

## 전신홍반루푸스에 동반된 이차성 혈구포식성 림프조직구증 3예

임은수<sup>1</sup> · 김영건<sup>1</sup> · 최원선<sup>1</sup> · 정유석<sup>2</sup> · 한재호<sup>3</sup> · 배창범<sup>1</sup> · 정주양<sup>1</sup> · 김현아<sup>1</sup> · 서창희<sup>1</sup>

아주대학교 의과대학 <sup>1</sup>류마티스내과학교실, <sup>2</sup>진단검사의학교실, <sup>3</sup>병리학교실

## Three Cases of Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated with Systemic Erythematosus Lupus

Eunsoo Lim<sup>1</sup>, Young-Geon Kim<sup>1</sup>, Won-Sun Choi<sup>1</sup>, Yu-Soek Jung<sup>2</sup>, Jae-Ho Han<sup>3</sup>, Chang-Bum Bae<sup>1</sup>, Ju-Yang Jung<sup>1</sup>, Hyoun-Ah Kim<sup>1</sup>, Chang-Hee Suh<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Rheumatology, <sup>2</sup>Laboratory Medicine, and <sup>3</sup>Pathology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare disorder characterized by fever, pancytopenia, hyperferritinemia, and phagocytosis of hematopoietic cells in bone marrow, liver, or lymph nodes. HLH can occur during the course of systemic lupus erythematosus (SLE), but can also be a presenting manifestation. Because development of pancytopenia occurs in less than 10 percent of SLE cases, investigation for HLH is necessary when otherwise unexplained pancytopenia persists despite adequate treatment. We experienced three cases of secondary HLH associated with SLE. Among the three patients, two patients developed HLH during the clinical course of SLE. The other patient who presented with pancytopenia was first diagnosed with HLH, and later with SLE. In her case, HLH turned out to be a presenting manifestation of SLE. We report on three successfully treated cases, and discuss the prevalence, characteristics, treatments, and prognosis of secondary HLH associated with SLE. (*J Rheum Dis* 2015;22:180-185)

**Key Words.** Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Systemic lupus erythematosus, Pancytopenia

### 서 론

혈구포식성 림프조직구증(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)은 발열과 범혈구감소증, 폐리틴의 증가를 보이며 골수나 간, 림프절 등에서 혈구탐식을 특징으로 하는 질환으로, 가족성과 이차성으로 분류된다. 바이러스 감염, 악성 종양, 전신홍반루푸스(이하 루푸스), 성인형 스털써병 등의 자가면역 질환, 그리고 약물에 의해 이차성으로 혈구포식성 림프조직구증이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다[1].

혈구포식성 림프조직구증은 루푸스의 경과 중에 발병하는 경우도 있으나 종종 혈구포식성 림프조직구증을 통해 루푸스가 새로이 진단이 되는 경우도 있다. 따라서 설명되지 않는 혈구포식성 림프조직구증이 진단된 경우, 동반된 기저질환으로 루푸스를 의심하고 항핵항체나 항이중가닥-DNA 항체(anti-dsDNA) 검사를 적절히 시행할 필요가 있다[2]. 또한 루푸스 환자에서 설명되지 않는 범혈구감소증을 보이는 경우, 루푸스에 병발하여 이차성 혈구포식성 림프조직구증이 발생한 것은 아닌지 의심해볼 필요가 있다.

**Received :** April 1, 2014, **Revised :** (1st) May 28, 2014, (2nd) June 26, 2014, **Accepted :** July 15, 2014

**Corresponding to :** Chang-Hee Suh, Department of Rheumatology, Ajou University School of Medicine, 164 WorldCup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 443-749, Korea. E-mail : chsuh@ajou.ac.kr

plSSN: 2093-940X, elSSN: 2233-4718

Copyright © 2015 by The Korean College of Rheumatology. All rights reserved.

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.

