

파르보바이러스 B19 감염에 의한 태아수종 - 부검 2예 보고 -

이호창 · 이희은 · 황필규 · 지제근
박성혜

서울대학교 의과대학 병리학교실

접 수 : 2006년 3월 23일
게재승인 : 2006년 5월 25일

책임저자 : 박 성 혜
우 110-799 서울시 종로구 연건동 28
서울대학교 의과대학 병리학교실
전화: 02-2072-2788
Fax: 02-743-5530
E-mail: shparknp@plaza.snu.ac.kr

Hydrops Fetalis Due to Parvovirus B19 Infection - Report of Two Autopsy Cases -

Ho-chang Lee, Hee Eun Lee, Pil Gyu Hwang, Je G. Chi and Sung-Hye Park

Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Hydrops fetalis (HF) is a disease characterized by generalized subcutaneous edema and cavity effusion in the fetal stage. We report here on two autopsy cases of HF that were caused by parvovirus B19 (PVB19) infection. The human PVB19 is an erythrovirus that cause diverse clinical manifestations ranging from an asymptomatic or mild presentation to more severe effects such as hydrops fetalis, and this is the only known human pathogenic parvovirus. The gestational ages of the two fetuses were 21 weeks and 23 weeks, respectively. Both fetuses were hydropic and anemic. Hepatic tissues of both fetuses demonstrated erythroblasts with eosinophilic intranuclear inclusions, the so called "lantern cells". PVB19 was confirmed by electron microscopy and immunohistochemical staining. For the diagnosis of this disease, recognition of parvovirus infection as a cause of hydrops fetalis and careful examination of red blood cells with a high-power view are required.

Key Words : Anemia; Erythrovirus; Hydrops fetalis; Parvovirus B19

태아수종(hydrops fetalis, HF)은 태아기에 피부밑 부종과 함께 가슴공간, 심장공간, 배안공간 등에 액체가 축적되는 질환으로, 크게 면역성 태아수종(immune hydrops fetalis)과 비면역성 태아수종(nonimmune hydrops fetalis)은 신생아 2,500-3,000명당 한 명꼴로 발생하는 것으로 추산되며, 비면역성 태아수종이 발생하는 병리기전은 크게 정수압의 증가, 혈장삼투압의 감소, 혈관의 손상 중 하나 또는 그 이상이다.¹ 태아수종이 발생하는 원인으로는 크게 심혈관계통 질환(선천성 심장기형, 태아 부정맥), 염색체 이상, 가슴의 기형 또는 가슴공간 내를 차지하는 병변, 쌍둥이 임신, 빈혈 등이 있으며, 드물게 태아 감염, 비뇨계통의 이상, 저운동성(hypomobility), 선천성 대사질환 등이 원인일 때도 있다.^{2,3}

저자들은 부검을 의뢰받은 태아수종 2예에서 파르보바이러스 B19 (parvovirus B19, PVB19) 감염을 광학현미경, 면역염색 및 전자현미경으로 확인하고, PVB19가 태아빈혈 및 태아수종의 원인일 것이라는 결론을 얻었다. 한국에서는 태아의 PVB19 감염 증례, 특히 부검례가 보고된 바 없어 이 두 부검례를 보고한다.

증례

증례 1의 산모는 35세, 임신력 1-0-0-1의 경산부였으며, 증례 2의 산모는 25세의 초산부였다. 증례 2의 산모가 임신 초기에 보통으로 페르페나진(미국식품의약품 임신위험인자 분류 C)과 시메티딘(미국식품의약품 임신위험인자 분류 B)을 복용한 병력이 있었으나, 그 밖에는 두 산모 모두 임신 중 열성 질환이나 상기도 감염 증상을 보이지 않았다. 두 증례 모두 임신 중 시행한 혈청학적 검사 결과 톡소플라즈마, 거대세포바이러스, 풍진바이러스, 헤르페스바이러스에 감염된 증거는 없었으며, 태아 염색체 검사 결과도 정상이었다. 두 증례 모두 정기적으로 시행한 산전 초음파 검사에서 태아수종의 진단을 받았으며, 증례 1의 태아는 인공임신중절, 증례 2의 태아는 자궁 내 사망으로 분만 후 부검이 이루어졌다. 증례 1의 태아는 임신 주수 21주의 여아, 증례 2의 태아는 임신 주수 23주의 남아였다. 두 태아는 해당 임신 주수의 정상 태아와 육안으로 비교하였을 때 정상 범위⁴를 벗어나지 않았다. 그러나 정상 태아에 비해 피부가 매우 창백하였고, 복부 팽창과 팔다리 부종이 있었으며, 복부에 각각 55 mL, 70 mL의 맑은 복수가 차 있었다. 내장기관 역시 전반적으로 창백

