

Infekcia parvovírusom B19 – príčina závažnej anémie po transplantácii obličky

Z. Žilinská¹, M. Chrastina¹, J. Breza¹, M. Drakulová²

¹ Urologická klinika s Centrom pre transplantácie obličiek Lekárskej fakulty UK a Univerzitnej nemocnice Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Dr. h. c. Ján Breza, DrSc.

² SYNLAB.SK s.r.o., Bratislava, Slovenská republika, odborný garant MUDr. Monika Drakulová

Súhrn: Anémia patrí medzi najčastejšie, multifaktoriálne podmienené komplikácie po transplantácii obličky [1,2]. Na rozvoji potransplantačnej anémie participujú najmä krvné straty pri operácii, deficit zásob sérového železa, zápal, útlm krvotvorby v dôsledku imunosupresie a antivírusovej liečby, použitie inhibítorov angiotenzín-konvertujúceho enzýmu a/alebo blokátorov receptora angiotenzínu II, hyperparatyreóza, porušená funkcia transplantovanej obličky a v neposlednom rade vírusové ochorenia [1–3]. Pretrvávajúca aplastická anémia po transplantácii obličky môže byť spôsobená infekciou parvovírusom B19 [1,2,4,5].

Kľúčové slová: parvovírus B19 – anémia – transplantácia obličky – imunoglobulíny

Pravovirus B19 infection – the cause of severe anaemia after renal transplantation

Summary: Anaemia belongs to the most frequent, multifactorial complications after kidney transplantation [1,2]. Blood loss during surgery, iron deficiency, inflammation, bone marrow suppression by immunosuppressants and antiviral medication, use of angiotensin-converting enzyme and/or angiotensin receptor blockers, hyperparathyroidism, allograft dysfunction and at last viral infections participate in the development of posttransplant anaemia [1–3]. Persistent aplastic anaemia after kidney transplantation could be caused by parvovirus B19 infection [1,2,4,5].

Key words: parvovirus B19 – anaemia – kidney transplantation – immunoglobulins

Úvod

Anémia patrí medzi najčastejšie, multifaktoriálne podmienené komplikácie po transplantácii obličky [1,2]. Na rozvoji potransplantačnej anémie participujú najmä krvné straty pri operácii, deficit zásob sérového železa, zápal, útlm krvotvorby v dôsledku imunosupresie a antivírusovej liečby, použitie inhibítorov angiotenzín-konvertujúceho enzýmu a/alebo blokátorov receptora angiotenzínu II, hyperparatyreóza, porušená funkcia transplantovanej obličky a v neposlednom rade vírusové ochorenia [1–3]. Pretrvávajúca aplastická anémia po transplantácii obličky môže byť spôsobená infekciou parvovírusom B19 [1,2,4,5].

Charakteristika vírusu

Parvovírus B19 je malý vírus pozostávajúci z jednej špirály DNA (parvo – malý). Prvýkrát bol identifikovaný v roku 1975 Cossartovou et al ako jediný humánny vírus veľkej rodiny *Parvovi-*

ridae, do ktorej patria vírusové patogény zvierat a hmyzu [6]. Pretože vírus vykazuje tropizmus k prekursorom erytropoézy, je začlenený do rodu *Erythrovirus* [7,8]. Parvovírus sa viaže na glykosfingolipid globosid, t.j. P antigén krvných skupín, ktorý sa nachádza najmä na erytroidných progenitorových bunkách [8,9]. Expresia P antigénu bola dokázaná aj na fetálnych myokardiálnych bunkách [10]. Replikácia vírusu prebieha len v erytroidných bunkách, kde vírus pôsobí cytotoxicky [9]. Parvovírusom B19 infikované progenitory erytropoézy podliehajú lýze a apoptóze [11].