혈구포식성 림프조직구증의 초기치료는 etoposide와 dexamethasone, cyclosporin A를 기초로 하며, 류마티스질환에 동반된 이차성 혈구포식성 림프조직구증의 초기 치료에서는 스테로이드 단독 투여를 고려할 수 있고, 만일 스테로이드 치료에 반응이 없는 경우 cyclosporin A의 추가 투여를 고려할 수 있다[1].

이에 저자들은 루푸스 환자에서 동반된 혈구포식성 림프조직구증 3예를 성공적으로 치료하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

### Case 1

13세 여자 환자로 발열을 주소로 내원하였다. 환자는 1년 1개월 전 발열과 관절통을 주소로 입원하여 협부발진, 관절통, 우측 흉막삼출, 항핵항체 양성(1:2,560, homogenous type), 항이중가닥-DNA 항체, 항카디오리핀 항체, 루푸스항응고인자 양성 및 혈청 보체 저하를 보여 루푸스로 진단하였다. 약 한달 전부터 루푸스의 악화로 인한 발열로 입원하였다가 호전되어 퇴원하였으나 내원 전 3일간 지속된 발열을 주소로 다시 입원하였다.

과거력상 특이 사항 없으며, 내원했을 때 혈압은 100/60 mmHg, 맥박수 88회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 38.5°C였다. 만성 병색을 보였고 의식은 명료하였으며 왼쪽 엄지 손가락의 발적과 부종, 압통이 있었으며 구강 궤양은 없고 복부 진찰에서는 특이 소견은 보이지 않았다.

임상검사실 검사에서 백혈구 4,600/ $\mu$ L (호중구 81.8%, 림프구 14.7%), 혈색소 10.5 g/dL, 혈소판 271,000/ $\mu$ L였으며, 적혈구 침강 속도는 49 mm/h, C-반응단백은 7.09 mg/dL로 증가되어 있었다. 생화학적 검사에서는 특이소견 없었으며 항이중가닥-DNA 항체는 양성(98 IU/mL 이상), 혈청 C3는 64 mg/dL, C4는 5 mg/dL로 감소되어 있었으며, 그 외 항RNP 항체, 항Smith 항체, 항Ro 항체, 항La 항체는 모두 음성이었다. 항카디오리핀 immunoglobulin (Ig) M, IgG 항체는 각각 23.0 IgM phospholipid unit (MPL) (정상 범위: 0.0~12.5 MPL), 17.6 IgG phospholipid unit (GPL) (정상 범위: 0.0~15.0 GPL)로 상승하였으며, 루푸스 항응고인자는 양성이었다. 소변 검사에서 단백뇨 1+, 혈뇨 음성이었으며, 임의뇨 단백질/크레아티닌비는 0.64였다. 입원 3일째 측정한 페리틴은 188  $\mu$ g/L (정상 범위: 13~150  $\mu$ g/L), 중성지방은 159 mg/dL (정상 범위: 35~180 mg/dL)였다.

환자의 왼쪽 엄지손가락의 상처 및 발적이 있어 봉와직염이 발열의 원인으로 생각되어 3세대 세팔로스포린계 항생제를 투여하기 시작하였고, 혈액배양 검사에서 그람 양성 구균이 동정되어 vancomycin을 추가로 투여하였다. 균혈증을 의심하여 입원 4일째부터 methylprednisolone을 20 mg/d에서 8 mg/d로 감량하였다. 적합한 항생제를 유지하-

