



불응성 용혈성 빈혈을 지닌 소아 전신홍반루푸스에서의 Rituximab 치료 1례

박주환¹ · 임재욱¹ · 전홍길¹ · 박혜민¹ · 최승원¹ · 박상규² · 오지선¹

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 내과¹, 소아과²

Delayed and Long-term Remission of Refractory Hemolytic Anemia in a Child with Systemic Lupus Erythematosus Treated with Rituximab

Ju Hwan Park¹, Jae Wook Im¹, Hong Kil Jun¹, Hae Min Park¹,
Seung Won Choi¹, Sang Kyu Park², Ji Seon Oh¹

Departments of Internal Medicine¹, Pediatrics², Ulsan University Hospital,
University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is a relatively common cause of anemia in children and adults with systemic lupus erythematosus (SLE). Although AIHA responds to steroids, in case of refractory or steroid-dependent AIHA, immunosuppressants and intravenous immunoglobulin have been used as second line agents. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, is emerging in the treatment of SLE refractory to conventional therapy. Herein, we report a case of delayed and sustained remission of refractory hemolytic anemia in a child with SLE, post rituximab treatment. A 12-year-old female child with dizziness was referred to our department and was diagnosed with SLE combined with he-

molytic anemia and renal tubular acidosis. Since frequent relapse of hemolytic anemia had occurred during the steroid tapering course, even though she had been treated with additional immunosuppressants (azathioprine, mycophenolate mofetil), the patient received 2 doses of rituximab 500 mg at 2 weeks interval at 18 months post diagnosis. After 15 months of rituximab administration, her anemia and renal tubular acidosis were fully recovered, enough to stop all medications. She remained well without recurrence for up to 3 years and 4 months after rituximab treatment.

KeyWords. Systemic lupus erythematosus, Hemolytic anemia, Rituximab, Steroid

서 론

전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus)는 자가반응 T 림프구의 활성화와 B 림프구의 자가항체 과다생성으로 인한 여러 장기의 염증과 손상으로 발생하는 자가면역 질환이다 (1). 전신홍반루푸스에서 용혈성 빈혈은 대략 10%에서 발생하며, 스테로이드 치료에 대체로 잘 반응하는 것으로 알려져 있으나, 치료에 반응이 불충분한 경우에

는 azathioprine, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil과 같은 면역억제제와 면역글로불린 주사, 비장절제술 등이 시도되고 있다 (2-4). B 림프구 표면항원 CD20에 대한 단클론 항체인 rituximab은 B세포 비호지킨림프종과 같은 악성종양을 비롯하여 류마티스관절염과 베게너육아종증, 현미경적다발혈관염에서 효과가 인정되어 널리 사용되고 있으며, 전신홍반루푸스에서 rituximab의 치료 효과는 아직

<Received : May 31, 2013, Revised : July 18, 2013, Accepted : August 5, 2013>

Corresponding to : Ji Seon Oh, Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 877 Bangeojinsunhwan-doro, Dong-gu, Ulsan 682-060, Korea. E-mail : jsoh@uuh.ulsan.kr

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

Copyright © 2014 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.

까지 대규모 임상시험을 통해 근거가 확립되진 못한 상태이나, 혈전성 혈소판 감소성 자반증, 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증 등의 혈액질환이나 통상적인 면역억제제의 사용에도 불구하고 조절 되지 않은 전신홍반루푸스의 다양한 임상소견을 치료하는데 사용되면서 좋은 반응이 보고되어 왔다 (5-9). 저자들은 불응성 용혈성 빈혈을 지닌 소아 전신홍반루푸스에서 rituximab 치료 이후 1년 이상 지연된 반응을 나타내어 장기적인 관해에 도달하였던 증례를 국내에 처음으로 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 12세, 여자