Epidemiológia a klinické prejavy

Najčastejšie sa infekcia parvovírusom B19 prenáša priamym kontaktom s chorým (kvapôčková nákaza). Prenos je možný aj krvnými derivátmi, kostnou dreňou alebo solídny orgánom pri transplantácii, prípadne vertikálne z matky na plod. Parvovírus B19 je častým a celosvetovo rozšíreným pôvod-

com infekčných ochorení. Prítomnosť protilátok triedy IgG vzrastá s vekom, protektívne protilátky možno dokázať u 70–85% dospeléj populácie [12,13]. U imunokompetentných jedincov obvykle prebieha vírusová infekcia asymptomaticky alebo pod obrazom nešpecifického infektu horných dýchacích ciest. U detí sa často manifestuje pod obrazom tzv. piatej choroby (erythema infectiosum) [3,14]. V dospelosti býva horúčka sprevádzaná postihnutím kĺbov s artralgiami. Popisuje sa tiež vzťah k autoimunitným ochoreniam (reumatoidná artritída, systémový lupus erythematosus, sklerodermia, dermatomyozitída), vaskulitídám a postihnutiu ďalších orgánových systémov (myokarditída, hepatitída, hemolyticko-uremický syndróm, pancytopenia, encefalopatia, meningitída, syndróm Guillain-Barrého, pľúcna fibróza a iné) [3,15–17]. Vážnou komplikáciou je transplacentárny prenos infekcie z matky na plod. Parvovírusová

infekcia neimunizovaných žien infikovaných v prvých 20. týždňoch ťarchavosti môže spôsobiť hydrops až úmrtie plodu alebo chronickú anémiu novorodenca [3,9,18]. U pacientov s chronickou hemolytickou anémiou spôsobuje parvovírus P19 aplastické krízy. Chronická útlmová anémia (chronic pure red cell aplasia), aplastické krízy a orgánové komplikácie (pneumónia, hepatitída, myokarditída) sú popisované aj u imunokompromitovaných pacientov s vrozeným alebo získaným deficitom bunkovej imunity infikovaných parvovírusom B19 [1,19–23].

Rizikovou skupinou pre vznik anémie spôsobenej parvovírusom B19 sú pacienti liečení dialýzou. U pacientov s terminálnym zlyhaním funkcie obličiek sa uplatňuje niekoľko predisponujúcich faktorov k parvovírusom indukovanej anémii: porušená imunitná odpoveď, znížená produkcia erytropoetínu, skrátené prežívanie erytrocytov v uremickom prostredí [2,19]. Zdá sa, že aj liečba rekombinantným ľudským erytropoetínom (rh-EPO) počas nepoznanej infekcie parvovírusom B19 môže byť riziková. Stimulácia erytropoézy podávaním rh-EPO zvyšuje počet cieľových buniek – erytroblastov, čo môže mať za následok aj vzostup replikácie parvovírusu B19 [4,5].

U pacientov po transplantácii obličky sa v súvislosti s parvovírusovou infekciou popisuje na erytropoetín rezistentná chronická anémia (pure red cell aplasia – PRCA), pancytopénia, nie je vylúčená možnosť priameho poškodenia štepu s glomerulopatiou a dysfunkciou štepu, prípadne aktiváciou cytotoxických T-lymfocytov spustenie akútnej bunkami sprostredkovej (celulárnej) rejekcie [3,5,24,25]. Klinické príznaky infekcie sa môžu objaviť v skorom potransplantačnom období (týždne), ale aj roky po transplantácii [26] ako následok primoinfekcie kvapôčkovou nákazou alebo prenosom cez transplantovaný orgán, prípadne reaktiváciou latentnej vírusovej infekcie [27]. U anemických pacientov po transplantácii obličky je popi-

sovaný výskyt infekcie parvovírusom až do 23% [28].

Diagnostika

Diagnostika parvovírusovej infekcie sa opiera o nález normocytovej normochrómej anémie (obvykle ťažkého stupňa), ťažký deficit retikulocytov a rezistenciu na liečbu rh-EPO. Vyšetrenie protilátok triedy IgG, ktoré poukazujú na prekonanú infekciu a triedy IgM, ktoré odrážajú akútnu infekciu, sú málo prínosné pre diagnostiku z dôvodu vysokej premorenosti populácie protektívnymi IgG protilátkami a pre dlhodobé pretrvávanie (niekoľko-mesačné) IgM protilátok po akútnej infekcii. Pre diagnostiku je rozhodujúci dôkaz replikácie vírusu (dôkaz DNA) v krvi pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) [18,28,29]. Dôkaz replikácie vírusu je možný aj v tkanive (kostná dreň, bioptická vzorka transplantovanej obličky).

