Case Report

치료불응 가와사끼병의 임상양상을 보인 대식세포활성 증후군

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

박현진 · 조윤정 · 배이영 · 최의윤 · 이수영 · 정대철 · 이경일 · 강진한

Macrophage Activation Syndrome as the Extreme Form of Kawasaki Disease

Hyoun-Jin Park, M.D., Yoon-Jeong Cho, M.D., E-Young Bae, M.D., Ui-Yoon Choi, M.D.
Soo-Young Lee, M.D. Dae Chul Jeong, M.D., Kyung Yil Lee, M.D., and Jin Han Kang, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Few cases of macrophage activation syndrome (MAS) or reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) during the acute febrile phase of Kawasaki disease (KD) have been reported. We report on a case of a 19 month-old girl with MAS or reactive HLH during the course of KD. Despite immunoglobulin and steroid therapy, she showed persistent fever with hepatosplenomegaly and evidence of hemophagocytosis in the bone marrow. A high index of suspicion for clinical features associated with MAS is necessary for KD patients in order to provide appropriate treatment. **(Korean J Pediatr Infect Dis 2010;17:177-181)**

Key Words : Macrophage activation syndrome, Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Kawasaki disease

서 론

가와사끼병(Kawasaki disease, KD)은 중간 크기의 혈관을 침범하는 급성 전신 혈관염으로, 선진국의 경우 소아에서 발생되는 후천성 심장병의 가장 흔한 원인이다[1]. KD의 급성 열성기(acute febrile phase)에 드물지만 대식세포활성 증후군(Macrophage activation syndrome, MAS)이 발생할 수 있다[2]. MAS는 대식세포가 정상적인 조절상태를 벗어나 과량으로 활성되고 증식되어 나타나는 임상 증후군을 일컫는다[3, 4]. 이차성(secondary or reactive) 혈구탐식 림프조직구증(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)과 같은 의미로 간주되는 MAS는 흔하게 발생하지는 않지만 자가면역 질환과 종양 질환, 감염 질환 등, 전신 염증반응을 일으킬 수 있는 다양한 질환에서 발생할 수 있다[5, 6]. 국내에는 KD와 연관되어 발생된 MAS의 보고가 아직 없으나, 일본에서 첫 증례 보고[7] 후 몇몇 국외 증례와 연구들이 보고되었다[8-10].

MAS는 생명을 위협할 수 있는 치명적인 경과를 보일 수 있으므로, 조기에 진단하여 적절히 치료하는 것이 필수적이다[2-4]. 하지만, 선행되는 기저질환으로 인하여 진단이 지연되거나 심지어 오진될 수 도 있다[11, 12]. 저자들은 초기에 KD의 임상양상을 보였지만 최종적으로 MAS 진단기준을 만족하였고 2개월 간의 면역조절제로 완치한 1례를 보고하는 바이다.

증 례

19개월 여아가 3일간의 발열을 주소로 응급실을 방문하였다. 환아는 3일 전부터 발열과 보채는 증상이 있다가, 내원 당일에는 40℃에 이르는 고열, 먹지 않고 처지는 증상을 보였다. 6개월 전 열성경련으로 응급실 방문

접수 : 2010년 9월 16일, 수정 : 2010년 10월 18일
승인 : 2010년 10월 18일
책임저자 : 이수영, 가톨릭대학교 인천성모병원 소아청소년과
Tel : 032)510-5687, Fax : 032) 503-9724
E-mail : sylee@catholic.ac.kr

한 것 외에 과거력과 가족력에는 특이 병력이 없었다. 환아는 재태 기간 40주, 체중 3.4 kg의 정상 분만아로 출생하였으며, 예방접종은 연령에 맞게 모두 시행받았다.

응급실 내원시 활력 증후는 맥박수 116회/분, 호흡수 40회/분, 체온 39.1℃이었다. 당시 신장은 81 cm (25-50th percentile), 몸무게는 9.6 kg (3-10th percentile), 두위는 47.5 cm (50-75th percentile)이었다. 환아는 급성 병색을 보였으나 신체 진찰에서 경한 인두 발적이외 이상소견은 없었다. 당일 시행한 혈액 검사에서 백혈구 14,000/mm^3 (호중구 79%, 림프구 14%, 단핵구 5%), 혈색소 12.3 g/dL, 혈소판 216,000/mm^3 이었고, 적혈구 침강속도는 24 mm/hr, C-반응단백(C-reactive protein, CRP)은 133.0 mg/L (정상 <5.0 mg/L), aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) 83/43 U/L, lactate dehydrogenase (LDH) 1,098 IU/L이었다. 소변과 대변검사 결과는 정상이었고 흉부·복부 단순촬영에서도 특이 소견은 없었다.