하였고 가슴공간 내 삼출액으로 말미암아 허파가 저형성된 소견을 보였다. 그러나 심장기형이나 비뇨계통 이상 같은 태아수종을 유발할 수 있는 내장기관의 형태학적 이상이나 종괴 등은 관찰할 수 없었다(Table 1).

현미경 소견상, 두 태아의 간 조직에서는 골모양혈관 내에 호

Table 1. Clinical characteristics of two hydrops fetalis cases

	Case 1	Case 2
Maternal age	35	25
Para	1-0-0-1	0-0-0-0
Blood type (ABO, Rh)		
Mother	A, Rh+	O, Rh+
Father	A, Rh+	B, Rh+
Medical history during pregnancy	-	Medication (perphenazine, cimetidine)
Maternal serologic study results		
Toxoplasma IgG Ab (IU/mL)	-	-
Cytomegalovirus IgM Ab (IU/mL)	-	-
Rubella virus IgG Ab (IU/mL)	115.3	47.3
Rubella virus IgM Ab (IU/mL)	-	-
HSV IgM Ab (IU/mL)	-	-
Amniocentesis(karyotypic study)	46, XX	46, XY
Fetal characteristics		
Gestational age (week)	21	23
Sex	female	male
Head circumference (cm)	17	22.5
(Normal range) ^a	(17.467±1.709)	(21.018±1.210)
Ascites (mL)	55	70
Pathologic gross findings	pulmonary hypoplasia	pulmonary hypoplasia

Ab, antibody; HSV, herpes simplex virus.

산성으로 염색되는 핵 내 봉입체를 가진 적혈구전구세포를 다수 관찰할 수 있었다. 또 철 염색을 시행한 결과 간 조직 내에 심한 철 침착 현상이 관찰되었다(Fig. 1). 전자현미경으로 봉입체를 관찰한 결과, 봉입체 내부는 크기 25 nm가량의 다수의 작은 입자들로 채워져 있었다(Fig. 2). PVB19에 대한 항체(NCL-PA-RVO, Novocastra, New Castle, United Kindom, 1:40)를 이용, ABC법을 발색방법으로 하여 면역화학염색을 시행하였을 때, 봉입체가 있는 적혈구전구세포는 봉입체를 중심으로 강한 양성 반응을 보였다. 이러한 강양성을 보이는 세포는 간뿐만 아니라 거의 모든 조직에서 관찰되었는데, 특히 조혈작용이 이루어지는 골수, 부신, 그리고 심장, 콩팥, 태반 등의 모세혈관 내에서 흔히 관찰되었다(Fig. 3).

고 찰

PVB19는 1975년 Cossart 등⁵이 처음으로 발견한, Parvoviridae과 erythrovirus 속(genus)에 속하며, 약 5,600개의 염기를 갖는 단일가닥(single-stranded) DNA 바이러스로, 종 특이성이 매우 강하여 사람만을 숙주로 삼는다. PVB19 감염시 임상 양상은 불현감염에서 심한 증상에 이르기까지 매우 다양하게 나타나, 대부분 자연 치료된다. PVB19에 감염되어 증상이 나타날 경우 크게 두 종류의 임상양상을 보인다. 첫째는 면역복합체 형성에 의한 손상으로 추정되는 감염홍반(erythema infectiosum, fifth disease) 또는 관절염이고, 둘째는 골수 내 적혈구 조혈 장애에 따른 일시적 또는 지속적인 재생불량빈혈이다.^{6,7} 또한 태아가 PVB19에 감염되면 자궁 내 사망이나 태아수종을 유발한다.

