

# 클론성 염색체이상을 보인 혈구포식 림프조직구증 1예

## A Case of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis with Clonal Karyotype Abnormalities

최계령 · 김하늬 · 조치현 · 유병준 · 김명한 · 김장수 · 임채승 · 이갑노

Gae-Ryung Choi, Ha-Nui Kim, Chi-Hyun Cho, Byoung-Joon Yoo, Myung-Han Kim, Jang-Su Kim, Chae-Seung Lim, Kap No Lee

고려대학교 의과대학 진단검사의학교실

Department of Laboratory Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

There have been a few reports of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) with chromosomal abnormalities. Clonal chromosomal abnormalities in HLH patients are usually found in association with hematologic malignancies and rarely with Epstein-Barr virus (EBV) infection. Here, we report a fatal case of HLH with clonal karyotype abnormalities. A 75-yr-old man was admitted with persistent anorexia and high fever. Laboratory data revealed pancytopenia, hypofibrinogenemia, hyperferritinemia, prolonged prothrombin time and activated partial thromboplastin time, and marked elevated level of serum transaminases. In real time-PCR using whole blood, EBV DNA was not detected but cytomegalovirus (CMV) DNA was detected. The bone marrow aspiration smear showed hyperplasia of mature histiocytes with prominent hemophagocytosis. In chromosomal analysis of bone marrow aspirates, complex chromosomal abnormalities were found. In spite of steroid pulse therapy and antibiotic treatment, he died of disseminated intravascular coagulopathy.

**Key Words:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Epstein-Barr virus cytomegalovirus, Chromosomal abnormality

### 서론

혈구포식 림프조직구증(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)은 활성화된 림프구와 포식성 조직구가 골수, 중추 신경계, 간, 비장 등에 광범위하게 침윤하여 혈구가 파괴되는 단핵구 탐식 체계의 반응성 질환이다. HLH는 상염색체 열성으로 유전하는 원발성 HLH와 감염, 면역질환 및 악성종양과 연관되어 유발되는 속발성 HLH로 분류된다. 국내에서 최근 20년간 보고된 대부분은 감염질환과 연관된 속발성 HLH였으며[1], 이들 중 바이러스 감염에 의한 것이 30%로 가장 많았고, 그 중 절반 이상에서 Epstein-Barr virus (EBV) 감염이 보고되었다[2, 3]. 그러나 위의 증례들 대부분이

HLH를 전통적으로 비종양성 반응성 질환으로만 인식하여 진단 시 염색체 분석, 바이러스 검사 및 바이러스 유전체의 클론성 확인, 면역글로불린 또는 T세포 수용체 유전자의 재배열 등 클론성 이상 유무를 확인하기 위한 추가적인 검사들이 체계적으로 이루어지지 못한 경우가 대부분이었다. 따라서 HLH에서의 클론성 염색체이상 에 대한 연구가 미흡한 것이 현 실정이고, 저자들이 고찰한 국내 문헌에서도 EBV 감염 증례 외에 다른 감염원과 연관된 HLH 중 클론성이 확인된 증례는 없었다. 이에 본 저자들은 cytomegalovirus (CMV) 감염이 확인되었고, 클론성 염색체이상이 동반된 HLH 증례를 보고하며 그 임상적, 병인론적 의미를 고찰하고자 한다.

### 증례

**주소 및 현병력:** 75세 남자 환자로 내원 3주 전 식욕부진 및 전신쇠약 증상이 지속되었고, 1주일 전부터 시작된 열감과 함께 내원 2일 전 노란 객담을 동반한 기침이 심해져 내원하였다. 내원 7개월 전 타 병원 비뇨기과에서 실시한 전립선 생검상 전립선암이 진단되었으나 골전이는 동반되지 않았다. 3개월전 본원에서 총장골동맥폐쇄로 경피적 경혈관 관상동맥 확장술을 시행 받은 과거력이 있으나, 그 외 가족력에서 특이소견은 없었다.

**신체검사소견:** 입원 당시 체온은 38°C였고, 결막은 창백하였으나 공막과 피부의 황달 소견은 보이지 않았다. 늑골궁 아래로 비장

**Corresponding author:** Chae-Seung Lim

Department of Laboratory Medicine, Korea University Guro Hospital,

Guro 2-dong, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea

Tel: +82-2-2626-1455, Fax: +82-2-2626-1465

E-mail: malarim@korea.ac.kr

Received: August 3, 2010

Revision received: December 12, 2010

Accepted: January 5, 2011

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2011, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

이 3 cm, 간이 4 cm 정도 축지되었으나 림프절 종대는 없었다.

