

Epstein-Barr 바이러스 감염에 의한 발작성 한랭 혈색소뇨증 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실 및 ¹임상병리학교실

박세명 · 박송희 · 오승환 · 유철주
김현옥¹ · 양창현 · 김길영

A Case of Paroxysmal Cold Hemoglobinuria Following Epstein-Barr Virus Infection

Sae Myung Park, M.D., Song Hee Park, M.D., Seung Hwan Oh, M.D.
Chuhl Joo Lyu, M.D., Hyun Ok Kim, M.D.¹, Chang Hyun Yang, M.D.
and Kir-Young Kim, M.D.

Department of Pediatrics and ¹Clinical Pathology,
Yonsei University Medical School, Seoul, Korea

Paroxysmal cold hemoglobinuria(PCH), a rare type of autoimmune hemolytic process caused by a complement-binding IgG anti-P biphasic hemolysin, is associated with a positive Donath-Landsteiner(D-L) test. Historically, PCH has been associated with syphilis, but is now most often seen following viral infections especially in children. Epstein-Barr virus(EBV), a member of *Herpesviridae*, can cause various hematologic complications such as neutropenia, thrombocytopenia, aplastic anemia, virus associated hemophagocytic syndrome and hemolytic anemia.

We report a case of PCH following EBV infection confirmed by EBV panel test and D-L test. The patient, a 4-year-old male was seen at Yonsei Medical Center in April, 1997, complained high fever, jaundice and hematuria for 2 days. Direct antiglobulin test using anti-C3d monovalent antisera was strong positive, but was negative against anti-IgG monovalent antisera. D-L test showed a characteristic biphasic hemolysin pattern. EBV panel test showed primary infection with a result of EBV EA(early antigen) IgM(+), EBV EA IgG(-), EBV NA(nuclear antigen) IgG(-). He was improved with transfusion of packed red cells and discharged on 13 th hospital day. He was completely recovered and then no relapse occurred during follow up.

PCH is thought to be a rare form of autoimmune hemolytic anemia, but recent studies suggest that PCH may account for a large percentage of cases of autoimmune hemolytic anemia as acute transient form, especially in children. Therefore, in unexplained hemolytic anemia, more careful serological examination and attention will result in high detection

책임저자 : 김길영, 서울특별시 서대문구 신촌동 134번지, 연세대학교 의과대학 소아과학교실, 120-752

rate of PCH and cause of PCH. (Korean J Pediatr Hematol Oncol 1998; 5: 171-176)

Key Words: Paroxysmal cold hemoglobinuria(PCH), Donath-Landsteiner(D-L) test, Epstein-Barr virus(EBV)

서 론

1904년 Donath와 Landsteiner에 의해 처음 규명된 발작성 한랭 혈색소뇨증(paroxysmal cold hemoglobinuria, PCH)은, 4°C에서 가장 효과적으로 적혈구를 감작시킨후 온도가 상승함에 따라 용혈을 일으키는 이상성 용혈소(biphasic hemolysin)의해 발생하는 드문 자가 면역성 용혈성 빈혈의 일종이다.¹⁾ IgG 성상의 보체결합자가항체(complement-fixing autoantibody)의 특징을 보이는 이런 이상성 용혈소는 보고자의 이름을 기념하여 Donath-Landsteiner(D-L)항체로 명명되었으며, PCH의 진단을 위해서는 이 항체를 환자의 혈청에서 증명하는 것이 필수적이다. PCH는 원래 만기 또는 선천성 매독과 관련되어 재발하는 만성적 형태로 보고되었으나, 최근에는 매독에 의한 PCH는 현저히 감소하였고, 대부분 바이러스 감염 후에 특히 소아 환자에서 급성 일과성 형태로 발생하는 것으로 보고되고있으며, 드물게는 만성 특발성의 예들도 보고된 바 있다.²⁻⁵⁾

Epstein-Barr 바이러스(EBV)는 전염성 단핵증을 일으키는 *Herpesviridae*에 속하는 DNA 바이러스로 기도폐쇄, 운동실조증 그리고 간질발작같은 신경계 침범 등의 합병증 외에 호중구감소증, 혈소판 감소증, 재생불량성 빈혈, 혈구탐식 증후군 그리고 용혈성 빈혈을 유발할 수 있다.⁶⁾

저자들은 Epstein-Barr 바이러스 일차 감염 후에 나타난 용혈성 빈혈 환자에서 D-L 항체를 검출하여 PCH로 진단된 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 허○○, 4세 남자

주 소: 2일간의 발열, 황달, 혈뇨

현병력: 평소 건강하게 지내오던 환아는 내원 2일전 오전부터의 발열, 구토와 오후부터 황달과 혈뇨가 발생하여 본원으로 전원되었다.