환아는 입원하여 정맥 내 cefuroxime (200 mg/kg/day)를 치료받았지만, 입원 4일째에도 하루 3회 이상 40℃에 이르는 발열이 지속되었으며 잘 놀지 않고 자꾸 자려는 성향을 보였다. 수막염을 배제하기 위한 뇌척수액 검사는 정상 소견이었고 인두 및 혈액, 소변, 대변 배양검사에서 검출된 균주도 없었다. 입원 5일째 추적 혈액검사는 이전보다 악화되었고(Table 1), 지속되는 발열과 함께 몸통, 얼굴에 두드러기 양상의 발진, 양측 결막의 충혈, 손발의 홍조, 간비종대가 발생되었다. 심 초음파 검사에서 관상 동맥류는 관찰되지 않았으나, 4 mm 이상의 심낭 삼출이 확인되어서 KD 진단 하에 면역글로불린(intravenous immunoglobulin, IVIG; 2 g/kg/day)과 아스피린(50 mg/kg/day)를 투여하였다.

Table 2. Diagnostic Criteria for Macrophage Activation Syndrome (MAS)[10, 20]

List of Clinical and Laboratory Criteria for MAS*
Fever
Splenomegaly
Cytopenias ≥2 cell lines
Hemoglobin <9.0 g/dL
Platelets <100,000/μL
Neutrophils <1,000/μL
Hypertriglyceridemia or hypofibrinogenemia
Fasting triglycerides >265 mg/dL
Fibrinogen <150 mg/dL
Ferritin >500 ng/mL
Soluble interleukin-2 receptor (sCD25) >2,400 U/mL
Decrease or absent natural killer cell activity
Hemophagocytosis (increased in bone marrow, liver, lymph nodes)

Supportive evidence includes cerebral symptoms with moderate pleocytosis and/or elevated protein, elevated liver enzymes, bilirubin, and LDH
*In order to be diagnosed with MAS, patients must meet 5 out of 8 clinical and laboratory criteria

Table 1. Laboratory Findings for the Patient with Macrophage Activation Syndrome (MAS)

	HD #1	HD #5	HD #15	HD #22	2 months later
WBC count (/μL)	14,000	20,600	12,100	12,400	8,700
Hemoglobin (g/dL)	12.3	10.3	8.7	8.8	12.2
Platelet (/μL)	216,000	134,000	68,000	915,000	450,000
ESR (mm/hr)	24	30	64	12	4
CRP (mg/L)*	133	201.5	72.9	1.1	0.5
AST/ALT (IU/L)	83/43	124/62	964/1,099	28/91	30/42
LDH/CPK (IU/L)	1,098/137	1,291/36	3,271/54	519/30	419/21
Ferritin (ng/mL)	-	1,059	57,100	2,990	14
Triglyceride (mg/dL)	-	388	272	290	39
Fibrinogen (mg/dL)	-	191	175	220	280

Abbreviations : HD, hospital days
*normal <5 mg/L

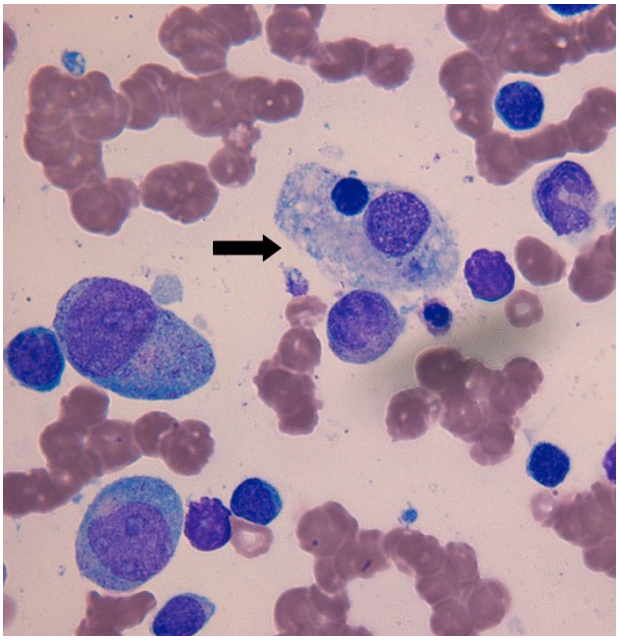

Fig. 1. Bone marrow aspirate smears of hemophagocytic lymphohistiocytosis demonstrating increased histiocytes with hemophagocytosis (Wright-Giemsa stain, ×1,000).

