엡스타인-바 바이러스 감염에 의한 언가지혈관염

Frosted Branch Angiitis Associated with Epstein-Barr Virus Infection

손현우 · 이지은

Hyeon Woo Son, MD, Ji Eun Lee, MD

메리놀병원 안과

Department of Ophthalmology, Maryknoll Hospital, Busan, Korea

Purpose: To report a case of frosted branch angiitis (FBA) associated with Epstein-Barr virus (EBV) infection in a child.

Case summary: A 7-year-old boy presented with bilateral blurred vision. On ophthalmic examination, his best-corrected visual acuity was 20/25 in the right eye and 20/32 in the left eye. The pupils were equal, round, and reactive to light without a relative afferent pupillary defect. He had normal color vision in both eyes. Slit-lamp examination revealed no abnormalities in the anterior parts of the eyes. Fundoscopic examination revealed prominent white sheathing retinal vasculitis predominantly on the veins in all quadrants, as well as macular edema and irregular foveal reflex in both eyes. Fluorescein angiography showed normal blood flow, but late diffuse staining and leakage of the affected vessels. Spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) showed thickening of the vessel walls, swelling due to hyperreflective material, and hyperreflective retinal depositions. Serological tests and the serum polymerase chain reaction for EBV were positive. A diagnosis of FBA associated with EBV was made. He was treated with systemic acyclovir and steroids. The response was rapid, with improvement in visual acuity to 20/20 in both eyes by day 3. After 7 weeks, all clinical signs resolved and SD-OCT examination showed normal vessel wall thickness and the absence of hyperreflective depositions.

Conclusions: EBV may present with FBA even in the absence of a systemic sign of primary EBV infection. Thus, EBV should be considered as the etiology of FBA.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(7):706-711

Keywords: Epstein-Barr virus, Optical coherence tomography, Retinal vasculitis

언가지혈관염(frosted branch angiitis)은 1976년 Ito et al¹이 소아에서 처음 보고한 질환으로, 망막혈관이 심한 초형성(sheathing)을 보여 마치 나무가지에 서리가 내린 것과 같

은 양상을 특징으로 하는 드문 망막 혈관염이다. Kleiner²는 언가지혈관염을 병인에 따라 세 가지로 분류할 것을 제안하였다. 첫째, 백혈병이나 임파종과 관련하여 발생하는 경우로서, 이는 암세포가 혈관벽을 침윤하여 발생하며 언가지혈관염과 유사한 안저 소견(frosted branch-like appearance)만을 보이므로 명백한 의미의 언가지혈관염과는 구별된다고 하였다. 둘째, 바이러스 감염 또는 자가면역질환과 관련하여 발생하는 경우로서, 면역복합체 침착에 의해 발생하는 것으로 추정되며 언가지 반응(frosted branch response) 또는 이차성 언가지혈관염(secondary frosted branch angiitis)으로 구분하였다. 셋째, Ito et al¹이 최초 보고한 증례처럼 건강한 젊은 연령의 환자에서 특별한 원인 없이 발병하

■ Received: 2018. 10. 25. ■ Revised: 2018. 12. 12.

■ Accepted: 2019. 6. 19.

■ Address reprint requests to Ji Eun Lee, MD
Department of Ophthalmology, Maryknoll Hospital, #121
Junggu-ro, Jung-gu, Busan 48972, Korea
Tel: 82-51-461-2619, Fax: 82-51-462-3534
E-mail: ddalkieco@gmail.com

* This study was presented as a poster at the 120th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2018.

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2019 The Korean Ophthalmological Society

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

는 경우로서, 이를 엄밀한 의미의 급성 특발성 연가지혈관염(acute idiopathic frosted branch angiitis)으로 정의하였다.

이차성 연가지혈관염과 관련된 병인으로는 거대세포 바이러스(Cytomegalovirus, CMV) 등에 의한 바이러스성 망막염, 눈독소플라스마증, 매독, 사르코이드증, 피부근염, 베체트병, 전신홍반루푸스, 크론병 등이 있다.³ 저자들은 현재까지 국내에 보고된 적 없는 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus, EBV) 감염으로 인한 급성 연가지혈관염 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