Liečba

Neexistuje špecifická antivírusová liečba. U pacientov po transplantácii obličky sa v prípade dokázanej parvovírusovej infekcie odporúča redukovať imunosupresiu s cieľom zlepšiť antivírusovú imunitnú odpoveď [1,21–23,27,30]. Prechodná aplastická kríza vyžaduje symptomatickú liečbu krvnými derivátmi. Liečba erytropetínom je neúčinná [3–5]. U pacientov po transplantácii obličky sa ukázali účinné intravenózne imunoglobulíny v dávke 0,4–0,5 g/kg/deň 5–10 dní po sebe [1,4,11,21–23,26,27]. Imunoglobulíny majú imunomodulačný účinok a sú schopné neutralizovať vírus [31,32]. Pri relapse ochorenia sa odporúča liečbu imunoglobulínmi opakovať [1,4,11,26].

Opis prípadu

Opisujeme prípad 28-ročného pacienta so suspektnou chronickou glomerulonefritídou (biopicky neoverenou), diagnostikovanou v terminálnom štádiu zlyhania obličiek v auguste roku 2008. Ochorenie sa klinicky manifestovalo vysokým tlakom krvi, pe-

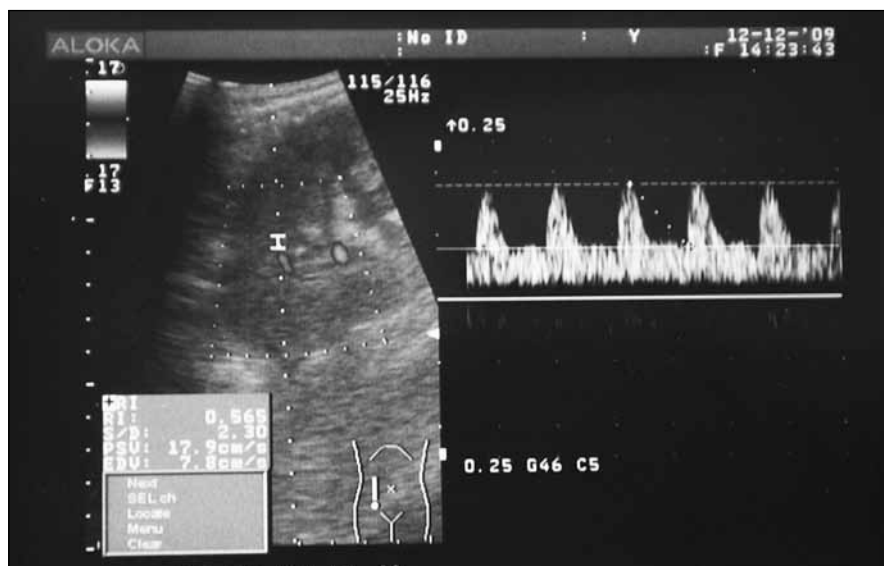
rimaleolárnymi opuchmi a proteinúriou, sonograficky výrazne zmenšenými obličkami s redukovaným parenchýmom. V októbri roku 2008 bol pacient zaradený do chronického dialyzačného programu, liečený peritoneálnou dialýzou. Okrem vysokého krvného tlaku a laboratórnych príznakov sekundárnej hyperparatyreózy neboli prítomné žiadne vážnejšie komorbidity. V laboratórnych parametroch bol nález sekundárnej normocytovej normochrómej anémie mierneho stupňa bez potreby substitúcie preparátom železa a liečby erytropoetínom. V septembri roku 2009 pacient podstúpil primárnu transplantáciu obličky od mŕtveho darcu so spomaleným rozvojom funkcie štepu (bez potreby podpornej dialýzy). Vstupná hodnota hemoglobínu (Hb) bola 126 g/l. Indukčná a udržiavacia imunosupresívna liečba pozostávala z trojkombinácie – kortikosteroidy, mykofenolát mofetil (2 g/deň) a takrolimus (hladina 15 ng/ml). Z dôvodu séropozitivity darcu a séronegativity príjemcu bola v rámci prevencie cytomegalovírusovej (CMV) infekcie začatá profylaktická liečba valgancyklovirom. Pacient demitovaný na 12. pooperačný deň s kreatinínúriou 180 μ mol/l a Hb 95 g/l. Tri týždne po transplantácii z dôvodu zhoršenej funkcie štepu (227 μ mol/l) rehospitalizovaný, urobená biopsia štepu s nálezom akútnej bunkami sprostredkovej rejekcie (TMR) II A (podľa klasifikácie Banff 2007; C4d 15%, CMV: negat. P-53: negat.), potransplantačný B-a T-lymfocytový cross-match prietokovou cytometriou negatívny. Indikovaná liečba bolusmi 6-metylprednisolonu (6-MP) v kumulatívnej dávke 2 000 mg i.v. Do domáceho ošetrovania pacient prepustený so zlepšenou funkciou štepu (kreatinín 165 μ mol/l) a hodnotou Hb 104 g/l. Dva mesiace po transplantácii zaznamenaný náhly pokles v červej krvnej zložke (Hb 71 g/l), retikulocytopénia (0,17%), vzostup hepatálnych aminotransferáz (AST 1,05 μ kat/l, ALT 4,49 μ kat/l) a zhoršenie funkcie štepu (kreatinín 222 μ mol/l). Si-

