

키쿠치씨병과 동반된 혈구탐식 림프조직구중식증의 1예

한양대학교 의과대학 내과학교실

변영상 · 박병배 · 송성현 · 박수역 · 정승민 · 이지선 · 김선민
김연재 · 이주현 · 류지원 · 최정혜 · 이영열 · 김인순

A Case of Kikuchi Fujimoto's Disease Accompanied by Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Young-Sang Byoun, M.D., Byeong-Bae Park, M.D., Sung-Heon Song, M.D., Soo-Yuck Park, M.D.,
Seong-Min Chung, M.D., Ji-Sun Lee, M.D., Sun-Min Kim, M.D., Yeon-Jae Kim, M.D., Ju-Hyun Lee, M.D.,
Ji-Won Ryu, M.D., Jung-Hye Choi, M.D., Young-Yiul Lee, M.D. and In-Soon Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Kikuchi's disease and hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) present different clinical characteristics, especially in prognosis, although both diseases have the clinical similarity in initial presentations. Kikuchi's disease usually has a self-limiting clinical course, but HLH can be fatal. Accordingly, it is important that the differential diagnoses and decision as to initial treatment be made as soon as possible, at the time of clinical presentation. In the case of Kikuchi's disease accompanied with HLH, the decision concerning initial treatment can be very difficult, because these cases have been rarely reported and the prognosis is unpredictable. We report a case of a 21-year-old female diagnosed with Kikuchi's disease accompanied with HLH. Treatment involved steroid therapy, as for treatment of HLH. Recovery was complete. Kikuchi's disease with HLH can be completely treated with more aggressive therapy than used for Kikuchi's disease alone. (*Korean J Hematol* 2009;44:325-329.)

Key Words: Kikuchi's disease, Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Hemophagocytic syndrome

서 론

키쿠치씨병 또는 키쿠치-후지모토씨병(Kikuchi's or Kikuchi-Fujimoto's disease, KD)은 전세계적으로는 드물지만 아시아에서는 비교적 흔한 질환이다. 30세 이하에서 많으며, 남성과 여성 간에 비는 1 : 4 정도로 여성에서 호발하는 질환이다. 고열과 경부 림프절의 동통성 종대를 주 증상으로 시작하며 드물게 간이나 비장 종대를 동반 할 수 있고 황달을 동반한 간기능 이상이나 범혈구성감소증 소견이 관찰되기도 한다. 경부

림프절 조직검사에서 림프절의 괴사나 핵붕괴성 조직 과편 같은 특징적인 소견이 관찰 된다면 확진이 가능하다. 치료는 비스테로이드계 약물 등으로 대증적 치료를 하게 되며, 대부분 3개월 이내에 저절로 호전되는 것이 특징이다. 증상이 심하거나 간기능 이상으로 인해 황달이 나타나는 경우에는 스테로이드를 사용 할 수 있고 대부분 양호한 경과를 보이며 재발은 전체 환자의 3% 미만으로 드문 편이다.^{1,2)}

KD와 임상적 증상이 비슷하지만 예후가 다른 질환으로 혈구탐식림프조직구중(Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)이 있다. HLH는 활성화된 조직구에

접수 : 2009년 7월 22일, 수정 : 2009년 10월 2일

승인 : 2009년 10월 8일

교신저자 : 박병배, 서울시 성동구 행당동 17번지

☎ 133-792, 한양대학교병원 혈액종양내과

Tel: 02-2290-8335, Fax: 02-2298-9183

E-mail: drbbpark@gmail.com

Correspondence to : Byeong-Bae Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Hanyang University Hospital
17, Haengdang-dong, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea

Tel: +82-2-2290-8335, Fax: +82-2-2298-9183

E-mail: drbbpark@gmail.com

의해 적혈구, 혈소판이 탐식되는 병리학적 현상으로, 임상적으로는 고열, 림프절종대, 범혈구성감소증, 간비종대 등을 동반하는 질환이다. 성인에서 2차성 HLH는 EBV같은 바이러스 감염, 악성 림프종이나 류마티스 질환과의 연관성을 보인다고 알려져 있다. 표준치료는 아직 정립되지 않았으나, 대부분 스테로이드를 초기치료로 사용하고 사이클로스포린나 감마글로불린 정주 등을 병합사용 하는 경우도 있으며, 중요 장기에 침범이 있는 경우에는 etoposide를 포함한 복합 항암화학요법과 동종 조혈모세포이식 까지도 고려되는 경우가 있다. 예후는 KD에 비해 매우 나쁜 경과를 가지며, 질병에서 회복된다 하더라도 치료 과정에서 발생하는 여러 가지 부작용들을 감수 해야 한다.³⁻⁵⁾

