

## 급성 A형 간염과 동반된 혈구포식증후군 1예: 문헌고찰

부산대학교병원 내과학교실, <sup>1</sup>진단검사의학교실

이혜정 · 정주섭 · 신호진 · 최영진 · 박영은 · 김표준 · 김일두 · 이은엽<sup>1</sup> · 조군제

### A Case of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Accompanied by Acute Hepatitis A: Review of the Literature

Hye-Jeong Lee, M.D., Joo Seop Chung, M.D., Ho-Jin Shin, M.D.,  
Young Jin Choi, M.D., Young-Eun Park, M.D., Pyo-Jun Kim, M.D.,  
Il-Doo Kim, M.D., Eun-Yup Lee, M.D.<sup>1</sup> and Goon Jae Cho, M.D.

Departments of Internal Medicine, <sup>1</sup>Pathology, College of Medicine, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

A previously healthy 26-year-old female was referred to our hospital because of fever and abnormalities of her blood biochemistry. Her laboratory results displayed leukopenia ( $1.79 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ), thrombocytopenia ( $85 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ), the serum aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels were elevated to more than 2,000 IU/L, and the serum levels of lactate dehydrogenase and ferritin were markedly increased. Mild hepatosplenomegaly was reported on the abdomen-pelvis computed tomography. The bone marrow smears revealed proliferation of mature histiocytes that were ingesting platelets and erythrocytes, which is consistent with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Although the other viral markers were all negative, the anti-hepatitis A IgM was positive and the anti-hepatitis A IgG was negative. Therefore, the patient was diagnosed as hepatitis A-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. Since a fulminant clinical course was suspected, 2 cycles of cyclosporine (3mg/kg iv from day 1 to day 5), dexamethasone (30mg iv qd from day1 to day 4) and immunoglobulin (500mg/kg iv day 1) therapy was started from the seventh day after onset and a favorable clinical outcome resulted. (*Korean J Hematol* 2007;42:62-66.)

**Key Words:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Acute hepatitis A, Thrombocytopenia

#### 서론

혈구포식증후군은 조직구의 증식과 활성화로 인해 골수에서 혈구 포식을 보이는 질환으로 임상 양상은 고열, 간비종대, 범혈구 감소증, 저섬유소원혈증과 고중성지방혈증 등이며 경과가 급격히 진행하여 불량한 예후를 보이는 경우가 많다.<sup>1)</sup> 기저 질환은 다양하게 보고되는데 바이러스 감염, 결핵을 포함한 세균 감염,

진균 감염, 자가 면역 질환과 림프종과 같은 악성 질환 등이 있다.<sup>2,3)</sup> 바이러스와 관련된 혈구포식증후군의 경우 일반적으로 엡스타인-바 바이러스와 동반하여 발생한 증례가 많이 보고되고 있지만 기타 다른 바이러스 - 거대세포바이러스, 뎅기바이러스, 단순포진바이러스, 파르보바이러스 B19, 아데노바이러스 type 11, 홍역, 콕사키바이러스 A9, 풍진, 인플루엔자 A, 수두와 사람 면역결핍바이러스 또한 혈구포식증후군을 유발함이 보고된 바 있다.<sup>4)</sup> 하지만 A형 간염바이러스와 동반한

접수 : 2006년 12월 1일, 수정 : 2006년 12월 19일

승인 : 2007년 1월 2일

교신저자 : 신호진, 부산시 서구 아미동 1가 10

☎ 602-739, 부산대학교병원 내과

Tel: 051-240-7673, Fax: 051-254-3127

E-mail: hojinja@hanmail.net

Correspondence to : Ho-Jin Shin, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pusan National University Hospital

10, Ami-dong 1-ga, Seo-gu, Busan 602-739, Korea

Tel: +82-51-240-7673, Fax: +82-51-254-3127

E-mail: hojinja@hanmail.net

혈구포식증후군의 보고는 매우 드물어 지금까지 9증례가 보고되어 있다.<sup>1)</sup> 이에 저자들은 A형 간염바이러스에 동반된 혈구포식증후군 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 26세, 여자

**주 소:** 고열, 혈구 감소증

**현병력:** 2005년 12월15일 발생한 39°C의 고열과 오한을 주소로 개인병원 방문 후 시행한 혈액 검사에서 호중성백혈구감소증이 있어 부산대학교병원 응급실을 방문하였다.

**이학적 소견:** 내원 당시 혈압 100/60mmHg, 맥박 분당 68회, 호흡수 분당 20회, 체온 38°C였으며, 의식은 명료하였고 지남력 장애는 관찰되지 않았다. 외견에서

급성 병색을 보였으나 황달은 관찰되지 않았으며, 경정맥의 돌출이나 림프절비대는 관찰되지 않았다. 흉부 청진에서 심잡음은 청진되지 않았고, 양폐야에 수포음은 들리지 않았다. 복부 진찰에서 정상적인 장음과 함께 간과 비장은 만져지지 않았으며 경직이나 압통도 관찰되지 않았다. 상하지 진찰에서 부종이 없었고 움직임의 장애는 관찰되지 않았다.