건강한 7세 남아가 1일 전에 발생한 갑작스러운 양안의 시야 흐림 증상을 주소로 내원하였다. 과거력상 특이 병력

은 없었고, 증상 발생 약 1-2주 전에 3, 4일간 지속된 발열 및 이후 통증이 있었다고 하였으나 내원 시에는 소실된 상태였으며 양측 경부 림프절은 촉진되지 않았다. 안과검사상 최대교정시력이 우안 0.8, 좌안 0.6이었고, 동공 반응 및 색각검사는 정상이었으며, 세극등검사상 전방과 유리체에 염증 소견은 없었다. 안구운동검사상 안구운동장애나 안구운동 시 통증은 없었다. 안저검사상 양안에서 후극부부터 주변부까지 망막혈관, 주로 정맥을 침범하는 양상의 연가지모양의 초형성(sheathing)이 관찰되었다(Fig. 1A, B). 형광안저혈관조영에서 초기 혈류 이상은 보이지 않았으나 후기에 초형성된 혈관, 특히 정맥에서의 형광염색과 누출이 관찰되었다(Fig. 1C, D). 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영(spectral domain optical coherence tomography, SD-OCT)에서 후극부 병변 혈관벽의 비후 및 혈관 주위 고반사 음영

Figure 1. Ultrawide fundus photograph (UWFP) and fluorescein angiogram (FAG) in both eyes at initial presentation. UWFP shows the extensive peripheral perivascular sheathing predominantly on veins in the (A) right and (B) left eye. Late-phase FAG shows the diffuse perivenous staining and dye leakage in the areas of peripheral sheathing with mild macular involvement in the right (C) and left (D) eye.

의 침착물이 관찰되었다(Fig. 2A, B). 전신질환 동반 여부를 알기 위해 시행한 혈액검사상 백혈구 수치가 10,600/uL로 증가되어 있었으며 림프구 비율이 47.8% (22-40), 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate)가 28 mm/hr (0-20)로 상승된 소견을 보였다. 혈액응고검사에서는 특이 소견은 없었고, 류마티스 인자(rheumatoid factor), 항핵항체(anti-nuclear antibodies), 루푸스 항응고인자(lupus anticoagulant), 항중성구세포질항체(antineutrophil cytoplasmic antibody) 등의 자가항체검사도 모두 음성 소견을 보였다. 사르코이드증 감별을 위한 혈청 안지오텐신 전환 효소(angiotensin converting enzyme)검사도 60 μ L로 정상 범위였다. 감염 관련 혈액검사상 혈청 venereal disease research laboratory 및 human immunodeficiency virus 음성, toxoplasma gondii, toxocara canis, 단순포진 바이러스(herpes simplex virus, HSV) 및 수두대상포진 바이러스(varicella zoster virus, VZV)에 대한 Immunoglobulin M (IgM) 및 Immunoglobulin G (IgG)는 모두 음성이었고, 풍진 바이러스(rubella virus)와 CMV에 대한 IgG는 양성이었으나, IgM은 음성이었다. EBV 바이러스캡시드항원(viral capsid antigen, VCA) IgM

과 EBV 핵항원(EBV nuclear antigen, EBNA) IgG는 음성이었으나, EBV VCA IgG가 2.07 U/mL (0-0.80)로 양성, 혈청 바이러스 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)검사에서도 EBV에 양성을 보여 EBV 일차 감염에 의한 인가지혈관염을 진단하였다. 정주 Acyclovir (1,500 mg/day) 및 경구 스테로이드(methylprednisolone, 1 mg/kg/day) 투약을 시작하였고, 치료 3일째 양안 최대교정시력이 1.0으로 호전되었다. 환자 보호자가 퇴원을 위하여 Acyclovir (1,500 mg/d)은 경구로 전환하여 4일 추가 복용하였고, 경구 스테로이드는 6주에 걸쳐 서서히 감량하였다. 망막 혈관은 치료 7주 후부터 정상으로 회복된 소견을 보였고(Fig. 3), SD-OCT상의 혈관벽 비후 및 혈관 주위 고반사 음영의 침착물도 소실되었다(Fig. 2C, D). EBV VCA IgM 위음성 여부 확인 및 치료 반응 평가 등을 위해 감염 지표에 대한 혈액검사를 경과 관찰하는 동안 추가적으로 시행하고자 하였으나, 환자가 7세로 혈액검사에 대해 두려움 및 거부감이 심하였고, 이에 보호자들도 임상적인 호전을 보이는 상황에서는 더 이상의 추가 검사를 원치 않아 단기간 내 혈액검사를 시행하지는 못하였다. 그러나 치료 후 5개월경 보호자

Figure 2. Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) sections over involved vessels. SD-OCT shows thickening of vessel walls, swelled by hyperreflective material (arrows), and hyperreflective depositions (arrowheads) more localized at the boundaries of outer plexiform layers in the (A) right and (B) left eye, even if also notable in the ganglion cell layer and retinal nerve fiber layer in perivascular areas in the (B) left eye. After 7 weeks, a SD-OCT examination shows a normal vessel wall thickness corresponding to the restored vessels and absence of hyperreflective retinal depositions in the (C) right and (D) left eye.