위의 두 질환은 임상적 초기증상이 비슷하여 감별을 요하며, 대부분 감별진단을 위한 검사로 림프절 조직검사와 골수검사를 하게 된다. 그렇지만, KD에 HLH가 동반되는 경우 두 질환을 명확하게 감별하는 것이 어

렵다. 따라서 이 경우 예후에 대한 예측이 어렵고 초기 치료 결정에 있어서 신중한 선택이 요구된다. KD에서 HLH를 동반한 사례는 드물며, 드물게 보고된 사례들도 주로 소아나 영아에서 보고된 것으로 20세 이상에서 보고된 경우는 거의 없다. 두 질환군이 동반되어 있는 경우가 매우 드물기 때문에 예후는 정확히 알려져 있지 않으나, KD만 있는 경우 보다 나쁜 경과를 보이는 경향이 있으며, 초기 치료에 대해서도 아직까지 추천되는 방법은 없는 실정이다.⁶⁻¹⁰⁾

이에 저자들은 불명열과 경부 림프절 종대를 주소로 내원한 성인 환자에 대하여 경부 림프절 조직검사와 골수검사를 통해 KD에 속발한 HLH로 진단하였고, 보다 적극적인 치료를 조기에 시도하여 완전 치유를 하였기에 이 증례를 보고하는 바이다.