**혈액검사소견:** 혈액검사상 혈색소 8.2 g/dL, 백혈구수,  $0.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ , 혈소판수  $55 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 범혈구감소증 소견을 보였으며, 말초혈액도말에서 관찰한 감별계산상 절대적 호중구감소증과 상대적 단구증가증이 있었으며 호중구의 좌방이동 및 독성과립소견을 보였다(Table 1).

Table 1. Laboratory findings of the patient

Laboratory tests	Patient's results	Reference ranges
Hemoglobin (g/dL)	8.2	13.5-17.5
WBC ( $10^3/\mu\text{L}$ )	0.7	4.5-11.0
Neutrophil (%)	32.0	40-75
Lymphocyte (%)	42.0	13-44
Monocyte (%)	17.0	2.4-11.8
Eosinophil/Basophil (%)	0.0/0.0	0.0-5.0/0.0-3.0
Myelocyte (%)	2.0	
Metamyelocyte (%)	1.0	
Neutrophil stab (%)	6.0	
Platelet ( $10^3/\mu\text{L}$ )	55	150-440
PT (sec)	14.9	12.3-14.4
aPTT (sec)	67.9	30.2-42.4
FDP ( $\mu\text{g/mL}$ )	$\leq 5.0$ -20.0	Negative
D-dimer ( $\mu\text{g/mL}$ )	0.20	0.0-0.35
Fibrinogen (mg/dL)	450	213-444
AST/ALT (IU/L)	160/90	10-44
Lactate dehydrogenase (IU/L)	943	0.0-480
Total bilirubin/ Direct bilirubin (mg/dL)	3.62/1.02	0.2-1.2/0.0-0.4
CRP (mg/L)	168	0.0-5.0
Ferritin (ng/mL)	2,766	32-284
Total cholesterol (mg/dL)	87	144-265
Total PSA (ng/mL)	0.16	0-4.0
Free PSA (ng/mL)	0.08	0-0.93
Rheumatoid factor (IU/mL)	$< 3.0$	0.0-15.0
FANA/ANCA	Negative/Negative	
Widal typhi O/H	Negative/Negative	0.0-20.0
Mycoplasma Ab (titer)	1:40	Negative
HIV Ag & Ab	Neg/0.17	0.0-1.0
Parvo B19 PCR	Negative	-
EBV-PCR	Negative	$< 1000$ copies/mL
CMV Real-time PCR	319 copies/mL	$< 250$ copies/mL
IgM Anti-HAV	-	+/-
HBs Ag	-	+/-
Anti-HBs Ab	-	+/-
IgM Anti-HBc Ab	-	+/-
HBe Ag	-	+/-
Anti-HBe Ab	+	+/-
Anti-HCV Ab	-	+/-

Abbreviations: WBC, white blood cell; PT, prothrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time; FDP, fibrinogen degradation product; PSA, prostate specific antigen; FANA, fluorescent antinuclear antibody; ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody; VDRL, venereal disease research laboratory test; EBV, Epstein-Barr virus.

**생화학검사:** 내원 당시 AST 160 IU/L, ALT 90 IU/L, LDH 943 IU/L, ALP 394 IU/L, 총빌리루빈 3.62 mg/dL, 나트륨 132 mmol/L (참고치 135-145 mmol/L), ferritin 2,766 ng/mL (참고치 32-284 ng/mL)이었고, 총콜레스테롤은 87 mg/dL였다. 전립선암 진단 당시 총전립선특이항원(Total PSA)은 293.8 ng/mL (참고치 0-4 ng/mL), 유리전립선특이항원(Free-PSA)은 111.8 ng/mL (참고치 0-1 ng/mL)이었으나 항안드로겐 약물치료 후 Total PSA 0.16 ng/mL로 정상범위를 유지하였다.

**혈액응고검사:** 섬유소원(fibrinogen) 450 mg/dL (참고치 213-444 mg/dL), 프로트롬빈시간 14.9초, 79% (참고치 12.3-14.4초, 83-111%), 활성화부분프로트롬보플라스틴시간 67.9초(참고치 30.2-42.4초)였다.

