

전신홍반루푸스 환자에서 발견된 Anti-HAV IgM 양성 1례

충남대학교 의학전문대학원 내과학교실

송승택·유인설·최재우·김영·박찬걸·강성욱

A Case of Anti-HAV IgM Positive in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus

Seung Taek Song, M.D., In Seol Yoo, M.D., Jae Woo Choi, M.D., Young Kim, M.D.,
Chan Keol Park, M.D., Seong Wook Kang, M.D.

*Department of Internal Medicine, Chungnam National University School of Medicine,
Daejeon, Korea*

Abstract

Many studies have been reported on the complex association between viruses and systemic lupus erythematosus (SLE), including hypotheses concerning the induction of SLE by viral infections through molecular mimicry, epitope spreading, activation of T cells by microbial superantigens, bystander activation, and activation of lymphocytes by lymphotropic viruses. During the past decade, many viruses have been brought up in the pathogenesis of SLE. However, HAV has not yet been mentioned as the etiology of SLE. Here, we report a patient tested anti-HAV IgM positive without clinical symptoms of acute hepatitis when diagnosed with new-onset SLE. Because SLE is an immune system disorder, we should take into consideration a variety of etiologies in diagnosis.

Key Words : Anti-HAV IgM, Hepatitis A virus, Systemic lupus erythematosus

서론

우리나라의 급성 A형간염 발생률이 2000년 이후 급증하고 있으며, 특히 30대 이하의 젊은층에서 주로 발생하고 있다[1]. A형 간염의 임상 증상으로 소아에서는 무증상 간염이 발생하고, 성인에서는 발열, 식욕 감퇴, 구역, 구토, 그리고 황달 등이 특징적으로 발생하며 드물게 전격성 간염으로 진행한다[2]. 이러한 급성 A형 간염은 환자 병력 및 임상증상이 있으면서 anti-HAV IgM 양성인 경우에 진단 할 수 있다[3]. anti-HAV IgM 검사 결과가 양성을 보이는 경우로는 최근 A형간염바이러스 감염이나 예방접종을 받은 경우, 오래 전에 A형 간염에 감염되었거나 예방접종 후 anti-HAV IgM이 지속되는 경우, 다른 질환이나 약에 대한 교차 반응, 그리고 검사 가양성 등이 있을 수 있다[4,5]. 처음 진단 받은 전신홍반루푸스 환자에서 예전 A형 간염 병력 및 최근 A형 간염 바이러스 감염 위험요인, 그리고 최근 예방접종에 대한 병력이 없으면서 비전형적인 anti-HAV IgM 결과를 보이는 환자 1례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증례

환자: 16세 여자

주소: 10일 전부터 발생한 얼굴발진 및 구강궤양 그리고 발열

현병력: 1개월 전에 양쪽 볼에 홍반 발진이 발생하였다가 호전되었다. 10일 전부터 얼굴에 홍반 발진이 다시 발생하고 구강 궤양 및 발열이 동반되어 응급실로 내원하였다.

과거력: 특이소견 없음

가족력 및 사회력: 특이소견 없음

약물복용력: 특이소견 없음

이학적 소견: 입원 당시 활력 증후는 혈압 118/70 mmHg, 맥박 110/분, 호흡수 20/분, 체온은 38.3°C였다. 얼굴은 급성병색을 띠고 있었다. 의식은 명료하였으며 흉부청진에서 심음은 작았으나 잡음 없이 규칙적이었고, 호흡음은 왼쪽 아래엽에서 기관지호흡음이 청진되었다. 복부 촉진에서 간이나 비장 등은 만져지지

않았고 복수 등은 관찰되지 않았으며 압통이나 반발 압통, 양측 늑골척추각압통도 없었다. 왼손 두 번째 근 위지관절의 부종과 압통이 있었으며 양측 하지에 부종이 관찰되었다.

검사실 소견: 혈액검사에서 백혈구는 4,080/ μ L이고 감별계수는 호중구 2770/ μ L, 림프구 700/ μ L, 단핵구 540/ μ L, 호산구 10/ μ L, 호염기구 80/ μ L이었으며, 혈색소 11.1 g/dL, 혈소판 270,000/ μ L이었다. 혈청 생화학 검사에서 total protein 7.2 g/dL, albumin 3.4 g/dL, glucose 103 mg/dL, total bilirubin 0.9 mg/dL, total cholesterol 122 mg/dL, AST/ALT 55/33 IU/L, LDH 575 IU/L, ALP 86 IU/L, BUN/Cr 7.6/0.56 mg/dL, Na/K/Cl 135/3.7/106 mEq/L이었다. 요 검사에서 비중 1.030, 요 산도 6.5, protein 1+, glucose (-), nitrite (-), 백혈구 2-3/HPF, 적혈구 2-3/HPF였고, 요 화학 검사에서 단회노 단백질 62.56 mg/dL, Cr 109.65 mg/dL으로 단회노 단백 크레아티닌 비는 0.571이었다. 그 외 검사는 CRP 0.59 mg/dL, C3/C4 41/6 mg/dL이었다.