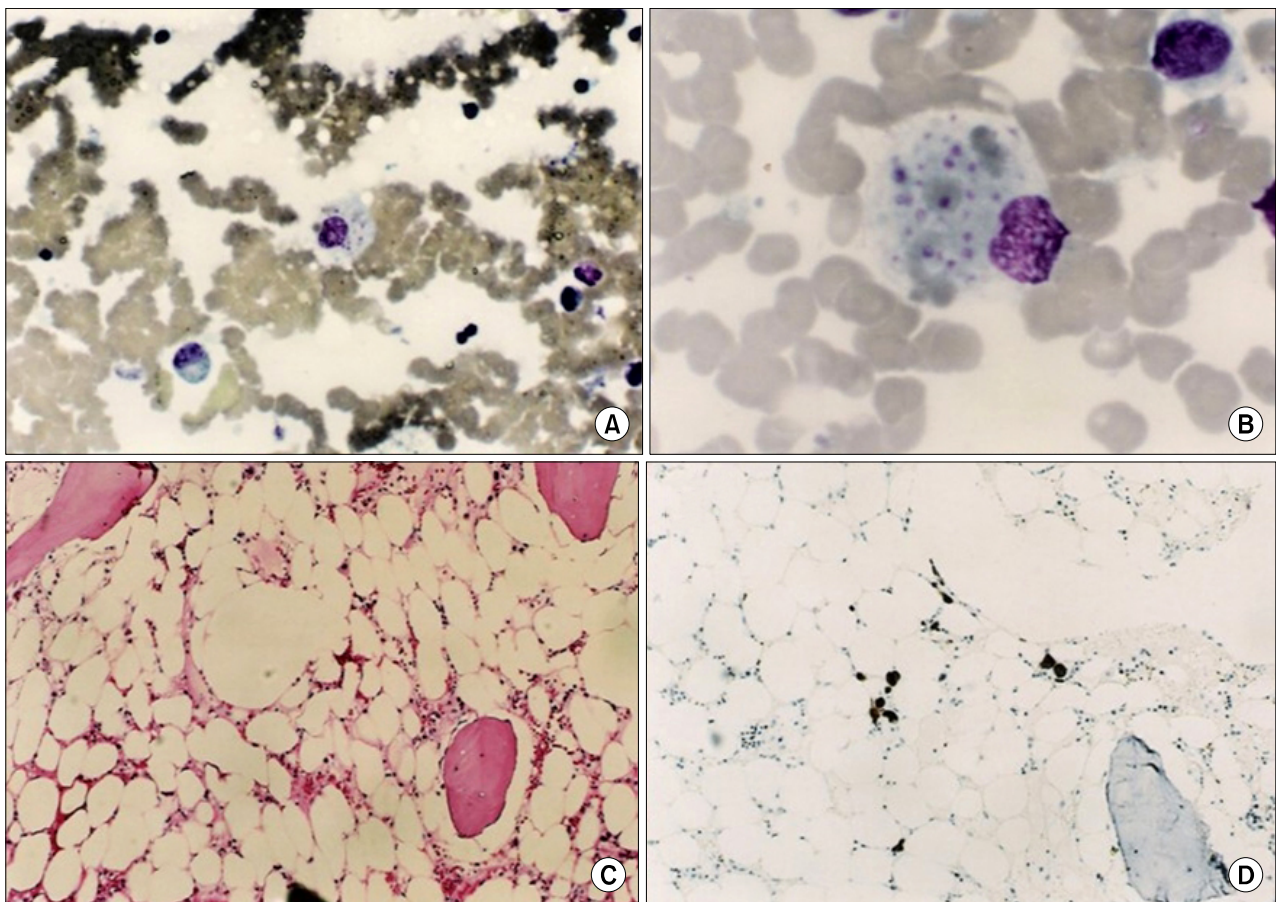


Fig. 1. (A,B) BM aspiration: the monohistiocytes are increased in number, and some of them phagocytize RBC and platelet. ($\times 400/\times 1,000$, Wright-Giemsa stain) (C) BM section: the BM section is hypocellular ($<10\%$) ($\times 100$, H&E stain) (D) BM section: EBV-LMP immunohistochemical staining result as positive in BM ($\times 100$, BM immunohistochemical stain).

증 례

환 자: 21세 여자

주 소: 고열을 동반한 경부 림프절종대

현병력: 내원 20일 전부터 발생한 고열 및 경부 림프절 종대를 주소로 내원하였다. 환자는 상기도 감염이나 원인 불명의 감염증에 준하여 항생제 및 대증 치료를 받았으나 증상 호전이 없어 한양대학교병원에 내원하게 되었다.

과거력: 13년 전에 본원에서 용혈성-요독성 증후군으로 치료 받은 병력이 있다.

가족력: 특이 소견 없었다.

이학적 검사: 내원 당시 신체 검진에서 39도 이상의 발열 및 다수의 양측 경부 림프절 종대와 두경부 및 상하지에서 부종성 반 형태의 피부병변이 관찰되었다.

검사실 소견: 혈액검사에서 백혈구 $1,300/\text{mm}^3$ (segment 56%, band 2%, lymphocyte 34% monocyte 8%), 혈색소 10.5g/dL, 혈소판 $189,000/\text{mm}^3$ 으로 백혈구감소증과 빈혈 및 AST/ALT 53/23 IU/dL, LDH 586 IU/dL으로 상승이 관찰되었으며, 페리틴은 1,360 ng/dL, 피브리노겐은 461 mg/dL, 중성지방은 135 mg/dL으로 페리틴의 상승이 관찰되었다. 바이러스 검사에서 EBV-IgG 및 EBNA가 양성반응, EBV-IgM은 음성반응 이었다.

영상학적 검사: 경부 전산화 단층 촬영에서 양측으로 여러 개의 경부 림프절 종대가 관찰 되었으며, 복부 전산화 단층 촬영에서 복강 내에 다수의 림프절 종대가 관찰되었다.

조직검사: 백혈구 감소증과 불명열에 대한 감별진단을 위해 골수검사 시행하였으며, 골수 흡입검사에서 혈구탐식증이 관찰되었고, 절편 조직검사에서는 세포 충실도가 10% 이하였으며 면역조직화학검사에서 EBV-LMP에 대해 양성 반응이 관찰되었다(Fig. 1). 경부 컴퓨터 촬영에서 보이는 림프절 종대에 대해 경부 림프절 조직검사를 시행 하였고, 검사상 림프절의 괴사 소견을 보이며 고배율에서 핵붕괴성 조직괴편이 보이는 KD로 진단되었다(Fig. 2). 그 외 절제한 림프절 조직에서 시행한 EBV-LMP염색 및 EBV-PCR은 음성이었다.

