

Etanercept를 포함한 스테로이드, Cyclosporine A 병용요법으로 호전된 대식세포활성 증후군 1예

심영석¹ · 김현수² · 김광남¹

한림대학교 의과대학 한림대학교의료원 소아과학교실¹, 진단검사의학교실²

A Case of Macrophage Activation Syndrome Successfully Treated with Combination Therapy Including Etanercept

Young Seok Shim¹, Hyun Soo Kim², Kwang Nam Kim¹

Departments of Pediatrics¹, Laboratory Medicine², Hallym University Medical Center,
Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Macrophage activation syndrome (MAS) is a severe, potentially life-threatening complication of childhood systemic inflammatory disorder, primarily systemic onset juvenile rheumatoid arthritis (SoJRA). It is characterized by pancytopenia, liver insufficiency, coagulopathy, and neurologic symptoms. The clinical manifestations are caused by the activation and uncontrolled proliferation of T lymphocytes and macrophages, leading to cytokine overproduction including tumor necrosis factor- α (TNF- α). Methylprednisolone pulse therapy and cyclosporine A have made a

considerable progress in the treatment of MAS. However, the mortality rate remains high suggesting the need of another therapeutic agent. Several cases of MAS successfully treated with TNF- α inhibitor (etanercept) have been reported. We report the first Korean case of MAS successfully treated with combination therapy of corticosteroid, cyclosporine A and etanercept.

Key Words. Macrophage activation syndrome (MAS), Etanercept

서 론

대식세포활성 증후군(Macrophage activation syndrome, MAS)은 대식세포가 정상 조절상태를 벗어나 과량으로 활성화되고 증식되어 나타나는 임상 증후군을 일컫는다 (1). MAS는 기저 질환과 관련해서 발생하는 이차성(secondary or reactive) 혈구탐식 림프조직구증(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)로 간주된다 (2). 감염 질환, 종양 질환, 혈액 질환, 류마티스 질환에서 발생하며, 전신형 소아 류마티스관절염(systemic onset juvenile rheumatoid arthritis,

SoJRA)에서 가장 흔하게 발생한다 (3). 임상 증상으로는 급성 병색으로 고열, 간비종대, 림프절병증, 범혈구 감소증, 간 효소치 증가, 혈액응고장애, 고중성지방혈증, 고페리틴혈증이 있다. MAS는 생명을 위협하는 치명적인 경과를 보일 수 있으므로 조기에 진단하여 적절히 치료하는 것이 필수적이다. 현재 스테로이드, cyclosporine A가 치료의 근간이 되고 있다. 이에 실패하는 경우가 있어 다른 치료가 시도되고 있다. TNF- α 길항제(etanercept)로 MAS를 치료한 예가 있으나 국내에서는 아직 보고된 바가 없었다.

<Received : September 14, 2011, Revised (1st: October 10, 2011, 2nd: October 13, 2011), Accepted : October 13, 2011>
Corresponding to : Kwang Nam Kim, Department of Pediatrics, Hallym University Medical Center, Hallym University College of Medicine, 896, Pyeongchon-dong, Anyang 431-070, Korea. E-mail : rheumatol@korea.com

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2012 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

저자들은 MAS로 진단된 환자에서 etanercept를 포함한 스테로이드, cyclosporine A의 병용요법으로 치료 성공한 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 14세 남자

