

경부 종괴를 동반한 소아에서의 혈구탐식성 림프조직구증 1례

길부관 · 이동원 · 김정규*

대구가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실

A Case of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Presenting with Neck Mass in a Child

Bu Kwan Kil, MD, Dong Won Lee, MD, Jeong Kyu Kim, MD, PhD*

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, School of Medicine,
Catholic University of Daegu, Daegu, Korea

= Abstract =

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare but life-threatening one syndrome of excessive immune activation. This immune dysregulation disorder is prominently associated with cytopenias and combinations of clinical signs and extreme inflammation symptoms. For survival, it is important to diagnose early and treat appropriately. We report a case of 10 years old boy who was admitted to the hospital with a month history of fever and cervical lymph node enlargement. There were signs of hemophagocytic histiocytosis in the lymph node and bone marrow. The etiology, diagnosis, and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis are reviewed.

Key Words : Hemophagocytic lymphohistiocytosis · Head and neck neoplasm · Fever · Child · Differential diagnosis

서론

혈구탐식성 림프조직구증(Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)은 조절되지 않는 과도한 면역 활성화로 급격한 진행 양상을 보이는 드문 질환으로써, 발열, 범혈구 감소증, 림프절 종대, 간비 종대 등의 임상증상을 동반한다.^{1,2)} 진단은 HLH-2004의 진단 기준에 따라 임상 양상과 혈액 검사, 골수 검사 등을 통해 이루어지며, 에토포사이드(etoposide), 사이클로스포린(cyclosporine), 스테로이드 등의 병합 치료에 반응한다고 알려져 있다.³⁾

본 증례 보고에서는 불명열과 경부 림프절 종대로 내

원한 10세 남자 환아에서 경부 림프절 조직 검사와 골수 검사 등을 통해 HLH를 진단하였고, HLH-2004 프로토콜에 따라 치료를 시행하며 경과 관찰 중으로 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

10세 남자 환아가 1개월 전부터 시작된 고열을 주소로 내원하였다. 당시 개인병원에 입원 치료 후 1주일 여 만에 증상이 호전되어 퇴원하였다가 내원 2주 전부터 다시 고열을 호소하였다. 내원 10일 전 개인병원에서 시행한 흉부방사선검사서 폐 좌엽에 엽상 폐렴 소견이 있어 항생제 및 스테로이드를 투여하며 치료를 받았고, 이후 흉부방사선검사 및 증상은 호전되었으나 내원 2일 전부터 다시 원인을 알 수 없는 섭씨 40도의 고열을 호소하여 본원 소아청소년과로 입원하게 되었다. 말초 혈액 검사에서 백혈구 $2.8 \times 10^9/L$ (중성구 73.2%, 림프구 21.1%, 단핵구 5.5%, 호산구 0%, 호중구 0.2%), 절대호중구수 $2 \times 10^3/uL$, 혈색소 12.4g/dL, 혈소판 $79 \times 10^9/L$ 로 백혈구와

Received: July 8, 2020

Revised: October 28, 2020

Accepted: November 1, 2020

*Corresponding author: Jeong Kyu Kim, MD, PhD
Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery,
School of Medicine, Catholic University of Daegu, 33
Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea
Tel: +82-53-650-4071, Fax: +82-53-650-4533
E-mail: doctorjkkim@cu.ac.kr

