



## 소아 전신홍반루푸스 환자에서 발생한 대식세포활성 증후군

금승우 · 김민재 · 배이영 · 한승범 · 정낙균 · 정대철 · 강진한

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

### A Case of Macrophage Activation Syndrome Developed in Female Adolescent with Systemic Lupus Erythematosus

Seung Woo Keum, Min Jae Kim, E Young Bae, Seung Beom Han,  
Nack-Gyun Chung, Dae-Chul Jeong, Jin Han Kang

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Macrophage activation syndrome (MAS) is a severe complication in patients with autoimmune disease. We should consider MAS in patients with autoimmune disease, who present with newly developed fever, and MAS needs proper management due to grave outcome. We report a case of MAS in a 15-year-old adolescent girl, who was newly

diagnosed with systemic lupus erythematosus 1 month before the diagnosis of MAS. Her MAS was improved by intensive treatment, including etoposide.

**Key Words.** Macrophage activation syndrome, Systemic lupus erythematosus, Adolescent

## 서 론

대식세포활성 증후군(Macrophage activation syndrome, MAS)은 대식세포 및 Th1 세포의 과도한 활성화로 인해 발생하며 (1-3), 전신형 소아 류마티스관절염 환자에서 동반되는 중증 합병증으로서 보고되기 시작하였으나 (2,4), 이후 전신홍반루푸스, 성인형 스틸병, 피부근육염 등 다양한 자가면역질환에서도 보고되고 있다 (5-7). MAS는 적절한 치료를 하지 않을 경우 사망에 이를 수 있으며, 특히 자가면역질환을 가진 환자에서 발생한 MAS는 기존 자가면역질환의 활성화 또는 새로 발생한 감염과 유사한 양상을 보여 정확한 감별에 따른 적절한 조기 치료가 중요하다 (6,8). 우리나라에서는 성인 전신홍반루푸스 환자의 1.5%에서 MAS가 발생하는 것으로 보고되었으나 (9), 소아 전신홍반루푸스 환자에서 발생한 MAS에 대한 보고는 거의

없었다. 이에 저자들은 청소년기 여자에서 전신홍반루푸스를 진단 받고 이에 대한 치료를 받던 중 발생한 MAS를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 15세 여자

**주 소:** 내원 4일 전부터 지속된 열

**현병력:** 15세 여자는 내원 1개월 전, 2주 동안 지속되는 열과 안면 홍조, 무릎, 발목 및 손가락사이 관절의 종창과 통증을 호소하여 입원하였으며, 홍막염, 전혈구감소증(백혈구 980/mm<sup>3</sup>, 절대 림프구 770/mm<sup>3</sup>, 혈색소 11.4 g/dL, 혈소판 55,000/mm<sup>3</sup>), 직접 콕스검사 양성, 항핵항체 양성(homogeneous, 1:1,600), 항 ds-DNA 항체 >800 IU/mL (정상: <100 IU/mL) 결과를 바탕으로 전신홍반루푸스를 진

<Received : January 20, 2013, Revised (1st: May 21, 2013, 2nd: June 20, 2013), Accepted : June 20, 2013>

Corresponding to : Dae-Chul Jeong, Department of Pediatrics, Seoul St. Mary's Hospital, 222, Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea. E-mail : dcjeong@catholic.ac.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.

단반었다. 당시 입원 후 39°C까지의 열이 지속되고 혈액검사서 전혈구감소증이 심화되어(백혈구 600/mm<sup>3</sup>, 절대 림프구 480/mm<sup>3</sup>, 혈색소 10.9 g/dL, 혈소판 43,000/mm<sup>3</sup>) 고용량 methylprednisolone (30 mg/kg/day for 3 days) 치료를 시행하였으며, 증상 호전되어 퇴원하였다. 퇴원 당시의 혈액검사서 백혈구 3,840/mm<sup>3</sup> (중성구 68%, 림프구 26%, 단핵구 4%), 혈색소 10.9 g/dL, 혈소판 324,000/mm<sup>3</sup>이었다. 이후 경구 prednisolone 80 mg/day, hydroxychloroquine 200 mg/day 복용하며 외래에서 추적 관찰하던 중 내원 4일 전부터 열이 지속되어 입원하였다.