동의하에 혈액검사를 시행할 수 있었고, EBV VCA IgM 음성, EBV VCA IgG가 1.11 U/mL (0-0.80)로 양성, EBV EBNA가 1.10 U/mL (0-0.80)로 양성 소견을 보여 EBV 일차 감염 후 약 5개월 경과 시점의 소견에 합당하였다. 혈청 바이러스 PCR상 EBV에 여전히 양성 소견을 보였으나, 환아가 전신 증상 및 안구 내 이상 소견을 보이지 않아 추가 치료 없이 관찰하였고 6개월간의 경과 관찰기간 동안 재발 소견은 없었다.

고 찰

연가지혈관염은 면역 저하자의 경우 주로 CMV에 의한 감염과 관련하여 발생하며, 정상적인 면역 상태일 때는 특발성 또는 톡소플라스마에 의한 감염이나, 크론병, 전신홍반루푸스와 같은 전신질환과 관련하여 발생하는 것으로 알려져 있다.⁴ EBV에 의한 연가지혈관염 증례는 매우 드물게 보고되었는데,^{4,7} 특히 소아에서 발병한 경우는 Farrando et al⁴이 보고한 단 1예이다. EBV는 헤르페스바이러스의 일종으로, 35-40세 성인의 약 90% 이상이 감염되어 있는 것으로 추정된다.⁸ EBV의 최초 감염 시기는 대개 유아기나 초기 유년기로, 이 시기의 감염은 대부분 무증상인 반면 청소년기나 성인기에 발생한 감염은 30-50%에서 급성 림프세포증식질환인 전염성 단핵구증(infectious mononucleosis)로 발현된다.^{9,10} EBV 감염에 대한 진단은 전통적으로 heterophile antibody (HA), EBV VCA IgG와 IgM, EBNA IgG 등의 혈청 특이항체검사를 근거로 하며, 특히 일차성 EBV 감염증은 VCA IgM이 양성되면서 EBNA IgG가 음성인 경우로 생각해왔다.⁹ 그러나 16세 이하 소아에서 급성기에 VCA IgM의 위음성률이 12-17% 정도로 낮지 않고, 성인에

서도 VCA IgM이 지연되어 나타나거나 질병 기간 동안 음성인 경우도 있어 급성기 감염에서 혈청학검사가 감염의 단계를 정확히 반영하는 데에 한계가 있었다.⁹ 그리하여 최근에는 증상 발생 12일 내에 급성기 lytic phase에서 특이적으로 발생하는 혈청 바이러스 DNA 증가를 검출하는 EBV PCR검사가 일차성 EBV 감염의 확진검사로 대체되는 추세이며,^{9,10} EBV PCR검사는 정상인이나 과거 감염, 바이러스 불활성 단계에서는 거의 음성으로 측정되기에^{9,10} 본 증례에서도 EBV PCR검사로 일차성 EBV 감염을 확인할 수 있었다. 본 증례의 경우 내원 시 EBV PCR 정성검사만 시행 가능하여 정량검사는 시행하지 못하였는데, 치료 경과 5개월 시점의 EBV PCR이 비록 양성이었으나 환자의 임상양상 및 다른 EBV 항체검사 결과를 고려할 때 EBV PCR titer가 진단 시점보다는 감소했을 가능성이 높을 것으로 생각된다. 초기 항체검사 중 VCA IgM만 낮은 역가로 검출되었는데, VCA IgG는 일차 감염의 급성기에서도 낮은 역가로 양성을 보일 수 있고 VCA IgG가 낮은 역가로 양성되면서 VCA IgM 및 EBNA IgG가 음성이고 EBV PCR이 양성일 때는 일차성 감염을 시사하는 소견으로 해석된다.⁹ Farrando et al⁴의 증례에서는 혈청 HA만 양성 소견을 보였고, PCR은 방수 검체에서만 시행하여 음성 결과를 보였는데, HA는 드물게 정상인에서도 보일 수 있고, 민감도가 50% 정도로 낮으며 EBV PCR이 양성인 급성 감염환자, 특히 12세 미만 소아에서 음성률이 약 30% 정도로 높음이 보고되어¹⁰ 최근에는 임상적으로 유용한 검사로 시행되고 있지 않기에 본 증례와 직접적인 비교는 어렵다. 그러나 소아에서 상대적으로 높은 HA와 EBV VCA IgM 음성률을 보완하고 진단 양성률을 높이기 위해 최근 적극적으로 권고되는 고민감도 검사인 혈청 EBV PCR에서 양성 소견을 보인 본 증례가

