



# 혈구포식림프조직구증 환자에서의 치료적 혈장교환술 시행 증례보고

## Therapeutic Plasma Exchange in a Patient with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

노주혜<sup>1</sup> · 김신영<sup>1</sup> · 나현진<sup>2</sup> · 이경애<sup>3</sup> · 김현옥<sup>1</sup>

Juhye Roh, M.D.<sup>1</sup>, Sinyoung Kim, M.D.<sup>1</sup>, Hyunjin Nah, M.D.<sup>2</sup>, Kyongae Lee, M.T.<sup>3</sup>, Hyun Ok Kim, M.D.<sup>1</sup>

연세대학교 의과대학 진단검사의학과<sup>1</sup>, 세림병원 진단검사의학과<sup>2</sup>, 연세대학교 의과대학 세브란스병원 진단검사의학과<sup>3</sup>

Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>2</sup>, Serim Hospital, Incheon; Department of Laboratory Medicine<sup>3</sup>, Severance Hospital, Seoul, Korea

A 22-year old female patient with systemic lupus erythematosus presenting microangiopathic hemolytic anemia was treated with therapeutic plasma exchange 23 times. The patient's condition and laboratory findings (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, ferritin, total bilirubin, and lactate dehydrogenase) did not improve despite the initial 18 therapeutic plasma exchange treatments. Thrombotic thrombocytopenic purpura was ruled out due to normal ADAMTS-13 activity test result; hemophagocytic lymphohistiocytosis was diagnosed based on fever, splenomegaly, pancytopenia, hypertriglyceridemia, hyperferritinemia, and hemophagocytosis in bone marrow aspiration. The patient's condition improved rapidly upon treatment with a combination of immunosuppressants and cytotoxic agents, and more therapeutic plasma exchanges were performed five consecutive times with prolonged intervals in between. We observed that therapeutic plasma exchange treatment alone was not effective enough to treat hemophagocytic lymphohistiocytosis, unlike thrombotic thrombocytopenic purpura. Therefore, it is necessary to determine and start drug administration promptly in the treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with thrombotic microangiopathy.

**Key Words:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Therapeutic plasma exchange, Thrombotic microangiopathy

### 서론

치료적 혈장교환술(therapeutic plasma exchange, TPE)은 환자의 혈장 내에 존재하는 병적 성분을 혈액성분 채집기를 이용하여 분리하여 제거하는 것으로, 제거된 혈장량만큼 알부민, 신선동결혈장 등의 치환용액으로 보충한다. 혈액중양질환, 신경계질환, 대사성질환, 신장질환, 자가면역질환 등 다양한 질환에 치료적 혈장교환술이 적용될 수 있다.

일반적으로 혈액은행에서는 환자에게 발열, 용혈빈혈, 혈소판감소증의 증상을 보이는 경우 정확한 진단이 내려지기 전에 치료적 혈장교환술이 먼저 고려되기도 한다. 미세혈관병용혈빈혈(microangiopathic hemolytic anemia)을 동반하는 질환은 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE), 혈전혈소판감소색반병(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP), 보체매개혈전미세혈관병증(complement mediated thrombotic microangiopathy), 약물연관미세혈관병증(drug associated with microangiopathy), 혈구포식림프조직구증(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 등 다양하며 이 질환 모두는 2016년에 미국성분 치료학회(ASFA)에서 발표한 가이드라인에 치료적 혈장교환술이 가능한 질환으로 포함되어 있다[1].

ADAMTS-13 결핍으로도 알려진 TTP는 대부분 작은 혈관에 영향을 미치는 전신성 혈전 질환이다. 치료받지 않은 TTP는 치명적일 수 있기 때문에, 임상적으로 미세혈관병용혈빈혈과 저혈소판증을 보일 경우 TTP 의증하 초기에 적극적인 진단과 치료를 하는 것이 중요하다[2]. ASFA 가이드라인에 따르면, TTP는 잘 고안된 임상 연구 자료를 토대로 치료 효과가 입증된 질환이 속하는 category I에 해당한다[1]. TTP를 치료하는 데 있어 치료적 혈장교환술을 늦

Corresponding author: Hyun Ok Kim, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0002-4964-1963>

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea  
Tel: +82-2-2228-2444, Fax: +82-2-313-0956, E-mail: hyunok1019@yuhs.ac

Received: January 28, 2019

Revision received: April 10, 2019

Accepted: April 16, 2019

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2019, Laboratory Medicine Online

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

게 시작하는 것은 TTP의 예후를 나쁘게 하는 것으로 알려져 있어 [3], TTP 의심 시 즉시 시작하는 것이 중요하다.

