

รายงานผู้ป่วย

วิกฤตการสร้างเม็ดเลือดระหว่างมีไข้จากการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ บี ในผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริง

สมชาย อินทศิริพงษ์ และ จิราวดี น้อยวัฒนกุล

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

บทคัดย่อ

บทนำ ภาวะวิกฤตการสร้างเม็ดเลือด (aplastic crisis) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยระหว่างมีไข้จากการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคเม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรัง และรายงานภาวะนี้ในผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริงก็ยังไม่พบบ่อยเช่นกัน **วัตถุประสงค์** รายงานผู้ป่วยที่มี ภาวะวิกฤตการสร้างเม็ดเลือดในผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริงในช่วงที่เป็นไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ บี **รายงานผู้ป่วย** หญิงไทย อายุ 15 ปี มีไข้เฉียบพลัน ไอ ชีต และ ปวดเมื่อยตามตัว 5 วัน ตรวจร่างกายวัดอุณหภูมิได้ 38.6 องศาเซลเซียส พบซีดชัดเจน คลำม้ามได้เล็กน้อย ตรวจเลือดพบ Hb 6.5 กรัม/ดล., WBC 3,900/มม³, N 54%, L 39%, M 7%, platelet 86,000/มม³, MCV 77.7 เฟมโตลิตร, reticulocyte 0.7%. Hb analysis พบ: Hb (CS)A₂, Hb A₂ 3.1%, Hb F 1.5% ตรวจ PCR ไม่พบทั้งยีนส์ alpha thalassemia-1 และ -2, beta thalassemia แต่ให้ผลบวกกับ Hb CS, ferritin 4,376 นาโนกรัม/มล., direct และ indirect anti-globulin tests ให้ผลลบทั้งคู่ ทดสอบไข้หวัดใหญ่ให้ผลบวกต่อสายพันธุ์ บี จึงให้การวินิจฉัยว่าเป็นวิกฤตการสร้างเม็ดเลือดระหว่างมีไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ บี สงสัยมีโรคฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริงให้รักษาทันทีด้วยการเพิ่มเลือด oseltamivir และ การรักษาประคับประคองไข้ลดลงใน 2 วัน และ ได้รับอนุญาตให้กลับบ้านและรักษาต่อเนื่องด้วยการให้รับประทาน folic acid กับ deferiprone ระหว่างติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง ผู้ป่วยสบายดี นัดตรวจทุก 3 เดือน 4 ครั้ง ผลตรวจเลือดในลำดับถัดมาเฉลี่ยเป็น Hb 9.9 ± 0.3 กรัม/ดล. เม็ดเลือดขาว และ เกล็ดเลือดปกติ MCV 77.7 ± 2.0 เฟมโตลิตร, reticulocyte 5.6%, ferritin 134.9 นาโนกรัม/มล. **สรุป** แม้ว่าโดยทั่วไปโรคฮีโมโกลบินคอนสแตนท์ สปริงถือว่าเป็นโรคโลหิตจางแบบอ่อน ๆ ที่มีเม็ดเลือดแดงแตกง่าย แต่ภาวะวิกฤตการสร้างเม็ดเลือดระหว่างมีไข้จนการให้เลือดกลายเป็นสิ่งจำเป็นอย่างกะทันหันนั้นก็สามารเกิดได้ดังที่พบในผู้ป่วยรายนี้

คำสำคัญ : ● ภาวะวิกฤตการสร้างเม็ดเลือด ● ไข้หวัดใหญ่ ● โรคฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริง

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2562;29:231-5.

