

류마티스 관절염 환자에서 발생한 혈구탐식성 림프조직구증

서울대학교 의과대학 내과학교실

최인아 · 이은영 · 이은봉 · 송영욱

A Case of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in a Patient with Rheumatoid Arthritis

In Ah Choi, Eun Young Lee, Eun Bong Lee, and Yeong Wook Song

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a condition caused by excessive activation and expansion of T lymphocytes and macrophagic histiocytes that exhibit hemophagocytic activity. It is a life-threatening condition, and the reported mortality rates reach 20% to 30%. It is usually associated with infection, malignancy, or autoimmune disease, but rarely with rheumatoid arthritis (RA). We recently experienced a case of HLH with rapid progression resulting in mortality in a 38-year-old female patient with long-standing RA. She visited the clinic for evaluation of a common cold-like illness. She had hypotension, liver enzyme elevation, and pancytopenia. After admission, her hypotension continued and disseminated intravascular coagulation and metabolic acidosis developed and progressed with the appearance of azotemia. Despite supportive management, she died on the fifth hospital day. HLH should be considered as a differential diagnosis when patients with RA show acute illness with fever, cytopenia, hepatic failure, and coagulopathy. (Korean J Med 2014;86:372-376)

Keywords: Lymphohistiocytosis; Hemophagocytic; Arthritis; Rheumatoid

서 론

혈구탐식성 림프조직구증(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)은 T림프구와 대식세포의 과도한 활성화와 증식으로 인하여 림프조직구 식작용이 나타나는 드문 질환이다. 이러한 세포의 증가는 혈구 감소증, 간기능 부전, 응고부전의 세

가지 특징을 가진 전신 염증 반응을 초래하며 그 사망률은 20-30%에 이르는 것으로 보고되었다[1]. HLH는 PRF1이나 MUNC13-4 유전자의 이상으로 발생하는 일차성(가족성) HLH와 감염병, 악성 종양, 자가면역 질환과 연관되어 발생하는 이차성(반응성) HLH가 있다[2]. 자가면역 질환 중에서는 전신형 연소성 류마티스 관절염이나 성인발병 스틸씨병

Received: 2012. 4. 6

Revised: 2012. 5. 10

Accepted: 2012. 5. 25

Correspondence to Yeong Wook Song, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 28 Yeongeon-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-2234, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: ysong@snu.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

(adult onset Still's disease)과 연관된 사례가 주로 보고되었으며 류마티스 관절염에서의 보고는 매우 드물어 아직 국내에서는 보고된 바가 없다[3,4]. 저자들은 오랜 기간 동안 류마티스 관절염을 앓아온 38세 여성에서 HLH가 발생하고 빠르게 진행하여 사망을 초래한 사례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 38세 여자

주 소: 발열을 동반한 인후통

현병력: 환자는 19년 전 다발성 관절통과 1시간 이상 지속되는 조조경직 소견으로 타 병원에서 류마티스 관절염을 진단받았다. 이후 간헐적인 약물치료를 받아오다 2년 전 손목, 근위지관절의 통증, 종창 및 양측 팔꿈치 관절의 굴곡구축 악화를 주소로 본원 류마티스내과를 방문하였으며 당시 3부위 이상의 수지관절을 침범하는 대칭성 관절염이 있었고, 수부의 단순 방사선 검사에서 골미란 소견을 보여 류마티스 관절염의 1987년 미국 류마티스학회 분류기준에 해당하였다. 이후 메토타렉세이트 7.5 mg qw, 엽산, naproxen 500 mg bid 복용 중에 압통관절수가 68개 관절 중 5개, 종창관절수가 66개 관절 중 6개로 증가하였고 적혈구침강속도(eryth-

rocyte sedimentation rate, ESR)가 54 mm/hr로 상승하여 메토타렉세이트 치료에 반응하지 않는 류마티스 관절염 치료를 위하여 histamine-4 수용체 억제제 임상시험에 참여하였고, 내원 2주 전부터 기존의 류마티스 관절염 약에 JNJ-38518168 100 mg을 추가하여 복용 중이었다. 내원 1주일 전부터 열감과 인후통이 발생하였고 약국에서 3일간 감기약으로 acetaminophen, anhydrous caffeine, chlorphenamine, guaifenesin, tipecipidine, methylephedrine 복합제를 복용하며 열감은 호전되었으나 인후통이 지속되며 구역과 구토 증상이 동반되었다.