주 소: 내원 3년 전부터 발생한 어지럼증

현병력: 상기 환자 내원 3년 전 상기 증상으로 본원 소아과 방문하여 백혈구 $3,050/\text{mm}^3$, 혈색소 4.3 g/dL , 혈소판 $225,000/\text{mm}^3$, 망상적혈구 16.4% (교정 망상적혈구 5.4%), haptoglobin 3 mg/dL (참고치: $30\sim 200\text{ mg/dL}$), 직접 Coombs' test와 간접 Coombs' test 모두 양성 소견으로 자가면역성 용혈성 빈혈로 진단되었고, 이후 고용량의 스테로이드를 사용하면서 빈혈이 호전되어 중단하였다가, 용혈성 빈혈의 잦은 재발로 인해 내원 2년 전부터는 저용량의 스테로이드를 지속적으로 유지해오던 중, 빈혈과 어지럼증 재발하고, 검사상 전신홍반루푸스가 의심되어 류마티스 내과로 의뢰되었다.

과거력: 특정 질환에 이환되었던 병력은 없었으나 레이노 현상(Raynaud's phenomenon)이 있었고, 음주력이나 흡연력, 다른 약제 복용력 없었으며, 가족력 및 사회력상 특이 사항 없었다.

진찰소견: 환자는 어지럼증을 호소하였으나 이학적 검사상 활력징후는 혈압 $100/60\text{ mmHg}$, 맥박 96 회/분 , 호흡수 24 회/분 , 체온 36.3°C 로 안정적이었고, 의식은 명료하였으며, 안면 부종 및 헉부 발진이 관찰되었고, 결막은 다소 창백해 보였다.

흉부 청진상 수포음 없는 깨끗한 호흡음이고, 심음은 규칙적이며 심잡음은 들리지 않았다.

복부진찰상 촉진되는 종괴 없었고, 압통 및 반발압통 없었다. 관절통을 호소하는 우측 발목과 양측 근위지간관절에 압통이 있었고, 양쪽 하지에서 함요 부종은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 내원 당시에는 백혈구 $4,060/\mu\text{L}$ (중성구 67%), 혈색소 6.1 g/dL , 혈소판 $182,000/\text{mm}^3$, 망상적혈구 13.9% (교정 망상적혈구 6.7%)이었고, 혈중요소질소 11.3 mg/dL , 크레아티닌 0.60 mg/dL , 단백질 6.9 g/dL , 알부민 4.8 g/dL , 총 빌리루빈 2.0 mg/dL , AST 16 IU/L , ALT 15 IU/L , 알칼라인 포스파타아제 285 IU/L , 콜레스테롤 144 mg/dL , LDH 903 IU/L , 총 이산화탄소 18 mmol/L 였고, 나트륨 143 mmol/L , 칼륨 2.8 mmol/L , 염소 116 mEq/L 이었다. 간염 표지자 검사는 HBsAg 음성, anti-HBs 양성, HCV-PCR 음성이었다. 소변 검사상 단백뇨 및 농뇨나 혈뇨는 관찰되지 않았으며, 소변의 pH는 7.5이고, 소변 $[\text{Na}]^+$ 68 mmol/L , 소변 $[\text{K}]^+$ 13.4 mmol/L , 소변 $[\text{Cl}]^-$ 70 mmol/L 이었다. 항핵항체 1:320으로 양성(speckled)이었고, 항-dsDNA 항체와 항-Sm 항체 및 항-SSA/Ro 항체와 항-SSB/La 항체 모두 음성이었다. 혈청 C3, C4는 각각 78.4 mg/dL (참고치: $90\sim 180\text{ mg/dL}$), 7.2 mg/dL (참고치: $10\sim 40\text{ mg/dL}$)로 감소되어 있었다.

방사선 소견: 단순 흉부 방사선 검사 및 심전도 검사상 특이소견 없었고, 신장 초음파 검사상 수질성 신장석회증(medullary nephrocalcinosis)이 관찰되었다(Figure 1). 심장 초음파는 정상 소견이었다.