ได้รับต้นฉบับ 28 พฤศจิกายน 2561 แก้ไขบทความ 27 กุมภาพันธ์ 2562 รับลงตีพิมพ์ 10 เมษายน 2562

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.สมชาย อินทศิริพงษ์ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา, จ. นครราชสีมา 30000

Case Report

Aplastic crisis in a hemoglobin Constant Spring disease patient during febrile illness due to influenza B infection

Somchai Insiripong and Jirawadee Noiwananukul

Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

Abstract:

Introduction: Aplastic crisis is an uncommon complication during infection in any chronic hemolytic disease and it has been hardly found in a case of hemoglobin Constant Spring (Hb CS) disease. **Objective:** To present a case of aplastic crisis in Hb CS disease during acute febrile illness due to influenza B infection. **Case Report:** A 15-year-old Thai woman suddenly developed fever, cough, pallor and malaise for 5 days. The physical examination revealed temperature 38.6 degree Celsius, and marked anemia with mild splenomegaly. Her blood tests revealed: Hb 6.5 g/dL, WBC $3.9 \times 10^9/L$, N 54%, L 39%, M 7%, platelet $86 \times 10^9/L$, MCV 77.7 fL, reticulocyte 0.7%. Hb analysis: Hb (CS)A₂A, Hb A₂ 3.1%, Hb F 1.5%, the PCR tests for alpha thalassemia-1 and -2, and beta thalassemiagenes - all negative but positive for Hb CS genes mutation, ferritin 4,376 ng/mL, direct and indirect anti-globulin tests-negative, influenza type B-positive. She was diagnosed with aplastic crisis during fever, influenza type B and suspected Hb CS disease. She was immediately treated with blood transfusion, oseltamivir and supportive therapies. The fever subsided within two days and she was discharged with regularly oral folic acid and deferiprone therapy. She was well during follow-up every 3 months for four times. The successive blood tests were shown as mean: Hb 9.9 ± 0.3 g/dL, normal WBC and platelet, MCV 77.7 ± 2.0 fL, reticulocyte 5.6 %, ferritin 134.9 ng/mL. **Conclusion:** Although a Hb CS disease is usually considered a mild hemolytic anemia, the aplastic crisis that needs the immediate transfusion during fever, can happen as seen in this case.

Keywords : ● Aplastic crisis ● Influenza ● Hemoglobin Constant Spring disease

J Hematol Transfus Med. 2019;29:231-5.

บทนำ

ฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริง (Hemoglobin Constant Spring) เป็นฮีโมโกลบินผิดปกติที่สายโซ่แอลฟาโดยมีการดัดแปลงโนยยาวกว่าปกติคือ 172 ตัวแทนที่จะเป็น 141 ตัว เป็นฮีโมโกลบินที่ไม่เสถียร ผู้ที่มีฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริงแฝงมักไม่มีอาการทางคลินิก ดัชนีเม็ดเลือดแดงปกติ ส่วนผู้ที่มีโรค ฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริง มีโลหิตจางเล็กน้อยฮีโมโกลบินเฉลี่ย 11.7 ± 1.1 กรัม/ดล. ในเพศชาย และ 10.2 ± 0.8 กรัม/ดล. ในเพศหญิง ค่า MCV 88 ± 6 เฟมโตลิตร MCH 26 ± 3 พิโคกรัม ครึ่งหนึ่งมีดัดแปลงเล็กน้อย สองในสามตาเหลืองเล็กน้อย และเกือบทุกรายมีเม็ดเลือดแดงเล็ก¹ บางรายมีความเข้มข้นเลือดปกติ MCV ต่ำกว่าปกติเล็กน้อยก็ได้² เมื่อวิเคราะห์ชนิดฮีโมโกลบิน โดยวิธี capillary electrophoresis พบฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริงร้อยละ 0.4-0.7 ในกลุ่มฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริงแฝงและร้อยละ 4.7-5.3 ในกลุ่มโรคฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริง³

ผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริงบางรายแม้ไม่มีอาการแสดงทางคลินิก⁴ ก็อาจแสดงตัวตอนมีภาวะแทรกซ้อนได้บ้าง เช่น โลหิตจางกะทันหันจากการที่เม็ดเลือดแดงแตกในภาวะ hemolytic crisis ในขณะที่เป็นไข้หวัด⁵ มี hydrops fetalis จนต้องให้เลือดในครรภ์มารดา^{6,7} แต่การเกิดภาวะวิกฤตการสร้างเม็ดเลือด (aplastic crisis) ซึ่งมีลักษณะที่สำคัญคือ ความเข้มข้นฮีโมโกลบินลดลงอย่างรวดเร็วมากกว่า 3 กรัม/ดล. และ reticulocyte ต่ำกว่าร้อยละ 1 ในระหว่างมีไข้ในผู้ป่วยที่มีโรคเม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรัง เช่น hereditary spherocytosis⁸ เป็นภาวะแทรกซ้อนที่ยังมีรายงานน้อยมากจึงเขียนรายงานนี้ขึ้น

รายงานผู้ป่วย

หญิงไทย อายุ 15 ปี มาด้วยปัญหาไข้จับสั่นไอแห้ง ๆ ปวดศีรษะ ซีดลงชัดเจน และ ปวดเมื่อยตามร่างกาย 5 วัน ไม่หนาวสั่น ไม่มีภาวะเลือดออก ตรวจร่างกายพบอุณหภูมิ 38.6 องศาเซลเซียส ชีพจร 102 ครั้งต่อนาที โลหิตจางชัดเจน ไม่พบดีซ่าน คลำได้ม้ามเล็กน้อย

ตรวจเลือด Hb 6.5 กรัม/ดล., Hct 21.5%, WBC $3.9 \times 10^9/L$, N 54%, L 39%, M 7%, platelet $86 \times 10^9/L$, MCV 77.7 เฟมโตลิตร, MCH 23.4 พิโคกรัม, MCHC 30.2 กรัม/ดล., RDW 15.3%, reticulocyte 0.7%

ตรวจวิเคราะห์ชนิดของฮีโมโกลบิน โดยวิธี high performance liquid chromatography (HPLC) 2 ครั้ง 2 วันติดต่อกัน ได้ผลคล้ายกันคือ (CS)A₂A, Hb A₂ 3.1% เท่ากัน, Hb F 1.5% และ 1.6%, แม้จะร้อยละของฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริงไม่

ได้ แต่ก็สงสัยว่าเป็นโรค ฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริง เพราะพบแถบ ฮีโมโกลบินบาร์บักเล็กน้อย ตรวจ PCR สำหรับยีน alpha thalassemia-1 (ทั้ง SEA และ Thai deletions) ให้ผลลบ beta thalassemia ให้ผลลบหมดทั้งชนิด common และ rare, alpha thalassemia-2 ให้ผลลบทั้ง 3.7 และ 4.2 kb deletions แต่ให้ผลบวกต่อ ยีน Hb Constant Spring และลบต่อ ยีนฮีโมโกลบิน ปากเซ, flow cytometry for PNH ให้ผลลบ, ferritin 4,376 นาโนกรัม/มล, serum iron 9.0 ไมโครกรัม/ดล, TIBC 209 ไมโครกรัม/ดล, iron saturation 4%, LDH 2,571 IU/L, direct และ indirect anti-globulin tests ให้ผลลบ

ผลตรวจเลือดอื่น ๆ BUN 9.9 มก./ดล., creatinine 0.65 มก./ดล., AST 104 U/L, ALT 20 U/L, alkaline phosphatase 46 U/L, albumin 3.5 กรัม/ดล., globulin 2.8 กรัม/ดล. cholesterol 121 มก./ดล., total bilirubin 1.7 มก./ดล. direct bilirubin 0.3 มก./ดล.

Rapid test for influenza ให้ผลบวกต่อ type B ส่วน dengue antigen, dengue IgG and IgM, HBsAg, anti-HCV, และ HIV antigen/antibody ให้ผลลบทั้งหมด

ตรวจปัสสาวะ: urine protein 4+, blood 2+, urobilinogen 3+ ไม่มีเม็ดเลือดขาว ไม่มีเม็ดเลือดแดง ตรวจอุจจาระไม่มีเลือดแฝง ไม่พบเม็ดเลือด ไม่พบพยาธิ

