

중증 급성 간염으로 발현한 혈구탐식증후군에 관한 연구

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과, *진단검사의학과, † 강릉아산병원 소아과

유정민 · 장수희 · 김준성 · 이주훈 · 이미정 · 박기영[†]

김경모 · 서종진 · 문형남 · 김태형 · 지현숙*

Hemophagocytic Syndrome Presenting as Severe Acute Hepatitis

Jeong Min Ryu, M.D., Soo Hee Chang, M.D., Joon Sung Kim, M.D.,
Joo Hoon Lee, M.D., Mi Jeong Lee, M.D., Kie Young Park, M.D.[†],
Kyung Mo Kim, M.D., Jong Jin Seo, M.D., Hyung Nam Moon, M.D.,
Thad Ghim, M.D. and Hyun Sook Chi, M.D.*

Departments of Pediatrics and *Laboratory Medicine, University of Ulsan
College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

[†] Department of Pediatrics, GangNeung Asan Hospital

Purpose: Hemophagocytic syndrome (HPS) is characterized by persistent high fever, hepatosplenomegaly, cytopenias, hypertriglyceridemia, and/or hypofibrinogenemia. Hepatic manifestations including overt hepatic failure and fulminant hepatitis are common in HPS. Liver transplantation (LT) should be considered in a case of fulminant hepatitis by other than HPS, but LT is contraindicated and complete cure is possible by chemotherapy in HPS. Therefore, we conducted this study to define the characteristics of HPS presenting as severe acute hepatitis.

Methods: Among the total of 23 patients diagnosed as HPS by bone marrow examination between 1994 and 2005 in Asan Medical Center, 11 cases presented as severe acute hepatitis were enrolled in this study. We analyzed the clinical features, laboratory findings and outcome retrospectively.

Results: Seven (64%) of the 11 children with HPS and hepatitis were referred to pediatric gastroenterologist at first. The mean age of onset was 50 months. There was no case with family history of primary HPS. Epstein-Barr virus was positive in 4, and herpes Simplex virus was positive simultaneously in 1 case. As the presenting symptoms and signs, fever was present in 10, hepatosplenomegaly was noted in all and jaundice in 10. Anemia was observed in 10, thrombocytopenia in 10, leukopenia in 8, hypertriglyceridemia in 9, hypofibrinogenemia in 8 and hyperferritinemia in 7 cases, respectively. Nine children received chemotherapy including etoposide. The overall mortality rate was 72% (8/11).

접수 : 2005년 7월 29일, 승인 : 2005년 9월 7일

책임저자 : 김경모, 138-736, 서울특별시 송파구 풍납2동 388-1, 서울아산병원 소아과

Tel: 02-3010-3380, Fax: 02-473-3725, E-mail: kmkim@amc.seoul.kr

Conclusion: HPS, which needs chemotherapy, should be considered as a cause of severe acute hepatitis especially when accompanied with prolonged high fever and cytopenias. (**Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 8: 213~221**)

Key Words: Hemophagocytic syndrome, Acute hepatitis, Fulminant hepatitis, Children

서 론

혈구탐식증후군(Hemophagocytic syndrome, HPS)은 지속적인 고열과 간비종대, 혈구감소증, 고페리틴혈증, 간과 비장 또는 임파절 등의 망상내피계 전반에 걸쳐 적혈구탐식을 보이는 양성 대식세포의 활성화와 증식을 특징으로 하는 질환으로^{1~5)}, 중증 급성 간염 또는 전격성 간염으로 발현할 수 있어서 상당수의 환아들이 간염으로 소아소화기분과로 의뢰되는 경우가 있다. 또한 본 질환은 최근 10여 년간 항암치료와 골수이식의 발전으로 완치가 가능하며 간이식은 금기가 되므로, 간이식이 필요한 다른 원인에 의한 전격성 간염과는 명확한 감별이 요구된다^{6~9)}. 이에 저자들은 중증 급성 간염으로 발현한 혈구탐식증후군의 특징적인 임상 양상을 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1994년 2월부터 2005년 3월까지 서울아산병원 소아과에서 혈구탐식증후군으로 진단받은 환아 23명 중 혈액응고장애를 동반한 심한 급성 간염의 소견으로 발현한 11명의 의무기록을 토대로 후향적으로 인구학적 특징과 임상 양상, 검사 결과 등을 함께 분석하였다.