**면역혈청검사:** 내원 5일째에 전혈에서 실시한 EBV RT-PCR 및 parvovirus B19 RT-PCR 검사결과는 모두 음성이었다. 그러나 본원에서 실시한 CMV RT-PCR에서는 319 copies/mL (참고치 250 copies/mL 미만) 소견을 보였다. 이전 병원에서 내원 7개월 전 RIA를 이용하여 실시한 항체검사에서는 CMV IgM은 0.18 Au/mL (참고치  $< 0.30$  Au/mL)로 음성, CMV IgG는 150.0 U/mL (참고치  $< 0.60$  U/mL)로 양성이었으며 본원에서 CMV 항체검사는 시행하지 않았다.

**바이러스 간염검사:** 특이소견 발견되지 않았다.

**바이러스 배양검사 및 임상미생물검사:** 내원 당일 시행한 혈액 배양 및 소변배양 결과는 음성이었으며, 내원 2일째에 객담에서 시행한 respiratory syncytial virus, adenovirus, influenza A 및 B virus, parainfluenza virus 배양결과는 모두 음성이었으며 내원 2일째에 객담, 내원 7일째에 골수천자액에서 시행한 항산성염색과 결핵균 배양 결과도 음성이었다.

**진단영상검사:** 상복부 컴퓨터 촬영 결과는 비장종대 소견 외에 특이소견 관찰되지 않았으며, 양전자 단층촬영검사에서도 골전이 및 골수전이 소견은 관찰되지 않았다.

**골수천자흡인도말 및 골수생검검사:** 내원 6일째에 시행한 골수천자흡인도말상 골수 유핵세포의 5%에서 두드러진 혈구탐식을 보이는 성숙한 양성 조직구의 증가 소견이 관찰되었다. 적혈구계 세포는 상대적으로 증가한 반면 과립구계 세포는 감소한 양상을 보였으며(M:E ratio: 0.6:1), 이형성 소견은 동반되지 않았다. 또한 거대핵세포 수는 증가되어 있었으며(12개/HPF), 일부 거대핵세포는 비정상적으로 작고 미성숙한 형태의 이형성 소견을 보였다. 골수생검도말상 세포 충실도는 정상범위(30-40%)를 유지하였고, 전립선암의 골수전이를 시사할 만한 비정상 세포무리를 보이지 않았다. 골수생검 조직으로 시행한 조직화학염색에서 골수전체에 산재되어 있는 CD68 항원 양성 대식세포의 수적 증가를 관찰할 수 있었고(Fig. 1), 전립선특이항원(prostatic specific antigen) 염색은 음성이었다.

