

A Case of Kikuchi's Disease Associated with Hemophagocytic Syndrome

Hyun Ji Kim, Jin Young Park, Sung Min Chung and Han Su Kim

Department of Otolaryngology-HNS, School of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

기쿠치씨병과 동반된 혈구탐식 증후군 1예

김현지 · 박진영 · 정성민 · 김한수

이화여자대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실

Received May 23, 2011

Revised June 22, 2011

Accepted July 12, 2011

Address for correspondence

Han Su Kim, MD

Department of Otolaryngology-HNS,

School of Medicine,

Ewha Womans University,

1071 Anyangcheon-ro,

Yangcheon-gu,

Seoul 158-710, Korea

Tel +82-2-2650-2686

Fax +82-2-2648-5604

E-mail sevent@ewha.ac.kr

Kikuchi's disease and hemophagocytic syndrome have the clinical similarity in initial presentations, but present different clinical course and prognosis. Kikuchi's disease usually have a self-limiting clinical course, but hemophagocytic syndrome can be fatal. It is important to make differential diagnoses and treat properly. We report a case of 18 year old boy who was admitted to the hospital with two weeks history of fever and progressive cervical lymph node swelling. Cervical lymph node biopsy showed the typical necrotizing lymphadenitis of Kikuchi's disease. There were signs of histiocytosis and hemophagocytic phenomenon in the bone marrow. The etiology, treatment, and prognosis of Kikuchi's disease with hemophagocytic syndrome are discussed. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2011;54:859-61

Key Words Histiocytic necrotizing lymphadenitis · Hemophagocytic syndrome.

서론

기쿠치씨병은 1972년 기쿠치와 후지모토 등에 의해 처음 보고된 이래 아급성 괴사성 림프절염으로도 불리며 주로 30세 이하, 여성에서 호발하는 질환으로 알려져 있다. 고열과 경부 림프절의 동통성 종대를 주증상으로 비스테로이드 계 약물 등으로 대증치료하며 대부분 3개월 이내에 저절로 호전되는 것이 특징이다.¹⁻³⁾ 혈구탐식 증후군은 활성화된 조직구에 의해 적혈구, 혈소판이 탐식되는 질환으로 임상적으로 고열, 림프절 종대, 범혈구감소증, 간비종대 등을 동반하며 골수 검사를 통해 확진한다.

스테로이드와 면역글로불린, 사이클로스포린 등의 병합치료를 반응한다고 알려져 있으나 기쿠치씨병에 비해 전신 증상이 심하고 그 예후도 나쁘다.^{4,5)} 두 질환은 임상적 초기 증상이 비슷하여 감별을 요하며 두 질환이 동반되는 경우는 전세계적으로 매우 드물게 보고되었다.⁶⁻¹²⁾ 저자들은 불명열과 경부 림

프절 종대로 내원한 18세 남자 환자에서 경부 림프절 조직 검사와 골수 검사를 통해 기쿠치씨병과 동반된 혈구탐식 증후군으로 진단하였고 초기에 적극적으로 치료를 시행하여 완전 치유를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

18세 남자 환자가 2주 전부터 시작된 고열과 경부 림프절 종대를 주소로 내원하였다. 환자는 과거 병력과 가족력에 특이 사항이 없었으며 원인불명의 감염증에 준하여 항생제 및 대증 치료를 받았으나 증상 호전이 없어 소아청소년과로 입원하게 되었다. 우측 경부 제 2구역에 2×2 cm 크기의 압통이 있는 림프절 종대가 관찰되었고 경부전산화단층촬영상 중심성 괴사를 동반한 다수의 림프절 종대가 확인되었다(Fig. 1). 혈액 검사에서 백혈구 $2.7 \times 10^9/L$ (중성구 29%, 림프구 54%, 단핵구 14%, 호산구 2.3%, 호중구 0.4%)로 백혈구감소증이 있었고,



Fig. 1. Axial CT: Multiple, enlarged necrotic lymph nodes on the right side of the neck at level I and II (arrow). CT: computed tomography.

