

혈구탐식성 림프조직구증의 임상적 특징과 생존에 미치는 예후인자

연세대학교 의과대학 소아과학교실

김기주 · 김기환 · 이택진 · 전진경 · 유철주 · 김동수

= Abstract =

Clinical characteristics and prognostic factors for survival in hemophagocytic lymphohistiocytosis

Khi Joo Kim, M.D., Ki Hwan Kim, M.D., Taek Jin Lee, M.D.
Jin-Kyong Chun, M.D., Chuhl Joo Lyu, M.D. and Dong Soo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Severance Children's Hospital, Seoul, Korea

Purpose : Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare but fatal disorder characterized by fever, splenomegaly, pancytopenia, and hemophagocytosis in the bone marrow and other tissues. In this study, we investigated the clinical manifestations and prognostic factors in patients with HLH.

Methods : We retrospectively analyzed the data from 29 patients who were diagnosed with HLH in the Severance Children's Hospital from Jan. 1996 to Feb. 2007.

Results : The median age at diagnosis was 3.8 years (range 0.1–12.2). The ratio of male to female patients was 1.1:1. The 5-year overall survival rate was 55.2% with a median follow-up duration of 32 months. In a multivariate analysis, the duration of fever before admission (survival vs. non-survival, 6.5 days vs. 14 days, $P=0.010$), the interval from the day of fever onset to the day of initiation of etoposide (survival vs. non-survival, 10 days vs. 35 days, $P=0.002$) and the presence of neurologic symptoms (survival vs. non-survival, 1 case vs. 7 cases, $P=0.010$) were independent, poor prognostic factors of HLH. EBV infection, gender, and the level of serum ferritin had no relations to the poor prognosis of the disease.

Conclusion : This study showed that the presence of neurologic symptoms and a longer duration of fever were related to a poor prognosis. Therefore, if a patient develops neurologic symptoms and the duration of fever is prolonged, a prompt diagnostic approach and aggressive treatment for HLH are necessary. (*Korean J Pediatr* 2008;51:299-306)

Key Words : Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Prognosis, Survival rate

서 론

혈구탐식성 림프조직구증(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)은 발열, 범혈구감소증, 비종대, 그리고 골수나 간, 림프절 등에서의 혈구탐식을 특징으로 하는 질환으로서 조직에 유해한 세포들을 제거시키는 면역반응이나 또는 이러한 일련의 염증반응을 종료시키는 제어장치의 기능 파괴로 인해 발생하게 된다¹⁾.

HLH은 유전성 HLH과 후천성 HLH로 나눌 수 있으며 유전성 HLH에는 상염색체 열성으로 유전되는 가족성 HLH와 Che-

diak-Higashi 증후군 1, Gricelli 증후군 2, 그리고 반성 유전성 림프계 증식증후군(X-linked lymphoproliferative syndrome)과 같은 면역결핍 질환들이 속한다. 또한 후천성 HLH에는 감염(바이러스, 세균, 진균, 기생충), 악성종양(백혈병, 림프종, 다른 고형 종양), 류마티스 질환 등의 원인에 의해 발생하는 HLH이 여기에 속하게 된다. 특히 감염성 HLH 경우에는 Epstein-Barr virus (EBV)가 단일 균주로서는 가장 많은 비중을 차지하고 있다²⁻⁴⁾. 국내에서도 Kim 등⁵⁾의 연구에서 45.5%의 환자에서 EBV 감염이 확인되었다.

HLH은 질병의 치명성으로 인해 사망률이 높은 질환으로 1952년 Farquhar와 Claireaux⁶⁾가 두 명의 가족성 HLH을 보고한 이후 많은 연구들로 인해 병의 병태생리와 진단 및 치료방법 등에 많은 발전이 있었으나 아직까지 병의 예후에 영향을 미치는 인자들에 대한 보고는 많지 않았다.

이에 저자들은 HLH로 진단된 환자들을 후향적으로 조사하여 이들의 다양한 임상 증상과 치료에 대한 반응 및 예후에 영향을

Received : 3 September 2007, Accepted : 10 October 2008

Address for correspondence : Dong Soo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine
Severance Children's Hospital, 134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul
120-752, Korea

Tel : +82.2-2228-2050, Fax : +82.2-393-9118

E-mail : dskim6634@yumc.yonsei.ac.kr

미치는 인자들을 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1996년부터 1월부터 2007년 2월까지 세브란스 어린이 병원에 입원하여 HLH로 진단 받은 환아들을 대상으로 진료기록을 토대로 하여 후향적으로 연구를 진행 하였으며 총 29명의 환자를 대상으로 하였다. 이 환자군은 모두 2004년 the Histiocyte Society의 진단기준에 준하여 다음의 8가지 기준 즉 발열, 비종대, 말초혈액에서 2가지 계열 이상의 혈구감소증(혈색소<9 g/dL, 혈소판<100×10⁹/L, 중성구<1,000/mm³), 고중성지방혈증(≥265 mg/dL) 또는 저섬유소원증(≤150 mg/dL), 고페리틴혈증(≥500 ng/mL), 자연살해세포(natural killer cell, NK cell)의 기능이 없거나 저하, 가용성 CD25가 2,400 U/mL 이상이거나, 골수나

간, 비장, 림프절 등의 조직에서 혈구탐식증의 관찰 중에서 5가지 이상 만족시킬 때로 선정하였다⁷⁾.