Figure 3. Ultrawide fundus photograph (UWFP) in both eyes at 7-weeks examination. UWFP shows that the fundi were almost normal without any sheathing of retinal vessels in right (A) and left (B) eye.

EBV 일차 감염과의 직접적인 관련성을 좀 더 시사할 가능성이 높을 것으로 생각된다.

EBV 관련 안과적 합병증은 높은 성인 감염률에 비해 소수에서만 발생하는데,¹¹ 안구의 거의 모든 조직에 감염을 일으킬 수 있으나 주로 결막염, 눈물샘염, 상공막염, 각막염 및 홍채염 등 전안부 감염의 형태로 발생하는 반면 망막에 병변을 보이는 경우는 상대적으로 드문 것으로 알려져 있다.^{7,11} 직접적인 EBV 감염에 의한 망막 병변으로는 망막락막염, 급성망막괴사, 급성후부다발성판모양색소상피증 양상의 망막병증, 유리체 및 망막혈관염의 보고가 있다.^{7,8,11} 그러나 현재까지 직접적인 EBV 감염과 관련된 안가지혈관염 양상의 보고가 없는 점 및 EBV 감염 때 보고된 유리체염 등의 안구 내 염증 소견이 본 증례에서는 없었던 점을 고려할 때, 안가지혈관염은 직접적인 안구 내 바이러스 침윤보다는 면역학적 반응 등 다른 기전과 관련되는 것으로 생각된다.⁷

안가지혈관염의 발병 기전은 아직 명확히 밝혀져 있지 않다. 그러나 특발성 안가지혈관염의 일부 증례에서 HSV, VZV, 콕사키 바이러스 A10, 아데노 바이러스, 홍역, 풍진 바이러스 등에 대한 항체 역가가 증가되어 있어, 질환의 발생에 바이러스 감염이 관련되어 있을 가능성을 시사한다.³ 특히 대부분의 증례에서 감기와 유사한 증상이 전구기에 나타나는 것으로 보아, 여러 감염원에 대한 과민 반응으로 인해 면역복합체가 형성된 후 혈관에 침착되어 발생한다는 기전이 가장 설득력이 있으며 스테로이드 치료에 대한 반응이 그 근거로 제시되고 있으나, 스테로이드 치료에 대해서는 이견이 있어, 아직 확립된 병인 및 치료 방침은 없는 상태이다.³ 그러나 안가지혈관염의 일부 증례 및 본 증례에서 시행된 SD-OCT상 공통적으로 관찰되는 혈관 주위 부종, 혈관벽 및 혈관 주위 고반사 음영의 삼출물들은 앞서 언급된 면역복합체 관련 반응을 시사하는 것으로 생각되며,^{12,13} 산재된 또 다른 작은 크기의 고반사 음영은 이러한 병변에 수반되는 이차적인 킬러세포의 반응으로 설명될 수 있다.^{12,14} 이러한 SD-OCT상의 병변들은 기존의 보고들^{12,13} 과 본 증례 모두에서 경과가 호전되며 소실되는 양상을 보였기에, 안가지혈관염과 같은 드문 질환에 있어서도 SD-OCT를 통한 망막의 미세구조 및 변화에 대한 관찰이 병인 및 경과를 추적하는 데에 있어 유용함을 알 수 있다.^{12,13} 안가지혈관염의 치료는 앞서 언급된 바와 같이 정립되어 있지는 않으나 대부분의 문헌들에서 스테로이드 전신 투여로 치료 효과가 보고되고 있고,³ 또한 EBV 감염에서는 대개 acyclovir 투여가 시행된다는 점^{8,15}을 고려하여 저자들은 두 약제의 병합 치료를 시행하여 합병증 없이 호전되는 좋은

경과를 확인할 수 있었다.

