

自體免疫溶血性貧血病人同時感染恙蟲病和 微小病毒B19型：一病例報告

莊永鏞 卓俊宏 李坤峰 陳盛煊

臺灣基督教門諾會醫院 內科部

摘要

急性溶血性貧血，黃疸通常是輕度的，且以間接膽紅素為主，末梢網狀紅血球在急性溶血後三至五天內會代償性升高。恙蟲病是一種以恙蟲為媒介的地方性 (endemic) 急性感染性疾病，延誤診斷與治療可能導致死亡。一位64歲女性因右下肢一外傷性傷口逐漸惡化住院治療。住院時無黃疸或貧血，住院後，傷口清創，並給予抗生素 oxacillin 治療；一、二週後，病人變得明顯喘促、呼吸困難、全身虛弱、蒼白、發燒、尿量減少，並出現重度黃疸和嚴重貧血，血液白血球計數：17,410/ μ L，血色素：5.8gm/dL，血比容：17.8%；網狀紅血球計數：1%，血清麩胺酸苯醋酸轉氨酶：212U/L，血清麩胺酸丙酮酸轉氨酶：209U/L，總膽紅素：32.22mg/dL，直接膽紅素：17.1mg/dL，乳酸去氫酶：1115 U/L，血清結合球蛋白：<7.62 μ g/dL，直接和間接 Coomb's 試驗皆呈強陽性反應，符合自體免疫溶血性貧血合併急性溶血的診斷，但超高的膽紅素血症，多重器官衰竭和網狀紅血球計數減少則不完全符合自體免疫溶血性貧血的臨床表現，懷疑是一種混合型高膽紅素血症及骨髓無法代償性造血，另有感染原存在，故同時送檢恙蟲病間接螢光抗體試驗和 real-time 聚合酶連鎖反應及微小病毒B19型專一性 IgM 試驗等，結果皆呈陽性反應，確定為恙蟲病感染，及微小病毒B19型專一性 IgM 陽性反應，高度懷疑同時受到微小病毒B19型感染。立即給予 doxycyclin 及輸血治療，病情逐漸改善，病人於第44天出院。由於本病例臨床上特殊的呈現方式，我們建議臨床醫師不要忽略恙蟲病與微小病毒發生共同感染的可能性。

關鍵詞：自體免疫溶血性貧血 (Autoimmune hemolytic anemia)
恙蟲病 (Scrub typhus)
微小病毒B19型 (Parvovirus B19)
急性溶血 (Acute hemolysis)
暫時性再生不良危象 (Transient aplastic crisis)
混合型高膽紅素血症 (Mixed hyperbilirubinemia)

前言

溶血性貧血而言，黃疸通常是輕度的，血中總膽紅素大都介於1至4 mg/dL之間，而且以間接膽紅素為主，末梢網狀紅血球在急性溶血後3至5天內會代償性升高，甚至高達15%。本案例一開始只是一單純的外傷性傷口，住院1、2週後突然出現重度黃疸和嚴重貧血，血中總膽素超過30mg/dL，而且以直接膽紅素為主，此現象很容易讓人直覺的考慮到急性感染造成的膽汁滯留或阻塞性肝膽系統疾病，而忽略了可能是一種混合型高膽紅素血症(mixed hyperbilirubinemia)，也可能併存其它可引起黃疸的疾病，例如溶血性貧血或急性溶血。

恙蟲病(Scrub typhus)是一種以恙蟲(mite)為媒介的感染性疾病，病原體為*Orientia tsutsugamushi*(舊名為*Rickettsia tsutsugamushi*)。當人類被感染過病原體的恙蟲咬傷後受到感染，經過7至12天的潛伏期開始發病，臨床表現呈多樣性，起初可能只是頭痛、食慾不振及全身不適，也可能突然發燒、畏寒；當病情進展，大部份病人呈現高燒、全身性肌肉酸痛及頭痛加劇；部份病人會出現紅疹，全身性淋巴病變及皮膚咬傷處出現焦痂(eschar)，嚴重者，可以侵犯全身各器官系統，造成多重器官衰竭，例如：急性肝、腎衰竭、心包積液、腦膜腦炎、急性呼吸窘迫候群等，甚至死亡。恙蟲病的診斷有其困難性，具有證實性的血清學檢查，短時間內不會有結果，因此，對此疾病的診斷，除了地緣性外，更需對其獨特的臨床表現要有高度警覺性。本案例發生於未被診斷過的自體免疫性溶血性貧血的病人，更增加其臨床的複雜性。