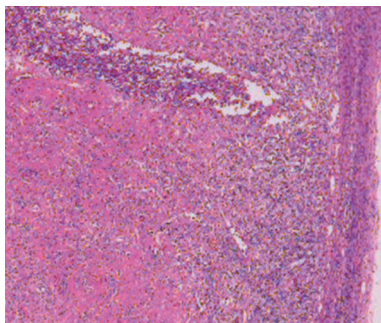


Fig. 2. Pathologic finding of lymph node biopsy: Partial loss of architecture with widespread apoptosis and necrosis was compatible with typical features of necrotizing lymphadenitis ($\times 40$, H&E stain). H&E: hematoxylin & eosin.

aspartate aminotransferase(AST)/alanine aminotransferase(ALT) 29/19 IU/L로 정상 범위였으며 B형, C형 간염 바이러스 및 Epstein-Barr 바이러스(EBV)항체 검사는 음성 반응이었다. 이상의 결과로 환자는 기쿠치씨병으로 진단하였고 양성 경부 림프절염에 준하는 대증치료를 시작하였다. 7일간의 대증치료에도 고열과 경부 림프절 종대는 지속되어 경부 림프절 생검을 위해 이비인후과로 의뢰되었다. 국소 마취 하에 우측 경부 제 2구역에서 2×2 cm 크기의 림프절 생검을 시행하였다. 병리 조직학적 검사상 속질과 겉질에 불규칙하게 분포하는 호산성의 괴사영역, 괴사영역 내의 핵 파편들, 괴사영역을 둘러싼 형질세포와 단핵구의 응집 등 전형적인 기쿠치씨병의 소견을 보였다(Fig. 2).³⁾ 혈액검사 소견상 백혈구 $3.6 \times 10^9/L$ (중성구 31%, 림프구 45%, 단핵구 21%, 호산구 1.7%, 호중구 0.3%)로 백혈구감소증은 지속되었고, lactate dehydrogenase(LDH) 396(normal, 150~450 IU/L)와 혈청 페리틴 842.7(normal, 20~230 ng/mL)의 상승 소견을 보였다. 복부 초음파검사상 비장 종대 소견이 관찰되었다. 지속적인 백혈구감소증과 불명열에 대한 감별진단을 위해 골수 검사를 시행하였다. 골수 절편 조직 검사에서는 세포 충실도가 40% 이하였고 골수 흡입 검사에서 형질세포에 의한 혈구탐식증이 확인되어 기쿠치씨

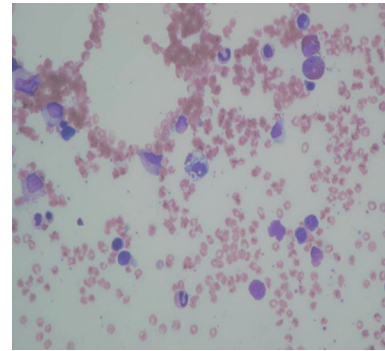


Fig. 3. Bone marrow aspiration finding: The histiocytes are increased in number, and some of them phagocytize RBC and platelet ($\times 400$, H&E stain). RBC: red blood cell, H&E: hematoxylin & eosin.

병과 동반된 혈구탐식 증후군으로 진단되었다(Fig. 3). 환자는 면역글로불린과 스테로이드 정주(dexamethasone 15 mg/day)와, cyclosporine(150 mg/day), etoposide(250 mg/day)를 포함하는 복합 항암 화학 요법 병합 치료를 시작하였다. 치료 1주일 경과 후 고열 및 경부 림프절 종대는 호전되기 시작하였고 혈액학적 소견은 2달여에 걸쳐 서서히 호전되어 정상화되었다. 스테로이드는 감량 후 중단하였으며 환자는 재발의 증거 없이 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