**과거력:** 내원 1개월 전 진단된 전신홍반루푸스 외의 다른 병력은 없었다.

**가족력:** 가족 중, 자가면역 질환을 비롯하여 특이 병력은 없었다.

**신체검사:** 입원 당시 활력 징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박 수 78회/분, 호흡수 24회/분, 체온 38.2°C이었고 의식은 명료하였다. 신장은 161 cm (10~25<sup>th</sup> percentile), 몸무게는 47.5 kg (50~75<sup>th</sup> percentile)이었다. 급성 병색을 보였으며, 몸통, 엉덩이, 양손과 허벅지에 반구진 양상의 발진이 있었다. 간비대 및 비장비대는 없었으며 기타 신체검사서 이상 소견은 없었다.

**검사 소견:** 입원 당시 혈액검사서 백혈구 1,440/mm<sup>3</sup> (중성구 43%, 림프구 50%, 단핵구 7%), 혈색소 12.0 g/dL, 혈소판 231,000/mm<sup>3</sup>, C-반응단백 3.58 mg/dL (정상: 0.01~0.47 mg/dL)이었고, aspartate transaminase (AST) 36 U/L, alanine transaminase (ALT) 15 U/L, lactate dehydrogenase (LDH) 1,076 U/L이었다. 입원 2일째 시행한 혈액검사서 triglyceride 257 mg/dL (정상: 40~200 mg/dL), ferritin 3,552 ng/mL (정상: 9.9~92.4 ng/mL)로 증가되었으며, fibrinogen 362 mg/dL (정상: 160~350 mg/dL)이었다. Fibrin degradation product (FDP) 5.3 µg/mL (정상: <5 µg/mL), D-dimer 1.27 mg/L (정상: <0.8 mg/L)로 상승되었으나, 프로트롬빈 시간 11.2 초, 활성화부분트롬보플라스틴시간 22.5초로 정상이었다. 입원 당일 시행한 호흡기 검체에서의 호흡기 바이러스 9종(influenza virus A and B, parainfluenza virus, respiratory syncytial virus, adenovirus, coronavirus, rhinovirus, human metapneumovirus, bocavirus) 및 Mycoplasma pneumoniae에 대한 중합효소 연쇄 반응 검사 결과는 음성이었다. 혈액검사서 Herpes simplex virus type 1에 대한 중합효소 연쇄 반응 검사와 human immunodeficiency virus에 대한 혈청학적 검사 및 Epstein-Barr virus에 대한 혈청학적 검사에서의 VCA IgM 결과도 모두 음성이었다. 입원 3일째 보고된 입원 당일의 혈액 및 소변 배양검사 결과에서 세균은 동정되지 않았다.

**방사선 소견:** 1개월 전 처음 입원 당시 흉부 방사선촬영에서 양측 흉막삼출이 있어 전신홍반루푸스에 의한 흉막염을 진단하였고 치료 후 흉막삼출은 소실되었으나 좌측 갈비가로막각 음영 소실을 보이는 상태로 퇴원하였다. 재입

원 당시 이러한 소견이 변화 없이 관찰되었다.

