



# 조절되지 않는 열과 발진으로 방문한 환자에서 엡스타인-바바이러스 감염으로 유발된 적혈구포식성림프조직구증식증 1례

오성범 · 고찬영

단국대학교 의과대학 응급의학교실

## A case of hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by an Epstein-Barr virus infection, presenting with unremitting fever and rash

Seong-Beom Oh, Chan-Young Koh

Department of Emergency Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a hyperinflammatory syndrome caused by excessive activation of lymphocytes and macrophages, leading to cytokine storm. Infection-associated HLH is most common, and Epstein-Barr virus is the leading triggers. Quick diagnosis is essential for starting the treatment before irreversible damage. We report a case of 16-year-old boy who presented with unremitting fever, jaundice, and erythematous maculopapular rash all over the body. Investigations showed thrombocytopenia, hyperferritinemia, hypertriglycemia, and the bone marrow biopsy showed hemophagocytosis. Epstein-Barr virus antibody was positive. He responded to chemotherapy as per the HLH-2004 protocol and supportive treatment, and was discharged without complication on day 17.

**Key words:** Epstein-Barr Virus Infections; Exanthema; Ferritins; Fever; Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic

### 서 론

적혈구포식성림프조직구증식증(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)은 단핵구 및 식세포계의

지속적 활성화로 인해 조절되지 않는 과염증 반응이 발생하는 임상적 증후군으로 적절한 치료에도 불구하고 50% 이상의 높은 사망률을 보인다<sup>1)</sup>. 유전적 결함 및 면역약화에 흔히 동반한다고 알려졌지만, 건강한 사람에게서 감염, 류마티스모양질환, 종양, 대사질환 등에 이차적으로 발생할 수도 있으며 초기 증상은 전신염증반응증후군과 유사하다. 따라서, HLH에 대한 충분한 이해를 바탕으로, 응급실에서 이 질환을 의심하고 신속하게 진단해야 한다. 이에 본 저자는 조절되지 않는 열, 황달, 발진으로 방문한 16세 환자에게 HLH를 의심하고 진단한 후 적절히 치료한 증례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received: Dec 5, 2018 Revised: Apr 3, 2019

Accepted: May 3, 2019

#### Corresponding author

**Chan-Young Koh** (ORCID 0000-0003-0967-8208)

Department of Emergency Medicine, Dankook University College of Medicine, 201 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea

Tel: +82-41-550-6840 Fax: +82-41-550-0524

E-mail: suepunk@naver.com

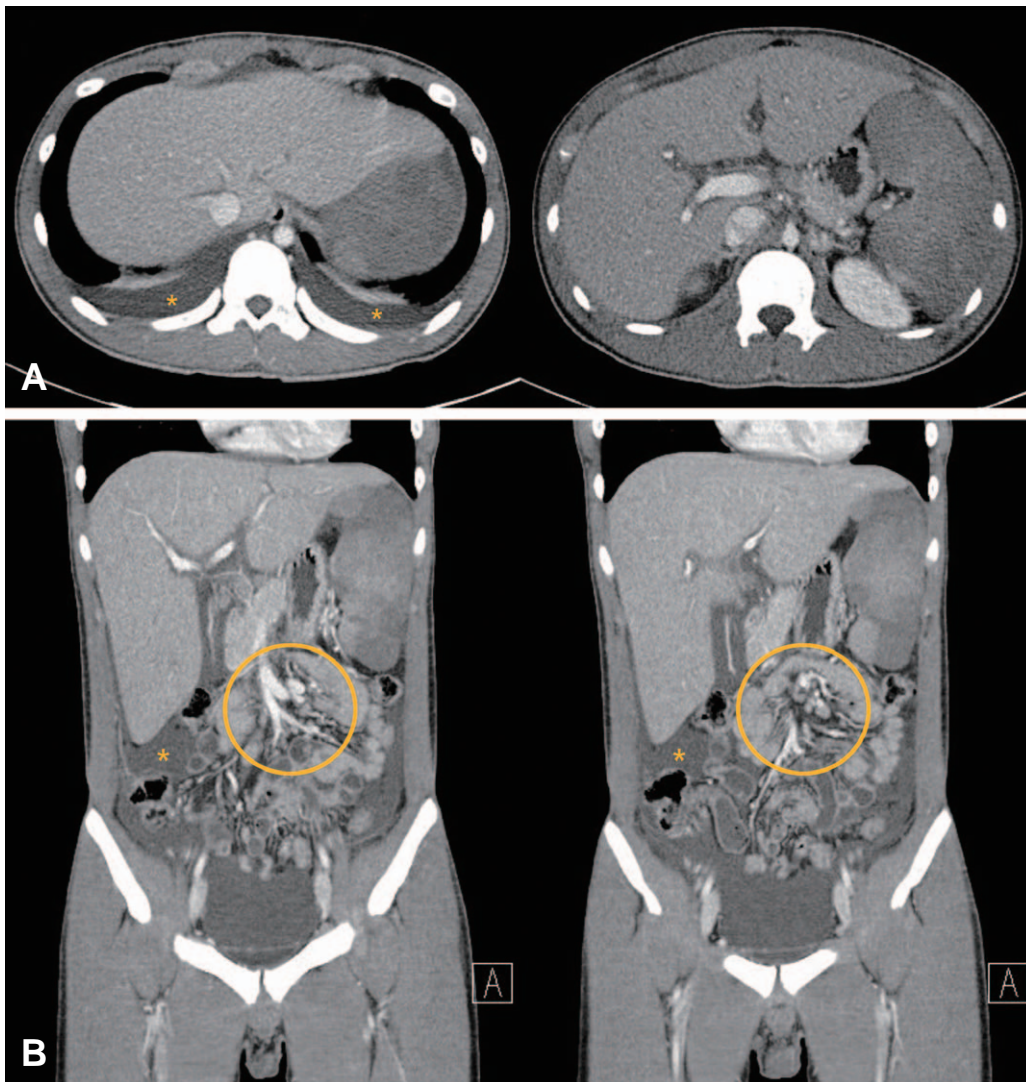
## 요 려

16세 남자 환자가 열과 황달을 동반한 전신 발진으로 본원 응급실을 방문했다. 방문 9일 전 열이 시작되어 해열제 및 타이플루를 복용했으나 열 지속하던 중, 1일 전부터 복통과 발진을 동반했다. 이에 대해 외부병원에서 바이러스 감염 의증 소견을 들었다. 특이 과거력 및 가족력은 없었다.

방문 당시 의식은 명료했고 얼굴, 몸통과 사지를 침범한 홍반 반구진을 보였다. 초기 활력징후는 혈압 129/61 mmHg, 호흡수 20회/분, 심장박동수 97회/분, 체온 37.4°C였으며, 신체검사상에서 공막 황달과 2 cm 크기의

양측 경부림프절비대를 보였다. 복부는 부드러웠으나, 팽만, 가벼운 우상복부 압통, 간비대(3횡지), 비장비대(2횡지)를 보였으며, 머피징후는 음성이었다.

말초혈액검사에서 백혈구 5,200/ $\mu$ L, 혈색소 12.5 g/dL, 혈소판 70,000/ $\mu$ L, 아스파르테이트아미노전달효소 483 IU/L, 알라닌아미노전달효소 148 IU/L, 알칼리인산분해효소 791 IU/L, 총빌리루빈 9.7 mg/dL, 총단백 5.3 g/dL, 알부민 3.2 g/dL, 콜레스테롤 78 mg/dL, 아밀라아제 21 U/L, 리파제 22 U/L, 혈액요소질소 12.5 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL였다. D-dimer가 2,862 ng/mL (참고치: 0-250 ng/mL)로 증가한 것을 제외하고 혈액응고 검사, 심장효소검사, 전해질검사는 정상이었다.



