labor of the Institute of Haematology and Transfusion Medicine.

**Results.** At all patients considerable lowering of the number of erythrocytes, serious anaemia and reticulocytopenia was being watched, at 3 leukopenia, at 3 thrombocytopenia, and at 6 slight increasing the concentration of bilirubin. Number of the DNA copy of parvovirus B19 took out from  $2.40 \times 10^5$  into  $4.17 \times 10^7$ . None of sick persons had rash reminding erythema infectiosum. All sick persons required erythrocyte concentrate transfusion. Within 7-10 days of the diagnosis indicators of the blood morphology returned to a value from before the infection.

**Conclusions.** Our experience indicate that molecular diagnosis of parvovirus B19 infection should be a routine diagnostic procedure in children with spherocytosis and aplastic crisis.

---

Key words: parvovirus B19, congenital spherocytosis, children, transient aplastic crisis

---

Sferocytoza wrodzona jest najczęstszą wrodzoną niedokrwistością hemolityczną związaną z defektem budowy błony komórkowej erythrocyta dziedziczną jako cecha autosomalna dominująca. W Europie i Ameryce Północnej występuje z częstością 1:5000 żywo urodzonych. Częstość występowania postaci o łagodnym przebiegu ocenia się na 1:2000. Sferocytoza wrodzona może przyjmować postać od bezobjawowej, poprzez niedokrwistość o łagodnym nasileniu aż do postaci o ciężkim przebiegu.

Do charakterystycznych objawów sferocytozy wrodzonej należy różnego stopnia niedokrwistość i żółtaczka.

Czasami obserwuje się dodatkowo pewne nieprawidłowości konstytucjonalne (wieżowata czaszka, gotyckie podniebienie, mikroftalmia).

Charakterystyczne dla sferocytozy wrodzonej jest występowanie przełomów hemolitycznych, jak i aplastycznych wywołanych zakażeniami, wysiłkiem fizycznym, szczepieniami i stresem.

Przełomy hemolityczne występują częściej i laboratoryjnie cechują się obniżeniem poziomu hemoglobiny, hematokrytu, liczby krwinek czerwonych, wzrostem retikulocytozy i podwyższeniem stężenia bilirubiny.

W przełomach aplastycznych obserwuje się ciężką niedokrwistość, retikulocytopenię, niekiedy leuko- i trombocytopenię.

U dzieci ze sferocytozą wrodzoną, jak i innymi niedokrwistościami hemolitycznymi przełomy hemolityczne i aplastyczne stosunkowo często powodowane są zakażeniem parwowirusem B19. Przed erą molekularnych badań diagnostycznych zakażenie to rozpoznawano bardzo rzadko m.in. dlatego, że diagnostyka serologiczna (wykrywanie specyficznych przeciwciał w klasie IgM cechuje się zmienną czułością i swoistością, jednak rozwój metod molekularnych pozwolił na izolowanie materiału genetycznego parwowirusa B19 z krwi, co pozwoliło na częstsze rozpoznawanie tego zakażenia jako przyczyny kryz aplastycznych i hemolitycznych (1, 2, 3).

Parwowirus B19 jest najmniejszym ze wszystkich wirusów DNA mającym jednoniciowy kwas nukleinowy, mogącym replikować tylko w intensywnie dzielących się komórkach przy aktywnej syntezie DNA. Tymi komórkami u człowieka są prekursor erytrocytów, stąd silny wpływ tego wirusa na hamowanie erytropoezy. Wirus przenosi się drogą kropelkową, występuje powszechnie w populacji, powoduje epidemie szkolne i zakażenia domowe będąc głównie przyczyną: rumienia zakaźnego, kryz aplastycznych u chorych z niedokrwistościami hemolitycznymi i uszkodzenia układu czerwokrwińkowego u chorych będących w immunosupresji. Zakaźność jest największa w okresie przedobjawowym, chory zakaża jednak również podczas przełomu hemolitycznego (4, 5).

#### CEL PRACY

Celem pracy było zwrócenie uwagi na występowanie przełomów aplastycznych u dzieci ze sferocytozą wrodzoną w wyniku infekcji parwowirusem B19, które do tej pory wskutek braku możliwości przeprowadzenia diagnostyki molekularnej uchodziły za rzadkie.