2. 진단 및 분석

혈구탐식증후군의 진단에는 1991년에 발표된 진

단기준을 사용하였으며¹⁰⁾, 기본적으로 아래의 기준을 모두 만족하는 경우를 혈구탐식증후군으로 진단하였다. 즉, 7일 이상 지속되는 38.5°C 이상의 발열, 늑골 하연 아래 3 cm 이상의 간비종대, 말초혈액에서 두 종류 이상의 혈구감소증(hemoglobin \leq 9 g/dL, platelets \leq 100,000/ μ L, WBC \leq 4,000/ μ L 또는 neutrophils \leq 1,000/ μ L), 고중성지방혈증(\geq 200 mg/dL), 그리고 마지막으로 골수, 비장 또는 림프절 등의 망상내피계 기관에서 혈구탐식증의 조직병리소견의 증거가 있는 것이다(Fig. 1). 저피브리노겐혈증(\leq 150 mg/L)이 고중성지방혈증과 함께 있을 수도 있다. 분석은 인구학적 특징, 임상 소견 및 검사 소견 그리고 치료 및 그에 따른 결과 등을 분석하였고 산술평균과 중위수를 범위와 같이 표시하였다.

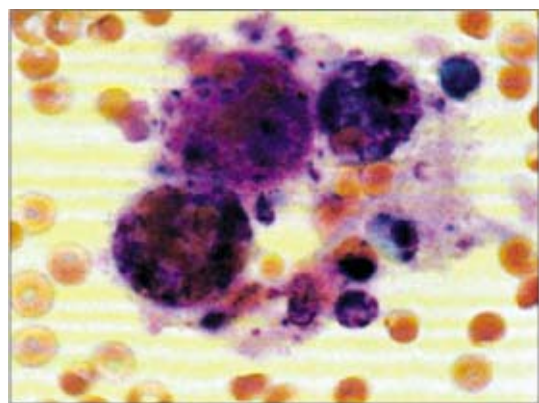


Fig. 1. A bone marrow aspiration specimen of a hemophagocytic syndrome patient shows three macrophages phagocytizing a great number of red blood cells (Brilliant kresyl blue, $\times 400$).

결 과

1. 대상 환아들의 특성

11명의 환아 중 1차적으로 간질환을 의심하여 7명 (64%)의 환아에서 소아소화기 분과로 처음 의뢰되었다. 남아가 7명, 여아가 4명이었고, 연령의 중위수는 47개월이었고, 범위는 26일~11년 9개월이었으며 2세 미만의 환아가 4명(36%)이었다. 평균 추적 관찰 기간은 21개월(0.5~88개월)이었다. 가족성 혈구

탐식증후군의 가족력은 없었고, 단지 5세 된 1명의 남아에서 누나가 백혈병으로 사망한 병력이 있었다.

2. 임상 양상

발병 전에는 모두 건강하였으며 선행 질환은 없었다. 환아들의 임상 양상들은 Table 1과 같다. 발열이 10예에서 관찰되었고(91%) 평균 발열 기간은 18일(7일~60일)이었다. 생후 26일에 발병한 1명의 신생아에서는 발열이 없었다. 모든 환아에서 간비종

Table 1. Clinical Characteristics of the 11 Children with Hemophagocytic Syndrome Presenting as Severe Acute Hepatitis

Parameters	No.	Median (Range)	%
Symptoms			
Fever	10/11		91%
Fever duration (days)	18±17.67	10.00 (0~60)	
Jaundice	6/11		55%
Petechiae	3/11		27%
Cough and sputum	3/11		27%
Skin rash	1/11		9%
Signs			
Lymphadenopathy	3/11		27%
Jaundice	9/11		81%
Hepatomegaly	11/11		100%
Splenomegaly	11/11		100%
Palpable liver (cm)	5±2.13	5 (3~10)	
Palpable spleen (cm)	6±4.07	5 (2~15)	
Pleural effusion	2/11		18%
Laboratory findings			
Leukopenia	8/11		72%
Anemia	10/11		91%
Thrombocytopenia	10/11		91%
Elevated LDH	11/11		100%
Elevated triglyceride	9/11		81%
Decreased fibrinogen	8/11		72%
Elevated ferritin	7/11		64%
Duration from onset to start of VP-16 (days)	49±59.13 (Mean±SD)	30 (7~160)	

LDH: lactate dehydrogenase, VP-16: etoposide.