**Fig. 1.** Computed tomography findings. Axial scan shows a small amount of pleural effusion (asterisks) and hepatosplenomegaly (A). Coronal scan shows multiple, nonspecific enlarged lymph nodes in the retroperitoneum and mesentery (circles) and ascites (asterisks) (B).

흉부 및 복부 단순 방사선검사서 정상 소견을 보였고, 응급현장초음파에서 소량의 흉막삼출과 복수, 담낭벽 부종을 보였으나 담도폐쇄는 없었다. 복부 컴퓨터단층촬영에서 간비장비대, 소량의 복수, 후복막 및 장간막의 다발 림프절비대 외에 다른 병적 소견은 없었다(Fig. 1). 열의 원인을 찾기 위한 추가 혈액검사 결과, 말초혈액퍼바른표본에서 혈구포식 소견은 없었으나 비정형림프구증가증(25%)이 있었고, 페리틴 6,107  $\mu\text{g/L}$  (참고치: 15.7-92.4  $\mu\text{g/L}$ ), 트라이글리세라이드 241 mg/dL (참고치: 1-200 mg/dL)로, HLH 추정진단으로 입원했다.

제1병일에 의식은 명료했고 신경학적결손이 없었으며, 뇌 자기공명영상검사서 중추신경계 병소는 없었다. 제2병일에 시행한 골수생검에서 증가된 조직구에 의한 혈구포식을 보여 HLH-2004 치료방침에 따른 화학요법(dexamethasone, etoposide, cyclosporin)을 시행했다. HLH의 원인 감별을 위해 시행한 분자생물학 및 면역혈청검사서 엡스타인-바바이러스(Epstein-Barr virus, EBV) viral-capsid antigen immunoglobulin G 및 M, EBV 중합효소연쇄반응 모두 양성이었다. 환자는 HLH에 대한 화학요법과 수술을 포함한 지지요법 후 전신 증상이 호전되어, 제17병일에 합병증 없이 퇴원했다.

## 고 찰

1939년 최초로 보고된 HLH는 림프구 또는 대식세포의 과도한 활성화가 시토카인의 과분비(cytokine storm)를 초래하는 증후군이다. 이 과정에서 임상적 및 혈액학적 이상이 나타나며 과염증 상태가 비가역적으로 진행하여 조직 손상 및 장기 부전을 유발한다. HLH는 치료하지 않으면 생존기간의 중앙값이 2개월 미만이다<sup>2)</sup>. 또한, 비특이적 임상적 및 혈액학적 이상으로 초기에 단순 감염으로 오인하여 진단이 지연될 수 있다<sup>3,4)</sup>.

HLH는 일차(가족성) 및 이차(후천성)로 분류한다. 일차 HLH의 원인은 T 림프구 및 자연살해세포 내 세포독성기능을 하는 단백질의 유전적 결함으로, 상염색체 열성 유전 질환이며 유아 및 어린 소아에서 호발한다<sup>5)</sup>. 반면, 이차 HLH의 원인은 잠복감염, 자가면역질환, 종양 등에 의해 림프구 및 자연살해세포의 세포독성 기능이 현저히 감소하는 것으로, 단핵구-식세포계가 과도하게 활성화되며 성인에서 호발한다. 하지만, 최근 성인 HLH 환자 175명을 분석한 연구에서 유전자 돌연변이가 14%에서 발견되어 일차로 진단하여, 나이에 따른 일차 여부 분류의 정확성에 의문이 제기됐다<sup>6)</sup>. 이차 HLH는 B세포림프종, T세포림프

종, 호지킨림프종, 사람면역결핍바이러스, EBV 감염이 흔한 원인으로 알려졌다. 이 중 EBV는 동양인에서 발생하는 HLH와 연관성이 높다. 어린 나이에 발생하는 EBV 감염은 무증상이 흔하고, 청소년기에 발생할 수 있는 감염단핵구증도 지지요법만으로 후유증 없이 완치할 수 있다. 그러나, EBV 연관 HLH는 다른 이차 HLH와 달리, 적극적으로 치료에도 사망률이 56.7%에 이른다<sup>6)</sup>. 따라서, EBV 감염 초기에 HLH를 감별진단으로 고려해야 한다.

