

# 루푸스와 연관된 혈구포식 림프조직구증에서 Etoposide 병합치료 1예

서울보훈병원 내과

한승완 · 강규근 · 박소현 · 송지영 · 유웅선 · 최정란 · 김춘관

## A Case of Systemic Lupus Erythematosus-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Treated Successfully with an Etoposide Infusion

Sung Wan Han, Kyu Keun Kang, So Hyun Park, Ji Young Song, Woong Sun Yu, Jung Ran Choi, and Choon Kwan Kim

*Department of Internal Medicine, Seoul Veterans Hospital, Seoul, Korea*

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) can develop following strong activation of the immune system and the cardinal symptoms are a prolonged fever, hematological abnormalities, hepatosplenomegaly, and hemophagocytosis. HLH can be classified as primary or secondary HLH, associated with infections, malignancy and autoimmune disease. There is no consensus on the primary treatment regimen in systemic lupus erythematosus (SLE)-associated HLH. We experienced a case of SLE-associated HLH in a previously healthy adult. She was initially treated with intravenous immunoglobulin, cyclosporine, and high-dose steroid, but had a poor clinical response. After intravenous etoposide, the patient stabilized and has been followed for 1 year without reactivation of the HLH or SLE. (Korean J Med 2013;84:613-618)

**Keywords:** Lymphohistiocytosis; Hemophagocytic; Etoposide; Systemic; Lupus Erythematosus

### 서 론

혈구포식 림프조직구증식증(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)는 매우 드문 질환으로 현재 표준치료지침의 제정을 위해 전 세계적으로 증례들이 수집되고 있으며, 국내에서는 소수의 감염 및 전신홍반루푸스(systemic lupus erythmatosus, SLE) 연관 HLH 증례가 보고되었다. HLH-2004

프로토콜이라고 알려진 치료지침은 주로 소아에서 발생한 가족성, 유전성 소인의 HLH를 대상으로 하고 있어, 동일한 치료지침을 성인에서 발생한 SLE 연관 HLH의 예에서도 적용할 수 있을지에 대해서는 의문이다. 실제 증례들을 살펴보면 성인에서 발생한 SLE 연관 HLH에서 HLH-2004 치료지침 처럼 처음부터 etoposide를 사용한 예는 없다. 저자들은 성인에서 SLE 연관 HLH 1예에서 IV 면역글로블린, 시클로스포

Received: 2012. 5. 14  
Revised: 2012. 7. 13  
Accepted: 2012. 10. 5

Correspondence to Choon Kwan Kim, M.D.  
Department of Internal Medicine, Seoul Veterans Hospital, 53 Jinhwangdo-ro 61-gil, Gangdong-gu, Seoul 134-791, Korea  
Tel: +82-2-2225-1491, Fax: +82-2-2225-4374, E-mail: schenics@naver.com

Copyright © 2013 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.

린, 고용량 스테로이드 등의 치료에 임상적 호전이 없었고, etoposide를 사용한 후 성공적으로 HLH를 치료하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 50세, 여자

**주 소:** 발열

**현병력:** 2주 전부터 마른기침, 호흡곤란을 동반한 고열을 주소로 내원하였다.

**과거력:** 특이한 병력은 없었다.

**가족력:** 특이한 가족력은 없었다.

**이학적 소견:** 응급실 내원 당시 생체징후는 혈압 117/77 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡수 18회/분, 체온은 38.7°C였다. 전신상태는 급성 병색을 보였으며 의식은 명료하였고, 공막은 창백했다. 경정맥 확장소견을 보였고, 흉부청진상 수포음이나 천명음은 들리지 않았으며, 심잡음은 없었다. 복부진찰에서 정상 장음에 압통은 없었고, 양측 늑골척추각 압통 역시 없었으나, 좌늑골하연으로 비장이 3 cm 정도 촉진되었고, 경도의 하지부종 소견을 보였다.

