

## 복수를 동반한 Epstein-Barr 바이러스 연관성 혈구탐식증후군 1례

최예나 · 장광천 · 김동수 · 박영년\*

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 병리학교실\*

= Abstract =

### A Case of Epstein-Barr Virus-Associated Hemophagocytic Syndrome with Ascites

Ye-Na Choi, M.D., Gwang-Cheon Jang, M.D.  
Dong-Soo Kim, M.D. and Young-Nyun Park, M.D.\*

*Department of Pediatrics and Pathology\*, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea*

Hemophagocytic syndrome(HPS) has four subgroup, sporadic disorder, associated with acute infection, familial form seen in children, and associated with malignant disorders, immunodeficiencies, defective leukocyte function. Histologically, Hemopoietic cells are actively ingested by monocytes/macrophages in various organs, including lymph nodes, bone marrow, liver, and spleen. Epstein-Barr virus(EBV) is now thought to be one of the major causes for the virus-associated hemophagocytic syndrome(VAHS). Epstein-Barr(EB) virus infection is common, with up to 90% of individuals demonstrating positive titers by age 20. Although elevated liver function tests commonly occur, severe hepatitis is rare. Only seven cases of ascites complicating Epstein-Barr infection are reported, but none clearly demonstrate the absence of other causes of hepatic dysfunction. We are reporting a case of Epstein-Barr Virus-associated hemophagocytic syndrome with ascites.

**Key Words :** Epstein-Barr viurs, Virus-associated hemophagocytic syndrome, Ascites

## 서 론

혈구탐식증후군(hemophagocytic syndrome : HPS)은 산발적질환(sporadic disorder), 급성감염연관성(associated with acute infection), 가족성으로 소아에서 발병하는 경우(familial form seen in children), 및 악성종양이나 면역결핍질환과 연관된 경우(associated with malignant disorders, immunodeficiencies, defective leukocyte function) 등 4개의 임상군으로

구성되어 있다<sup>1,3)</sup>. 조직학적으로 현저한 혈구탐식을 보이는 양성조직구 증식이 특징적이며, 대부분의 급성 감염 연관성 HPS는 바이러스 감염으로 인한 것으로 이를 바이러스연관성 혈구탐식증후군(Virus-associated hemophagocytic syndrome : VAHS)이라고 한다. 최근에는 Epstein-Barr virus(EBV) 감염이 대부분의 VAHS에서 원인으로 보고되고 있다<sup>2,4)</sup>.

EBV는 20세가 되면 90% 이상의 인구에서 양성 율을 보이며 일반적으로 전염성 단핵구증(infectious mononucleosis : IM)은 양성의 질환으로 되어있으나<sup>3)</sup>, 드문 경우에는 치명적인 IM으로 진행할 수 있으며 VAHS와 동반되는 경우가 종종 있다. IM에서

간기능검사 수치가 상승하는 경우가 있지만 심각한 간염은 드물며 7례의 증례에서 특별한 간기능장애가 없음에도 복수가 동반된 경우가 보고되고 있다<sup>5)</sup>. 국내에서도 EBV-VHS가 보고되고 있으나 대량의 복수를 동반한 EBV 감염 예는 보고된 바 없었다<sup>1,2)</sup>. 저자들은 복수를 동반한 EBV 연관성 VAHS 환아를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자 :** 장○은, 여아, 7년 2개월

**주 소 :** 고열, 황달

**현병력 :** 내원 1개월 전부터의 고열과 복통을 주소로 외부병원에서 불명열, 패혈증의증 진단하여 입원치료 중 증세 호전 없고 황달 발현되어 본원으로 전원 되었다.

**과거력 및 가족력 :** 출생 체중 3.7 kg로 만삭에 정상 분만되었으며, 주산기 가사 및 특이 병력은 없었다. 가족력상에도 특이 소견은 없었다.

**이학적 소견 :** 급성병색이었으며, 전신적으로 쇠약해있었고 혈압과 호흡수는 정상이었다. 체온은 38.3℃였다. 공막 및 피부는 황달이 있었고 결막은 창백하였다. 흉부청진상 심폐음은 정상이었고 심잡음은 청진 되지 않았다. 복부촉진상 간이 우측 늑골하연에서 5 cm 정도 촉진되었으나 압통은 없었고 비장은 촉진 되지 않았다.