대가 관찰되었고, 기면과 졸리움 등의 신경계 증상이 모든 환자에서 관찰되었다. 황달이 10예(91%), 점상출혈 3예(27%), 림프절 비대가 3예(27%), 기침, 가래, 호흡곤란을 포함한 호흡기 증상이 3예(25%), 피부발진이 1예(9%)에서 관찰되었다. 간비종대의 정도는 간종대가 평균 5 cm (3~10 cm), 비장종대가 평균 6 cm (2~15 cm)이었다. 질병 발현시에 심한 황달이 50%에서 관찰되었으며, 모든 환자에서 혈청 빌리루빈이 상승되어 있었다. 질병의 경과 중 9명(81%)에서 황달이 관찰되었다.

3. 검사 소견

말초혈액검사에서 입원시 빈혈이 10예(91%), 혈소판 감소증이 10예(91%), 백혈구 감소증은 8예(72%)에서 관찰되었다. 중성지방혈증은 9명(81%)에서, 저

피브리노겐혈증은 8명(72%)에서, 고페리틴혈증은 7명(64%)에서 있었다(Table 1). 백혈구수의 최저치 평균은 4,900 (1,300~9,600)/ μ L, 혈소판수는 56,000 (10,000~128,000)/ μ L, 혈색소 농도는 9.0 (6.6~9.9) g/dL이었다. 평균 C-반응성 단백치는 12 (0.59~29) mg/dL이었다. 평균 AST는 2,080 (7~6,423) IU/L, ALT는 1,140 (20~4,800) IU/L, 총 빌리루빈치는 19 (1.7~53) mg/dL, 직접 빌리루빈치는 10.6 (4.1~21.9) mg/dL, 평균 프로트롬빈 시간은 42% (6.1~74%), INR은 평균 3.4 (1.19~9.4), 중성지방은 434 (66~1,185) mg/dL, LDH는 2,769 (554~7,948) U/L, 피브리노겐은 187 (89~475) mg/dL, 혈청 페리틴은 2,731 (38~12,997) ng/mL이었다(Table 2).

바이러스 감염과의 연관성이 4예(36%)에서 증명되었는데, 모두 골수에서 EBV (Epstein-Barr virus)

Table 2. Laboratory Values of the 11 Children with Hemophagocytic Syndrome

Parameters	Mean \pm SD	Median	Range
Lowest WBC count (/ μ L)	4,900 \pm 3,000	4,700	1,300~9,600
Lowest Hgb concentration (g/dL)	9.0 \pm 1.0	8.5	6.6~9.9
Lowest platelet count (/ μ L)	56,000 \pm 47,000	26,000	10,000~128,000
Highest AST (IU/L)	2,080 \pm 2,075	1,848	7~6,423
Highest ALT (IU/L)	1,140 \pm 1,380	527	20~4,800
Duration to highest ALT (days)	23 \pm 22.8	10	2~60
Highest total bilirubin (mg/dL)	19.0 \pm 15.7	11.8	1.7~53
Highest direct bilirubin (mg/dL)	10.6 \pm 6.4	8.7	4.1~21.9
Highest ALP (U/L)	980 \pm 1,040	692	96~3,652
Duration to highest ALP (days)	34 \pm 30	16	9~100
Lowest albumin (mg/dL)	2 \pm 0.5	2.2	1.4~3.1
Duration to lowest albumin (days)	31 \pm 30	15	7~100
PT (%)	42 \pm 23.5	50	6.1~74
Duration to lowest PT (days)	31 \pm 21	35	1~60
INR	3.4 \pm 2.9	1.8	1.19~9.41
aPTT (sec)	74 \pm 39	59.9	45.5~180
CRP (mg/dL)	12 \pm 11	8	0.59~29
Highest LDH (U/L)	2,770 \pm 2,200	1,894	554~7,948
Highest Triglyceride (mg/dL)	434 \pm 325	342	66~1,185
Lowest Fibrinogen (mg/dL)	187 \pm 139	120	89~475
Highest Ferritin (ng/mL)	2,730 \pm 4,000	1,436.5	38~12,997

SD: standard deviation, AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase, ALP: alkaline phosphatase, PT: prothrombin time, INR: international normalized ratio, aPTT: activated partial thromboplastin time, CRP: c-reactive protein.

PCR (polymerase chain reaction)이 양성이었고, 이 중 1예에서는 골수에서 herpes simplex virus (HSV) PCR 이 동시에 양성으로 나왔다.