**검사실 소견:** 내원 당시 백혈구 감소증( $1.79 \times 10^3/\mu\text{L}$ , 호중성구 12.2%), 혈소판 감소증( $85 \times 10^3/\mu\text{L}$ )과 함께 AST/ALT 3,119/2,456IU/L, LDH 3,260IU/L, ferritin 1,209ng/mL으로 상승소견, D-dimer 1.01  $\mu\text{g/dL}$ , PT (INR) 14.9초(1.19)로 경미한 상승소견을 보였으며 fibrinogen 160mg/dL로 감소소견, triglyceride 74mg/dL로 정상 수치를 보였다.

혈청검사에서 A형 간염항체 IgM 양성, IgG 음성 소견을 보였으며 B형 간염, C형 간염, 엡스타인-바 바이

Table 1. Laboratory data

Normal ranges and units				
Hematology		Serology		
WBC	4.0~11.0 $10^3/\mu\text{L}$	1.79	HBsAg	—
RBC	3.75~5.20 $10^6/\mu\text{L}$	4.31	HBsAb	+
Hb	12.5~15.0g/dL	12.2	HBeAg	—
PLT	140~400 $10^3/\mu\text{L}$	85	HBeAb	—
Coagulation		HBcAb IgM		
PT	11.0~14.1 sec	14.9	HCV Ab	—
aPTT	30~44 sec	38.4	HAV Ab IgM	+
Fibrinogen	200~400mg/dL	160	HAV Ab IgG	—
D-dimer	0.06~0.5 $\mu\text{g/mL}$	1.04	EBV DNA	—
Serum chemistry		EBV DNA in BM		
Total bilirubin	0.3~1.3mg/dL	2.02	EBV anti-EA-DR IgA	—
Direct bilirubin	0.05~0.4mg/dL	1.37	EBV anti-EA-DR IgG	+
AST	10~40IU/L	3,119	EBV anti-EA-DR IgM	—
ALT	6~40IU/L	2,456	EBV anti-EBNA IgG	+
LDH	218~472IU/L	3,260	EBV anti-EBNA IgM	—
ALP	95~280IU/L	375	EBV anti-VCA IgA	—
GTP	11~73IU/L	167	EBV anti-VCA IgG	+
Total cholesterol	180~210mg/dL	142	EBV anti-VCA IgM	—
TG	37~144mg/dL	74	HSV IgG	+
HDL	35~72mg/dL	30	HSV IgM	—
Ferritin	6~282ng/mL	1,209	CMV PCR	—
CRP	0~0.5mg/dL	0.27	Anti-HIV Ab	—

Abbreviations: WBC, white blood cell; Hb, hemoglobin; PLT, platelet; PT, prothrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; ALP, alkaline phosphatase; GTP, glutamyl transpeptidase; TG, triglyceride; HDL, high-density lipoprotein; CRP, C-reactive protein; HCV, hepatitis C virus; HAV, hepatitis A virus; EBV, Epstein-barr virus; HSV, herpes simplex virus; CMV, cytomegalovirus; HIV, human immunodeficiency virus.

러스, 거대세포바이러스, 단순포진바이러스, 사람면역결핍바이러스에 대한 검사는 모두 음성소견을 보였다 (Table 1).