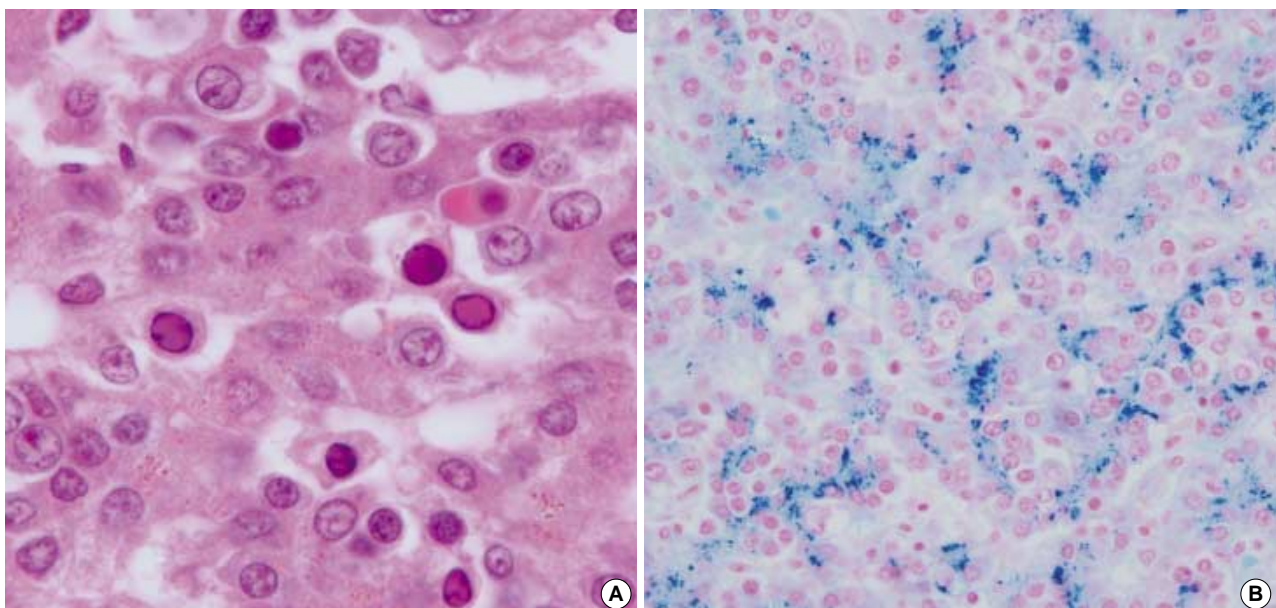


Fig. 1. Microscopic pictures of hepatic tissue of case 1. (A) There are many erythroblasts with intranuclear eosinophilic inclusions in hepatic sinusoids. (B) Numerous particles positive for Prussian blue (iron staining) are shown.

해외에서는 임신 중 PVB19 감염과 태아수종의 관련성에 대한 연구가 여럿 있고,⁸⁻¹⁰ 우리나라에서도 Lee 등¹¹이 산전 진찰로 태아수종이 확인된 태아의 출생 후 생존 예후인자를 연구한 논문에서 한 명의 산모가 PVB19에 감염되어 있었음을 혈청학적 검사로 증명한 바 있다. 그러나 이 증례 보고가 부검을 통한 보고로는 국내에서 처음으로 추정된다.

PVB19는 적혈구전구세포를 침범, 파괴함으로써 적혈구 생성

을 억제해 태아 빈혈을 유발하여 태아수종을 일으키는 것으로 알려져 있으며, Machin³은 태아수종을 분류하면서 PVB19를 감염 자체보다는 빈혈에 의한 태아수종의 원인 중 하나로 분류하였다. 태아의 빈혈은 태아수종의 중요 원인 중 하나로, 태아에게 빈혈이 지속되면, 조직의 산소 공급 저하와 소동맥 확장, 혈관의 투과성 증가로 고박출 심장기능상실(high-output cardiac failure)이 발생한다. 그 결과, 정수압이 증가할 뿐만 아니라 간

