

# 유전구형적혈구증 환자에서 Parvovirus B19에 의한 골수무형성위기 이후 발생한 자가면역용혈빈혈 1예

## Autoimmune Hemolytic Anemia after Aplastic Crisis due to Parvovirus B19 Infection in a Patient with Hereditary Spherocytosis

송새암 · 이민영 · 김시현 · 이자영 · 오승환 · 신정환 · 김혜란 · 전경란 · 이정녀

Sae Am Song, M.D., Min-Young Lee, M.S., Si Hyun Kim, M.S., Ja Young Lee, M.D., Seung Hwan Oh, M.D., Jeong Hwan Shin, M.D., Hye Ran Kim, M.D., Kyung Ran Jun, M.D., Jeong Nyeo Lee, M.D.

인제대학교 의과대학 진단검사의학교실

Department of Laboratory Medicine, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Hereditary spherocytosis (HS) is a genetic disorder characterized by the production and destruction of spherocytes due to a deficiency of red cell membrane cytoskeletal proteins, resulting in the clinical presentation of chronic hemolytic anemia. This disease can be accompanied by an aplastic crisis due to parvovirus B19 infection. Parvovirus B19 infection causes diseases such as erythema infectiosum and arthritis, and can also trigger various autoimmune diseases, including autoimmune hemolytic anemia (AIHA). Here, we report a rare case of AIHA developing 3 months after an aplastic crisis due to parvovirus B19 infection in an 11-year-old boy with HS and provide the relevant literature review.

**Key Words:** Hereditary spherocytosis, Parvovirus B19, Autoimmune hemolytic anemia

### 서론

유전구형적혈구증(hereditary spherocytosis)은 상염색체우성 유전질환으로 적혈구막의 세포골격층을 구성하는 단백질인 ankyrin, band 3,  $\beta$  spectrin,  $\alpha$  spectrin, protein 4.2 등의 결핍으로 인하여 적혈구의 형태가 구형으로 변형되는 질환으로, 구형화된 적혈구는 비장에서 대식세포에 의해 파괴되어 지속적인 용혈이 일어난다[1]. 임상증상은 황달, 비장비대, 빈혈 등 다양한 증상을 보일 수 있으며 서구에서는 적혈구막 이상에 의한 빈혈 중 가장 흔한 것

으로 알려져 있고 국내에서도 유전용혈 빈혈의 가장 많은 원인으로 알려져 있다[2, 3]. 유전구형적혈구증과 같은 용혈성 적혈구 질환에서는 질환의 경과 중 parvovirus B19 감염에 의한 적혈구계 전구세포의 선택적 억제로 골수에서의 적혈구 생산의 감소가 발생되어 혈색소가 급격히 감소하는 골수무형성위기(aplastic crisis)가 중요한 합병증으로 잘 알려져 있다[4-6]. 유전구형적혈구증 환자에서 골수무형성위기는 7% 정도에서 발생하는 것으로 보고되었다[7]. 그러나 유전구형적혈구증에서 자가면역용혈빈혈을 동반한 경우는 잘 알려져 있지 않다[8]. 자가면역용혈빈혈은 적혈구 항원에 대해 자가항체가 발생하여 적혈구 파괴가 증가하여 빈혈을 야기하게 되는데 원발성으로 발생하거나 감염, 자가면역질환, 림프증식성 질환 등에서 이차적으로 발생하기도 한다. Parvovirus B19는 드물게 자가면역용혈 빈혈을 야기한다[9-12]. 저자들은 유전구형적혈구증으로 진단된 11세 남아에서 parvovirus B19 감염에 의한 골수무형성위기 3개월 이후 회복기에서 자가면역용혈빈혈이 추가로 동반된 1예를 보고하고자 한다.

**Corresponding author:** Jeong Nyeo Lee, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 875 Haeundae-ro, Haeundae-gu, Busan 612-030, Korea  
Tel: +82-51-797-3190, Fax: +82-51-797-3192, E-mail: jeong418@medimail.co.kr

Received: January 9, 2012

Revision received: March 12, 2012

Accepted: April 17, 2012

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2012, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### 증례