ให้การวินิจฉัยว่าเป็นภาวะวิกฤตการหยุดสร้างเม็ดเลือดไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์บี โรคฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริงให้การรักษาทันทีด้วยการให้เลือด oseltamivir และการรักษาประคับประคองอื่น ๆ ไซ้ลดลงเป็นปกติใน 2 วัน จึงให้กลับบ้านพร้อมกับให้รับประทาน folic acid และ deferiprone อย่างต่อเนื่อง

นัดติดตามตรวจร่างกาย และ ตรวจเลือดทุก 3 เดือน 4 ครั้ง ผู้ป่วยสบายดี ไม่มีไข้ ตับม้ามไม่โต ผลตรวจเลือด CBC ใกล้เคียงกัน ค่าเฉลี่ย 3 ครั้งสุดท้าย Hb 9.9 ± 0.3 กรัม/ดล., Hct $32.8 \pm 1.3\%$, WBC $7,475 \pm 1,135/\text{mm}^3$ platelet $206,000 \pm 25,729/\text{mm}^3$, MCV 77.7 ± 2.0 เฟมโตลิตร, MCH 23.6 ± 0.7 พิโคกรัม, MCHC 30.3 ± 0.2 กรัม/ดล. RDW $16.1 \pm 0.9\%$, reticulocyte 5.6%, ferritin 134.9 นาโนกรัม/มล, serum iron 106 ไมโครกรัม/ดล. TIBC 259 ไมโครกรัม/ดล, LDH 395 U/L ผลตรวจปัสสาวะปกติ ไม่มีโปรตีนรั่วออกมาอีก

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้มีโลหิตจางเฉียบพลันขึ้นวิกฤตเพราะความเข้มข้นของฮีโมโกลบินลดมากกว่า 3 กรัม/ดล. เหลือเพียง 6.5 กรัม/ดล. ในระหว่างที่มีไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ บี ซึ่งต่ำกว่าความเข้มข้นของฮี

โมโกลบินของผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริงที่กำลังมีภาวะ hemolytic crisis คือ 6.8 กรัม/ดล.³ ในขณะที่ในสภาพปกติ ความเข้มข้นฮีโมโกลบิน เหลืออยู่ที่ 9.9 ± 0.3 กรัม/ดล. และวิกฤตครั้งนี้คิดว่าเป็นวิกฤตการหยุดสร้างเม็ดเลือด (aplastic crisis) ไม่ใช่ hemolytic crisis ที่พบได้บ่อยกว่า เพราะ reticulocyte ลดเหลือเพียงร้อยละ 0.7 ซึ่งในภาวะวิกฤตชนิดนี้ reticulocyte จะลดเหลือน้อยกว่า ร้อยละ 1.0⁸ ในสภาพปกติ โรคฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริงมี reticulocyte อยู่ที่ร้อยละ 6.0 ± 3.3 ¹ ของผู้ป่วยของเราอยู่ที่ร้อยละ 5.6

ผลการตรวจวิเคราะห์ชนิดของฮีโมโกลบินด้วยวิธี HPLC ผู้ป่วยของเราพบฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริงตรวจร่างกายพบม้ามโตเล็กน้อย ในช่วงเสถียรความเข้มข้นฮีโมโกลบิน อยู่ที่ 9.9 ± 0.3 กรัม/ดล., MCV 77.7 ± 2.0 เฟมโตลิตร, MCH 23.6 ± 0.7 พิโคกรัม ใกล้เคียงกับ 9.9 ± 0.8 กรัม/ดล. MCV 82.8 ± 8.5 เฟมโตลิตรของผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริงในขณะที่พาหะของฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริงจะมีความเข้มข้น ฮีโมโกลบิน 12.0 ± 1.3 กรัม/ดล. MCV 83.3 ± 6.1 เฟมโตลิตร⁹ จึงคิดว่าผู้ป่วยของเราเป็นโรคฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริงไม่ใช่แค่พาหะ

