

## Parvovirus B19 감염으로 발생한 Aplastic Crisis 3례

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

박양준 · 고대균 · 오진희

### Aplastic Crisis Secondary to Parvovirus B19 Infection

Yang Joon Park, M.D., Dae Kyun Koh, M.D. and Jin Hee Oh, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Human parvovirus(HPV) B19 infection causes erythema infectiosum in children, sometimes red cell aplastic crisis with hemolytic anemia and chronic bone marrow failure in immunocompromised hosts. HPV B19 is directly cytotoxic for erythroid progenitor cells and inhibits erythropoiesis. Infrequently, HPV B19 inhibits hematopoiesis of three cell lineages and causes transient pancytopenia in patients with hemolytic disorders. We report three patients with hereditary spherocytosis who developed transient aplastic crisis. A HPV B19 infection was confirmed by IgM anti-B19 parvovirus titers and characteristic findings of bone marrow examination as the causative agent associated with severe pancytopenia. Three patients recovered spontaneously after a short period of supportive care with red cell transfusions and intravenous immunoglobulin. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:1139-1142)

**Key Words :** Aplastic Crisis, Parvovirus B19, Hereditary spherocytosis

### 서 론

Human parvovirus B19는 DNA 바이러스로 소아의 전염성 홍반(erythema infectiosum)<sup>1)</sup>과 선천성 태아수종(hydrops fetalis), 선천성 용혈성 빈혈 환자에게는 골수무형성 위기(aplastic crisis)<sup>2, 3)</sup>의 원인이 되며 면역결핍증 환자에서는 재생불량성 빈혈<sup>4)</sup>을 일으킨다. 특히 human parvovirus B19가 유전성 구상적혈구증 같은 용혈성 빈혈 환자에게 감염되면 골수의 적아구에 친화성이 있어 일시적인 골수무형성 위기가 초래되는데 용혈성 빈혈의 기왕력이 없던 환아는 감염초기 소견으로는 다른 원인에 의한 재생불량성 빈혈과 감별이 어렵다. 저자들은 심한 범혈구감소증으로 내원한 환아를 parvovirus B19에 의한 골수무형성 위기로 진단하고 수혈 및 정주용 면역글로불린으로 1-2주만에 모두 호전된 유전성 구상적혈구증 환아 3례를 보고하는 바이다.

### 증 례

#### 증 례 1

환 아 : 김 ○○, 11세, 남아

접수 : 2003년 7월 16일, 승인 : 2003년 9월 9일  
 책임저자 : 고대균, 가톨릭대 성빈센트병원 소아과  
 Tel : 031)249-7320 Fax : 031)257-9111  
 E-mail : kdk7016@hanmail.net

**주 소 :** 내원 수일 전부터 발생한 피곤함과 경한 호흡곤란  
**현병력 :** 내원 1주 전 독감 예방 접종 후 시작된 37.5℃ 이상의 발열이 간헐적으로 반복되어 인근 의원에서 투약 받던 중 내원 수일 전부터 매우 창백해 보이면서 경한 호흡 곤란 있어 본원으로 전원 되었다.

**과거력 :** 만삭 질식 분만하였고 약물 복용 및 수혈 등의 병력은 없었다.

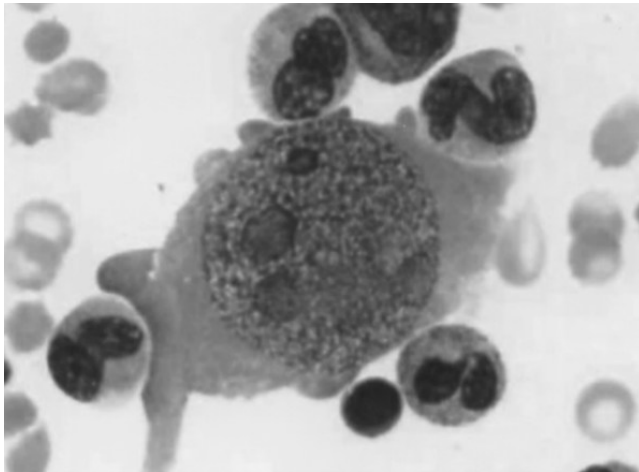
**가족력 :** 자가면역성 질환이나 다른 특이 사항이 없었다.