4. 치료 및 예후

총 9명의 환아가 HLH-94 protocol (etoposide, dexamethasone, intrathecal methotrexate)로 항암치료를 받았으며, 치료를 시행하지 못한 두 명은 모두 며칠 이내에 사망하였다. 증상 발현 후 본원으로 전원 되기까지의 기간이 23일이었으며, 전원 후 평균 26일 만에 진단되었고, 증상 발현시부터 etoposide 투여까지의 평균 기간은 49일(중위수 30일, 7일~160일)로 4주 이상이 소요된 경우가 9예 중 5예로 56%였다. 4주 이내에 항암치료를 시작한 4명 중 1명은 관해 후 질병 없는 상태로 47개월째 추적관찰 중이며, 관해가 되지 않은 3명 중 2명은 항암유도요법 도중에 사망하였고, 1명은 골수이식을 시행하였는데, 현재 생존하여 42개월째 질병 없는 상태이다. 4주 이후에 항암치료를 시작한 5명 중에서는 1명에서 완전관해 후 질병없는 상태로 5년이 경과하였고, 완전관해가 오지 않은 4명 중 3명이 유도 항암요법 중 사망하였고, 골수이식을 시행한 1명도 패혈증으로 사망하였다. 전체적으로 볼 때, 항암치료를 받은 9명 중 3명이 관해에 이르렀고, 관해가 이루어지지 않은 6명 중 2명에게 골수이식을 시행하였다. 전체 사망률은 11명 중 8명으로 72%였는데, 사망원인으로는 8명 중 4명(50%)은 발병 2주 이내에 질환자체로 인한 간부전을 포함한 다장기 기능부전으로 사망하였고, 이들은 모두 1개월 이내에 사망하였다. 다른 4명(50%)은 항암치료 시행 도중 패혈증으로 사망하였는데, 발병 후 각각 3개월, 5개월, 7개월, 18개월에 사망하였다. 항암치료를 받은 9명의 환자들 중에서 사망한 환아는 6명이었다(67%). 발병 4주 이내에 항암치료를 시작한 경우 4명 중 2명으로 50%의 사망률을 보였고, 4주 이후에 시작한 경우는 5명 중 4명이 사망하여 사망률은 80%로 차이를 보였으나 숫자가 적어 통계학적 유의성을 말하기는 어려웠다. 발병 연령의 관점에서 볼 때 2세 미만 환자의 사망률은 100% (4/4)였고, 2세 이상의 환자들의 사

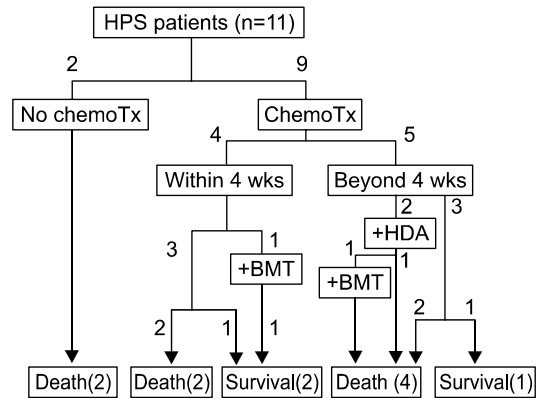


Fig. 2. Treatment and outcome of 11 children with hemophagocytic syndrome. ChemoTx: chemotherapy, HDA: high dose acyclovir, BMT: bone marrow transplantation, HPS: hemophagocytic syndrome.

망률은 62.5% (5/8)였다. 골수 EBV PCR 양성이었다 환아 4명 중 2명에서 고용량 acyclovir를 투여하였는데 이들 중 1명은 앞서 언급했던 골수이식 도중 패혈증으로 사망한 1예이고, 다른 1명은 간부전에 합병된 뇌부종으로 사망하였다(Fig. 2). 발열이 없던 1명의 신생아는 생후 26일에 경부종괴와 복부팽만을 주소로 내원하였고 이후 골수검사에서 확진되어 항암요법을 실시하였으나 결국 간부전으로 사망하였다.

고 찰

혈구탐식증후군(HPS)은 혈구탐식성 림프조직구증식증(Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)이라고도 불리는 질환으로 항원-표현(antigen-presenting) 대식세포의 활성화로 조절되지 않는 적혈구 탐식과 염증반응의 매개체들(cytokines)의 분비가 지속적으로 상향 조절되는 질환이다. 혈구탐식증후군에서 간 이상으로 발현하는 경우는 많지만 처음부터 전격성 간염으로 발현하는 경우는 흔하지 않은 것으로 알려져 있으나 질병이 진행함에 따라 명백한 간부전으로 진행할 수 있으므로¹¹⁾, 중증 간염과 간부전의 원인으로 혈구탐식증후군도 고려해야 할 필요가 있다. 본 연구에서 혈구탐식증후군이 중증

