

## 궤양성 대장염 환자에서 발생한 혈구탐식증후군 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김용철 · 김건민 · 이호상 · 홍석인 · 정대영 · 김진일 · 박수현 · 김재광

### A Case of Hemophagocytic Syndrome in an Ulcerative Colitis Patient

Yong Cheol Kim, M.D., Gun Min Kim, M.D., Ho Sang Lee, M.D., Seok In Hong, M.D.,  
Dae Young Cheung, M.D., Jin Il Kim, M.D., Soo-Heon Park, M.D., and Jae Kwang Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

A case of hemophagocytic syndrome associated with ulcerative colitis is very rare. A 32-year-old man visited the hospital complaining of fever and severe abdominal pain for 7 days. He was diagnosed to have ulcerative colitis 2 years ago and had been treated with sulfasalazine. Three months ago, he had abdominal pain, weight loss, and hematochezia, so prednisolone and mercaptopurine were added to the treatment. On admission, the physical examination showed splenomegaly. Peripheral blood counts revealed pancytopenia, and bone marrow aspirate smears showed many histiocytes with active hemophagocytosis. There was no evidence of viral and bacterial infections and other neoplasms, which were commonly associated with hemophagocytic syndrome. He was successfully treated with high dose steroid. We report this case along with a review of the related literatures. (*Korean J Gastroenterol* 2010;56:45-48)

**Key Words:** Ulcerative colitis; Hemophagocytic syndrome

#### 서론

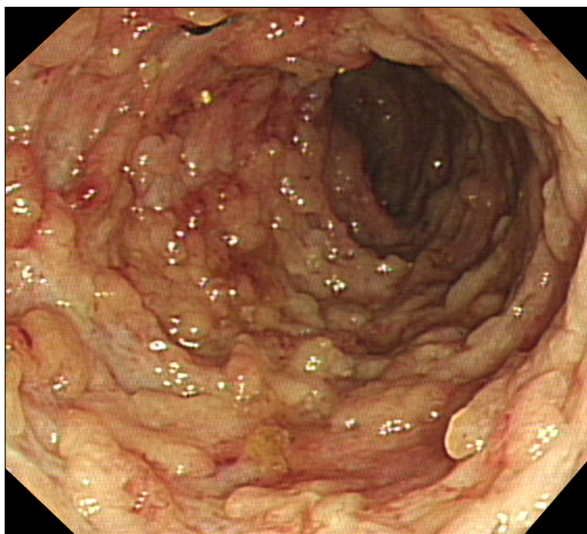
혈구탐식증후군은 병리적으로 활성화된 대식세포가 적혈구, 백혈구, 혈소판과 이들의 전구 세포들을 포식하는 소견을 말한다. 혈구탐식증후군의 분류는 유전성(가족성)과 후천성(반응성) 혈구탐식증후군으로 나누어 지고, 유전성 혈구탐식증후군은 9번 염색체의 열성 유전 또는 *PRF1*, *UNC13D*, *STX11* 등의 유전자 변이에 의해 주로 소아에서 발생하며, 후천성 혈구탐식증후군은 감염, 악성 신생물, 자가면역질환 등과 연관되어 나타난다.<sup>1-3</sup> 이번 증례는 궤양성 대장염 환자에서 발생한 후천성 혈구탐식증후군의 드문 예<sup>4,6</sup>로서 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