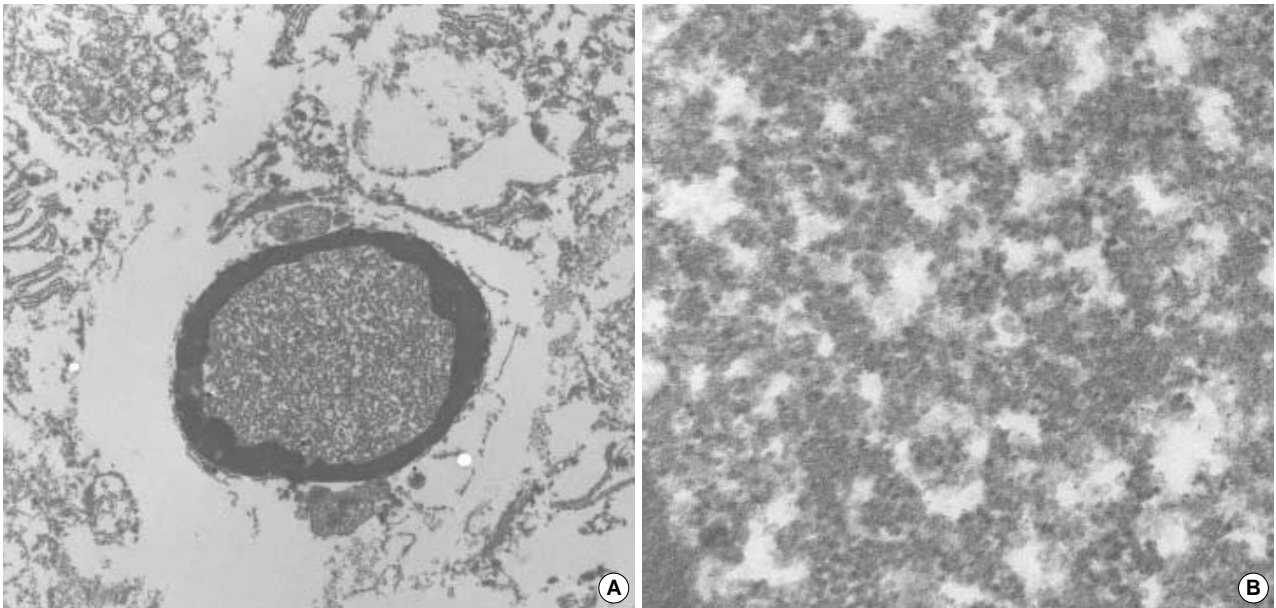


Fig. 2. Electromicroscopic pictures of case 1. (A) An erythroblast shows intranuclear inclusion ($\times 6,250$). (B) Numerous viral particles measuring about 25 nm are found in the inclusion ($\times 62,500$).