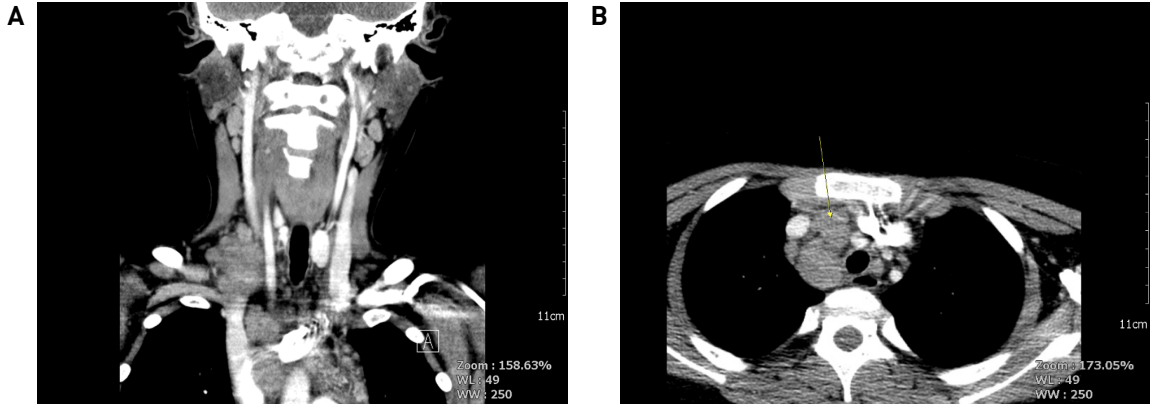


Fig. 1. Neck CT with enhancement. Multiple enlarged lymph nodes are seen at both levels II, III and IV (A), and mediastinum (B). The lymph nodes at the level IV and mediastinum are conglomerated.

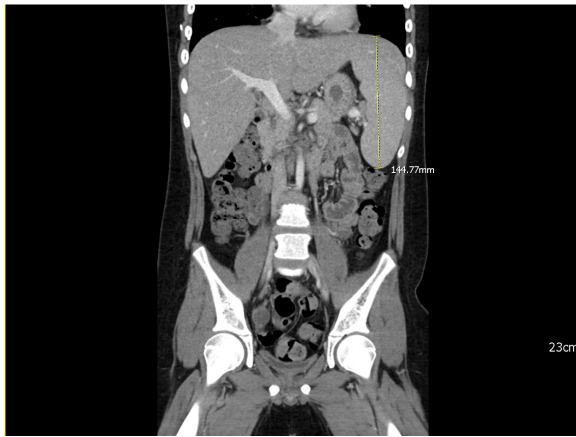


Fig. 2. Abdominal CT with enhancement. The length of spleen (from the dome to the tip) measured was 14.5cm, showing splenomegaly.

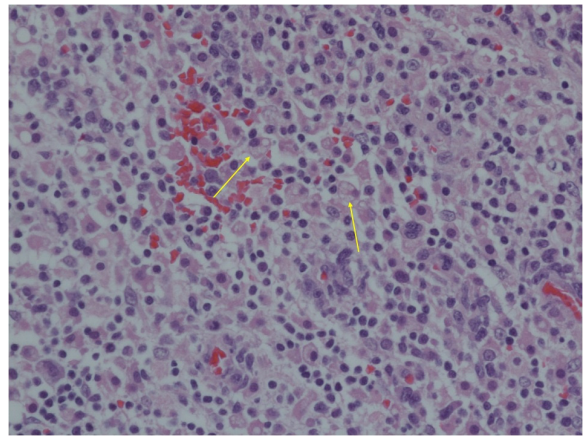


Fig. 3. Pathologic findings of neck node. Many phagocytosed histiocytes with foamy cytoplasm (arrow) and bland-looking nuclei are seen. Residual lymphocytes are scanty. (H&E, x400)

혈소판이 감소한 이중혈구감소증이 있었고, 말초혈액 도말 검사에서도 마찬가지로 혈구의 형태학적 이상은 없었으나 백혈구와 혈소판의 감소 소견을 보였다. Aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) 21/14 IU/L로 정상 범위였으나, 혈청 lactate dehydrogenase (LDH)와 ferritin은 각각 693IU/L, 2000ng/ml 이상으로 증가, 중성지방(triglyceride)과 피브리노겐(fibrinogen)은 각각 180mg/dL, 250mg/dL로 정상 범위였다. B형, C형 간염 바이러스 항체 검사는 음성였고, Epstein-Barr 바이러스(EBV) 항체 검사는 EBV viral capsid antigen (VCA) IgM은 음성, EBV VCA IgG와 early antigen (EA) IgG, Epstein-Barr virus nucleic antigen (EBNA) IgG는 양성으로 확인되었다. 신체 진찰 시 우측 경부 level IV에 림프절 종대가 관찰되었고, 경부 전산화단층촬영검사서 양측 level II, III에 평균 1cm정도 크기의 둥글고 경계가 명확하며, 조영 증강이 되지 않는 다수의 림프절 종대와, 양측 level IV에 3cm 크기의 융합된 림프절, 종격동에도 동일한 양상의 2cm 크기의 림프절 종대가 확인되었다(Fig. 1). 이에 추가적

