

Meningoencephalitis associated with Parvovirus B19 Infection in an Immunocompetent Patient

Dae-Seung Lee, Jin-Hyung Lee, So-Young Huh, Min Jeong Kim, Meyung-Kug Kim, Bong-Goo Yoo

Department of Neurology, College of Medicine, Kosin University, Busan, Korea

정상 면역 성인에서 발생한 Parvovirus B19에 의한 수막뇌염

이대승, 이진형, 허소영, 김민정, 김명국, 유봉구

고신대학교 의과대학 신경과학교실

Parvovirus B19 (PVB19) infection is a rare cause of meningoencephalitis. A 53-year-old previously healthy woman presented with fever, headache, and multiple erythema on the both legs. Cerebrospinal fluid study revealed pleocytosis and elevated opening pressure and protein level. Brain MRI showed multiple, asymmetric, hyperintensity in the brain stem, basal ganglia, white matter, and gray matter. Anti-B19 IgM antibody and PCR for PVB19 were positive in serum. Clinician should consider PVB19 infection in any case of acute febrile illness with erythema and meningoencephalitis

Key Words: Meningoencephalitis, MRI, Parvovirus B19

Parvovirus B19 (PVB19)는 감염홍반(erythema infectiosum)을 특징적으로 보이는 감염성 질환으로, 주로 소아에서 흔하다. 면역저하가 있는 경우에 주로 증상이 발현되며, 빈혈, 범혈구감소증, 특발저혈소판자색반병, 태아수종, 관절염, 심근병증, 간염, 혈관염, 신장병을 일으킬 수 있다.¹ PVB19감염에 의한 신경학적 이상은 경련, 의식장애, 수막염, 뇌염, 소뇌실조, 횡단척수염, 신경병, 신경통근위축증, 길랭-바레증후군, 손목굴증후군이 알려져 있다.^{2,3}

PVB19 감염으로 인한 수막뇌염은 면역기능이 저하된 경우나 저하되지 않은 경우에 모두 나타날 수 있다.^{2,3} 원인을 알 수 없었던 수막뇌염의 후향분석에서 PVB19 감염이 4.3%에서 관찰되었다.⁴ 대부분 소아에서 나타나

며, 성인에서 면역기능이 저하되지 않은 경우에 나타나는 경우는 매우 드물다.^{5,6} 저자들은 면역저하가 없는 성인에서 감염홍반과 함께 수막뇌염을 보인 PVB19 감염을 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증 례

54세 여자가 2주 간의 두통과 발열로 내원하였다. 내원 2주 전에 두통, 전신 무력감, 열감이 생겼고, 양쪽 종아리 부위에 1.5cm 정도의 타원 모양의 붉은 색의 피부 병변도 있었다. 두통은 양쪽 측두부 및 후두부에 쑤시는 듯한 양상으로 시각통증등급(Visual Analogue Scale: VAS) 7점 정도의 강도로 생겼다. 두통의 지속 시간은 약 15분

정도이며, 구역과 구토를 동반하며, 하루에 수 차례 반복되었다. 눈부심이나 소리공포증은 없었다. 과거력에서 고혈압과 당뇨병은 없었고, 면역기능의 저하를 보일만한 질환도 없었다. 약물 복용이나 편두통의 병력도 없었다. 내원시 활력징후는 혈압 140/80 mmHg, 맥박 80회/min, 호흡 20회/min, 체온 39.1℃였다. 신체검사에서는 양측 종아리에 홍반성 반과 구진이 관찰되었다.

신경학적진찰에서 구음장애가 있었고, 뇌신경검사, 운동계, 감각계 및 심부건반사는 이상이 없었다. 경부강직도 없었다. 일반혈액검사에서 백혈구 20,900/uL, 적혈구침강속도 82 mm/hr, 고감도 C-반응단백농도 13.74 mg/dL로 상승되어 있었다. 뇌척수액검사는 압력 44 mmH₂O, 백혈구 197/mm³(림프구 64%, 다형백혈구 36%), 적혈구 0/mm³ 단백질 128 mg/dl, 포도당 62 mg/dl(혈청 포도당 169 mg/dl)였다. 엡스타인-바(Epstein-Barr)바이러스, 거대세포바이러스(cytomegalovirus), 단순헤르페스바이러스(herpes simplex virus), 뎀프스바이러스(mumps virus), 결핵균 등의 혈청 및 뇌척수액 검사는

음성이었다. 미코플라스마, 레기오넬라(legionella), 렙토스피라(leptospira), 한타바이러스, 엔테로바이러스, 수두, 대상포진바이러스, 찻가무시 검사에서도 이상이 없었다.