#### 증례

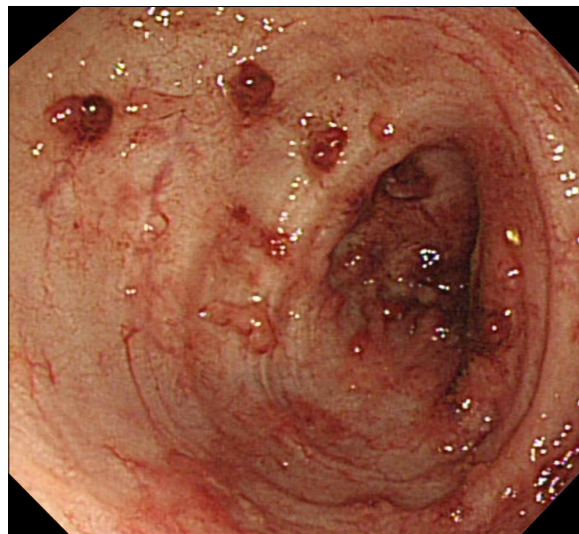
32세 남자가 1주 전부터 발생한 고열과 심한 복통을 주소로 내원하였다. 환자는 2년 전 궤양성 대장염을 진단받고 sulfasalazine 4 g/day으로 치료받았다. 3개월 전부터 심해지는 복통, 체중감소, 혈변을 보여 외래에서 대장내시경을 시행 받았고(Fig. 1) 대장 점막의 부종과 궤양 및 심한 염증성 폴립 등 궤양성 대장염의 악화 소견을 보여 프레드니솔론 40 mg과 mercaptopurine 50 mg을 추가하고 외래 추적 관찰 중이었다. 환자의 과거력에서 당뇨, 고혈압, 폐결핵 등의 병력은 없었고, 흡연력은 5갑년이었다. 음주 및 가족력에서 특이 소견은 없었다.

접수: 2009년 9월 12일, 승인: 2010년 3월 16일  
연락처: 김재광, 150-713, 서울시 영등포구 여의도동 62  
가톨릭대학교 성모병원 내과  
Tel: (02) 3779-2382, Fax: (02) 3779-1331  
E-mail: jkkim488@yahoo.co.kr

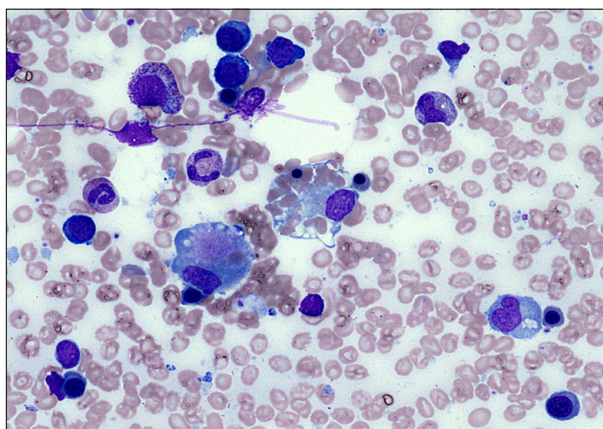
Correspondence to: Jae Kwang Kim, M.D.  
Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, College of Medicine, 62, Yeouido-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea  
Tel: +82-2-3779-2382, Fax: +82-2-3779-1331  
E-mail: jkkim488@yahoo.co.kr



**Fig. 1.** Colonoscopic finding before treatment. It showed mucosal edema, ulcerations, and many inflammatory polyps consistent with severe ulcerative colitis.



**Fig. 3.** Follow-up colonoscopic finding. It showed improved mucosal edema, ulceration, and inflammatory polyps of colon compared to previous colonoscopic findings.



**Fig. 2.** Bone marrow finding. Bone marrow aspiration revealed histiocytes with active hemophagocytosis (May-Grunwald Giemsa stain, ×400).

신체검진에서 활력징후는 혈압 130/70 mmHg, 맥박 120회/분, 체온 38.4°C, 호흡수 20회/분이었다. 환자는 급성병색 소견을 보였으며, 결막은 창백하였고, 복부 진찰에서 비장이 촉진되었다. 단순 흉부 및 복부 방사선 검사에서 특이 소견은 보이지 않았으며, 말초혈액 검사에서 혈색소 4.8 g/dL, 헤마토크리트 14.6%, 백혈구 950/mm<sup>3</sup>, 절대 호중구 500/mm<sup>3</sup>, 혈소판은 110,000/mm<sup>3</sup>로 범혈구감소증을 보였다. 혈액화학 검사에서 공복 혈당은 110 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, Na 134 mEq/L, K 3.8 mEq/L, Cl 96 mEq/L, calcium 7.5 mg/dL 이었으며, AST 8 IU/L, ALT 6 IU/L, 알칼라인 포스파타제 106 IU/L,  $\gamma$ -GTP 21 IU/L, LDH 481 IU/L, 총 빌리루빈은 2.31 mg/dL이었고 간접 빌리루빈이 1.92 mg/dL로 상승된