주 소: 1개월 전 시작된 발열과 피부 발진

현병력: 14세 남자는 3주전 갑자기 발열이 시작되어 모태 학병원에 입원하여 2주간 검사 및 치료 받았으나 호전되지 않아 본원에 불명열로 전원되어 입원하였다. 환자는 3주 전 갑자기 발열이 시작되어 하루에 2~3회씩 40°C에 이르는 발열과 동반 증상으로 배꼽 주위와 오른쪽 아랫배 통증, 오심, 구토와 양 겨드랑 부위(axillary area), 양 살굴 부위(inguinal area), 양 어깨의 통증이 있었고 일주일간 외래 치료하였으나 증상 호전되지 않아 2주 전 입원하였다. 타 병원 혈액 검사에서 백혈구 3,790/mm³, 혈색소 13.0 g/dL, 혈소판 177,000/mm³ 이었고, 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR) 54 mm/hr, C-반응단백(C-reactive protein, CRP) 10.0 mg/dL (정상 0.06~0.76 mg/dL), aspartate aminotransferase (AST) 59 IU/L (정상 5~45 IU/L), alanine aminotransferase (ALT) 26 IU/L (정상 5~45 IU/L)이었고 소변과 대변 검사에서는 정상이었다. 혈액, 소변, 대변 그리고 뇌척수액 배양 검사에서는 균 배양되지 않았으며 anti-EBV VCA IgM antibody, anti-CMV IgM antibody, 류마티스 인자(rheumatoid factor, RF), 항핵항체(anti-nuclear antibody, ANA) 모두 음성이었다. 입원 후에도 하루 2~3회씩 38~40°C에 이르는 발열은 지속되었으며, 크기 0.5~1.0 cm 크기의 반구진발진이 전신에 발생하였다. 입원 7일째 추적 혈액 검사에서 백혈구 2,830/mm³, 혈색소 12.1 g/dL, 혈소판 184,000/mm³이었고, 적혈구 침강 속도는 56 mm/hr,

C-반응단백 14.7 mg/dL, AST 205 IU/L, ALT 141 IU/L, 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT) 13.9 초(정상 10.2~12.0초), 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, aPTT) 58.0초(정상 26~37초), 피브리노겐(fibrinogen) 612 mg/dL (정상 154~448 mg/dL), 피브리린 분해산물(fibrin degradation product, FDP) 음성, D-dimer 2.41 µg/mL (정상 0~0.5 µg/mL)였다. 복부 전산화단층촬영과 골수(bone marrow) 조직검사(biopsy)를 시행하였으나 특이 소견 보이지 않았다. 불명열로 진단 후 치료하였으나 전혀 반응 보이지 않아 입원 14일째 전원되었다.

과거력: 출생체중 3.4 kg로 재태 기간 41⁺3주에 자연 분만 하였으며 출생 시 분만 손상 등의 특이 소견은 없었다. 예방 접종은 연령에 맞게 모두 시행 받았다.

가족력: 부모님이 있었고 형제는 없었으며, 가족 중에 특이 병력은 없었다.

신체 검사 소견: 입원 당시 활력 징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박수 78회/분, 호흡수 20회/분, 체온 39.3°C이었고 의식은 명료하였다. 신장은 168 cm (75~90th percentile), 몸무게 53.0 kg (25~50th percentile)이었다. 급성 병색을 보였고 신체 검사에서는 전신 피부에 붉은 색의 반구진과 반구진이 서로 융합된 붉은 색 반 양상의 반(Figure 1), 양 목 림프절 1~2 cm, 양 겨드랑, 양 살굴 림프절이 0.5~1 cm 크기로 커져 있었으며, 간이 1횡지로 만져졌다.

검사실 소견: 입원 당일 혈액 검사에서 백혈구 1,480/mm³, 혈색소 12.3 g/dL, 혈소판 126,000/mm³, 적혈구 침강 속도는 42 mm/hr, C-반응단백 102.8 mg/L (정상 0.8~7.6 mg/L), AST 2,555 IU/L, ALT 1,575 IU/L, 젖산 탈수소 효소(lactate dehydrogenase, LDH) 5,300 IU/L, 중성 지방(triglyceride, TG) 161 mg/dL (정상 40~150 mg/dL), PT 12.2 초, aPTT 34.6



Figure 1. A typical skin rash of macrophage activation syndrome (MAS).

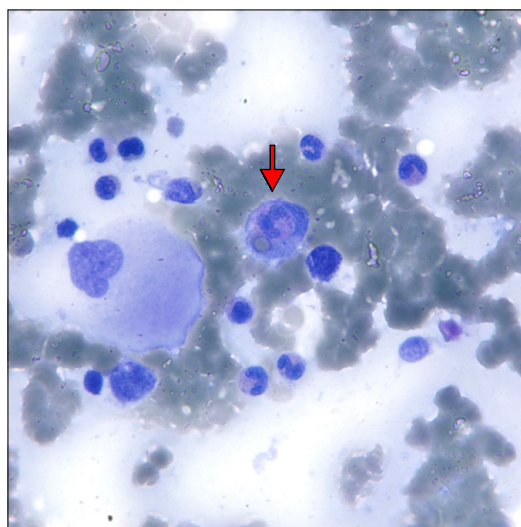


Figure 2. Bone marrow aspirate smears of a macrophage activation syndrome (MAS) demonstrating hemophagocytosis (arrow) (Wright stain, ×1,000).

