

## 혈구포식 림프조직구증식증

박선영 · 이재민

영남대학교 의과대학 소아과학교실

### Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Sun Young Park, M.D. and Jae Min Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a potentially fatal disease caused by dys-regulated immune responses and overwhelming inflammation to infectious or other triggers of the immune system. HLH may be inherited (primary) or may be secondary to any severe infection, malignancy or rheumatologic disease. Clinical progress of HLH is usually rapid and fatal. Early recognition and assessment of potential causes of HLH is critical to improve survival. Urgent treatment is needed for immunosuppression and degradation of the activated antigen. Over the last two decades, research on genetics and pathophysiology of HLH has much improved treatment outcome of the patient. Here, we review recent advances in our understanding of etiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of HLH.

pISSN 2233-5250 / eISSN 2233-4580  
<https://doi.org/10.15264/cpho.2017.24.1.11>  
**Clin Pediatr Hematol Oncol**  
**2017;24:11~20**

Received on March 26, 2017

Revised on April 7, 2017

Accepted on April 21, 2017

**Corresponding Author:** Jae Min Lee  
 Department of Pediatrics,  
 Yeungnam University Hospital,  
 170, Hyeonchung-ro, Nam-gu,  
 Daegu 42415, Korea  
 Tel: +82-53-620-3530  
 Fax: +82-53-629-2252  
 E-mail: mopic@yu.ac.kr  
 ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6822-1051

**Key Words:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Genetics, Pathogenesis, Treatment

## 서 론

혈구포식림프조직구증식증(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)은 조직구증식증후군(histiocytosis syndrome)의 하나로 주로 소아에서 발생하며 과도한 전신적인 염증과 면역 반응의 조절이상으로 인하여 고열과 범혈구감소증 및 장기부전을 초래하는 치명적인 면역조절장애 질환이다[1]. 과도하게 활성화된 림프구와 대식세포들이 조직에 침윤하고, 이들로부터 분비되는 많은 양의 염증성 시토카인으로 인해 발생하며 혈구감소증, 간기능 장애, 신경학적 이상 등의 증상이 나타나는 특징을 가지고 있다.

최근 Perforin에 의한 림프구의 세포독성의 유전적 결함으로 인한 병인 등 다양한 HLH를 유발하는 유전적인 결함이 새로 밝혀지고 있으며, 다기관 연구를 통한 치료 프로토콜의 개발과 조혈모세포이식 기법의 발전으로 인해 치료성적이 향상 되었다.

본 논문에서는 혈구포식림프조직구증식증의 유발요인과 발생기전, 진단 및 치료에 대하여 알아보하고자 한다.

## HLH는 증후군이다

HLH는 1939년 Scott 등에 의해 “histiocytic medullary reticulosis”로 기술되었다[2]. 당시에는 산발적으로 발생하는 조

직구의 증식으로 인한 악성질환으로 생각되었으나, 1952년 Farquhar 등에 의해 소아에서 발생하는 유전성 면역 조절이상 질환인 “familial hemophagocytic reticulosis”로 기술되었고[3], 이후 가족성적혈구포식림프조직구증식증(familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL)으로 이름이 바뀌었다.

혈구포식(hemophagocytosis)이라는 용어는 활성화된 대식세포가 적혈구, 백혈구, 혈소판과 그 전구세포들을 포식하는 병적인 상태를 의미한다. 주로 골수, 림프절에서 잘 관찰되며, 중추신경계나 피부 말초혈액에서는 드물게 관찰된다. 혈구포식은 HLH 환자에서 특징적이고 중요한 소견이지만, 병의 초기에는 관찰되지 않을 수도 있다[4].

혈구포식림프조직구증식증이라는 이름은 이 질환을 완전하게 표현해 주는 용어는 아니다. 혈구포식이 없는 경우도 종종 있으며, 림프조직구증식증이라는 용어도 정확한 표현이 아니다. HLH는 한가지 질환이 아니라, 시토카인을 많이 분비하는 림프구와 대식세포의 활성화로 인해 발생하는 일명 “염증과다증후군”이다. 이로 인한 지속적인 발열, 간비장비대, 혈구감소증이 HLH의 대표적인 증상과 징후이다(Fig. 1).

**유발 요인**

**1) 원발성(가족성) HLH**

FHL를 유발하는 유전자는 5가지가 발견되었고, 이 유전자의 결함이 cytotoxic granule exocytosis와 기능 이상을 유발한다(Table 1).

HLH와 연관된 유전 이상으로 가장 먼저 발견된 것은 *PRF1* 유전자이다. Perforin은 *PRF1* 유전자에 의해 발현되는 단백질로 세포독성 T 세포와 NK 세포가 표적세포를 사멸시킬 때

표적세포의 세포막에 삽입되어 세포의 사멸을 유도하는 granzyme 등의 물질이 유입되는 통로를 형성하는 기능을 담당한다[5]. 또한 vesicle priming 기능을 담당하는 Munc13 단백질을 코딩하는 *UNC13D* 유전자의 변이가 생기면, 세포 내 과립의 세포외방출(exocytosis)에 결함이 생기고 세포사멸기능의 장애를 유발하여 HLH (FHL3)를 발생시킨다[6].