溶血性貧血的病人於急性溶血時，一旦受到微小病毒B19型的感染，通常會造成嚴重的骨髓暫時性再生不良危象(transient aplastic crisis)。本案例微小病毒B19型專一性IgM陽性反應，及末梢網狀紅血球於急性溶血期的不升反降，讓我們高度懷疑除了恙蟲病之外，同時受到微小病毒B19型的感染。

至目前為止，中英文獻上，並無自體免疫

溶血性貧血的病人，同時受到恙蟲病和微小病毒B19型的感染，也由於其獨特複雜的臨床表現，故將此案例提出報告。

病例報告

一位64歲東台灣鄉下婦女，因右下肢一潰瘍性傷口嚴重腫痛住入外科病房；該婦女於住院兩週前，因一次意外跌倒，導致右下腿內側面一外傷性傷口，大約3至4公分大小，逐漸惡化成潰瘍性傷口，周圍腫漲疼痛並分別向上、向下延伸至膝關節和足踝關節，致無法行走而住院治療。該婦女有經常喝酒習慣多年，但無隨意用藥或外出旅遊史。過去有支氣管氣喘併發而發作、高血壓不規則治療、痛風和輕微至中度主動脈瓣、僧帽瓣及三尖瓣閉鎖不全。住院時之理學檢查：血壓145/73mmHg、體溫37.4°C、呼吸18次/分、脈搏84跳/分，意識清楚。眼結膜和鞏膜無貧血或黃疸現象，胸部呼吸音正常，胸骨兩側有輕微心雜音，腹部無異常發現，全身也無觸摸到脹大淋巴結。右下肢自膝蓋以下腫脹，右下腿內側一潰瘍性傷口，大小約4×5公分，併周圍明顯紅腫，右踝和右膝關節內積液徵象併壓痛，其實驗室檢查結果如表一。住院第一天，右下腿之傷口進行清創，並給予oxacillin抗生素治療。至住院第十天，病情並無起色，病人顯得虛弱喘促，此時的實驗室檢查結果如表一。

住院第16日，病人很明顯變得喘促、呼吸困難、全身虛弱、臉色蒼白、嗜睡、全身性肌肉疼痛和關節痛，並出現黃疸及譫妄現象，每日尿量減少，尿液呈深棕色；胸部X光與住院時比較，並無太大差別，仍呈心臟肥大，兩側肺血管充血，但無肺水腫或肋膜腔積水；腹部超音波檢查顯示肝、腎實質病變，膽結石和輕微脾臟腫大，但無膽道系統阻塞。此時的實驗室檢查有很明顯的變化(表二)。由呈現的數據及臨床表現，初步診斷為自體免疫性溶血性貧血合併急性溶血(autoimmune hemolytic anemia with acute hemolysis)，急性肝、腎衰竭，凝血異常和疑似敗血症。由於同時懷疑恙蟲病及微小病毒B19型的感染，故同步採血送檢必要的檢