derémia ($47,76 \mu\text{mol/l}$) a hodnota ferritínu ($1\,180 \mu\text{g/l}$) zvýšené, vitamín B_{12} (331 pmol/l) a foláty v krvi ($40,3 \text{ nmol/l}$) v norme, celkový bilirubín ($3,4 \mu\text{mol/l}$) v norme, CMV, EBV (Ebstein-Barrovej vírus), BKV (BK polyomavírus) a HCV (vírus hepatitídy C) DNA v krvi stanovené PCR negatívne, HBsAg negatívny, BKV DNA v moči $3,8 \times 10^9$ kópií/ml. Hladina takrolimusu $7,7 \text{ ng/ml}$. Ako príčinu ťažkej útlmovej anémie a hepatopatie sme predpokladali kumuláciu nežiadúcich účinkov mykofenolát mofetilu (MMF) a valgancykloviru. Z uvedeného dôvodu sme znížili dávku MMF na $1\,000 \text{ mg/deň}$ a prerušili profylaktickú liečbu valgancyklovirom. Do liečby sme pridali Epoetin β $10\,000 \text{ IU s.c.}$ Tieto úpravy však nevedli k žiadnej pozitívnej odozve, zaznamenávame pozvoľný rozvoj trombocytózy. V profylaxii ponechávame nízkomolekulový heparín. Pretrvávajúca ťažká anémia si vyžiadala symptomatickú liečbu de leukotizovanými erytrocytovými koncentrátmi (spolu 9 TU). Hematológ odporučil zvýšiť dávku rh-EPO na $30\,000 \text{ IU týždenne}$ a odoslať krv na vyšetrenie DNA parvovírusu B19.

Popri riešení hematologickej komplikácie pacient podstúpil v úvode rehospitalizácie 2. biopsiu transplantovanej obličky s nálezom akútnej TMR IA (C4d negat., CMV negat., P-53 negat.; Banff 2007). Indikovali sme antirejekčnú liečbu bolusmi 6-MP. Po kumulatívnej dávke 750 mg zaznamenaný náhly pokles diurézy z $3\,500$ na $1\,100 \text{ ml}$ sprevádzaný vzostupom kreatinémie ($508 \mu\text{mol/l}$). Na základe sonografického a dopplerovského vyšetrenia štepu vyslovené podozrenie na akútnu trombózu renálnej artérie (obr. 1) pacient urgentne konzultovaný v Národnom ústave srdcových a cievnych chorôb (NÚSCH Bratislava). V spolupráci s Oddelením intenzívnej angiológie Kardiologickej kliniky NÚSCH a Oddelením diagnostickej a intervenčnej rádiológie NÚSCH bola po potvrdení diagnózy vykonaná farmako-mechanická trombektómia s lokálnou konti-