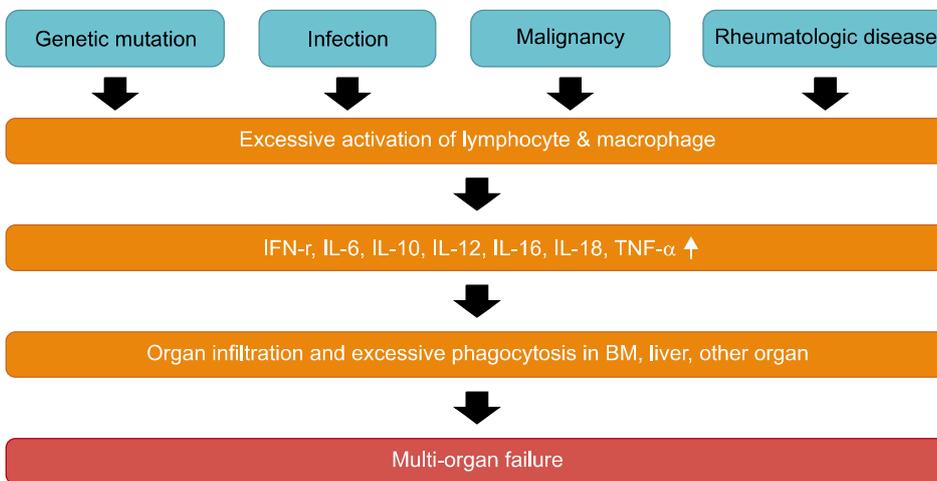
Perforin과 Munc13 외에도, syntaxin11, syntaxin 결합단백(syntaxin binding protein)을 코딩하는 유전자인 *UNC13D*, *STX11*, *STXBP2*가 FHL과 연관이 있다[7]. FHL1을 유발시키는 것으로 알려진 유전자는 염색체 9q21.3-22에 존재한다고 알려져 있으나 아직 불분명하다[8]. 이들 중에서 국내에서는 *UNC13D*와 *PRF1* 유전자변이가 가장 많이 발견된다[9,10].

HLH는 면역결핍증후군과도 연관성을 가지고 있는데, 세포 내 소포(vesicle)의 형성이나 이동과 연관된 결함이 있는 질환들이다. Griscelli syndrome type II, Chediak-Higashi syndrome, Hermansky-Pudlak syndrome type II 등이 이런 특징을 가진 증후군이며, 백색증(albinism)과 호중구 및 혈소판 기능 부전 증상을 나타낸다.

또한 Epstein-Barr virus (EBV)나 다른 바이러스 질환에 의해 유발되어 치명적인 HLH를 유발시키는 X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP), X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) deficiency, Interleukin-2-inducible T-cell Kinase (ITK) deficiency, CD27 deficiency, XMEN 증후군 과 같은 몇몇 증후군들이 보고 되고 있다(Table 1).

**2) 이차성(후천성) HLH**

다양한 감염질환, 악성질환, 자가면역질환 등의 면역자극이 HLH를 일으키는 원인이 된다.



**Fig. 1.** Pathophysiology of HLH. HLH represents a hyperinflammatory uncontrolled immune response triggered by various stimuli.

**Table 1.** Gene mutations associated with inherited hemophagocytic lymphohistiocytosis

Type	Gene	Protein	Chromosome location	Function	Inheritance	Clinical features
1. Familial HLH						
FHL1	Unknown	Unknown	9q21.3-q22	Unknown	AR	Early onset with severe clinical manifestations
FHL2	<i>PRF1</i>	Perforin	10q21.1	Pore formation	AR	Usually early onset with severe clinical manifestations
FHL3	<i>UNC13D</i>	Munc13-4	17q25.1	Vesicle priming	-	Usually early onset with severe clinical manifestations Increased incidence of central nervous system (CNS) symptoms
FHL4	<i>STX11</i>	Syntaxin11	6q24.2	Vesicle fusion	AR	Usually mild recurrent HLH
FHL5	<i>STXBP2</i>	Munc18-2	19p13.2	Vesicle fusion	-	Colitis and hypogammaglobulinemia
2. Immune deficiency syndrome						
Griscelli syndrome type II	<i>RAB27A</i>	Rab27a	15q21.3	Vesicle docking	AR	Partial albinism and silvery-gray hair
Chediak-Higashi syndrome	<i>LYST</i>	Lyst	1q42.3	Vesicle trafficking	AR	Partial albinism, bleeding tendency, recurrent pyogenic infection
Hermansky Pudlak syndrome type II	<i>AP3B1</i>	AP3B1	5q14.1	Vesicle trafficking	AR	Partial albinism, bleeding tendency, immunodeficiency, recurrent infection
XLP 1	<i>SH2D1A</i>	SAP	Xq25	Signaling in T, NK, and NK T cells	XR	Hypogammaglobulinemia, Lymphoma
XLP 2	<i>XIAP*</i>	XIAP	Xq25	Signaling pathways involving nuclear factor kB	-	Colitis
ITK deficiency	<i>ITK</i>	ITK	5q33.3	Signaling in T-cell pathways	AR	Hodgkin's lymphoma
CD27 deficiency	<i>CD27</i>	CD27		Lymphocyte costimulatory molecule	-	Combined immunodeficiency
XMEN syndrome	<i>MAGT1</i>	MAGT1 (Magnesium transporter 1)	Xq21.1	Magnesium transporter, induced by TCR stimulation	-	Combined immunodeficiency, severe chronic viral infections, and lymphoma

HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; TCR, T cell receptor.

감염 원인 중 HLH를 유발시키는 가장 흔한 바이러스는 EBV이다. 소아에서 유전적으로 이상이 없는 환자에게서도 HLH를 유발시키지만 XLP나 XMEN 같은 면역결핍질환을 가진 환자에게는 특히 HLH를 유발시킬 위험이 높다. EBV 이외에도 HIV, CMV, influenza, adenovirus 등도 HLH를 유발시키는 것으로 보고 되었다. 세균감염으로는 *Mycobacterium tuberculosis*와 *Rickettsia*가 가장 흔한 원인이다. *Leishmania*는 가장 흔한 기생충감염 원인이며, *Histoplasma*가 가장 흔한 진균감염 원인이다[11,12].

HLH는 악성질환이 있을 때도 유발이 될 수 있는데, 주로

백혈병이나 림프종과 같은 혈액암이 원인이 된다. 악성질환은 성인에서 HLH를 유발시키는 가장 흔한 원인이지만, 소아에서는 비교적 드문 원인이다[13,14].

대식세포활성화증후군(macrophage activation syndrome, MAS)은 자가염증 또는 자가면역질환이 있는 환자에서 발생하는 HLH의 변이형이다. 대부분의 MAS는 전신소아특발관절염(systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA)과 이의 성인 발병형, 전신홍반성루푸스(systemic lupus erythematosus) 또는 기타 류마티스 질환 환자에서 발병하였다[15]. MAS는 sJIA의 초기 증상으로 나타날 수도 있어서, 특히 관절염이 처음에는

없었던 경우 더욱 HLH와의 구별이 어렵다. sJIA로 인한 MAS 환자에서 *UNC13D* 및 *PFR1*의 polymorphism이 확인되고, NK 세포 기능저하와 perforin 발현의 감소 등의 소견이 관찰되는 것으로 보아 sJIA와 연관된 MAS가 HLH와 밀접한 관계가 있는 것을 확인할 수 있다[16].

**역학**

일차성 HLH의 연간발생률은 스웨덴은 10만명당 0.12-0.15명, 일본의 경우 10만명당 약 0.342명으로 보고되고 있다[17-19]. 국내의 연구자료로 1996-2011년간 22개의 병원에서 251명의 HLH 환자를 연구하여 25명의 FHL 환자를 확인한 바 있다. 이 연구에서, 1세 미만의 어린 나이에 진단되는 경우 유전적 이상이 발견될 가능성이 높음을 시사하였다. 반면에 약 10%의 FHL 환자들이 5세 이상에서 진단되었다[10]. 소아나 성인에서 2차성 HLH의 정확한 발생빈도에 대한 연구는 아직 없다.

