

## 자가면역용혈빈혈 후 순수적혈구무형성증 발생한 전신홍반루푸스 1예

가톨릭대학교 의과대학 <sup>1</sup>내과학교실, <sup>2</sup>진단검사의학교실

김미희<sup>1</sup> · 최지연<sup>1</sup> · 이상민<sup>1</sup> · 안승원<sup>1</sup> · 정승민<sup>1</sup> · 김현정<sup>2</sup> · 원혜성<sup>1</sup>

### Acquired Pure Red Cell Aplasia following Autoimmune Hemolytic Anemia in Systemic Lupus Erythematosus

Mi Hee Kim<sup>1</sup>, Ji Yeon Choi<sup>1</sup>, Sang Min Lee<sup>1</sup>, Seung Won Ahn<sup>1</sup>, Seung Min Jung<sup>1</sup>, Hyunjung Kim<sup>2</sup>, and Hye Sung Won<sup>1</sup>

*Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine and <sup>2</sup>Laboratory Medicine, College of Medicine,  
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Pure red cell aplasia (PRCA) is a rare hematological disorder characterized by severe normochromic normocytic anemia and reticulocytopenia due to erythroid progenitor depletion in an otherwise normal bone marrow. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is caused by autoantibodies directed against red blood cells with normocytic or macrocytic anemia with reticulocytosis. Both diseases can develop in conjunction with various underlying diseases, such as immunological disorders. Although rare, there have been a few cases of AIHA followed by PRCA. Here, we report a patient who developed PRCA following AIHA and was later diagnosed with systemic lupus erythematosus. (Korean J Med 2016;90:554-558)

**Keywords:** Red-cell aplasia, Pure; Anemia, Hemolytic, Autoimmune; Lupus erythematosus, Systemic

#### 서 론

순수적혈구무형성증(pure red cell aplasia)은 골수내 적혈 모구의 소실로 인하여 발생하는 망상적혈구 감소와 정상적 혈구빈혈을 특징으로 하는 매우 드문 혈액 질환이다[1]. 순수 적혈구무형성증의 발생은 선천성과 후천적 발생으로 나눌 수 있는데, 후자의 경우 parvovirus B19 감염, 홍선종, 자가면역

질환, 혈액암, 약물 등 다양한 원인에 의해서 발생할 수 있다[1].

자가면역용혈빈혈(autoimmune hemolytic anemia) 또한 드 문 혈액 질환으로 적혈구에 대한 자가면역항체 생성으로 용 혈이 발생하고, 이로 인하여 망상적혈구 증가와 빈혈이 발생 하게 된다[2]. 자가면역용혈빈혈과 순수적혈구무형성증이 동 시에 또는 순차적으로 발생하는 경우는 매우 드물어 전 세계 적으로 수십 예만이 보고되고 있다. 저자들은 자가면역용혈

Received: 2016. 2. 16

Revised: 2016. 4. 14

Accepted: 2016. 4. 20

Correspondence to Hye Sung Won, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Uijeongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 271 Cheonbo-ro, Uijeongbu 11765, Korea

Tel: +82-31-820-5247, Fax: +82-31-847-2719, E-mail: woncomet@catholic.ac.kr

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

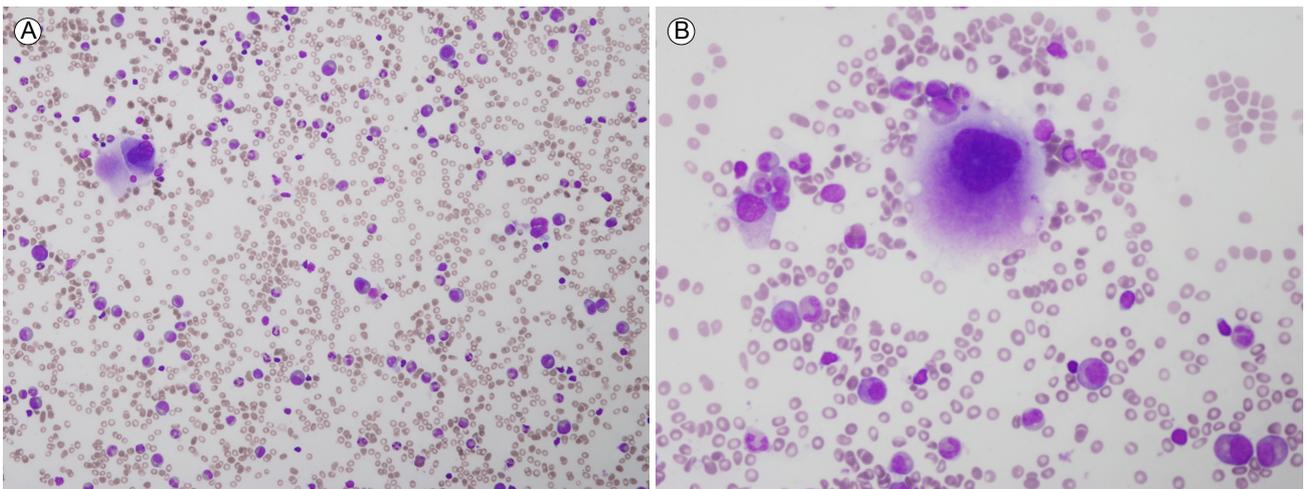
빈혈 발생 28개월 후 순수적혈구무형성증이 발생한 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus) 환자 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