**치료 및 경과:** 환자가 호소하였던 발진을 동반한 열과 검사실 소견을 근거로 MAS의 가능성을 고려하였다. 바이러스 및 세균에 대한 검사의 음성 결과를 바탕으로 감염에 의한 이차성 혈구포식증후군을 배제한 뒤, Parodi 등 (10)이 제시한 소아 전신홍반루푸스 환자에서의 MAS 진단 기준에서 (Table 1), 환자는 38°C 이상의 열과 LDH, triglyceride, ferritin 상승이 부합하여 전신홍반루푸스에서 발생한 MAS를 진단하였고, HLH-2004 protocol (11)에 따른 치료를 입원 3일째부터 시작하였다. 이에 경구 dexamethasone 10 mg/day 매일, 경구 cyclosporin A 300 mg/day 매일 및 정맥용 etoposide 220 mg/dose 1주 2회로 치료를 시작하였으며, 치료 후 피부 발진은 점차 호전되고 입원 6일째 열이 소실되었다. 8주 기간의 초기치료 중 4주 치료를 완료하고 열 없이 전신 상태 양호하여 퇴원하였다. Etoposide 치료로 인해 입원 17일에 시행한 혈액검사서 백혈구 670/mm<sup>3</sup> (중성구 0%, 림프구 98%, 단핵구 2%), 혈색소 7.4 g/dL, 혈소판 64,000/mm<sup>3</sup>으로 전혈구감소증이 심화되었으나, 퇴원 시에는 백혈구 3,190/mm<sup>3</sup> (중성구 38%, 림프구 41%, 단핵구 20%), 혈색소 7.6 g/dL, 혈소판 255,000/mm<sup>3</sup>, C-반응단백 <0.02 mg/dL, AST 13 U/L, ALT 9 U/L, LDH 592 U/L, triglyceride 315 mg/dL, ferritin 1,204 ng/mL, fibrinogen 219 mg/dL이었다. 환자는 외래에서 안정된 상태로 HLH-2004 protocol에 따라 8주 초기치료를 완료하고 유지치료를 지속하였다. 현재

**Table 1.** Preliminary guidelines for macrophage activation syndrome as a complication of juvenile systemic lupus erythematosus (10)

#### Clinical Criteria

1. Fever (>38°C)
2. Hepatomegaly (≥3 cm below the costal arch)
3. Splenomegaly (≥3 cm below the costal arch)
4. Hemorrhagic manifestations (purpura, easy bruising, or mucosal bleeding)
5. CNS dysfunction (irritability, disorientation, lethargy, headache, seizures, or coma)

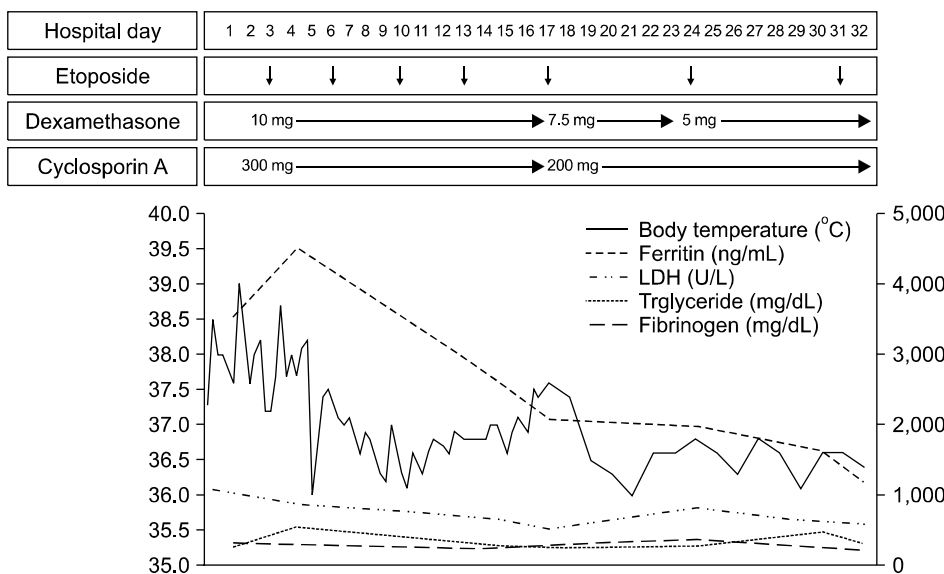
#### Laboratory criteria

1. Cytopenia affecting 2 or more cell lineages (WBC count ≤4,000/mm<sup>3</sup>, Hb ≤9 g/dL, or PLT count ≤150,000/mm<sup>3</sup>)
2. Increased AST (>40 U/L)
3. Increased LDH (>567 U/L)
4. Hypofibrinogenemia (fibrinogen ≤150 mg/dL)
5. Hypertriglyceridemia (triglycerides >178 mg/dL)
6. Hyperferritinemia (ferritin >500 µg/L)