HLH는 손상된 NK세포와 T세포의 비정상적인 활성화에 의해 발생하는 전신성 질환으로, TTP와 달리 치료적 혈장교환술의 효과가 명확히 입증되어 있지 않다. ASFA 가이드라인의 category III로서, 의사 결정은 개별 상황에 따라 정해져야 한다고 권고되고 있다[1]. HLH 치료는 원인 물질 제거 및 염증 반응의 억제를 중심으로 이루어지며, 치료적 혈장교환술은 혈장 속에 과도하게 존재하는 사이토카인과 응고물질을 줄여주는 대증적 요법으로서 기능한다.

본 증례는 22세의 여자환자로 입원 당시 발열, 범혈구감소증, 용혈성 빈혈을 보였으며 항핵항체와 이중나선DNA항체 및 항beta2-GPI항체 검사에서 양성을 보여 1차 진단을 혈전미세혈관병증을 동반한 SLE 진단하에 치료적 혈장교환술이 시작되었지만 호전을 보이지 않았다. 치료적 혈장교환술을 진행하는 과정에서 시행한 골수흡인 도말검사서 혈구탐식증 소견이 보여 HLH로 진단하였다. 본 질환은 ASFA category III, Grade 2C로 치료적 혈장교환술 권고 수준은 낮았지만 아직은 그 임상적 효과는 단발성 증례 중심이어서 본 증례에서도 계속하여 치료적 혈장교환술을 시행하였다. 그러나 이후 약물치료로 전환한 후에 환자 상태가 호전될 수 있었던 경험을 바탕으로 HLH에서의 치료적 혈장교환술은 대증적 요법으로서의 가능하지만, 단독 시행 시 큰 효과가 없다는 것으로 판단할 수 있는 임상 증례로 보고하고자 한다.

### 증례

22세 여자 환자가 두 달간의 지속된 발열과 무릎 통증을 주소로 응급실에 내원하였다. 내원 한 달 전 발열을 주소로 타 병원 응급

실에 내원하여 검사한 혈액 검사에서 범혈구감소증을 보여 골수 검사를 권고받았으나 자의퇴원하였고, 집에서 자가로 대체요법을 시행하였으나 발열 증상이 호전되지 않아 본원 응급실로 내원하였다. 응급실에서 시행한 혈액검사 결과는 백혈구  $0.36 \times 10^3/\mu\text{L}$  (참고치:  $4.0\text{--}10.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), 혈색소 8.9 g/dL(참고치: 11.7–16.0 g/dL), 혈소판  $28 \times 10^3/\mu\text{L}$ (참고치:  $150.0\text{--}400.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ )로 범혈구감소증을 보이며, 아스파르테이트 아미노전이효소 160 IU/L(참고치: 13.0–34.0 IU/L), 알라닌 아미노전이효소 45 IU/L(참고치: 5.0–46.0 IU/L), 총 빌리루빈 0.3 mg/dL(참고치: 0.4–1.5 mg/dL), 젖산탈수소효소 1,731 IU/L(참고치: 119–247 IU/L), 페리틴 8,806.0 ng/mL (참고치: 11.0–306.8 ng/mL), C 반응성 단백질 11.9 mg/L(참고치: 0–8 mg/L)로 아스파르테이트 아미노전이효소, 젖산탈수소효소, 페리틴과 C 반응성 단백질의 증가 소견을 보여 용혈성 질환이 의심되었다. 면역질환 검사인 항핵항체와 이중나선DNA항체 및 항beta2-GPI항체 검사에서도 양성이었다. 사람면역결핍바이러스, 거대세포바이러스 및 A형, B형, C형 간염 바이러스에 대한 검사는 모두 음성이었다. 지속된 발열과 범혈구감소증의 원인을 감별하기 위해 시행한 말초혈액 도말검사서 중등도의 변형적혈구 증가증과 약 양성의 분열적혈구 소견(Fig. 1)과 골수흡인 도말검사서 혈구포식 소견(Fig. 2)이 관찰되었다. 환자는 혈전미세혈관병증을 동반한 SLE 의증하에 입원하였다. 스테로이드 충격요법과 사이클로포스파마이드 충격요법을 시행하였으나 범혈구감소증 소견 지속되어 스테로이드 충격요법 및 사이클로포스파마이드 충격요법 중단 후 진단검사의학과에 치료적 혈장교환술 시행을 위해 협진 의뢰되었다. 시행 초기 매일 시행하다가 점차 시행 간격을 넓혀 6주간 총 23차례 치료적 혈장교환술을 시행하였다. 대체용액으로 신선동결혈장을 사용하였으며, 환자 총 혈장량의 1.2배씩 교환하였다. 초기에