치료 및 경과: 상기 소견을 바탕으로 전신홍반루푸스에 동반된 용혈성 빈혈과 신세뇨관산증(renal tubular acidosis type 1)으로 진단하였고, 용혈성 빈혈에 대해 고용량의 스테로이드(prednisolone 1 mg/kg/day) 및 hydroxychloroquine (HCQ)으로 치료를 시작하고, 신세뇨관산증을 조절하기 위해 구연산칼륨(potassium citrate)을 공급하면서 용혈성 빈혈이 일시적

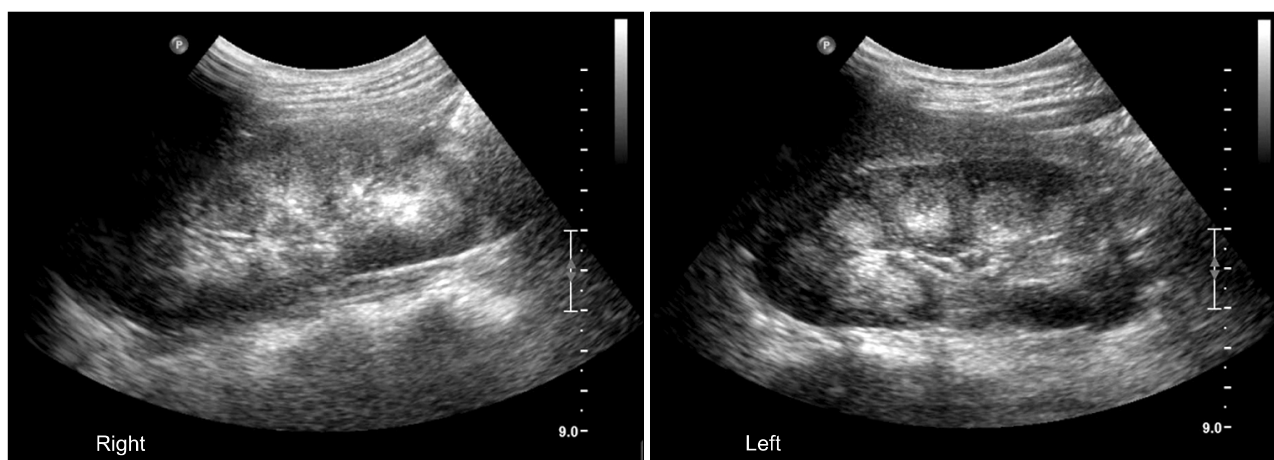


Figure 1. Kidney ultrasonography reveals diffuse increased echogenicity of medulla of both kidneys, suggesting medullary nephrocalcinosis.

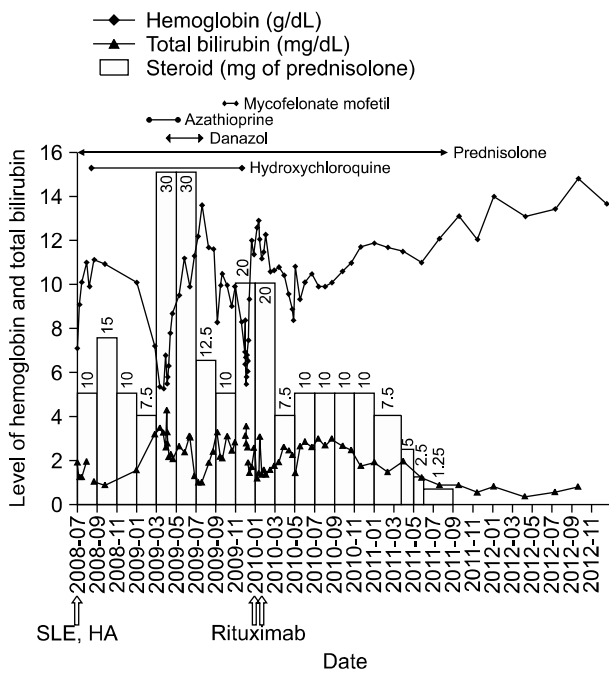


Figure 2. Trends of hemoglobin and total bilirubin levels before and after rituximab treatment. The bar graph stands for daily amounts of oral steroid calculated in terms of prednisolone. Hemoglobin level increased, and total bilirubin level and the doses of oral steroid decreased after the use of rituximab. SLE, systemic lupus erythematosus; HA, hemolytic anemia.