**검사 소견 :** 입원 당시 말초혈액검사상 백혈구 1,100/mm<sup>3</sup>(중성구 28%, 임파구 62%)혈색소 9.4 gm/dL, 적혈구 용적치 27.1%, 혈소판 104,000/mm<sup>3</sup>이었으며 적혈구 침강속도 및 CRP는 정상이었고 prothrombin time(이하 PT)과 partial thromboplastin time(이하 PTT)은 각각 58%와 100초로 연장되어있었으며 F.D.P와 D-Dimer 양성소견을 보였다. 생화학적 검사상 SGOT/SGPT 559/146 (U/L), 총빌리루빈/직접빌리루빈 9.6/6.5 (mg/dL)로 증가되어있었고 혈청단백/알부민 4.7/2.7 (gm/dL)로 감소되어있었다. 혈청암모니아는 117 gm/dL,  $\gamma$ -GT 710 U/L 소견 보였다. HBs Ag은 음성이었고 C형 간염, cytomegalovirus(이하 CMV), 단순포진바이러스, 풍진바이러스 및 toxoplasmosis에 대한 항체 모두 음성이었고

Candida 항체도 음성이었다. EBV IgM은 음성이었으나 입원 2일째 및 16일째 시행한 EBV PCR 결과 양성이었다. 말초혈액검사상 특이사항 없었고 외부병원에서 시행한 골수천자도말검사상 정상세포 충실도와 정상골수소견 보였으며 본원에서는 환아 전신상태 불량하여 시행하지 못했다.

**경과 관찰 :** 입원 시부터 광범위 항생제투여 시작하였고 입원 5일째 IV Globulin 투여 후 3일간 정상체온 보였으나, 입원 8일째부터 고열 지속되고 EBV PCR 양성으로 solumedrol pulse therapy 시작하였으며 그 후에도 계속 고열 지속되었다. 입원 16일째 항생제 대체하였으나 고열 지속되고 복부 팽만 악화되어 급성 외과적 복증 감별하기 위해 복부초음파 및 복부 전산화단층촬영 시행하여 복수와 함께 간비장종대, 양측 신우염이 있는 소견 보였고 당시 GOT와 GPT는 상승되어있었으나 빌리루빈 검사상에서는 급격한 상승 소견은 없었다(Fig. 1, 2). 입원 17일째 상부위장관출혈 양상을 보였고 입원 19일째 폐뇨와 함께 BUN/Cr 19/0.6 mg/dL로 상승하고 혈액검사상에서 백혈구가 460/mm<sup>3</sup>로 혈소판은 30,000/mm<sup>3</sup>로 감소되고 빈맥, 빈호흡 양상 보여 인공호흡기 치료 시작하였고 극심한 복통 호소하여 다시 복부 전산화단층촬영 시행하였으나 이전과 비교하여 변화 없었다. 복수천자 시행하였으며 녹색의 복수 흡인되어 복막염(담즙복막염의증)의심하에 Metronidazole 추가하였다. 입원 21일째 양측 흉막 삼출 발생되어 우측 흉관삽입을 시행하였다. 입원 22일째, 총빌리루빈 5.5 mg/dL, GOT/GPT 975/179 U/L로 상승하는 소견보이고 PT/PTT 70초/42%로 계속 연장되어있는 양상 보여 간부전 의심되었으며. 복수흡인 세균검사 결과상 *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* 자라서 개복술 및 간생검을 시행하였으며 당시 간비대와 함께 복수는 정상이었고 장부종 소견외에 특이소견 없는 상태였다. 입원 28일째 혈변 있어 vancomycin 투여하였으며 간생검상 virus associated hemophagocytic syndrome, hepatocellular cholestasis(probably related to sepsis)소견 보였다(Fig. 3). 입원 31일째 수술부위에서 대변양상의 삼출액 소견 보여 응급수술 시행하였으며 수술소견상 하행대장의 비장부위에 0.5×



Fig. 1. Abdominal ultrasonogram of patient shows hepatomegaly, thickened GB wall, small nodes around the portal veins, and small amount of ascites in the pelvis.