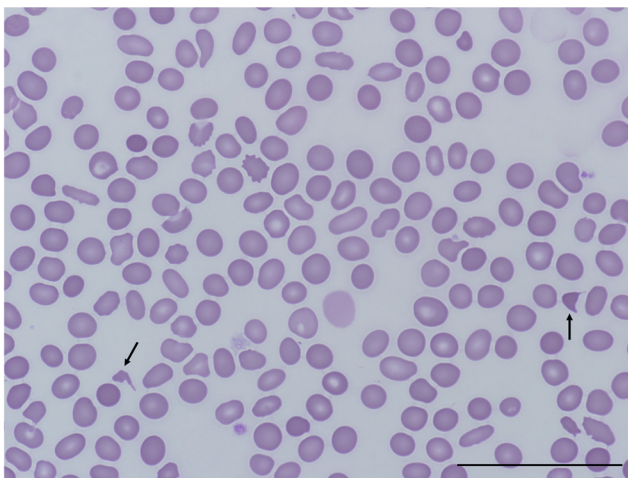


Fig. 1. Peripheral blood smear shows moderate anisocytosis with mild fragment RBCs (arrows) at the time of admission (Wright Giemsa stain,  $\times 1,000$ ; scale bar, 100  $\mu\text{m}$ ).

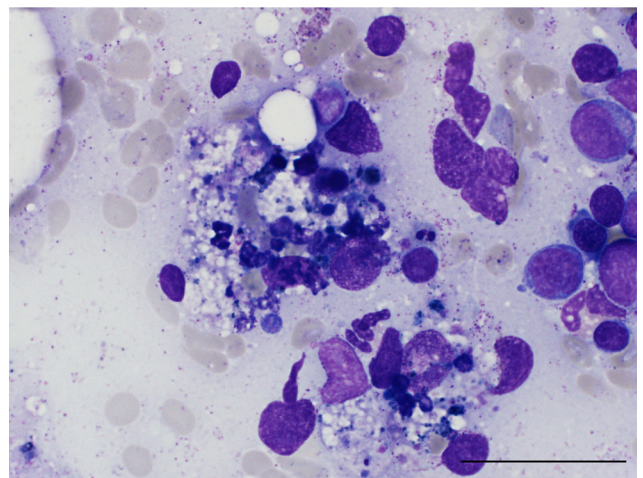


Fig. 2. Hemophagocytosis in bone marrow aspiration smear (Wright Giemsa stain,  $\times 1,000$ ; scale bar, 100  $\mu\text{m}$ ).