인 호전을 보였으나 이후에 스테로이드를 서서히 감량하던 중 다시 재발소견을 보였다. 이후 azathioprine, mycophenolate mofetil (MMF)의 면역억제제를 시도하였으나 스테로이드 감량 및 중단이 어려운 상태가 지속되었다. 이에 진단 18개월째, rituximab 500 mg 정주 (500 mg/m² 2주 간격 2회)로 치료를 시행하였다. Rituximab 치료 이후 약 14개월 간 경한 빈혈과 황달, 망상적혈구 증가 등 정도의 용혈 소견 지속되어 저용량의 스테로이드(methylprednisolone 6~8 mg)를 유지하며 경과관찰 하였다. Rituximab 투여 4개월경 이후로 스테로이드 증량 없이 혈색소가 조금씩 상승(9.9~11.9 g/dL)하는 양상이 관찰되었고, 15개월경 이후로는 빈혈과 황달소견이 완전히 정상화되는 양상 보여 스테로이드는 서서히 감량하여 중단을 할 수 있었다(Figure 2). Rituximab 투여 20개월째 스테로이드를 완전히 중단한 이후에도 이러한 검사 소견은 모두 정상으로 유지되었다. 저칼륨혈증과 산증 역시 소실되어 더 이상 구연산칼륨의 공급도 필요치 않게 되었다(Table 1). 이후로 모든 약 중단하였으며, rituximab 치료 이후 3년 4개월이 지난 현재까지 재발이나 불편함 없이 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

자가면역성 용혈성 빈혈은 전신홍반루푸스의 약 10%에서 발생하며, 망상적혈구의 증가, 합토클로빈(haptoglobin)

Table 1. Laboratory findings before and after rituximab treatment in a child with systemic lupus erythematosus and hemolytic anemia

	▼ Rituximab administration																Supplementation of potassium citrate	
	2008/07	2008/12	2009/04	2009/09	2009/12	2010/01	2010/02	2010/04	2010/07	2011/02	2011/09	2012/04	2012/07	2012/09	2012/12	2013/03		
Hb (dL)	7.1	10.1	5.6	8.3	6.8	12.9	10.6	8.9	9.9	11.7	13.1	13.1	13.4	14.8	13.7	13.8		
CRC (%)	5.38	—	7.37	12.75	5.53	2.96	7.14	5.9	5.92	3.17	1.12	1.43	1.16	1.44	0.93	1.01		
CD19 (uL)	—	—	—	—	—	165	0.4	0.3	0.7	11.4	26.8	—	312	—	—	—		
IgA (mg/dL)	—	—	—	—	—	101	—	—	46	3	2	—	0	0	2	0		
IgM (mg/dL)	—	—	—	—	—	130	—	—	<25	<25	<25	—	<25	<25	<25	<25		
IgG (mg/dL)	—	—	—	—	—	754	—	—	579	585	557	—	376	369	355	<300		
K (mM/L)	2.3	5.1	3.9	4.5	4.8	4.3	3.8	4.2	—	4	—	4.4	4	4	4.2	4.3		
tCO2 (mmol/L)	14	23	24	23	28	28	28	25	—	29	—	23	24	26	26	25		
	←	Supplementation of potassium citrate																→
Hb: hemoglobin, CRC: corrected reticulocyte count, CD: Cluster of Differentiation, IgA: immunoglobulin A, IgM: immunoglobulin M, IgG: immunoglobulin G, K: potassium, tCO2: total carbon dioxide.																		

Hb: hemoglobin, CRC: corrected reticulocyte count, CD: Cluster of Differentiation, IgA: immunoglobulin A, IgM: immunoglobulin M, IgG: immunoglobulin G, K: potassium, tCO2: total carbon dioxide.