면서 상처부위 증상은 호전되었으나 발열이 지속되어, 감염 후의 루푸스 악화로 생각되어 methylprednisolone을 32 mg/d로 증량하였다. 스테로이드 증량 다음 날부터 옆은 소실되었으나 범혈구감소증(백혈구 2,700/ $\mu$ L, 혈색소 9.4 g/dL, 혈소판 134,000/ $\mu$ L)이 진행되었고, 말초혈액 도말 검사에서 백적혈구모증(leukoerythroblastosis)이 관찰되었으며 혈청 페리틴이 9,000  $\mu$ g/L로 상승하였다. 입원 14일째 골수 검사를 시행하였으며, 그 결과 이차성 혈구포식성 림프조직구증이 진단되었다. 루푸스 특이 혈구포식성 림프조직구증으로 methylprednisolone 1 g/d를 3일간 투약하였으나 2일 뒤 다시 발열이 있어 추가로 3일간 methylprednisolone 1 g/d 투약하였다. 이후 발열 및 범혈구감소증 호전되었고 혈청 페리틴이 정상 범위까지 감소되어, 스테로이드를 점차 감량하여 prednisolone 60 mg/d 경구로 유지하며 퇴원하였다. 현재 퇴원 후 7개월이 경과되었으며 methylprednisolone 2 mg/d, tacrolimus 1 mg/d를 유지하며 혈액검사에서 범혈구감소증 없이 추적관찰 중이다.

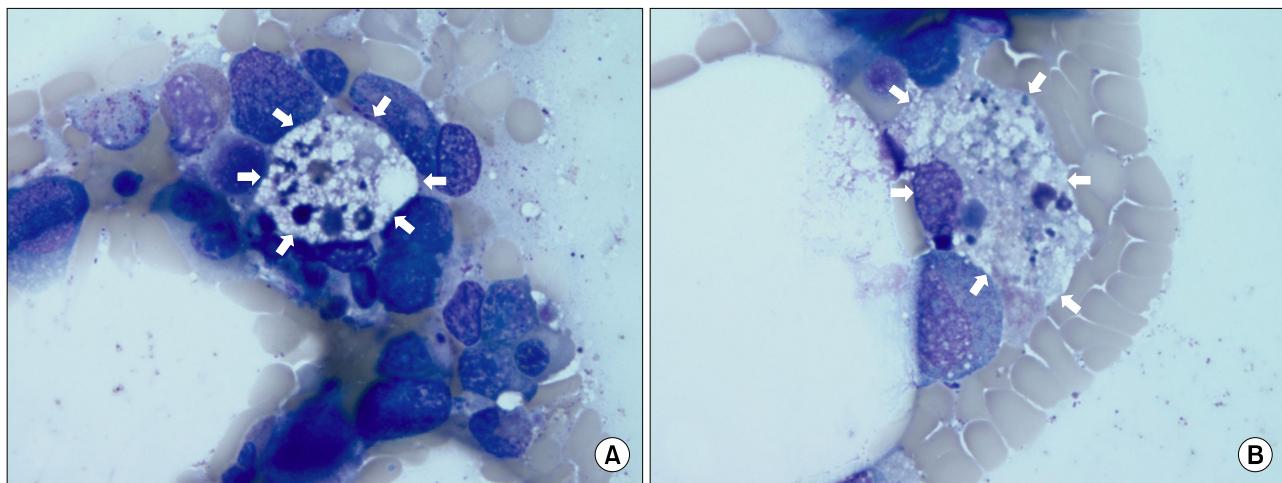
### Case 2

27세 여자로 발열과 질출혈을 주소로 내원하였다. 내원 2달 전부터 양 손가락과 발가락의 반상출혈이 자주 발생하였고, 1달 전부터는 잇몸 출혈이 자주 있었으며, 3주 전 동안 질 출혈이 지속되었고, 내원일 저녁부터 고열이 발생하여 입원하였다.

과거력에 특이 사항은 없었고, 내원하였을 때 혈압은 100/63 mmHg, 맥박은 109회/분, 호흡수는 30회/분이었으며, 체온은 39.8°C였다. 급성 병색을 보였고 의식은 명료하였으며 공막의 황달 및 구강 내 점막의 발적, 표피 박리가 관찰되었다. 이외 신체 진찰에서는 특이 소견 보이지 않았다.