11세 남아가 4일간 지속된 발열증상과 전신쇠약을 주스로 내원

하였다. 환자는 6년 전 유전구형적혈구증으로 진단되었으며 증가된 망상적혈구 소견과 경한 빈혈, 고빌리루빈혈증을 지속적으로 보이고 있는 상태였다. 내원 당시 시행한 복부초음파상에 간비장비대의 소견이 관찰되었고 혈액검사상 혈색소치 3.1 g/dL, 망상적혈구 0.74% (교정 망상적혈구 0.15%, 참고치: 0.5-2.0%), 백혈구  $3.81 \times 10^9/L$ , 혈소판  $97 \times 10^9/L$  로 적혈구계의 심한 감소를 나타내었다 (Fig. 1). 비예기항체 선별검사서 음성소견을 보여 농축적혈구제 150 mL씩 4일간 수혈하였다. Parvovirus B19 IgM 검사에서 양성소견을 보이며 망상적혈구가 심하게 감소하여 유전구형적혈구증에서 parvovirus B19에 의해 발생한 골수무형성위기(aplastic crisis)로 진단되었다. 환아에서 내원 7일째 시행한 골수검사에서는 전형적인 large pronormocytes는 관찰되지 않았으며 회복기의 적혈구계 과증식 소견만을 보였다. 이후 혈색소치와 망상적혈구가 급격히 증가되어 정상범위에 도달하며 임상증상이 회복되어 퇴원하였다.

골수무형성위기 3개월 후, 환아는 황달 증상이 심해지면서 복통을 호소하여 다시 내원하였다. 이때 시행된 혈액검사상 혈색소치는 7.8 g/dL, 총빌리루빈 22.0 mg/dL, 직접빌리루빈 11.5 mg/dL을 보였고 망상적혈구는 12.57%로 증가되어 용혈빈혈이 악화된 소견을 나타내었다. 복부 CT상에서는 기존의 간비장비대와 함께 다수의 담석이 관찰되었다. 환아의 혈청에서는 parvovirus B19 IgM 항체가 여전히 검출되었으며, 이때 시행된 비예기항체 선별 및 동정검사에서 모든 패널적혈구 및 자가혈구와 반응하는 광범위반응성자가항체(panreactive autoantibody)가 검출되었다. 상기 환아는

빌리루빈의 지속적인 증가와 담석에 의한 복통으로 담낭절제술 및 비장절제술을 시행받았으며 농축적혈구제 150 mL를 수혈하였고 이후 혈색소치의 회복, 망상적혈구치, 빌리루빈치의 정상화를 보이며 증상이 호전되어 퇴원하였다.

## 고 찰

1975년 Cossart 등[13, 14]이 처음 보고한 parvovirus B19는 여러 가지 질환과 연관되어 있다고 알려져 있으며 소아에서는 급성발진 질환인 전염성 홍반이, 성인에서는 급성관절염이 가장 흔하게 발생한다. Parvovirus 감염은 다양한 임상증상을 나타내며 잠복기는 약 6-12일이다. 검사소견에서 ELISA법으로 시행한 parvovirus B19 IgM 양성소견을 보이거나 중합효소연쇄반응을 통해 viral DNA를 검출함으로써 진단할 수 있다[15]. 일반적으로 IgM 항체는 감염 2주부터 2-3개월까지 검출되나 일부 환자에서는 4-6개월까지도 검출될 수 있으며 반복적인 수혈이 필요한 선천성 적혈구질환에서 수년간 지속되는 감염 상태도 보고되어 있다[16-18]. Parvovirus B19 감염에 의한 적혈구계의 감소로 발생하는 골수무형성위기는 심각한 빈혈을 동반하면서 낮은 망상적혈구수치를 보이는 소견으로 의심할 수 있으며 치료로는 정구용 면역글로불린이나 즉각적인 수혈을 시행할 수 있으며 5일에서 20일 이내에 망상적혈구수치의 정상화와 함께 회복되는 것으로 알려져 있다. 본 환자에서도 감염 증상 직후 망상적혈구수치와 혈색소치의 심한 감소를 보이는 전형적인 골수무형성위기를 관찰할 수 있었다.

만성용혈빈혈에서 자가면역용혈빈혈이 동반되는 경우는 직접항글로불린검사를 시행하지 않으면 간과할 수 있으나, 만성용혈에 의한 빈혈보다 심한 혈색소의 감소, 망상적혈구수의 급격한 증가 등으로 확인할 수 있다. 본 증례와 같이 유전용혈빈혈에서 자가면역용혈빈혈이 동반되는 경우는 아주 드물게 보고되고 있다. Rubia 등[12]이 지중해빈혈 환자에서 parvovirus 감염에 의해 자가면역용혈빈혈이 발생한 경우를 보고한 바 있으며, Chehal 등[19]은 A형 간염과 parvovirus에 동시에 감염된 지중해빈혈 환자에서 골수무형성위기와 자가면역용혈빈혈이 함께 발생한 것을 보고한 바 있다. 특히 유전구형적혈구증 환자에서는 Evans 증후군을 동반한 1예와 protein 4.2가 결핍된 환자에서 수혈 후 광범위반응성자가항체를 보인 1예가 보고되어 있다[8, 20]. 상기 환자의 경우 parvovirus B19 감염에 의한 골수무형성위기 3개월 후 회복기에서 자가항체가 검출되면서 망상적혈구의 증가와 함께 직접항글로불린검사 양성 및 고빌리루빈혈증을 보여 자가면역용혈빈혈이 합병된 것으로 진단되었다. Parvovirus B19 감염증에서 자가항체의 생성은 드물지 않은 것으로 알려져 있다[21, 22]. 조혈세포에 대한 직접적인 억제 뿐 아니라 자가항체 생성도 가능한 것으로 보고되고 있는데, 지