**검사실 소견:** 말초혈액 검사에서 백혈구 4,170/mm<sup>3</sup> (중성구 56.4%, 림프구 30.0%), 혈색소 7.9 g/dL, 혈소판 67,000/mm<sup>3</sup>였다. 일반 생화학 검사에서 AST 105 IU/L, ALT 37 IU/L, 총 빌리루빈 1.0 mg/dL, LDH 1,036 IU/L, 총 단백 6.4 g/dL, 알부민

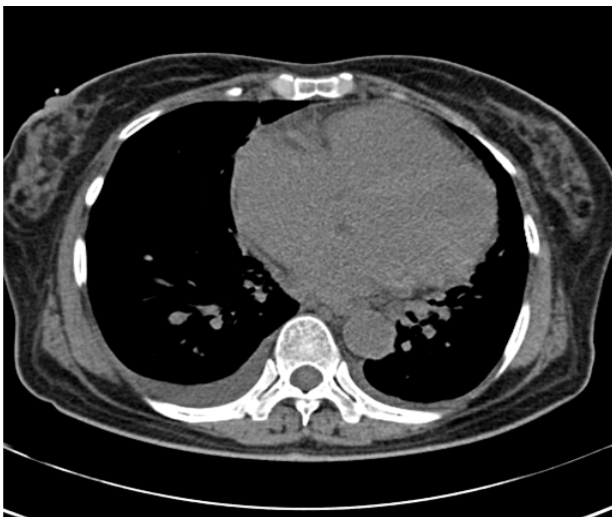
2.6 g/dL, BUN 9.2 mg/dL, creatinine 0.5 mg/dL, Na 129 mmol/L, K 3.4 mmol/L, Cl 102 mmol/L였다. 페리틴은 1,559 mg/mL, 트리글리세리드 89 mg/dL, 피브리노겐 359 mg/dL, C3 0.74 g/L (0.9-1.8 g/L), C4 0.20 g/L (0.1-0.4 g/L), CRP 209.81 mg/L, BNP 652.09 pg/mL (0-111 pg/mL)였다. 혈청 검사상 EBV PCR (-), VCA IgG (+), VCA IgM (-), anti-ds-DNA IgM (+), anti-ds-DNA IgG (-), 항핵항체는 homogenous type으로 역가가 1:640 이상이였다.

**방사선 소견:** 흉부 X-선에서 심비대와 양측 횡격막 윤곽 소실 소견이 관찰되었고 컴퓨터단층촬영에서 심장비대와 양측 흉수 소견과 비장크기가 14 cm로 비장비대가 관찰되었다 (Fig. 1).

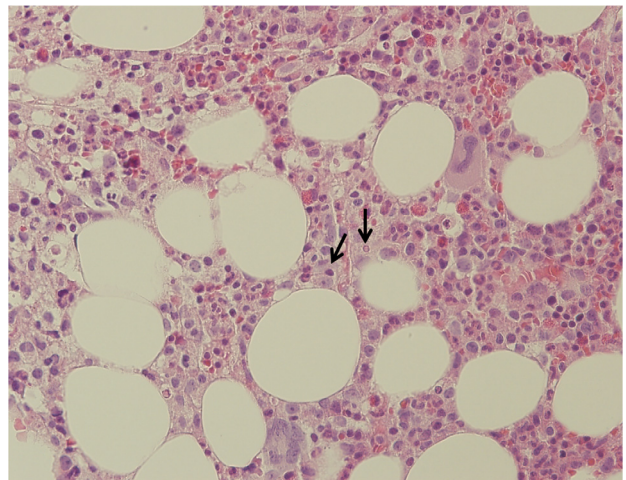
**심장초음파 소견:** 경도의 심박출량 감소와 중등도의 심낭 삼출 소견이 관찰되었다.

**병리 소견:** 골수 검사에서 적절한 세포분포도를 보였고 악성세포는 관찰되지 않았으나 혈구탐식조직구가 관찰되었다 (Fig. 2).

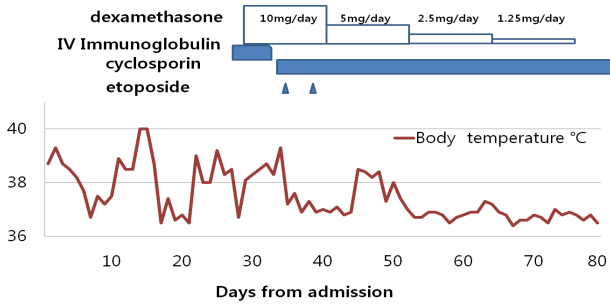
**치료 및 경과:** HLH 진단 기준 중 발열, 비종대, 혈구감소증, 골수검사에서 악성종양의 침습 없이 혈구탐식소견의 존재, 페리틴의 증가로 다섯 가지가 일치하여 HLH으로 진단하였다. 1982년 SLE 분류 기준 중 심막염 및 삼출액이 있으며, 적혈구 및 혈소판 감소증의 혈액학적 장애와 면역학적으로 anti-ds-DNA 항체 양성과 항핵항체 양성으로 네 가지가 일치하여 SLE 연관 HLH를 진단하였다. 진단 당시 SLE disease



**Figure 1.** Cardiomegaly and bilateral pleural effusion are seen on computed tomography (CT).



**Figure 2.** A few hemophagocytic histiocytes with degenerated erythrocytes within their cytoplasm (arrow) are seen in the bone marrow (H&E, × 400).