B형 표면항원과 항체는 각각 음성과 양성하였고, C형 간염항체는 음성이었으며 anti-HAV IgM 양성이었다. 흉부 X-ray에서 심장 비대가 있었고, 심전도에서 동성빈맥과 낮은 전압의 QRS 군이 있었다. 복부 CT에서 심낭 삼출 및 왼쪽 아래엽에 소분절성 무기폐 그리고 지방간이 있었다.

제 3병일에 시행한 일반 혈액검사서 백혈구는 1,560/ μ L이고 감별계수는 호중구 850/ μ L, 림프구 480/ μ L 이었으며, 혈색소 10.2 g/dL, 헤마토크리트 29.9%, 혈소판 155,000/ μ L이었다. 망상적혈구는 1.38%, 혈청 철 46 μ g/dL, 총철결합능 196, 페리틴 450.8 ng/mL였다. 일반 화학검사서 AST/ALT 45/19 IU/L로 입원 당시보다 호전된 결과를 보였고, A형 간염 항체 재검에서 IgM 양성 이었다. 그 외 검사는 anti DNA Ab 199.36 IU/mL, FANA titer homogenous pattern (1:1280), 류마티스 인자 음성, 직접/간접 항글로불린 검사 양성/음성, Anti- β 2-GP 1 antibody IgG 정상, lupus anticoagulant 1.3, anticardiolipin antibody IgM6.1/5.5 (GPL/units), antihistone antibody 양성, anti SS-A/SS-B antibody 양성/음성, anti-Sm antibody 음성이었다. 심 초음파검사는 하대정맥의 다

혈색(plethora)과 다량의 심낭삼출 이외에 이상 소견은 없었다.

치료 및 경과: 입원 후 전신홍반루푸스 의증하에 진단에 필요한 혈액검사를 시행 하였고, 심낭 삼출이 다량 있어서 심장내과에서 면밀히 관찰을 하며 입원 후 심초음파검사를 하였으며, AST/ALT의 경한 상승과 anti-HAV IgM이 양성으로 전신홍반루푸스 치료 전에 급성 A형 간염을 배제하기 위해서 소화기내과 협진 및 AST/ALT와 anti-HAV IgM 재검을 하였다. 제 3병일에 급성 간염의 임상적 증상은 없고 total bilirubin 정상, AST/ALT 호전된 결과를 보여주고 있어서 급성 A형 간염을 배제하였다. 심초음파 검사에서 혈류 역학적 중요성이 있을 정도로 다량의 심낭삼출이 관찰되어 전신홍반루푸스 진단하에 고용량 스테로이드(prednisolone 1mg/kg bid)와 항말라리아제(hydroxychlorquine 200 mg qd)치료를 시작하였다. 제 5병일에 활력 증후는 혈압 110/60 mmHg, 맥박 74/분, 호흡수 20/분, 체온은 36.6°C로 안정적 이었으며, 심초음파 추적검사서 심낭 삼출이 중등도로 감소하였다. 제 9병일에 얼굴 발진과 구강궤양이 호전되었고, 일반 혈액검사서 백혈구는 8,140/ μ L, 혈색소 10.6g/dL, 헤마토크리트 31.1%, 혈소판 313,000/ μ L이었으며 일반 화학검사서 AST/ALT 32/39 IU/L였다. 그리고 재검한 anti-HAV IgM은 양성이었다. 흉부 X-ray에서 보이던 심장 비대와 심전도 이상소견도 정상화 되었다. 퇴원 후 스테로이드는 서서히 감량하였고, 외래에서 시행한 일반 화학검사서 AST/ALT는 정상으로 유지 되었으나 anti-HAV IgM는 지속적으로 양성이었다. 1년 후에 환자의 전신홍반루푸스는 안정적으로 유지되고 있었으며, 추적검사로 시행한 anti-HAV IgM은 음성으로 혈청전환 되었다.

고 찰

본 증례는 전신홍반루푸스로 진단받은 신환에서 anti-HAV IgM이 양성이었다가 1년 후 추적검사서 음성으로 혈청전환 되었다. 환자는 최근 A형 간염 예방접종 병력 및 이전 감염력, 그리고 A형 간염에 대한 위험요인이 없었다. 이 환자의 검사결과에서 생각해