과거력 및 가족력: 특이사항 없음

진찰 소견: 내원당시 의식은 명료하였고 급성 병색을 띠었다. 활력징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박 140회/분, 호흡 25회/분, 체온 38.3°C이었고, 결막은 빈혈상 및 황달을 보였다. 흉부 진찰상 호흡음은 깨끗하였으며 천명음이나 수포음은 들리지 않았으나, 좌측 흉골연에서 G I/IV의 수축기 잡음이 청진되었다. 간비장종대 및 림프절은 촉진되지 않았다.

검사 소견: 말초혈액 검사상 혈색소치 7.2 g/dL, 헤마토크리트 19.6%, 백혈구수 20,120/ μ L(호중구 85%, 림프구 7%, 단구 4%, 호산구 0.5%, 호염구 0.4%), 혈소판수 320,000/ μ L, 망상 적혈구 2.8%이었다. 혈청 생화학적 검사상 칼슘 9.6 mg/dL, 인 6.9 mg/dL, 공복시 혈당 54 mg/dL, BUN 39.8 mg/dL, creatinine 0.7 mg/dL, 요산 5.7 mg/dL, 총단백질 6.9 g/dL, 알부민 4.1 g/dL, 총빌리루빈 8.5 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.5 mg/dL, alkaline phosphatase 236 IU/L, AST 110 IU/L, ALT 25 IU/L, 혈청 철 244 μ g/dL, 총철결합능 306 μ g/dL, 혈청 ferritin 2276.2 ng/dL이었다. 혈청 전해질 검사상 Na^+ 138 mM/L, K^+ 5.5 mM/L, Cl^- 105 mM/L, HCO_3^- 19 mM/L이었다. 혈액응고 검사상 프로트롬빈시간 12.9초(99%), 활성부분트롬보플라스틴 시간 38.7초(정상: 31~49), 섬유소원 361 mg/dL이었다. 소변검사상 혈뇨(+++), 요단백(+++), 요hemoglobin 양성, 요hemosiderin 양성이었다. 직접 항글로불린(direct Coombs' test) 검사상 단가 항글로불린 시약에서 항IgG에는 음성이었고 항C3d에는 양성이었다. 혈청 haptoglobin 10 mg/dL

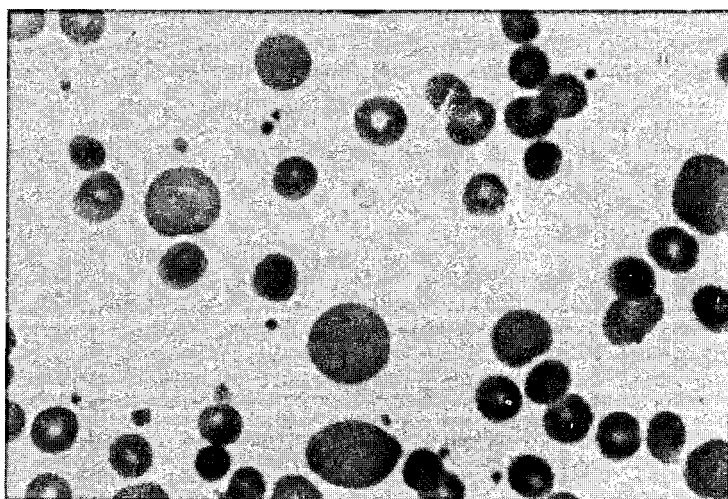


Fig. 1. Peripheral blood smear showing marked anisocytosis poikilocytosis, spherocytes and polychromasia cells.

이하(정상: 70~380), 한랭 응집소 1:4 이하이었다. 이에 PCH를 의심하여 시행한 D-L 검사상 양성이었다고, EBV panel 검사상 EBV EA(early antigen) IgM(+), EBV EA IgG(-), EBV NA(nuclear antigen) IgG(-)으로 EBV 일차감염상태로, EBV에 의한 PCH로 확진할 수 있었다. VDRL검사는 음성이었다.

방사선검사 소견: 입원당시 촬영한 단순 흉부 및 복부 방사선 사진상 특이 소견 없었다.

말초혈액도말검사 소견: 심한 적혈구대소부동증, 심한 변형적혈구증가증, 다수의 다염성 적혈구와 구상적혈구가 관찰되었다(Fig. 1).