**Figure 3.** This figure shows an overview of the treatment and clinical course of the patient. After intravenous etoposide infusion, the fever and seizures subsided.

activity index (SLEDAI)는 발열, 심막염, 보체 감소, anti-ds-DNA 항체 양성, 혈소판 감소로 8점이었다. IV 면역글로불린을 0.2 g/kg을 5일간 사용하였고 매일 텍사메타손 10 mg/m<sup>2</sup> 과 시클로스포린을 100 mg bid 사용하였으나, 환자는 해열되지 않았고, 환자의 의식상태는 혼미로 악화되었다(Fig. 3). 강직간대발작이 있어 뇌 자기공명영상을 시행하였으나 정상 이었고, 뇌척수액 검사는 시행하지 못하였다. 의식저하의 감별진단으로 중추신경계 루푸스 혹은 HLH의 중추신경계 침범을 고려하였다. 메틸프레드니솔론 충격요법의 적응증일 수 있었지만, HLH의 치료지침을 따라서 etoposide를 사용하기로 하였다. Etoposide 150 mg/m<sup>2</sup> 정주 후 해열되었고, 호흡 곤란 및 흉통의 소실, 흉부 X-선에서 심비대와 침윤소견의 호전, 의식 및 신경학적인 증상의 호전 등이 etoposide 정주 후 2-3일에 나타났다. 3일 후 같은 용량으로 2차 etoposide 정주 후 혈소판 수는 224,000/mm<sup>3</sup>으로 호전되었으나, 호중구 감소가 발생하여 더 이상의 etoposide를 정주하지 못하였다. 환자는 더 이상 발열이 없는 안정된 상태로 텍사메타손을 점차적으로 감량하였으며, 시클로스포린을 100 mg bid을 유지하였다. 6개월 후 혈청 페리틴은 111.8 mg/mL, 혈소판은 142,000/mm<sup>3</sup>으로 호전되었고, 추적검사한 컴퓨터단층촬영에서 비장크기는 12 cm로 감소하였고, SLEDAI는 보체 감소, anti-ds-DNA 항체 양성으로 4점이었다. 1년간의 관찰 도중 병의 활성화 없이 건강한 상태를 유지하였다.

## 고 찰

이차성 HLH는 모든 연령에서 발병 가능하며 강한 면역반응과 관련되어 감염, 면역 질환, 악성종양과 연관되어 나타

난다. HLH의 병인은 비정상적인 면역반응에 의해 활성화된 T 림프구가 제어되지 않고 사이토카인이 다량 생성되어 대식구의 침윤이 촉진되고 혈구세포를 탐식함으로써 임상증상이 나타나는 것으로 알려져 있다. 조직구 학회의 HLH-94 치료지침은 21개 국가에서 총 113명의 분석 가능한 15세 이하 HLH 환자를 등록하였고, 유도치료로 etoposide와 텍사메타손을 8주간 사용한 후 시클로스포린을 추가하여 유지요법을 시행하였다. 이 연구에서 3년간 추적관찰 결과 생존율은 55%였다[1]. HLH-2004 치료지침이 HLH-94와 다른 점은 질병 초기의 사망률을 줄이기 위해 시클로스포린을 유도치료에 포함시켰다[2]. Etoposide는 주로 단핵구 계열의 세포에서 DNA 생합성에서 2형 국소이성화효소에 작용하여 표적세포의 세포자멸사를 활성화시킨다. HLH에서 etoposide는 인터루킨-2 활성 임파구에서 세포자멸사 장애를 정상화하여 대식세포의 세포자멸사를 유도하는 효과가 있기 때문에 추천된다. 이차성 HLH는 자연회복되거나 면역억제치료만으로 회복되는 경우가 많으나 중추신경계를 침범한 성인에서의 이차성 HLH에서는 면역억제치료와 세포독성치료 없이 장기 관해가 유지되는 경우가 적다[3]. 저자들은 SLE 연관 HLH에서도 중추신경계를 침범한 경우 etoposide를 포함한 치료가 유용할 것으로 생각한다.