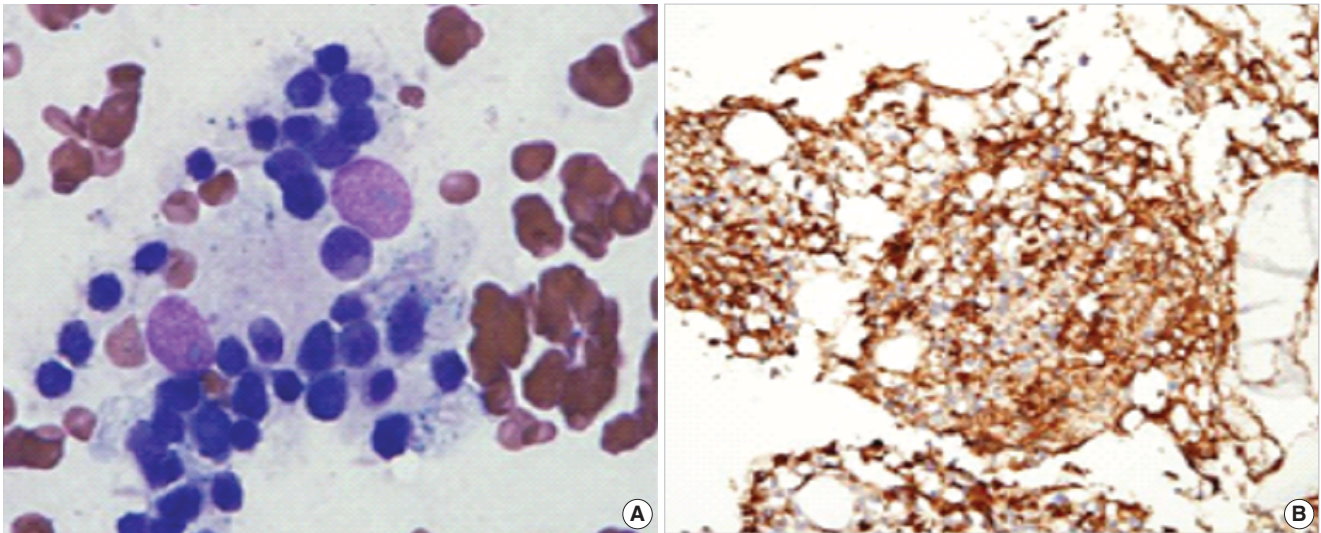


Fig. 1. Bone marrow aspirate and biopsy findings of the patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis. (A) Bone marrow aspirate smear shows benign-appearing histiocytes exhibiting prominent hemophagocytosis (Wright-Giemsa stain,  $\times 1,000$ ). (B) Bone marrow biopsy section shows increased numbers of diffusely scattered CD68(+) macrophages (Immunohistochemical stain for CD68,  $\times 200$ ).

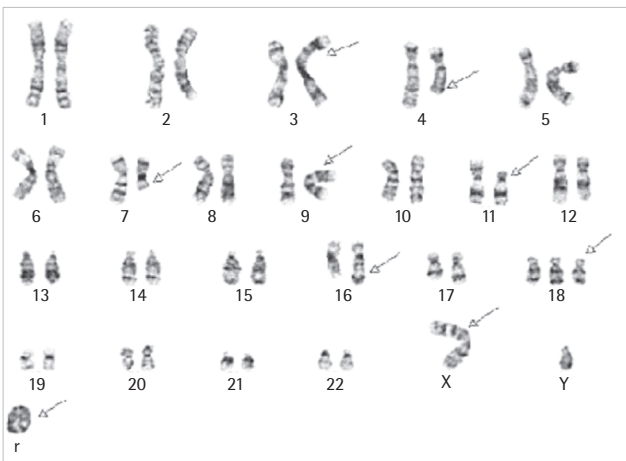


Fig. 2. A Karyotype of patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis showing 48,X,t(X;7)(p22.1;q11.2),add(3)(p21),t(4;16)(q31.1;q24),t(9;11)(p22;p11.2)+18,+r.

세포유전검사: 골수천자액으로 시행한 핵형 분석결과 분열중기 상 세포 20개 중 6개에서 48,Y,t(X;7)(p22.1;q11.2),add(3)(p21),t(4;16)(q31.1;q24),t(9;11)(p22;p11.2)+18,+r의 복잡한 클론성 염색체 이상을 발견하였다(Fig. 2).

임상경과: 혈구포식 림프조직구증으로 진단되어 내원 6일째부터 스테로이드 충격요법과 항생제 치료를 시작하였으나 증상은 호전되지 않고, 내원 13일째 파중성 혈관내응고로 사망하였다.

## 고 찰

최근 Histiocyte Society가 제안한 2004년 가이드라인[1]에 따르

면, 가족성 혈구포식 림프조직구증(familial HLH)에서 관찰되는 *PRF* gene, *UNC13D* gene, *STX11* gene의 돌연변이 등 HLH에 상응하는 분자유전학적이상이 발견되거나, 진단기준에 포함된 8개의 임상증상 및 검사소견 중 5가지 이상을 만족하는 경우 HLH로 진단되며, 특히 골수, 간, 비장, 림프계 등의 조직에서 현저한 혈구포식 림프조직구 증가가 진단에 필수적인 병리학적 소견이다. 최근에는 자연세포 독성세포 활성도의 저하, 페리틴(ferritin)의 상승, 수용성 CD25 (IL-2 수용체)의 증가 등이 새로운 진단기준 항목으로 추가되었다.

본 환자는 7일 이상의 발열, 이학적 검사 및 복부 컴퓨터 단층촬영에서 3 cm 이상의 비장종대, 혈색소 9.0 g/dL 미만, 말초혈액상 범혈구감소증, 호중구  $1 \times 10^3/\mu\text{L}$  미만, 혈소판  $100 \times 10^3/\mu\text{L}$  미만, 골수에서 악성종양의 침범 근거가 없는 현저한 혈구포식 림프조직구 증가증이 확인되어 HLH의 진단기준에 합당한 소견을 보였다.