21세 남자가 1주일 전 발생한 복통과 설사로 연고지 병원 내원 후 빈혈에 대한 추가적인 검사를 위하여 2012년 10월 본원 응급실로 전원되었다. 환자는 미숙아로 태어나 경미한 지적 장애가 있었으나 그 외 다른 질병이나 수혈 과거력 및 약물 복용력은 없었다. 내원 당시 활력 징후는 혈압 115/55 mmHg, 맥박 100회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C였다. 신체 검진에서 결막은 창백하였고, 경도의 공막 황달이 보였다. 복부 진찰에서 압통은 없었으며 간비대 혹은 비장비대의 소견은 보이지 않았다. 말초 혈액 검사에서 혈색소 8.1 g/dL, 헤마토크리트 25.6%, 백혈구 3,530/mm<sup>3</sup>, 혈소판 261,000/mm<sup>3</sup>, 평균적혈구용적(mean corpuscular volume) 109.4 fL, 평균적혈구헤모글로빈농도(mean corpuscular hemoglobin concentration) 31.6 g/dL였다. 절대망상적혈구수(absolute reticulocyte count) 5.82%, 교정망상적혈구수(corrected reticulocyte count) 3.31%, 망상적혈구 성숙시간(maturation time index)을 1.5로 하여 계산한 망상적혈구 생성지수(reticulocyte production index) 2.21%로 빈혈과 함께 망상적혈구가 증가되어 있었다. 생화학 검사에서 젓산탈수소효소가 535 U/L (정상범위: 218-472 U/L)로 상승되어 있었고, 빌리루빈이 1.43 mg/dL로 상승되어 있었다. 말초혈액퍼파른표본에서 정상색소빈혈을 제외하고 이상

소견은 없었다. 엽산과 비타민 B12는 정상이었으며, 철, 총철 결합능, 페리틴은 각각 89 µg/dL, 252 µg/dL, 256 ng/mL로 모두 정상 범위였다. 합토크로빈(haptoglobin)은 45 mg/dL (정상 범위: 30-200 mg/dL)로 정상 범위의 낮은 수준이었으며, 직접쿵즈 검사 양성 소견이 관찰되었다. 위내시경 검사에서 위장관 출혈 소견은 없었다. 복부 전산화단층촬영에서는 소장 장벽 부종의 소장염이 확인되었으며 그 외 간비장비대나 림프절 병 소견은 관찰되지 않았다. 환자는 자가면역용혈빈혈로 진단하고 경구프레드니솔론 20 mg 복용을 시작하였다. 프레드니솔론의 용량은 환자의 장염 악화를 우려하여 표준 용량보다 적은 용량으로 시작하였다. 프레드니솔론 복용 3주 후 환자의 혈색소는 12 g/dL로 상승하였고, 이후 프레드니솔론의 용량을 7.5 mg까지 감량하였다. 프레드니솔론 시작 약 3개월 후 혈색소 13.9 g/dL에서 프레드니솔론을 중단하였으나, 6주 만에 혈색소 5.7 g/dL로 용혈 악화 소견을 보여 재투약하였고, 이후 7.5 mg을 유지하면서 환자의 혈색소는 12 g/dL로 유지되었다.