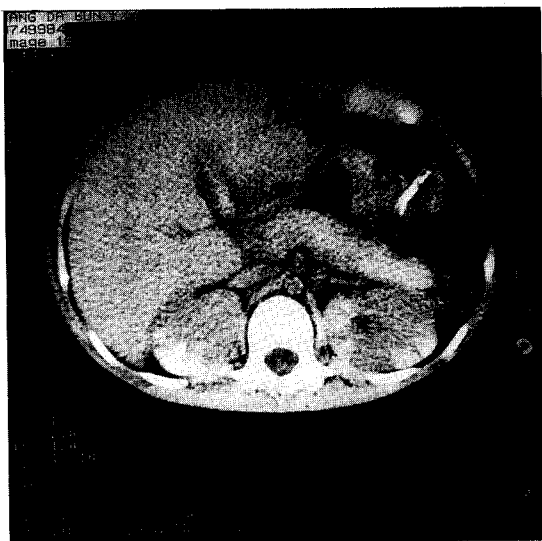


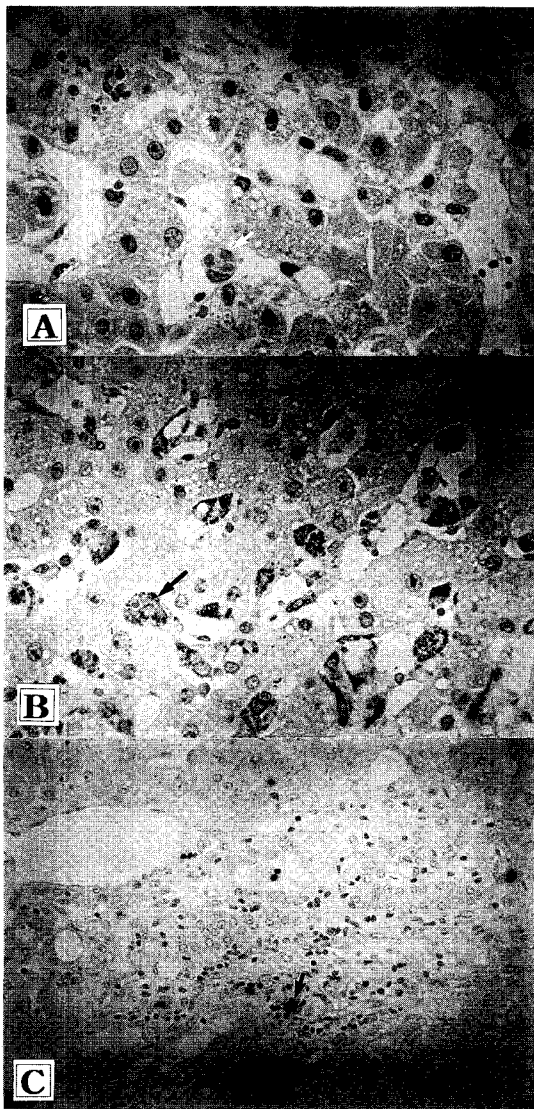
Fig. 2. Computerized tomogram of patient shows acute pyelonephritis, hepatosplenomegaly with periportal low density, thickening of GB wall, ascites and bilateral pleural effusion, and small bowel ileus.

0.5 cm 크기와 Treiz ligament 하방 20 cm에 위치한 공장에 1×0.5 cm 크기의 천공 있어 jejunostomy와 colostomy 시행하였으나 입원 33일째 심폐부전으로 사망하였다.

## 고 찰

VAHS는 발열, 림프절종대, 간비종대, 범혈구 감소증, 간기능장애, 응고장애, 저섬유소원혈증, 고중성지방혈증과 골수, 간, 비장에 현저한 혈구 탐식을 보이는 양성조직구 증식을 특징으로 하는 질환으로 1979년 Risdall 등이 19례의 환자들을 처음 기술하였으며 이중 2례에서 EBV와 관련이 있었다<sup>6)</sup>. EBV-AHS는 전세계에 걸쳐 영아, 소아 그리고 어른에 이르기까지 모든 집단에서 발생하는 치명적인 질환이나 극동아시아 특히 일본과 대만의 경우 영아와 소아에게서 흔하게 발생한다고 보고되고 있다<sup>8)</sup>.