소견이었다. 지질검사는 총콜레스테롤 204 mg/dL, 중성지방 165 mg/dL로 정상이었다. 적혈구 침강 속도는 8 mm/hr, CRP 12.98 mg/L이었다. 빈혈검사에서 MCV 88.4 fl, MCH 30.7 pg 이었으며, 혈청 철(ferritin)은 1,317  $\mu$ g/L으로 증가되어 있었다. 말초 혈액 도말 검사에서 미성숙 적혈구 증가와 백혈구 감소가 관찰되어 시행한 골수 조직 검사 소견에서 30%의 세포충실도를 보이며, 골수세포와 조혈세포의 비는 1:1로 조혈세포의 비율이 높았다(정상 비 2:1-4:1). 조직구는 수적으로 증가되어 있었으며, 현저한 활동성 혈구탐식세포의 양상을 보여, 환자는 혈구탐식증후군으로 진단되었다(Fig. 2).

혈구탐식증후군에서 흔히 동반되는 감염, 악성 신생물, 자가면역질환과의 연관성을 찾기 위해, 면역학 및 핵의학 검사들을 시행하였다. 발열이 있어 시행한 소변과 혈액 배양검사서 균은 자라지 않았으며, 바이러스성 감염에 대한 검사로 거대세포 바이러스, 헤르페스 바이러스, 엡스타인 바이러스와 파보 바이러스에 대한 항원, 항체 검사를 시행하였고, 모두 면역글로블린 M은 음성, G는 양성을 보였다. 항핵항체는 음성이었으며, 암표지자 검사로  $\alpha$ -FP, CA 19-9, CEA를 측정하였으며 각각 0.28 ng/mL, 10.8 IU/mL, 2.85 ng/mL로 정상이었다. 악성 신생물에 대한 영상의학 검사로는 복부전산화단층촬영을 시행하였으며 특이 소견은 관찰되지 않았다.

입원 후 프레드니솔론과 mercaptopurine의 투약을 중단하고, 혈구탐식증후군의 치료로 3병일부터 텍사메사손 15 mg을 10일간 정맥 내 투여하였다. 8병일부터 백혈구 수치의 증가를 보이고, 발열이 호전되는 등 임상 증상이 호전되었으며, 15병일 혈액 검사에서 혈색소 12.8 g/dL, 헤마토크리

트 39.1%, 백혈구 9,350/mm<sup>3</sup>, 절대 호중구 4,700/mm<sup>3</sup>, 혈소판은 270,000/mm<sup>3</sup>로 호전되어 프레드니솔론 40 mg 경구 투약으로 전환하고 퇴원하였다.

이후 외래에서 6주간 프레드니솔론 40 mg 경구 투약을 유지하고 점차 감량 후 중단하였다. 환자는 8개월째 외래 추적 관찰 중이며, 혈액검사에서 범혈구 감소증의 재발은 보이지 않고, 외래에서 시행한 추적 대장내시경검사서 이전에 관찰되던 대장의 점막부종, 궤양 및 염증성 폴립이 호전되었다(Fig. 3).