**과거력:** 특이소견은 없었으며 백화점 직원으로 애완견을 키우고 있었고 지속적으로 복용하고 있는 약은 없었으며 한약 복용력도 없었다.

**방사선학적 소견:** 복부 전산화 단층촬영에서 간비장종대가 있었고 그 외 다른 이상소견은 보이지 않았다 (Fig. 1).

**병리조직학적 소견:** 골수조직검사에서 정도의 세포충실도 감소와 함께 비정형 림프구와 혈구포식조직구가 관찰되었다 (Fig. 2).

**경과:** 환자는 입원 후 발열징후를 보이지 않았으며



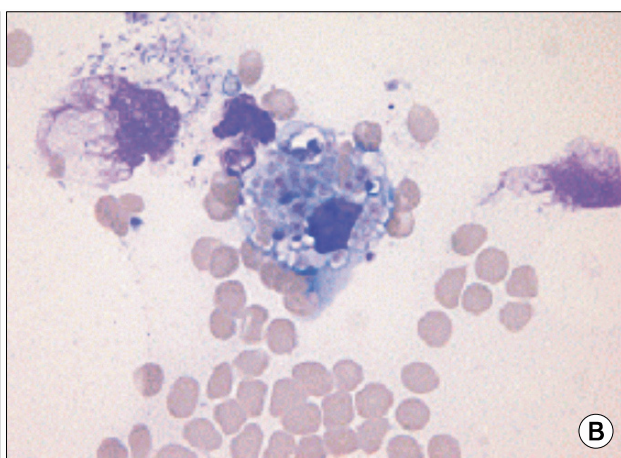
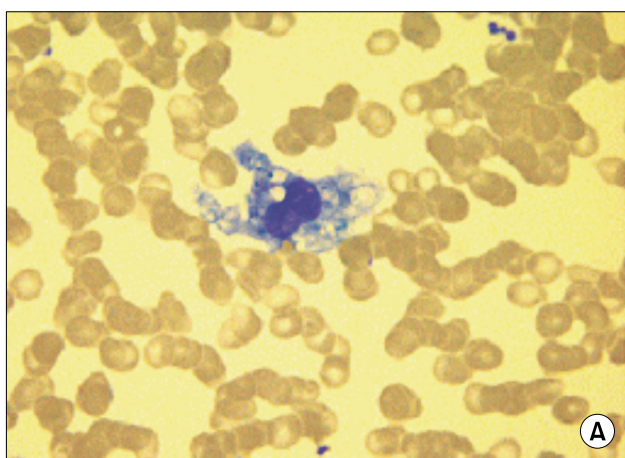
**Fig. 1.** Abdomen-pelvis computed tomography shows splenomegaly, mild hepatomegaly and periportal low density in liver. Collapsed gallbladder with wall thickening and fluid collection in pelvic cavity are also detected.

cyclosporine (3mg/kg day 1~5), dexamethasone (30mg intravenously day 1~4), Immunoglobulin (500mg/kg day 1) 시행 받았으며 2주 후 두 번째 주기치료 시행 후 특별한 부작용 없이 혈구감소증 및 LDH의 정상화를 보이며 전반적으로 상태가 호전되어 입원 23일째 퇴원하였다. 2006년 1월 17일 외래방문 당시 특별한 부작용이 발견되지 않았으며 현재까지 혈액검사에서 정상 혈구수치를 보이고 있다.

## 고찰

본 증례는 혈구탐식증후군의 원인으로 A형 간염 항체 IgM 양성이 증명된 경우이다. 바이러스 감염과 관련된 양성 반응성 조직구증은 1979년 Risdall 등<sup>5)</sup>에 의해 virus-associated hemophagocytic syndrome으로 처음 보고되었다. 이후 바이러스 감염과 연관된 혈구탐식증후군의 증례들이 많이 보고되고 있는데 가장 흔하게 보고된 것은 포진바이러스인 거대세포바이러스나 엡스타인-바 바이러스에 의한 것이다.<sup>5,6)</sup>

혈구탐식증후군의 진단 기준은 1) 7일 이상 지속되는 고열( $>38.5^{\circ}\text{C}$ ), 2) 말초혈액 혈구감소증(혈색소  $<9.0\text{g/dL}$ , 혈소판  $<100 \times 10^3/\mu\text{L}$ , 절대호중구수  $<1 \times 10^3/\mu\text{L}$  중 2가지 이상), 3) 비장비대, 4) 고중성지방증 또는 저섬유소원증(공복중성지방  $>200\text{mg/dL}$  또는 연령보정 3표준편차 이상, 또는 섬유소원  $<1.5\text{g/L}$  또는 연령보정 3표준편차 미만), 5) 골수, 비장, 림프절에서의 혈구포식구증의 주 진단기준 5가지와 1) natural killer cell 활성도의 저하 또는 부재, 2) 고 ferritin증( $>500\text{mg/mL}$ ), 3) soluble CD25 (soluble interleukin-2 re-



**Fig. 2.** Bone marrow aspiration showing hemophagocytosis of megakaryocyte (A), and red blood cells (B) (Wright-Giemsa stain,  $\times 400$ ).