HLH의 주요 임상증상은 지속하는 열, 간비장비대, 혈구감소증이다. 황달, 전신 림프절염이 나타날 수 있고, 소아환자의 65%에서 홍역모양 발진이 나타나며 일부에선 홍반을 보인다<sup>7)</sup>. 또한, 소아환자에서 중추신경계 침범이 흔하여, 발작, 수막뇌염, 운동실조, 편마비, 뇌신경마비, 의식저하, 단순 흥분상태를 보일 수 있다. 따라서, 피부 병소 및 신경학적결손은 진단기준에 포함되지 않더라도, 이를 동반한 열 환자에겐 HLH 가능성을 고려한 진단 계획이 필요하다. 본 증례에선 의식이 명료했고 전신 발진에 간비장비대, 황달을 동반하여 HLH를 의심하여 관련 검사를 시행했다.

특징적 혈액검사 결과는 페리틴, 트라이글리세라이드, 아미노전달효소, 빌리루빈, 젖산탈수소효소 증가와 피브리노겐 감소이다. Histiocyte Society에서 시행한 HLH-2004 임상연구를 통해 제시한 표준 진단기준이 HLH 진단에 유용하다(Table 1)<sup>8)</sup>. 하지만 방문 당시 진단기준의 일부만을 만족할 수 있고<sup>9)</sup>, 특히 골수 또는 조직 내 혈구포식은 드물게 보인다. 또한, 자연살해세포의 기능

**Table 1.** Diagnostic criteria of HLH (HLH-2004)<sup>8)</sup>

Molecular diagnosis of HLH or the presence of at least 5 of the 8 criteria:
1. Fever $\geq 38.5^\circ$
2. Splenomegaly
3. Cytopenia $\geq 2$ cell lines Hemoglobin $< 9$ g/dL (in infants $< 4$ wk: $< 10$ g/dL) Platelet $< 100 \times 10^3/\text{mL}$ Neutrophils $< 1 \times 10^3/\text{mL}$
4. Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia Fasting TG $\geq 265$ mg/dL Fibrinogen $\leq 150$ mg/dL
5. Ferritin $\geq 500$ ng/mL
6. Soluble CD25 (soluble interleukin-2 receptor): $\geq 2,400$ U/mL
7. Low or absent NK cell activity
8. Hemophagocytosis in the bone marrow, spleen, lymph nodes, liver or other tissue

HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis, TG: triglyceride, NK: natural killer.

검사로 perforin 등 유전자검사가 대두하면서 골수나 조직 내 혈구포식으로 HLH를 진단하는 것이 선별검사로 우수하지 않다는 최근 연구가 있다<sup>10)</sup>. 반면, 페리틴은 다양한 질환에서 상승할 수 있지만 특이도가 높다. 소규모 코호트 연구에서 페리틴 농도  $\geq 10,000 \mu\text{g/L}$ 의 HLH 진단에 대한 민감도와 특이도가 각각 90%와 96%였으며, 보다 대규모 연구에서도 페리틴 농도  $\geq 2,000 \mu\text{g/L}$ 를 HLH 진단에 특이적인 cutoff로 제시했다<sup>11,12)</sup>. 페리틴은 예후인자로 의미가 있으며 초기 페리틴 농도가  $50,000 \mu\text{g/L}$  이상이거나, 초기 치료 후 페리틴 농도 감소 폭이 50% 미만이면 높은 사망률을 보인다<sup>13)</sup>. 본 증례에선 페리틴 농도가  $6,107 \mu\text{g/L}$ 로 상승하여 초기에 HLH 가능성을 인지할 수 있었고, 치료 전후에  $9,251 \mu\text{g/L}$ 에서  $2,000 \mu\text{g/L}$  미만으로 감소하여 화학요법에 반응했음을 알 수 있었다.