Donath-Landsteiner 검사: 미국혈액은행협회에서 권장하는 D-L 검사법에 따라 시행하였다(7). 검사 방법은 환자의 혈액을 항응고제가 없는 튜브에 37°C를 유지하면서 채혈하여 혈청을 원심분리하였다. 10×75 mm 시험관 3개에 10방울의 환자 혈청을 분주하고 모든 시험관에 O형의 50% 적혈구 부유액(P 항원 양성) 1방울씩을 첨가하여 잘 혼합하였다. 하나의 시험관은 얼음물에서 30분간 방치한 후 37°C에서 1시간, 다른 시험관은 얼음물에서 90분간, 또 다른 시험관은 37°C에서 90분간 항온한 후 모든 시험관을 원심분리하여 상층액에서

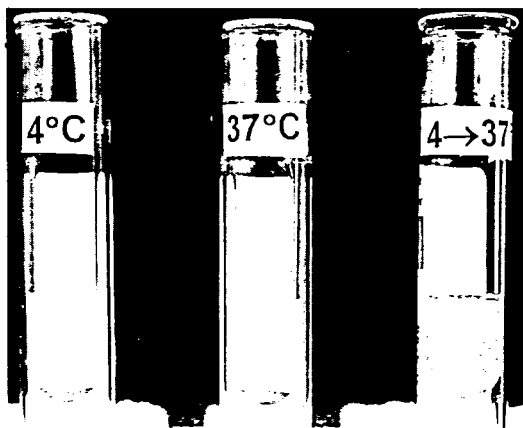


Fig. 2. Donath-Landsteiner test. The patient's serum showed hemolysis in the tube that was incubated with P positive red cells first at 4°C and then at 37°C. The controls that kept mixture at 4°C and 37°C showed no hemolysis.

용혈 여부를 관찰하였다. 얼음물에서 30분간 방치한 후 37°C에서 1시간 항온한 시험관에서만 용혈이 일어날 때 D-L 항체 양성으로 판단하였다(Fig. 2).

임상경과 및 치료: 환자는 입원 1일째부터 dexamethasone을 투여하였고, 입원 1일째부터 발열과 구토는 관찰되지 않았으나, 혈색소치는 점점

감소되는 추세로 입원 5일째 시행한 말초혈액 검사상 혈색소치 4.7 g/dL, 헤마토크리트 13.5%, 백혈구수 53,080/ μ L(호중구 84%, 림프구 7%, 비전형 림프구 2%, 골수구(myelocyte) 4%, 후골수구(metamyelocyte) 5%), 혈소판수 381,000/ μ L, 망상적혈구 8.7%이었다. 환자 빈맥과 과민(irritability)이 지속되어 입원 6일과 7일째 신선 증전적혈구를 수혈하였다. 입원 8일째 시행한 말초혈액 검사는 혈색소치 10.9 g/dL, 헤마토크리트 31.8%, 백혈구수 42,290/ μ L, 혈소판수 406,000/ μ L, 망상적혈구 9.0%이었고 소변 검사상 혈뇨(±), 요단백(-), 요hemoglobin: trace 이었다. 입원 10일째 말초혈액 검사는 혈색소치 11.4 g/dL, 헤마토크리트 33.5%, 백혈구수 19,010/ μ L, 혈소판수 370,000/ μ L, 망상적혈구 14.8%이었고 소변 검사상 혈뇨(±), 요단백(-), 요hemoglobin(-)의 소견으로 투여중이던 dexamethasone tapering 시작하였다. 환자는 입원 13일째 퇴원 후 현재 재발된 소견없이 통원 치료 중이다.

고 안

1972년 Worlledge와 Blajchman은 PCH를 만성형과 급성형으로 분류하여,⁸⁾ 만성형은 주로 매독과 관련되어 어른에서 드물게 발생하여 재발을 잘하는 만성적 경과를 보이며, 급성형은 주로 바이러스 감염후 소아연령에서 일회의 급성 경과를 보여 예후가 좋은 형으로 상당히 빈도가 높은 것으로 알려져 있다.⁹⁾

PCH의 유병률은 자가 면역성 용혈성 빈혈의 2~5%를 차지하나 소아기에서는 자가 면역성 용혈성 빈혈의 약 40% 이상에서 Donath-Landsteiner 항체와 연관이 있다는 보고가 있다.¹⁰⁾ 급성 PCH는 5세 이하의 소아에서 많고, 남아에서 2.5:1로 더 잘 발생하며, 그 빈도는 10세 이하 남아 100,000명당 0.001명, 여아 100,000명당 0.0005명 정도라고 한다.^{10~12)}