볼 수 있는 가능성으로는 무증상 A형 간염 및 자가 항체의 교차반응, 그리고 검사의 가양성 등이 있다[5,6]. 또한, 전신홍반루푸스의 병리기전이 아직 알려져 있지 않지만 A형 간염 바이러스의 감염에 의한 전신홍반루푸스 증상 발현 가능성도 배제할 수는 없다[7]. 바이러스와 전신홍반루푸스의 복잡한 관계에 대하여 많은 결과들이 보고되고 있다. 현재까지 제시되고 있는 가설 들로는 바이러스 단백질과 자가항원의 교차반응, 바이러스에 감염된 기억 B세포에 의해 자가활성 T세포가 지속적으로 작용하여 만성 자가면역질환을 유발시킬 가능성, 바이러스 감염에 의한 자멸 소체의 청소를 감소로 자가항체가 형성될 가능성, 그리고 무증상의 자가 활성 T세포가 바이러스 감염에 의하여 증식하게 되는 방관자 활성화 등이 있다[8]. 루푸스양 증후군은 Amit등의 보고에서 A형 간염 이후 2주만에 루푸스양 증후군 발생하였고 스테로이드 치료 후 호전되었으며 [7], 그 이외에 바이러스 감염 후 자가면역 질환이 발생했다는 보고들이 있었다[8,9].

본 증례는 임상적으로 급성간염 증상이 없었기 때문에 급성 A형 간염을 배제하고 anti-HAV IgM 결과를 교차반응에 의한 것으로 판단하였다. 하지만 1년 후 anti-HAV IgM의 추적검사 결과는 음성으로 교차반응 이외에 진단 당시 무증상 A형 간염 가능성을 생각해 볼 수 있으며, 바이러스 감염에 의한 전신홍반루푸스 발현 가능성을 배제하지 못하고 있다. 본원에서는 HAV RNA검사를 시행하지 않고 있어서 입원 당시 본 증례의 정확한 감염상태를 확인하지는 못했다.

A형 간염 바이러스 검사에 대한 연구들에서 임상적인 급성간염의 증거가 없는 경우에 anti-HAV IgM을 시행하는 것은 진단적 가치가 없을 뿐만 아니라 가양성률을 높인다는 보고가 있어서 anti-HAV IgM검사를 권고하지 않고 있다[4]. 하지만 전신홍반루푸스는 특정 감염원에 대한 교차반응이 발생할 수 있으며 임상적으로 간기능 이상을 동반할 수 있고[10], 바이러스 감염이 전신홍반루푸스 증상 발현과 연관이 있을 다양한 가능성을 고려해 볼 때, 환자의 정확한 진단 및 원인 감별을 위해서는 다른 환자군 보다 더욱더 적극적인 바이러스 항체 검사 및 교차반응 감별을 위한 PCR검사도 진단에 필요할 것으로 생각된다.

하지만 현재까지 전신홍반루푸스와 A형 간염이 병

발된 증례가 매우 드물기 때문에 추후 이에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

요약

전신홍반루푸스는 다양한 자가항체가 관찰되고 있으며 여러 바이러스 감염과도 연관되어 있다. 본 증례는 처음 진단받은 전신홍반루푸스 환자에서 급성 A형 간염 바이러스에 대한 항체는 발견되었으나 임상증상은 관찰되지 않아서 급성 A형 간염을 배제하였던 경우이다. A형 간염 바이러스 감염에 대한 임상증상은 무증상에서 전격성 간염까지 매우 다양하기 때문에, 본 증례와 같은 경우 교차반응, 무증상 감염, 또는 루푸스 양 증후군을 감별하기 위해서 추가적인 바이러스 검사가 필요하다.

참고 문헌

1. Lee A, Lim HS, Nam CM, Song SM, Yoon HR, Lee KR. An epidemiological analysis of hepatitis A virus serologic markers during the recent four years in Korea. *Korean J Lab Med* 2009;**29**:563-9.
2. Jung YM, Park SJ, Kim JS, Jang JH, Lee SH, Kim JW, et al. Atypical manifestations of hepatitis A infection: a prospective, multicenter study in Korea. *J Med Virol* 2010;**82**:1318-26.
3. Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;**55**:1-23.
4. Tarkhashvili N, Thoroughman D, Humbaugh K. Positive Hepatitis A IgM Test Results Among Persons Without Symptoms or Risk-Factor History-Kentucky, 2002-2004. *Infect Dis Clin Pract* 2007;**15**:245-9.
5. Alatoon A, Ansari MQ, Cuthbert J. Multiple factors contribute to positive results for hepatitis A virus immunoglobulin M antibody. *Arch Pathol Lab Med* 2013;**137**:90-5.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Positive test results for acute hepatitis A virus infection among persons with no recent history of acute hepatitis--United States, 2002-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;**54**:453-6.
7. Segev A, Hadari R, Zehavi T, Schneider M, Hershkoviz R, Mekori YA. Lupus-like syndrome with submassive hepatic necrosis associated with hepatitis A. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;**16**:112-4.
8. Barzilai O, Ram M, Shoenfeld Y. Viral infection can induce the production of autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2007;**19**:636-43.
9. Lossius A, Johansen JN, Torkildsen O, Vartdal F, Holmoy T. Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis-association and causation. *Viruses* 2012;**4**:3701-30.
10. Chowdhary VR, Crowson CS, Poterucha JJ, Moder KG. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: case review of 40 patients. *J Rheumatol* 2008;**35**:2159-64.