국내에서는 1999년과 2004년에 SLE 연관 혈구탐식증후군(hemophagocytic syndrome)을 각각 1예씩 증례 보고되었고, 2012년에 14년간 관찰한 1,033명의 SLE 환자 중 혈구탐식증후군 11예의 환자를 분석한 것이 보고되었다[4,5]. 국외에서는 2006년에 20년간 관찰한 1,200명의 SLE 환자 중 12명의 조직 검사로 진단된 혈구탐식증후군의 특성이 보고되었다[6]. 저자들은 지금까지 국내·외에서 보고된 총 57명의 SLE 연관 혈구탐식증후군을 찾아 치료의 종류와 치료 결과에 대해 정리하였다(Table 1). 전체적으로 57명 중 5명이 치료 중 사망하여 91%의 치료성적을 보였다. 또한 57명 중 28명의 환자들이 스테로이드 충격요법을 포함한 스테로이드 단독요법으로 치료받았으며, 2명이 사망하였다. 스테로이드 이외의 약제로서 시클로포스파미드, 시클로스포린, 면역글로불린 등이 가장 많이 사용되었다. 각각의 증례들이 개별적으로 보고되었고, 증례들마다 진단기준이나 병의 중증도가 다르기 때문에 일반적인 치료지침을 유도하기는 어렵다. SLE 연관 HLH에서 스테로이드 충격요법을 포함한 스테로이드 단독요법으로 대다수에서 치료됨을 확인할 수 있었다.

**Table 1. Treatment and outcome of SLE-associated hemophagocytic syndrome**

Patient No.	Age, sex	Duration <sup>a</sup> months	Site of pathology	Fever	Treatment	Outcome
1	27, F	125	BM	+	MP pulse + CSA + IVIG	Survived
2	23, F	0	BM	+	PD + IVIG	Survived
3	18, F	0	BM	+	MP pulse + CPP + AZA + PE	Survived
4	31, M	7	BM	+	MP pulse	Survived
5	31, F	0	BM	+	PD	Survived
6	24, F	24	BM	+	DX + CSA + IVIG	Survived
7	29, F	118	BM	+	DX + CSA + IVIG + PE	Survived
8	17, F	16	BM	+	MP pulse + CSA + IVIG	Survived
9	37, F	51	BM	-	MP	Survived
10	25, F	1	BM	+	MP pulse + CPP + IVIG	Survived
11 [4]	19, F	0	BM	+	MP pulse	Survived
12 [5]	43, F	0	BM	+	PD	Survived
13	34, M	0	BM	+	PD + IVIG	Survived
14	11, F	0	BM	+	MP pulse + PD	Survived
15	27, F	0	BM	+	PD	Survived
16	40, F	0	BM	+	MP pulse + PD	Survived
17	29, F	0	BM	+	MP pulse + PD	Survived
18	19, F	36	BM	+	PD + IVIG	Survived
19	33, F	0	BM	+	PD + IVIG	Survived
20	15, F	0	BM	+	PD	Survived
21	28, F	0	BM	+	MP pulse + PD	Survived
22	19, F	0	BM	+	MP pulse + PD + CPP	Survived
23	17, M	0	BM	+	MP pulse + PD + IVIG + VP + CSA + CPP + antiCD20	Survived
24	30, F	0	BM	+	MP pulse + PD + IVIG	Survived
25	29, F	ND	BM	+	PD	Survived
26	37, F	ND	NA	+	IVIG	Survived
27 [6]	21, F	0	BM	+	MP pulse + PD	Survived
28	26, F	108	NA	+	MP pulse + PD	Survived
29	26, M	18	NA	+	PD	Survived
30	21, F	103	NA	+	MP pulse + PD	Survived
31	21, F	54	NA	+	PD	Survived
32	20, F	24	NA	+	MP pulse + PD	Survived
33	22, F	50	NA	+	MP pulse + PD	Survived
34	34, F	102	NA	+	MP pulse + PD	Survived
35	19, F	60	NA	+	MP pulse + PD + CSA + vincristine + rituximab	Survived
36	29, M	46	NA	+	MP pulse + PD + IVIG	Survived
37	41, F	25	NA	+	MP pulse + PD + CSA	Survived
38	29, F	6	NA	+	MP pulse + PD + CSA	Survived
39	41, M	48	NA	+	MP pulse + PD + IVIG	Died
40	60, F	240	NA	-	MP pulse + PD + CSA	Survived
41	40, F	4	NA	+	MP pulse + PD + CSA	Survived