본 증례의 경우, HLH에서 통상적으로 EBV 감염에 의해 T림프구의 변화가 생기고 이것이 탐식구의 활성화 및 증식에 관여한다는 여러 증례보고들[5]을 바탕으로 우선 EBV의 감염여부를 확인하기 위해 전혈에서 EBV RT-PCR을 시행하였으나 음성이었다. 따라서 EBV 외에 HLH을 유발할 만한 다른 바이러스 및 세균의 감염 유무를 확인하고, 감염 및 자가면역질환에 의한 속발성 HLH가 아닌 유전학적이상 동반 여부를 확인하기 위해 염색체 검사를 추가로 실시하였다. 먼저 입원 중 혈액에서 시행한 CMV RT-PCR에서 319 copies/mL의 양성소견을 보였다. 따라서 EBV 감염 외에 HLH를 유발할 수 있는 다른 원인 바이러스로서 CMV 감염을 의심하였고, 또한 염색체 검사에서 염색체이상을 발견하여, CMV 감염과 클론성 염색체이상의 연관성 및 그 의의를 검토해 보았다.



HLH 환자들의 검체를 대상으로 한 HLH와 EBV 감염과의 연관성에 대한 연구에서 EBV 감염 시 T림프구 클론성이 발생하고 이것이 탐식구의 활성화 유발에 기여한다는 사실이 증명되었으며[4], 이 중 몇몇 증례에서는 염색체 검사상 다양한 불균형적이고 무작위적인 재배열(+X,Y,add(7)(p21),add(9)(p13),dup(11),del(12)(q24),add(13)(p10),del(17)(p13),+20,add(21)(p11) 등)의 클론성 염색체 이상이 최근 보고되었다[7]. 국내외에 보고되는 HLH는 증례수 자체가 적고, 그 중에서도 염색체 이상이 검출된 증례는 극히 소수이며, EBV와의 다른 바이러스 감염에 의해 발생하는 HLH에서의 염색체 이상에 대한 연구는 현재까지 전무하다. 그리고 이러한 염색체 이상이 임상적으로 어떠한 의의를 지니며 이것이 얼마나 유용한 가치를 지닌 정보인가에 대해서는 아직 많은 논란이 존재한다[7]. 또한 클론성 변화의 다형성 및 감염에 대한 각 개인의 면역반응의 민감도 차이 및 그와 관련된 유전적 결함 등에 대해서는 아직 많은 연구가 이루어지지 않아 비교가 될만한 결과물이나 정보도 불명확하고 충분치 않은 것이 현실적이다.

지금까지 발표된 연구와 사례를 통해 T림프구의 기능이상 및 클론성 증식으로 과도한 사이토카인(IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , 등)이 생성되고 이것이 탐식구의 활성화를 유발[8]하여 HLH가 발생할 수 있다는 가설이 제시되어 왔다. 그러나 대부분 그러한 면역학적 이상을 유발하는 원인 및 HLH의 병태생리는 아직 면역체계가 성숙되지 못한 소아기에 EBV 감염에 의한 경우나 혈액종양 혹은 고형암의 골수전이를 동반한 면역저하자에[9] 국한되어 도출된 결과로서, 발병 전까지 정상적인 면역기능을 유지하는 성인에서 갑자기 발생한 HLH의 발병원인을 설명하기에는 부족하였다. 또한 HLH를 통상적으로 비종양성 증식반응으로 간주하여 클론성 염색체 이상을 동반할 경우 이것이 B세포 혹은 T세포 악성림프종과 어떠한 연계성이나 차별성을 갖고 있는가에 대한 점은 아직 확실히 밝혀지지 않았다[10, 11].

그러나 본 증례는 정상 면역기능을 가진 성인에서 EBV가 아닌 CMV 감염에 의해 발생한 HLH라는 점, 가족성 HLH에서 보이는 것과는 다른 염색체 이상을 동반하였다는 점 등이 기존 증례들과 달랐다. 단, CMV 감염과 염색체 이상의 선후관계가 불분명하여 본 환자에서 보인 염색체 이상이 T세포 악성 림프종의 일종으로서 기저에 존재하다가 감염 혹은 바이러스의 재활성화에 의해 촉발되어 발생한 HLH인가 아니면 CMV가 EBV처럼 클론성 염색체 이상을 유발하여 생긴 결과인가에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다.