내원 이틀 전 본원을 방문하였고 당시 인후통과 마른 기침, 근육통 등을 호소하였으나 신체 검진상 발열이나 특이 사항은 없었다. 당시 시행한 혈액 사에서 백혈구 수의 감소($1,130/\text{mm}^3$)와 아스파르테이트 아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST)와 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT)가 252/466 IU/mL로 증가한 소견이 발견되어 모든 약제를 중단 후 입원하였다. 당시 혈색소는 12.1 g/dL였고 혈소판 검사 결과는 검체가 응고되어 나오지 않았다. 입원 당시 인후통과 전신 위약감 외에는 특이 증상이 없었다.

가족력: 특이 사항은 없었다.

사회력: 음주나 흡연은 하지 않았다.

신체검진: 활력징후는 혈압 68/48 mmHg, 맥박 수 92/분, 호흡 수 30회/min, 체온 36.5°C, 산소포화도 99%이었다. 인후

Table 1. Laboratory test results before and during admission

	4MA	2DA	HD1	HD2	HD3	HD4	HD5
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	10.5	1,130	6.98	2.42	5.98	2.2	2.69
Hb (g/dL)	12.1	12.1	11.3	10.4	11.8	5.1	7.2
Platelets ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	240		94	88	99	68	120
Seg (%)	72.8	80.5	97.1	90	93.1	86.5	84.4
Chol (mg/dL)			80	64	80	50	115
Albumin (mg/dL)			3.2	2.7	3	1.9	3.2
T. Bil. (mg/dL)	0.4	3.4	4.6	4.2	7.4	6.8	4.3
D. Bil. (mg/dL)		2.6		3.2			3.2
ALP (mg/dL)	86	508	492	375	468	268	284
AST (mg/dL)	22	252	1,203	1,933	2,695	2,925	5,170
ALT (mg/dL)	18	466	514	677	942	690	736
PT (%)	95		39	26	25	20	45
Cr (mg/dL)	0.6		1.66	1.0		2.01	1.60

4MA, 4 months before admission; 2DA, 2 days before admission; HD1, hospital day 1; WBC, white cell count; Hb, hemoglobin; Seg, neutrophils; Chol, total cholesterol; T. Bil., total bilirubin; D. Bil., direct bilirubin; ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; PT, prothrombin time; Cr, creatinine.

부 발적이 보였으나 편도 비대나 삼출물 소견은 보이지 않았다. 흉부 청진상 특이 소견 없었으며 심음은 빠르지만 규칙적이었고 심잡음은 들리지 않았다. 우상복부 타진 시 압통은 없었고 간비대는 촉진되지 않았다.

검사 소견: 입원 후 다시 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 $6,980/\text{mm}^3$, 혈색소 11.3 g/dL , 혈소판 $94 \times 10^3/\text{mm}^3$ 였고 ESR은 2 mm/hr 로 정상 범위였으나 C-반응단백은 3.72 mg/dL (참고치 $0-0.5 \text{ mg/dL}$)로 상승 소견을 보였다. 혈액응고검사에서 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT)은 39% (참고치 80-120%), 활성화 부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time)은 79.9초(참고치 29-45초)로 연장되었고 피브리노겐이 60 mg/dL (참고치 $170-350 \text{ mg/d}$)로 감소하였다.

생화학적 검사 결과 AST/ALT가 $1,203/514 \text{ IU/L}$ 로 상승하였고, 총 빌리루빈 4.6 IU/L , 알칼리성 인산분해효소(alkaline phosphatase, ALP)가 492 IU/L 로 상승 소견을 보였다. 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH)도 $1,164 \text{ mg/dL}$ 로 상승하였다. 혈액요소 질소(blood urea nitrogen, BUN)는 20 mg/dL 이었으나 혈중 크리아티닌은 1.66 mg/dL 로 상승되었으며 fractional excretion of sodium (FeNa)은 0.15이었다(Table 1).