## 고 찰

혈구탐식증후군의 임상 소견은 고열, 오한, 전신 쇠약, 소화기계 증상, 간 비장 종대, 림프절 종대, 피부 발진, 황달 등을 특징으로 하고 호발 연령은 없으나 여자보다 남자에서 호발하는 경향이 있다.<sup>7</sup> 병태생리 기전은 불명확하나 조직구에 의한 혈구 탐식 활동의 증가가 혈구감소증의 원인이 될 수 있고, 바이러스가 원인인 경우 적혈구 세포막에 직접 작용하여 세포막에 변화를 가져와 혈구 세포의 표면 항원이 변화하며,<sup>8</sup> T 림프구에서 분비되는 사이토카인에 의해 대식세포가 활성화되어 사이토카인을 분비하고 탐식작용이 증가된다.<sup>9</sup> 혈구탐식증후군의 여러 증상들 중 발열은 TNF- $\alpha$  및 IL-1, 혈구 감소증은 IL-2, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , 범혈관내 응고증은 INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , 담즙 정체에는 TNF- $\alpha$ 가 관련된다.<sup>8</sup> 이외에도 조혈성장 인자의 감소에 의한 골수에서의 줄기세포 억제제가 혈구 감소증의 원인이 될 수 있다.<sup>10</sup>

혈구탐식증후군의 진단은 발열, 비장비대, 혈구감소증(헤모글로빈 <9 g/dL, 혈소판 <10만/mm<sup>3</sup>, 백혈구 <1,000/mm<sup>3</sup> 중 2가지 이상), 중성지방 >3 mmol/L 또는 삼요소원혈증 <1.5 g/L, 혈청 철(ferritin) >500  $\mu$ g/L, sCD25 >2,400 U/mL, 자연세포독성 세포 활동성 감소, 골수 또는 뇌척수액 등에서 혈구탐식증후군의 병리 소견, 이상의 8가지 임상증상 또는 혈액 검사에서 5가지 이상을 만족하면 진단할 수 있다.<sup>3</sup> 이번 증례에서는 발열, 비장비대, 헤모글로빈과 백혈구 감소, ferritin 증가, 골수 조직 검사에서 혈구탐식세포를 보여 혈구탐식증후군으로 진단되었다.

혈구탐식증후군은 기저 질환에 대한 광범위한 조사가 필요하며 특히 감염, 림프종, 백혈병, 혹은 전신 홍반성 낭창과 같은 자가면역질환의 가능성을 염두에 두고 검사를 시행하여야 한다.<sup>1</sup> 이번 증례에서는 감염을 배제하기 위해 혈액 및 소변 배양검사, 바이러스 항원 항체 검사를 시행하였고, 모두 음성이었다. 그러나 면역이 저하된 환자에서는 항체 생성이 떨어져 위음성 결과가 나올 수 있으므로 바이러스 감염에 대해 높은 민감도를 갖는 DNA 또는 항원 PCR 검사를 추가적으로 시행해 볼 수 있겠다.<sup>11</sup> 그 외 검사에서 혈구

탐식증후군과 연관된 다른 질환은 찾지 못하였다.

1970년부터 2005년까지 Pubmed와 EMBASE 검색을 통해 보고된 염증성 장질환 환자에서 발생한 혈구탐식증후군은 모두 7예이며,<sup>6</sup> 이후 현재까지 더 이상의 보고는 없다. 이중 궤양성 대장염 환자에서 발생한 혈구탐식증후군은 단 2예이며, 그 중 1예는 메틸프레드니솔론 1,000 mg/day의 고용량 스테로이드를 투여 받고도 증상 호전이 없어 대장절제술을 시행하였으나 심한 범혈구감소증이 지속되어 골수조직검사를 시행하고 혈구탐식증후군으로 진단받았고, 술 후 조직에서 거대세포감염이 입증되어 항바이러스제의 투여로 호전되었다.<sup>5</sup> 다른 1예는 이번 증례와 같이 발견된 감염이 없었으며, 치료로 메틸프레드니솔론 1,000 mg/day과  $\gamma$ -글로블린 0.5 g/day을 3일간 정맥 내 투여 후 메틸프레드니솔론을 점차 감량하였고, 10병일째 혈변, 복통, 고열 등의 증상이 호전되었으며, 24병일째 프레드니솔론 50 mg/day, sulfasalazine 3 g/day 경구 투약으로 변경한 후 감량하다 122병일째 프레드니솔론 5 mg/day, sulfasalazine 3 g/day 경구 투약으로 유지하고 퇴원하였다.<sup>4</sup>