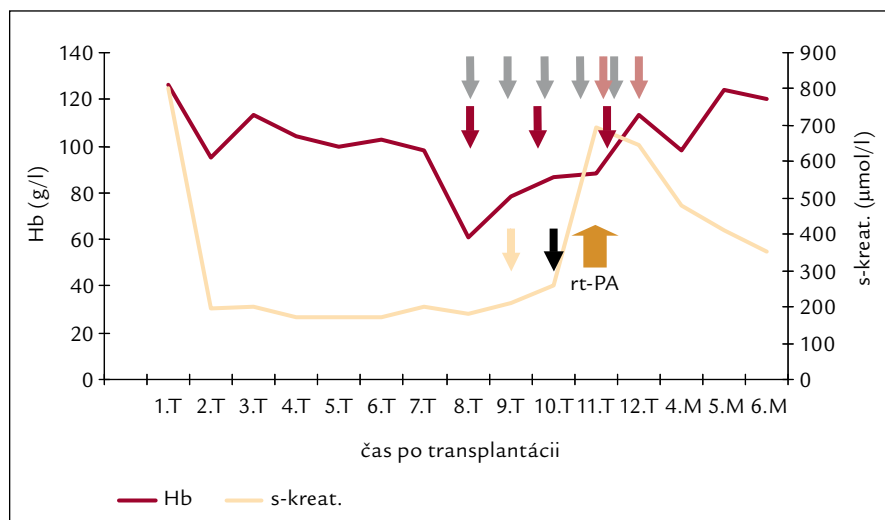
Obr. 1. USG nález akútnej trombózy art. renalis transplantovanej obličky (kazuistika – pac., 28 r.; 11 týždňov po transplantácii).



Obr. 2. USG nález po obnovení prietoku krvi v transplantovanej obličke – stav po farmako-mechanickej trombektómii s lokálnou kontinuálnou trombolýzou rt-PA a implantáciou stentu do renálnej artérie transplantovanej obličky (rovnaký pacient ako obr. 1).

nuálnou trombolýzou rekombinantným tkanivovým aktivátorom plazminogénu (rt-PA) s následnou implantáciou renálneho stentu do renálnej artérie transplantovanej obličky a obnovením pretohu v štepe (obr. 2). Počas akútneho zlyhania štepu bol pacient liečený hemodialýzou (celkovo 13 dní). V tomto období sme obdržali výsledok vyšetrenia DNA parvovírusu B19 – nález kvalitatívne pozitívny. Na základe dostupných informácií sme týždeň po rekanalizácii začali liečbu intravenóznymi

imunoglobulínmi (IVIG) v dávke $0,4 \text{ g/kg/deň}$ 6 dní po sebe. Okrem vzostupu diurézy a obnovy funkcie štepu sme pri liečbe IVIG zaznamenali stabilizáciu krvného obrazu a vzostup počtu retikulocytov nad referenčné rozmedzie. Pozitívny vývoj stavu pacienta umožnil ukončiť eliminačnú liečbu a substitúciu erytrocytovými koncentrátmi. 24. 12. 2009 sme pacienta prepustili domov, v liečbe bol ponechaný rh-EPO $10\,000 \text{ IU s.c./týždeň}$, klopidogrel 75 mg/deň a nízkomolekulový



Obr. 3. Vývoj funkcie štetu a hemoglobínu v závislosti od liečebnej intervencie u pacienta s parvovírusovou infekciou.

↓ – 2. biopsia štetu, ↓ – akútna cievna komplikácia, ↓ – de leukotizované erytrocytové koncentráty, ↓ – Neorecormon 30 000 IU s.c., ↓ – IVIG; rt-PA: rekombinantný tkanivový aktivátor plazminogénu, Hb – hemoglobín, s-kreat – kreatinénímia

heparín. 14 dní po ukončení liečby parvovírus B19 DNA (PCR) negatívny, Hb 100 g/l, retikulocyty 2,99%. Doplňili sme genetické vyšetrenie vrodenej trombofilie s nálezom: faktor V Leiden: heterozygot, *MTHFR* (C677T) heterozygot, *MTHFR* (A1298C) heterozygot. Šesť týždňov po ukončení liečby IVIG sme zaznamenali opäť pozitivitu DNA parvovírusu B19 v krvi, avšak bez zjavných klinických príznakov. Štyri mesiace po akútnej trombóze štetu a liečbe IVIG je funkcia štetu zlepšená a stabilizovaná (kreatinín 311 µmol/l, denná diuréza 3 500–4 000 ml), krvný obraz stabilizovaný (Hb 139 g/l), pretrvávajú retikulocytóza 2,66%. Pacient pokračuje v liečbe prednisonom 5 mg/deň, MMF 1 000 mg/deň, takrolimom (5,4 ng/ml), pre záchyt CMV virémie sme obnovili liečbu valgancyklovírom. BKV virúria má klesajúcu tendenciu $2,7 \times 10^4$ kópií/ml. Vývoj funkcie štetu a hemoglobínu v závislosti od liečebnej intervencie uvádzame na obr. 3.