급성 간염으로 발현하는 비율은 23명 중 11명으로 48%였으며, 심한 간염 소견으로 인하여 소아소화기 분과로 먼저 의뢰된 경우가 11명 중 7명으로 64%를 차지하였다. 혈구탐식증후군은 가족성 혈구탐식성 림프조직구증(familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FLH), X-연관 림프증식질환(X-linked lymphoproliferative disorder, XLP), Chediak-higashi 증후군, Griscelli 증후군 등에서와 같이 1차성일 수 있으며, 심한 세균 또는 기생충 감염(infection-associated HPS), 다양한 바이러스 감염(viral infection-associated HPS), 악성질환(malignancy-associated HPS), 그리고 여러 자가면역기전에 의한 질환(systemic lupus erythematosus, juvenile rheumatoid arthritis, Kawasaki disease) 등에서 면역학적 활성화와 연관되어 올 수 있다^{1,2,12-20}. 일차성 혈구탐식 증후군 중에서 가족성 혈구탐식성 림프조직구증(FLH)은 상염색체 열성 유전을 하며 주로 2세 이전의 소아에서 급격하게 치명적인 경과를 보이는 질환이다²¹. 이에 반해 2차성 또는 반응성 혈구탐식 증후군은 어느 연령에서도 나타날 수 있으며 일반적으로는 일차성혈구탐식 증후군보다 좋은 예후를 보이거나, EBV 감염과 연관된 경우에는 예후가 좋지 않을 수 있다.

본 연구에서 인용한 혈구탐식증후군의 진단기준은 1991년 Henter 등¹⁰의 FHL 연구회에 의해 제안되었다. 그러나 최근 이 진단 기준을 모두 만족하지 않는 혈구탐식증후군 환자들에 대한 보고가 증가하고 있으며, 질병 경과 중 나중예야 이 진단기준들을 모두 만족하는 경우가 많다^{10,22}. 그러나 조기 진단과 조기 치료가 생존에 필수적이므로^{22,23}, 혈구탐식증후군이 강하게 의심되는 경우 모든 진단기준을 다 만족하지 않는다 하더라도 질병이 심해지기 전에 치료를 시작하는 것이 중요하다²⁴. 본 연구의 증례들에서도 모든 조건을 만족하지 않은 경우가 있었는데, 생후 26일에 발병한 1명의 신생아에서는 발열이 없었고, 중성지방혈증은 11명 중 9명(81%)에서, 저피브리노겐혈증은 11명 중 8명인 72%에서 보였다. 발열이 없었던 것은 신생아 시기에 발현하였기 때문인 것으로 생각된다. Aygun 등²⁵도 생후 1개월 미만의 조산아에서 발생한 감염연관성 혈구탐식증

후군 3예를 발표하였는데, 그 중 2예에서 발열이 없었다. 또한 Palazzi 등¹⁹은 19명의 불명열로 발현한 혈구탐식증후군 환아들에 대한 연구에서 고중성지방혈증과 저피브리노겐혈증이 각각 43.8%, 61.5%에서 관찰되었음을 보고했다.

이전의 여러 보고들과 마찬가지로, 본 연구에서도 지속적인 발열(91%)과 두드러진 간비종대(100%)가 주요 증상과 징후였으며, 대상 환자 모두에서 2종 이상의 혈구감소증을 동반하였고, 혈중 중성지방(81%)과 페리틴(64%) 수치가 정상보다 높았으며, 저피브리노겐혈증은 72%에서 있었다. 호흡기 증상은 11예 중 3예(27%)에서 보였는데, Palazzi 등¹⁹이 호흡곤란과 저혈압을 같이 보인 경우가 89.5%라고 보고한데 비해 적게 관찰되었다.