2. 방법

총 29명의 환자의 의무기록을 후향적으로 조사하여 임상 경과로는 환아의 성별, 진단 당시 나이, 가족력, 발열기간(최초 발열일부터 입원시까지 기간), 발열 시작일부터 etoposide (VP-16)를 투여시작까지의 기간, 발진여부, 비비대 여부, 림프절 종대 유무, 신경학적 증상 여부(진단 시 또는 병의 경과중에서 신경학적 증상으로 단순 어지러움이나 두통 및 보체는 증상은 포함하지 않았다), 치료방법, 생존 여부 등을 조사하였다. 또한 검사실 소견으로는 HLH 진단 당시의 총 호중구 수, 혈색소, 혈소판 수, 중성지방, 혈청 섬유소원, 혈청 페리틴, 뇌척수액 세포증가증 여부(뇌척수액에서 백혈구수가 5개 이상일 때), 뇌의 방사선학적 이상 여부(뇌 컴퓨터단층촬영이나 뇌 자기공명영상검사에서 이상 소견을 보이는 경우), EBV 감염여부(EBNA, EBV EA를 이용한

Table 1. Clinical Characteristics of 29 Patients at Diagnosis with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Case no	Sex	Age (month)	Family Hx	Fever* (day)	Fever to VP16† (day)	Rash	Spleno megaly	Lymph adenopathy	Neurologic Symptoms‡
1	F	11	-	60	n/a§	+	+	-	-
2	F	11	-	5	17	+	+	+	-
3	M	51	-	24	33	+	+	-	-
4	M	60	-	6	8	-	+	-	-
5	F	19	-	14	20	+	+	-	+
6	M	76	-	13	15	-	-	+	-
7	M	12	-	7	10	-	+	+	-
8	M	98	-	21	n/a	+	+	+	-
9	M	6	-	2	n/a	-	+	-	-
10	F	33	-	8	n/a	-	-	+	-
11	F	7	-	10	37	-	+	-	+
12	F	22	-	5	8	+	+	-	-
13	M	76	-	10	23	-	+	+	+
14	F	130	-	14	n/a	-	+	+	-
15	F	30	-	16	n/a	+	+	-	+
16	F	65	-	5	n/a	+	+	+	-
17	F	25	-	6	n/a	+	-	-	-
18	F	1	-	6	n/a	+	+	+	+
19	M	67	-	4	n/a	+	+	+	-
20	F	85	-	50	n/a	-	+	-	-
21	M	33	-	10	n/a	+	+	+	-
22	M	9	-	7	84	-	+	-	+
23	F	56	+	15	45	+	+	+	+
24	M	45	-	3	n/a	-	+	+	-
25	M	45	+	14	n/a	-	+	-	-
26	M	29	-	10	16	+	+	-	-
27	M	146	-	5	8	-	-	-	-
28	F	32	-	7	10	+	+	+	-
29	M	26	-	5	15	+	+	-	+

*Fever, the duration of fever before admission. †Fever to VP16, the interval from the day of fever onset to the day of initiation of etoposide (VP16). ‡Neurologic symptoms, neurologic symptoms at diagnosis or in the course of the disease with the exception of dizziness, headache or irritability. §n/a, not available

혈청학적 검사와 EBV-PCR의 방법으로 EBV 감염이 확인된 경우), 골수나 간, 림프절등의 조직검사 소견 등을 조사하였으며, 각각의 검사소견들은 SPSS version 13.0으로 Fishers exact test, independent t-test, Mann-Whitney U test를 이용하였고 생존율 분석을 위해 Kaplan-Meier analysis를 통한 log rank test 사용하였으며 그 중 $P < 0.05$ 일 때 통계학적 유의성이 있다고 판정하였다. 나이와 기간에 관한 변수는 중앙값(범위)으로 표시하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

HLH로 진단된 환자 29명의 5년 생존율은 55.2%였다. 29명 환자의 남녀비는 1.1:1(남아 15, 여아 14)이었으며 발병 연령은 3.8(0.1-12.2)세였다. 가족력이 있었던 환아는 2례였으며 발열기

간은 8(2-60)일이었으며 발열로부터 etoposide를 사용하기 시작하기까지의 기간은 16(8-84)일이었다. 16명의 환아에서 발진이 관찰되었으며 25명의 환아에서는 비비대가 관찰되었고 14명의 환아에서 림프절 종대가 관찰되었으며 또한 8명의 환아에서 신경학적 증상이 발견되었다(Table 1). 신경학적 증상이 나타나기까지의 평균기간은 55일이었으며 2명의 환아는 입원 당시부터 신경학적 증상이 있었으며, 증상으로는 6명의 환아에서는 경련이 있었으며 2명의 환아에서는 갑작스러운 의식 장애가 관찰되었다.