Diskusia

Prezentovali sme prípad parvovírusom indukovanej anémie u pacienta po transplantácii obličky, ktorá vznikla 5 týždňov po kortikosteroidmi liečenej akútnej celúlárnej rejekcii. Okrem ťaž-

kej útlmovej anémie s retikulocytopéniou bola infekcia pravdepodobne príčinou aj akútneho hepatocelulárneho poškodenia. Na možný súvis s parvovírusovou infekciou sme spočiatku nemysleli, za patologickými nálezmi sme hľadali obvyklejšie príčiny (nežiadúce účinky imunosupresie a antivirotickej liečby a bežnejšie vírusové ochorenia). Pacienta sme nevhodne liečili vysokými dávkami rh-EPO, ktorá indukovala trombocytózu. Súčasná liečba bolusmi 6-MP a nepoznaný vrodenný trombofilný stav vyústili do akútnej cievnej komplikácie – trombózy renálnej artérie štetu. Napriek nepriaznivej kumulácii vyššie uvedených faktorov sa podarilo skorou intervenciou štep zachrániť a identifikovať príčinu anémie. V zhode so skúsenosťami iných autorov [1,4,11,21–23,26,27] sme potvrdili účinnosť liečby imunoglobulínmi v liečbe anémie indukovanej parvovírusom B19. Aj keď je prognóza štetu najmä z dôvodu ischemického poškodenia nepriaznivá, uvedený prípad priniesol viacero poučných momentov. U pacientov po transplantácii obličky s útlmovou anémiou zaradiť detekciu DNA parvovírusu B19 medzi prvé diferenciálne diagnostické vyšetrenia. Zvážiť potrebu liečby rh-EPO a pri

chýbajúcej liečebnej odozve nezvyšovať dávky, ale hľadať príčinu rezistencie na erytropoetín. Aktivácia vírusu po transplantácii môže signalizovať „over-immunosuppression“, preto sa zdá racionálnym zníženie dávky imunosupresív. Pri symptomatickej infekcii je indikovaná liečba imunoglobulínmi. Napokon, potvrdili sme význam skoršej dopplerovskej diagnostiky a rýchlejšieho rádiologickej intervencie pri trombóze ciev transplantovanej obličky, ktoré obvykle končia akútnou stratou štetu.

Záver

Relatívne častý výskyt infekcie parvovírusom B19 (23%) [28] u pacientov po transplantácii obličky upozorňuje na potrebu myslieť na túto komplikáciu najmä v prípadoch pretrvávajúcej útlmovej anémie po transplantácii. Vyšetrenie vírusovej DNA možno už v skorom po-transplantačnom období, u pacientov s pozitívnym nálezom je vhodné monitorovať perzistujúcu infekciu a podľa možnosti voliť menej agresívny imunosupresívny režim. U pacientov s manifestnou infekciou a PRCA sa odporúča liečba imunoglobulínmi. Pozornosť by sa mala venovať aj anemickým pacientom s terminálnym zlyhaním obličiek, u ktorých sú potrebné vysoké dávky rh-EPO a identifikovať rizikových pacientov ešte pred transplantáciou obličky.

Literatúra

1. 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. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1840–1842.
2. Winkelmayr WC, Chandraker A. Post-transplantation anemia: management and rationale. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (Suppl 2): S49–S55.
3. Waldman M, Kopp JB. Parvovirus B19 and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2 (Suppl 1): S47–S56.
4. Arzouk N, Snanoudj R, Beauchamp-Nicoud A et al. Parvovirus B19-induced anemia in renal transplantation: a role for rHuEPO in resistance to classical treatment. *Transpl Int* 2006; 19: 166–169.
5. Ozeki M, Fukushima T, Ohzeki M et al. A nosocomial parvovirus B19 infection-induced transient aplastic crisis in a patient