**Table 1. Continued**

Patient No.	Age, sex	Duration <sup>a</sup> months	Site of pathology	Fever	Treatment	Outcome
42	51, F	187	NA	-	MP pulse + PD + CSA + tacrolimus	Survived
43 [7]	50, F	0	NA	-	MP pulse + PD + CSA + tacrolimus	Survived
44	38, F	108	LN	+	High-dose steroid	Survived
45	20, F	1	BM	+	High-dose steroid + CPP + IVIG	Died
46	62, F	228	BM	+	High-dose steroid + IVIG	Died
47	45, F	0	BM	+	PD	Died
48	12, F	0	BM	+	MP pulse + PD	Survived
49	58, M	0	BM	+	PD	Died
50	26, F	0	BM	+	PD	Survived
51	28, F	0	BM	+	PD	Survived
52	46, F	0	BM	+	PD	Survived
53	64, F	0	BM	+	PD	Survived
54 [8]	29, F	72	BM	+	MP pulse + PD + PE + CSA + VP + vincristine + infliximab	Survived
55	26, F	120	BM	+	MP pulse + PD + CSA + IVIG + CPP + infliximab	Survived
56 [9]	25, F	6	BM	+	MP pulse + PD + CSA + etanercept	Survived
57 [10]	54, F	180	BM	+	MP pulse + PD + alemtuzumab	Survived

AZA, azathioprine; BM, bone marrow; CPP, cyclophosphamide; CSA, cyclosporine; IVIG, intravenous immunoglobulin; LN, lymph node; MP, methylprednisone; NA, not available; PD, prednisone; PE, plasma exchange; VP, etoposide.

<sup>a</sup>Duration from the onset of SLE to the onset of hemophagocytic syndrome.

본 증례에서는 IV 면역글로불린과 텍사메타손, 그리고 시클로스포린을 추가하였으나 발열, 의식호전 등의 증상 호전은 없었으며, 이후 etoposide 정주 후 발열과 의식의 호전 및 심막염의 호전을 보였다. 이러한 임상호전은 면역글로불린, 텍사메타손, 시클로스포린 및 etoposide 병합요법의 효과로 생각한다. 텍사메타손은 프레드니솔론보다 혈액뇌장벽을 더 쉽게 통과해서 HLH의 호발 침범부위인 중추신경계에 더 효과적일 수 있다. 본 증례에서는 메틸프레드니솔론 충격요법을 시행하지 않아, 이의 역할을 알 수 없었다. 또한 중성구감소증으로 인한 부작용으로 두 번의 etoposide 병합요법만 시행하였기 때문에 장기적인 치료에서의 etoposide의 역할은 단정할 수 없다.

최근 면역억제치료에 반응이 나쁜 환자에서 infliximab [8], etanercept [9], alemtuzumab [10]을 사용하여 성공적으로 치료한 예가 있다.

## 요 약

50세 여자 환자를 SLE 연관 HLH로 진단하고, 면역억제치

료에도 호전되지 않아 etoposide를 주사 후 호전된 증례 1예를 보고하는 바이다.

**중심 단어:** 혈구포식 림프조직증식증; 에토포사이드; 전신홍반루푸스

## REFERENCES

- Henter JI, Samuelsson-Horne AC, Arico M et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immuno-chemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:2367-2373.
- Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-131.
- Imashuku S, Hibi S, Ohara T, et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy: Histiocyte Society. *Blood* 1999;93:1869-1874.
- Kim JM, Kwok SK, Ju JH, Kim HY, Park SH. Reactive hemophagocytic syndrome in adult Korean patient with systemic lupus erythematosus: a case-control study and literature review. *J Rheumatol* 2012;39:86-93.

5. LEE WS, Kim SY, Woo CM, et al. A case of hemophagocytic syndrome as the initial presentation of systemic lupus erythematosus. *Keimyung Med J* 2004;23:41-46.
6. Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H, et al. Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:169-182.
7. 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.
8. Ideguchi H, Ohno S, Takase K, et al. Successful treatment of refractory lupus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis with infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1621-1622.
9. Takahashi N, Naniwa T, Banno S. Successful use of etanercept in the treatment of acute lupus hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol* 2008;18:72-75.
10. Keith MP, Pitchford C, Bernstein WB. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2012;18:134-137.