IVIG 치료 후 약 48시간 동안 일시적으로 증상의 호전을 보였으나, 발열은 다시 시작되었다. 입원 10일째 두 번째 IVIG (1 g/kg/day)를 투여하였지만, 24시간 이내 발열이 다시 측정되어, 추가로 methylprednisolone (30 mg/kg/day)을 3일간 정주하였다. 하지만, 입원 15일째에도 하루 한두 번씩 38℃ 이상의 발열이 지속되었고 간비종대도 심해졌다. 추적 혈액검사는 백혈구 12,100/μL, 혈색소 8.7 g/dL, 혈소판 68,000/μL, AST/ALT 964/1,099 IU/L, LDH 3,271 IU/L, 중성지방 272 mg/dL, ferritin 57,100 ng/mL, fibrinogen 175 mg/dL로 악화되어 MAS 혹은 HLH 진단기준에 부합하는 소견을 보였다(Table 2). 확진을 위한 골수생검에서 전형적인 혈구탐식구증(hemophagocytosis)이 관찰되어(Fig. 1), prednisone (1 mg/kg)과 cyclosporine (5 mg/kg)를 시작하였고 환아의 증상은 48시간 이내 빠르게 호전되었다. Cyclosporine은 총 2개월 동안 복용한 후 중단하였고, 그 후 현재까지 2년 동안 환아는 재발 없이 건강한 상태이다.

고 찰

MAS는 1985년 전신형 소아기 류마티스 관절염(juvenile rheumatioid arthritis, JRA) 환아들에게 발생한 증례가 처음으로 보고[3]되어서, 초기에는 류마티스 질환에 국한되어 발생되는 이차성 HLH의 아형(subtype)으로 인식되었다[4]. 하지만, Kikuchi 병과 KD와 같은 다른 면역 매개 질환뿐 만 아니라 다양한 감염 질환에 동반되어 발생될 수 있음이 알려져서, 최근에는 MAS는 이차성 HLH와 같은 개념으로 정의되고 있다[5, 6]. 즉 MAS는 류마티스 질환 환아에서 발생되는 합병증의 한 형태로 제한하기 보다는, 전신 염증반응 증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)을 유발시키는 다양한 질환에서 공통적으로 관찰될 수 있는 하나의 임상증후군으로 여겨진다[6, 12, 13].

MAS의 특징적인 임상양상은 정상적인 조절을 벗어난 T 림프구가 소위 'cytokine storm'을 유발시킴으로써, 급증한 사이토카인의 영향으로 대식세포가 과량으로 활성되고 증식되어 발생한다[13, 14]. 이러한 면역학적 불균형에 의하여 발열, 간비종대, 범혈구 감소증, 고지혈증, 응고장애, 간 효소치와 LDH 증가 등이 나타나고 골수, 간, 림프절에 혈구탐식구증이 관찰되게 된다. 국내에는 1988년 Kim 등[15]의 첫 보고 후, 전신형 JRA 혹은 전신홍반성 루프스(systemic lupus erythematousus, SLE)와 같은 류마티스 질환 환아에게 발생된 MAS의 증례 보고가 있었다[16-18].

KD 환아에게 발생된 MAS는 1995년 Ohag 등[7]에 의해 처음으로 보고된 후, 다수의 증례와 연구들이 보고되었다[8-10]. 이 연구들에 따르면, MAS를 진단할 때까지 짧게는 11일(범위, 8-27일), 길게는 22일(범위, 20-23일)의 시간이 소요되었다[8, 10]. 그러므로, 이들 연구의 저자들은 공통적으로, IVIG과 아스피린의 병합치료에 임상양상이 호전되지 않는, 소위 치료불응(refractory) KD의 임상양상을 보이는 경우, MAS를 시사하는 검사소견을 보이는 경우, 확진을 위한 추가적인 검사와 더불어 적

기에 필요한 치료를 해야 한다고 강조하였다[7-10]. 즉, 선행되는 기저질환으로 인하여 MAS를 인지하는 것이 지연되어 치료 시기를 놓칠 수 있으므로, 환자의 증상과 검사소견, 보편적으로 사용되는 약제에 대한 치료반응을 토대로, 감별진단 중 하나의 질환으로 MAS를 고려하는 것이 필요할 것이다.

MAS는 진단적 측면에서 'under-diagnosis' 가능성과 상반되게, 치료적 측면에서 'over-treatment' 가능성도 있다[19]. 일반적으로 MAS는 2개월의 단기간 항염증 치료로 충분하지만, 지금까지 표준치료로 인정받는 HLH 치료법(HLH-protocol)[20]에 준하여 1년 이상의 치료를 받는 경우가 발생할 수 있다[18, 19]. 이는 현재 MAS의 진단기준(Table 2)은 별도로 제정된 것이 아니라, HLH의 진단기준을 그대로 사용하고 있기 때문이다[10, 20]. 따라서, 환아의 임상양상과 검사소견, 특히 첫 1-2개월의 항염증제에 대한 치료반응을 토대로 1년 이상의 장기간 치료가 필요한지, 혹은 2개월의 단기간 치료가 필요한지 구분하려는 노력이 필요하다[19].