2. 대상 환자의 검사실 소견

검사실 소견으로는 호중구감소증(41%), 빈혈(79%), 혈소판감소증(97%), 고중성지방(69%), 저섬유소원혈증(70%), 고페리틴혈증(100%), 뇌척수액 세포증가증(33%), EBV 감염(52%), 조직(골수, 간, 림프절 등) 검사이상(64%)이 있었으며 뇌의 방사선학적 이상(43%)은 3명의 환아에서는 전반적인 뇌용적 감소가 관찰되었고 1명의 환아에서는 뇌출혈, 그리고 2명의 환아에서는 뇌백

Table 2. Laboratory Findings for 29 Patients at Diagnosis with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Case no	ANC (/mm ³)	Hb (g/dL)	PLT (10 ⁹ /L)	TG (mg/dL)	Fibrinogen (mg/dL)	Ferritin (ng/mL)	CSF (WBC/HPF)	Brain Imaging abnormality	EBV Infection	Hemophagocytosis (in BM, Liver, LN, And spleen)
1	8,650	7.2	21	117	97	16,312	250	n/a	-	-
2	12,600	7.0	64	277	74	1,173	38	+	+	+
3	350	9.3	87	95	123	7,850	0	-	-	+
4	570	8.7	34	355	238	35,807	n/a	-	+	-
5	2,450	8.6	21	394	178	9,630	2	+	+	+
6	430	8.9	97	387	88	9,633	0	n/a	-	+
7	620	8.1	80	328	83	4,970	3	n/a	-	+
8	920	8.6	151	415	n/a	7,010	4	n/a	-	-
9	860	9.5	69	397	110	3,486	3	n/a	-	n/a
10	3,400	7.7	81	262	123	26,000	n/a	n/a	+	+
11	4,610	6.6	33	341	46	3,064	25	+	-	+
12	1,670	8.3	49	418	81	25,000	1	+	+	-
13	2,380	8.1	10	321	97	38,800	n/a	-	-	+
14	140	6.9	32	n/a	58	6,490	n/a	n/a	+	n/a
15	840	9.3	77	n/a	761	140,280	5	-	-	+
16	820	8.3	46	n/a	58	11,818	n/a	n/a	+	n/a
17	1,520	7.3	51	265	89	1,423	n/a	n/a	+	+
18	4,610	7.7	73	86	116	n/a	3	n/a	+	+
19	3,380	8.1	87	143	104	584	3	n/a	+	-
20	290	9.7	30	277	35	n/a	n/a	n/a	+	+
21	1,680	5.7	54	424	161	13,467	n/a	n/a	-	+
22	3,100	8.9	27	385	112	6,368	29	+	+	-
23	1,740	5.9	41	470	36	4,241	n/a	-	+	-
24	6,720	8.4	99	167	320	4,951	n/a	-	-	+
25	730	7.8	31	n/a	152	6,489	4	-	-	n/a
26	7,630	8.5	77	430	n/a	9,667	0	-	-	-
27	1,520	8.4	82	264	n/a	3,931	1	n/a	-	+
28	5,480	9.3	36	305	122	58,732	n/a	n/a	+	+
29	640	9.4	75	266	191	6,280	19	+	+	+

Abbreviations : ANC, absolute neutrophil count; Hb, hemoglobin; PLT, platelet; TG, triglyceride; n/a, not available; CSF, cerebrospinal fluid; EBV, Epstein-Barr virus; BM, bone marrow; LN, lymph node

질의 강도 이상을 나타내었다(Table 2).