#### Histopathologic criterion

Evidence of macrophage hemophagocytosis in the bone marrow aspirate

The diagnosis of macrophage activation syndrome: at least 1 clinical criterion and at least 2 laboratory criteria. Bone marrow aspiration for evidence of macrophage hemophagocytosis may be required only in doubtful cases. AST: aspartate aminotransferase, CNS: central nervous system, Hb: hemoglobin, LDH: lactate dehydrogenase, PLT: platelet, WBC: white blood cell.



**Figure 1.** Clinical course of an adolescent girl diagnosed with macrophage activation syndrome developed in systemic lupus erythematosus.

MAS 진단 후 6개월이 경과하였고, 혈액검사에서 백혈구  $5,750/\text{mm}^3$  (중성구 42%, 림프구 50%, 단핵구 8%), 혈색소 11.2 g/dL, 혈소판  $259,000/\text{mm}^3$ , C-반응단백  $<0.02$  mg/dL, AST 18 U/L, ALT 14 U/L, LDH 394 U/L, triglyceride 190 mg/dL, C3 105 mg/dL, C4 20.1 mg/dL로 MAS와 전신홍반루푸스 모두 안정된 상태이다. 유지치료는 dexamethasone과 etoposide를 제외한 경구 cyclosporine A 100 mg/day만 시행하며 전신홍반루푸스에 대해서 경구 prednisolone 10 mg/day 격일요법을 시행 중이다. Figure 1은 입원 당시의 치료경과를 요약한 것이다.

## 고 찰

MAS는 발열과 간비대, 비장비대, 림프절병 등 임상소견과 혈구감소, 간효소 수치 상승, 혈중 LDH 및 ferritin 수치 상승, 혈중 fibrinogen 수치 감소와 파종혈관내응고 등 검사소견을 보이며, 과활성화된 대식세포에 의한 혈구포식이 골수, 간, 비장, 림프절 등의 조직에서 관찰되기도 한다 (2,3,6,9,10). Hadchouel 등 (4)에 의한 보고 이후 MAS는 전신형 소아 류마티스관절염 환자에서 발생하는 중증 합병증으로 생각되었으나, 이후 전신홍반루푸스를 비롯한 다양한 자가면역질환에서의 발생이 보고되었고 (5,7), 발생기전과 임상양상의 유사성에 기인하여 현재는 이차성 혈구포식증후군의 하나로 인식되고 있다 (1-3,10). 우리나라에서는 성인 전신홍반루푸스 환자의 1.5%에서 MAS의 발생이 보고되었으며 (9), 아직까지 소아에서 발생률에 대한 보고는 없었다. 일본에서는 간효소 수치 상승이 있는 전신홍반루푸스 환자의 9.6%에서 혈구포식이 진단되었다는 보고가 있어 (12), 예상보다 많은 전신홍반루푸스 환자에서 MAS가 발생할 가능성이 있으며, 따라서 MAS는 발열을 호소하는 자가면역질환 환자에서 반드시 고려해야 할 주요 감별진단 중 하나이다. MAS는 주로 기존 자가면역질환