간염 바이러스 검사에서는 anti-HAV IgM Ab, HBsAg, anti-HCV가 음성이고, 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV)와 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus, EBV)에 대한 혈청학적 검사도 모두 음성이었다.

복부 초음파 검사 소견: 경도의 지방간이 있었으며 국소 이상 소견이나 담도의 확장은 보이지 않았다. 경도의 비장 종대가 있었다.

치료 경과 및 임상 경과: 입원 후 39°C 의 발열이 발생하여 혈액과 소변의 배양 검사를 시행하였으나 동정되는 미생물은 없었다. 경험적 항생제로 ceftriaxone을 사용 후 meropenem으로 변경하였고 vancomycin을 함께 사용하였다. 혈압은 $89/48 \text{ mmHg}$ 의 저혈압이 지속되어 승압제를 사용하였다. 맥박은 분당 103회, 호흡 수는 분당 30회로 유지되었다.

입원 이틀째 말초혈액검사에서 백혈구는 $2,420/\text{mm}^3$ 로 다시 감소하였으며 혈색소 10.4 g/dL , 혈소판 $88 \times 10^3/\text{mm}^3$ 로 범혈구 감소증이 진행하였다. 망상적혈구는 0.29% (참고치 0.5-1.8%)로 감소하였으며 말초혈액도말검사에서 적혈구는 정적혈구성 정색소성으로 변형적혈구증가증(poikilocytosis)을 보였고 백혈구와 혈소판의 수가 감소하였다. 혈중 페리틴은 $20,800 \text{ ng/mL}$ 로 높아져 있었다. 육안적 황달이 보였으며 총

빌리루빈 4.2 mg/dL , 직접 빌리루빈 3.2 mg/dL , 알부민 2.7 g/dL , PT 26%, ALP 375 IU/L , AST $1,933 \text{ IU/L}$, ALT 677 IU/L 로 간기능 부전 소견을 보였으며 낮은 혈압과 불량한 전신 상태로 인한 허혈성 간부전으로 생각되었다. 담도와 간의 컴퓨터 단층촬영에서는 특이 소견을 보이지 않았다. 당시 HLH의 가능성을 의심하고 혈액종양내과에 문의하였으나 확인된 발열 및 임상증상이 이틀밖에 되지 않아 HLH의 진단기준에는 부족하다고 판단되었다. 혈중 크리아티닌은 수액요법 후 정상화되었다.

입원 3일째 혈중 크리아티닌이 2.01 mg/dL 로 다시 상승하였으며 FeNa는 2.27이었다. 하루 요 배출량은 $2,500 \text{ mL}$ 로 유지되었으나 동맥혈 가스분석 소견은 pH 7.378, pCO_2 18.1 mmHg , pO_2 83.02 mmHg , HCO_3^- 14.3 mEq/L 로 대사성 산증이 동반되어 다발성 장기 부전으로의 진행이 의심되었다. 총 빌리루빈 6.2 mg/dL , 알부민 3.0 g/dL , PT 25%, ALP 468 IU/L , AST $2,695 \text{ IU/L}$, ALT 942 IU/L 로 간기능부전이 지속되었고 C-반응단백은 6.30 mg/dL 였다.

입원 4일째 간헐적인 의식저하가 발생하였다. 대사성 산증이 악화되었고 맥박이 잘 촉진되지 않아 지속적 신대체요법(continuous renal replacement therapy)을 시작하였고 분당 40회 이상의 호흡수를 보여 기관 삽입 및 기계호흡을 시작하였다. 지속적인 수혈(fresh frozen plasma, platelet, packed RBC)을 시행하였으나 파종성 혈관내응고(disseminated intravascular coagulation, DIC)가 악화되어 잇몸과 비위관 튜브에서 육안적 출혈 소견을 보였으며 광범위한 피부의 반상출혈이 보였다. 혈압은 적극적인 승압제(dopamine, norepinephrine, vasopressin)를 사용하여도 수축기 혈압이 $50-70 \text{ mmHg}$ 사이로 측정되던 중 입원 5일째 환자는 사망하였다.