특징적인 임상증상은 한랭한 상황에 노출된 후 수 분에서 수 시간후에 사지통, 요통, 복통, 두통,

설사 그리고 구토가 발생한 후 대부분 오한과 고열이 생기며 빈혈상과 황달이 나타난다. Hemoglobin 또는 methemoglobin을 포함한 적색 또는 갈색의 소변을 보이며 단백뇨도 동반될 수 있다. 또한, 25% 정도에서는 간비종대의 소견도 관찰된다.^{10~12)} 때때로 Raynaud 현상과 한랭성 두드러기(cold urticaria)가 생길 수 있는데 이는 P항원이 피부 섬유모세포(fibroblast)와 림프구(lymphocyte)에서도 발생한다는 사실로 설명될 수 있다.¹³⁾ 임상경과는 보통 특별한 치료없이 빠르게 회복되는 일과성이나 만성 특발성의 예들도 보고된 바 있다.^{4,5)} 본 증례에서는 한랭한 상황에 노출된 과거력은 확실치 않았으나 구토, 고열 그리고 혈뇨와 빈혈과 황달을 보였다.

PCH를 유발하는 자가항체인 D-L 항체는 7 S IgG로, 대부분의 IgG항체가 37°C에서 반응을 잘 일으키는 것과 달리, 0°C에 가까운 한랭한 상황에 노출된 후 체온이 37°C 가까이 상승한 후에 가장 효과적인 용혈을 일으켜 “이상성 용혈소(biphasic hemolysin)”라고도 불리며 비교적 낮은 농도에서도 강력한 용혈을 일으킨다. 적혈구에 대한 자가항체의 특이성(specificity)은 전형적으로 anti-P이나,¹⁴⁾ anti-p, anti-I 그리고 anti-HI와 같은 다른 자가항체의 특이성도 보고된 예가 있다.^{15~17)} 보체에 의해 용혈이 일어나기에는 너무 낮은 15°C 이하의 온도에서 D-L 항체가 적혈구와 가장 잘 결합하므로 한랭한 상황에서의 노출이 필요하며, 보체는 항체와 적혈구의 결합을 용이하게 하며 체온 상승후에도 항체의 분리를 지연시키므로, 용혈이 일어나는 온란기(warm phase)뿐만 아니라 항체가 결합하는 시기인 한랭기(cold phase)에도 보체가 필요하다. 한랭기에 필요한 보체 성분은 11S C1q로 밝혀졌고,¹⁸⁾ 온란기에는 C4, C2, Mg 그리고 C3, 5, 6, 7, 8, 9이 순차적으로 필요하다.¹⁹⁾ 그러나, 매독균 또는 바이러스가 면역계에 작용하여 적혈구 P 항원에 대한 특이성을 보이는 D-L 항체를 만드는 기전은 아직 밝혀지지 않았으나, P항원인 globoside가 많은 미생물에 혼한 성분인 Forssman glycolipid와 유사하여 Forssman 유사

항원을 갖는 미생물의 감염후 생긴 항체가 P항원에 교차반응을 일으킨다는 가설 등이 제시되고 있다.⁹⁾

D-L 항체는 실온에서 쉽게 적혈구로부터 분리되므로 직접 항글로불린 검사를 한랭한 조건에서 시행하면 항IgG와 항C3d에 모두 양성 소견을 보이나, 실온에서 시행하면 항C3d만 양성 소견을 보인다. 본 환자에서도 실온에서 시행한 직접 항글로불린검사상 항IgG에는 음성이었고 항C3d에는 양성이었다. 저자들은 이 검사 결과에서 PCH를 의심하여 D-L 검사를 시행하였으며, D-L 항체를 검출하여 PCH를 진단할 수 있었다.

PCH의 말초혈액 도말검사에서는 적혈구 식세포증가와 분엽핵호중구에 적혈구가 유착되는 것을 관찰할 수 있으나,²⁰⁾ 본 증례에서는 심한 적혈구대소부동증, 심한 변형적혈구증가증, 다수의 다염성 적혈구와 구상적혈구가 관찰되었다.