초, fibrinogen 602 mg/dL, FDP 양성, D-dimer $>4.0 \mu\text{g/mL}$, 페리틴(ferritin 29,970 ng/mL (정상 7~140 ng/mL)이었다.

방사선소견: 흉부·복부 단순촬영을 포함한 관절 방사선 검사, 목의 림프선 초음파, 관절 초음파에서는 특이 소견은 보이지 않았다.

임상경과 및 치료: 입원 2일째 골수 조직검사를 실시하였으며 골수흡인검사서 혈구탐식세포(hemophagocyte) 관찰되어(Figure 2) MAS로 진단하고 바로 스테로이드 충격요법(methylprednisolone pulse therapy, 30 mg/kg/day, max 1,000 mg/day)을 3일간 실시하였다. 3일 간의 스테로이드 충격요법 후 입원 5일째부터는 경구 스테로이드(prednisolone 1 mg/kg), cyclosporine A (2 mg/kg/day), etanercept (25 mg twice a week)로 치료하여 더 이상 열 없고, 피부의 발진 호전, 림프선 크기 감소 등 증상 호전되었다. 입원 7일째 추적 혈액검사에서는 백혈구 $5,610/\text{mm}^3$, 혈색소 11.3 g/dL, 혈소판 $216,000/\text{mm}^3$ 이었고, 적혈구 침강 속도 18 mm/hr, CRP 5.9 mg/L, AST/ALT 53/370 IU/L, LDH 399 IU/L로 검사도 호전되어 입원 8일째 퇴원하였다. 그 후 추적 관찰에서 4개월 후부터 환자는 오른 어깨, 팔꿈치, 무릎, 발목 관절의 통증, 압통과 운동제한 등 관절 증상이 발생하여 SoJRA로 진단, 치료하며 경과 관찰 중이다.

고 찰

Hadchouel 등은 1985년 SoJRA 환자에서 급성 혈액학적 이상, 간 부전, 신경학적 이상을 동반하는 임상 증후군을 보

고하였다 (1). 1993년 Stephan 등은 이 증후군을 MAS라는 용어로 제안하였다 (4). 1997년 미국 조직구증 학회(Histiocytosis Association of America)에서 제안한 분류법에 (5) 따르면 혈구탐식 증후군(hemophagocytic syndrome)을 대식세포와 관련된(macrophage-related) 조직구성 질환(histiocytic disorder)으로, 크게 원발성 혹은 가족성(primary)과 속발성 또는 반응성(secondary or reactive)으로 구분하였다(Table 1). 원발성 HLH는 상염색체 열성 유전 양상을 보이며, 주로 영아기에 발현되어 수개월 내에 사망할 수 있는 치명적인 질환이다. 속발성 HLH는 감염, 악성종양, 류마티스 질환과 관련하여 발생한다. MAS를 정의할 때, 속발성 HLH 중 류마티스 질환과 연관된(rheumatic disease-associated) 경우로 제한하자는 의견도 있지만 (1) 류마티스 질환뿐만 아니라 Kikuchi 병과 Kawasaki 병을 포함한 다른 전신 염증성 질환에서도 MAS가 발병한 예가 있기에 (6,7) MAS는 속발성 HLH와 같은 개념으로 이해될 수도 있겠다. 하지만 이는 아마도 초기 MAS를 진단 못하고 Kikuchi 병과 Kawasaki 병으로 오인했을 가능성도 있다. MAS는 남녀간 발생률 차이는 없고, 어느 연령에서도 발생 가능하다.

특히 류마티스 분야에서 MAS는 SoJRA와 연관되어 나타나고, SoJRA 환자에서 높은 이환율, 사망률의 중요한 원인이다. 외국의 연구에 의하면 3차 의료기관에서 SoJRA 환자를 후향적으로 연구한 결과 6.7%의 환자에서 MAS가 발생하였다 (8). SoJRA와 연관된 MAS의 경우 병의 어느 경과 중에서도 발생 가능하여 발병 당시에 첫 증상으로 나타날 수 있고 (9) 심지어는 SoJRA 관해 후에 발생하였다는 보고도 있었다 (10). SoJRA 환자에서 MAS 유발 요인으로 는 약물(aspirin, NSAID, gold salts, methotrexate, etanercept, anakinra), 감염(Ebstein-Barr virus, varicella, parvovirus B19, salmonella) 등이 있다 (1,3). 본 증례에서 환자는 내원 시에 관절 증상 없이 MAS로 발현한 SoJRA로 생각된다.