นอกจาก aplastic crisis แล้ว ผู้ป่วยของเรายังมี pancytopenia ชั่วคราวในระหว่างที่เป็นไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์บี และหายไปเองหลังจากหายจากไข้หวัดใหญ่ transient pancytopenia หรือ anemia หรือ thrombocytopenia เป็นสิ่งที่พบได้ในผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์เอ¹⁰ ส่วนสายพันธุ์บีก็มีรายงานทำให้เม็ดเลือดขาวลดลงร้อยละ 56.1 และเกล็ดเลือดต่ำร้อยละ 1.8¹¹ และมีแนวโน้มที่เม็ดเลือดขาวเฉลี่ยจะต่ำกว่าสายพันธุ์เอ¹² คิดว่าไม่น่าเกี่ยวกับตัวโรคฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริง

โรคติดเชื้อไวรัสที่ทำให้เกิด aplastic crisis ที่พบบ่อยที่สุดคือ human parvovirus B19 พบถึง 6 ใน 7 รายในอเมริกาทุกรายมีโรคเลือดเรื้อรังอยู่เดิมโดย 6 ใน 7 รายเป็นโรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว อีก 1 รายเป็น beta thalassemia intermedia ไม่มีไข้หวัดใหญ่ และไม่มีโรคฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริงแบบผู้ป่วยของเรา¹³ แต่เนื่องจากผู้ป่วยของเราไม่ได้รับการตรวจหาเชื้อ parvovirus B19 จึงสรุปไม่ได้แน่ชัดว่า ไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์บีอย่างเดียวที่เป็นสาเหตุของ aplastic crisis เพราะเคยมีรายงานผู้ป่วย agranulocytosis จากการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์บีซ้ำเดิมการติดเชื้อ parvovirus B19 เรื้อรัง จนมีการติดเชื้อ *S. aureus* แทรกซ้อนจนผู้ป่วยถึงแก่กรรม¹⁴

กลไกการเกิดวิกฤตการหยุดสร้างเม็ดเลือดในระหว่างที่มีไข้ในโรคฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริงยังไม่มีการศึกษา แต่เม็ดเลือดแดงของโรคนี้มีลักษณะพิเศษหลายประการ เช่น เยื่อหุ้มเซลล์เม็ด

เลือดแดงขาดความยืดหยุ่น เพราะเยื่อหุ้มเซลล์มีฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริงที่ถูก oxidized เกาะจึงถูกกำจัดได้ง่ายระหว่างที่บีบตัวผ่านเส้นเลือดฝอย¹⁵ ผู้ป่วย ฮีโมโกลบินเอช-คอนสแตนท์สปริงจึงคิดว่า ผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบินเอชชนิด deletional นอกจากนั้นเม็ดเลือดแดงที่มีฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริงจะมีน้ำมากกว่าเม็ดเลือดแดงของโรคฮีโมโกลบินเอช แบบ deletional ทำให้ค่า MCV ลดน้อยกว่าธาลัสซีเมียอื่น หรือ ถึงขั้นปกติก็ได้¹⁶ ทั้งหมดนี้ใช้อธิบาย hemolytic crisis ส่วน aplastic crisis ถ้ามีการติดเชื้อ parvovirus B19 ไวรัสจะยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดแดง และส่งเสริม phagocytosis จนมี pancytopenia ได้¹⁷ แต่เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่มิใช่คำอธิบาย

สรุป

หญิงไทย อายุ 15 ปี มีภาวะวิกฤตจากการลดการสร้างเม็ดเลือดในระหว่างที่มีไข้จากไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ บี โดยมีโรคเบื้องหลังคือฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริงจะนั้นโรคฮีโมโกลบินคอนสแตนท์สปริง จึงไม่เป็นเพียงโรคที่มีเม็ดเลือดแดงแตกเล็กน้อยอย่างเดียว แต่อาจจะเกิดวิกฤตจนถึงขั้นคุกคามชีวิตได้ถ้ามีไข้