환의 재활성화 또는 새로운 감염에 의해서 활성화된 대식세포 및 T세포의 기능이 적절히 조절되지 않음으로써 면역세포의 과활성화 상태가 지속되어, 증가된 면역세포에 의한 조직 침윤과 면역세포에서 분비된 과량의 시토카인에 의한 다양한 전신 증상 및 검사 소견 이상으로 발현한다 (2,3). 드물게 항말라리아 약제, 항경련제, 자가면역질환 치료에 사용되는 sulfasalazine, azathioprine, anti-TNF- $\alpha$  제 등에 의해 MAS가 발생하기도 하는데 (5), 본 환자에 투여한 prednisolone이나 hydroxychloroquine에 의한 발생은 보고된 바 없었다. 이러한 임상양상 및 검사소견은 단순한 자가면역질환의 재활성화나 급성 감염의 양상과 유사하기 때문에, MAS를 조기에 진단하고 적절히 치료하기 위해서는 이에 대한 감별이 중요하다 (3,6,10). 이에 Ravelli 등 (8)은 전신형 소아 류마티스관절염 환자에서 MAS의 적절한 조기 진단을 위한 진단기준을 제시하였다. 전신홍반루푸스 환자에서 MAS를 진단하기 위해 기존의 혈구포식림프조직구증 또는 전신형 소아 류마티스관절염 환자에서의 진단기준을 적용할 수도 있겠으나, 소아 전신홍반루푸스 환자를 대상으로 한 Parodi 등 (10)의 연구에서 전신형 소아 류마티스관절염에서의 진단기준을 적용하였을 때 민감도는 100%이지만 특이도는 29%, 혈구포식림프조직구증의 진단기준을 적용할 경우 특이도는 100%이지만 민감도는 67%로 두가지 기준 모두 만족스럽지 못한 진단 결과를 보였다. 이에 Parodi 등 (10)은 소아 전신홍반루푸스 환자에 적용할 수 있는 MAS 진단기준을 제시하였으며 (10), 본 증례 환자의 경우 5개 이상 항목을 만족할 때 진단되는 혈구포식림프조직구증 진단기준을 적용하면 열, triglyceride 및 ferritin 상승의 3개 항목만 만족하지만 (Table 2), 전신홍반루푸스 환자에 대한 진단기준을 적용함으로써 MAS를 진단할 수 있었다 (Table 1). 하지만, 혈구포식림프조직구증 또는 MAS 환자에서 진단기준에 부합하는 임상소견 및 검

**Table 2.** Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis (11)

1. A molecular diagnosis consistent with hemophagocytic lymphohistiocytosis
2. Fulfilled five or more criteria out of the eight criteria below
  - 1) Fever
  - 2) Splenomegaly
  - 3) Cytopenias ( $\geq 2$  of 3 lineages in the peripheral blood): neutrophil count  $< 1,000/\text{mm}^3$ , Hb  $< 9$  g/dL (in infants  $< 4$  weeks: Hb  $< 10$  g/dL), PLT count  $< 100,000/\text{mm}^3$
  - 4) Hypertriglyceridemia (fasting triglycerides  $\geq 265$  mg/dL) and/or hypofibrinogenemia (fibrinogen  $\leq 150$  mg/dL)
  - 5) Hemophagocytosis in bone marrow or spleen or lymph nodes without evidence of malignancy
  - 6) Low or absent NK cell activity (according to local laboratory reference)
  - 7) Ferritin  $\geq 500$   $\mu\text{g/L}$
  - 8) Soluble CD25 (soluble IL-2 receptor)  $\geq 2,400$  U/mL

The diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis can be established, if one of either 1 or 2 is fulfilled. Hb: hemoglobin, PLT: platelet.

사소견이 동시에 발현되지 않고 시간이 경과함에 따라 독립적으로 출현할 수 있기 때문에 항상 진단기준을 만족시키는 것은 아니다 (3,11). 따라서 전반적인 환자의 상태와 진찰 및 검사 결과를 종합한 진단이 필요하며, 진단기준에 부합하는 소견의 출현에 대한 지속적인 관찰이 필요하다 (3). MAS의 진단에서는 임상양상에 비해 검사소견을 이용한 감별 진단이 더욱 효과적인 것으로 생각되며 (10), 전신 홍반루푸스 환자에서 범혈구감소 또는  $2,000/\text{mm}^3$  미만의 중증 백혈구감소가 발생하였을 때 MAS를 고려해야 하고 혈중 ferritin  $> 500$  ng/mL의 상승이 MAS를 진단하는데 90% 이상의 민감도와 특이도를 보이는 가장 우수한 인자로 보고되었다 (2,10). 증례 환자의 경우에도 임상 양상에서 열 외에 간비대나 비장비대는 없었지만, 중증 백혈구감소와 혈중 ferritin 증가를 보여 MAS를 진단하였다.