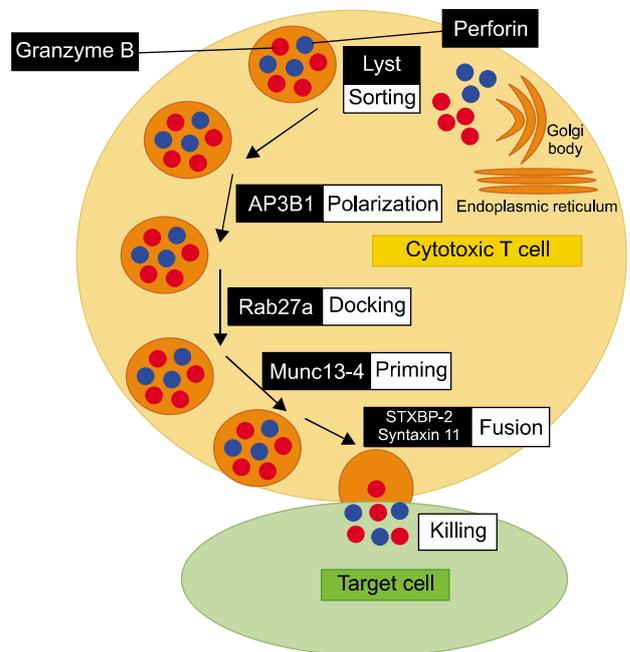
**발병기전**

NK세포 및 세포독성 T림프구(cytotoxic T lymphocytes, CTL)는 침입하는 생물체에 대한 면역 반응에 중요한 역할을 한다. 병원체에 감염된 표적 세포는 NK세포와 CTL에 의해 인식되는데, CTL은 특정 항원을 제시하는 주조직적합복합체(major histocompatibility complex, MHC) II를 인식하는 T 세포수용체(T cell receptors, TCR)의 도움으로 이를 인식한다. NK 세포는 세포 표면에 존재하는 활성화 수용체와 억제 수용체의 조합을 이용하여 MHC I의 하향 조절을 통해 비정상적인 세포를 확인한다[20]. 자극이 오면 NK세포와 CTL 세포는 perforin 및 granzymes과 같은 용해 단백질을 포함한 과립을 방출하여 표적 세포 파괴를 유도한다. 세포 용해 과립을 표적 세포로 방출시키는 과정은 표적세포와의 결합, 세포내 cytoskeletal microtubule과 tubulin의 이동, docking, priming, fusion, exocytosis의 단계로 이루어지는데[20], 이 단계에서 중요한 다양한 단백질로는 Lyst, AP3B1, Syntaxin 11, Rab27a, Munc13-4, Munc18-2가 있다. 이런 단백질의 유전적 결함이 세포사멸 유도기능에 장애를 유발시키고 일차성(유전성) HLH를 일으킨다(Fig. 2). 이차성(후천성) HLH의 원인은 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았다.

지금까지는 HLH의 발병원인을 일차성과 이차성으로 나누고, 일차성 HLH환자는 면역체계의 유전적 결함을 가진 것으로 인식하여 완치를 위해서는 조혈모세포이식이 필요하다고 여겨졌고, 이차성 HLH는 감염이나 자가면역질환을 경험하던

도중 우연히 발병한 것으로 생각되어 면역억제나 원질환을 치료하는 것만으로 완치가 가능하다고 여겨졌다.

최근 HLH의 유전적인 유전자 변이와 polymorphism에 대한 연구들이 이루어지면서, 이차성 HLH 환자들에게서 일차성 HLH 환자에게서 발견되는 유전변이가 이형접합체(heterozygote)나 polymorphism 형태로 존재한다는 것이 밝혀졌다. 70세 이상의 HLH 환자의 14%에서 잠재적 기능성 변이와 polymorphism이 확인되었다[21]. 과거 일차성 HLH는 외부자극이 없어도 저절로 HLH 증상이 발생한다고 여겨졌던 적도 있었으나, 동물실험 결과 외부감염이 없는 HLH 증상이 발현되지 않았으며[22], mouse model에서 어떤 유전적 변이를 가지는냐에 따라 증상의 심한 정도가 달라지는데, 이 순서는 사람에서 질병이 발현하는 나이와 일치한다( $PRF1 > Rab27a > STX11 > Lyst > HPS2$ ). 또한 mouse strain에 따라서 HLH로 발현되는 정도가 차이가 있다[23]. 이런 점들을 보아 사람에서도 유전적인 배경이 HLH 발현에 변수로 작용할 수 있다고 추정된다. 이에 따라 환자가 어떤 유전적 특성 또는 결함을 가지는지에 따라 약한 면역학적 자극에도 HLH 증상이 발생하는 소아



**Fig. 2.** Pathogenesis of FHL. Cytotoxic T lymphocyte activation results in polarization and transport of cytotoxic granules. Lyst and AP3B1 are involved in sorting and transport of cytotoxic granules. The granules are docked by Rab27a. Granule priming is mediated by Munc13-4, and membrane fusion is mediated by STX11 and STXBP2. Granule fusion results in perforin mediated pore formation and release of lysosomal enzymes leading to target cell death.

의 일차성 HLH, 다양한 유전변이를 가지면서 역치가 높은 성인에서 발병하는 HLH로 설명하는 모델이 제시되고 있다. 이 모델에서는 면역체계의 활성화/비활성화와 연관된 다양한 유전자들의 변이(polymorphism or mutation)들의 종류와 정도의 차이에 따라 면역체계의 활성화를 일으키는 역치가 달라지고 이에 따라 임상 양상이 다르게 나타나는 것으로 설명하고 있다(Fig. 3).