3. 치료 및 경과

2명의 환아에서는 특이 치료를 시행하지 못하였고 11명의 환아에서는 면역글로블린과 항바이러스제, 스테로이드, cyclosporine A (CsA), antithymocyte globulin (ATG) 치료 및 인터페론감마 치료 등을 시도하였다. 6명의 환아에서는 HLH-94 프로토콜로 병의 완치를 유도하였고 5명의 환아에서는 HLH-2004 프로토콜을 적용하였다. 4명의 환아에서는 다른 보존적 치료와 함께 etoposide를 사용하여 치료를 시도하였고 한명의 환아는 보존적 치료와 함께 척수강내 MTX 주사를 시도하였다. 총 29명의 환아 중 13명의 환아가 사망하였으며 사망 원인으로는 병의 진행으로 인한 상부위장관 출혈 또는 폐출혈이 가장 많았다(Table 3). HLH-2004 프로토콜로 치료한 1명의 환아에서 조혈모세포이식을 시도하였으며 주조직적합항원 일치 형제간 골수이식이었고 생착이 확인되었다. 그 후 이식편대숙주병(graft versus host

disease, GVHD)이 발생하였으나 약물치료로 호전되었으며 현재 특이 치료 없이 추적관찰 중이다.

4. 예후에 영향을 미치는 인자

예후에 영향을 미치는 인자를 알아보기 위해 사망군과 생존군에서 임상 증상 및 검사실 소견 차이를 비교해 보았다. 두군간의 발병연령과 성별, EBV 감염여부, 치료방법(etoposide의 사용여부, HLH-94, HLH-2004 프로토콜, steroid 사용여부) 등에서는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며 통계학적으로 유의한 차이를 보이는 인자들로는 입원전 발열기간, 처음 발열일부터 etoposide를 투여시작까지의 기간 및 신경학적 이상 유무가 있었다(Fig. 1, 2, Table 4). 입원전 발열기간은 생존환아에서는 6.5(2-21)일이었고 사망환아에서는 14(5-60)일이었다($P=0.010$). 처음 발열일부터 etoposide를 투여시작까지의 기간은 생존환아에서는 10(8-23)일, 사망환아에서는 35(15-84)일이었다($P=0.002$). 또한 신경학적 이상은 생존환아에서는 1례 있었고 사망환아에서는

Table 3. Treatment and Outcome in Patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Case no	Treatment	Outcome	Cause of Death
1	No treatment	1 mo -	Disease progression
2	HLH-2004, allo BMT	46 mo +	
3	HLH-2004	1 mo -	Disease progression, GI bleeding, Pulmonary hemorrhage
4	HLH-94	35 mo +	
5	HLH-94	4 mo -	Disease progression, Pulmonary hemorrhage
6	HLH-94	36 mo +	
7	HLH-94	36 mo +	
8	ACV+Steroid+CsA	38 mo +	
9	IVIG+Steroid	38 mo +	
10	ACV+Steroid+CsA	50 mo +	
11	VP-16+Steroid+CsA+ATG	10 mo -	Acute renal failure
12	VP-16+IVIG+Steroid+CsA+ATG	57 mo +	
13	HLH-94	68 mo +	
14	IVIG+ACV+Steroid	1 mo -	Disease progression, Pulmonary hemorrhage
15	IVIG+ACV+Steroid	2 mo -	Sepsis
16	ACV+Steroid	1 mo -	Disease progression, GI bleeding
17	IVIG+ACV+Steroid+IFN- γ	106 mo +	
18	ACV+Steroid	1 mo -	Disease progression
19	MTX+IVIG+ACV+Steroid+IFN- γ	104 mo +	
20	IVIG+ACV+Steroid	3 mo -	GI bleeding
21	IVIG+ACV+Steroid+IFN- γ	123 mo +	
22	VP-16+IVIG+ACV+Steroid+IFN- γ	7 mo -	Disease progression
23	VP-16+IVIG+ACV+Steroid+IFN- γ	5 mo -	Disease progression, GI bleeding, Pulmonary hemorrhage
24	No treatment	125 mo +	
25	IVIG+ACV	1 mo -	Disease progression, GI bleeding
26	HLH-2004+ATG	9 mo +	
27	HLH-2004	6 mo +	
28	HLH-2004	6 mo +	
29	HLH-94	13 mo -	Disease progression, Pulmonary hemorrhage

Abbreviations : IVIG, intravenous immunoglobulin; ACV, acyclovir; allo BMT, allogenic bone marrow transplantation; CsA, cyclosporine A; ATG, antithymoglobulin; IFN- γ , interferon- γ ; MTX, methotrexate; +, alive; -, dead

7례가 있었다($P=0.010$).

고 찰

HLH은 1939년에 histiocytic medullary reticulosis로 처음 기술되었다⁸⁾. 그 이후로 많은 보고들이 있었고 1991년에 FHL

Study Group에서 처음으로 HLH에 대한 국제적인 진단기준을 제시하게 되었다⁹⁾. 그리고 1994년에 FHL Study Group를 통해 HLH에 관한 국제적 치료 프로토콜 HLH-94가 소개되었으며¹⁰⁾ 그 후 진단과 치료에 대해 개정된 HLH-2004가 소개되었다.

