

혈구포식 림프조직구증을 동반한 Kikuchi병 1례

부산대학교 의과대학 내과학교실¹, 병리학교실², 진단검사의학교실³
오준혁¹ · 박주현¹ · 황상연¹ · 이선희¹ · 김성일¹ · 김지연² · 이창훈² · 정주섭¹ · 이은엽³ · 조군제¹

A Case of Kikuchi's disease accompanied by Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Jun Hyok Oh, M.D.¹, Ju Hyun Park, M.D.¹, Sang Youn Hwang, M.D.¹, Sun Hee Lee, M.D.¹, Sung Il Kim, M.D.¹, Ji Yoen Kim, M.D.², Chang Hun Lee, M.D.², Joo Seop Chung, M.D.¹, Eun Yup Lee, M.D.³, and Kun Je Cho, M.D.¹

Department of Internal Medicine¹, Pathology², and Laboratory Medicine³, College of Medicine,
Pusan National University, Busan, Korea

Kikuchi's disease usually occurs in young women and is characterized by localized lymphadenitis (mostly cervical) usually associated with fever. It is considered a self-limited disease and most patients recover spontaneously within a few weeks to 6 months without any serious sequelae. However, patients with Kikuchi's disease require a systemic survey and regular follow-up for several years because it may be associated with other diseases such as systemic lupus erythematosus. To our knowledge, there are very few reports of Kikuchi's disease accompanied by hemophagocytic lymphohistiocytosis. Biopsy of a right cervical lymph node in a 35-year-old female who presented with fever and masses in the right cervical region showed necrotizing lymphadenitis and a diagnosis of Kikuchi's disease was reached. She was started on methylprednisolone pulse therapy (500 mg for 3 days) but developed generalized rash and fever. Laboratory data showed pancytopenia, elevation of serum transaminase and ferritin levels. Bone marrow and liver biopsy showed proliferation of histiocytes and Kupffer's cells engulfing lymphocytes, platelets and red blood cells, respectively. We report a case of Kikuchi's disease accompanied by hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Key Words : Kikuchi's disease, Hemophagocytic lymphohistiocytosis

서 론

Kikuchi병은 드물지만 경부 림프절 종대를 주소로 내원하는 환자에서 감별해야 할 중요한 질환 중 하나이다. 이 질환은 이전에 건강하던 젊은 여성에서 주로 발생하며 발열, 경부 림프절 종대가 가장 흔한 임상양상이다. 경부림프절은 괴사성 조직구 림프절염의 특징적인 조직소견을 보인다. 환자들의 대부분은 저절로 치유되는 양성 경과를 보이며 재발하는 경우는 매우 드물다(1). 그러나 드물게 환자들 중 일부는 중한 경과를 취하기도 하며, 전신성 홍반성 루푸스 등과 같은 다양한 면역질환들과 동반되기도 한다(2-5). 특히 혈구포식 림프조직구증(hemophagocytic lymphohistiocytosis)이 Kikuchi병에 동반되어

발생하는 경우는 매우 드물게 보고되고 있다(6-10).

저자들은 발열과 경부 임파선 종괴를 주소로 입원하였던 35세 여자 환자에서, 경부 림프절 전절제생검에서 Kikuchi병으로 진단되어 경과 관찰 중 다시 증상이 악화되어 혈구포식 림프조직구증으로 진단한 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

35세 여자 환자가 발열 및 우측 경부 종괴를 주소로 입원하였다. 환자는 내원 18일 전 손등부터 발진이 시작되어 상하지 및 몸통으로 퍼졌으며 내원 8일 전부터는 발열 및 오한이 시작되었고 우측 경부에 종괴가 촉지되었다. 환자는 주부로 이전에는 건강하였고 내원 3개월 이내에 해외 및 국내여행력은 없었으며 애완동물을 키운 적도 없었다. 입원시 혈압은 110/80 mmHg, 맥박수가 110 회/분, 호흡수가 24회/분, 체온은 38°C 이었다. 의식은 명

접수 : 2004년 1월 10일, 승인 : 2004년 3월 20일
교신저자 : 이선희, 부산광역시 서구 아미동 1가 10번지
부산대학교병원 내과학교실
Tel : 051)240-7673, Fax : 051)254-3127
E-mail : mdssampak@yahoo.co.kr

료하였으며 우측 경부에서 호두 크기의 여러 개의 림프절이 촉지되었다. 림프절은 단단하고 경도의 압통이 있었다. 구강이나 생식기에 궤양은 없었다. 심답음이나 이상 호흡음은 들리지 않았다. 우측 손목에 관절통이 있었으나 발적이나 붓기는 없었다. 간, 비장은 촉지 되지 않았다. 몸통과 손등에 소양감을 동반한 반구진성발진이 있었다.