치료 및 경과: 추적한 혈액 검사에서 AST/ALT 785/509 IU/dL, LDH 1,500 IU/dL으로 측정되어 간염 소견의 악화로 인해 스테로이드 정주(methylprednisolone 1 mg/kg) 시작하였으며, 골수 조직 면역화학검사에서 EBV-LMP에 양성 소견 관찰된 점을 고려하여 항바이러스제인 아시클로비어로 치료를 시작하였다. 아시클로비어는 약제에 인한 발진 때문에 1주일 정도 투여되고 중단 되었으나, 스테로이드는 지속적으로 투여되었다. 스테로이드 치료 후 1주경 피부 병변과 경부 림프절 종대 및 간기능 수치는 호전되기 시작하였으며, 치료 15일 쯤 피부 병변과 림프절 종대는 완전히 사라졌고 간기능 검사에서 AST/ALT/LDH 44/143/396 IU/dL까지 감소하였다. 이후 스테로이드는 감량하여 경구로 투여 하였고, 스테로이드 감량 후에도 증상과 혈액 검사상의 악화 소견은 관찰 되지 않아 퇴원 하였다. 스테로이드는 1주일에 10 mg씩 감량하였고 치료 시작 50일 쯤 간기능 검사가 AST/ALT/LDH 19/32/220 IU/dL로 정상화 되었으며 스테로이드는 감량 후 중단 하였

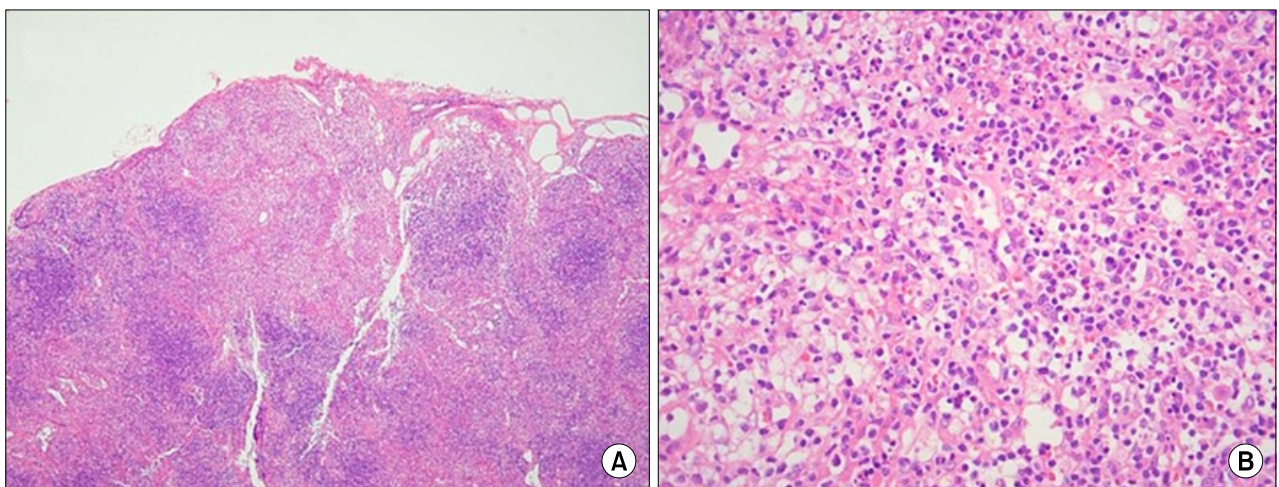


Fig. 2. Cervical lymph node biopsy: (A) Lymph node shows focal necrosis ($\times 40$, H&E stain), (B) karyorrhectic debris, crescentic histiocytes, small lymphocytes with absence of neutrophils and eosinophils ($\times 100$, H&E stain).