HLH 치료의 목적은 일련의 면역반응으로 인한 고사이토카인 혈증(hypercytokinemia)을 억제하고 또한 외부 미생물을 탐식한

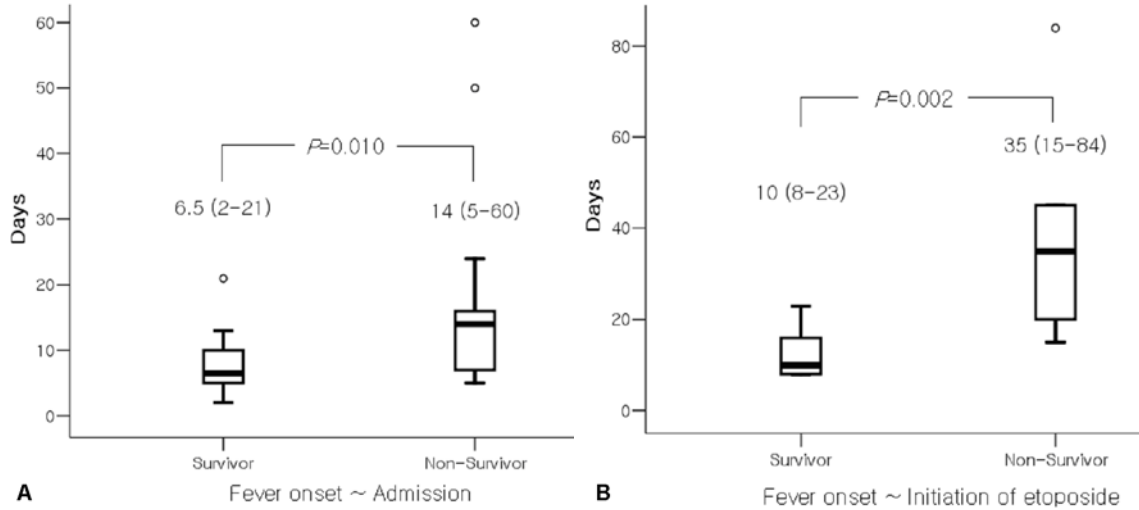


Fig. 1. Comparison of survivor and non-survivor according to (A) the duration from the day of fever onset to admission and (B) the duration from the day of fever onset to the day of initiation of VP-16.

Table 4. Characteristics Comparison Between Survivors and Non-Survivors

Patients characteristics	Survivor (N=16)	Non-Survivor (N=13)	P-value
Median age at diagnosis, month (range)	2.7 (0.5-12.2)	2.5 (0.1-10.8)	0.475
Male gender, n (%)	10 (63)	5 (38)	0.434
Family History, n (%)	0 (0)	2 (15)	0.192
Splenomegaly, n (%)	12 (75)	13 (100)	0.107
Rash, n (%)	8 (50)	8 (62)	0.711
Lymphadenopathy, n (%)	10 (63)	4 (31)	0.139
EBV infection, n (%)	7 (44)	8 (62)	0.462
Tissue biopsy*, n (%)	9 [†] (60)	7 [†] (70)	0.691
Abnormal brain imaging [§] , n (%)	2 [†] (33)	4 [†] (50)	0.627
CSF pleocytosis , n (%)	1 [†] (11)	5 [†] (56)	0.131
Neurologic symptoms [¶] , n (%)	1 (1)	7 (54)	0.010**
Laboratory data, mean (±SD), n			
Bilirubin (mg/dL)	2.23±2.33, 16	5.3±5.75, 13	0.062
Fibrinogen (mg/dL)	130.0±71.9, 13	151.0±190, 13	0.731
Triglyceride (mg/dL)	309.8±97.7, 16	270.1±142, 9	0.416
Ferritin (ng/dL)	15,289±16,921, 16	21,233±42,004, 10	0.616
Treatment, n (%)			
Etoposide	9 (56)	6 (46)	0.715
HLH-94 protocol	4 (25)	2 (15)	0.663
HLH-2004 protocol	4 (25)	1 (7)	0.343
Dexamethasone	15 (94)	11 (85)	0.573

*Biopsy in bone marrow, liver, spleen, or lymph node. [†]Less than 16 case numbers, 15, 6, 9, respectively. [‡]Less than 13 case numbers, 10, 8, 9, respectively. [§]Abnormal finding in brain CT or MRI. ^{||}A WBC count of more than five in cerebrospinal fluid. [¶]Neurologic symptoms at diagnosis or in the course of the disease, with the exception of dizziness, headache, or irritability. **P-value<0.05. Abbreviations: EBV, Epstein-Barr virus; CSF, cerebrospinal fluid; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis

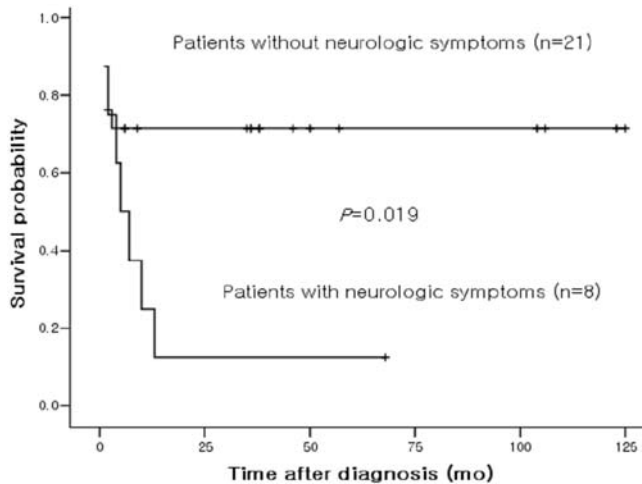


Fig. 2. Survival probability according to the presence of neurologic symptoms.

항원제공세포들을 사멸함으로 비정상적으로 지속되는 면역반응의 자극원을 제거하는 것이며 유전성 HLH 같은 경우에 궁극적으로는 조혈모세포이식을 통한 비정상적인 면역세포들을 정상면역세포들로 교체하는 것이다¹¹.

본 연구에서는 29명의 HLH의 환자를 대상으로 각 환자의 임상적 특징들을 통해 생존율에 영향을 미치는 인자들을 조사하였다. 진단시 또는 병의 경과중 신경학적 증상이 있었던 환자에서 생존율이 통계학적으로 유의하게 낮았으나 뇌의 방사선학적 이상의 유무는 생존율과 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았는데 이는 검사수의 부족으로 인한 것으로 생각된다. Kollias 등¹²⁾은 뇌의 MRI 소견으로는 뇌실질 위축, T2 강도 영상에서 뇌백질의 강도 이상, 뇌백질 또는 뇌회백질에서의 국소성 강도 증가, 뇌실질 석회화, 미엘린 형성의 지연 등이 관찰된다고 보고하고 있다. 이전의 연구들에서는 신경학적 이상이 있었던 환자들의 뇌의 조직학적 소견으로 뇌막과 뇌혈관 주위의 뇌실질 부위에 단구들과 림프구들의 침윤이 관찰되었고 또한 이 세포들의 침윤은 뇌 신경 손실과 조직괴사, 공동화(cavitation) 형성 뿐만 아니라 미엘린 수초의 창백화 현상(myelin pallor) 과도 연관되어있다고 보고하였다^{13, 14)}. 이렇게 뇌로 침투한 백혈구들은 TNF- α 와 같은 사이토카인을 분비하여 미엘린 수초의 변화에 관여하며 또한 뇌 조직에 있던 뇌 대식세포(brain macrophage)나 별아교세포(astrocyte)들을 활성화시켜 신경독성 glutamate나 free radical 등을 분비하게 한다¹⁵⁾. 이러한 HLH에 의한 중추신경계의 이상은 원발성 HLH의 중요한 특징으로 간주하기도 한다^{16, 17)}. 그리고 진단 당시 중추신경계 이상을 가진 환자에서는 NK cell의 기능이 많이 저하되는 것을 관찰할 수 있다는 보고가 있다¹⁸⁾. 또한 HLH 환아들에 대해 조혈모세포 이식을 하였을 때 중추신경계의 침범이 있었던 환자들에서 치료 성적이 나빴다¹³⁾. HLH 프로토콜에서는 중추신경계 침범을 치료하기 위해 뇌-혈관 장벽을 잘 통과하는 덱사메타손(dexamethasone)을 진단 시부터 투여하며

또한 2주 이상의 기간동안 진행성의 신경학적 증상이 있거나 2주 간격을 두고 시행한 뇌척수액 검사에서 호전 소견이 없을 경우는 4주간의 척수강내 MTX 투여를 추천하고 있다.

또한 병의 진행기간이 생존율과 통계학적으로 유의한 관련이 있었다. HLH의 병태생리가 조직에 유해한 세포들을 제거시키면서 면역반응 또는 일련의 염증반응을 종료시키는 제어장치의 이상으로 인해 고사이토카인혈증이 나타내게 되고 이로 인하여 장기의 손상이 생기게 되고 결국 사망에 이르게 하는 것이므로 발열기간이 길고 이러한 일련의 염증반응을 종료시키기 위한 화학요법이 늦어질수록 생존율이 낮아지는 것으로 생각되어진다. Imashuku 등¹⁸⁾은 HLH 진단후 4주 이내의 기간에 etoposide를 사용하였을 때 생존율의 유의한 차이를 가져왔다고 발표하였다.