**진찰 소견 :** 입원 당시 환아는 체온 36.7℃, 맥박수는 100회/분, 호흡수는 28회/분, 혈압은 110/70 mmHg였으며 급성 병색 소견을 보였으나 의식은 명료하였다. 결막과 구강점막은 창백하였으며 청진상 심박동은 빠르고 규칙적이고 II/VI도의 구출성 심잡음이 좌흉골연 하부에서 청진 되었다. 복부 청진상 간과 비장은 만져지지 않았으며 사지에는 특이소견이 없었다.

**검사 소견 :** 입원 당시 시행한 말초혈액 검사상 혈색소 3.2 g/dL, 헤마토크리트 9.0%, MCV 67.7 fL, MCH 24.1 pg, MCHC 35.6%, 백혈구 10,230/mm<sup>3</sup>(호중구 62.6%, 림프구 21.1%, 단핵구 14.6%), 혈소판 166,000/mm<sup>3</sup>, 망상적혈구는 1.0%이었고 적혈구대소부동증(anisocytosis), 변형적혈구증(poikilocytosis), 구상적혈구증이 관찰되었다. Coombs test 및 ANA(anti-nuclear antibody)와 RA factor는 음성이었고 IgG, A, M, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>는 정상 범위였다. 혈청 iron 39 µg/dL, ferritin 518.41 ng/mL, TIBC 273 µg/dL이었다. 대변의 잠혈 반응은 음성이었으며 각종 배양 검사에서 균은 검출되지 않았다. 제 3병일에 시행한 골

수 검사에서는 parvovirus B19 감염시 특징적인 거대진적아구 (giant pronormoblast)가 관찰되었다(Fig. 1). 유전성 구상적혈구증 배제를 위해 시행한 부모의 말초 혈액 검사는 특이 소견이 없었다. 제 8병일에 시행한 환자의 적혈구의 osmotic fragility test에서는 0.7%에서 시작되어 0.35%(control: begin 0.6%, complete 0.45%)에서 완전히 용혈 되었다(Table 1).

**치료 및 경과** : 입원 당일 세척된 농축 적혈구를 수혈하였다. 보존적 치료로 9병일에 혈색소 9.4 g/dL, 헤마토크리트 29.6%, 백혈구 6,950/mm<sup>3</sup>, 혈소판 266,000/mm<sup>3</sup>, 망상적혈구는 7.2%이었으며 전신상태 호전되어 10병일에 퇴원하였다. 퇴원 1개월 후 외래에서 시행한 말초혈액 검사상 혈색소 9.9 g/dL, 백혈구 10,890/mm<sup>3</sup>, 혈소판 178,000/mm<sup>3</sup>, 망상적혈구 8.3%, osmotic fragility test는 0.8%에서 시작되어 0.5%(control: begin 0.65%,



**Fig. 1.** Light microscopy of bone marrow with Wright-stain showing giant pronormoblast in case 1(×1,000).

complete 0.40%)에서 완전히 용혈 되었다. 복부 초음파검사에서는 지방간과 간비종대 소견과 다수의 담석이 관찰되었으며 외래에서 추적 관찰 중이다.