MAS의 병태 생리는 아직 잘 알려져 있지 않으나 정상 조절을 벗어난 림프구와 대식세포에서 과다 생성된 tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-1, IL-6, and interferon- γ 등의 사이토카인(cytokine)과 관련되어 있다 (11). 증가된 사이토카인으로 인해 고열, 간비종대, 림프절병증, 출혈, 중추신경계 이상 등의 증상과 범혈구 감소증, 증가된 간효소값, 응고 장애, 적혈구 침강 속도 감소, 고중성지방혈증 등의 검사 소견이 나타난다. 일차성(primary) HLH와 같이 perforin 유전자의 돌연변이로 perforin 생성이 감소되어 MAS가 유발 될 수 있다 (12). Perforin은 활성화된 림프구에서 분비되는 세포독성 단백질로서 바이러스에 감염된 세포를 제거하는 역할을 하고 림프구 증식에도 관여한다. Perforin 감소는 림프구를 지속된 활성 상태를 유지해 interferon- γ 와 같은 사이토카인이 지속적으로 분비되어 대식세포를 활성화 시킨다.

MAS는 소아기 전신 염증 질환이나 발병 초기에는 패혈증과 유사하여 초기 치료가 힘들다. 특히 SoJRA 환자에서

Table 1. Cotemporary classification of histiocytic disorder (5)

Disorders of varied biological behavior
Dendritic-cell related
Langerhans cell histiocytosis
Secondary dendritic cell processes
Juvenile xanthogranuloma and related disorders
Solitary histiocytomas of various dendritic cell phenotypes
Macrophage-related
Hemophagocytic syndromes
Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis
Secondary hemophagocytic syndromes
Infection-associated
Malignancy associated
Rheumatic-disease associated
Other
Rosai-Dorfman disease
Solitary histiocytoma with macrophage phenotype
Malignant disorders
Monocyte-related
Leukemias
Monocytic leukemia M5A and B
Acute myelomonocytic leukemia M4
Chronic myelomonocytic leukemia
Extramedullary monocytic tumor or sarcoma
Dendritic cell-related histiocytic sarcoma
Macrophage-related histiocytic sarcoma

Table 2. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH 2004 protocol (3)

The diagnosis HLH can be established if one of either 1 or 2 below is fulfilled
(1) A molecular diagnosis consistent with HLH
(2) Diagnostic criteria for HLH fulfilled (five or more out of the eight criteria below)
(A) Initial diagnostic criteria (to be evaluated in all patients with HLH)
Fever
Splenomegaly
Cytopenias (affecting ≥ 2 of 3 lineages in the peripheral blood)
Hemoglobin < 90 g/L
Platelets $< 100 \times 10^9$ /L
Neutrophils $< 1.0 \times 10^9$ /L
Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia:
Fasting tricyclerides ≥ 265 mg/dL
Fibrinogen < 1.5 g/L
Hemophagocytosis in bone marrow, spleen, lymph nodes
No evidence of malignancy
(B) New diagnostic criteria
Low or absent natural killer cell activity (according to local laboratory reference)
Elevated ferritin (≥ 500 mg/L)
Soluble CD25 (i.e. soluble interleukin-2 receptor) $\geq 2,400$ U/mL

The diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) can be established by one or both of the criteria described in the table.

증상 악화가 반복된다면 MAS가 발병한 것인지 감염, 약제 부작용으로 인한 것인지 감별이 쉽지 않다. 따라서 초기에 치료를 시작하기 위해서는, 감별진단 중 하나로써 MAS를 고려하여 세심하게 환자의 증상을 관찰하고 혈소판과 백혈구, ferritin, 간효소, 중성지방, LDH 등의 MAS를 지지하는 검사를 확인해야 한다(Table 2). 또한 초기에는 골수생검에서도 혈구탐식증이 발견되지 않을 수 있기 때문에 (5) 임상경과와 검사소견을 총괄적으로 판단하는 것이 필요하다.