PCH 환자 적혈구의 미세구조는 정상적인 적혈구 외에 투과형 전자현미경(transmission electron microscope)검사상 미로(labyrinth)같은 양상의 진기한 곤봉형태의 돌기들을 보이는 'ropalocyte'들이 관찰되며, 주사형 전자현미경(scanning electron microscope)검사에서는 저배율에서 적혈구 표면에 깊게 파여진 구멍들이, 고배율에서는 적혈구의 거친 표면에 있는 주름들이 보인다. Ropocyte는 모발상세포 백혈병, 호즈킨병, 악성빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반증 그리고 급성 림프구성 백혈병에서 관찰될 수 있고, 적혈구 표면의 구멍 또는 주름들은 발작성 야간 혈색소뇨증과 다른 용혈성 빈혈같은 혈액질환에서 보일 수 있다.²¹⁾

발작성 용혈과 혈색소뇨증을 보이는 한랭 응집질환과는 한랭응집소의 역가와 시험관내 용혈의 정도에 따라 감별할 수 있는데, 발작성 한랭 혈색소뇨증은 한랭응집소의 역가가 낮고 시험관내 용혈 정도가 매우 강하다. 감별해야 될 다른 질환들로는 온난항체 자가 면역성 용혈성 빈혈, 행군혈색소뇨증, 미오글로불린뇨증 그리고 발작성 야간 혈색소뇨증 등이 있는데 철저한 병력청취와 적절한 검사로 감별할 수 있다.

PCH 치료는 한랭한 상황에 노출되는 것을 피하는 것이 가장 효과적인 예방 및 치료방법이다. 스테로이드는 대부분 경험적으로 투여하나 비장 절제술과 마찬가지로 효과적이지는 않으며, 빈혈이 심할 때 대증적으로 수혈을 하게 되는데, 적혈구 수혈이 PCH 환자의 약 50%에서 필요하며,¹⁰⁾ 통상적인 교차적합반응에서는 P양성 공혈자 혈액과 문제를 일으키지 않고, 또한 수혈하는 도중 환자를 보온해 주므로서 충분하며, 혈액가온장치나 또는 세척 적혈구가 꼭 필요하지는 않다.⁹⁾ 그러나, 보온해 주는 것으로 수혈효과가 없거나 오히려 용혈이 증가할 경우에 P음성혈액인 P^k형과 pp형의 적혈구의 수혈을 할 수 있다면 가장 좋은 수혈의 효과를 기대할 수 있으나, 이는 매우 드물어 이런 혈액을 거의 구할 수 없다.²²⁾

EBV는 전염성 단핵증을 일으키는 *Herpesviridae*에 속하는 DNA 바이러스로 기도 폐쇄, 운동실조증 그리고 간질 발작같은 신경계 침범 등의 합병증외에 호중구감소, 혈소판 감소증, 재생 불량성 빈혈, 혈구탐식 증후군 그리고 용혈성 빈혈을 유발할 수 있다.⁶⁾

EBV panel 검사상 환자는 EBV EA(early antigen) IgM(+), EBV EA IgG(-), EBV NA(nuclear antigen) IgG(-)로 일차 감염, 환자 어머니는 EBV EA IgM(+), EBV EA IgG(+), EBV NA(nuclear antigen) IgG(+)로 재활성된 소견이었고, 환자 아버지는 EBV EA IgM(-), EBV EA IgG(-), EBV NA(nuclear antigen) IgG(+)로 과거에 EBV에 감염된 것을 시사하였다. 본 증례는 어머니로부터 EBV 감염이 전파되었을 가능성이 클 것으로 사료되며, 학동기전의 소아 특히 영아에 있어서 EBV 검사를 시행할 때 부모도 같이 검사를 시행하는 것이 중요하다고 할 수 있다.

우리 나라에서는 1972년에 90례의 용혈성 빈혈을 모아 분석한 결과 5례가 PCH로 보고된 바가 있고 그 중 2례는 매독과 3례는 각각 간질환, 폐결핵, 위암과 연관되어 발생하였다고 하였고,²³⁾ 1991년에 3세 여아에서 상기도 감염 후 발생한 PCH 1례를 보고하였다.²⁴⁾ 이 외에도 자가 면역성

용혈성 빈혈에 대해 여러 보고가 있었으나, 단기 직접 항글로불린 검사나 D-L 검사가 통상적으로 잘 시행되지 않아 제대로 PCH를 진단하기 어려웠다. 따라서, 국내에서 PCH의 보고가 드문 것은 면역 혈청학적 검사가 적절히 시행되지 않고 있다는 점이 상당히 기여했을 것으로 사료된다.