임상검사실 검사에서 백혈구 1,500/ $\mu$ L, 혈색소 9.0 g/dL, 혈소판 29,000/ $\mu$ L였으며 적혈구 침강 속도는 19 mm/h였고 C-반응단백은 0.12 mg/dL였다. 생화학적 검사에서는 총빌리루빈 1.2 mg/dL, aspartate transaminase (AST) 1,479 U/L, alanine transaminase (ALT)가 414 U/L로 증가되어 있었으며 페리틴은 2,271  $\mu$ g/L, 중성지방 1,026 mg/dL로 각각 상승되어 있었다. 혈청 피브리노겐은 207 mg/dL로 감소되었으며, 혈청 C3 20 mg/dL, C4 3 mg/dL 미만으로 감소되어 있었다. 그 외 항RNP 항체, 항Smith 항체, 항Ro 항체, 항La 항체, 항카디오리핀 IgM 항체, 루푸스 항응고인자는 모두 음성이었으며, 항카디오리핀 IgG는 20.3 GPL (정상 범위: 0.0~15.0 GPL)로 경도의 상승을 보였다. 소변 검사에서 단백뇨 2+, 혈뇨 2+였으며, 임의뇨 단백질/크레아티닌비는 5.6였다.

환자는 입원 2일째 골수 검사를 시행하였으며 입원 3일째 혈구포식성 림프조직구증으로 진단되었다(Figure 1). 단순흉부촬영에서 심비대가 있어 시행한 심초음파에서 심



**Figure 1.** Bone marrow aspirate smear showing macrophage phagocytizing (A) neutrophils and platelets and (B) platelets and red blood cells. The border of macrophage is shown in white arrows (Wright stain,  $\times 1,000$ ).

낭 삼출이 보였으며, 단백뇨와 항핵항체 양성( $>1:2,560$ , homogenous type), 항이중가닥-DNA 항체 양성(90 IU/mL), 보체 저하를 보여 루푸스도 함께 진단되었다. 환자는 methylprednisolone 1 g/d로 3일간 유지하였고 etoposide도 함께 시작하였으며 스테로이드를 감량하면서 cyclosporin A를 추가하였다. 입원 44일째 발열 없이 안정적인 경과를 보이며 혈구수치가 모두 정상 범위로 회복되어 퇴원하였고, 외래에서 etoposide는 총 12차까지 투여하였으며 cyclosporin A를 경구로 유지하며 경과관찰 중이다.

### Case 3

30세 여자로 발열을 주소로 내원하였다. 내원 15년 전 타병원에서 관절통과 구강 궤양, 광파민성, 항핵항체 양성으로 루푸스를 진단받았던 환자로, 내원 전 1주일 간 지속된 발열로 본원에 입원하였다.

과거력상 천식을 진단받고 montelukast와 fexofenadine을 복용 중으로, 잘 조절되고 있었다. 내원하였을 때 혈압은 110/77 mmHg, 맥박수 85회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 38.0°C였다. 급성 병색을 보였고 의식은 명료하였으며 피부 병변이나 구강내 궤양은 관찰되지 않았고, 흉부 진찰 및 복부 진찰에서는 특이 소견을 보이지 않았다.

임상검사실 검사에서 백혈구  $2,200/\mu\text{L}$  (호중구 51.9%, 림프구 40.8%), 혈색소 12.1 g/dL, 혈소판  $86,000/\mu\text{L}$ 이었으며, 적혈구 침강 속도는 56 mm/h, C-반응단백은 0.28 mg/dL였다. 생화학적 검사에서는 AST 71 U/L, ALT 36 U/L로 경미한 상승을 보였으며 중성지방은 118 mg/dL로 정상이었다. 항핵항체는 양성(1:320, speckled type)을 보였으나, 항이중가닥-DNA 항체는 5.9 IU/mL로 정상범위내의 결과였으며, 혈청 C3은 61 mg/dL로 감소되었으나, C4는 13 mg/dL로 정상이었다. 그 외 항RNP 항체, 항Smith 항체, 항Ro 항체, 항La 항체, 항카디오리핀 IgG,

IgM 항체, 루푸스항응고인자는 모두 음성이었다. 소변 검사에서는 단백뇨와 혈뇨 모두 음성이었으며, 임의뇨 단백질/크레아티닌비는 0.45였다.