表一：住院第1天及第10天檢查結果

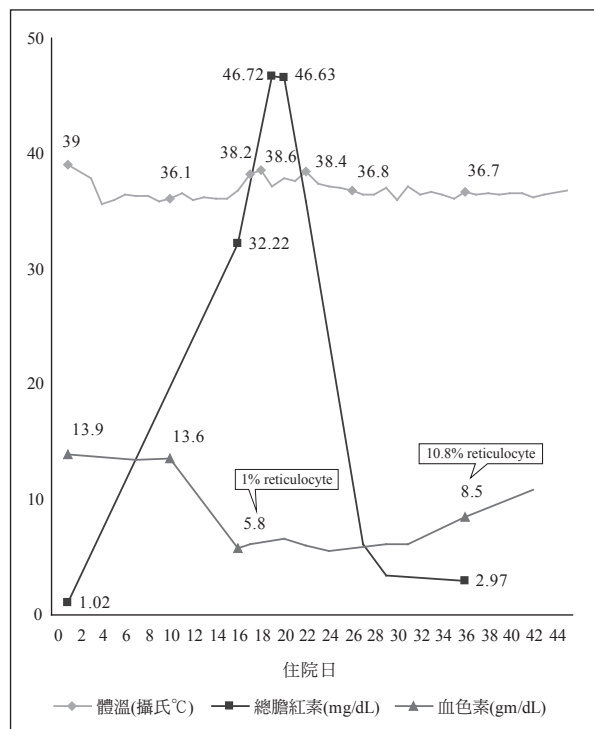
住院第1天檢查		住院第10天檢查	
項目	數值/結果 (正常值)	項目	數值/結果 (正常值)
血液白血球計數	5800/ μ L	血液白血球計數	5800/ μ L
紅血球	4.5m/ μ L	紅血球	4.45m/ μ L
血色素	13.6%	血色素	13.6g/dL
血比容	42.2g/dL	血比容	40.9 %
血小板	158k/ μ L	血小板	198k/ μ L
血中尿素氮 (BUN)	11mg/dL	血鈉濃度	130.6meq/L
肌酸酐 (creatinine)	0.65gm/dL	血鉀濃度	2.8meq/L
尿酸	6.0mg/dL	肌酸磷酸化酶 (CK)	108U/L
血鈉濃度	137meq/L	肌酸磷酸-MB (CK-MB)	2.6ng/mL (0.6-6.3ng/mL)
血鉀濃度	3.3meq/L	心肌旋轉蛋白-I (Troponin-I)	0.02 ng/mL (參考值 <0.02ng/mL)
血清麩氨酸苯醯轉氨 (GOT)	20U/L (10-45U/L)	血液細菌培養	無菌種生長
血清麩氨酸丙醯轉氨 (GPT)	15U/L (15 U/L)	關節液細菌培養	無菌種生長
C-RP	7.82mg/dL (<0.5mg/dL)		
胸部 X 光	心臟肥大		

表二：住院第16天檢查結果

項目	數值/結果 (正常值)	項目	數值/結果 (正常值)
血液白血球計數	17,410/ μ L	直接膽紅素 (direct bilirubin)	17.1mg/dL (0.0-0.2 mg/dL)
血色素	5.8gm/dL	總膽紅素 (total bilirubin)	32.22 mg/dL (0.2-1.2 mg/dL)
血比容	17.8%	血清白蛋白 (albumin)	2.6gm/dL (3.8-5.3 gm/dL)
平均紅血球容積	97.8fL	乳酸去氫酶 (LDH)	1115U/L (98-192 U/L)
網狀紅血球計數	1% (成人：0.5-1.5%)	血氨 (ammonia)	96 μ g/dL (11-35 μ g/dL)
紅血球形態學	血球大小不一，無破裂紅血球	血清結合球蛋白 (haptoglobin)	<7.62 μ g/dL (30-200 gm/dL)
血液尿素氮	95mg/dL	直接和間接 Coomb's 試驗	皆呈強陽性反應
肌酸酐	3.78 mg/dL	凝血酶原時間 (PT)	16.3secs (比對值：10-13.5secs)
血清麩氨酸苯醯轉氨酶	212U/L	部份凝血活酶時間 (aPTT)	79.3secs (比對值：26.9-36.3secs)
血清麩氨酸丙醯轉氨酶	209 U/L	D-D 雙合體試驗	10.36 μ g/L (<0.2 μ g/dL)
鹼性磷酸酶	6 μ g/L (女性參考 <14.3 μ g/L)	糞便潛血	陰性反應

查。當時立即給予靜脈注射 methylprednisolone 每日 80mg，抗生素 levofloxacin 和 penicillin，及輸注濃縮紅血球 (packed RBC)，並進行血液透析，連續兩天。當時其它的血清學檢查包括 ANA、anti-dsDNA、rheumatoid factor、anti-SSA、anti-SSB、anti-RNP、anti-SM、anti-SCL 70、anti-phospholipid、HBsAg、anti-HCV、CMV IgM、EB virus IgM，都呈陰性反應；cold agglutinin test 1:32x(+) 和 mycoplasma Ab 1:160(+), 呈弱陽性反應；血清 IgA: 449mg/dL (正常值: 68-378 mg/dL)，IgM: 171 mg/dL (正常值: 60-263 mg/dL)，IgG: 1230 mg/dL (正常值: 698-1618 mg/dL)，血清補體 C3: 67.9mg/dL (正常值: 90-180 mg/dL)，C4: 29.8 mg/dL (正常值: 10-40 mg/dL)；血清和尿液蛋白電泳法皆無單株抗體 (monoclonal antibody) 出現。