혈구탐식증후군의 기저질환의 하나로 알려진 전신홍반성 낭창과 같은 자가면역질환은 자가항체가 조혈세포에 작용하고, 사이토카인을 매개로 하여 조직구를 활성화하는 것으로 알려져 있다.<sup>12</sup> 궤양성 대장염도 점막의 T-림프구 매개 면역반응이 활성화되면서 IL-1 $\beta$ , IL-2와 IL-2 수용체, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 등의 사이토카인의 분비가 증가되어 면역체계의 교란을 가져올 수 있으며,<sup>13,14</sup> 이때 분비되는 사이토카인 중 IL-2 수용체, IL-6와 IL-8이 혈구탐식세포를 활성화시킬 수 있다.<sup>15</sup>

이번 증례와 같은 면역감소 환자의 경우 불현성 바이러스 감염에 의한 혈구탐식증후군을 완전히 배제할 수는 없겠으나, 기저질환인 궤양성 대장염이 악화되어 프레드니솔론과 mercaptopurine을 추가하였으나 호전되지 않으며 혈구탐식증후군이 발생하였고, 치료로 항바이러스제의 투여 없이 고용량 스테로이드에 잘 반응하고, 외래에서 시행한 추적 대장내시경검사서 궤양성 대장염이 호전되었다는 점을 고려해 볼 때 궤양성 대장염에 의한 혈구탐식증후군으로 진단할 수 있다.

저자들은 국외에서도 보고된 예가 매우 드물고, 국내에서는 최초인 궤양성 대장염 환자에서 발생한 혈구탐식증후군을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

1. Wong KF, Chan JK. Reactive hemophagocytic syndrome--a clinicopathologic study of 40 patients in an Oriental population. Am J Med 1992;93:177-180.

2. Henter JL, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the histiocyte society. *Semin Oncol* 1991;18:29-33.
3. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007;21:245-253.
4. Kanaji S, Okuma K, Tokumitsu Y, Yoshizawa S, Nakamura M, Niho Y. Hemophagocytic syndrome associated with fulminant ulcerative colitis and presumed acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1956-1959.
5. Koketsu S, Watanabe T, Hori N, Umetani N, Takazawa Y, Nagawa H. Hemophagocytic syndrome caused by fulminant ulcerative colitis and cytomegalovirus infection: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1250-1253.
6. James DG, Stone CD, Wang HL, Stenson WF. Reactive hemophagocytic syndrome complicating the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:573-580.
7. Reiner AP, Spivak JL. Hematophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:369-388.
8. Scott H, Moynahan EJ, Risdon RA, Harvey BA, Soothill JF. Familial opsonization defect associated with fatal infantile dermatitis, infections, and histiocytosis. *Arch Dis Child* 1975;50:311-317.
9. Hsiao CH, Kao HL, Lin MC, Su IJ. Ulcerative colon T-cell lymphoma: an unusual entity mimicking Crohn's disease and may be associated with fulminant hemophagocytosis. *Hepato-gastroenterology* 2002;49:950-954.
10. Dehner LP. Morphologic findings in the histiocytic syndromes. *Semin Oncol* 1991;18:8-17.
11. Drew WL. Laboratory diagnosis of cytomegalovirus infection and disease in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:408-411.
12. Kumakura S, Ishikura H, Umegae N, Yamagata S, Kobayashi S. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. *Am J Med* 1997;102:113-115.
13. Matsuura T, West GA, Youngman KR, Klein JS, Fiocchi C. Immune activation genes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1993;104:448-458.
14. Guimbaud R, Bertrand V, Chauvelot-Moachon L, et al. Network of inflammatory cytokines and correlation with disease activity in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2397-2404.
15. Fujiwara F, Hibi S, Imashuku S. Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15:92-98.