서양인들과 달리 아시아인들에게 가족성 혈구탐식 증후군은 흔하지 않은 것으로 보인다⁶. 본 연구에서도 일차성 혈구탐식증후군의 가족력은 없었다. 그러나 급격히 사망으로 이행된 발병 연령 5개월 환아와 26일 환아에서, 2세 이전의 어린 나이에 발병했다는 사실과 급격히 진행되는 질병의 경과 및 바이러스 검사에서 모두 음성으로 나온 사실로 미루어 보아 이들의 발병 원인이 가족성 혈구탐식 증후군이었을 가능성도 완전히 배제할 수는 없다. 또한 가족성 혈구탐식증후군의 첫 증상발현이 감염과 연관되어 나타나서 2차성 혈구탐식 증후군과 동일한 양상으로 발현할 수 있다는 보고가 있다^{10,26}. 본 연구에서 바이러스 감염과의 연관성은 4예(36%)에서 증명되었는데, 모두 골수에서 EBV PCR 양성이었고, 이 중 1예에서는 HSV감염이 같이 증명되었는데, HSV에 의한 외이도염이 있는 후 EBV에 의한 전염성 단핵구증의 임상 양상이 발현하였다. 바이러스 중에서 EBV가 대부분을 차지하였는데, 비록 증례 숫자가 적기는 하지만 이와 같은 현상은 이전의 연구결과와도 일치한다¹³. EBV 감염과 연관된 혈구탐식증후군은 치명적인 것으로 알려져 왔으나, 최근 etoposide를 포함한 항암화학요법이 소개됨에 따라(HLH-94 chemotherapy protocol) 생존율이 월등히 높아졌다^{6,9}. 혈구탐식증후군의 치료는 전통적으로 etoposide를 포함하는 항암용법으로서, 가능한 발

병 4주 이내에 etoposide의 주당 2회 투여와 고용량 dexamethasone으로 8주 간 유도요법을 실시하는데, 호중구 감소증이 동반된 경우 cyclosporine (CsA)의 투여가 첨가된다. 이 때 완전 관해가 오지 않은 경우에는 유지요법으로 넘어가서 골수 줄기세포이식을 시행할 때까지 지속하거나, 골수 줄기세포이식을 시행할 수 없을 때에는 4~10개월 간 장기간 유지요법을 시행하기도 한다. CsA는 호중구 감소증을 이룬 시일내에 정상화시킴으로써 혈구탐식증후군 환아들의 주요 사망 원인인 패혈증의 발생을 감소시켜 준다²⁷⁾. 본 연구에서도 사망원인의 50%가 항암화학요법 도중에 생긴 패혈증이였다. 골수이식은 XLP나 FHL 등의 일차성 혈구탐식 증후군^{28~31)}이나 항암치료에 반응하지 않는 EBV감염 연관성 혈구탐식 증후군(EBV-HLH)³²⁾, 그리고 만성 활동성 EBV감염(chronic active EBV infection, CAEBV)^{33,34)}에서는 반드시 시행해야 한다. Imashuku 등⁸⁾은 혈구탐식증후군 환아에서 발병 후 4주 이내에 etoposide를 투여하면 장기생존율이 90% 이상이라고 보고했는데, etoposide를 4주 이후에 투여하거나 아예 투여하지 않은 경우 생존율은 56%로 현저히 낮았다($p < 0.01$). 본 연구에서도 etoposide를 발병 4주 이내에 투여한 환아들의 사망률은 50%, 발병 4주 이후에 투여한 경우의 사망률은 80%로 차이를 보이기는 하였으나, 증례 수가 적어서 통계학적인 유의성을 말하기는 어려웠다.

Chen 등³⁵⁾은 18명의 소아 혈구탐식증후군 환아들에 대한 연구에서 예후가 좋은 집단보다 치명적인 집단에서 간 손상 정도를 반영하는 AST, ALT, alkaline phosphatase (ALP), 직접 및 간접 빌리루빈 수치가 더 높았다고 보고하였다. Kerguenec 등²⁰⁾도 간 이상으로 발현한 성인 혈구탐식 증후군 환자 30명을 대상으로 한 연구에서 높은 ALP, 높은 혈청 빌리루빈, 또는 factor V와 피브리노겐이 낮은 경우 생존기간이 유의하게 짧았으며, 특징적인 주요 간 이상은 중등도의 혈청 간효소 증가, 심한 담즙 울체와 고빌리루빈혈증, 간 합성기능장애(저알부민혈증과 혈액응고장애)라고 보고했다.

본 연구에서 발병시부터 처음 etoposide를 투여하

기까지의 기간은 평균 49일(중위수 30일, 7일~160일)로 9명 중 5명의 환아에서 4주 이상이 소요되었다. 사망률이 11명 중 9명(72%)으로 높은 이유는 간 손상 정도가 비교적 심한 중증 급성 간염 환아들만을 대상으로 연구했으며, 발병시부터 etoposide를 투여하기까지의 기간이 상대적으로 길었기 때문인 것으로 생각된다.