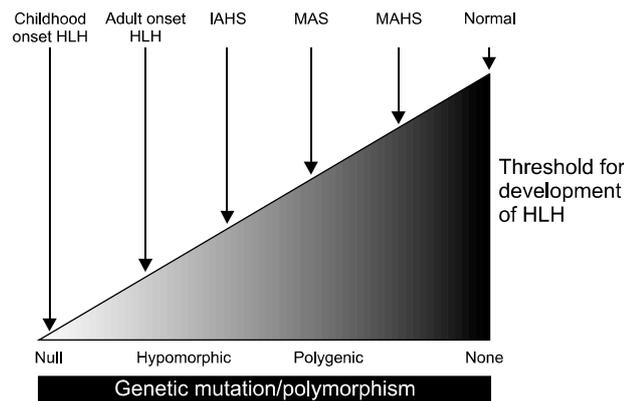
### 진 단

과거에는 HLH의 임상양상이 비전형적이고 모호하여 구체적인 진단기준이 확립되어있지 않아 진단과 치료에 어려움이 많았으나, HLH-94/2004 연구가 진행되면서 제안된 진단기준이 진단에 도움이 되고 있다. Histiocyte Society의 HLH study group에서 HLH-94 임상 연구를 시행하면서, HLH의 표준진단기준을 제시하였다[24]. HLH-94에서 제시한 진단기준은 임상적 소견으로 1) 발열과 2) 비장비대(splenomegaly), 검사실 소견으로 3) 혈구감소증과 4) 고중성지질혈증(hypertriglyceridemia) 또는 저섬유소원혈증(hypofibrinogenemia)이 있으며 5) 골수나 비장 또는 림프절에서 혈구포식이 관찰되며 악성질환의 증거가 없다는 5가지 기준을 모두 만족시킬 때 HLH로 진단할 수 있으며, 가족력이 있을 때 FHL로 진단할 수 있었다. 이 기준은 HLH-2004에서 6) NK 세포활성도(NK cell ac-

tivity)의 저하 또는 결핍, 7) 고페리틴혈증(hyperferritinemia) 및 8) 높은 농도의 sIL-2r (soluble interleukin-2 receptor, CD25) 등 3가지 기준이 추가되었고, 8가지의 기준 중 5가지 이상을 만족시키거나, 분자유전학적 진단이 된 경우 HLH로 진단하도록 하고 있다(Table 2) [25]. NK 세포활성도는 HLH 환자에서 일반적으로 낮거나 결핍되어 있으며, 대부분의 perforin 결핍환자는 비정상적인 NK 세포활성도를 보인다. 페리틴(ferritin)의 경우, HLH-2004에서는 500 µg/L 이상을 진단기준으로 제시하고 있으나, 최근 Allen 등의 연구에서 페리틴이 10,000 µg/L 이상으로 증가하였을 때, HLH 진단의 민감도와 특이도를 높일 수 있다고 보고한 바 있다[26].

HLH-2004 진단기준은 HLH 환자의 임상양상과 검사소견을 잘 반영하고 있어서 진단에 많은 도움을 주고 있다. 하지만, 이 진단기준의 민감도와 특이도가 소아나 성인에서 전향적인 연구를 통하여 검증된 적이 없고, HLH의 다양한 증상 중에 한가지인 진행성 간부전, 뇌염과 같은 중추신경계 이상 등은 포함하지 않고 있다는 점에서 한계를 가진다.

일반적인 감염이라 할지라도 비정상적인 과도한 염증반응이 이어지면서 HLH로 진행할 수 있다는 것을 알고, 증상이 발현될 때 조기에 인지하는 것이 HLH의 진단에 중요하다. 과도한 시토카인 분비가 비가역적인 손상을 유발시키기 전에 치



**Fig. 3.** Evolving views about the diversity of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). HLH represents a group of syndromes in which pathologic inflammation results from a combination of immune dysfunction and immune activation. The contributions of inherited and acquired immune defects relative to the role of antigen stimulation may vary with age. IAHS, infection-associated hemophagocytic syndrome; MAHS, malignancy associated hemophagocytic syndrome; MAS, macrophage activation syndrome.

**Table 2.** Diagnostic criteria for HLH<sup>a)</sup>

- A. Molecular diagnosis consistent with HLH: pathologic mutations of *PRF1*, *UNC13D*, *Munc18-2*, *Rab27a*, *STX11*, *SH2D1A*, or *BIRC4*
- Or
- B. Clinical and laboratory criteria (5/8 should be fulfilled)
  1. Fever
  2. Splenomegaly
  3. Cytopenia  $\geq 2$  cell lines  
Hemoglobin  $< 9$  g/dL (below 4 weeks of age,  $< 10$  g/dL)  
Platelets  $< 100 \times 10^9/L$   
Neutrophil  $< 1 \times 10^9/L$
  4. Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia  
Fasting triglycerides  $\geq 265$  mg/dL ( $\geq 3.0$  mmol/L)  
Fibrinogen  $< 150$  mg/dL
  5. Ferritin  $\geq 500$  µg/L<sup>b)</sup>
  6. Soluble CD25 (soluble IL-2 receptor)  $\geq 2,400$  U/mL
  7. Decreased or absent NK cell activity
  8. Hemophagocytosis in BM or spleen or lymph nodes

<sup>a)</sup>Adapted from Henter et al [25]. <sup>b)</sup>A higher cutoff of 3,000 µg/L has been suggested as being more specific [28].