환자 사망 후 HLH를 의심하고 혈청 페리틴과 soluble IL-2 수용체(CD25) 농도에 대한 사후분석을 시행하였다. 환자의 혈청 페리틴은 입원 2주 전 42 ng/mL 였고 입원 후 $20,800 \text{ ng/mL}$ 로 크게 상승하였다. soluble IL-2 수용체 역시 입원 2주 전 $1,810 \text{ pg/mL}$ 였다가 입원 직전 $31,400 \text{ pg/mL}$ 로 상승하여 HLH에 합당한 소견을 보였다.

고 찰

본 증례는 오랜 기간 류마티스 관절염을 앓아오던 환자가 발열과 인후통, 마른 기침과 근육통 등의 상기도 감염 증세

를 보이던 중 전혈구 감소, 간기능 부전, 응고부전, 대사성 산증이 급속도로 진행되어 사망에 이르게 된 사례이다.

환자의 사망 원인은 HLH로 인한 것으로 사료되었다. HLH는 CMV, EBV와 같은 감염이나 아스피린, 비스테로이드성 항염제, 설파살라진 혹은 중앙핵사인자 억제제 등의 새로운 약제가 유발인자가 될 수 있는 것으로 보고되었다[5,6]. 본 증례의 경우, 환자가 입원 당시 보였던 인후염 소견에 따라 바이러스 감염이 유발인자가 되었거나 내원 2주 전에 시작한 임상시험약제인 histamine-4 수용체 억제제가 유발인자도 될 수 있을 것으로 생각된다. 상기 임상시험약제의 경우, 본 증례 이전에 보고된 임상시험 도중 사망 사례, 심각한 부작용이나 부작용으로 인한 시험 중단 사례는 없었으며 이전까지 시험약제와 관련된 부작용으로는 두통(n = 20, 40%), 설사(n = 8, 16%), 복부팽만(n = 7, 14%), 인후두염(n = 7, 14%), 복부 통증(n = 5, 10%)과 피로감(n = 5, 10%)만이 보고되었다. 임상시험 중 보고된 이상반응 중 감염의 빈도는 20%로 위약군의 33.3%에 비해 낮았다. 본 증례는 2004년 International Histiocyte Society의 개정된 HLH 진단기준[7] 여덟 가지 중에서 비장 종대, 혈구 감소, 피브리노겐 감소, 혈청 페리틴 상승, soluble CD25의 상승 등 5개의 임상기준을 만족하였다. 나머지 기준인 골수조직 검사와 NK 세포의 활성화도 검사는 시행하지 못하였고 발열의 경우 병원 방문 후 5일 만에 사망하여 객관적으로 7일을 발열기간을 만족하지는 못하였으나 입원 1주일 전부터 열감을 호소하였고 입원하여 39°C의 발열을 보여 지속적인 발열에 합당한 임상 정황으로 생각된다. 그 외 진단에 합당한 임상 소견으로 알려진 황달과 간 기능 검사의 이상소견도 동반되었다. 또한 혈청 및 소변의 배양 검사에서 감염의 증거를 찾지 못하였으며 감별진단으로 시행한 간염 바이러스 검사 및 CMV, EBV에 대한 혈청학적 검사도 모두 음성이었다.

HLH에서 보이는 임상양상은 극적이며 빠르게 진행되는 경우가 많다. 전형적으로 만성적인 상태에 있던 환자가 급성 병색을 보이며 지속적인 발열, 의식의 변화, 임파선종대, 간/비장 종대, 간부전 등을 보인다. DIC와 유사한 출혈 증상도 특징적이다. 출혈로 인한 피부 병변은 경미한 점상출혈에서부터 광범위한 반상출혈까지 다양하며 비점막출혈, 상부위장관 출혈로 인한 토혈, 항문 출혈 등을 흔히 볼 수 있다. 이러한 임상 증상은 백혈구, 적혈구, 혈소판 중 두 가지 이상의 혈구 감소와 함께 나타난다. 골수검사에서는 전형적으로 과