**증 례 2**

**환 아** : 윤 ○○, 8세, 여아

**주 소** : 내원 전일부터 발생한 혼돈과 지남력 저하

**현병력** : 내원 3일 전부터 시작된 발열과 구토로 인근 병원에서 치료받던 중, 내원 전일부터 심하게 창백해 보이면서 주변에 대한 혼돈과 지남력 저하 등 의식 장애가 진행되어 인근 병원에서 전원 되었다.

**과거력** : 환아는 생후 9개월에 황달로 용혈성 빈혈이 의심된다는 이야기를 들었으며 수혈을 2회 받은 적이 있었다.

**가족력** : 용혈성 빈혈이나 다른 특기할 사항이 없었다.

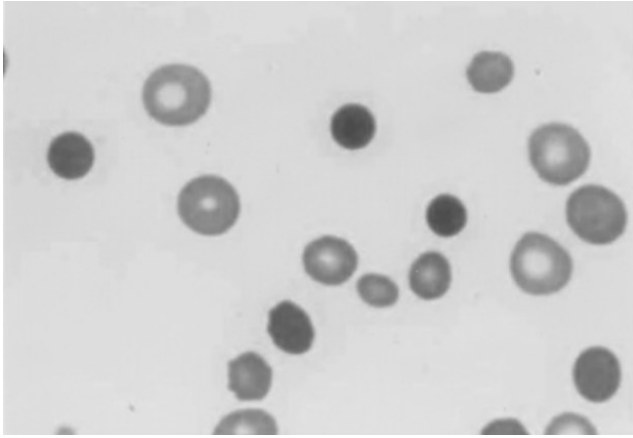
**진찰 소견** : 응급실 내원 당시 체온은 37.5℃, 호흡수는 22회/분, 맥박수는 108회/분, 혈압은 90/60 mmHg였으며 질문에는 정확한 대답을 하지 못하는 지남력의 저하가 있었다. 공막은 황달을 보였으며 결막은 창백하였고 II/IV도의 구출성 심잡음이 청진 되었으며 간과 비장이 늑하부에서 각각 2 횡지와 3 횡지 정도 만져졌다.

**검사 소견** : 입원 당시 말초 혈액 검사상 혈색소 6.5 g/dL, 헤마토크리트 17.5%, 백혈구 4,800/mm<sup>3</sup>(호중구 65.1%, 림프구 31.6%, 단핵구 2.6%), 혈소판 59,000/mm<sup>3</sup>이었으며 간 기능 검사에서 총단백 5.6 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, 총/직접 빌리루빈 8.4/1.4 mg/dL, AST 615 IU/L, ALT 96 IU/L이었다. 제3병일 환아의 의식은 명료하였으나 혈색소 3.3 g/dL, 헤마토크리트 9.8%, 백혈구 3,800/mm<sup>3</sup>, 혈소판 11,000/mm<sup>3</sup>로 악화되었고 망상적혈구 1.5%, 말초혈액 도말 검사상 뚜렷한 적혈구대소부동증과 구상적혈구증이 보였다(Fig. 2). 혈청 iron 355 µg/dL, fer-

**Table 1.** Clinical Presentation of the Patients

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Sex/age	male/11 years	female/8 years	male/7 years
Chief complaints	pallor, dyspnea	pallor, confusion	pallor, fever
Hb-nadir(mg/dL)	3.2	3.3	3.7
Hb-admission(mg/dL)	3.2	6.5	3.7
WBC(/mm <sup>3</sup> )	10,230	4,800	2,990
Platelet(/mm <sup>3</sup> )	166,000	59,000	91,000
Reticulocyte(%)	1.0	1.5	0.3
Total/direct bilirubin(mg/dL)	1.1/0.5	8.4/1.5	1.3/0.3
Ultrasonogram of abdomen			
Gallstone	(+)	(-)	(+)
Marked splenomegaly	(+)	(+)	(+)
Osmotic fragility test			
Begin(%)	0.7	0.55	0.60
Complete(%)	0.35	0.35	0.35
Parvovirus IgM	*	4.00, 10.18	10.10
IgG	*	0.28, 2.09	1.09

\*not available



**Fig. 2.** Light microscopy of peripheral blood smear with Wright-stain showing spherocytosis in case 2(×1,000).

ritin>1,000 ng/mL, TIBC 366 µg/dL이었고 osmotic fragility test에서는 용혈이 증가되어 있었다. 복부 초음파에서 담석은 없었으나 현저한 비장종대가 관찰되었고 골수 검사에서는 적아구 감소증과 거대 전적아구가 보였다. 혈청의 parvovirus B19 Ig M 4.00으로 양성, Ig G 0.28로 음성이었다. 염색체 검사상 핵형은 46,XX,inv(9)(p12q13)으로 9번 염색체내의 pericentric inversion이 있었다(Table 1).