Supportive evidence is cerebral symptoms with moderate pleocytosis and/or elevated protein, elevated transaminases, bilirubin, and lactate dehydrogenase.

료를 시작하는데 빠른 진단이 필수적이다. 증상발현 초기에는 진단 기준을 모두 만족시키지 않는 경우가 많다[27]. 임상 증상이 빠르게 악화되는 환자에게는 모든 진단 기준을 만족시키지 않더라도 HLH를 의심하고 자주 임상증상과 검사결과를 추적 관찰하여, 늦지 않게 진단하여 치료의 시기를 놓치지 않도록 주의해야 한다. 또한 NK 세포활성도, sIL-2r 검사 등이 확진에 도움이 되나, 현실적으로 검사가 가능한 기관이 제한적이고, 결과보고에도 상당한 시간이 소요되므로 현실적으로 정확한 감별에 어려움이 있다. 몇몇 연구자들은 HLH 진단기준으로 ferritin 수치를 3,000-10,000 µg/L로 상향 조정하는 것이 진단에 더욱 도움이 된다고 제시하기도 하였다[26,28].

### 임상증상과 검사실소견

HLH의 임상증상은 발열과 간비장비대, 혈구감소증, 간기능 이상, 간비장비대, 혈액응고장애, 황달, 림프절병증(lymphadenopathy) 및 신경학적 증상이다. HLH-94에서 간비대는 약 95%의 환자에서 증상이 있고, 부종은 약 50%의 환자에서, 황달과 발진, 림프절병증 및 신경학적 증상은 약 1/3의 환자에서 관찰된다[29]. 이 연구에서 진단당시에 신경학적 증상을 보였던 환자는 37%였다. 신경학적 증상으로는 과민성(irritability) (34%)와 경련(33%)이 가장 흔한 증상이었으며, 뇌수막염(24%), 의식장애(11%), 뇌신경마비, 조화운동불능(ataxia)이나 경직 및 마비증상을 보이는 경우도 있다. 뇌척수액 검사에서 이상이 있던 환자의 경우 사망률과 후기합병증에 나쁜 예후를 보인다. 진단 당시 뇌척수액의 이상과 신경학적 이상을 동시에 보인 경우 27%의 환자만이 신경학적 후유증 없이 생존하였다[30].

검사실 소견으로 혈구포식, 고페티틴혈증, 젖산탈수소효소(LDH) 상승, 인터페론감마 상승, 저섬유소원증, 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia)이 관찰된다. 혈구포식은 골수(92%)에서 흔하게 관찰되나 비장이나 림프절, 간, 뇌척수액에서도 관찰된다. 혈소판감소증(97%)과 빈혈(88%)이 비교적 흔하게 나타나며, 호중구감소증은 69%의 환자에서 관찰되었다.

영아기의 환자는 발열과 혈구감소증, 의식저하, 간기능부전을 포함한 다발성 장기부전과 범발성혈액응고장애 등의 증상이 급격히 빠르게 진행되면서 나타나게 된다. 소아중환자실에서 폐렴, 간염, 뇌수막염 또는 폐혈성 쇼크의 임상양상을 보이는 환자에게 HLH를 반드시 의심해보아야 한다. 나이가 많은 소아에서는 반복적인 발열과 혈구감소증, 간염, 신경학적 증상들이 아급성(subacute)으로 발현된다. 어떤 경우이든 HLH의 가능성을 빨리 인지하고 즉시 ferritin, sIL-2r, NK 세포활성도, HLH 원인 유전자에 대한 검사를 확인하는 것이 중요

하다.

## 치 료

### 1) HLH의 일반적인 치료 원칙

HLH의 최적의 치료는 아직도 연구되고 있는 중이며, 원질 환과 환자의 중증도에 따라 달라진다. 과도한 시토키인 분비로 인한 염증반응을 진정시키고 동시에, 이로 인해 발생하는 응고장애, 혈구감소증, 중추신경계 증상, 각종 장기부전에 대한 치료도 병행하여야 한다. HLH 환자는 진단 당시부터 환자의 면역기능에 장애가 있고, 염증반응을 억제하는 HLH 치료가 환자의 면역기능을 저하시키기 때문에 이에 대한 신중한 관리가 중요하다. 우선적으로 할 치료는 과도한 염증반응을 억제하는 것이며, 이와 동시에 치료 가능한 유발원인을 찾아내는 것이다. 2차성 HLH의 경우, 감염원에 대한 치료를 동시에 시행하면, 원인이 되는 항원의 감소로 인한 효과를 얻을 수 있다.