뇌척수액에서 미생물 염색과 배양검사도 음성이었다. 많은 검사에서 이상이 보이지 않고 피부병변이 있는 점을 참조하여 시행한 혈청 PVB19 면역글로불린 M항체는 3.34로 기준치 1.1 보다 상승되어 양성을 보였다. 혈청 PVB19 B19 DNA 중합효소연쇄반응도 양성이었다. 내원 2일 후에 시행한 뇌자기공명영상의 액체감쇠역전회복영상(fluid attenuated inversion recovery image)에서 교뇌, 중뇌, 기저핵, 양측 시상, 심부백질 및 측두엽과 후두엽 피질 등에 비대칭의 고신호강도를 보였다(Fig. 1). T2강조영상과 확산강조영상에서도 고신호강도가 있었고, T1강조영상에서 병변의 조영 증강은 보이지 않았다. 치료는 두통이나 뇌척수액압이 매우 높아서 진단이 되지 않은 상태에서 텍사메타손(dexamethasone)을 경험적으로 투여하였고, 정맥으로 하루 15mg에서 시작하여 서서히 감

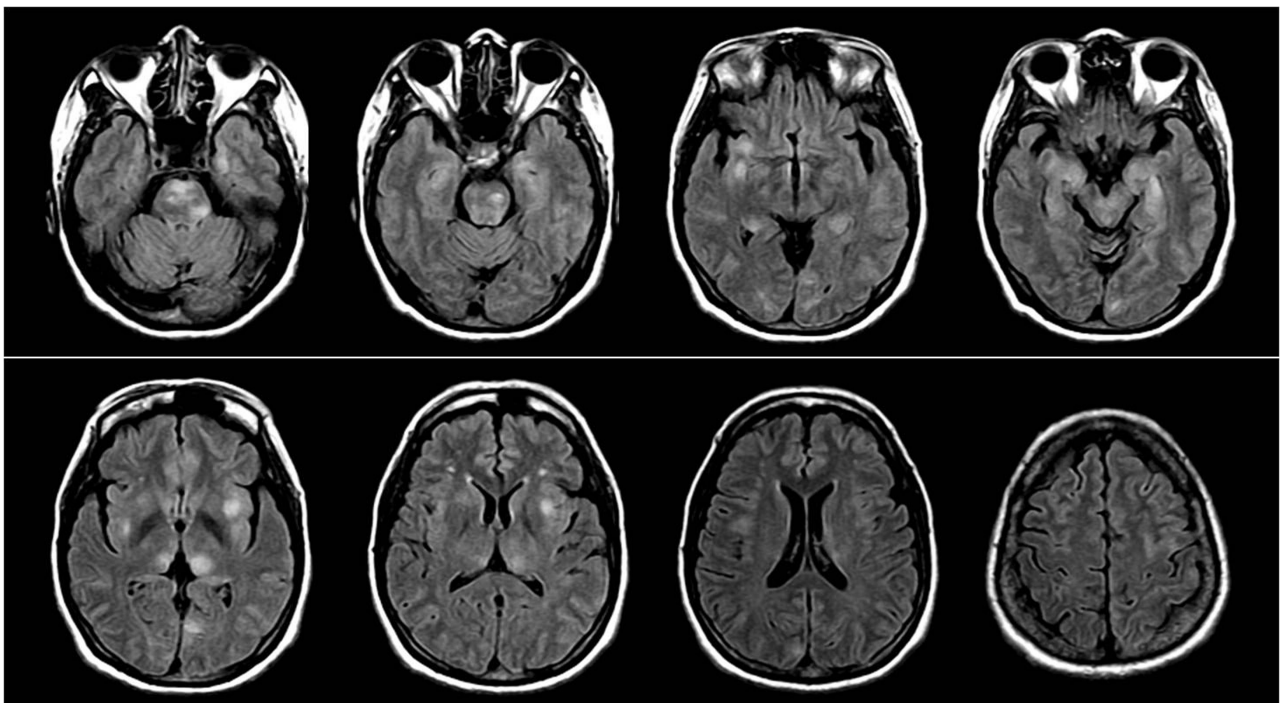


Fig. 1. Axial FLAIR images show multiple, diffuse, asymmetric hyperintensities involving pons, midbrain, temporal lobe, bilateral thalami, basal ganglia, deep white matter, and temporal and occipital cortex.

량하면서 7일 동안 투여하였다. 뇌척수액에서는 PVB19에 대한 검사는 임상 증상이 호전되고 척추천자를 더 이상 원하지 않아 시행하지 못했다. 내원 10일 만에 증상이 많이 호전되어 퇴원하였다. 상기 6개월 후 추적 뇌자기공명영상에서 병변은 모두 호전되었고(Fig. 2), 임상 증상도 전혀 남아 있지 않았다.