住院第 16 至 19 天是病情最危急的時期；至第 20 天，病人意識轉清醒，生命徵象穩定，已無喘促現象，但仍有輕微發燒，全身性肌肉疼痛和關節痛；每日尿量 2350 西西；血液總膽紅素高達 46.63 mg/dL，直接膽紅素: 30.59 mg/dL，血氨: 29 mg/dL，血液尿素氮: 81 mg/dL，肌酸酐: 1.99 mg/dL，凝血酶原時間: 12.5



圖一：住院期間臨床指標。

秒，部分凝血活酶時間: 39.4 秒，再次血液細菌培養仍無菌種生長。住院第 22 天，先前送檢的恙蟲病間接螢光抗體-IgM (indirect fluorescent antibody-IgM, IFA-IgM) 免疫分析陽性 >1:160、恙蟲病間接螢光抗體-IgG (indirect fluorescent antibody-IgG, IFA-IgG) 免疫分析陽性 1:640 和恙蟲病立克次菌 real-time 聚合酶連鎖反應 (real-time polymerase chain reaction, real-time PCR) 結果皆呈陽性反應，確診為恙蟲病，立即給予 doxycyclin 100mg，口服，每日一次，共 7 天。此後數天病情逐漸改善，但貧血仍無改善，血中白血球計數: 17,020/ μ L，紅血球: 1.79/ μ L，血色素: 5.5 gm/dL，血比容: 18.9%，血小板: 319 k/ μ L，RDW 25.9%，平均紅血球容積: 105.6fL。住院第 30 天，先前送檢的微小病毒 B19 型專一性 IgM 報告為陽性反應，因此強烈懷疑同時受到微小病毒 B19 型的感染，導致急性溶血後骨髓無法代償性造血，末梢網狀紅血球不升反降，使貧血更加嚴重。住院第 31 天，意識清楚，已無肌肉疼痛和關節痛，黃疸也明顯消退，雖然仍嚴重貧血，血色素: 6.1gm/dL，血比容: 19.7%，但末梢網狀紅血球已上升至 10.8%。病人於第 44 天出院，住院期間的臨床指標，包括體溫、膽紅素、血色素，見圖一。最後診斷為，自體免疫性溶血性貧血，同時受 scrub typhus 和 parvovirus B19 感染合併敗血症，急性溶血，暫時性再生不良危象和多重器官衰竭。兩個月後，門診追蹤檢查，直接和間接 Coomb's 試驗仍呈陽性反應，但無貧血和黃疸。

討論

恙蟲病是一種以恙蟲為媒介的地方性 (endemic) 急性感染性疾病，分佈於亞洲太平洋邊緣地帶，好發季節隨各個國家或地區的氣溫不同而有所差異；在台灣則散見於鄉下各地，特別是花東地區，常見於春夏之際。病原體 *Orientia tsutsugamushi* 是一種小革蘭氏陰性微生物，於被感染的真核細胞 (eukaryotic cell) 內分裂繁殖。當人類被帶有病原體的中間宿主 (幼蟲期的恙蟲) 咬傷後，病原隨即從皮膚傷口處侵