HLH의 치료에서 corticosteroid는 중요한 항염증약제이며, 시토키인 분비로 인한 과도한 염증반응이 corticosteroid에 의해 억제되며, 활성화된 림프구를 억제하고 가지 세포(dendritic cell)의 분화를 저해한다. Corticosteroid제제 중 중추신경계에 좋은 투과력을 가지는 dexamethasone이 선호된다. Cyclosporine A (CSA)도 T 세포의 활성화를 차단함으로써 골수기능을 저해시키지 않으면서 면역억제효과를 기대할 수 있으며, 관해 상태를 유지시키는데 효과적인 약제이다. etoposide는 단핵세포와 조기구질환에 매우 효과적인 약제이며 과도하게 활성화된 림프구와 대식세포를 제거하는 것이 치료에 필수적인 요소이다[25,27].

### 2) 중추신경계 질환의 치료

HLH의 중추신경계에 침범 여부는 환자에게 신경학적 후유증을 남길 수 있어 진단 당시에 중추신경계 침범 여부를 확인하는 것이 매우 중요하며, 중추신경계의 재활성화(reactivation)를 정기적으로 확인하는 것 또한 중요하다. 중추신경계 침범이 있는 HLH의 치료는 혈액뇌장벽을 잘 투과하는 dexamethasone과 척수강내 치료로 구성되며, 척수강내 치료약제의 주입은 초기치료에도 불구하고 중추신경계 증상이 진행되거나 지속되는 경우에 시행한다. 중추신경계의 재발을 조기에 확인하기 위하여 치료 기간 중 정기적으로 뇌척수액검사를 시행할 것을 권고하고 있으며, 최소한 전신적인 재활성화나 신경학적인 증상이 새로 발생하였을 때는 반드시 뇌척수액검사와 뇌 MRI 검사를 시행할 것을 권고하고 있다[25].

### 3) HLH 94/2004 trial

1980년대 이전의 HLH 치료성적은 절망적이었다. 1983년 Janka의 보고에 의하면 101명의 환자 중 40명이 1개월 이내, 60명이 2개월 이내, 86명이 6개월 이내에, 96명이 12개월 이내에 사망하였다[31]. HLH의 치료로 corticosteroid, 비장절제술, 교환수혈, 항암제, 조혈모세포이식 등의 치료가 시도되었으나 치료성적이 좋지 않았다. Corticosteroid와 비장절제술은 일부의 환자에서 단기간의 반응을 보였고, 항암제인 vinblastine과 corticosteroid 병합요법으로 관해를 보이는 환자가 일부 있었다.

1980년대에 epipodophyllotoxin 계열의 항암제(etoposide, teniposide)와 glucocorticoid을 병합한 치료를 시도하여 관해를 이룬 보고가 있었고, 중추신경계에 재발한 환자에게 척수강내 methotrexate 치료를 하여 좋은 반응을 보였다[32-35].

8주간의 dexamethasone, etoposide 병합요법을 중심으로 한 HLH-94 연구가 시작되면서, 관해유도율이 71%로, 이식 후 생존율이  $54 \pm 6\%$ 로 향상되었다. HLH-94 연구에서 가족력이 있거나, 유전적 이상을 동반한 환자, 8주간의 관해유도 치료로 관해가 되지 않거나 재발한 HLH 환자는 유지치료(continuation therapy)를 받으면서 조혈모세포이식을 가능한 빨리 시도할 것을 권고하였다. 이식 전에 HLH 증상이 잘 조절되는 환자에서 이식 후의 예후가 좀 더 좋았다[36].

HLH-94에서 치료시작 후 2개월 이내에 HLH의 재발성화에 의한 사망률이 높게 나타나는 것 보여, 글수 억제제가 심하지

않은 약제인 CSA를 HLH-2004에서는 치료시작 시점부터 사용하도록 수정하였다.

HLH-94에서는 치료 시작 2주 동안 중추신경계 증상이 진행되거나, 치료 시작 후 2주가 지난 시점에 척수액검사에서 이상소견이 지속되면, 치료 시작 후 2주째부터 4차례의 척수강내 methotrexate (MTX)를 투여하도록 하였다. HLH-2004에서는 MTX에 corticosteroid를 추가하여 주입하도록 보완하였다(Fig. 4) [25].