적혈구 침강 속도 증가, 보체 감소, 백혈구 감소, 혈소판 감소 및 정상 C-반응단백을 보이고 관절통이 동반되었으므로 루푸스의 악화로 생각되어 스테로이드를 prednisolone 60 mg/d로 증량하였다. 그러나 입원 7일째까지 발열이 호전되지 않고 백혈구  $1,700/\mu\text{L}$ , 혈소판  $9,500/\mu\text{L}$ 로 감소가 지속되었으며, AST 221 U/L, ALT 252 U/L, 폐리틴이  $1,019\ \mu\text{g/L}$ , 젖산탈수효소(lactate dehydrogenase)가  $1,682\ \text{U/L}$ 로 증가하여 methylprednisolone 125 mg/d를 3일간 투여하였다. 골수검사에서 이차성 혈구포식성 림프조직구증 진단되었으며, 이후에 발열이 없고 폐리틴도 감소 추세를 보이며 혈구감소증도 호전되어 경구 prednisolone 60 mg/d 유지하며 퇴원하였다. 환자는 이후로 스테로이드 감량하여 중단하였고 혈구감소증 발생 및 루푸스 악화 없이 추적관찰 중이다.

## 고찰

혈구포식성 림프조직구증은 발열과 범혈구감소증, 폐리틴의 증가를 보이며 골수나 간, 림프절 등에서 혈구탐식세포가 확인되는 것을 특징으로 하는 드문 질환이다. 엡스타인바바이러스(Epstein-Barr virus), 단순포진바이러스 등의 바이러스 감염, 자연살 세포(natural killer cell) 백혈병, 말초 T 세포 림프종 등의 악성 종양, 루푸스, 성인형 스틸 씨병 등의 자가면역 질환, 그리고 약물에 의해 이차성으로 혈구포식성 림프조직구증이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다[3]. 루푸스에서 이차성으로 혈구포식성 림프조직구증이 동반되는 빈도는 연간 10만 명 중 1.2명으로 보고되고 있으며[1], 루푸스의 경과 중에 발병하는 경우도 있

으나 Case 2에서처럼 혈구포식성 림프조직구증을 통해 루푸스가 새로이 진단되기도 한다. 소아에서 연구된 바에 따르면 루푸스에서 혈구포식성 림프조직구증이 발생한 환아의 63.2%가 루푸스가 진단된 지 1개월 이내에, 76.3%가 진단 6개월 이내에 혈구포식성 림프조직구증이 발생하였다[4].

혈구포식성 림프조직구증의 진단 기준은 1991년도에 Histiocyte Society에서 제시하였으며, (i) 발열, (ii) 비장비대, (iii) 말초혈액에서 최소한 두 개의 계통 이상에서 발생한 혈구감소증-헤모글로빈  $<9$  g/dL, 혈소판  $<100 \times 10^3/mL$ , 중성구  $<1 \times 10^3/mL$ , (iv) 공복 시  $>256$  mg/dL의 고증성지방혈증 또는  $<150$  mg/dL의 저섬유소원혈증 그리고 두 가지 모두를 만족하는 경우, (v) 조직학적으로 악성종양의 근거 없이 골수 또는 비장 또는 림프절에서 혈구탐식작용이 확인되는 것의 다섯 가지를 모두 만족시키는 경우를 혈구포식성 림프조직구증으로 진단하였다. 이후 발표된 hemophagocytic lymphohistiocytosis-2004 (HLH-2004)에서는 기존의 다섯 가지 항목에 더불어 자연살 세포 활성도의 저하, 페리틴의 상승( $\geq 500 \mu\text{g/L}$ ), sCD25의 상승( $\geq 2,400 \text{ U/L}$ )이 새로 추가되어, 총 8개의 항목 중 5개 이상을 만족하는 경우를 혈구포식성 림프조직구증으로 정의하였다[5]. 새로 추가된 진단 기준 중, sCD25의 상승 정도를 측정하는 것은 병인 기전에서 핵심을 담당하는 T 세포의 활성화 정도를 반영하므로 이는 진단 및 치료의 반응 평가에 유용하게 사용될 수 있다[1]. 또한 진단 기준에 포함되어 있지 않으나, 또 다른 진단 및 치료 반응 평가에 사용될 수 있는 지표로는 sCD163이 있으며, 이외에도 혈구포식성 림프조직구증에서 보일 수 있는 임상 양상으로는 응고장애, 림프절 비대, 피부 발진, 황달, 부종 등이 있다.