최근 HLH 치료성적에 대한 연구 및 보고에 따르면 면역화학적 방법에 불응성을 보이거나 재발성인 경우 뿐만 아니라 가족성 및 염색체 이상을 포함한 HLH인 경우[12]에는 더욱 치명적인 임상경과를 보이는 것으로 알려져 있다. 염색체 이상이 진단 이전부터 존재하였는가 아니면 질병의 진행과정 중에 발생한 것인가에 대해서는

그 선후 관계가 불분명하나 일단 비정상적인 세포유전학적 클론의 유입이 동반된 것이 확인되었다면, 이를 악성변화로 생각하여 초기에 강력한 면역화학적요법 및 골수이식을 필요로 하는 고위험군으로 분류하고, 고위험군에게 적절하게 맞춰진 신속한 치료가 필요하다. 이를 통해 치료성과 및 생존율 향상을 도모할 수 있기 때문에 HLH에서 염색체검사를 통해 그 이상유무를 확인하는 것은 임상적으로 매우 중요하다. HLH의 진단 및 치료과정에서 철저한 감염원 조사 및 염색체 이상에 대한 연구는 환자의 치료방침 및 예후결정에 주요 정보로 활용될 수 있는 가능성이 있기 때문에 반드시 필요하고 의미 있는 검사이다.

## 요 약

혈구포식 림프조직구증(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)에서 관찰되는 클론성 염색체 이상은 혈액종양이 골수조직을 침범한 경우에 흔하게 발견되며, 혈액종양의 근거가 없는 환자에서 EBV 감염과 관련되어 드물게 보이는 경우가 있다. 본 저자들은 혈액종양 병력도 없고 EBV 감염도 없이 클론성 염색체 이상을 동반하였으며 치명적인 임상경과를 보인 HLH 1예를 경험하여 보고하는 바이다. 본 증례는 지속적인 발열 및 상기도감염 증상을 주소로 내원한 75세 남자환자였다. 검사소견에서 범혈구감소증, 저섬유소원증, 간기능 이상과 비장종대, 골수에서 현저한 혈구탐식을 보이는 성숙한 양성 조직구의 증식이 관찰되었다. 전혈에서 실시한 EBV RT-PCR 결과는 음성이었으나 CMV RT-PCR에서는 319 copies/mL의 양성소견이 관찰되었다. 골수검체를 이용한 핵형 분석결과에서는 복잡한 클론성 이상을 보이는 비정상 염색체가 존재하였다. 본 환자는 염색체 이상을 동반한 HLH 진단 하에 스테로이드 충격요법과 감염에 대한 예방적 항생제치료를 시행하였으나, 내원 13일째 파종성 혈관내응고로 사망하였다.

## 참고문헌

1. Kim KH, Kim SH, Lee JK, Cho YJ, Kim YK, Shin DH, et al. A case of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with clonal karyotype abnormality. Korean J Lab Med 2005;25:85-9.
2. Hoang MP, Dawson DB, Rogers ZR, Scheuermann RH, Rogers BB. Polymerase chain reaction amplification of archival material for Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus 6, and parvovirus B19 in children with bone marrow hemophagocytosis. Hum Pathol 1998;29:1074-7.
3. Kim SY, Yoon JY, Lee SJ, Chung NG, Jang PS, Cho B, et al. The clinical manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Korean J Pe-

- diatr Hematol-Oncol 2003;10:244-54.
4. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-31.
5. Ito E, Kitazawa J, Aria K, Otomo H, Endo Y, Imashuku S, et al. Fetal Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with clonal karyotype abnormality. *Int J Hematol* 2000;71:263-5.
6. 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.
7. Han K, Kim Y, Kahng J, Lee J, Moon Y, Kang C, et al. In situ hybridization studies of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in reactive histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis. *Acta Haematol* 1996;96: 140-5.
8. Akashi K, Hayashi S, Gondo H, Mizuno S, Harada M, Tamura K, et al. Involvement of interferon-gamma and macrophage colony-stimulating factor in pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Br J Haematol* 1994;87:243-50.
9. Koizumi K, Haseyama Y, Machino R, Sato Y, Sawada K, Koike T. The hemophagocytic syndrome in prostate cancer revealed by disseminated carcinomatosis of the bone marrow. *J Urol* 2002;168:1101-2.
10. Deepi A, Ruchika G, Sompal S, Kusum G, Madhur K. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in B-Cell lymphoproliferative disorder: Report of a Rare Association. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2010;26:74-6.
11. Yao M, Cheng A, Su I. Clinicopathological spectrum of hemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus-associated peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 1994;87:535-43.
12. Kaneko Y, Maseki N, Sakurai M, Ido M, Tsunematsu Y, Mizutani S, et al. Clonal and non-clonal karyotypically abnormal cells in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 1995;90:48-55.