일반혈액 검사에서 백혈구수 $8,340/\text{mm}^3$ (호중구 73.1%), 혈색소 13.1 g/dL, 혈소판수 $167,000/\text{mm}^3$ 이었다. ESR 49 mm/hr, CRP 5.6 mg/dL, 혈청 ferritin 1219.5 ng/ml이었다. AST 87 IU/L, ALT 84 IU/L, LDH 1225 IU/L, ALP 214 IU/L, 혈청 총단백 6.7 g/dL, 혈청 알부민 3.1 g/dL, BUN 6 mg/dL, Cr 1.0 mg/dL, PT 12.9초 (control, 11.0–14.1초), PTT 33초 (control, 30–44초)이었다. B형 간염 항원 및 항체는 모두 음성이었고, C형 간염 항체도 음성이었다. VDRL, toxoplasma 항체, HIV 항체, 혈청 heterophil 항체 및 EBV Anti-VCA IgM은 음성이었고 EBV Anti-VCA IgG는 양성이었다. FANA (fluorescent antinuclear antibody), anti-dsDNA 항체 및 류마티스양 인자도 음성이었다. 경부 단층 전산화 촬영에서는 다수의 림프절 종대가 있었으며, 가장 큰 것은 우측에 $2 \times 2 \text{ cm}$ 크기였다. 초음파 유도하에서 2회 림프절 바늘생검을 실시하였으며 모두 반응성 과증식 조직 소견을 보였다.

환자는 발열 및 피부발진이 지속되었으며 입원 14일째에는 39°C 의 고열과 함께 AST, ALT, ALP 및 LDH가 각각 467 U/L, 207 U/L, 1658 U/L 및 3,687 U/L로 증가하였고 PT가 15.2초로 연장되었다. 경부 림프절 전절제 생검을 시행하였으며 동시에 methylprednisolone을 하루

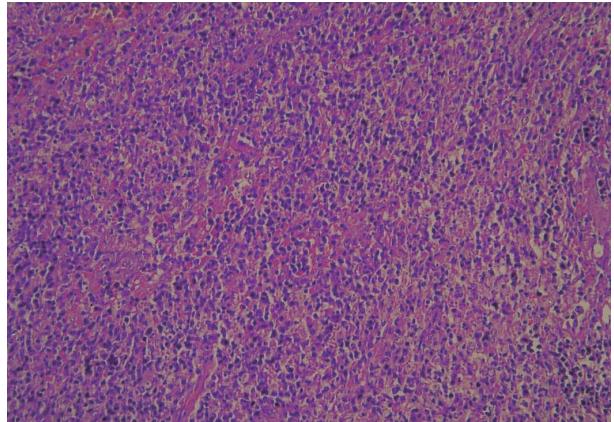


Figure 1. A microphotograph from right cervical lymph node revealed paracortical zones showing focal necrosis, crescentic histiocytes and proliferation of activated lymphoid cells (H&E stain, $\times 200$).

500 mg씩을 3일간 투여하였다. 경부 림프절은 괴사성 조직구 림프절염의 조직병리소견 보여 Kikuchi病으로 진단하였다(Figure 1). Methylprednisolone 투여후 다음날부터 체온이 정상화 되었고 환자의 증상도 호전되었다.

환자는 입원 22일째부터 다시 39°C 이상의 발열이 시작되었고, 입원 25일째부터는 AST, ALT 및 LDH가 각각 115 IU/L, 111 IU/L, 3,624 IU/L로 다시 증가하였다. 백혈구수는 $6,200/\text{mm}^3$, 혈색소는 8.1 g/dL, 혈소판은 $75,000/\text{mm}^3$ 으로 감소하였다. 혈청 ferritin이 20,073 ng/ml로 증가 되었고 혈청 triglycerides는 330 mg/dL로 증가하였으며 fibrinogen은 119 mg/dL (200–400 mg/dL)로 감소하였다.