본 증례의 환아는 입원 5일째부터 전형적인 KD의 임상양상을 보여, 초기 진단에는 큰 어려움이 없었다. 두 번의 IVIG과 steroid 치료에도 불구하고 증상이 지속되어, 종종 경험했던 치료불응 KD로 간주하였다. 하지만, 이전에 경험했던 KD 환아와 비교하여 매우 심한 임상양상을 보였으며, 발열과 간비종대가 지속되고 ferritin과 간효소치가 급증하여 MAS를 의심하게 되었다. 치료기간에 대하여 저자들 간에도 견해가 엇갈렸다. 특히, 골수생검에서 전형적인 혈구탐식구증이 관찰되어서, 초기에는 HLH-치료법에 따른 40주간의 치료를 계획하였다. 하지만, 저자들의 과거 MAS의 경험[15, 18]과 이견 조정을 토대로 2개월 간의 항염증제 치료 후, 일단 치료를 중단하고 경과를 관찰하였던 것이다.

결론적으로, 저자들은 치료불응 KD의 양상을 보인 MAS을 경험하였다. 선행질환으로 인하여 MAS의 진단이 지연될 수 있으므로 예측되는 자연경과를 벗어나는 경우, MAS의 가능성을 고려해야 할 것이다. 또한, 진단 후에는 초기 항염증제에 대한 치료반응을 평가하여, 이후의 치료방침을 조절해야 할 것이다. MAS에 대한 병리기전, 진단기준, 치료방침에 대하여 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

요 약

KD의 급성 열성기에 드물지만 MAS가 발생할 수 있다. 저자들은 19개월 여아의 KD 치료 중에 발생된 MAS를 경험하였다. 환아는 IVIG과 steroid 치료를 받았지만, 발열과 간비종대는 지속되었고 골수생검에서 혈구탐식구증이 관찰되었다. KD에 동반된 MAS를 인지하여 적기에 치료하기 위해서는 임상양상과 치료반응을 토대로, MAS의 가능성을 고려하는 것이 필요하다.

References

1) Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Pediatrics 2004;114:1708-33.
2) Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki Disease. In : Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, Editors. Textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2007:1036-42.
3) Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: Possible relationship to drugs or infection. J Pediatr 1985;41:561-6.
4) Ravelli A. Macrophage activation syndrome. Curr Opin Rheumatol 2002;14:548-52.
5) Grom AA. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities? Curr Opin Rheumatol 2003;15:587-90.
6) Castillo L, Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. Pediatr Crit Care Med 2009;10:387-92.

7) Ohga S, Ooshima A, Fukushige J, Ueda K. Histiocytic haemophagocytosis in a patient with Kawasaki disease: changes in the hypercytokinaemic state. Eur J Pediatr 1995;154:539-41.
8) Muise A, Tallett SE, Silverman ED. Are children with Kawasaki disease and prolonged fever at risk for macrophage activation syndrome? Pediatrics 2003;112:e495-7.
9) Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome after Kawasaki disease. Pediatr Infect Dis J 2003;22:663-6.
10) Latino GA, Manlhiot C, Yeung RS, Chahal N, McCrindle BW. Macrophage Activation Syndrome in the Acute Phase of Kawasaki Disease. J Pediatr Hematol Oncol 2010 in press.
11) Kelly A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. Curr Opin Rheumatol 2007;19:477-81.
12) 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.
13) Szyper-Kravitz M. The Hemophagocytic syndrome/ Macrophage Activation Syndrome: A Final Common Pathway of a Cytokine Storm. Isr Med Assoc J 2009;11: 633-4.
14) Behrens EM. Macrophage activation syndrome in rheumatic disease: what is the role of the antigen presenting cell? Autoimmun Rev 2008;7:305-8.
15) Kim JD, Na DJ, Kang JH, Lee KS, Sung KY. A case of systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis with multiple complications. J Korean Pediatr Soc 1988;31:948-52.
16) Hwang JY, No SM, Lee J, Jang PS, Kim YH, Kim JT, et al. A case of hemophagocytic lymphohistiocytosis in a child with systemic lupus erythematosus. J Korean Pediatr Soc 2003;46:1029-31.
17) Hur M, Kim YC, Lee KM, Kim KN. Macrophage activation syndrome in a child with systemic juvenile rheumatoid arthritis. J Korean Med Sci 2005;20:695-8.
18) Lee SY, Yoo HJ, Kwak GY, Jeong DC, Kang JH. Macrophage activation syndrome as the presenting manifestation of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatr Clin Immunol 2008;2:30-4.
19) Lee SY, Han SB, Jeong DC, Lee KY, Kang JH. Among the patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis, who need 42-week chemotheray including etoposide? Program and abstract, the 58th Annual Fall Meeting of the Korean Pediatric Society; 2009 Oct 23-24; Seoul. Seoul : The Korean Pediatric Society, 2009:220.
20) 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.