기쿠치씨병은 고열, 림프절 종대, 백혈구감소증 등을 주증상으로 하는 양성 질환으로 림프절의 조직병리학적 검사를 통해 확진이 가능하다. 세침흡인세포검사가 진단에 유용하다는 보고도 있으나 정확도가 높지 않아 절제 생검이 권유된다. 대부분 수개월 이내에 자연 치유되며 재발은 드문 것으로 알려져 있다. 드물게 피부병변이나 간, 비 종대로 나타날 수 있으며 전신성 홍반성 루푸스 등과 같은 자가 면역 질환들과 동반되어 만성적인 경과를 보이기도 한다.¹⁻³⁾ 대증치료만으로도 완전 회복이 가능하다고 알려져 있으나 전신 증상이 심한 경우나 자가 면역 질환과 동반된 경우에는 고용량 스테로이드 치료를 하기도 한다.⁷⁾ 혈구탐식 증후군(hemophagocytic Syndrome, HPS)은 대부분의 경우에서 혈구탐식림프조직구증(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)과 같은 뜻으로 혼용되고 있으나 Henter의 분류에 따르면 엄밀한 의미에서 HLH에 악성 종양과 관련된 이차성 HPS는 제외된다.⁴⁾ 즉 일차성 HPS와 이차성 HPS 중 감염, 자가 면역 질환, 약물로 인한 경우를 HLH로 볼 수 있다. 일차성 HLH는 상염색체 열성 유전으로 50,000명 당 1명 꼴로 발생하며 진단 후 평균 생존기간이 2개월 정도인 질환이다.^{4,5)} 이차성 HLH는 대부분의 경우 심한 감염으로 인해 면역체계가 강하게 활성화되어 발생한다고 알려져 있으며 주로 면역저하자에서 나타나지만 면역저하자에서

만 발생하는 것은 아니다.¹¹⁾ 1991년에 처음 발표된 HLH 진단 기준은 고열, 비장종대, 범혈구감소증, 고중성지방혈증 혹은 저피브리노겐혈증, 골수나 비장, 림프절 내의 혈구탐식증의 증거의 5가지를 만족하는 경우였으나 2004년 개정된 HLH 진단 기준에서는 혈중 페리틴 농도 증가, 혈중 CD25 증가, 자가살해세포(NK-cell)의 활성화도 감소 3가지 항목이 추가되었다. 8개의 항목 중에서 조직병리학적 혈구탐식증의 증거를 포함하여, 5개 이상 만족시에 진단할 수 있는데, 악성 종양과의 관련성은 없어야 한다.^{4,5)} 이차성 HPS은 그 병태생리가 자가면역 질환의 일종으로 이해되기도 하는데 자가면역항체의 생산을 줄이고 항체면역 활성도를 낮추기 위한 목적으로 면역글로블린 치료가 시도되어 왔고 스테로이드와 면역글로블린, 사이클로스포린 등의 면역억제제 병합요법이 여러 연구들을 통해 보고되었으며 중요 장기 침범이 있는 경우에는 동종 조혈모세포 이식까지도 고려되는 경우가 있다.^{4,5,7,13)} 이차성 HPS의 예후는 다양하게 보고되고 있는데 감염과 관련된 경우가 다른 경우들 보다 예후가 좋고⁴⁾ 특히 기쿠치씨병과 관련된 경우가 좋은 예후를 보이고 있다.^{6,7,12)} 일차성 HPS에 비해 이차성 HPS의 예후는 좋은 것으로 되어 있으나 질병에서 회복된다 하더라도 치료 과정에서 발생하는 여러 가지 부작용들을 감수해야 하므로 기저질환에 의한 환자의 면역 상태가 예후를 결정짓는 중요한 요소가 된다. 기쿠치씨병과 HPS는 비슷한 초기 증상을 나타내지만 치료 방법과 예후가 매우 다르며 HPS의 경우 보다 적극적인 치료가 필요하므로 초기에 이 두 질환을 감별하는 것이 중요하다. 대부분 경부 림프절 종대에 대한 조직 검사로 감별진단하게 되지만 본 증례에서와 같이 두 질환이 동반되어 있는 경우 감별이 쉽지 않고 초기 치료시 어느 질환에 준하여 치료를 할 것인지 그 범위를 결정하기 어려운 점이 있다. 현재까지 기쿠치씨병과 동반된 HPS에 대한 보고는 전 세계적으로 10예 내외로 매우 드물며 거의 대부분이 소아 및 청소년에서 발생한 것으로 보고되어 있다.⁶⁻¹²⁾ EBV와 관련된 HPS나 일차성 HPS가 나쁜 경과를 보이는 것에 비해 기쿠치씨병과 동반된 HPS의 경우 스테로이드 치료에 좋은 경과와 예후를 보인다고 알려져 있다.⁹⁾ 하지만 기쿠치씨병과 HPS가 동시에 발생하는 것인지 기쿠치씨병의 경과 중에 HPS가 속발하게 되는 것인지 이 두 질환의 병인론과 그에 대한 연관성은 명확히 밝혀진 바 없는 상태다.¹²⁾ 기쿠치씨병과 동반된 HPS에 대한 표준적인 진료 지침은 아직 없지만 이전의 보고