เอกสารอ้างอิง

1. Pootrakul P, Winichagoon P, Fucharoen S, Pravatmuang P, Piankijagum A, Wasi P. Homozygous haemoglobin Constant Spring: a need for revision of concept. *Hum Genet.* 1981;59:250-5.
2. Chen P, Long GF, Lin WX, Li SQ. Homozygous hemoglobin constant spring in Guangxi province. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2004;25:205-8. [Article in Chinese]
3. Azma RZ, M-Gaus K, A-Aziz S, Alauddin H, Ithnin A, Razak NF, et al. Detection of homozygous haemoglobin Constant spring by capillary electrophoresis method. *ARC J Hematol.* 2016;1:28-32.
4. Derry S, Wood WG, Clegg JB, Weatherall DJ, Wikramasinghe SN, Darley J, et al. Hematologic and biosynthetic studies in homozygous Hemoglobin Constant Spring. *J Clin Invest.* 1984;73:1673-82.
5. Viprakasit V, Veerakul G, Sanpakit K, Pongtanakul B, Chinchang W, Tanphaichitr VS. Acute haemolytic crisis in a Thai patient with homozygous haemoglobin Constant Spring (Hb CS/CS): a case report. *Ann Trop Paediatr.* 2004;24:323-8.
6. Charoenkwan P, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P, Tongprasert F, Taweephon R, Sae-Tung R, et al. Anemia and hydrops in a fetus with homozygous hemoglobin Constant spring. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28:827-30.
7. He Y, Zhao Y, Lou JW, Liu YH, Li DZ. Fetal anemia and hydrops fetalis associated with homozygous Hb Constant Spring (HBA2:c.427T>C). *Hemoglobin.* 2016;40:97-101.

8. Alavi S, Arabi N, Yazdi MK, Arzanian MT, Zohrehbandian F. Hereditary spherocytosis unmasked by human parvovirus B19 induced aplastic crisis in a family. *Iran J Med Sci.* 2015;40:461-4.
9. Jomoui W, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, Nguyen VH, Fucharoen S. Hemoglobin Constant Spring among Southeast Asian Populations: Haplotypic heterogeneities and phylogenetic analysis. *PLoS ONE.* 2015; 10(12): e0145230. doi: 10.1371/journal.pone.0145230. PubMed PMID: 26683994; PMCID: PMC4686174
10. Rice J, Resar LMS. Hematologic abnormalities associated with influenza A infection: a report of 3 cases. *Am J Med Sci* 1998;316: 401-3.
11. Wang CC, Chen PY, Wang JD, Liu FC, Huang FL, Lee CY. Clinical and laboratory analysis of influenza B infection in children in Taichung, Taiwan during the 2006-2007 flu season. *Pediatr Neonatol.* 2009;50:54-8.
12. Shen CF, Huang SC, Wang SM, Wang JR, Liu CC. Decreased leukocytes and other characteristics of laboratory findings of influenza virus infections in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2008;41:294-300.
13. Rao KR, Patel AR, Anderson MJ, Hodgson J, Jones SE, Pattison JR. Infection with parvovirus-like virus and aplastic crisis in chronic hemolytic anemia. *Ann Intern Med.* 1983;98:930-2.
14. Krell S, Adams I, Arnold U, Kalinski T, Aumann U, Konig W, et al. Influenza B pneumonia with *Staphylococcus aureus* superinfection associated with parvovirus B19 and concomitant agranulocytosis. *Infect.* 2003;31:353-8.
15. Liebhaber SA, Schrier SL. Pathophysiology of α thalassemia. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, editors. *Disorders of Hemoglobin; Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management.* Cambridge: Cambridge University Press; 2001.391-404.
16. Schrier SL, Bunyaratvej A, Khuhapinant A, Fucharoen S, Aljurf M, Snyder LM, et al. The unusual pathobiology of hemoglobin Constant Spring red blood cells. *Blood.* 1997;89:1762-9.
17. Oh SE, Kim JH, Choi CH, Park KH, Jung JY, Park YI, et al. An adult with aplastic crisis induced by human parvovirus B19 as an initial presentation of hereditary spherocytosis. *Korean J Intern Med.* 2005;20:96-9.