Etoposide는 1980년에 처음 HLH 치료로 소개된 이후 HLH 치료의 주요한 역할을 담당하고 있다¹⁹⁾. Etoposide는 단구세포 또는 대식세포와 관련된 병에 매우 효과적이며 etoposide는 세포사멸의 기전이 차단된 것을 다시 시작하게 함으로 관해 유도를 가져오는 것으로 알려져 있다²⁰⁾.

이처럼 열의 지속기간을 줄이고 신속한 진단과 화학요법을 시행하는 것이 HLH의 생존율을 높이기 위해서 필수적인 요건임에도 불구하고 HLH의 진단이 늦어지는 이유로는 진단기준 중의 하나인 중성지방이나 혈청 페리틴 그리고 혈청 섬유소원을 처음부터 체크하지 않는 경향이 있으며 또한 HLH을 의심하여 골수검사를 시행하였을 때 특이 소견이 없었을 경우 HLH을 배제하는 경우가 있다. 그러나 병의 초기에는 골수검사에서 혈구탐식증이 관찰되지 않을 수 있으므로 이 점을 반드시 염두해 두어야 한다^{21, 22)}. 본 연구에서도 4명의 환자에서는 처음 시행한 골수검사에서는 특이 이상 소견을 보이지 않았으나 두번째 시행한 조직검사에서 혈구탐식을 확인할 수 있었다. 또한 림프절 조직 검사 시에는 미성숙한 림프구로 인해 림프종으로 오인하기도 하며 간 조직 검사 시에는 혈구탐식세포가 보이지 않거나 간과하여 만성 간염으로 진단되어지기도 한다. 또한 원인 균주가 동정되었을 때 이것으로 환자의 모든 증상을 설명하려고 하여 HLH의 진단이 늦어지며, 수혈이나 면역 글로블린과 같은 비특이적 치료로 증상의 호전을 보이는 경우도 있어 HLH의 가능성을 배제하게 되며 특히 신생아에서 간비비대가 있고 간기능 검사의 이상이 있을 때 HLH보다는 다른 대사 이상 질환으로 접근하기 때문에 진단이 늦어지기도 한다¹¹⁾. 그러므로 항생제에 반응하지 않으면서 다른 이유로 설명되지 않는 지속적인 열이 있을 때 감별진단으로 HLH을 반드시 염두해 두어야 한다. 간비비대가 있거나 범혈구감소증이 있을 때 더욱 의심하여야 하며 가족력 중에 근친결혼이나 영아기에 명확한 이유 없이 사망한 가족력이 있을 경우에는 가족성 HLH을 의심하여야한다. 그리고 질병의 초기에 진단 기준을 만족하지 못하더라도 질병의 치명성 때문에 HLH가 의심되는 경우는 치료를 일찍 시작하는 것이 추천된다^{10, 23)}.

성인을 대상으로 한 연구에서는 HLH의 예후인자로 나이가 30세 이후에 HLH이 발병하였을 경우와 섬유소원분해산물(fibrin

degradation product)와 혈청 페리틴이 높을수록 사망률의 증가와 연관이 있다고 보고했다²⁴⁾. 또한 Veerakul 등²⁵⁾이 보고한 것에 따르면 이차성 HLH에서 3세 이하에서 발병한 경우와 악성종양에 의한 HLH이 불량한 예후와 관계가 있다고 보고하였다.

본 연구는 소아에서 HLH의 환자들의 다양한 검사소견과 임상증상들을 비교하여 HLH의 생존율에 영향을 미치는 인자들을 분석했는데 의의가 있었다. 그러나 의무 기록의 후향적 분석으로 인한 HLH와 관련된 증상 및 검사들에 대한 정확한 파악이 어려웠고 유전성 HLH을 확인하기 위한 유전자 검사는 시행하지 못한 제한점이 있다. 또한 환자들마다 치료 방법이 다양하여 치료 방법에 따른 생존율 비교에 어려움이 있었다.

HLH은 발열을 주증상으로 비비대나 범혈구 감소증, 경련이나 의식의 장애와 같은 신경학적 증상을 동반할 수 있는 질환으로 환아가 신경학적 증상이 발병하거나 또는 발열기간이 길 경우에는 HLH의 예후가 나쁘므로 신속한 진단적 접근과 조기의 적극적인 치료가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : HLH은 발열, 범혈구감소증, 비중대, 골수에서의 혈구 탐식을 특징으로 하는 질환으로 생존율이 낮고 급격한 진행양상을 보이는 비교적 드문 질환으로 생존율에 영향을 미치는 인자들을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 1996년 1월부터 2007년 2월까지 세브란스 어린이 병원에 내원하여 HLH로 진단된 환아들을 대상으로 진료기록을 토대로 후향적으로 연구를 진행하였다.