으로 시행한 흉부, 복부 전산화단층촬영검사서 비장의 길이가 11cm 이상인 비장 종대 소견⁴⁾ (Fig. 2)과 비장 문부, 양측 서혜부, 폐문부와 기관분지하부의 림프절 종대가 확인되어 경부 림프절 생검을 위해 이비인후과로 의뢰되었다. 림프종 등의 악성 질환의 감별을 위해 전신 마취 하에 우측 level IV에서 1×0.6cm 크기의 림프절 절개 생검을 시행하였다. 병리 조직학적 검사서 탐식된 조직구들이 관찰되었으며(Fig. 3), 면역조직화학염색상 조직구 침윤 소견과 T-림프구, B-림프구의 결핍소견이 확인되었다(Fig. 4). 지속되는 발열과 이중혈구감소증에 대한 감별진단을 위해 추가적으로 골수 흡인 검사를 시행하였으며, 골수에서도 형질세포에 의한 혈구탐식증이 확인되었다(Fig. 5). 따라서 HLH-2004의 진단 기준 중 발열, 비장 종대, 이중혈구감소증, 혈청 ferritin의 증가, 경부 림프절과 골수 검사에서 악성 종양의 침습 소견이 없는 혈구 탐식 소견으로 다섯가지가 일치하여 HLH로 진단되었다. 환아는 HLH-2004의 치료 지침에 따라 etoposide (215mg/day)와 cyclosporine (300mg/day) 정주, dex-