EBV는 herpesviridae에 속하는 DNA 바이러스로 키스와 같은 밀접한 접촉에 의한 구강 분비물에 의해 전파되어 인간보체의 C3d와 밀접한 관계가 있는 EBV 수용체를 가지고있는 구강상피세포에 전염된 후 세포용해시 새로운 비리온을 방출하여 림프계를 통해 전신적으로 퍼져 C3d/EBV receptor (CD21)를 가지는 B 림프구에 전염된다. 또한 EBV가 직접 T림프구 및 단핵구나 대식세포로 감염된다는 보고도 있다. 이를 통해 단핵구와 대식세포



**Fig. 3.** Histology of liver shows (A) Sinusoidal congestion, and phagocytosis of RBC by sinusoidal Kupffer cell (H & E stain,  $\times 40$ ,  $\Leftarrow$ ). (B) activated CD 68 Kupffer cells (immunohistochemical stain,  $\times 40$ ,  $\Leftarrow$ ), (C) EB-virus infected. Lymphocytes in portal tract (In-situ hybridization,  $\times 40$ ,  $\Leftarrow$ ).

가 활성화되어 여러 가지 조혈모세포를 탐식한다. VAH나 전격성 전염성단핵구증의 경우 활성화된 T세포가 과증식되어 이로부터 유리된 사이토카인(IFN-gamma, IL-4, IFN-alpha, IL-6, MCSF, TNF-alpha, sIL-2R)이 혈류내에 증가하며, 발병기전 및 임상증상의 발현과 예후에도 큰 연관이 있음이 시

사되고 있다<sup>9, 10)</sup>.

EBV-VHS의 진단에 대해 손등은 PCR과 RNA in situ hybridization 방법을 통한 바이러스 유전자의 직접적인 검출을 보고하였으며 본 증례에서도 혈액에서의 EBV PCR을 통해 진단하였다<sup>2)</sup>.

EBV 감염의 경우 간기능검사항 이상이 빈번하게 보고되나 전격성 간염은 드물며 EBV와 합병된 복수의 경우 세계적으로 7례만 보고되고있다. 1969년 Etienne 등은 36세의 여성에서 복수와 양측 흉막삼출액을 보고하였는데 EBV 감염과 hemochromatosis가 동반된 경우였다<sup>11)</sup>.

1975년 Provisor등은 2례의 사춘에서 보고하였으나 이는 면역학적 결핍이 의심되었으며 이후 4례에서 IM과 동반된 복수가 보고되었다. EBV감염시 복막생검상 림프조직이 뚜렷이 증식된 것을 보고한 경우가 있으며 이는 복수의 생성에서 중요한 역할을 한다고 생각되어진다<sup>12~17)</sup>.

EBV-AHS의 치료는 과거에는 면역억제제의 사용을 피하고 항바이러스제를 투여하는 보존적 치료가 시도되었으나 거의 대부분이 사망하였다. 최근 Chen 등은 etoposide를 VAHS가 동반된 심각한 EBV 감염에 투여하였을 경우 임상적 관해가 유도된다고 보고하였다. Etoposide는 주로 단핵구와 대식세포를 억제하는 것으로 생각된다. 본 환자의 경우에는 전신 상태가 불량하여 투여하지 못하였다. 바이러스 감염과 연관되어 증식된 림프구에 대한 숙주의 비정상적인 면역반응에 대한 면역조절 치료요법(immunomodulation treatment)으로 IVIG과 함께 투여하는 경우 재발율이 높고 재발시 재관해유도가 잘 되지 않으며 골수억제 등의 부작용과 2차성 악성 종양 발생 가능성의 문제점이 있다<sup>16)</sup>.