入人體，隨血行散布，進入微循環並破壞之。最主要的病理變化為血管內皮細胞的破壞和血管周圍白血球的浸潤，造成局部或瀰漫性血管炎¹，可侵犯皮膚、淋巴結、肝、腎、心、肺、耳、或中樞神經等器官，導致皮膚紅疹，全身淋巴結病變，急性肝、腎衰竭，心肌炎、心包膜炎、急性呼吸窘迫症候群、間質性肺炎、急性聽力喪失、腦膜腦炎等疾患，嚴重者，敗血性休克和多重器官衰竭，甚至死亡^{2,3,4}。典型的病例，除皮膚紅疹外，被恙蟲咬傷的皮膚處，1至2週後會出現焦痂；事實上，真正出現焦痂的比率各國多不相同，在韓國大約46%至92%，泰國則少於10%⁵；也有少數病人是形成潰瘍性傷口，如本案例即是；而出現皮膚紅疹的也大約一半比率而已。發生急腎衰竭者，除了敗血症之相關因素外，最主要是由於 *Orientia tsutsugamushi* 直接侵入腎小管而導致急性腎小管壞死 (acute tubular necrosis)。曾有報告指出⁶，恙蟲病感染，於急性期的早期恢復期，會誘發單株或寡株抗體 (monoclonal or oligoclonal antibody) 的產生，血清蛋白電泳法可檢出單株、雙株或多株異常抗體 (gammopathy) 的出現，這些抗體出現的真正意義並不清楚，在給予有效的抗生素治療後7至15週內全部從血液中消失；在這篇文獻報告中總共18個病例，但並無急性溶血的現象發生，也無早已存在的自體免疫溶血性貧血。恙蟲病死亡率6%至30%，最主要原因是延遲診斷和治療。截至目前為止，仍無快速又正確的實驗室方法，可以對恙蟲病作出立即有效的診斷。診斷主要仍靠對臨床表現的高度警覺性，地緣性暴露和最後血清學的證實，即IFA和real-time PCR陽性反應^{2,15}。

恙蟲病是否能誘發自體免疫溶血性貧血的出現，或誘發慢性自體免疫溶血性貧血發生急性溶血，中英文獻上並未能找到可佐證的資料。但單就自體免疫溶血性貧血而言，感染及敗血症或能引起脾臟腫大的疾病，都可以誘發慢性自體免疫溶血性貧血發生急性溶血，導致貧血的突然惡化，這主要是個體本身抗體免疫力突然擴增，或脾臟機能亢進所致，也有些感染是毒素對紅血球的直接作用。

自體免疫溶血性貧血分為溫型 (warm type) 和冷型 (cold type)，除了特發性原因之外，較常見的原因為藥物，例如penicillin, cyclosporine, guinine等，和某些病毒感染，黴漿菌肺炎 (mycoplasma pneumonia) 及傳染性單核球增多症 (infectious mononucleosis) 等，也有部分繼發於自體免疫性疾病，例如紅斑性狼瘡，及惡性淋巴增殖性疾病等。本案例住院初期，曾使用oxacillin，但青黴素類藥物引起者，停藥後，溶血很快停止；當不再有藥物與紅血球結合，就不會誘發抗體的產生，早先產生的抗體也不再與沒有藥物結合的紅血球反應，因此停藥後Coomb's試驗很快成陰性反應；本案例於出院後2個月，直接和間接Coomb's試驗仍呈陽性反應，故不似oxacillin引起的自體免疫溶血性貧血。而冷凝集素 (cold agglutinin) 和黴漿菌抗體 (mycoplasma antibody) 呈陽性反應，但都是低效價 (low titer)，可能是少部分具有冷凝作用的IgG抗體引起；典型的冷凝集素疾病 (cold agglutinin diseases) 於診斷時，冷凝集素反應通常都是高效價，往往超過1:10,000；而冷凝集素引起的寒冷型溶血反應，效價至少也要1:1,000。本案例也無黴漿菌肺炎和感染性單核球增多症的臨床證據存在，雖有輕微脾臟腫大，但都不似這些因素引起的自體免疫溶血性貧血，而傾向於慢性特發性自體免疫溶血性貧血，由恙蟲病誘發急性溶血危象 (acute hemolytic crisis)。而從臨床表現而言，仍需考慮溶血性尿毒症候群 (hemolytic uremic syndrome, HUS) 的可能性，但由於溶血性尿毒症候群屬於一種微血管病變性溶血性貧血，血液中會出現相當比例的破裂紅血球 (fragmented red blood cells)，且直接和間接Coomb's試驗呈陰性反應，而自體免疫溶血性貧血起因於自體抗體，無此表現，故大致上可排除其可能性。

自體免疫性溶血性貧血於急性溶血時的診斷，至少應包括下列條件：病人很快的呈現蒼白、貧血或黃疸，血清乳酸去氫酶和間接膽紅素值升高，血清結合球蛋白降低，末梢血液網狀紅血球增加，及直接和間接Coomb's試驗呈陽性反應。發生血管內溶血時，血色素釋放