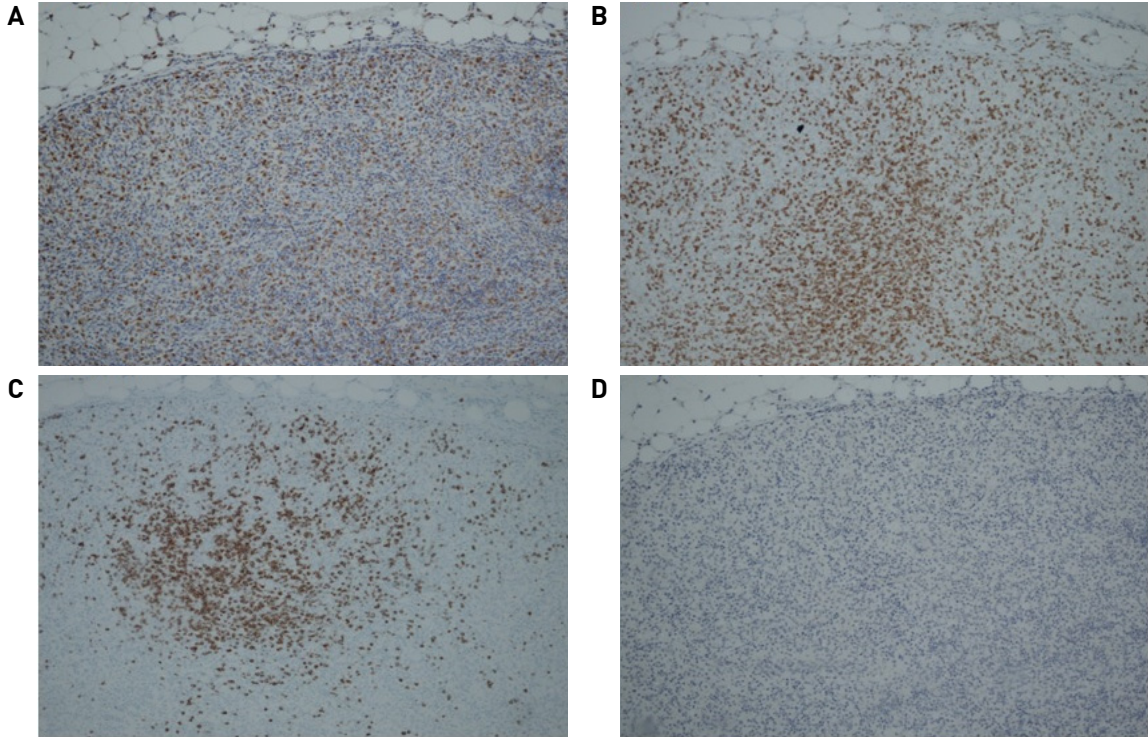


Fig. 4. Immunohistochemical findings of neck node. Immunohistochemical stains show many histiocytic infiltration (A), and depleted T-lymphocyte (B) and B-lymphocytes (C). These cells have negative results for CD1a (D). (Immunohistochemistry, x100)

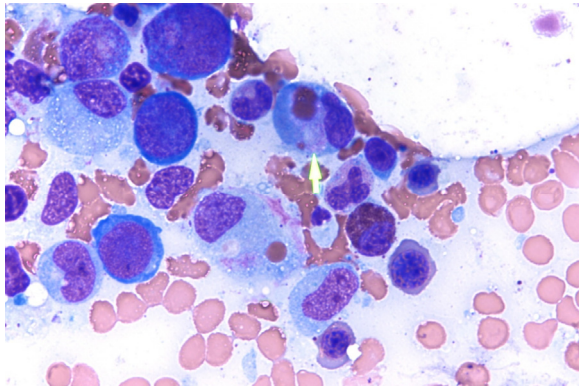


Fig. 5. Bone marrow examination. Hemophagocytic histiocyte is seen (arrow). Otherwise, normally matured megakaryocytes are seen. (Wright-Giemsa stain, x1000).

amethasone (14mg/day) 경구 복용을 포함하는 복합 항암 화학 요법 병합치료를 시작하였다. 치료 시작 5일 후 고열은 호전되기 시작하였고, 3주일 경과 후 혈액학적 소견도 서서히 호전되며 정상화되어 현재는 HLH-2004 프로토콜에 따라 정기적으로 항암치료를 시행하며 추적 관찰 중이다.

고찰

혈구탐식성 림프조직구증(HLH)은 세포독성 T세포, NK세포가 조절되지 않고 지속적으로 활성화되어, 골수

나 간, 림프절 등에서 활성화된 조직구에 의해 적혈구와 혈소판이 탐식되는 치명적인 질환으로, 발병 원인에 따라 크게 일차성과 이차성의 두 가지 형태로 나누어진다.⁵⁾ 일차성 HLH는 출생아 50,000명 당 1명 꼴로 발생하는 상염색체 열성 유전 질환으로 유아기나 아동기 초기에 발병되며, 치료하지 않을 경우 진단 후 평균 생존 기간이 2개월 미만인 매우 치명적인 질환이다.^{3,6)} 이차성 HLH는 감염이나 자가면역 질환, 악성 질환 등으로 인해 면역체계가 강하게 활성화되어 발생하며, 뚜렷한 유전적 이상의 증거 없이도 발병하는 것으로 알려져 있다.^{3,5)} 감염으로 인한 이차성 HLH는 대부분이 바이러스, 그 중에서도 EBV 감염으로 인한 경우가 가장 많으며, 이외에도 세균, 진균, 기생충 등의 원인이 있을 수 있다.⁷⁾ HLH의 진단은 환자의 증상, 신체 진찰, 검사 소견 등을 모두 고려하여 이루어지는데, 1991년에 처음 발표된 가이드라인을 Henter 등이 2004년에 개정해 제시한 HLH-2004의 진단 기준에 따라 발열, 비장 종대, 말초혈액에서의 혈구감소증, 고중성지방혈증이나 저피브리노겐혈증, 골수나 비장, 림프절에서의 혈구탐식 소견, NK세포의 저활성, 혈청 ferritin의 증가, 인터류킨-2 수용체(CD-25) 증가 소견의 8가지 중 5가지 이상을 만족해야 하며, 악성 종양의 증거가 없어야 한다.³⁾ HLH의 치료는 과도하게 활성화된 면역체계를 억제하여 항체의 면역 활성도를 낮추고