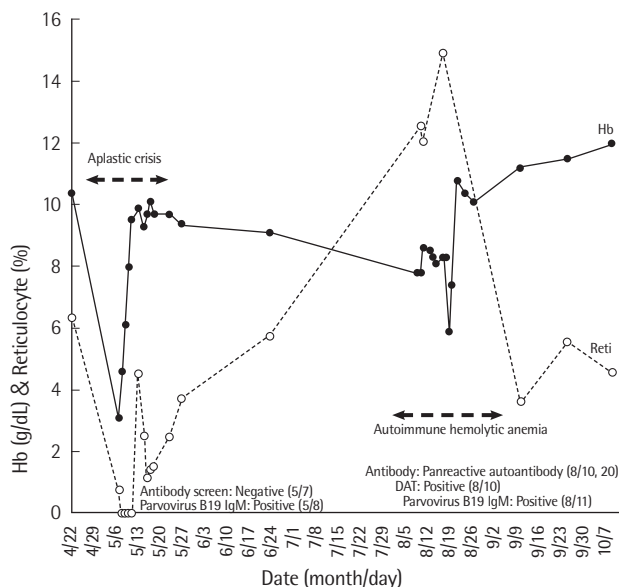


Fig. 1. Diagram of hemoglobin (Hb) and reticulocyte count (Reti) showing disease course during autoimmune hemolytic anemia following aplastic crisis due to parvovirus B19 infection. DAT represents direct antiglobulin test.

속적인 Parvovirus B19 감염에 의해 자가면역호중구감소증과 혈소판 감소가 야기된 경우가 있으며[23] 자가면역용혈빈혈을 동반한 경우도 있다[12, 19]. 본 환자에서도 골수무형성위기에서 시행된 수혈에 의해 광범위 반응성 자가항체가 생겼을 가능성[24]을 배제할 수는 없지만, 골수무형성위기 3개월이 지난 시점에 parvovirus B19 IgM이 지속적으로 검출되면서 용혈빈혈이 악화된 소견을 보여 바이러스감염이 자가항체 생성과 연관성이 있을 것으로 생각된다. 바이러스감염에 의해 자가면역용혈빈혈이 생기는 기전은 비특이적으로 자극된 B세포에서의 광범위반응성의 자가항체의 생성이 원인으로 제시되고 있다[25, 26].

본 증례는 만성용혈빈혈을 야기하는 유전구형적혈구증 환자에서 parvovirus B19 감염에 의한 골수무형성위기 3개월 이후 자가면역용혈빈혈을 연이어 동반한 드문 증례이다. 따라서 유전구형적혈구증에서 parvovirus B19 감염은 골수무형성위기의 원인뿐 아니라 자가면역용혈빈혈을 야기하여 증상을 악화시키는 요인으로 작용할 수 있을 것으로 생각된다.

## 요 약

유전구형적혈구증은 적혈구막의 세포골격층을 구성하는 단백질의 결핍으로 인해 구형적혈구가 생겨 지속적으로 용혈이 일어나는 유전질환이다. 본 질환의 경과 중 parvovirus B19 감염으로 인한 골수무형성위기를 동반할 수 있다. Parvovirus B19 감염은 전염성 홍반과 관절염 등의 질환뿐 아니라 자가면역용혈빈혈을 포함한 다양한 자가면역질환도 유발하는 것으로 알려져 있다. 이에 본 저자들은 유전구형적혈구증을 가진 11세 남아에서 parvovirus B19 감염에 의한 골수무형성위기 3개월 이후 회복기에서 parvovirus B19 IgM이 지속적으로 검출되면서 자가면역용혈빈혈이 추가로 동반된 드문 1예를 경험하여 이를 문헌 검토와 함께 보고하고자 한다.

## 감사의 글

본 논문은 2008년도 인제대학교 학술연구조성비 보조에 의한 것임.