到血流中與結合球蛋白結合，因此當大量溶血時，結合球蛋白很快就被消耗掉，當血中結合球蛋白濃度小於8mg/dL時，表示這些物質幾乎已消耗殆盡。正常肝功能之下，肝臟結合（conjugate）膽紅素的能力超過間接膽紅素的產能，而且肝細胞對間接膽紅素的結合有相當的儲備能力，所以溶血時，血清總膽紅素通常不過4mg/dL；由於間接膽紅素經肝細胞結合成直接膽紅素後，很快經由膽小管（bile canaliculi）排出，能夠充分清除，故溶血時，直接膽紅素大約僅佔總膽紅素的3%至5%；當膽小管排出受阻，間接和直接膽紅素將同時明顯升高，呈現混合型高膽紅素血症（mixed hyperbilirubinemia），表示肝膽系統的疾患合併溶血，如同本案例所呈現的。溶血時，血清總膽紅素值通常介於1至4mg/dL之間，當間接膽紅素大於1.2mg/dL，而直接膽紅素小於血清總膽紅素的20%時，就應該懷疑有未結合高膽紅素血症（unconjugated hyperbilirubinemia）存在。

至於發炎性黃疸，其起因可以直接由細菌毒素或宿主對感染產生的發炎反應所致；細菌感染雖然也可以引起間接膽紅素升高為主的黃疸，但主要仍以直接膽紅素膽汁滯留為主；感染相關的黃疸，發生的重要機轉在於肝細胞內處理及膽小管排出已結合膽紅素（conjugated bilirubin）的問題上，而不在於膽紅素的結合作用（conjugation）上，這可由嚴重發炎和敗血症的黃疸主要是由已結合膽紅素升高為主得到佐證。血液中的膽紅素大部分與白蛋白結合，以避免滲出血管外而沉積於重要組織上，白蛋白半衰期約14天，這也解釋為什麼黃疸仍持續存在，而病理生理學（pathophysiology）和實驗室數據已經恢復正常。

溶血性貧血，當發生急性溶血時，骨髓於3至5天內會代償性造血。如果網狀紅血球生成指數（reticulocyte production index）大於2.0以上，表示骨髓對急性貧血有足夠的反應能力，正常無貧血時大約1.0，本案例紅血球生成指數僅0.13，表示幾乎無代償性造血或骨髓受到壓抑（bone marrow suppression）；骨髓壓抑可發生在下列的情況：化學藥物治療、紅血球生成素

（erythropoietin）不足、感染、葉酸或維生素B12缺乏、內在骨髓疾病等。本案例除了感染之外，其它情況較不可能發生。慢性溶血性貧血的病人，貧血突然惡化，有兩個基本機轉：（一）急性溶血危象，紅血球破壞增加，例如於感染或引起脾臟腫大的疾病。（二）再生不良危象（aplastic crisis），此現象較少見，一種骨髓衰竭的現象，暫時性紅血球造血停止（transient arrest of erythropoiesis），導致紅血球類細胞化生不良（erythroid hypoplasia）和網狀紅血球減少（reticulocytopenia），最常發生於微小病毒B19型感染^{8,9}。

微小病毒B19型是一種感染人類的單鏈DNA病毒，屬於erythrovirus genus，1981年才首次發現與臨床疾病有所關聯，其感染的目標主要是具有P血型抗原的骨髓紅血球始祖細胞（erythroid progenitor cell），E-BFU（erythroid-burst forming units）和E-CFU（erythroid-colony forming units），是目前僅知能提供B19病毒完全增殖感染的細胞，病毒於細胞內複製繁殖，當病毒複製成熟後，遂引起細胞凋亡（apoptosis），紅血球造血（erythropoiesis）受到抑制，導致再生不良危象^{10,11}，如果又正值急性溶血期，將造成很嚴重貧血，甚至危及生命。人類受微小病毒B19型感染可以是散在性或群聚感染，血液中可偵測到B19專一性IgG抗體的比例，隨著年齡增加而增加。在英國，超過70%的病人血液中可偵測到B19專一性IgG抗體，但30-40%懷孕婦女偵測不到抗體，屬易感染群。可能的感染途徑包括：（一）呼吸道感染，是最常見的途徑，例如人與人的接觸、家族聚會、學校及托兒所等擁擠環境。（二）垂直感染，懷孕婦女前20週受到感染，可能造成胎兒hydrops fetalis。（三）血行感染，輸入被污染或感染過的各種不同血液製品，例如血友病者或經常藥物輸打者。臨床表現有相當的差異性^{12,13,14}，完全視宿主的年紀、免疫力狀況和血液學上的疾患而定，四分之一的人完全無症狀，二分之一的人表現類似感冒的症狀，其餘四分之一的人才表現出典型的症狀，例如紅斑、關節痛和水腫；大致上有五種確定