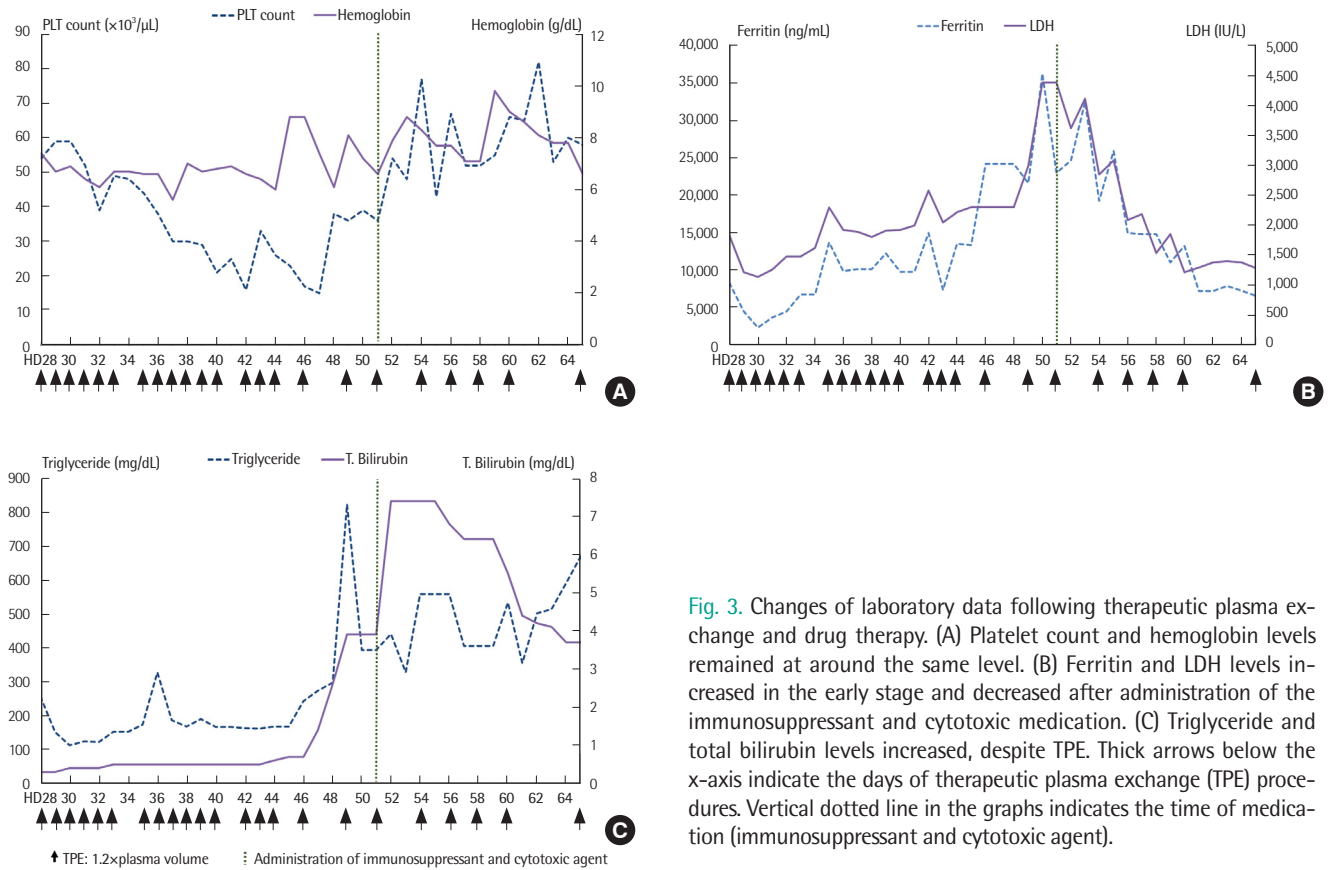


Fig. 3. Changes of laboratory data following therapeutic plasma exchange and drug therapy. (A) Platelet count and hemoglobin levels remained at around the same level. (B) Ferritin and LDH levels increased in the early stage and decreased after administration of the immunosuppressant and cytotoxic medication. (C) Triglyceride and total bilirubin levels increased, despite TPE. Thick arrows below the x-axis indicate the days of therapeutic plasma exchange (TPE) procedures. Vertical dotted line in the graphs indicates the time of medication (immunosuppressant and cytotoxic agent).

18회의 치료적 혈장교환술 시행 후에도 혈색소, 혈소판 수치의 호전 소견은 없었으며 페리틴과 젖산탈수소효소는 치료적 혈장교환술의 시행 초기에는 증가하였다가 이후 다시 감소하는 경향을 보여 시행 초기와 큰 차이가 나지 않았으며 총 빌리루빈과 트리글리세리드는 증가하는 양상을 보였다(Fig. 3). 이후 환자의 상태로 중환자실에 입실하였다. 입원 초기에 의뢰되었던 ADAMTS-13 활성도가 68%(참고 범위: 44-121%)로 참고치 내의 범위로 보고되었고, 이에 따라 TTP 진단을 배제하였다. 초기 골수흡인 도말검사소견에서 혈구포식이 보였으며 발열과 비장비대, 혈구감소증, 고중성지방혈증 및 고페리틴혈증을 보여 HLH 진단하에 치료적 혈장교환술은 추가 5회 진행한 후 중단하였고 스테로이드 충격요법 및 사이클로포스파마이드 충격요법을 통한 면역억제치료를 재개하였으며, 에토포시드 세포독성항암제를 투여하였다. 그 결과 혈색소, 혈소판, 아스파르테이트 아미노전이효소, 알라닌 아미노전이효소, 페리틴, 총 빌리루빈, 젖산탈수소효소의 검사 결과 및 환자 상태 호전으로 중환자실에서 일반병실로 퇴실하였고, 한 달간 일반병실에서 대증적 치료 후 증상 호전되어 통원 치료 계획하에 퇴원하였다.