**치료 및 경과 :** 3병일 적혈구 농축액을 수혈하였고 정주용 면역글로불린 1 g/kg을 2일간 투여하였다. 이후 전신 상태가 호전되었고 10병일에는 혈색소 8.0 g/dL, 헤마토크리트 23.6%, 백혈구 4,800/mm<sup>3</sup>(호중구 52.9%, 림프구 38.8%, 단핵구 5.7%), 혈소판 12,000/mm<sup>3</sup>, 망상적혈구 3.2%로 호전되고 있었다. 퇴원 1주일 후에 시행한 parvovirus B19 Ig M 10.14, Ig G 2.09으로 Ig G가 양성으로 반전되었으며 한달 후 비장절제술을 시행 받았다.

**증 례 3**

**환 아 :** 한 ○○, 7세, 남아

**주 소 :** 5일간 발열과 창백

**현병력 :** 5일간 발열로 치료 받아오던 중 심하게 창백해 보여 입원하였다.

**과거력 :** 2년 전 유전성 구상적혈구증으로 본원에서 진단 받았으나 혈색소는 9.0 g/dL 이상으로 유지되며 비교적 건강하였고 수혈은 받지 않았다.

**가족력 :** 빈혈이나 황달 등의 소견 없었다.

**진찰 소견 :** 입원 당시 체온은 36℃, 맥박수는 106회/분, 호흡수는 24회/분, 혈압은 100/60 mmHg였으며 결막은 창백하였고 공막의 황달은 관찰되지 않았다. 복부 촉진상 간이 우측 늑하부에서 1.5횡지 만져졌다.

**검사 소견 :** 입원 당시 말초 혈액 검사상 혈색소 3.7 g/dL, 헤마토크리트 10.0%, 백혈구 2,990/mm<sup>3</sup>(호중구 21.4%, 림프구 59.9%, 단핵구 16.4%), 혈소판 91,000/mm<sup>3</sup>이었으며 도말 검사

상 적혈구대소부동증, 변형적혈구증, 구상적혈구증이 관찰되었다. 총단백 5.6 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, 총/직접 빌리루빈 1.3/0.3 mg/dL, AST 26 IU/L, ALT 9 IU/L이었다. Coombs test 음성, 망상적혈구는 0.3%이었으며, anti-mycoplasma Ab 양성(1 : 160), Ig G, A, M, E는 정상 소견이었다. 혈액의 parvovirus B19 Ig M과 Ig G는 각각 10.1과 1.09로 양성이었다. 3병일에 시행한 골수 검사에서는 erythroid hyperplasia 소견이 관찰되었다(Table 1).

**치료 및 경과 :** 환아는 입원당일 농축 적혈구를 수혈 받았고 2병일 정주용 면역글로불린을 투여하였다. 제 6병일 망상적혈구가 5%로 증가하였고 혈색소 6.2 g/dL, 백혈구 2,400/mm<sup>3</sup>, 혈소판 116,000/mm<sup>3</sup>이었고 11병일 전신 상태가 호전되어 퇴원하였다. 퇴원 1주 후 외래에서 시행한 혈액검사는 혈색소 10.3 g/dL, 헤마토크리트 28.2%, 백혈구 7,710/mm<sup>3</sup>, 혈소판 266,000/mm<sup>3</sup>, 망상적혈구 2.2%로 호전되었다. 외래에서 시행한 복부 초음파 검사 상 다수의 담석과 현저한 비장 비대 소견이 있었으며 추적 혈액검사는 혈색소가 9.5-10.5 g/dL, 망상적혈구는 5-10%이다.

**고 찰**

Parvovirus B19는 1975년 Yvonne cossart 등<sup>5)</sup>이 처음 보고한 이래로 여러 질환과의 연관성이 밝혀졌다. 대표적인 질환은 소아의 전염성 홍반이며<sup>1)</sup>, 그밖에 성인의 전염성 홍반, 선천성 태아수종, 겸상적혈구빈혈이나 선천성 용혈성 빈혈 환자에서의 골수무형성 위기<sup>2,3)</sup>, 면역결핍증 환자에서의 재생불량성 빈혈<sup>4)</sup>을 일으킨다고 보고되었고, 최초로 임상적으로 중요하게 생각된 질환은 겸상적혈구빈혈 환자에게 발병한 골수무형성 위기이다<sup>6)</sup>. Jamaican sickle cell 환자 혈청의 후향적 연구에서도 일시적인 골수무형성 위기의 86%가 최근 parvovirus 감염과 관련이 있다<sup>2)</sup>.