Table 1. Histopathology of cervical lymphadenopathy in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis

Authors	No. of cases	Sex	Age	Affected lymph nodes	Pathology of cervical node	Bone marrow study
Lim 2008 ¹¹⁾	5	male	12	cervical	Kikuchi disease	Hemophagocytosis
		male	14	cervical, axillary, inguinal	Kikuchi disease	Hemophagocytosis
		female	5	cervical, axillary, iliac, inguinal, para-aortic	Kikuchi disease	Hemophagocytosis
		female	14	cervical	Kikuchi disease	Hemophagocytosis
		male	8	cervical, axillary, peripancreatic, inguinal	Kikuchi disease	Hemophagocytosis
Kim 2011 ¹²⁾	1	male	18	cervical	Kikuchi disease	Hemophagocytosis
Suresh 2014 ¹³⁾	1	male	12	cervical, axillary, inguinal	Non-Hodgkin's lymphoma	Reactive marrow
Lelii 2018 ¹⁴⁾	1	female	16	cervical	Kikuchi disease	Hemophagocytosis
Vithoosan 2019 ¹⁵⁾	1	male	17	cervical	Kikuchi disease	Hemophagocytosis

자가면역항체의 생산을 감소시키기 위한 목적으로 시행한다. 스테로이드와 cyclosporine A, etoposide, methotrexate 등의 면역억제제 병합요법이 사용되고 있으며, 주요 장기의 침범이 동반되는 경우에는 동종 조혈모세포 이식도 고려될 수 있다.^{3,8)}

본 증례에서의 환아는 1개월 전부터 고열 등의 증상이 시작되었고, 스테로이드 치료에 반응이 있었으며, 질병의 경과가 비교적 경한 점으로 보아 유전자 변이에 의한 일차성 HLH보다는 이차성 HLH로 판단되었다. 이차성 HLH의 가장 흔한 원인인 EBV 감염과 관련하여 입원 당시 시행한 항체검사서 EBV VCA IgG는 양성이지만 IgM은 음성으로 확인되었는데, 이는 발열 등 환아의 EBV 감염으로 인한 초기 증상이 입원 1개월 전에 시작되어 입원 당시에는 IgM 항체가 음성 되었을 것으로 사료된다.^{5,7)}

이비인후과를 내원하는 소아 환아에서 경부 종괴는 드물지 않게 발견된다. 대부분 염증성 질환이거나 양성인 경우가 많지만 적지 않은 경우에서 악성으로 확인된 바가 있기 때문에 이를 정확히 감별 진단할 필요가 있다.⁹⁾ 소아에서 발열을 동반한 경부 종괴가 있을 경우에 염증성 림프절염으로 추정 진단하고, 항생제 투여 및 대증적 치료를 시행하며 경과 관찰하는 경우가 많다. 허나 조절되지 않는 발열이 지속되고 항생제에 대한 치료 반응이 미미할 경우 반드시 전 혈구계산 등의 말초혈액검사와 영상학적 검사를 조기에 적극적으로 시행하여야 하며, 드물지만 본 증례와 같은 HLH의 경우 특히 입원 전 발열 기간, 처음 발열일부터 etoposide를 투여 시작하기까지의 기간이 길 경우에 환아의 예후가 유의하게 나빠지므로, 신속한 진단적 접근과 적극적인 치료가 필요할 것이다.¹⁰⁾ 최근 보고된 문헌 중 HLH를 동반한 소아에서 경부 림프절 절제조직검사 소견을 기술한 증례는 9례로, 그 임상적 특징은 Table 1과 같다. 환아에 따라 액와, 서혜부