고 찰

본 증례는 면역저하의 질환이 없는 상태에서 PVB19 감염으로 인해 수막뇌염과 홍반을 보인 경우이다. 뇌척수액에서의 직접적인 검사를 시행할 수는 없었지만, 혈청 PVB19 면역글로블린 M항체와 중합효소연쇄반응에서 양성과 임상양상으로 보아 PVB19로 인한 수막뇌염으로 진단하는 것이 합당할 것이다. 홍반을 동반한 수막뇌염에서 반드시 PVB19가 고려되어야 하며, 면역저하가 없는 성인에서도 PVB19 감염이 나타날 수 있다.

PVB19는 parvoviridae과에 속하는 DNA 바이러스로 인간이 유일한 숙주이며,⁷ 일반 성인의 60%에서 PVB19

에 대한 항체를 가지고 있다.⁵ PVB19초기 감염은 주로 소아에서 발생하며 발진을 동반한 감염홍반이 흔하다.² PVB19가 수용체인 적혈구의 P항원을 통해 적혈구 모세포의 전구체에 침입하여 세포 성숙을 억제하고 직접 독성 작용을 하여 세포 괴사를 촉진시킨다. 순수적혈구무형성증과 심한 만성빈혈이 흔히 나타난다.⁸ 일반적으로 면역이 정상인 경우는 PVB19 감염 후 중화 면역 반응을 거쳐 무증상으로 지내는 경우가 많다. 정상인에서는 바이러스가 증식하는 일주일에서 열흘 정도의 기간 동안 바이러스 혈증으로 인한 홍반과 감기 같은 비특이적인 증상이 나타난다. 적혈구 생성이 일시적으로 중단되지만 기간이 짧기 때문에 대부분 빈혈이 생기지 않고, 이후 중화항체가 형성되면서 적혈구 조혈이 저절로 회복되어 혈액학적 이상이 생기지 않는다.⁸ 혈액질환이 있거나 면역 저하가 있는 경우는 골수의 적혈구계 초기세포들에 감염을 일으켜 빈혈, 저망상적혈구증, 적혈구무형성증, 골수무형성위기를 일으킬 수 있다.¹ 신경계 합병증은 뇌병증, 뇌염, 수막염, 뇌졸중, 경련, 무도병, 소뇌실조, 안구간대경련, 길랭-바