- with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2006; 65: 141–143.
6. Cossart YE, Field AM, Cant B et al. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975; 1: 72–73.
7. Ozawa K, Kurtzman G, Young N. Productive infection by B19 parvovirus of human erythroid bone marrow cells in vitro. *Blood* 1987; 70: 384–391.
8. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 485–505.
9. Brown KE, Green SW, de Mayolo JA et al. Congenital anaemia after transplacental B19 parvovirus infection. *Lancet* 1994; 343: 895–896.
10. Finkel TH, Török TJ, Ferguson PJ et al. Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotizing vasculitis: opportunistic infection or aetiological agent? *Lancet* 1994; 343: 1255–1258.
11. 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. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3660–3663.
12. Kelly HA, Siebert D, Hammond R et al. The age-specific prevalence of human parvovirus immunity in Victoria, Australia compared with other parts of the world. *Epidemiol Infect* 2000; 124: 449–457.
13. Anderson LJ, Török TJ. Human parvovirus B19. *N Engl J Med* 1989; 321: 536–638.
14. Martinásková K. Infekčné parvovírusové exantémy detí. *Dermatol Prax* 2008; 1: 12–14.
15. Munakata Y, Saito T. Human parvovirus B19 viraemia is associated with neither IgM positivity nor anaemia in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 272–273.
16. Kühl U, Pauschinger M, Bock T et al. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 945–950.
17. Krygier DS, Steinbrecher UP, Petric M et al. Parvovirus B19 induced hepatic failure in an adult requiring liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4067–4069.
18. Ľubušký M, Pospíšilová D, Hyjánek J et al. Prenatální infekce plodu parvovirem B19. *Čes Gynek* 2005; 70: 306–311.
19. Duranay M, Bali M, Sahin M et al. Parvovirus B19 infection and unresponsiveness to erythropoietin therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 779–780.
20. Beske F, Modrow S, Sörensen S et al. Parvovirus B19 pneumonia in a child undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 89–91.
21. Posfay-Barbe KM, Michaels MG. Parvovirus B19 in organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2003; 8: 283–287.
22. Shan YS, Lee PC, Wang JR et al. Fibrosing cholestatic hepatitis possibly related to persistent parvovirus B19 infection in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2420–2422.
23. Lee PC, Hung CJ, Lei HY et al. Parvovirus B19-related acute hepatitis in an immunosuppressed kidney transplant. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1486–1488.
24. Murer L, Zacchello G, Bianchi D et al. Thrombotic microangiopathy associated with parvovirus B 19 infection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1132–1137.
25. Barzon L, Murer L, Pacenti M et al. Investigation of intrarenal viral infections in kidney transplant recipients unveils an association between parvovirus B19 and chronic allograft injury. *J Infect Dis* 2009; 199: 372–380.
26. Sturm I, Watschinger B, Geissler K et al. Chronic parvovirus B19 infection-associated pure red cell anaemia in a kidney transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1367–1370.
27. Waldman M, Kopp JB. Parvovirus-B19-associated complications in renal transplant recipients. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 540–550.
28. Cavallo R, Merlino C, Re D et al. B19 virus infection in renal transplant recipients. *J Clin Virol* 2003; 26: 361–368.
29. Bergallo M, Merlino C, Daniele R et al. Quantitative competitive-PCR assay to measure human parvovirus B19-DNA load in serum samples. *Mol Biotechnol* 2006; 31: 23–29.
30. Shimmura H, Tanabe K, Ishikawa N et al. Discontinuation of immunosuppressive antimetabolite for parvovirus B19-associated anaemia in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2000; 32: 1967–1970.
31. Poelsler G, Berting A, Kindermann J et al. A new liquid intravenous immunoglobulin with three dedicated virus reduction steps: virus and prion reduction capacity. *Vox Sang* 2008; 94: 184–192.
32. Modrof J, Berting A, Tille B et al. Neutralization of human parvovirus B19 by plasma and intravenous immunoglobulins. *Transfusion* 2008; 48: 178–186.

MUDr. Zuzana Žilinská
www.nspr.sk/Nemocnica-Kramare
e-mail: z.zilinska@stonline.sk

Doručeno do redakce: 5. 5. 2010