HLH가 진단되면 과염증 상태가 비가역적으로 진행하여 조직 손상을 유발하기 전에 신속하게 치료를 시작해야 한다. 특히 이차 HLH가 치료에 잘 반응하면, 추가 치료가 불필요하므로, 전문가와 상의하여 적극적으로 치료하는 것이 중요하다<sup>1)</sup>. 또한, 감염에 의한 HLH에서 감염원에 대한 직접 치료가 필요하다. EBV 연관 HLH에서 rituximab이 EBV를 포함하고 있는 B림프구 수와 페리틴 농도를 유의하게 줄인다고 보고한 바 있다<sup>14)</sup>. 본 증례에

선 EBV 감염을 확인했으나 HLH-2004에 따른 화학요법을 적용하여 좋은 반응을 보여 rituximab을 투여하진 않았다. 신속한 치료가 생존율을 높이지만, 성인에서 발생하는 HLH의 전체 사망률은 58%~75%로 여전히 높다<sup>15,16)</sup>. 최근 저단백혈증 또는 고페리틴혈증, 악성종양, 남성, 고령을 나쁜 예후인자로 보고했다<sup>17,18)</sup>.

HLH를 초기에 인지하여 신속한 화학요법을 시행하는 것이 환자의 생존에 중요하다. 특히 원인이 불분명한 열 환자가 많은 응급실에서 HLH를 초기에 의심하고, 간비장 비대, 혈구감소증, 페리틴  $\geq 500 \mu\text{g/L}$ 를 보이면, HLH를 진단하기 위한 추가 검사를 적극적으로 시행하며 화학요법을 위해 소아 혈액종양 전문가와 협진해야 한다.

## 이해관계

본 저자는 이 논문과 관련된 이해관계가 없음.

## 재정지원

본 저자는 이 논문과 관련된 재정지원을 받지 않았음.

## References

1. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes: an update. *Blood Rev* 2014;28:135-42.
2. Asano T, Kogawa K, Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Ohga S, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: a nationwide survey in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59:110-4.
3. Okabe T, Shah G, Mendoza V, Hirani A, Baram M, Marik P. What intensivists need to know about hemophagocytic syndrome: an underrecognized cause of death in adult intensive care units. *J Intensive Care Med* 2012;27:58-64.
4. Imashuku S, Kuriyama K, Sakai R, Nakao Y, Masuda S, Yasuda N, et al. Treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) in young adults: a report from the HLH study center. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:103-9.
5. Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Pediatr* 2013;163:1253-9.
6. Jin YK, Xie ZD, Yang S, Lu G, Shen KL. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective study of 78 pediatric cases in mainland of China. *Chin Med J (Engl)* 2010;123:1426-30.
7. Morrell DS, Pepping MA, Scott JP, Esterly NB, Drolet BA. Cutaneous manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dermatol* 2002;138:1208-12.
8. Henter JI, Horne A, Arico 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.
9. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007;166:95-109.
10. Rubin TS, Zhang K, Gifford C, Lane A, Choo S, Bleesing JJ, et al. Perforin and CD107a testing is superior to NK cell function testing for screening patients for genetic HLH. *Blood* 2017;129:2993-9.
11. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1227-35.
12. Lehmborg K, McClain KL, Janka GE, Allen CE. Determination of an appropriate cut-off value for ferritin in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:2101-3.
13. Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, Tsuge I, Okamura T,

- Kawa K, et al. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood* 2001;98:280-6.
14. Chellapandian D, Das R, Zellek K, Wiener SJ, Zhao H, Teachey DT, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol* 2013;162:376-82.
  15. Li J, Wang Q, Zheng W, Ma J, Zhang W, Wang W, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:100-5.
  16. Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, Kumar S, Wolanskyj AP. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo Clin Proc* 2014;89:484-92.
  17. Otroek ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol* 2015;90:220-4.
  18. Oto M, Yoshitsugu K, Uneda S, Nagamine M, Yoshida M. Prognostic factors and outcomes of adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective analysis of 34 cases. *Hematol Rep* 2015;7:5841.