的症候群與B19病毒有關：(一) 感染性紅斑 (erythema infectiosum)，好發於學齡孩童，又稱 fifth disease。(二) 關節病變，較常出現於成年女性。(三) 非免疫性水泡狀胎塊 (nonimmune hydrops fetalis)，子宮內死胎 (intrauterine fetal death)，流產 (miscarriage)，發生於懷孕婦女。

(四) 暫時性再生不良危象、發生於慢性溶血性貧血者。(五) 慢性純紅血球再生不良 (chronic pure red cell aplasia)，發生於免疫不全者。免疫正常者 (immunocompetent)，如非處於骨髓紅血球造血增加的情況下，可能不會受到B19病毒的感染，或受到感染只限於產生B19 DNA病毒，或只是血清學上的陽性轉變，或只產生輕中度的症狀，例如發燒、紅疹和關節痛，很快的在病毒中和性抗體出現後，貧血未出現前，症狀就消失了；免疫正常者，當正處於骨髓紅血球造血增加的狀態，例如溶血性貧血，骨髓紅血球係始祖細胞，很容易受到B19病毒感染，導致骨髓紅血球再生不良及末梢貧血，嚴重者需輸血治療，等中和性抗體出現後數天或數週，暫時性再生不良危象會逐漸恢復，本案例即屬此類。免疫不全者，無足夠能力產生對抗B19病毒的抗體，受到B19病毒感染後，形成慢性感染，病毒長期存在於血液中，造成慢性貧血。正常人於感染後10至12天血清中就可偵測到微小病毒B19專一性IgM抗體，抗體約可存在3至6個月，此抗體的出現表示急性感染期；感染約15天之後，可偵測到專一性IgG抗體，抗體可長期存在，偵測到此抗體表示過去曾經被感染。抗體出現後，血液中的病毒將逐漸被清除，代表個體對B19病毒感染的免疫力，骨髓造血功能也隨之恢復。免疫不全者，例如惡性腫瘤、某些白血病、人類免疫不全病毒感染、及接受器官移植或化學治療者等，缺乏保護性抗體，將造成急性及慢性貧血；無足夠的免疫力清除血液中的病毒，將導致慢性感染和危及生命的貧血，以及骨髓紅血球再生不良，貧血嚴重者需輸血，並給予靜注免疫球蛋白 (IVIG) 治療，這也是目前B19病毒慢性感染合併貧血有效的治療方式，常用方式：IVIG 0.4公克/公斤體重，五至十天或 1.0公克/公斤體

重，三天。本案例並非免疫不全者，無慢性感染的問題，加上血液中存在微小病毒B19專一性IgM抗體，末梢血液網狀紅血球不升反降，幾乎無代償性造血，及至發病3至4週後才逐漸恢復正常並增加至10.8%，因此，微小病毒B19型的急性感染是最大的可能性。

本案例一開始只是一外傷性傷口，後來陸續浮現出自體免疫性溶血性貧血，恙蟲病和微小病毒B19型感染，都不在當初住院時所臆測的疾病範圍內；單就個別疾病而言，所出現的徵象也不是該疾病典型的臨床表現，或是彼此重疊混淆，例如恙蟲病無焦痂的傷口，多重器官衰竭，混合型高膽紅素血症，急性貧血或急性溶血合併網狀紅血球減少等，往往增加診斷的困難度，因此提醒大家，當病人出現類似上述的臨床表現時，應積極蒐尋各種可能併存的急慢性疾病，以免延誤了診斷與治療。