등의 부위에 림프절 비대가 동반되었으며, 이중 8례에서는 조직검사 결과상 Kikuchi disease였고, 나머지 1례에서는 Non-Hodgkin's lymphoma가 확인되었다. 이 중 Kikuchi로 진단된 8례에서는 골수 검사에서 혈구탐식 소견이 확인되었다. 본 연구에서는 상기 증례들과는 다르게 경부 림프절에서 시행한 조직검사에서도 탐식된 조직구가 확인되었다. 하지만 HLH 환아에서 경부림프절의 조직검사 결과가 환아의 진단에 필요한 단서를 반드시 제공하는 것은 아닐 수 있으며, 병의 초기에는 골수검사에도 혈구탐식증이 관찰되지 않을 수 있음을 염두에 두어야 한다.⁹⁾ 그러므로 발열과 경부종괴를 동반한 환아에서 다른 이유로 설명되지 않는 지속적인 열이 있을 때는 감별 질환으로 HLH를 반드시 염두에 두고, 조직검사나 골수 검사 외에 HLH 진단기준에 포함된 다른 임상 및 검사소견도 종합적으로 확인하여 진단이 늦어지지 않도록 주의가 필요하다.

References

- 1) Bergsten E, Home A, Arico M, Astigarraga I, Egeler R, Filipovich A et al. *Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study.* *Blood* 2017; 130:2728-2738.
- 2) Filipovich A, McClain K, Grom A. *Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines.* *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16:S82-89.
- 3) Henter JL, Home A, Arico M, Egeler R, Filipovich A, Imashuku S et al. *HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis.* *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:124-131.
- 4) H K Rosenberg, R I Markowitz, H Kolberg, C Park, A Hubbard, R D Bellah. *Normal splenic size in infants and children: sonographic measurements.* *AJR Am J Roentgenol.* 1991; 157:119-121.
- 5) Oguz MM, Sahin G, Altinel Acoglu E, Polat E, Yucel H, Celebi F et al. *Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in pedia-*

- tric patients: a single center experience and factors that influenced patient prognosis. Pediatr Hematol Oncol 2019;36:1-16.*
- 6) Ishii E. *Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Pathogenesis and Treatment. Front Pediatr 2016;4:47.*
 - 7) Machowicz R, Janka G, Wiktor-Jedrzejczak W. *Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis. Crit Rev Oncol Hematol 2017;114:1-12.*
 - 8) Marsh RA, Haddad E. *How i treat primary haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol 2018;182:185-199.*
 - 9) Hong HJ. *Pediatric Neck Mass. Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery 2016;59:88-95.*
 - 10) Kim DS. *Clinical characteristics and prognostic factors for survival in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Korean Journal of Pediatrics 2008;51:299-306.*
 - 11) Lim GY. *Hemophagocytic lymphohistiocytosis preceded by Kikuchi disease in children. Pediatric Radiol 2008;38:756-761.*
 - 12) Kim HS. *A Case of Kikuchi's disease associated with hemophagocytic syndrome. Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery 2011;54:859-861.*
 - 13) Suresh N et al. *Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Masking the Diagnosis of Lymphoma in an Adolescent Male. Indian J Hematol Blood Transfus 2014;30(Suppl 1):135-137.*
 - 14) Lelii M et al. *Kikuchi-Fujimoto disease in children: two case reports and a review of the literature. Italian Journal of Pediatrics 2018;44-83.*
 - 15) Vithoosan S et al. *Kikuchi-Fujimoto disease associated with systemic lupus erythematosus complicated with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report. Journal of Medical Case Reports 2019;13:173.*