EBV-AHS가 종양으로 이행되는 전암상태의 가능성에 대해 언급되고 있어 세포독성제의 사용으로 EBV에 감염된 림프구를 제거하는 것이 타당하다는 보고도 있다. 또한 혈구탐식증후군에서 T림프구의 면역기전이상에서 근거를 두어 antithymocyte globulin(ATG), etoposide, cyclosporin A(CsA)로 면역억제 치료를 시행하여 좋은 치료결과를 보고하고 있다. 최근 골수이식이 시도되고있으며 골수이식을 통해 장기간의 관해가 가능하다는 보고가 있다<sup>17)</sup>.

또한 주된 사망원인이 응고장애에 의한 출혈과 감염이므로 EBV-AHS의 치료뿐만 아니라 응고장애와 이차감염에 대한 보조적 치료도 중요하다.

VAHS에서는 약 1/3의 사망률을 보이나 EBV-AHS는 다른 바이러스에 의한 VAHS에 비해 보다 높은 사망률을 보인다.

## 요 약

저자들은 내원 1개월 전부터의 고열 복통을 주소로 전원되어 복수를 동반한 EBV 연관성 VAHS로 진단된 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) 박세명, 박송희, 유철주, 양창현, 오승환, 김길영. Epstein-Barr 바이러스 연관성 혈구탐식증후군의 예후 및 임상분석. 대한소아혈액종양학회지 1998;5:35-43.
- 2) 김정환, 양창현, 손영모, 김호근. mRNA in situ hybridization으로 확인된 Epstein Barr Virus-associated hemophagocytic syndrome 1례. 소아감염 1996;3:200-206.
- 3) Favara BE. Hemophagocytis lymphohistiocytosis : A hemophagocytic syndrome. Semin High Pathol 1992;9:63.
- 4) Zakin D, Bayer TD, eds. Hepatology, a textbook of liver disease, 3rd ed. 1996:894.
- 5) White NJ, Juel-Jensen BE. Infectious mononucleosis hepatitis. Sem Liver Dis 1984;4:301-6.
- 6) Risdall RJ, McKenna RW, eds. Virus associated hemophagocytic syndrome. Cance 1979;44:993-1002.
- 7) Kikuta H. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. Keuk Leuk Lymph 1995; 16:425-9.
- 8) Oyama Y, Amano T, et al. Hemophagocytic syndrome treated with Cyclosporin A : a T-cell disorder. Br J Hematol 1989;73:276-8.
- 9) Watson HG, Goulden NJ, Manson LM, eds. : Virus-associated hemophagocytic syndrome : further evidence for a T-cell mediated disorder. Br J Haematol 1994;86:213-5.
- 10) Etienne JP, Passa DH. Mononucleoses infectieuses avec atteinte pulmonaire, pleurale et mediastinale. Semaine Des Hopitaux De Paris 1969; 45:1614-9.
- 11) Provisor AJ, Iacuone JJ, et al. Acquired agammaglobulinemia a life-threatening illness with clinical and laboratory features of infectious mononucleosis in three related male children. N Engl J Med 1975;293:62-5.
- 12) Clebunders R, Pen J. Pleural effusion and ascites in infectious mononucleosis, Acta Clin Belg 1983;38:189-95.
- 13) Marano AR, Lanse SB, et al. Exudative ascites complicating infectious mononucleosis. Am J Gastroenterol 1986;81:808-11.
- 14) Van der Laan NE, Voerman BJ, Rustmeijer C, et al. Peritonitis, moderate ascites and hepatitis due to infection with Chlamydia trachomatis and Epstein-Barr virus in a young woman, diagnosis by PCR from peritoneal tissue. Neth J Med 1995;46:41-3.
- 15) Christopher ED, Timothy B, Oscar Brann. Ascites and severe hepatitis complicating Epstein-Barr infection. American J Gastroenterology 1999;94:236-40.
- 16) Chen RL, Liu KH, et al. Immunomodulation treatment for childhood virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol 1995;89:282.
- 17) Seemaye TA, Gross TG, et al. X-linked lymphoproliferative disease : Twenty-five years after discovery. Pediatr Res 1995;38:471.