#### MATERIAŁ I METODY

Analizie poddano 6 dzieci w wieku 1,4-13 lat ze sferocytozą wrodzoną i przełomem aplastycznym w przebiegu potwierdzonej metodą PCR infekcji parwowirusem B19 hospitalizowanych w naszej Klinice w 2009 roku. Badanie PCR przeprowadzono w Pracowni Biologii Molekularnej IHiT w Warszawie.

#### WYNIKI

U wszystkich 6 pacjentów zaobserwowano znaczne obniżenie liczby erytrocytów (1,3-3 mln/mm<sup>3</sup>), ciężką niedokrwistość (Hgb 3,4-6,8 g%) i retikulocytopenię (1,28-5,8‰), u 3 leukopenię, u 3 trombocytopenię, i u 6 nieznaczne podwyższenie stężenia bilirubiny (maksymalnie do 1,7 mg%). Liczba kopii DNA parwowirusa B19 u analizowanych chorych wynosiła 2,40 x 10<sup>5</sup>- 4,17 x 10<sup>7</sup>. Żaden z chorych nie miał typowej dla rumienia zakaźnego wysypki.

Wszyscy prezentowani tu chorzy wymagali przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). W ciągu 7.-10. dni od rozpoznania, u wszystkich naszych pacjentów obserwowaliśmy stopniową poprawę wskaźników laboratoryjnych oraz wzrost retikulocytozy do wartości sprzed zakażenia. Nie stosowano żadnego dodatkowego leczenia (np. immunoglobulin). Szczegółowe wyniki najważniejszych badań pomocniczych, u prezentowanych przez nas chorych ze sferocytozą wrodzoną i zakażeniem parwowirusem B19, zebrano w tabeli 1.

#### DYSKUSJA

Chorzy z przewlekłą anemią hemolityczną (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, talasemia oraz niedobór kinazy pirogronianowej), w tym także ze sferocytozą wrodzoną ze względu na niezwykle szybkie namnażanie się prekursorów erytropoezy są szczególnie wrażliwi na zaburzenia erytropoezy. Zakażenie parwowirusem B19 prowadzi do przejściowego zahamowania wytwarzania erytrocytów, co powoduje gwałtowny spadek produkcji krwinek czerwonych i nasila spadek stężenia hemoglobiny, często wymagający przetoczenia masy erytrocytarnej, co ma miejsce u wszystkich naszych chorych. Retikulocytoza spada niejednokrotnie prawie do zera, co jest wywoływane liżą zakażonych prekursorów krwinek czerwonych (znaczny spadek retikulocytów obserwowaliśmy u 5 z 6 przedstawianych chorych) (8, 10-12).

W kontrolowaniu infekcji zasadniczą rolę odgrywa odporność humoralna. Specyficzne immunoglobuliny M pojawiają się już w ciągu 1-2 dni po zakażeniu i dość szybko zastępowane są przez specyficzne immunoglobuliny G skierowane przeciw B19. Dzięki temu stosunkowo szybko dochodzi do opanowania infekcji, wzrostu retikulocytozy i wzrostu stężenia hemoglobiny,

Tabela 1. Wyniki najważniejszych badań pomocniczych u chorych ze sferocytozą wrodzoną i zakażeniem parwowirusem B19.

Płeć i wiek	RBC 106/ul	Hgb. g%	Plt. 103/ul	WBC 103/ul	Retikulocyty ‰	Bilirubina mg%	PCR DNA liczba kopii
K 16/12	1,32	3,4	286	9,0	2,4	1,1	4,17x10 <sup>7</sup>
K 11 lat	1,3	3,5	262	19,4	15,0	1,6	2,6x10 <sup>5</sup>
M 12/12	3,0	6,8	451	14,0	1,4	1,7	7,54x10 <sup>5</sup>
M 7 lat	1,67	4,1	90	2,6	5,8	1,4	7,7x10 <sup>5</sup>
M 13 lat	1,3	4,1	100	2,4	1,28	1,6	3,97x10 <sup>6</sup>
M 5 lat	1,8	5,5	102	3,3	2,3	1,7	2,8x10 <sup>7</sup>

co obserwowaliśmy także u naszych chorych. Okres inkubacji dla przejściowej aplazji szpiku jest krótszy niż dla rumienia zakaźnego, gdyż do aplazji dochodzi w fazie wirerii (6, 7).