다. 이 후 외래에서 추적관찰 하고 있으며, 현재 치료 후 1년 경과 시점에서 재발의 증거는 발견되지 않고 있다.

고 찰

KD는 고열, 림프절 종대, 백혈구 감소증 등을 주 증상으로 하는 양성 질환으로 보통 수개월 내에 자연 치유되며, 재발은 드문 것으로 알려져 있다. 그러나 드물게 피부병변이나 관절염 혹은 간비종대 등도 나타날 수 있으며,¹⁾ 일부 환자에서는 경과가 나쁘거나 전신성 홍반성 루푸스 등과 같은 다른 면역질환들과 동반되어 만성적인 경과를 보이기도 한다.¹¹⁾ KD는 대증 치료만으로도 완전 회복이 가능하고, 전신 증상이 심하거나 지속될 때 혹은 자가면역질환이 동반되는 경우에는 고용량 스테로이드 사용을 고려하기도 한다.^{1,2,7)}

KD와 비슷한 초기 증상을 나타내지만 예후가 매우 다른 HLH의 경우에는 보다 집중적이고 적극적인 치료를 해야 하기 때문에, 초기에 빨리 이 두 질환을 감별 하여 적절한 치료를 받도록 하는 것이 중요하다. 대부분 경부 림프절 종대에 대한 조직검사로 감별 진단이 가능하지만, 이 두 질환군이 동반되어 있는 경우에는 조직검사에서 양쪽 질환군에서 보이는 조직학적 특징이 모두 보일 수 있기 때문에 감별이 쉽지 않으며, 초기 치료에 있어서는 어느 질환군에 준하여 치료를 할 것인지에 대한 결정에 어려운 점이 있다.

현재까지 보고 된 HS를 동반한 KD에 대한 증례는 드물며, 거의 대부분이 소아 및 청소년에게 발생한 증례들이다.⁶⁻¹⁰⁾ 이들 보고에서는 진단 당시 KD와 HLH가 동시에 존재 하는 것이 아니라 HLH가 KD병의 경과 중에 2차적으로 속발 하는 것으로 생각하였다. 그렇지만 이 두 질환군의 병인론적 연관성에 대해서는 설명하기 어려웠다. Epstein-Barr virus (EBV) 감염과 연관된 HLH나 일차성 HLH의 경우 치료가 어렵고 안 좋은 경과를 보이는데 반하여, KD에 속발된 HLH의 경우는 스테로이드와 같은 치료에 비교적 좋은 예후를 보이고 있다.^{8-10,12)}

따라서, KD에 의해 HLH가 속발한 경우 대증적인 치료 이외에 스테로이드를 포함한 적극적인 치료가 꼭 필요한지에 대해서는 논란이 있을 수 있지만, HLH가 일차성인지 아니면 속발성인지 확실하지 않은 상태에서는 적극적인 치료가 필요 할 것으로 생각된다. 성인에서도 KD와 동반된 HLH에 대한 한 보고가 있었는데, 여러 가지 치료에도 불구하고 환자가 사망 하였던

증례였다.⁷⁾ 이 보고서는 조기 진단이 안되었던 것과 적절한 치료적 대처가 미흡 했던 것이 사망 원인의 하나라고 지적 하고 있으며, 이 역시 발병 초기에 적극적인 치료가 필요하다는 것을 뒷받침 해주고 있다.

KD에 동반된 HLH의 경우, HLH가 KD와 연관 되어 있는지에 대한 감별은 림프절 조직검사를 통하여 대략적으로 확인하는 방법이 있다. 대개 일차성 HLH 경우 골수뿐만 아니라 림프절을 포함한 모든 세망내피계통에서 혈구탐식증이 관찰되지만, KD에 의해 속발된 HLH의 경우는 오로지 골수에서만 혈구탐식증이 관찰된다.^{4-6,13)} 그렇지만, 본 증례에서처럼 골수에서 혈구탐식증과 함께 EBV-LMP가 양성으로 나타날 때에는 이 혈구 탐식증이 KD에 의한 것인지 아니면 EBV 감염 때문인지 감별하기가 어렵다. 본 증례에서는 혈청의 EBV-IgM검사에서 음성 이었기 때문에 환자에게 나타나는 전신 증상들이 EBV에 의한 것이 아니고 KD에 의한 것이라 생각 했고, 따라서 KD에 의한 속발성 HLH라는 쪽에 무게를 더 둘 수 있었다. 예후를 예측하는데 있어서는 두 경우의 감별이 필요 할 것으로 생각되지만, 초기 치료에 있어서는 KD에 HLH가 동반되어 있다면 어느 경우이든지 보다 적극적인 치료가 필요 할 것으로 생각된다.