들과 본 증례에서처럼 HPS에 준하는 적극적인 치료를 하었을 때 부작용 없이 좋은 경과를 나타낼 수 있어서 스테로이드와 면역글로블린을 포함하는 여러 약제들의 사용이 안전한 치료 방법으로 생각된다. 결론적으로, 본 증례와 같이 기쿠치씨병으로 진단된 경우라도 전신 증상이 오랫동안 지속되거나 백혈구감소증과 혈청 페리틴 수치 상승 등이 있을 경우 HPS의 동반 가능성을 고려해야 할 것이다. 또한 장기적인 추적관찰을 통해 재발이나 예후에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 2004;122(1):141-52.
- 2) Cho KJ, Lee SS, Khang SK. Histiocytic necrotizing lymphadenitis. A clinico-pathologic study of 45 cases with in situ hybridization for Epstein-Barr virus and hepatitis B virus. *J Korean Med Sci* 1996;11(5):409-14.
- 3) Choi JW, Lee JH, Lee JH, Chae YS, Kim I. The clinicopathologic analysis of Kikuchi's lymphadenitis. *Korean J Pathol* 2004;38(5):289-94.
- 4) Tsuda H. Hemophagocytic syndrome(HPS) in children and adults. *Int J Hematol* 1997;65(3):215-26.
- 5) 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(2):124-31.
- 6) Kim YM, Lee YJ, Nam SO, Park SE, Kim JY, Lee EY. Hemophagocytic syndrome associated with Kikuchi's disease. *J Korean Med Sci* 2003;18(4):592-4.
- 7) Byoun YS, Park BB, Song SH, Park SY, Chung SM, Lee JS, et al. A case of Kikuchi Fujimoto's disease accompanied by hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Korean J Hematol* 2009;44(4):325-29.
- 8) Chen JS, Chang KC, Cheng CN, Tsai WH, Su IJ. Childhood hemophagocytic syndrome associated with Kikuchi's disease. *Haematologica* 2000;85(9):998-1000.
- 9) Lim GY, Cho B, Chung NG. Hemophagocytic lymphohistiocytosis preceded by Kikuchi's disease in children. *Pediatr Radiol* 2008;38(7):756-61.
- 10) Chmait RH, Meimin DL, Koo CH, Huffaker J. Hemophagocytic syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;95(6 Pt 2):1022-4.
- 11) Lin YW, Horiuchi H, Ueda I, Nambu M. Recurrent hemophagocytic lymphohistiocytosis accompanied by Kikuchi's disease. *Leuk Lymphoma* 2007;48(12):2447-51.
- 12) Mahadeva U, Allport T, Bain B, Chan WK. Hemophagocytic syndrome and histiocytic necrotizing lymphadenitis(Kikuchi's disease). *J Clin Pathol* 2000;53(8):636-8.
- 13) Freeman B, Rathore MH, Salman E, Joyce MJ, Pitel P. Intravenously administered immune globulin for the treatment of infection-associated hemophagocytic syndrome. *J Pediatr* 1993;123(3):479-81.