**Table 2.** Case reports of hepatitis A virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis

Case	Year	Age/ Sex	Treatment	sIL-2R (U/mL)	Outcome	Underlying diseases
Watanabe et al (9)	1988	24/F	None	Unknown	Recovered	
McPeake et al (10)	1993	20/F	Steroid pulse	Unknown	Recovered	Still's disease
Kondo and Date et al (11)	1995	49/F	Steroid pulse, rhG-CSF	2,080	Recovered	
Wu et al (12)	1995	23/M	Steroid pulse	Unknown	Died	HCV carrier
Kyoda et al (13)	1998	40/M	None	Unknown	Recovered	
Watanabe et al (9)	2000	36/M	HDF, steroid pulse, combination chemotherapy*	Unknown	Died	
Onaga et al (8)	2000	19/F	Steroid pulse	1,920	Recovered	
Watanabe et al (9)	2002	45/M	None	4,870	Recovered	
	2002	41/M	None	2,590	Recovered	HCV carrier
Present patient	2005	26/F	Combination chemotherapy <sup>†</sup>	Unknown	Recovered	

Abbreviations: rhG-CSF, recombinant human granulocyte colony stimulating factor; HDF, hemo-diafiltration; HCV, hepatitis C virus; sIL-2R, soluble interleukine-2-receptor. \*Combination chemotherapy, cyclophosphamide, vincristine and prednisolone; <sup>†</sup>Combination chemotherapy, cyclophosphamide, prednisolone and immunoglobulin.

ceptor) >2,400U/mL의 부 진단기준 3가지 중 주 진단기준 모두 만족 시 진단 가능하고 4개의 주 진단기준과 부 진단기준 중 한 가지 이상 동반 시 진단 가능하다.<sup>4)</sup> 본 환자의 경우 진단기준 중 7일 이상 지속된 고혈, 말초혈액의 세포 감소증(호중구감소증, 혈소판감소증), 비장비대, 저섬유소원증, 골수의 혈구포식구증의 5가지 주 진단기준을 모두 만족하고 고 ferritin증이 동반되어 있다.

일반적으로 혈구포식증후군의 경우 치명률 20~40%의 전격성 임상경과를 보인다. 특히 파종혈관내응고 동반 시 더욱 심한 경과를 보일 수 있다.<sup>6)</sup> 혈구포식증후군에서 가장 흔한 임상양상이 간기능장애이고 심한 경우 파종혈관내응고를 동반한 다발성장기부전이 발생할 수 있지만 전격성 간부전증에서도 파종혈관내응고를 포함한 다발성장기부전이 발생할 수 있으므로 전격성 간부전증과 간염바이러스관련 혈구포식증후군 사이의 감별은 주의깊게 이루어져야 한다.

바이러스간염에서도 혈소판 감소증이 발생하지만 그 발생기전은 불명확하다. 파종혈관내응고와 관련된 혈소판소모의 증가와 골수에서의 생성감소, 비장비대, 바이러스-혈소판 상호작용에 의한 혈소판 파괴와 자가면역기전 등과 관련이 있을 것으로 생각된다.<sup>7)</sup>  $10 \times 10^3/\mu\text{L}$  이하의 혈소판 감소증은 일반적으로 급성 간염 발생 1~2주 사이에 약 19% 정도에서 발생한다.<sup>4)</sup> 본 증례의 경우 혈소판감소증이 질병발생 5일째 발생하였고 응고 증가에 대한 증거보다는 섬유용해증가의

증거가 우세하였으므로 파종혈관내응고보다는 혈구포식증 자체에 의해 발생한 것으로 생각된다.

여러 바이러스에 의한 혈구포식증후군들이 보고되고 있지만 급성 A형 간염에 의한 혈구포식증후군은 본 증례를 포함하여 10증례가 보고되고 있다(Table 2).<sup>1,8-13)</sup>

10명 중 2명의 환자(20%)는 파종혈관내응고 또는 다발성장기부전으로 사망하였고 4명(40%)은 특별한 치료 없이 회복되었다. 자연회복에서 사망에 이르기까지 다양한 예후를 보이는 것은 급성 A형 간염과 동반한 혈구포식증후군에서 예후와 관련된 위험인자를 밝히는 것이 중요하다는 것을 의미하지만 현재까지 급성 A형 간염과 동반된 혈구포식증후군의 임상적 양상 자체가 잘 알려져 있지 않다. C형 간염바이러스 감염이 동반되었던 두 증례에서도 C형 간염바이러스와의 동반감염이 증상의 악화 및 예후 불량을 야기했을 것으로 추정할 수 있지만 아직까지 명확히 증명된 바는 없다.