## 참고문헌

- Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet* 2008;372:1411-26.
- Lee YK, Cho HI, Park SS, Lee YJ, Ra E, Chang YH, et al. Abnormalities of erythrocyte membrane proteins in Korean patients with hereditary spherocytosis. *J Korean Med Sci* 2000;15:284-8.
- Cho HS, Hah JO, Kang IJ, Kang HJ, Kwak JY, Koo HH, et al. Hereditary hemolytic anemia in Korea : a retrospective study from 1997 to 2006. *Korean J Hematol* 2007;42:197-205.
- Park YJ, Koh DK, Oh JH. Aplastic crisis secondary to parvovirus B19 infection. *J Korean Pediatr Soc* 2003;46:1139-42.
- Oh SE, Kim JH, Choi CH, Park KH, Jung JY, Park Y, 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.
- Young N. Hematologic and hematopoietic consequences of B19 parvovirus infection. *Semin Hematol* 1988;25:159-72.
- Jonte F, Ramirez A, Medina J, Garcia Gala J, Rosón C, Corte JR, et al. Hereditary spherocytosis: clinical characteristics and treatment with splenectomy. *Sangre (Barc)* 1995;40:45-8.
- Yoshida H, Ishida H, Yoshihara T, Oyamada T, Kuwana M, Imamura T, et al. Complications of Evans' syndrome in an infant with hereditary spherocytosis: a case report. *J Hematol Oncol* 2009;2:40.
- Smith MA, Shah NS, Lobel JS. Parvovirus B19 infection associated with reticulocytopenia and chronic autoimmune hemolytic anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989;11:167-9.
- Heegaard ED, Myhre J, Hornsleth A, Gundestrup M, Boye H. Parvovirus B19 infections in patients with chronic anemia. *Haematologica* 1997;82:402-5.
- Heegaard ED and Hornsleth A. Parvovirus: the expanding spectrum of disease. *Acta Paediatr* 1995;84:109-17.
- de la Rubia J, Moscardó F, Arriaga F, Monteagudo E, Carreras C, Marty ML. Acute parvovirus B19 infection as a cause of autoimmune hemolytic anemia. *Haematologica* 2000;85:995-7.
- Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975;1:72-3.
- Paver WK, Caul EO, Clarke SK. Letter: Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975;1:232.
- Cohen BJ, Mortimer PP, Pereira MS. Diagnostic assays with monoclonal antibodies for the human serum parvovirus-like virus (SPLV). *J Hyg (Lond)* 1983;91:113-30.
- Gallinella G, Zuffi E, Gentilomi G, Manaresi E, Venturoli S, Bonvicini F, et al. Relevance of B19 markers in serum samples for a diagnosis of parvovirus B19-correlated diseases. *J Med Virol* 2003;71:135-9.
- Slavov SN, Kashima S, Pinto AC, Covas DT. Human parvovirus B19: general considerations and impact on patients with sickle-cell disease and thalassemia and on blood transfusions. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011;62:247-62.
- Lefrère JJ, Servant-Delmas A, Candotti D, Mariotti M, Thomas I, Bros-

- sard Y, et al. Persistent B19 infection in immunocompetent individuals: implications for transfusion safety. *Blood* 2005;106:2890-5.
19. Chehal A, Sharara AI, Haidar HA, Haidar J, Bazarbachi A. Acute viral hepatitis A and parvovirus B19 infections complicated by pure red cell aplasia and autoimmune hemolytic anemia. *J Hepatol* 2002;37:163-5.
20. Beauchamp-Nicoud A, Morle L, Lutz HU, Stammer P, Agulles O, Petermann-Khder R, et al. Heavy transfusions and presence of an anti-protein 4.2 antibody in 4. 2(-) hereditary spherocytosis (949delG). *Haematologica* 2000;85:19-24.
21. Kerr JR and Boyd N. Autoantibodies following parvovirus B19 infection. *J Infect* 1996;32:41-7.
22. Lehmann HW, von Landenberg P, Modrow S. Parvovirus B19 infection and autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2003;2:218-23.
23. Scheurlen W, Ramasubbu K, Wachowski O, Hemauer A, Modrow S. Chronic autoimmune thrombopenia/neutropenia in a boy with persistent parvovirus B19 infection. *J Clin Virol* 2001;20:173-8.
24. Hod EA, Arinsburg SA, Francis RO, Hendrickson JE, Zimring JC, Spitalnik SL. Use of mouse models to study the mechanisms and consequences of RBC clearance. *Vox Sang* 2010;99:99-111.
25. Montes CL, Acosta-Rodríguez EV, Merino MC, Bermejo DA, Gruppi A. Polyclonal B cell activation in infections: infectious agents' devilry or defense mechanism of the host? *J Leukoc Biol* 2007;82:1027-32.
26. Stellrecht KA and Vella AT. Evidence for polyclonal B cell activation as the mechanism for LCMV-induced autoimmune hemolytic anemia. *Immunol Lett* 1992;31:273-7.