문헌고찰에서, 혈구탐식증후군이 신생아 혈색소 침착증(neonatal hemochromatosis)으로 오진되어 간이식을 시행했던 1예의 보고가 있다¹¹⁾. 신생아 혈색소 침착증도 간문맥 고혈압에 의한 비종대와 고페리틴 혈증을 보일 수 있어 혈구탐식증후군과 감별을 요하는데, 발열, 혈구감소증 그리고 고중성지방혈증 등은 신생아 혈색소 침착증의 소견이 아니므로 감별이 가능하다¹¹⁾. 결론적으로, 중증 급성 간염 환아에서 지속적인 발열과 두드러진 간비종대, 림프절 비대 등의 증상과 말초혈액에서 뚜렷한 혈구감소증을 보이는 경우에는 혈액탐식증후군을 의심하고 혈중 중성지방, 피브리노겐, 페리틴 등의 측정과 동시에 반드시 골수검사를 시행함으로써 이 질환을 조기에 진단하여 4주 이내에 etoposide를 포함한 항암치료를 시작하고, 필요시 골수이식을 실시하여 완치 가능성을 추구해야 할 것이다. 또한 다른 원인에 의한 전격성 간염으로 오진하여 불필요한 간이식을 시행하지 않도록 해야 할 것으로 사료된다.

요 약

목 적: 혈구탐식 증후군은 지속적인 고열, 간비종대, 혈구감소증, 고 페리틴혈증, 간과 비장 또는 임파절 등의 망상내피계 전반에 걸쳐 적혈구탐식을 보이는 양성 대식세포의 활성화와 증식을 특징으로 하는 질환으로, 심한 급성간염 또는 전격성 간염으로 발현할 수 있어 소아소화기분과로 처음 의뢰되는 경우가 많은데, 혈구탐식증후군은 조기에 etoposide를 포함하는 항암치료 요법을 시행한 후 필요시 골수이식을 시행함으로써 완치가 가능한 질환이나, 다른 원인의 전격성 간염의 경우에는 간이식

이 필요하다는 점에서 정확한 감별이 요구된다.

방 법: 1994년 2월부터 2005년 3월까지 서울아산 병원 소아과에서 혈구탐식증후군으로 진단받은 환자 23명 중 중증 급성 간염의 소견으로 발현한 11명의 의무기록을 토대로 후향적으로 인구학적 특징, 임상 양상, 검사 결과 등을 분석하였다.

결 과: 전체 혈구탐식 증후군 환아들 23명 중 중증 급성 간염 소견으로 발현한 예는 모두 11예로 48%였고, 이 중 소아소화기 분과로 처음 의뢰된 환아가 7명(64%)으로 반 이상을 차지하였다. 평균 나이는 50개월이었다. 원인으로 가족력은 없었고 바이러스 감염이 4예(36%)에서 증명되었는데, 골수에서 EBV PCR 양성이었으며, 이 중 1예는 HSV PCR이 동시에 양성이었다. 임상 증상으로는 발열이 10예(91%), 간비종대가 모든 환자(100%)에서 있었고, 황달 10예(91%), 점상출혈 3예(27%), 임파절 비대가 3예(27%), 호흡기 증상은 3예(25%)에서 관찰되었다. 혈액학적 소견으로 빈혈 91%, 혈소판 감소증 91%, 백혈구 감소증이 72%에서 관찰되었다. 고 중성지방혈증은 81%, 저 피브리노겐 혈증은 72%에서, 고 페리틴 혈증은 64%에서 있었다.

총 9명의 환아가 etoposide를 포함하는 항암요법을 받았고 사망률은 11명 중 8명으로 72%였는데, 발병시부터 4주 이내에 항암요법을 시작한 경우의 사망률은 50%, 4주 이후에 시작한 경우의 사망률은 80%였다. 2세 미만의 환자의 사망률은 100%였다.