2015년 1월 환자는 프레드니솔론을 유지하고 있는 상태에서 어지러움과 허약감을 주소로 본원 응급실로 내원하였다. 내원 당시 활력 징후는 혈압 135/70 mmHg, 맥박 105회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.4°C였다. 신체 검진에서 의식은 명료하였고, 결막은 창백하였으며 그 외에 이상 소견은 없었다. 말초 혈액 검사에서 혈색소 5.1 g/dL, 헤마토크리트 15.2%, 백혈구 7,700/mm<sup>3</sup>, 혈소판 346,000/mm<sup>3</sup>, 평균적혈구용적 92.7 fL, 평균적혈구헤모글로빈농도 33.6 g/dL로 정상적혈구빈혈 소견을 보였다. 생화학 검사에서 이상 소견은 없었다. 엽산과



**Figure 1.** Bone marrow aspiration revealed normal maturation of granulocytic and megakaryocytic precursors, but no erythroid precursors were found (A, magnification ×200; B, ×400).

비타민 B12는 정상이었고, 철, 총철결합능, 페리틴은 각각 226 µg/dL, 239 µg/dL, 865 ng/mL로 철과 페리틴이 증가되어 있었다. 합토클로빈은 169 mg/dL로 정상이었고, 적혈구형성 인자(erythropoietin)는 897 mU/mL (정상범위: 10-25 mU/mL)로 상승되어 있었다. 처음 빈혈 진단 당시와 달리 절대망상적혈구수 0.18%, 교정망상적혈구수 0.08%로 망상적혈구의 심한 감소가 관찰되었다. 따라서 환자의 조혈 기능 평가를 위하여 골수 검사를 시행하였다. 골수 검사 결과 세포충실도 30%였으며, 과립전구세포 및 거대핵세포의 수와 모양은 모두 정상 소견을 보였으나, 적혈모구는 거의 관찰되지 않아 순수적혈구무형성증을 진단하였다(Fig. 1). 이에 후천성 순수적혈구무형성증의 원인 질환을 감별하기 위한 검사를 시행하였다. 흉부 전산화단층촬영에서 흉선종은 없었고, parvovirus B19 중합효소연쇄반응 검사 결과 음성으로 확인되었다. 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus)와 거대세포바이러스(cytomegalovirus) 혈청 검사 결과 모두 음성이었다. B형 간염 표지자와 C형 간염 표지자 모두 음성이었다. 자가면역 질환 선별 검사에서 항핵항체(antinuclear antibody)가 1:1,600으로 높은 역가를 나타내었고 보체 검사는 정상 범위보다 낮게 측정되었다. 이와 함께 항이중가닥DNA항체(anti-double strand DNA antibody)와 항인지질항체(antiphospholipid antibody)에서 양성 소견을 보여, 환자의 용혈성 빈혈과 함께 하나의 임상 기준과 4개의 면역학적 기준을 충족하여 전신홍반루푸스를 진단하였다.

순수적혈구무형성증에 대한 치료로 메틸프레드니솔론 62.5 mg을 정맥 주사로 14일간 투약하였으나, 빈혈은 호전되지 않았다. 이에 경구 사이클로스포린 5 mg/kg/day 용량으로 투약을 시작하였고, 3주 후 환자의 혈색소는 9.4 g/dL로 상승하였다. 현재 사이클로스포린 3 mg/kg/day 유지 용량으로 투약 중이며, 혈색소는 13.8 g/dL로 정상으로 회복되었고, 절대망상적혈구수와 교정망상적혈구수는 각각 1.82%와 1.57%로 상승되었다.

## 고 찰

후천성 순수적혈구무형성증과 자가면역용혈빈혈이 동시에 혹은 연속적으로 발병하는 경우는 매우 드물다. 그러나 이 두 질환이 공통적으로 다양한 기저 질환에 의한 면역매개 손상으로 발생할 수 있다는 점을 고려할 때, 본 증례에서와 같이 두 질환의 순차적인 발생이 가능하다. 자가면역용혈빈혈

의 가장 흔한 원인 질환은 림프세포증식병(lymphoproliferative disorders)과 적혈구에 대한 자가항체를 생성하는 면역 질환이 있다[2]. 자가면역용혈빈혈에서는 말초혈액내 적혈구 파괴에 대한 보상기전으로 골수의 활성화도가 증가하여 적혈구의 생성이 증가하게 된다. 따라서 망상적혈구의 생성이 증가하는 것이 특징적이다. 후천성 순수적혈구무형성증은 parvovirus B19 감염, 만성 림프구백혈병, 자가면역 질환, 약물 등 다양한 원인에 의해 발생할 수 있으며, 드물게 피부근염, 혼합결합조직병, 류마티스관절염, 전신홍반루푸스 등의 류마티스 질환과의 관련성이 보고된 바 있다[1]. 이들 질환에서 순수적혈구무형성증의 발병 기전은 자가항체가 직접 또는 세포독성 T 림프구를 매개로 적혈모구를 사멸시키거나 적혈구 형성 인자에 대한 자가항체로 인해 적혈구의 생성이 억제되어 발생하는 것으로 알려져 있다[3,4]. 따라서, 순수적혈구무형성증은 자가면역용혈빈혈과는 대조적으로 골수내 적혈모구의 소실과 함께 말초혈액내 망상적혈구가 감소하는 것이 특징적이다.