루푸스 환자들에게서 발생한 이차성 혈구포식성 림프조직구증이 현재의 분류로 자리잡기 전, 루푸스 환자들에게서도 자연 살세포 기능 저하로 인해 발생한 범혈구감소증, 간비비대, 림프절 비대, 골수, 간, 림프절 등에서의 혈구탐식작용, 고열, 페리틴 상승 등의 혈구포식성 림프조직구증과 비슷한 일련의 증후군이 보고된 바 있으며, Hadchouel 등[6]이 이를 대식세포 활성화 증후군이라 명명하였다. 대식세포 활성화 증후군의 진단 기준은 대체로 혈구포식성 림프조직구증의 진단 기준을 따랐으나[7], 자가면역 질환과 관련된 혈구포식성 림프조직구증은 본 증례에서와 같이 일반적인 혈구포식성 림프조직구증과 다소 다른 임상 양상을 보이는 경우가 흔하여, 이에 대해 Kumakura 등[8]은 자가면역 연관 혈구포식성 림프조직구증(autoimmune-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis)을 새로이 정의한 바 있다.

본 증례의 환자들에게서는 고페리틴혈증이 나타났으며, 영상의학적으로 간비종대가 확인된 경우는 없었고, Case 1, Case 3의 환자에서 증성지방의 증가를 확인할 수 있었

다. Case 3의 경우 기존에 루푸스로 인한 백혈구감소증이 있던 환자에서 입원하였을 때 혈소판감소증이 함께 나타났으며, 이는 루푸스 환자에서 동반된 혈구포식성 림프조직구증의 경우, 백혈구 또는 적혈구감소증보다 혈소판감소증이 더 흔하게 나타나며, 더 진단적 가치가 있다는 기준의 자료와 일치한다[4,9]. Case 3에서와 같이 자가면역 질환에서 발생한 이차성 혈구포식성 림프조직구증은 종종 자가면역 질환 자체의 악화와 구분을 하기가 어려우며, 이러한 경우 간비종대, 출혈성 경향, 중추신경계 침범 등의 소견은 이차성 혈구포식성 림프조직구증을 더 시사하여 구별점이 될 수 있다[4].

일반적으로 이차성 혈구포식성 림프조직구증의 발생에는 감염이 중요한 유발 인자 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 반면, 루푸스, 성인형 스틸씨병에서 발생하는 이차성 혈구포식성 림프조직구증은 질병 자체의 경과 중에 감염이라는 유발 인자 없이도 질병의 활성도가 증가하며 발생할 수 있다는 점이 특징적이다[9,10]. 이러한 점에 근거하여 루푸스와 관련된 혈구포식성 림프조직구증은, 치료되지 않고 있던 루푸스의 악화와 더불어 일어나는 루푸스-특이 혈구포식성 림프조직구증, 그리고 루푸스 환자에서 감염에 의해 유발된 혈구포식성 림프조직구증의 두 가지로 분류될 수 있다. 경과를 고려하였을 때 Case 1의 경우는 루푸스 환자에서 감염에 의해 발생한 이차성 혈구포식성 림프조직구증에 해당하겠으며, Case 2와 3의 경우는 질병의 활성화에 따른 루푸스-특이 혈구포식성 림프조직구증으로 생각할 수 있다.