의 감소, 간접 빌리루빈의 증가 및 Coombs' test에서 양성 소견 등을 특징으로 한다. 자가면역성 용혈성 빈혈은 고용량의 스테로이드에 잘 반응하는 편이지만, 반응이 불충분한 경우에는 스테로이드 충격요법이나 azathioprine, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, cyclosporine, rituximab과 같은 면역 억제제 또는 면역글로불린 정주, danazol 등이 시도되고 있으며, 약물로서 치료가 어려운 불가피한 경우 비장절제술이 고려되기도 한다 (2-4).

Rituximab은 스테로이드 의존성 및 기존의 치료에 불응성인 자가면역성 용혈성 빈혈에서 비교적 안전하고 효과적인 치료로 보고되어 왔다 (10,11). 국내 문헌 중 용혈성 빈혈을 동반한 전신홍반루푸스에서 rituximab 치료 후 호전된 증례는 대부분 혈소판감소증이 동반된 Evans 증후군이었고 (13,14), 본 증례에서와 같이 소아의 전신홍반루푸스의 경우는 아직 없으며, 자가면역성 용혈성 빈혈에서 rituximab 치료를 받은 소아에 대한 보고가 있다 (15).

전신홍반루푸스에 동반된 용혈성 빈혈에서, 특히 소아의 경우에 적절한 rituximab의 사용 용량과 투여 간격, 투여 횟수에 대해서는 아직 확립된 바는 없는 상태이다. Kumar 등 (12)은 자가면역성 용혈성 빈혈 또는 혈소판 감소증을 동반한 소아의 전신홍반루푸스에서 rituximab으로 치료한 9명의 사례를 모아서 보고하였는데, 6명은 375 mg/m²을 1주간격으로 4회 투여하였고, 3명에서는 500 mg/m²으로 2주간격으로 2회 투여하였다. 이들 모두에서 치료 1주~32주 사이에 반응을 보였고 2명에서만 각각 48주, 68주에 재발 소견을 보였다. 부작용 면에서도 1명만이 일시적인 주입관련 부작용을 겪었고, 6명에서 저감마글로불린혈증이 동반되었으나 감염증 등의 합병증은 보이지 않았다. 본 증례에서는 기존의 문헌들을 바탕으로 효과와 안전성, 경제적인 부담 등을 감안하여 rituximab 용량을 500 mg/m²으로 2주간격으로 총 2회만 투여하였는데, 주입관련 부작용이나 감염증 등 별다른 합병증이 없었고, 15개월 이후에 완전 관해에 도달하여 이후로 모든 약을 중단할 수 있었다.

본 증례에서 rituximab의 반응시점과 치료효과에 대해서 살펴보자면, rituximab 투여 시점을 기준으로 스테로이드의 요구량이 눈에 띄게 감소하였고, rituximab 투여 4개월경 이후로는 감량한 스테로이드 용량으로 일정하게 유지하는 기간 동안 더 이상의 유의한 재발 소견이 없었을 뿐 아니라, 서서히 지속적으로 빈혈이 호전되는 양상이 관찰되었기에 rituximab 투여 4개월 무렵부터 부분적인 치료 반응이 나타난 것으로 판단된다(Figure 2). 또한 이러한 양상이 이어져서 rituximab 투여 15개월경 이후로는 스테로이드 용량을 최소한으로 감량하여 중단함에도 불구하고 빈혈과 황달이 완전히 정상화되는 소견을 보여 이 무렵부터 용혈성 빈혈이 완전 관해에 이른 것으로 판단할 수 있겠다.

전신홍반루푸스 등의 자가면역질환에서 rituximab으로 치료 후 호전 반응을 보인 대부분의 보고에 의하면 치료반응이 나타나는 시기는 rituximab 치료 이후 B 세포가 고갈

되는 수 주에서 수 개월 내이며, 질환이 재발하는 경우는 대부분 B 세포가 재구성되기 시작하는 대략 6개월 이후에 나타나는 것으로 알려져 왔다 (16). 그러나, 본 증례에서와 같이 B 세포가 고갈되었던 기간 동안엔 부분적인 반응만을 보이다가 B 세포 수치가 완전히 회복된 이후인 15개월째에 비로소 완전 관해에 도달하였고, 3년 이상 재발이 없는 점, 그리고 동반되었던 신세뇨관산증도 함께 소실되었던 점은 모두 상당히 주목할 만한 부분이라 하겠다.