골수검사 및 간조직 검사를 시행하였고 methylprednisolone을 하루 1 g 용량으로 투여하였다. 골수 천자 검사

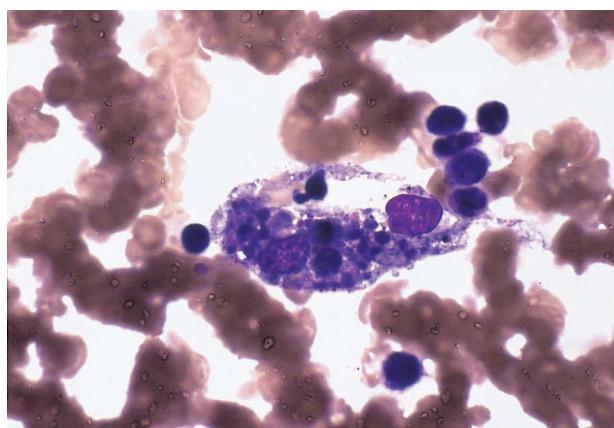


Figure 2. Bone marrow aspirate showed hemophagocytic histiocytes engulfing platelets and lymphocytes (Wright-Giemsa stain, $\times 1000$).

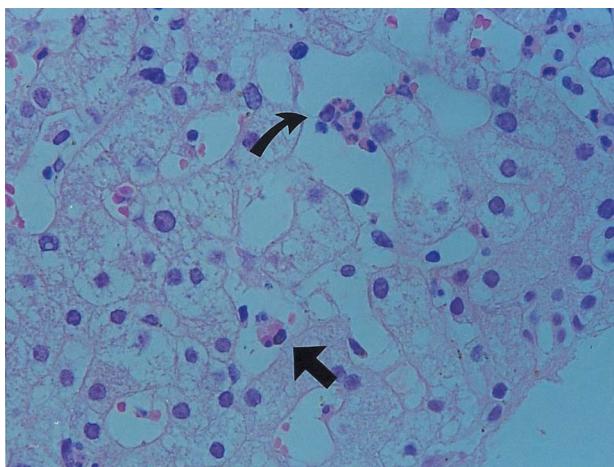


Figure 3. A microphotograph from liver showed a few foci of hemophagocytic Kupffer cells (straight arrow) and small aggregates of neutrophils (curved arrow) in the sinusoids (H&E stain, $\times 400$).

에서 다수의 혈소판과 림프구를 탐식하고 있는 혈구포식조직구 증다증 소견이 보였으며, 간조직 검사에서는 적혈구를 탐식하고 있는 별큰포식세포(Kupffer's cell)가 관찰되었다(Figure 2, 3).

감마글로불린 400 mg/kg, acyclovir 5 mg/kg/day을 추가로 투여하였으나 환자의 경과는 계속 악화되었으며 혈청 ferritin은 89,331 ng/ml로 증가되었다. 입원 34일째 CVP (cyclophosphamide 750 mg/m², vincristine 1.4 mg/m², methylprednisolone 250 mg) 화학요법을 시행하였으나 환자의 증상은 계속 악화되어 입원 38일째 사망하였다.

고 찰

Kikuchi병의 원인과 병태생리는 아직 잘 알려져 있지 않다. 대부분 수주에서 6개월에 걸쳐 저절로 치유되는 양성경과를 취하며 재발은 3% 미만으로 극히 낮은 것으로 알려져 있다(1). 이 병의 진단은 림프절 조직검사로 시행하며, 양성경과이지만 림프암, 결핵 등 치료가 필요한 질환과 감별하는 것이 주 목적이다. Kikuchi병으로 진단되면 특별한 치료는 없으며 증상치료를 하면서 추적 관찰하는 것이 중요하다. 그러나 드물게 환자들 중 일부는 중한 경과를 취하기도 하며, 전신성 흉반성 루푸스 등과 같은 다양한 면역질환들과 동반되기도 한다(2-5).