결론적으로 일차성 EBV 감염은 본 증례와 같이 전신 감염을 시사하는 이상 소견 없이 안가지혈관염으로 발현될 수 있다. 그러므로 EBV는 안가지혈관염의 드문 원인으로 고려되어야 하며, 특수 항체검사 및 혈청 바이러스 PCR 검사 등을 적절히 시행하여 정확한 진단 및 치료 계획을 수립할 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Ito Y. Frosted branch angiitis in a child. *Rinsho Ganka (Jpn J Clin Ophthalmol)* 1976;30:797-803.
- 2) Kleiner RC. Frosted branch angiitis: clinical syndrome or clinical sign? *Retina* 1997;17:370-1.
- 3) Walker S, Iguchi A, Jones NP. Frosted branch angiitis: a review. *Eye (Lond)* 2004;18:527-33.
- 4) Farrando J, Fonollosa A, Segura A, Garcia-Arumi J. Frosted branch angiitis associated with Epstein-Barr virus systemic infection. *Ocul Immunol Inflamm* 2008;16:41-3.
- 5) Sugan SL, Henderly DE, Friedman SM, et al. Unilateral frosted branch angiitis. *Am J Ophthalmol* 1991;111:682-5.
- 6) Turgut B, Kaya MK, Demir T, et al. Atypical presentation of frosted branch angiitis from Turkey: a case report. *Clinical Optometry* 2010;2:39-41.
- 7) Victor AA, Sukmana N. Retinal vasculitis associated with Epstein-Barr virus infection, a case report. *Retin Cases Brief Rep* 2018;12:314-7.
- 8) Keorochana N. A case report of Epstein-Barr virus-associated retinal vasculitis: successful treatment using only acyclovir therapy. *Int Med Case Rep J* 2016;9:213-8.
- 9) Bauer CC, Aberle SW, Popow-Kraupp T, et al. Serum Epstein-Barr virus DNA load in primary Epstein-Barr virus infection. *J Med Virol* 2005;75:54-8.
- 10) Gartzonika C, Vriani G, Priavali E, et al. Utility of real-time PCR in the diagnosis of primary Epstein-Barr virus infection. *J Med Microb Diagn* 2012;1:118. doi:10.4172/2161-0703.1000118.
- 11) Kim SJ, Barañano DE, Grossniklaus HE, Martin DF. Epstein-barr infection of the retina: case report and review and review of the literature. *Retin Cases Brief Rep* 2011;5:1-5.
- 12) Giani A, Sabella P, Eandi CM, Staurengi G. Spectral-domain optical coherence tomography findings in a case of frosted retinal branch angiitis. *Eye (Lond)* 2010;24:943-4.
- 13) He L, Moshfeghi DM, Wong IG. Perivascular exudates in frosted branch angiitis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45:443-6.
- 14) Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T, et al. Müller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:627-36.
- 15) Rafailidis PI, Mavros MN, Kapaskelis A, Falagas ME. Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients. *J Clin Virol* 2010;49:151-7.

= 국문초록 =

엡스타인-바 바이러스 감염에 의한 연가지혈관염

목적: 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus, EBV) 감염에 의한 연가지혈관염을 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증례요약: 7세 남아가 양안 시야 흐림으로 내원하였다. 최대교정시력 우안 0.8, 좌안 0.6, 안저검사상 양안 후극부에서 주변부까지 망막혈관, 주로 정맥 주위에 연가지 모양의 초형성을 보였고, 형광안저혈관조영에서 후기에 초형성된 혈관의 형광염색과 누출이 관찰되었다. Spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT)에서 병변 혈관벽의 비후 및 혈관주위 고반사 음영의 침착물이 관찰되었다. EBV 바이러스캡시드항원 Immunoglobulin G 상승 및 혈청 바이러스 중합효소 연쇄반응검사에서 EBV 양성을 보여 EBV에 의한 연가지혈관염을 진단하였다. Acyclovir 및 스테로이드 투약 3일째 양안 최대교정시력이 1.0으로 호전되었다. 망막혈관은 치료 7주 후 정상으로 회복되었고, SD-OCT상의 혈관벽 비후 및 혈관주위 침착물도 소실되었다.

결론: EBV 감염은 일차 감염의 전신 증상 없이 연가지혈관염으로 발현될 수 있으므로, 연가지혈관염의 드문 원인으로 고려해야 할 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2019;60(7):706-711〉

손현우 / Hyeon Woo Son

메리놀병원 안과
Department of Ophthalmology,
Maryknoll Hospital