參考文獻

1. Jeong YJ, Kim S, Wook YD, et al. Scrub typhus: clinical, pathologic, and imaging finding. *Radiographics* 2007; 27: 161-72.
2. Sonthayanon P, Chierakul W, Wuthiekanun V, et al. Rapid diagnosis of scrub typhus in rural Thailand using polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75: 1099-102.
3. Chang JH, Ju MS, Chang JE, et al. Pericarditis due to tsutsugamushi disease. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 101-2.
4. Cracco C, Delafosse C, Baril L, et al. Multiple organ failure complicating probable scrub typhus. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 191-2.
5. Lee CS, Hwan JH, Lee HB, et al. Risk factors leading to fatal outcome in scrub typhus patients. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81: 484-8.
6. Park DS, Cho JH, Lee JH, et al. Clinical course of monoclonal and oligoclonal gammopathies in patients infected with *Orientia tsutsugamushi*. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81: 660-4.
7. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Rev* 2010; 24: 143-50.
8. Serjeant GR, Sergeant GE, Thomas PW, et al. Human parvovirus infection in homozygous sickle cell anemia. *Lancet* 1993; 341: 1237-40.
9. Liesveld JL, Rowe JM, Lichtman MA. Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: Analysis of 109 cases. *Blood* 1987; 69: 820-6.
10. Nguyen QT, Sifer C, Schneider V, et al. Novel human erythrovirus associated with transient aplastic anemia. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2483-87.
11. Brown KE, Simmonds P. Parvoviruses and blood transfusion.

- Transfusion 2007; 47: 1745-50.
12. Masayuki N, Yuko S, Toshiaki K, et al. Adult human Parvovirus-B19 infection presenting with hearing difficulty and dizziness. *Tohoku J Exp Med* 2011; 224: 57-9.
 13. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J* 2004; 350: 586-97.
 14. Hayakawa H, Tara M, Niina K, et al. A clinical study of adult human parvovirus B19 infection. *Intern Med* 2002; 41: 295-9.
 15. Blacksell SD, Bryant NJ, Paris DH, Doust JA, Sakoda Y, Day NP. Scrub typhus serologic testing with the indirect immunofluorescence method as a diagnostic gold standard: a lack of consensus leads to a lot of confusion. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 391-401.

Concurrent Infection of Scrub Typhus and Parvovirus B19 in A Patient with Autoimmune Hemolytic Anemia

Yong-Biau Chuang, Chun-Hung Cho, Kun-Feng Lee, and Sheng-Shiuan Chen

Department of Internal Medicine, Mennonite Christian Hospital, Hualien, Taiwan

Acute hemolytic anemia generally induces modest elevation of serum bilirubin, composed primarily of unconjugated bilirubin, and mild jaundice. Blood reticulocyte count increases within 3 to 5 days following hemolysis. Scrub typhus is an endemic infectious disease and may result in fatal outcome if diagnosis or treatment was delayed. A 64-year-old female with unknown history of autoimmune hemolytic anemia was admitted due to an accidental wound at the right lower leg; there was no anemia or jaundice on the admission day. The wound was debrided and oxacillin was prescribed; Two weeks later, the patient became severe dyspnea, general weakness, pallor and fever; Oliguria, heavy jaundice and severe anemia were also noted; Blood WBC: 17,410/ μ L, hemoglobin: 5.8 gm/dL, hematocrit: 17.8%, reticulocyte count: 1%, reticulocyte production index: 0.13; GOT: 212 U/L, GPT: 209 U/L, total bilirubin: 32.22 mg/dL, direct bilirubin: 17.1 mg/dL, lactate dehydrogenase: 1115 U/L, haptoglobin: $< 7.62 \mu$ g/dL, direct and indirect Coomb's test were strong positive. All those presented were compatible with diagnostic criteria of autoimmune hemolytic anemia. However, because of the presence of an excess of hyperbilirubinemia, multiple organ failure and reticulocytopenia, other concomitant infections, such as scrub typhus and parvovirus B19, were considered. The serologic tests associated with scrub typhus and parvovirus B19 infection were performed and results as following: scrub typhus indirect fluorescent antibody-IgM (IFA-IgM) test positive, indirect fluorescent antibody-IgG (IFA-IgG) test positive and real-time polymerase chain reaction (real-time PCR) positive, established the scrub typhus infection, and parvovirus B19 specific IgM test positive, highly suspected concomitant infection of parvovirus B19. Doxycycline and blood transfusion therapies were given immediately. The patient's general condition got improvement gradually and she discharged on the 44th day. Because of the specificity and complexity of this case, we suggest clinicians not to forget the possibility of concurrent infection of Scrub typhus and Parvovirus B19 when clinical manifestations present as above. (J Intern Med Taiwan 2011; 22: 363-371)