아직까지 MAS에 대해 확립된 치료방침은 없으며, 고용량 methylprednisolone 또는 prednisolone 등 글루코코르티코이드, 정맥용 면역글로불린, cyclophosphamide, azathioprine, cyclosporin A, anti-TNF- $\alpha$  제, methotrexate, etoposide 등 다양한 약물치료와 함께 혈장분리만출술 및 비장절제술도 시행되고 있다 (2,5,6,9). 저자들은, MAS 환자 중 성인은 0~7% 사망률을 보이지만 (2,9) 소아청소년에서는 사망률이 11~13%로 높은 점과 (6,10), 증례 환자의 경우 외래에서 경구 prednisolone 80 mg/day 치료를 받던 중에 MAS가 발생하였음을 고려하여 높은 강도의 치료가 필요할 것으로 판단하였다. 따라서 초기에 글루코코르티코이드, cyclosporin A, etoposide를 모두 포함하는 HLH-2004 protocol에 따라 치료를 시행하였으며 치료에 대한 반응이 좋아 유지치료에서는 etoposide를 제외하고 cyclosporin A만 유지하기로 하였다.

본 증례는 소아 전신홍반루푸스 환자에서 진단된 MAS로서, KoreaMed 검색에서 국내에 보고된 증례는 1예 뿐일 정도로 굉장히 드물지만 (13), 그 동안 치료자들의 인식 부족으로 인해 간과되어왔을 가능성이 있는 질환으로, 전신홍반루푸스를 비롯한 자가면역질환 환자에서 발생한 열에 대한 감별진단으로 항상 염두에 두어야 할 중요한 합병증이다.

## 요 약

자가면역질환 환자에서 발생하는 대식세포활성 증후군은 드물지만 조기 진단에 따른 적절한 치료가 이루어지지 않을 경우 사망에 이를 수 있는 중증 합병증으로, 자가면역질환 환자에서 발열이 있을 경우 반드시 고려해야 할 진단이다. 저자들은 소아 전신홍반루푸스 환자에서 발생한 대식세포활성 증후군을 진단하고 치료 후 호전을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## References

1. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome--what's in a name! J Rheumatol 2003;30:2513-6.
2. Kumakura S, Ishikura H, Kondo M, Murakawa Y, Masuda J, Kobayashi S. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. Mod Rheumatol 2004;14:205-15.
3. Gupta S, Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy. Expert Rev Clin Immunol 2010;6:137-54.
4. 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.
5. Atteritano M, David A, Bagnato G, Beninati C, Frisina A, Iaria C, et al. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2012;16:1414-24.
6. Lin CI, Yu HH, Lee JH, Wang LC, Lin YT, Yang YH, et al. Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients with autoimmune diseases. Clin Rheumatol 2012;31:1223-30.
7. Wong KF, Hui PK, Chan JK, Chan YW, Ha SY. The acute lupus hemophagocytic syndrome. Ann Intern Med 1991;114:387-90.
8. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr 2005;146:598-604.
9. Kim JM, Kwok SK, Ju JH, Kim HY, Park SH. Reactive hemophagocytic syndrome in adult Korean patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study and literature review. J Rheumatol 2012;39:86-93.
10. Parodi A, Davi S, Pringe AB, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, et al; Lupus Working Group of the Paediatric Rheumatology European Society. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus eryth-

- ematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2009;60:3388-99.
11. Henter JJ, 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.
  12. Tsuji T, Ohno S, Ishigatsubo Y. Liver manifestations in systemic lupus erythematosus: high incidence of hemophagocytic syndrome. *J Rheumatol* 2002;29:1576-7.
  13. Hwang JY, No SM, Lee J, Jang PS, Kim YH, Kim JT, et al. A case of hemophagocytic lymphohistiocytosis in a child with systemic lupus erythematosus. *Korean J Pediatr* 2003;46:1029-31.