Parvovirus B19의 적혈구에 대한 친화성은 parvovirus B19에 대한 특이적인 수용체 P 항원(globoside)에 의한 것으로<sup>7)</sup> 이 P항원은 적혈구 또는 그 전구 세포에서 주로 발견되므로 적혈구에 P항원이 없는 골수는 in vitro에서 감염되지 않는다<sup>8)</sup>. 또한 거핵세포, 거핵전구세포, 또 내피세포에서도 발견된다. Parvovirus B19에 대한 친화성은 적혈구 전구세포가 분화되면서 증가하고 다능 조혈 모세포(pluripotent stem cell)에는 영향을 미치지 못한다. 또한 이 바이러스는 적혈구 전구세포에 직접 세포독성을 일으켜 감염된 세포는 apoptosis가 일어난다<sup>9)</sup>.

Parvovirus로 감염된 골수의 특징적인 소견은 cytoplasmic vacuolization, immature chromatin, large eosinophilic nuclear inclusion body를 갖고 있는 거대전적아구가 보이고 성숙한 적혈구는 심하게 감소되어 골수세포에 대한 적혈구의 비율은 증가한다. 그렇지만 parvovirus는 거핵세포와 골수세포를 감염시키지는 않는 것으로 생각하고 있다. 본 증례 1과 2에서도 골수세포/적혈구의 비가 8 : 1, 6 : 1로 높았으나 증례 3은 오히려 erythroid hyperplasia를 보였는데, 이것은 급성기를 지나 회복기에

골수검사를 시행한 결과로 생각된다.

정상인에게 parvovirus를 비강내로 투여하면 5-6일째 혈액에서 바이러스가 처음 발견되며, 8-9일째 최고치를 보였다. 바이러스혈증 동안에는 비특이적 증상이 있고, 망상적혈구 감소증과 함께 적혈구 생산이 일시적으로 중지된다<sup>10, 11)</sup>. 용혈성 빈혈 질환이 없어 적혈구의 수명이 정상일 때는 일시적인 적혈구 생산 중지로 빈혈이 초래되지는 않으며, 항체 반응이 시작되면 적혈구 조혈은 곧 회복되고 바이러스에 대한 IgM과 IgG는 감염 후 10-14일째에 나타난다. 그러나 이런 중화항체 반응이 없으면 지속적인 parvovirus B19 감염으로 순적혈구 빈혈(pure red cell aplasia)로 증상이 나타난다. 순적혈구 빈혈은 선천성 면역결핍증, HIV 바이러스 감염, 림프세포증식성 질환(lymphoproliferative disorders) 등의 다양한 면역저하질환에서 발생하며 망상적혈구 감소증과 빈혈이 지속되고 parvovirus B19에 대한 특이 항체는 생성되지 않는다. 또 적혈구 조혈이 증가되어 있는 환아에게 조절작용의 일시적인 중지로 골수무형성 위기가 오면 혈액학적으로 보상된 환아에서 잠재하는 용혈성 빈혈 질환의 첫 번째 임상증상으로 호흡곤란, 피로, 착란 등이 나타날 수 있다.

Parvovirus B19의 급성 감염으로 혈소판 감소증이나 호중구 감소증이 빈혈과 함께 나타나기도 하는데 기전은 확실치 않으나 in vitro에서 parvovirus B19 non-structural protein toxicity에 의해 megakaryocyte colonization이 억제되고 여러 종류의 바이러스 감염과 연관되어 일어나는 hemophagocytosis를 parvovirus B19 급성 감염에서도 볼 수 있는데 이로 인해 범혈구 감소증이 생긴다<sup>12, 13)</sup>.