세포증(hypercellularity)과 정상 megakaryocyte가 보이므로 혈구 감소가 혈구 생성의 감소보다는 식작용에 의한 세포의 파괴 증가와 염증부위에서의 소모로 인한 것으로 보인다. 피브리노겐 소모로 인한 저피브리노겐혈증으로 적혈구 침강속도가 감소하면서 간기능 장애로 인하여 지속적으로 높은 C-반응단백을 보이는 것도 검사실 검사의 특징이다. HLH에서 간의 침범이 흔하다고 알려져 있다. 명백한 간비대가 흔히 나타나며 드물게 경도의 황달을 보인다. 간기능 검사에서는 높은 혈중 아미노기전이효소와 경도의 빌리루빈 상승을 보인다. 혈중 암모니아는 특징적으로 정상이거나 미약하게 상승해 있다. 다른 검사 결과의 특징은 혈중 중성지방과 페리틴의 상승이다. 대부분의 환자에서 페리틴의 상승은 특히 두드러지며(대개 10,000 ng/mL 이상) 대식세포의 활성화도와 비례한다고 알려져 있다[8].

골수검사서 혈구탐식작용을 확인해서 진단할 수 있으나 질환의 초기는 정상으로 나오기 쉽다. 또한 전신형 연소성 류마티스 관절염이나 성인발병 스틸씨병 환자의 경우, 질환의 자체로 인한 임파선 종대, 비장종대, 페리틴 증가 등이 나타날 수 있어 의심하기 쉽지 않다. 다른 HLH의 기준인 혈구 감소나 피브리노겐 감소는 질환의 후기에서야 저명해지는 경우가 많다. 이는 아마도 질환 자체의 염증으로 인하여 백혈구나 혈소판, 피브리노겐의 기준치가 증가해 있는 경우가 많기 때문일 것이다. 그러므로 저명한 혈구 감소나 저피브리노겐혈증을 보일 때에는 HLH의 후기로 접어들어 치료가 어려운 경우가 많다고 생각된다.

이러한 HLH는 전신홍반 루푸스 환자의 경우 진단하기가 더 어려워지는데, 루푸스 질환으로 인한 혈구 감소가 흔하기 때문에 HLH로 인한 경우와 감별하기가 쉽지 않다. 이러한 환자의 경우, 극심한 혈청 페리틴의 증가나 LDH의 상승이 있을 경우 HLH의 가능성을 의심하여야 한다.

비록 보고된 HLH의 사망률이 20%에 달하지만 스테로이드나 시클로스포린을 사용하여 좋은 결과를 보인 사례들이 보고되고 있고 이러한 치료에 반응하지 않는 사례에 대하여 anti-thymoglobulin의 사용이나 etoposide 등이 시도되고 있다[9,10]. 본 증례와 같이 류마티스 관절염 환자에서 급성 병색을 보이며 발열, 혈구 감소, 간기능 부전, 응고 장애 등이 발생할 때 HLH를 의심하고 일찍 진단하게 된다면 더 좋은 예후를 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

HLH는 T림프구와 대식세포의 과도한 활성화와 증식으로 인하여 림프조직구 식작용이 나타나는 드문 질환이다. 이러한 세포의 증가는 혈구 감소증, 간기능 부전, 응고부전의 세 가지 특징을 가진 전신 염증 반응을 초래하며 그 사망률은 20-30%에 이르는 것으로 보고되었다. 저자들은 오랜 기간 동안 류마티스 관절염을 앓아온 38세 여성에서 HLH가 발생하고, 빠르게 진행하여 사망한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 혈구탐식성 림프조직구증; 류마티스 관절염

REFERENCES

1. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007; 21:245-253.
2. Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH. *Blood* 2011;118: 5794-5798.
3. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1686-1691.
4. Tsuboi H, Iwata H, Nampei A, Matsushita M, Shi K. Hemophagocytic syndrome in a patient with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2011;21:532-535.
5. Pérez-De Pedro I, Miranda-Candón I, Camps-García MT, Gómez-Huelgas R. Hemophagocytic syndrome in adult Still disease after initiation of sulfasalazine. *Rev Clin Esp* 2010; 210:251-252.
6. Bürgi U, Mendez A, Hasler P, Hüllstrung HD. Hemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease (AOSD): a must for biologics? case report and brief review of the literature. *Rheumatol Int* 2012;32:3269-3272.
7. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-131.
8. Freeman HR, Ramanan AV. Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dis Child* 2011;96:688-693.
9. Imashuku S. Advances in the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol* 2000;72:1-11.
10. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011; 118:4041-4052.