결 론: 상당수의 소아 혈구탐식증후군 환아들이 심한 급성 간염 및 간부전, 전격성 간염 등으로 발현할 수 있으며, 특히 지속적인 고열과 혈구감소증 등이 동반된 경우 혈구탐식증후군을 의심하여 조기에 진단하고 4주 이내에 etoposide를 포함한 항암요법과 필요시 골수이식을 실시하여 완치의 가능성을 추구하여야 하며, 다른 원인에 의한 전격성 간염으로 오진하여 불필요한 간이식을 시행하지 않도록 해야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Claire L, Luc M. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). *Autoimmun Rev* 2004;3:69-75.
- 2) Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol* 1997;66:135-51.
- 3) Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour HH Jr, Simmons RL, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979;44:993-1002.
- 4) Wong KF, Chan JK. Reactive hemophagocytic syndrome-a clinicopathologic study of 40 patients in an oriental population. *Am J Med* 1992;93:177-80.
- 5) Tsuda H. Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. *Int J Hematol* 1997;65:215-26.
- 6) Chen RL, Lin KH, Lin DT, Su IJ, Huang LM, Lee PI, et al. Immunomodulation treatment for childhood virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 1995;89:282-90.
- 7) Imashuku S. Advances in the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol* 2000;72:1-11.
- 8) Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, Ishii E, Kinugawa N, Kato M. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol* 2001;19:2665-73.
- 9) Imashuku S, Hibi S, Ohara T, Iwai A, Sako M, Kato M. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunotherapy. *Blood* 1999;93:1869-74.
- 10) Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991;18:29-33.
- 11) Parizhskaya M, Reyes J, Jaffe R. Hemophagocytic syndrome presenting as acute hepatic failure in two infants: clinical overlap with neonatal hemochromatosis. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2:360-6.
- 12) Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000;6:601-8.
- 13) Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JI. Infection - and malignancy - associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:435-44.
- 14) Takagi M, Unno A, Maruyama T, Kaneko K, Obinata

1) Claire L, Luc M. Pathogenesis of hemophagocytic

- K. Human herpesvirus-6 (HHV-6)-associated hemophagocytic syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13:451-6.
- 15) Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol* 1997;66:135-51.
- 16) Kikuta H. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *Leuk Lymphoma* 1995;16:425-9.
- 17) Takami A, Yamauchi H, Asakura H, Ishiyama K, Nakao S. Tsutsugamushi disease (scrub typhus)-associated hemophagocytic syndrome. *Int J Hematol* 2002; 75:337-8.
- 18) Chen YC, Chao TY, Chin JC. Scrub typhus-associated hemophagocytic syndrome. *Infection* 2000;28:178-9.
- 19) Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2003;36:306-12.
- 20) Kerguenec C, Hillaire S, Molinie V, Gardin C, Degott C, Erlinger S, et al. Hepatic manifestations of Hemophagocytic Syndrome: A study of 30 Cases. *Am J Gastroenterol* 2001;96:852-7.
- 21) Henter JI, Arico M, Elinder G, Imashuku S, Janka G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin N Am* 1998;12:417-33.
- 22) Arico M, Janka G, Fisher A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: report of 122 children from the International Registry. *Leukemia* 1996;10:197-203.
- 23) Henter JI, Elinder G, Soder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80:428-35.
- 24) Henter JI, Arico M, Egeler RM. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:342-7.
- 25) Aygun C, Tekinalp G, Gurgey A. Infection-Associated hemophagocytic syndrome to *Pseudomonas aeruginosa* in preterm infants. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:665-7.
- 26) Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour HH Jr, Simmons RL, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome, a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979;44:993-1002.
- 27) Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr-virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;44: 259-72.
- 28) Williams LL, Rooney CM, Conley ME, Brenner MK, Krance RA, Heslop HE. et al. Correction of Duncan's syndrome by allogeneic bone marrow transplantation. *Lancet* 1993;342:587-8.
- 29) Pracher E, Grumayer-Panzer ER, Zoubek A, Peters C, Gadner H. Bone marrow transplantation during fulminant EBV-infection in Duncan's syndrome. *Lancet* 1993;342:1362.
- 30) Fischer A, Cerf-Bensussan N, Blanche S, Le Deist F, Bremard-Oury C, Leverger G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1986;108:267-70.
- 31) Bolme P, Henter JI, Winiarski J, Elinder G, Ljungman P, Lonnerholm G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:331-5.
- 32) Imashuku S, Hibi S, Todo S, Sako M, Inoue M, Kawa K, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with hemophagocytic syndrome (HPS) in Japan. *Bone Marrow Transplant* 1999;23: 569-72.
- 33) Okamura T, Hatsukawa Y, Arai H, Inoue M, Kawa K. Blood stem cell transplantation for chronic active Epstein Barr virus with lymphoproliferation. *Lancet* 2000;356:223-4.
- 34) Fujii N, Takenaka K, Hiraki A, Maeda Y, Ikeda K, Shinagawa K, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for the treatment of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:805-8.
- 35) Chen CJ, Huang YC, Jaing TH, Hung IJ, Yang CP, Chang LY, et al. Hemophagocytic syndrome: a review of 18 pediatric cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:157-63.