면역결핍성 질환이나 용혈성 질환의 기왕력이 있던 환아에게 망상적혈구감소증이 동반되는 빈혈이 있을 경우 감별 진단으로 parvovirus B19 감염을 의심 해 보아야 한다. 또 기왕력이 없던 환아라도 혈액학적으로 보상된 잠재하는 용혈성 질환이나, 증상이 경미한 면역결핍성 질환이 있기 때문에 parvovirus B19 감염을 고려하여야 한다. Parvovirus B19 감염은 중합 효소 연쇄 반응(PCR)을 이용한 B19 DNA 검출이나 ELISA를 사용한 parvovirus B19 Ig M 양성으로 진단 할 수 있다<sup>14)</sup>. Ig M 항체는 감염 후 2-3개월 동안 발견되고 Ig G는 Ig M과 동시에 나타나며 그 후 평생 지속된다.

정상 면역을 가진 환자에게 골수무형성 위기는 수혈과 대증요법으로 쉽게 호전되며 정주용 면역글로불린이 치료에 도움이 된다. 대부분 수일 후부터 환자는 B19 바이러스혈증이 뚜렷하게 감소하며 망상적혈구증가증과 빈혈이 호전된다. Parvovirus B19 감염이 지속되거나 치료 후 6개월 이내에 재발할 때, 특히 HIV 감염 환자의 경우 4주마다 정주용 면역글로불린을 투여하는 것이 도움이 될 수 있다.

와 용혈성빈혈의 기왕력이 없던 11세, 8세 환아가 심한 범혈구 감소증으로 내원하여 parvovirus B19 감염에 의한 골수무형성 위기로 진단하고 수혈 및 정주용 면역글로불린으로 1-2주만에 모두 호전된 유전성 구상적혈구증 환아 3례를 보고하는 바이다.

**참 고 문 헌**

- 1) Cherry JD. Parvovirus. In: Feigin RD, Cherry JD, editors. Textbook of Pediatric Infectious disease. Philadelphia: WB Saunders Co, 1995:1626-33.
- 2) Serjeant GR, Topley JM, Mason K, Serjeant BE, Pattison JR, Jones SE, et al. Outbreak of aplastic crises in sickle cell anemia associated with parvovirus-like agent. Lancet 1981;2:595-7.
- 3) Young N, Harrison M, Moore J, Mortimer P, Humphries RK. Direct demonstration of the human parvovirus in erythroid progenitor cells infected in vitro. J Clin Invest 1984;74:2024-32.
- 4) Kurtzman GJ, Ozawa K, Cohen B, Hanson G, Oseas R, Young NS. Chronic bone marrow failure due to persistent B19 parvovirus infection. N Engl J Med 1987;317:287-94.
- 5) Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. Lancet 1975;1:72-3.
- 6) Pattison JR, Jones SE, Hodgson J, Davis LR, White JM, Stroud CE, et al. Parvovirus infections and hypoplastic crisis in sickle-cell anemia. Lancet 1981;1:664-5.
- 7) Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen: Cellular receptor for B19 parvovirus. Science 1993; 262:114-7.
- 8) Brown KE, Hibbs JR, Gallinella G, Anderson SM, Lehman ED, Mccanthy P, et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor(erythrocyte P antigen). N Engl J Med 1994;330:1192-6.
- 9) Morey AL, Ferguson DJ, Fleming KA. Ultrastructural features of fetal erythroid precursors infected with parvovirus B19 in vitro: evidence of cell death by apoptosis. J Virol 1996;70:8485-91.
- 10) Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, Willman JS, Jones SE, Kidd IM, et al. Experimental parvoviral infection in humans. J infect Dis 1985;152:257-65.
- 11) Potter CG, Potter AC, Hatton CS, Chapel HM, Anderson MJ, Pattison JR, et al. Variation of erythroid and myeloid precursors in the marrow and peripheral blood of volunteer subjects infected with human(B19). J Flin Invest 1987;79: 1486-92.
- 12) Shirono K, Tsuda H. Parvovirus B19 associated haemophagocytosis syndrome in healthy adults. Br J Haematol 1995; 89:923-6.
- 13) Muir K, Todd WT, Watson WH, Fitzsimons E. Viral associated haemophagocytosis with parvovirus B19 related pancytopenia. Lancet 1992;339:1139-40.
- 14) Cohen BJ, Mortimer PP, Pereira MS. Diagnostic assays with monoclonal antibodies for the human serum parvovirus-like virus. J Hyg 1983;91:113-30.

**요 약**

저자들은 유전성 구상적혈구증으로 추적 관찰 중인 7세 남아