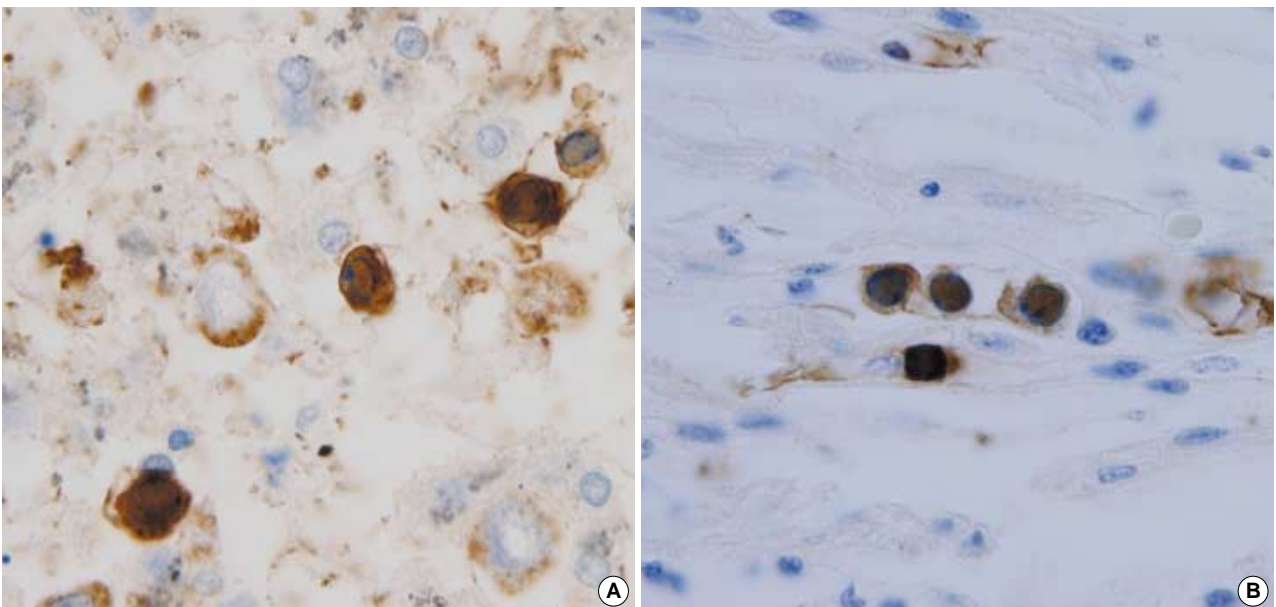


Fig. 3. Immunohistochemical results for PVB19 antigen (NCL-PARVO) in case 2. (A) Erythroblasts with intranuclear inclusion bodies in hepatic sinusoids are positive for PVB19. (B) Some positive cells in capillaries of the cardiac tissue are also infected erythroblasts.

의 골수의 조혈의 증가로 물질합성능력이 감소하여 저알부민혈증과 문맥고혈압이 발생하여 부종이 나타나게 된다.^{12,13}

PVB19는 사람의 적혈구전구세포의 P항원을 인지하여 세포 내로 들어가는 것으로 알려져 있는데, 거대핵세포와 혈소판, 섬유모세포, 혈관내피세포, 태반영양막, 태반 사이질 등에서도 P항원을 발현하지만 이들 세포에는 기생, 증식하지 않는다.^{6,7} 그 원인을 규명하기 위한 한 연구에서 밝혀낸 바로는 바이러스가 갖고 있는 피각 단백질을 유전암호해독하는 전령알엔에이(messenger RNA, mRNA)의 3' 쪽 비해독부위가 적혈구전구세포를 제외한 다른 세포에서는 오히려 유전암호해독을 억제하는 기능을 함으로써 적혈구전구세포를 제외한 다른 세포에서는 증식하지 못하게 하기 때문이라고 한다.¹⁴

PVB19 감염이 확진된 산모의 약 5-10%에서 태아수종이나 자궁 내 사망 등의 임상양상이 나타나는 것으로 보고되어 있다. 특히 18-20주 이전에는 태아수종 없이 주로 자궁 내 사망의 형태로 나타나며 태아수종은 20-28주 사이의 태아에서 주로 나타난다.⁸⁻¹⁰ 이처럼 임신주수에 따라 임상양상이 다른 이유를 Wright 등¹⁰은 다음과 같이 설명하고 있다. 즉 임신주수 18주 이전의 태아는 크기가 작아서 PVB19 감염에 의한 빈혈이 치명적인 반면, 더 성장한 태아는 혈액량이 많아져서 태아수종이 발생하는 시간 동안 생존할 수 있기 때문이라는 것이다. 또한 Schwarz 등⁹은 20-28주 사이에 태아의 혈액량이 급격히 늘어나고 태아적혈구의 수명이 짧기 때문에 태아수종에 의한 자궁 내 사망이 주로 이 시기에 발생한다고 분석하고 있다.

PVB19에 의한 HF는 빈혈을 교정하면 소멸되는데, PVB19에 의한 태아수종이 발생하였을 때 자궁 내 수혈의 방법으로 태아 사망률을 현저하게 낮추었다는 연구 결과가 있다.¹⁵ 그러나 산모가 PVB19에 감염되더라도 대부분은 태아에게서 어떠한 변화도 나타나지 않으며, 비록 혈청학적으로는 태아가 PVB19에 감염된 증거가 있다 하더라도 출생 후 추적관찰하였을 때 기형이나 발달장애가 대조군에 비해 증가하지 않았다는 연구 결과가 있다.^{8,16} 그러므로 산모의 PVB19 감염이 있다는 이유만으로 임신 중단을하거나 수혈을 시도할 필요는 없다.