결과 : HLH로 진단된 환아는 총 29명이었고(남아 15명, 여아 14명) 연령의 중앙값은 3.8(0.1-12.2)세였다. 가족력이 있었던 환아는 2례였다. 29명 환아의 5년 생존율은 55.2%였다. 생존군과 사망군의 통계학적으로 유의한 차이가 있었던 소견으로는 입원전 발열기간, 처음 발열일부터 etoposide를 투여시작까지의 기간 및 신경학적 이상 유무가 있었다. 입원전 발열기간은 생존환아에서는 6.5(2-21)일이었고 사망환아에서는 14(5-60)일이었으며($P=0.010$) 처음 발열일부터 etoposide를 사용하기까지의 기간은 생존환아에서는 10(8-23)일, 사망환아에서는 35(15-84)일이었으며($P=0.002$). 또한 신경학적 이상은 생존환아에서는 1례 있었고 사망환아에서는 7례가 있었다($P=0.010$).

결론 : HLH은 발열을 주증상으로 간비비대나 범혈구 감소증, 경련이나 의식의 장애와 같은 신경학적 증상을 동반할 수 있는 질환으로 환아가 발열기간이 길거나 신경학적 증상이 발병할 경우에는 HLH의 예후가 나쁘므로 HLH 의심 시 신속한 진단적 접근과 함께 조기의 적극적인 치료가 필요할 것으로 생각된다.

References

1) Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and re-

lated disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:410-5.
 2) Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JI. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:435-44.
 3) Tiab M, Mechinaud F, Harousseau JL. Haemophagocytic syndrome associated with infections. *Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:163-78.
 4) Chen JS, Tzeng CC, Tsao CJ, Su WC, Chen TY, Jung YC, et al. Clonal karyotype abnormalities in EBV-associated hemophagocytic syndrome. *Haematologica* 1997;82:572-6.
 5) Kim SY, Yoon JY, Lee SJ, Chung NG, Jang PS, Cho B, et al. The clinical manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 2003;10:244-54.
 6) Farquhar JW, Macgregor AR, Richmond J. Familial haemophagocytic reticulosis. *Br Med J* 1958;27:1561-4.
 7) Henter JI, Horne A, AricM, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-31.
 8) Scott R, Robb-Smith A. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* 1939;2:194-8.
 9) Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol* 1991;18:29-33.
 10) Henter JI, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Favara BE, Filipovich AH, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:342-47.
 11) Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007;166:95-109.
 12) Kollias SS, Ball WS Jr, Tzika AA, Harris RE. Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis: neuroradiologic evaluation with pathologic correlation. *Radiology* 1994;192:743-54.
 13) Filipovich AH. Life-threatening hemophagocytic syndromes: current outcomes with hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2005;9(Suppl 7):S87-91.
 14) Akima M, Sumi SM. Neuropathology of familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis: Six cases and review of the literature. *Hum Pathol* 1984;15:161-8.
 15) Janabi N, Chabrier S, Tardieu M. Endogenous nitric oxide activates prostaglandin F2 alpha production in human microglial cells but not in astrocytes: a study of interactions between eicosanoids, nitric oxide, and superoxide anion (O₂⁻) regulatory pathways. *J Immunol* 1996;157:2129-35.
 16) Haddad E, Sulis ML, Jabado N, Blanche S, Fischer A, Tardieu M. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997; 89:794-800.
 17) Henter JI, Nennesmo I. Neuropathologic findings and neurologic symptoms in twenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1997;130:358-65.
 18) Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, Ishii E, Kinugawa N, Kato M, et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol* 2001;19:2665-73.
 19) Ambruso DR, Hays T, Zwartjes WJ, Tubergen DG, Favara

- BE. Successful treatment of lymphohistiocytic reticulosis with phagocytosis with epipodophyllotoxin VP 16-213. *Cancer* 1980;45:2516-20.
- 20) Martinsson P, Liminga G, Nygren P, Larsson R. Characteristics of etoposide-induced apoptotic cell death in the U-937 human lymphoma cell line. *Anticancer Drugs* 2001;12:699-705.
- 21) Gilbert EF, ZuRhein GM, Wester SM, Herrmann J, Hong R, Opitz JM. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: report of four cases in two families and review of the literature. *Pediatr Pathol* 1985;3:59-92.
- 22) Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983;140:221-30.
- 23) Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2003;36:306-12.
- 24) Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Otsubo H, Ogasawara Y, Sekita T, et al. Prognostic factors in hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. *Eur J Haematol* 1997;59:247-53.
- 25) Veerakul G, Sanpakit K, Tanphaichitr VS, Mahasandana C, Jirarattanasopa N. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: an analysis of etiology and outcome. *J Med Assoc Thai* 2002;85(Suppl 2):S530-41.