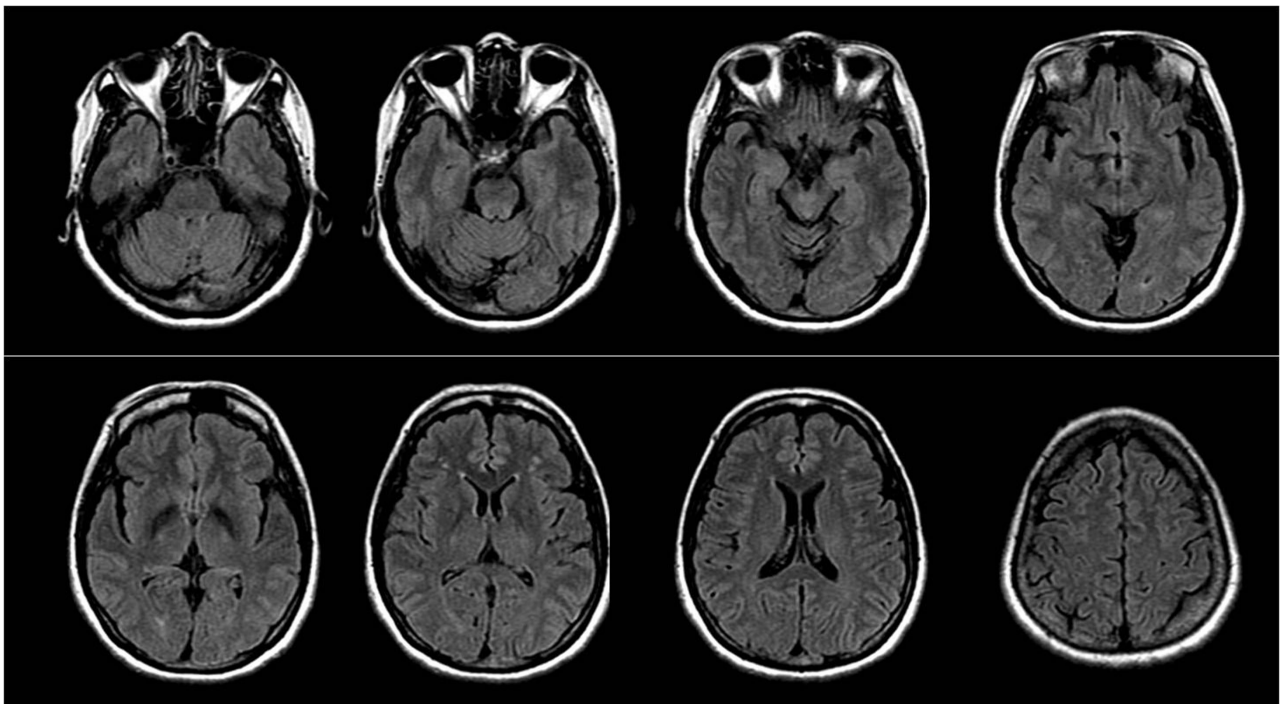


Fig. 2. Follow-up FLAIR images 6 months later demonstrate normal without any residual lesions.

레 증후군, 말초신경병증이 드물게 생길 수 있다.^{2,3,5,6} 본 증례는 면역저하의 질환을 동반하지 않은 일반 성인에서 혈액학적 이상이나 다른 장기 침범 없이 수막뇌염과 감염 홍반으로만 발현하였다.

PVB19의 중추신경계로의 감염 경로는 정확히 알려져 있지 않다. 바이러스의 중추신경계로의 직접 침범, 뇌척수액 내에 시토카인의 결핍으로 인한 조절되지 않는 면역 반응, 내피세포에서 면역복합체의 축적, 세포 내의 독성 NS (nonstructural)-1 단백질 축적 등이 제시되고 있다.² 면역이 정상인 경우에 신경학적 이상을 보이는 경우는 직접적인 바이러스 감염보다 신경세포의 손상으로 인한 부적절한 면역 반응과 관련이 있을 것이다.⁹

PVB19 감염에 의한 뇌영상은 다양하게 나타날 수 있다. 뇌염이나 수막뇌염을 보이는 경우의 뇌자기공명영상은 주로 전두엽 혹은 두정엽의 백질, 뇌실주위, 회색질, 뇌간, 바닥핵, 뇌량에서 미만성으로 T2강조영상이나 액체감쇠 역전회복영상에서 고신호강도를 보일 수 있다.^{2,3} 이는 PVB19 유전체와 바이러스 단백질의 유전자 발현이 상대적으로 대뇌백질 내피세포, 큰포식세포, 미세아교세포에서 활발히 이루어지기 때문으로 여겨진다.¹⁰ 본 증례에서는 비대칭적, 미만성, 다발성의 병소가 뇌간, 시상, 기저핵, 심부 백질, 측두엽과 후두엽의 회색질 등에 있었고, 추적 검사에서 어떤 이상도 남기지 않고 완전히 회복되었다.