HLH-2004에서 제시한 초기치료는 총 8주로 구성되어 있으며, etoposide와 dexamethasone, cyclosporin A를 기초로 한다[5]. 류마티스질환에서 동반된 이차성 혈구포식성 림프조직구증의 치료는 아직 확립이 되어 있는 것은 아니나, 루푸스의 악화에 의한 경우는 스테로이드의 투여를 고려할 수 있으며[1], 동반된 감염이 있는 경우 이에 대한 적절한 항생제, 감마글로불린의 역할이 중요하겠으며 경우에 따라서 스테로이드 사용에 있어 신중을 기해야 할 필요가 있다[3]. 이처럼 루푸스와 관련되어 나타나는 혈구포식성 림프조직구증 중 루푸스-특이 혈구포식성 림프조직구증과 감염으로 인해 루푸스 환자에게서 발생한 혈구포식성 림프조직구증은 그 치료에 있어 차이가 있기 때문에 구별되어야 한다. 루푸스에서는 감염이라는 유발 인자 없이도 혈구포식성 림프조직구증이 발생 가능하므로, 감염의 동반 유무를 잘 확인하여 감염이 동반된 경우 감염에 대한 적절한 치료와 함께 유지 중이던 면역억제제 치료의 정도를 조절해야 하며, 반면 질병 자체로 인하여 발생한 루푸스-특이 혈구포식성 림프조직구증인 경우 활성화된 면역반응을 조절하기 위하여 적극적인 면역억제제의 투여를 고려하여야 할 것이다[11]. 만일 스테로이드 치료에 반응이 없는 경우 cyclosporin A의 투여가 효과적이며, 이후에도 지속적으로 질병 활성도가 높다면 유지치료를 병행

하며 조혈모세포 이식을 고려한다. 이차성 혈구포식성 림프조직구증의 치료로서 조혈모세포 이식만이 분리되어 연구된 것은 없으나, 가족성 혈구포식성 림프조직구증에서는 이미 90년대부터 면역 억제치료만으로는 재발이 잦다는 사실이 알려져 있었다. 이는 자연살세포, 대식세포 기능 이상이라는 질환 자체의 기전 때문으로 생각되어, 가족성 혈구포식성 림프조직구증에서는 조혈모세포 이식이 완치를 위한 치료로 시행되어 왔다[12]. 이차성 혈구포식성 림프조직구증의 기전에도 마찬가지로 자연살 세포와 대식세포의 비정상적 활성화가 관여하기 때문에, 가족성 혈구포식성 림프조직구증에서와 같은 방식의 치료가 적용될 수 있는 것으로 생각되고 있다[13]. 본 증례에서는 질병의 활성도가 높다고 판단되었던 Case 2에서는 처음부터 스테로이드와 함께 etoposide와 cyclosporin A를 투약하여 임상적 호전을 보였으며, 나머지 두 증례에서는 스테로이드 충격요법 단독으로 치료 후 호전을 보였다.

HLH-2004에서 제시했던 혈구포식성 림프조직구증의 3년 생존율은 55%이었으며, 한국의 소아에서의 혈구포식성 림프조직구증의 예후는 이식 시행 후 5년 생존율이 73.3%이었다[14]. 지금까지 류마티스질환에서 이차성으로 발생한 혈구포식성 림프조직구증의 사망률은 8%~22%로 보고되고 있다[1].

루푸스와 이차성 혈구포식성 림프조직구증은 동시에 진단되는 경우도 많고, 심지어 발병 당시에 루푸스를 시사하는 증상이 없었던 경우도 보고되고 있어, Case 2에서와 같이 설명되지 않는 혈구포식성 림프조직구증이 진단된 경우, 동반된 기저질환으로 루푸스를 의심하고 항핵항체와 항이중가닥-DNA 항체, 보체 검사 등을 적절히 시행할 필요가 있겠다[2].