## 고찰

혈구감소증 소견을 보이는 혈구포식립조직구증은 면역계가 과도하게 활성화되는 것을 특징으로 하며 이환된 환자의 상당수가 사망하는 치명적인 질환으로[4], Sheth 등[5]의 48개 연구, 1,983명의 환자를 대상으로 한 메타분석에 의하면 HLH에 의한 사망률은 41.99%로 보고되었다. 발열 증상을 동반하며 간기능 부전 등 전신을 침범하는 염증반응을 보이는 HLH의 진단은 조직병리 소견, 혈액검사결과 및 임상 증상 등 여러 항목을 통합적으로 보아야 하기 때문에 최종진단이 내려지기 전까지 시간이 소요되는 경향이 있다. 현재 임상적으로 널리 쓰이고 있는 HLH 진단 기준은 Henter 등[6]에 의해 제안된 HLH-2004로서 1) HLH에 부합되는 유전자 돌연변이가 확인되거나, 2) 기존의 5개 기준(7일간 지속된 38.5°C 이상의 발열, 비장비대, 말초혈액에서의 혈구감소증, 고중성지방혈증 혹은 저피브리노겐혈증, 골수나 비장, 림프절에서의 혈구포식 소견)에 혈청 페리틴 농도, NK세포활성도, 수용성 인터루킨-2 수용체 농도 등을 추가하여 8개의 기준 중 5개 이상을 만족할 때 진단할 수 있게 된다.

HLH의 발병 원인은 다양하나, 크게 원발성(가족성)과 후천성(이차성)으로 나눌 수 있다[4]. 원발성 HLH는 대체적으로 소아에

서 호발하는 경향을 보이며, 면역 시스템 비활성화와 관련된 신호 전달계를 부호화하는 유전자의 돌연변이가 특징적이다. 반면 후천성 HLH는 성인에서 호발하며 바이러스, 세균, 진균, 기생충 등 각종 감염, 자가면역질환, 악성종양 등이 유발요인이다[7, 8]. 특히 바이러스 감염 중에는 엡스타인바 바이러스(Epstein-Barr virus, EBV)와 HLH의 관련성이 보고되고 있다[9, 10]. 치료는 1차적으로 HLH의 발병기전인 면역시스템의 과활성화를 억제하기 위해 면역억제제를 투여하나, 면역억제제만으로 조절되지 않을 경우 과도하게 증식한 T세포 및 NK세포를 제거할 수 있는 세포독성 항암제의 투여를 병행한다[11]. 한편 면역억제제를 사용하면서 기회감염의 빈도가 증가하므로 예방적 항생제 및 항바이러스제의 투여 또한 중요하다[4].

HLH 환자의 치료에 있어서 치료적 혈장교환술에 대한 연구는 아직 개별 증례를 중심으로 보고되고 있다[9, 12-14]. Song 등[9]의 증례에서는 EBV 감염을 동반한 HLH 환자에서 스테로이드 약물치료와 동반하여 치료 후기에 치료적 혈장교환술을 시행하였다. 그 결과 HLH의 병인에 기여하는 인터루킨-6가 시행 전에 비해 수치가 절반으로 감소되어서, 치료적 혈장교환술이 HLH 환자의 치료에 효과가 있었다고 보고하고 있다. 또한 Bosnak 등[12]의 증례 보고에 따르면, HLH로 진단된 두 명의 환자에게 면역억제제, 에토포시드 치료와 함께 치료적 혈장교환술을 시행하였고, 급성 염증의 지표인 페리틴이 감소하는 것을 보였다. 그러나 혈전미세혈관병증을 동반한 HLH 환자에서 혈장 교환술 없이 면역억제제와 에토포시드 치료만으로 환자의 상태를 호전시킨 증례[15]로 미루어 볼 때, 혈장교환술은 HLH의 치료에 있어서 필수적이기보다는 HLH의 병인을 제거하는 약물치료가 선행되거나 동반한 후에 시행하는 것이 의미 있을 것으로 생각된다. HLH 약물 치료 도중 환자가 과도한 염증 반응을 견디지 못하고 사망하는 경우가 있기 때문에, 혈장교환을 통하여 사이토카인을 제거해서 환자의 과염증 상태를 호전시킨다면 치료적 혈장교환술은 HLH 환자의 여명을 연장함으로써 치료에 도움이 될 수 있다.