혈구포식증후군의 발생 기전은 정확하게 알려지지 않았다. 하지만 최근의 여러 연구에 따르면 혈구포식증후군은 바이러스 감염에 의해 T세포가 활성화되고 이에 따라 정상적인 조직구의 증식과 활성이 유발되어 발생하는 T세포에 의한 질환으로 생각되고 있다. T세포와 조직구가 활성화되면 interleukine-1 (IL-1), tumor necrosis factor (TNF), IL-6, interferon- $\gamma$ , soluble interleukine-2-receptor (sIL-2R) 등의 염증성 사이토카인의 분비가 증가된다.<sup>14)</sup> 급성바이러스성 간염에서도 IL-1, IL-6, TNF의 혈중농도가 증가되고 혈구포식증후군시

의 간 독성 발생에도 주요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 여러 증례에서도 sIL-2R의 증가가 보고되고 있으며 Imashuku 등<sup>15)</sup>은 sIL-2R의 혈중농도가 혈구포식증후군의 예후인자라고 주장하고 있다. 하지만 본 증례에서 사이토카인 농도의 측정은 시행되지 않아 아쉬운 점이 있다.

혈구포식증후군의 표준치료는 아직 정립되어 있지 않다. 제시되고 있는 발병기전을 생각해볼 때 T세포 억제 약물을 고려해볼 수 있으며 실제 고용량 스테로이드 요법으로 치료에 성공한 증례가 보고되어 있다.<sup>8)</sup> Carcinostatic agent인 vincristine, etoposide, cyclosporine 또한 steroid와 함께 투여 가능하다. 혈장 교환술과 혈액투석여과 또한 사이토카인 제거에 효과적이다. 하지만 특별한 치료 없이도 회복한 증례가 있어 좀 더 다양한 증례에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

본 증례에서 보고된 바와 같이 간기능 수치의 현저한 증가를 동반한 혈구포식증후군의 진단 시 다른 바이러스 감염의 가능성과 함께 급성 A형 간염 바이러스 감염의 가능성을 항상 염두에 두어 초기 검사에 A형 간염 바이러스에 대한 항체를 포함시킴으로써 원인 바이러스의 조기 발견과 이에 대한 명확한 치료법과 예후의 정립이 필요할 것이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Watanabe M, Shibuya A, Okuno J, Maeda T, Tamama S, Saigenji K. Hepatitis A virus infection associated with hemophagocytic syndrome: report of two cases. *Intern Med* 2002;41:1188-92.
- 2) Ezdinli EZ, Kucuk O, Chedid A, et al. Hypogammaglobulinemia and hemophagocytic syndrome associated with lymphoproliferative disorders. *Cancer* 1986;57:1024-37.
- 3) Shimazaki C, Inaba T, Nakagawa M. B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Leuk Lymphoma* 2000;38:121-30.
- 4) Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol* 1997;66:135-51.
- 5) Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979;44:993-1002.
- 6) McKenna RW, Risdall RJ, Brunning RD. Virus associated hemophagocytic syndrome. *Hum Pathol* 1981;12:395-8.
- 7) Domenech P, Palomeque A, Martinez-Gutierrez A, Vinolas N, Vela E, Jimenez R. Severe aplastic anaemia following hepatitis A. *Acta Haematol* 1986;76:227-9.
- 8) Onaga M, Hayashi K, Nishimagi T, et al. A cause of acute hepatitis A with marked hemophagocytosis in bone marrow. *Hepatol Res* 2000;17:205-11.
- 9) Watanabe M, Shibuya A, Okuno J, Maeda T, Tamama S, Saigenji K. Hepatitis A virus infection associated with hemophagocytic syndrome: report of two cases. *Intern Med* 2002;41:1188-92.
- 10) McPeake JR, Hirst WJ, Brind AM, Williams R. Hepatitis A causing a second episode of virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with Still's disease. *J Med Virol* 1993;39:173-5.
- 11) Kondo H, Date Y. Effects of simultaneous rhG-CSF and methylprednisolone "pulse" therapy on hepatitis A virus-associated haemophagocytic syndrome. *Eur J Haematol* 1995;54:271-3.
- 12) Wu CS, Chang KY, Dunn P, Lo TH. Acute hepatitis A with coexistent hepatitis C virus infection presenting as a virus-associated hemophagocytic syndrome: a case report. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1002-5.
- 13) Kyoda K, Nakamura S, Machi T, Kitagawa S, Oh-take S, Matsuda T. Acute hepatitis A virus infection-associated hemophagocytic syndrome. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1187-8.
- 14) Ishii E, Ohga S, Aoki T, et al. Prognosis of children with virus-associated hemophagocytic syndrome and malignant histiocytosis: correlation with levels of serum interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Acta Haematol* 1991;85:93-9.
- 15) Imashuku S, Hibi S, Sako M, et al. Soluble interleukin-2 receptor: a useful prognostic factor for patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1995;86:4706-7.