MAS 치료의 핵심은 초기 고용량 스테로이드 치료이다. 거의 절반의 환자에서 고용량의 스테로이드 단독 요법만으로 MAS가 치료되었다는 보고가 있다 (10). 고용량 정맥용 면역글로블린(intravenous immunoglobulins, IVIG), cyclophosphamide, 혈장교환술(plasma exchange)과 etoposide, cyclosporine A 등이 이차 약제로 사용될 수 있다. Cyclosporine A는 임상증상이 심하거나, 스테로이드-저항성 MAS의 치료에 효과가 입증되었다 (13). MAS 환자에서 TNF- α 가 높아져 있고 (11) 병태 생리기전으로 이 사이토카인이 중심적 역할을 담당해 etanercept가 효과적일 것이라는 보고가 지속적으로 있었다. Prahalad 등은 증상 조절을 위해 고용량의 스테로이드가 필요했던 환자에서 etanercept로 치료에 성공하였음을 보고하였다 (9). 그 후 Makay 등은 고용량 스테로이드와 Cyclosporine A 치료로 호전을 보이지 않는 MAS 환자에서 etanercept 치료로 성공한 사례를 보고하였다 (14). 국내에서는 아직까지 MAS 환자에서 etanercept를 사용한 보고는 없었다. 본 증례에서는 앞에서 언급한 외국의 치료와는 다르게 스테로이드와 cyclo-

sporine A로 치료하였으나 재발한 예가 있었고, 질병 발생 시 초기부터 TNF- α 가 관여함이 알려져 있기에 초기부터 etanercept를 추가하는 병용요법으로 치료하였다.

MAS는 치명적일 수 있으며 적극적인 치료에도 불구하고 사망률이 8%에 이른다 (10). 예후인자로 는 진단 지연, 심한 다장기 손상, 심한 중성구 감소, 혈액응고장애와 중추신경계 손상이 예후에 나쁜 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 이러한 예후인자가 있을 때 초기에 etanercept를 병용투여하는 것이 고려될 수 있겠다. Etanercept에 대한 치료 지침이 확립되어 있지 않아 투여기간과 투여 적응증이 앞으로 제시되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

MAS는 조기진단과 치료가 중요하지만 의심하지 않으면 진단하기 힘든 질환이다. 치료에도 잘 해열되지 않는 열이 지속되거나, 류마티스 기저 질환에서 갑자기 악화된 경우에 MAS를 의심해 보아야 한다. 저자들은 MAS로 진단된 환자에서 코르티코스테로이드, cyclosporine A와 함께 초기부터 etanercept 추가하여 치료한 환자를 경험하였다. 이는 현재까지 알려진 MAS의 병태생리기전에 부합되는 치료로 생각되나 아직 치료지침이 정립되지 않아 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr* 1985;106:561-6.
- Athreya BH. Is macrophage activation syndrome a new entity? *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:121-3.

3. Kelly A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:477-81.
4. Stéphan JL, Zeller J, Hubert P, Herbelin C, Dayer JM, Prieur AM. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:451-6.
5. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Arico M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:157-66.
6. Lin YW, Horiuchi H, Ueda I, Nambu M. Recurrent hemophagocytic lymphohistiocytosis accompanied by Kikuchi's disease. *Leuk Lymphoma* 2007;48:2447-51.
7. Muise A, Tallett SE, Silverman ED. Are children with Kawasaki disease and prolonged fever at risk for macrophage activation syndrome? *Pediatrics* 2003;112:e495.
8. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001;85:421-6.
9. Prahalad S, Bove KE, Dickens D, Lovell DJ, Grom AA. Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *J Rheumatol* 2001;28:2120-4.
10. Stéphan JL, Koné-Paut I, Galambrun C, Mouy R, Bader-Meunier B, Prieur AM. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1285-92.
11. Henter JI, Elinder G, Söder O, Hansson M, Andersson B, Andersson U. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1991;78:2918-22.
12. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999;286:1957-9.
13. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:410-5.
14. Makay B, Yilmaz S, Türkyilmaz Z, Unal N, Oren H, Unsal E. Etanercept for therapy-resistant macrophage activation syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:419-21.