자가면역용혈빈혈과 순수적혈구무형성증은 흔히 다른 기저 질환과 관련하여 발생하므로, 가능성이 있는 기저 질환을 확인하는 것이 중요하다. 본 증례에서는 처음 자가면역용혈빈혈이 진단되었을 때 자가면역 질환에 대한 선별 검사를 시행하지 않았고, 이후 순수적혈구무형성증이 발병되었을 때 전신홍반루푸스를 진단하였다. 전신홍반루푸스에서 자가면역용혈빈혈의 발병률은 5.2-12.5%로 보고되고 있고, 순수적혈구무형성증은 이보다 더 드물게 발생하는 것으로 알려져 있으나, 정확한 발병률은 보고된 바 없다[2]. 자가면역용혈빈혈은 전신홍반루푸스의 경과 중 어느 때나 발병할 수 있으나, 주로 진단 당시 혹은 진단 직후 발생하는 것으로 알려져 있다. 전신홍반루푸스에서 발생하는 순수적혈구무형성증에 관해서는 Habib 등[5]이 24명의 문헌 증례를 모아서 분석한 바 있다. 이에 따르면, 12명의 환자에서 순수적혈구무형성증 진단 전에 전신홍반루푸스를 진단받았고 그 기간은 6주에서 12년이었으며, 8명의 환자에서는 두 질환을 동시에 진단받았고, 4명의 환자에서는 순수적혈구무형성증 진단 후에 전신홍반루푸스를 진단받았으며, 그 기간은 2개월에서 4년이였다. 순수적혈구무형성증이 발생하기 전에 전신홍반루푸스를 진단받은 12명의 환자 중 9명의 환자가 순수적혈구무형성증 진단 당시 전신홍반루푸스와 관련한 다른 전신 증세 및 혈액학적 이상 소견이 없는 질병의 활성도가 낮은 상태에서 발병하여, 순수적혈구무형성증과 전신홍반루푸스의 증세 및 질병

활성도 사이에 상관관계가 없음을 보고하였다. 본 증례의 경우도 용혈성 빈혈 외에 전신홍반루푸스와 관련한 다른 장기 침범 및 임상 증세가 없는 활성도가 낮은 상태에서 순수적혈구무형성증이 발병하였다. 따라서, 처음 자가면역용혈빈혈 발생 당시 자가면역 질환에 대한 선별 검사를 시행하지 않아 전신홍반루푸스의 진단이 늦어졌으나, 자가면역용혈빈혈과 순수적혈구무형성증 진단 시점 사이에 용혈성 빈혈에 대한 스테로이드 치료를 유지하였고, 전신홍반루푸스의 활성도가 낮았던 점을 고려하면 이것이 순수적혈구무형성증 발병에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다. 다만, 두 질환 모두 전신홍반루푸스와 같은 중요한 기저 질환과 관련하여 발생할 수 있으므로, 반드시 진단 당시 기저 질환에 대한 철저한 검사가 시행되어야 할 것이다.

자가면역용혈빈혈과 순수적혈구무형성증이 한 환자에서 같이 발생하는 경우는 흔하지 않다. Sekiguchi 등[6]은 두 질환이 동시에 또는 연속적으로 발생한, 기존에 보고된 38건의 증례를 모아서 분석하였다. 환자들의 평균 나이는 51.5세였고 여성에서 더 빈번하게 발생하였으며 연관된 기저 질환으로는 림프종, 에반스증후군, 전신홍반루푸스, 류마티스관절염이 있었다. 18건 증례에서 두 질환이 동시에 발생하였고, 8건 증례에서 자가면역용혈빈혈이, 5건 증례에서는 순수적혈구무형성증이 먼저 발생하였다. 자가면역용혈빈혈이 먼저 발생한 8명의 환자에서 자가면역용혈빈혈 진단 후 순수적혈구무형성증이 발병하기까지 평균 기간은 28개월이었다. 본 증례 또한 자가면역용혈빈혈 후 순수적혈구무형성증 발병까지의 기간이 약 28개월이었다.