아직 KD에서 속발된 HLH에 대하여 대증적인 치료만으로 회복 할 수 있었다는 보고가 없기 때문에 표준적인 치료로 권장하기는 어렵지만, 이전 보고들과 본 증례에서처럼 적극적인 치료를 하였을 때 큰 부작용 없이 좋은 경과를 나타낼 수 있어서 스테로이드를 포함한 여러 약제의 사용이 보다 안전한 치료전략이라고 생각해 볼 수 있겠다. 이러한 적극적인 치료 시작 여부를 결정하기 위해서는 어떤 객관적인 기준이 필요한데, KD에서 속발한 HLH의 경우에는 전신증상이 오래 동안 지속된다거나, 혈청 페리틴의 상승 또는 간기능수치의 악화 같은 것들이 이용 될 수 있을 것이라 생각된다. 이를 확인 하기 위해서는 앞으로 많은 증례와 연구들이 필요하며, 장기적인 추적 관찰을 통하여 재발에 대한 질병의 자연사도 밝혀져야 할 부분이다.

요 약

KD와 HLH는 초기 증상은 비슷하나, KD는 예후가 좋은 것에 반해 HLH는 불량한 예후를 보일 수 있다. KD는 자연 치유 과정을 거치는 데 반해 HLH는 치명적일 수 있으므로, 두 질환을 감별하고 가능한 빨리 치료를 시작하는 것이 중요하다. KD에서 속발한 HLH는

사례가 매우 적어 예후 예측이 힘들며 초치료를 결정하기가 힘들다, 일반적인 KD치료인 대증적 치료보다는 적극적인 치료를 하는 것이 환자의 좋은 예후를 기대할 수 있을 것으로 생각된다. 저자들은 21세 성인 여성에서 KD에 HLH가 속발 한 것으로 진단되어 고용량 스테로이드 치료를 받고 완전히 회복된 1예를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004;122:141-52.
- 2) Cho KJ, Lee SS, Khang SK. Histiocytic necrotizing lymphadenitis: a clinico-pathologic study of 45 cases with in situ hybridization for Epstein-Barr virus and hepatitis B virus. *J Korean Med Sci* 1996;11:409-14.
- 3) Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007;21:245-53.
- 4) Henter J, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood Cancer* 2007;48:124-31.
- 5) Imashuku S, Kuriyama K, Sakai R, et al. Treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) in young adults: a report from the HLH study center. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:103-9.
- 6) Kim JW. Two cases of hemophagocytic lymphohistiocytosis following Kikuchi's disease. *Korean J Dermatol* 2007;45:471-6.
- 7) Oh JH, Park JH, Hwang SY, et al. A case of Kikuchi's disease accompanied by hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Infect Chemother* 2004;36:185-8.
- 8) Lim GY, Cho B, Chung NG. Hemophagocytic lymphohistiocytosis preceded by Kikuchi disease in children. *Pediatr Radiol* 2008;38:756-61.
- 9) Kim YM, Lee YJ, Nam SO, Park SE, Kim JY, Lee EY. Hemophagocytic syndrome associated with Kikuchi's disease. *J Korean Med Sci* 2003;18:592-4.
- 10) Mahadeva U, Allport T, Bain B, Chan WK. Haemophagocytic syndrome and histiocytic necrotising lymphadenitis (Kikuchi's disease). *J Clin Pathol* 2000;53:636-8.
- 11) Yilmaz M, Camci C, Sari I, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto's disease) mimicking systemic lupus erythematosus: a review of two cases. *Lupus* 2006;15:384-7.
- 12) Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000;343:481-92.
- 13) Henter JI, Samuelsson-Horne A, Aricó M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:2367-73.