Dostępne są diagnostyczne testy immunologiczne w kierunku zakażenia parwovirusem B19. Przeciwciała w klasie IgM pojawiają się szybko i utrzymują przez 6-8 tyg. Przeciwciała IgG wskazują na przebytą infekcję lub stan odporności. Oznaczanie IgM jest najlepszym wskaźnikiem aktualnej, ostrej infekcji w pojedynczym oznaczeniu. Oznaczanie IgG w pewnym przedziale czasowym i wykazanie narastania ich miana także wskazuje na niedawno przebytą infekcję. Samo pojedyncze oznaczenie IgG (nawet w wysokich mianach) nie wskazuje na aktualne zakażenie). Pamiętać jednak trzeba, że u chorych z obniżoną odpornością (wrodzoną i nabytą) diagnostyka serologiczna jest obciążona znacznym błędem.

Najpewniejszą, niestety dostępną jeszcze nie wszędzie, metodą diagnozowania kryz aplastycznych wywołanych parwovirusem B19 jest diagnostyka molekularna, co potwierdzają wyniki badań u prezentowanych przez nas chorych (12, 13).

Nie zastosowaliśmy u naszych chorych immunoglobulin (zalecane dawki to 200 mg/kg/dobę przez 5-10 dni lub 1g/kg/dobę przez 3 dni), gdyż jak dotąd nie ma kontrolowanych badań nad tym sposobem leczenia (9).

#### WNIOSKI

Poszukiwanie metodami biologii molekularnej zakażenia parwovirusem B19 powinno stać się rutynowym postępowaniem diagnostycznym u chorych z kryzą

aplastyczną w przebiegu sferocytozy wrodzonej, gdyż poza kryzą choroby ci z reguły nie mają typowych objawów rumienia zakaźnego. □

#### Piśmiennictwo

1. Bolton-Maggs PHB: Hereditary spherocytosis; new guidelines. *Arch Dis Child* 2004, 89, 809-812.
2. Adamowicz-Salach A, Matysiak M, Albrecht-Stanisławska K: Niedokrwistości hemolityczne związane z wrodzonym niedoborem białek błony komórkowej krwinek czerwonych – diagnostyka i leczenie. *Klin Pediatr* 2005;13, 327-332.
3. Matysiak M: Sferocytoza wrodzona – najczęstsza spośród wrodzonych niedokrwistości hemolitycznych. *Medipress. Pediatr* 1997; 3, 2-5.
4. Heegarad ED, Brown KE: Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 485-505.
5. KochWC: Fifth (human parvovirus) and sixth (herpesvirus 6) diseases. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 343-356.
6. Koch WC, Harger JH, Barnstein B et al: Serologic and virologic evidence for frequent intrauterine transmission of human parvovirus B19 with a primary maternal infection during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 489-494.
7. Lindblom A, Isa A, Norbeck O et al: Slow clearance of human parvovirus B19 viremia following acute infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1201-1203.
8. Messina MF, Ruggeri C, Rosana M et al: Purpuric gloves and socks syndrome caused by parvovirus B19 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 755-756.
9. Nigro G, Bastianon V, Colloridi V et al: Human parvovirus B19 infection in infancy associated with acute and chronic lymphocytic myocarditis and high cytokine levels: Report of 3 cases and review. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 65-69.
10. Smith SB, Libow LF, Elston DM et al: Gloves and socks syndrome: Early and late histopathologic features. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 749-754.
11. Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL et al: Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood* 2004; 103: 422-427.
12. Young NS, Brown KE: Parvovirus B19. *N Engl J Med* 2004; 350: 586-597.
13. Zimmerman SA, Davis JS, Schultz WH et al: Subclinical parvovirus B19 infection in children with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 25387-25389.

nadesłano: 10.02.2011

zaakceptowano do druku: 17.03.2011

Adres do korespondencji:

\*Katarzyna Albrecht

Klinika Pediatrii Hematologii i Onkologii WUM

ul. Marszałkowska 24, 00-576 Warszawa

tel.: (22) 522-74-19

e-mail: kasiaalbrecht@wp.pl