이 증례는 경부림프절 종대와 발열을 주소로 내원하여 2회의 림프절 바늘생검을 실시하였으나 진단되지 못하다가 전신증상이 악화되어 림프절 전절제 생검을 실시하여 Kikuchi병으로 진단되었다. 내원 후 Kikuchi병으로 진단하기까지 환자의 임상양상은 발열, 오한, 근육통, 피부발진, 관절통, 경부림프절 종대 등으로 다른 Kikuchi병 환자들과 큰 차이점이 없었다. 그러나 입원 14일 경부터 환자의 전신상태가 나빠지고 간기능이 악화되기 시작하였으며, 이 당시는 아직 Kikuchi병으로 진단되기 전이었으므로, 림프암을 감별하기 위하여 림프절 전절제 생검을 실시하였고 성인형 스틸씨병 등 자가면역 질환을 배제할 수 없어 methylprednisolone 강압요법을 시행하였다. 치료 후 환자의 증상은 호전되었으며 간기능도 호전되었다. Kikuchi병일 때 스테로이드의 사용 적응증은 아직 정립되어 있지 않지만, 자가면역질환이 동반되었을 때 또는 전신증상이 심하거나 지속될 때는 사용 후에 효과적이었다는 보고가 있었다(11). 아직 확진이 되지 않은 상태였으므로 3일간의 methyprednisolone 강압요법 후 유지요법은 시행하지 않았으며 경과를 관찰하였다. 그 후 림프절

조직검사에서 고사성 조직구 림프절염 소견이 관찰되어 Kikuchi병으로 진단되었다. 입원 22일 경부터 다시 전신증상이 심해졌으며 간기능 악화 및 범혈구감소증의 소견을 보였다. 특징적으로 혈청 ferritin이 89,331 ng/mL로 매우 높게 상승하여 성인형 스틸씨병과 혈구포식 림프조직구증을 의심하였다(12-14). 골수검사와 간 조직 검사를 시행하였으며 혈구포식 림프조직구증의 소견이 관찰되었다. 환자는 발열, 경도의 비장종대, 범혈구감소증, 저섬유소원혈증, 조직소견상 혈구포식 조직구의 관찰 등의 소견을 보여 혈구포식 림프조직구증으로 진단되었다. 혈구포식 림프조직구증이 동반된 Kikuchi병에서 methyprednisolone 강압요법과 감마글로불린 정주로 양호한 치료효과를 보였다는 이전의 보고가 있었으므로 methyprednisolone 강압요법과 감마글로불린 정주를 동시에 시작하였으나 환자는 더 악화되었다(10). 환자는 혈액종양내과에 의뢰되어 화학요법을 실시하였으나 반응을 보이지 않고 악화되다가 사망하였다.

Kikuchi병에서 혈구포식 림프조직구증이 동반되는 경우는 매우 드물며 현재까지 10례 미만이 보고되었다(6-10). 보고되었던 환자들의 대부분은 소아들이며 성인에서 발생한 경우는 매우 드물었다. 혈구포식 림프조직구증이 동반되었을 때 환자의 예후나 치료효과에 대하여서는 아직 충분한 자료가 없으며 일부 증례들에서 스테로이드 또는 감마글로불린 등의 치료에 반응을 보였다는 보고가 있었다. 이 증례는 성인에서 발생된 예로서 매우 드문 증례이며 스테로이드, 감마글로불린 뿐만 아니라 화학요법에도 반응하지 않았던 점과 초기에는 스테로이드에 반응을 보였지만 유지요법을 시행하지 않고 결과를 기다리던 중 악화되었던 것도 특이할 만하다. 계속 스테로이드 유지요법을 시행하였더라면 환자의 증상이 진행하지 않았을지는 알 수 없지만, 조기진단이 중요하며 스테로이드를 조기에 투여하여 유지하는 것이 치료에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다. 또한 환자의 상태가 악화되면서 혈청 ferritin이 현저히 상승된 것으로 보아 Kikuchi병 환자의 추적관찰에 혈청 ferritin을 측정하는 것이 유익할 것으로 생각된다.

Kikuchi병은 젊은 여성에 흔하며 서구보다는 동양인에 흔한 것으로 알려져 있다(1). 우리나라에서도 경부림프절 종대를 주소로 내원하는 환자에서 Kikuchi병은 중요한 감별질환 중 하나이다. 대부분의 환자가 자연회복되고 재발하지 않으며, 진단이 되고 난 후에는 외래에서 추적 관찰하는 경우가 많다. 그러나 일부의 환자들에서는 자가면역질환이 동반되거나 이 증례처럼 중한 경과를 취하기

도 하므로, 처음부터 환자의 상태가 중하거나 또는 외래 추적관찰 중 환자의 상태가 악화되거나 지속될 경우, 특히 혈청 ferritin이 현저히 상승하거나 범혈구감소증이 동반될 경우에는 혈구포식 림프조직구증의 동반여부를 고려하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