반면, 루푸스에서 혈액학적 이상을 보이는 것은 흔한 현상이나, 보통은 하나 내지 두 개의 계통이 영향을 받으며 세 개의 혈구 세포들이 모두 영향을 받는 범혈구감소증은 10% 이하에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 또한 범혈구감소증이 나타나더라도 백혈구 수치가  $2,000/\mu\text{L}$  미만인 중증은 드문 것으로 알려져 있다[15]. 따라서 루푸스 환자에서 설명되지 않는 범혈구감소증을 보이는 경우, 범혈구감소증을 일으킬 가능성이 있는 약제를 복용하고 있지 않다면 루푸스에 병발하여 이차성 혈구포식성 림프조직구증이 발생한 것은 아닌지 의심해볼 필요가 있다.

자가면역 질환에서 동반될 수 있는 혈구포식성 림프조직구증 중 특히 루푸스에 동반된 혈구포식성 림프조직구증에 대해서는 아직 대규모 연구가 이루어진 바는 없어, 향후 더 많은 증례를 통한 추가적인 연구가 필요하겠다.

## 요 약

루푸스에서 발생하는 이차성 혈구포식성 림프조직구증은 감염 등의 유발 요인 없이도 질병 자체의 경과 중에 질

병의 활성도가 증가하며 발생할 수 있다. 루푸스에서 혈액학적 이상을 보이는 것은 흔한 현상이나 범혈구감소증은 10% 이하에서 발생하므로 루푸스 환자에서 설명되지 않는 범혈구감소증이 지속되는 경우 이차성 혈구포식성 림프조직구증이 발생한 것은 아닌지 의심해볼 필요가 있다. 또한 설명되지 않는 혈구포식성 림프조직구증이 진단된 경우, 기저질환으로 루푸스를 의심하고 적절한 검사를 시행할 필요가 있겠다. 저자들은 루푸스 환자에서 감염에 의해 유발된 혈구포식성 림프조직구증이 진단되어 항생제와 스테로이드 치료 후 호전된 증례, 루푸스와 이차성 혈구포식성 림프조직구증이 동시에 진단되어 스테로이드와 etoposide로 치료한 증례, 그리고 루푸스의 악화와 함께 발생한 이차성 혈구포식성 림프조직구증에서 스테로이드 투여만으로 호전된 Case 3예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## REFERENCES

1. Kleynberg RL, Schiller GJ. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: an update on diagnosis and therapy. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012;10:726-32.
2. Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H, Bader-Meunier B, Manceron V, Goujard C, et al. Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:169-82.
3. Oh DH, Song YH, Kim CS, Kim JH, Doh JH, Choi BR, et al. A case of acute lupus hemophagocytic syndrome: a case report. *J Korean Rheum Assoc* 1999;6:272-6.
4. Parodi A, Davì 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 erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2009;60:3388-99.
5. 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.
6. 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.
7. Yeap ST, Sheen JM, Kuo HC, Hwang KP, Yang KD, Yu HR. Macrophage activation syndrome as initial presentation of systemic lupus erythematosus. *Pediatr Neonatol* 2008;49:39-42.
8. Kumakura S, Ishikura H, Kondo M, Murakawa Y, Masuda J, Kobayashi S. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol* 2004;14:205-15.

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. Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L, Andre MH, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum* 2003;49:633-9.
11. Carvalheiras G, Anjo D, Mendonça T, Vasconcelos C, Farinha F. Hemophagocytic syndrome as one of the main primary manifestations in acute systemic lupus erythematosus: case report and literature review. *Lupus* 2010;19:756-61.
12. Baker KS, DeLaat CA, Steinbuch M, Gross TG, Shapiro RS, Loechelt B, et al. Successful correction of hemophagocytic lymphohistiocytosis with related or unrelated bone marrow transplantation. *Blood* 1997;89:3857-63.
13. Dürken M, Finckenstein FG, Janka GE. Bone marrow transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Leuk Lymphoma* 2001;41:89-95.
14. Yoon HS, Im HJ, Moon HN, Lee JH, Kim HJ, Yoo KH, et al. The outcome of hematopoietic stem cell transplantation in Korean children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Transplant* 2010;14:735-40.
15. 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. *J Korean Pediatr Soc* 2003;46:1029-31.