PVB19 감염에 의한 변화는 태아의 조혈작용이 활발히 이루어지는 간에서 가장 쉽게 찾을 수 있다. PVB19에 감염되면, Schwarz 등⁹이 명명한 '전등세포(lantern cell)' 라고도 불리는, 호산성의 핵 속 봉입체를 갖는 적혈구전구세포를 특징적으로 나타내기 때문에, 간 조직을 유심히 살펴보면 광학현미경으로 쉽게 진단할 수 있다. 그리고 핵 속 봉입체를 전자현미경으로 관찰하면 크기 약 25 nm의 바이러스 입자를 확인할 수 있다. 따라서 빈혈을 동반한 태아수종으로 사망한 태아를 부검할 때는 항상 PVB19 감염을 의심하여 전자현미경 관찰을 위한 표본을 채취해야 한다. 이 밖에도 PVB19를 진단하기 위해서 면역화학염색이나 제자리 부합법을 이용할 수 있다.

이상으로 저자들은 PVB19 감염에 의해 태아수종으로 사망한 두 부검례를 경험하고, 국내 보고례가 드물며 국내에서 부검례가

보고된 것을 발견하지 못하여 이를 보고한다. PVB19 감염에 의한 태아수종은 광학현미경만으로도 진단할 수 있으나, 고배율로 관찰하지 않으면 적혈구전구세포의 핵 속 봉입체를 간과할 수 있기 때문에, 진단할 때 고배율로 세심히 관찰해야 한다.

참고문헌

- Gilbert-Barnes E, Opitz JM. Congenital anomalies and malformation syndromes. In: Stocker JT, Dehner LP, eds. *Pediatric Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 113-58.
- Rodriguez MM, Chaves, F, Romaguera RL, Ferrer PL, de la Guardia C, Bruce JH. Value of autopsy in nonimmune hydrops fetalis: series of 51 stillborn fetuses. *Pediatr Dev Pathol* 2002; 5: 365-74.
- Machin GA. Hydrops revisited: literature review of 1,414 cases published in the 1980s. *Am J Med Genet* 1989; 34: 366-90.
- Chi JG, Suh YL, Lee SK *et al*. *Atlas of human embryo and fetus*. Seoul: Academy, 2000; 516-7.
- Cossart YE, Cant B, Field AM, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975; 1: 72-3.
- Rogers BB. Parvovirus B19: twenty-five years in perspective. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 296-315.
- Heegaard ED, Brown KE. Human parovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 485-505.
- Public health laboratory service working party on fifth disease. Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. *Br Med J* 1990; 300: 1166-70.
- Schwarz TF, Nerlich A, Hottentrager B, *et al*. Parvovirus B19 infection of the fetus. Histology and in situ hybridization. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 121-6.
- Wright C, Hinchliffe SA, Taylor C. Fetal pathology in intrauterine death due to parvovirus B19 infection. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 133-6.
- Lee JY, Sohn YK, Shim SS *et al*. Nonimmune hydrops fetalis: clinical characteristics and prognostic factors of neonatal survival. *Korean J Obstet Gynecol* 2002; 45: 2196-202.
- Oberhoffer R, Grab D, Keckstein J, Hogel J, Terinde R, Lang D. Cardiac changes in fetuses secondary to immune hemolytic anemia and their relation to hemoglobin and catecholamine concentrations in fetal blood. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 396-400.
- Grannum PA, Copel JA, Moya FR, *et al*. The reversal of hydrops fetalis by intravascular intrauterine transfusion in severe isoimmune fetal anemia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 914-9.
- Pallier C, Greco A, le Junter J, Saib A, Vassius I, Morinet F. The 3' untranslated region of the B19 parvovirus capsid protein mRNAs inhibits its own mRNA translation in nonpermissive cells. *J Virol*

- 1997; 71: 9482-9.
15. Schild RL, Bald R, Plath H, Eis-Hubinger AM, Enders G, Hansmann M. Intrauterine management of fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 161-6.
16. Rodis JF, Rodner C, Hansen AA, Borgida AF, Deoliveira I, Rosengren SS. Long-term outcome of children following maternal human parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 125-8.