Kikuchi병은 경부 림프절 종대와 발열을 특징으로 하는 양성질환으로, 대부분 수주에서 6개월 이내에 증상의 호전을 보이고, 아직 정립된 효과적인 치료는 없다. 드물게 재발 또는 전신성 홍반성 루푸스와 같은 다른 질환들이 동반되는 경우가 있어 추적 관찰이 필요하다. 특히 혈구포식 림프조직구증(hemophagocytic lymphohistiocytosis)이 Kikuchi병에 동반되어 발생하는 경우는 매우 드물게 보고되고 있다. 저자들은 발진 및 고열, 경부 종괴를 주소로 내원한 35세 여자환자에서 경부 림프절 조직 검사를 시행하였고, 조직검사에서 고사성 림프절염 소견이 관찰되어 Kikuchi병을 진단하였다. 스테로이드 강암요법 및 대증적 치료하였으나 환자의 증상이 악화되었고, 일반 혈액 검사에서 범혈구 감소 및 혈청 ferritin이 증가하여 시행한 골수 및 간 조직검사에서 적혈구와 혈소판, 림프구 등을 탐식한 조직구들의 증식이 관찰되었다. Kikuchi 병에 동반된 혈구포식 림프조직구증을 진단한 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Mohanty SK, Arora R, Saha M: *Kikuchi-Fujimoto disease: an overview*. *J Dermatol* 29:10-14, 2002
- 2) Wong CY, Law T, Shum TT, Wong KY, Li YK: *Pulmonary hemorrhage in a patient with Kikuchi disease*. *Monaldi Arch Chest Dis* 56:118-120, 2001
- 3) Tsai MK, Huang HF, Hu RH, Lee PH, Lee CJ, Chao SH, Hsu HC, Ko WJ, Chu SH: *Fatal Kikuchi-Fujimoto disease in transplant recipients: a case report*. *Transplant Proc* 30:3137-3138, 1998
- 4) Chan JK, Wong KC, Ng CS: *A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis*. *Cancer* 63:1856-1862, 1989
- 5) Lin SH, K WS, Lee HS, Hwang WS: *Kikuchi's disease associated with lupus-like syndrome: a fatal case*. *J Rheumatol* 19:1995-1996, 1992
- 6) Kelly J, Kelleher K, Khan MK, Rassam SM: *A case of hemophagocytic syndrome and Kikuchi-Fujimoto disease occurring concurrently in a 17-year-old female*. *Int J Clin Pract* 54:547-549, 2000
- 7) Mahadeva U, Allport T, Bain B, Chan WK: *Hemophagocytic syndrome and histiocytic necrotising lymphadenitis (Kikuchi's disease)*. *J Clin Pathol* 53:636-638, 2000
- 8) Ramanan AV, Wynn RF, Kelsey A, Baildam EM: *Systemic juvenile idiopathic arthritis, Kikuchi's disease and hemophagocytic lymphohistiocytosis, is there a link? Case report and literature review*. *Rheumatology* 42:596-598, 2003
- 9) Chen JS, Chang KC, Cheng CN, Tsai WH, Su IJ: *Childhood hemophagocytic syndrome associated with Kikuchi's disease*. *Haematologica* 85:998-1000, 2000
- 10) Kim YM, Lee YJ, Nam SO, Park SE, Kim JY, Lee EY: *Hemophagocytic syndrome associated with Kikuchi's disease*. *Korean Med Sci* 18:592-594, 2003
- 11) Jang YJ, Park KH, Seok HJ: *Management of Kikuchi's disease using glucocorticoid*. *J Laryngol Otol* 114:709-711, 2000
- 12) Kumakura S, Ishikura H, Munemasaa S, Adachi T, Murakawa Y, Kobayashi S: *Adult onset Still's disease associated hemophagocytosis*. *J Rheumatol* 24:1645-1648, 1997
- 13) Coffernils M, Soupart A, Pardier O, Feremans W, Neve P, Decaus G: *Hyperferritinemia in adult onset Still's disease and the hemophagocytic syndrome*. *J Rheumatol* 19:1425-1427, 1992
- 14) Kerguenec C, Hillaire S, Molinie V, Gardin C, Degott C, Erlinger S, Valla D: *Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases*. *Am J Gastroenterol* 96:852-857, 2001