자가면역용혈빈혈과 순수적혈구무형성증이 순차적으로 발생하지 않고, 동시에 같이 발생하는 경우 진단이 더 어려워질 수 있다. 두 질환을 동시에 진단한 기존의 증례들을 고찰해보면, 악성 림프종 같은 기저 질환과 동반되어 발생한 경우 병기 평가를 위한 골수 검사에서 순수적혈구무형성증을 진단하고, 생화학 검사에서 용혈성 빈혈의 혈액학적 특성이 확인되어 두 질환을 동시에 진단하게 된 경우들이 있었다. 또한, 용혈성 빈혈과 순수적혈구무형성증의 혈액학적 특성이 혼재되어 나타나는 경우 골수 검사를 시행하여 순수적혈구무형성증을 진단하였다. 즉 간접 빌리루빈과 젖산탈수소효소의 증가, 합토클로빈의 감소, 콕스 검사 양성 등의 용혈성 빈혈의 특성을 보이면서 망상적혈구수는 오히려 심하게 감소되어 있는 경우들이다. 따라서, 이러한 임상 소견을 보이는 환자들의 경우 용혈성 빈혈 외에 조혈 기능을 평가하기

위한 골수 검사를 반드시 시행하는 것이 필요하겠다.

Sekiguchi 등[6]이 보고한 38건의 증례 중 전신홍반루푸스 환자가 3명 있었고 모두 여성이었으며 2명은 두 빈혈이 동시에 발생하였고, 1명은 자가면역용혈빈혈 진단 7개월 후 순수적혈구무형성증이 발병하였다. 세 증례는 모두 스테로이드 치료에 반응을 보였으나, 본 증례의 환자는 스테로이드 치료에 호전이 없어 사이클로스포린을 투여하였고, 이후 성공적으로 치료되었다. 순수적혈구무형성증의 치료에는 다양한 종류의 면역억제제가 사용되고 있는데, 스테로이드가 가장 기본적인 치료제로 고려된다[1]. 스테로이드 치료에 대한 치료반응률은 30-62%이나, 용량을 줄이면 다시 재발하는 것이 일반적이다. 사이클로스포린은 순수적혈구무형성증 치료에 있어 선두적인 약물로 고려되고 있으며 치료반응률은 65-87%이다. 사이클로스포린은 스테로이드보다 반응 후 관해 기간이 더 길게 유지되고 장기적인 유지 요법으로 사용이 가능하다는 장점이 있다. 그 외에 사이클로스포라마이드, 항CD20 또는 CD52 단일클론항체, 비장절제술, 혈장교환술 등의 방법이 고려될 수 있다[1].

## 요 약

전신홍반루푸스 환자에서 드물게 자가면역용혈빈혈과 순수적혈구무형성증이 함께 발생할 수 있다. 따라서 본 증례에서와 같이 자가면역용혈빈혈 환자가 치료 도중 스테로이드에 저항성을 보이고 빈혈이 악화된다면 순수적혈구무형성증과 같은 다른 빈혈의 원인을 검토해보아야 한다. 또한 자가면역용혈빈혈 또는 순수적혈구무형성증 환자에서 다른 기저 질환의 동반 가능성을 고려하여 이에 대한 검사를 진행해야 한다.

**중심 단어:** 순수적혈구무형성증; 자가면역용혈빈혈; 전신홍반루푸스

## REFERENCES

1. Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Br J Haematol* 2008;142:505-514.
2. Barcellini W. Immune hemolysis: diagnosis and treatment recommendations. *Semin Hematol* 2015;52:304-312.
3. Koyama RV, Silva LF, Henriques VB, Tran C, Yoshikawa GT. Pure red cell aplasia associated with systemic lupus er-

- ythematosus. *Acta Reumatol Port* 2014;39:265-268.
4. Kim HD, Kim KW, Park SY, et al. Myelodysplastic syndrome with erythroid aplasia following pure red cell aplasia. *Korean J Intern Med* 2004;19:193-195.
  5. Habib GS, Saliba WR, Froom P. Pure red cell aplasia and lupus. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:279-283.
  6. Sekiguchi Y, Shimada A, Imai H, et al. A case of recurrent autoimmune hemolytic anemia during remission associated with acute pure red cell aplasia and hemophagocytic syndrome due to human parvovirus B19 infection successfully treated by steroid pulse therapy with a review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:2624-2635. eCollection 2014.