저자들은 설명되기 어려운 용혈성 빈혈이 있을 때, 특히 소아에서, PCH를 감별하기 위하여 D-L 검사의 필요성을 제시하고, 좀 더 주의깊은 면역 혈청학적 검사가 시행되면 PCH의 진단이 늘어날 것으로 사료된다.

결 론

저자들은 고열, 혈뇨와 황달을 주소로 내원한 4세 남자환자에서 Epstein-Barr 바이러스 일차 감염 후에 나타난 용혈성 빈혈에서 D-L 항체를 검출하여 PCH로 진단된 매우 드문례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Donath J, Landsteiner K. Uber paroxysmale. Haemoglobinurie. München Med Wchnschr 1904; 51: 1590-3.
2. Bird GWC. Paroxysmal cold hemoglobinuria. Br J Haematol 1977; 37: 167-71.
3. Wolach B, Heddle N, Barr RD, et al. Transient Donath-Landsteiner hemolytic anemia. Br J Haematol 1981; 48: 425-34.
4. Petz LD, Garratty G. Acquired immune hemolytic anemias. New York: Churchill Livingstone, 1980: 182.
5. Schwarting GA, Kundu SK, Marcus DM. Reactions of antibodies that cause paroxysmal cold hemoglobinuria(PCH) with globoside and Forssman glycosphingolipids. Blood 1979; 53: 186-92.
6. 박세명, 오승환, 양창현, 김길영. 소아 Epstein-Barr 바이러스 감염에서의 면역학적 변화와 혈액학적 합병증. 대한소아혈액종양학회지 1996; 3: 103-12.
7. Walker RH. Technical manual, 12th ed. Bethesda, Maryland, American Association of Blood Banks, 1996: 668.
8. Worllege SM, Blajchman MA. The autoimmune hemolytic anemias. Br J Haematol 1972; 23(suppl.): 61-9.
9. Nordhagen R, Stensvold K, Winsnes A, et al. Paroxysmal cold hemoglobinuria. Acta Paediatr Scand 1984; 73: 258-62.
10. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Autoimmune haemolysis associated with Donath-Landsteiner antibodies. Acta Haematol 1982; 68: 268-77.
11. Heddle NM. Acute paroxysmal cold hemoglobinuria. Transfusion Med Rev 1989; 3: 219-29.
12. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK, et al. Autoimmune hemolysis in childhood and adolescence. Acta Haematol 1984; 72: 268-77.
13. Fellous M, Gerbal A, Tessier C. Studies on the biosynthetic pathway of human P erythrocyte antigens using somatic cells in culture. Vox Sang 1974; 26: 518-25.
14. Levine P, Celano MJ, Falkowski F. The specificity of the antibody in paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH). Transfusion 1963; 3: 278-80.
15. Engelfreit CP, Beckers D, von dem Borne AEGKr, et al. Haemolysins probably recognizing the antigen p. Vox Sang 1972; 23: 176-81.
16. Bell CA, Zwicker H, Rosenbaum DL. Paroxysmal cold hemoglobinuria(PCH) following mycoplasma infection; anti-I specificity of biphasic hemolysin. Transfusion 1973; 13: 138-41.
17. Weiner W, Gordon EG, Rowe D. A Donath-Landsteiner antibody. Vox Sang 1964; 9: 684-97.
18. Hinz CF Jr, Mollner AM. Studies on immune hemolysis. III. Role of 11S component in initiating the Donath-Landsteiner reaction. J Immunol 1964; 91: 512-7.
19. Hinz CF Jr. Studies on immune hemolysis. II. The Donath-Landsteiner reaction as a model system for studying the mechanism of action of complement and the role of C'1 and C'1 esterase. J Exp Med 1961; 113: 193-202.
20. Hernandez JA, Steane SM. Erythrophagocytosis by segmented neutrophils in paroxysmal cold hemoglobinuria. Am J Clin Pathol 1984; 81: 787-9.
21. Meir D, Dopith E, Hana B, et al. Paroxysmal cold hemoglobinuria; transmission and scanning electron microscopy features of erythrocytes. Am J Clin Pathol 1975; 63(6): 804-10.
22. Rausen AR, LeVine R, Hsu TCS, et al. Compatible transfusion therapy for paroxysmal cold hemoglobinuria. Pediatrics 1975; 55: 275-8.
23. 홍창의(집필대표)등. 한국에 있어서의 용혈성 빈혈의 통계적 관찰(중간보고). 대한혈액학잡지 1972; 7: 23-9.
24. 김미나, 지현숙, 문형남. 급성 발작성 한랭 혈색소뇨증. 대한수혈학회지 1991; 2: 79-85.