PVB19에 의한 수막뇌염의 예후는 다양하다. 절반 이상에서는 완전 회복을 하고, 30% 정도에서는 신경학적 결손이 남거나 사망에 이른다.² PVB19의 중추신경계 침범을 보인 환자 중에 신경학적 합병증을 보인 경우에는 뇌척수액의 단백질 증가가 모두 관찰되었으나, 완전 회복을 보인 경우는 절반 이하에서만 단백질 증가가 있었다.² 뇌영상 이상이나 뇌척수액에서 PVB19 DNA 검출은 신경학적 결손이 남는 것과 관련이 없다.²³ 본 증례는 뇌척수액에서 PVB19검사를 직접적으로 하지는 못했지만, 뇌척수액에서 단백질이 상승되어 있었고, 뇌자기공명영상에서 다발성의 병소가 있었다. 입원 중에도 두통과 경한 구음장애 외의 다른 신경학적 증상을 호소하지 않았고, 퇴원 후에도

신경학적 결손이 남지 않았다.

PVB19 감염에 유용한 항바이러스제는 아직 없으나, 면역이 저하된 환자에서는 정맥주사용면역글로불린이 PVB19에 대한 중화항체를 포함하고 있어 수동면역을 제공함으로써 치료에 효과적인 것으로 알려져 있다. PVB19의 중추신경계 침범 환자에서 정맥주사용면역글로불린이나 스테로이드를 투여하는 경우와 그렇지 않은 경우에 신경학적 장애나 사망에 대한 예후에서는 유의한 차이는 없었다.² 본 증례는 두통과 뇌압이 높아 스테로이드 치료만 하였고, 그 후 임상 증상이 호전되어, 정맥주사용면역글로불린의 사용은 고려하지 않았다. 하지만 스테로이드가 회복에 어떤 영향을 미쳤는지는 확실하지 않다.

본 증례는 면역 상태의 이상이 없는 환자에서 PVB19 감염에 의해 홍반과 수막뇌염이 발생한 예이다. 특징적인 홍반이 관찰되고 원인을 알 수 없는 발열과 두통을 호소하는 경우에 면역상태와 상관없이 parvovirus B19 감염의 가능성을 고려해보아야 한다.

참고문헌

1. Koch WC. Fifth (human parvovirus) and sixth (herpesvirus 6) diseases. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:343-56.
2. Douvovyiannis M, Litman N, Goldman DL. Neurologic manifestations associated with parvovirus B19 infection. *Clin Infect Dis* 2009;48:1713-23.
3. Barah F, Valley PJ, Cleator GM, Kerr JR. Neurological manifestations of human parvovirus B19 infection. *Rev Med Virol* 2003;13:185-99.
4. Barah F, Valley PJ, Chiswick ML, Cleator GM, Kerr JR. Association of human parvovirus B19 infection with acute meningoencephalitis. *Lancet* 2001;358:729-30.
5. Bonvicini F, Marinacci G, Pajno MC, Gallinella G, Musiani M, Zerbini M. Meningoencephalitis with persistent parvovirus B19 infection in an apparently healthy woman. *Clin Infect Dis* 2008;47:385-7.
6. Tonnelier M, Bessereau J, Carbonnell N, Guidet B, Méritet

- JF, Kerr JR, et al. A possible parvovirus B19 encephalitis in an immunocompetent adult patient. *J Clin Virol* 2007;38:186–7.
7. Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *J Intern Med* 2006;260: 285–304.
8. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med* 2004;350:586–97.
9. Kerr JR, Barah F, Chiswick ML, McDonnell GV, Smith J, Chapman MD, et al. Evidence for the role of demyelination, HLA-DR alleles, and cytokines in the pathogenesis of parvovirus B19 meningoencephalitis and its sequelae. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:739–46.
10. Isumi H, Nunoue T, Nishida A, Takashima S. Fetal brain infection with human parvovirus B19. *Pediatr Neurol* 1999;21:661–3.