일부 문헌에서는 rituximab 치료와 더불어 IgG 감소가 지속적으로 발생하는 경우에, 심각한 감염증을 예방하기 위해 매달 면역글로불린 정주를 투여가 필요할 수 있다고 보고한 바 있으나 (17), 또 다른 문헌에서는 rituximab 투여 후의 무증상 저감마글로불린혈증에서 면역글로불린 주사가 반드시 필요치 않을 가능성을 시사하고 있어 (12) 이에 대해선 향후 좀 더 많은 연구가 필요한 상태이다.

기존의 면역억제제에 반응이 불충분한 중증 또는 불응성의 전신홍반루푸스 환자에서는 질환 자체로 인한 합병증 이외에도 장기간의 스테로이드 사용이 불가피함으로 인해 특히 소아, 청소년기에 있어서 성장 장애를 비롯한 각종 부작용과 합병증의 문제를 야기할 수 있다. 이러한 상황에서 rituximab 치료는 본 증례에서와 같이 장기간의 관해를 기대해 볼 수 있는 하나의 좋은 대안이 될 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 재발성, 난치성 용혈성 빈혈과 신세뇨관산증을 동반한 소아 전신홍반루푸스 환아에 있어 rituximab 사용 후 장기간의 완전 관해를 보인 증례를 경험하였고, 현재까지 국내에 보고된 바가 없기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

1. Lee SG, Yoo B, Kim KM, Choi HO, Oh JS, Nah SS, et al. Successful Treatment of Neuropsychiatric Syndrome with Rituximab in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus and Dermatomyositis Overlap Syndrome. J Korean Rheum Assoc 2008;15:170-4.
2. Wang SW, Cheng TT. Systemic lupus erythematosus with refractory hemolytic anemia effectively treated with cyclosporin A: a case report. Lupus 2005;14:483-5.
3. Tokunaga M, Saito K, Nakatsuka K, Nakayamada S, Nakano K, Tsujimura S, et al. Successful treatment of intravenous cyclophosphamide pulse therapy for systemic lupus erythematosus complicated with steroid-resistant hemolytic anemia. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi 2003;26:304-9.
4. Sarles HE, Levin WC. The role of splenectomy in the management of acquired autoimmune hemolytic anemia complicating systemic lupus erythematosus. Am J Med 1959;26:547-54.
5. Hwang KW, Ahn YS, Moon JY, Kim IY, Park YE, Kim

- GT, et al. Experience of Rituximab Treatment in Two Patients with Severe Systemic Lupus Erythematosus. *J Korean Rheum Assoc* 2006;13:230-5.
6. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83:435-45.
 7. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrenstein MR, Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1542-5.
 8. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* 2004;50:2580-9.
 9. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:2673-7.
 10. Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, Viallard JF, Bonnotte B, Fain O, et al. Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. *Am J Hematol* 2009;84:153-7.
 11. Dierickx D, Verhoef G, Van Hoof A, Mineur P, Roest A, Triffet A, et al. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *J Intern Med* 2009;266:484-91.
 12. Kumar S, Benseler SM, Kirby-Allen M, Silverman ED. B-cell depletion for autoimmune thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics* 2009;123:e159-63.
 13. Oh HJ, Yun MJ, Lee ST, Lee SJ, Oh SY, Sohn I. Evans syndrome following long-standing Hashimoto's thyroiditis and successful treatment with rituximab. *Korean J Hematol* 2011;46:279-82.
 14. Park CY, Chung CH. A patient with mixed type Evans syndrome: efficacy of rituximab treatment. *J Korean Med Sci* 2006;21:1115-6.
 15. Lee JH, Lee KS. A Case of Autoimmune Hemolytic Anemia Treated with Rituximab in a Child. *Korean J Hematol* 2006;41:321-5.
 16. Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:2970-82.
 17. Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, Isenberg DA. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1259-62.