본 증례에서 다른 환자의 경우 HLH의 최종 진단이 내려지기 전에 앞서 치료적 혈장교환술을 실시하였다. 환자의 임상 증상에 현격한 호전을 보이지는 않았으나, 점차 치료적 혈장교환술 시행의 간격을 넓혀 회수를 줄여가면서 면역억제제와 세포독성 항암제를 투약한 뒤에는 환자의 상태가 급격히 호전되었다. 일반적으로 HLH 환자의 임상 경과가 수일에서 수 주 내에 전신 장기 부전 등 급속히 진행되는 데[4, 16] 반해, 본 증례의 환자는 치료적 혈장교환술을 통해 질병의 급격한 악화를 막아 치료에 기여를 했던 것으로 보인다. 본 증례 경험을 통해 미세혈관병증이 동반된 HLH에서 치료적 혈장교환술은 치료에 도움을 줄 수 있는 대증적 요법으로서는 가능하였으나, 환자의 임상적 증상의 호전을 치료적 혈장

교환술에만 기대하기보다는 빠르게 약물요법을 시행하는 것이 권장되어야 할 것이다.

## 요 약

미세혈관병증혈빈혈을 동반한 전신홍반루푸스에 이환된 22세 여자 환자에게 총 23회의 치료적 혈장교환술을 시행하였다. 초기 18회의 치료적 혈장교환술에도 불구하고 환자의 상태 및 검사소견(아스파라테이트 아미노전이효소, 알라닌 아미노전이효소, 페리틴, 총 빌리루빈 및 젖산탈수소효소)은 개선되지 않았다. 혈전혈소판감소자색반병은 ADAMTS-13 활성 결과가 정상으로 측정되어 배제되었으며, 발열과 비장비대, 혈구감소증, 고중성지방혈증 및 고페리틴혈증과 골수 검사에서 혈구포식 소견이 관찰되어 혈구포식림프조직구증으로 확진되었다. 이후 면역억제제와 세포독성항암제를 병행 투여함으로써 환자의 상태는 급격히 호전되었으며, 치료적 혈장교환술은 점차 간격을 두고 횟수를 줄여 5회 더 시행 후 종료하였다. 혈구포식림프조직구증인 본 증례에서는 혈전혈소판감소성자색반병과는 달리 치료적 혈장교환술 단독요법에는 충분한 치료반응을 보이지 않았다. 따라서 혈전미세혈관병증이 보이더라도 혈구포식림프조직구증으로 진단되는 경우 빠른 약물치료의 결정 및 시행이 필요할 것으로 보인다.

## 이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

## REFERENCES

- Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connolly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher* 2016;31:149-62.
- Blombery P and Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *J Blood Med* 2014;5:15-23.
- Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, Sanz C, Puig L, Martinez A, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol* 1995;70:319-23.
- Kim DY. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults – overview, diagnosis, and treatment. *Korean J Med* 2015;88:525-34.

5. Sheth K, Kuo CL, Modi D, Nanavaty S, Scola C. Mortality rate according to cause in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1248-9.
6. 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.
7. Bouffandeau B, Mofredj A, Blanc S. Hemophagocytic syndrome in the critically ill. *Intensive Care Med* 2001;27:948-9.
8. 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.
9. Song KS and Sung HJ. Effect of plasma exchange on the circulating IL-6 levels in a patient with fatal hemophagocytic syndrome associated with bile ductopenia. *Ther Apher Dial* 2006;10:87-9.
10. Sullivan JL, Woda BA, Herrod HG, Koh G, Rivara FP, Mulder C. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome: virological and immunopathological studies. *Blood* 1985;65:1097-104.
11. Imashuku S. Advances in the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol* 2000;72:1-11.
12. Bosnak M, Erdogan S, Aktekin EH, Bay A. Therapeutic plasma exchange in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: reports of two cases and a review of the literature. *Transfus Apher Sci* 2016;55: 353-6.
13. Sanada S, Ookawara S, Shindo T, Morino K, Ishikawa H, Suzuki M. A case report of the effect of plasma exchange on reactive hemophagocytic syndrome associated with toxic shock syndrome. *Ther Apher Dial* 2004;8:503-6.
14. Kfoury Baz EM, Mikati AR, Kanj NA. Reactive hemophagocytic syndrome associated with thrombotic thrombocytopenic purpura during therapeutic plasma exchange. *Ther Apher* 2002;6:159-62.
15. Bae MN, Kwak DH, Park SJ, Choi BS, Park CW, Choi YJ, et al. Acute kidney injury induced by thrombotic microangiopathy in a patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *BMC Nephrol* 2016;17:4.
16. Kapoor S, Morgan CK, Siddique MA, Guntupalli KK. Intensive care unit complications and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective study of 16 cases. *World J Crit Care Med* 2018;7:73-83.