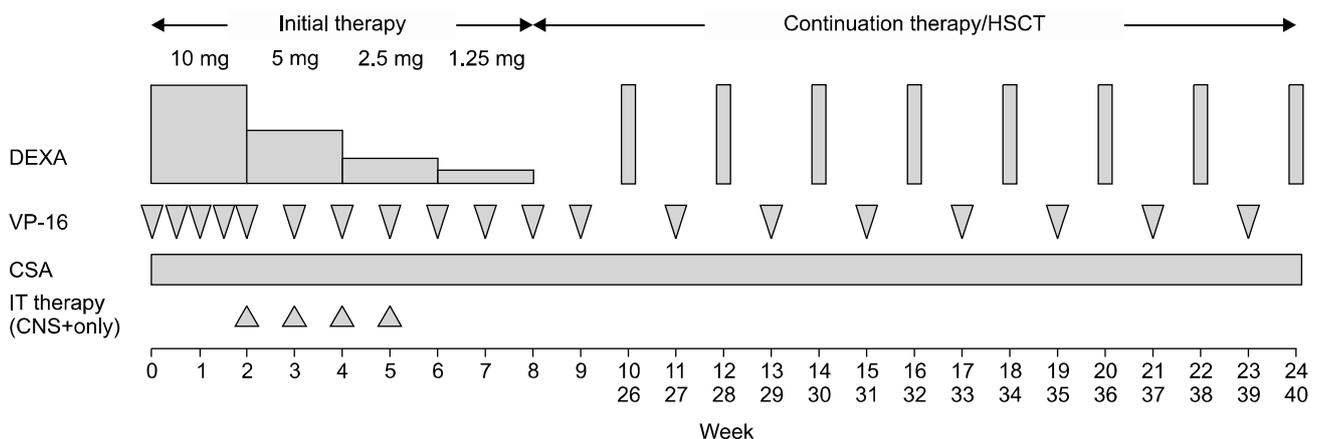
### 4) Alternative therapy

HLH의 치료에 사용된 또 다른 약제로, 관해요법 중 antithymocyte globulin과 corticosteroid를 병합하는 요법이 사용된 바 있으며, 97%의 전체반응율(73% 완전관해, 24% 부분관해)을 보였다[37,38].

최근에는 초기 치료에 반응하지 않거나, 재발한 HLH환자의 치료에 사용된 약제로 alemtuzumab이 있다. Alemtuzumab은 CD52에 대한 단클론항체이며, 이런 환자들에 대한 구제요법으로 64%의 반응률을 보였다[39].

### 5) 조혈모세포이식

HLH 환자에서의 조혈모세포이식의 대상이 되는 환자는 유전적인 이상이 발견된 환자, 가족력이 있는 환자, 면역억제제를 이용한 관해 치료에 저항성이 있거나 재발한 환자이다. 1986년 HLH환자에서 형제간 동종이식이 처음으로 이루어졌고[40], 이후 10년간 여러 이식 증례들이 보고되었다. 1996년



**Fig. 4.** Treatment scheme of HLH-2004. Dexamethasone daily with 10 mg/m<sup>2</sup> for 2 weeks, 5 mg/m<sup>2</sup> for 2 weeks, 2.5 mg/m<sup>2</sup> for 2 weeks, 1.25 mg/m<sup>2</sup> for 1 week; and taper then discontinue during 8<sup>th</sup> week. During continuation therapy, pulse every second week with 10 mg/m<sup>2</sup> for 3 days. Etoposide 150 mg/m<sup>2</sup> IV, twice weekly for first two weeks, then weekly during the initial therapy. During continuation therapy, every second week. Cyclosporin A start with 6 mg/kg daily orally (divided in 2 daily dose, drug level 200 µg/L). IT therapy start only if progressive neurological symptom, or if an abnormal CSF not has improved. DEXA, dexamethasone; VP-16, etoposide; CSA, cyclosporine A; IT therapy, intrathecal therapy.

Arico 등이 international registry에 등록된 122명의 환자의 치료성적을 분석한 결과, 조혈모세포이식을 받은 환자의 5년 생존율이 66%였고, 반면에 이식을 받지 않은 환자들의 생존율이 10%였다[41]. 이 보고는 HLH 환자의 장기생존에 조혈모세포이식의 필요성을 알려준 동시에, 이식에도 불구하고 높은 사망률을 보이는 것을 알려주었다.

HLH에서의 이식은 busulfan, cyclophosphamide, etoposide를 이용한 골수과파 전처치(myeloablative conditioning, MAC)요법이 오랫동안 표준 치료로 시행되어왔고, HLH-94에서도 이식의 전처치 요법으로 사용되었다[25,42]. HLH-94 연구 결과, MAC요법으로 이식받은 환자의 3년 생존율은 62%였고, 사망환자의 대부분이 이식 후 100일 미만의 기간 중에 이식관련 합병증으로 사망하였다[42]. 여러 연구에서 HLH에서의 MAC이식은 이식관련사망률이 25-50%까지 보고되고 있다[37,43]. 특히 XIAP deficiency 환자의 MAC이식은 생존율이 14% 밖에 되지 않았다[44]. 최근 HLH 환자의 이식치료로 alemtuxumab, fludarabine, melphalan으로 구성된 저강도 전처치요법(reduced intensity conditioning, RIC)을 사용한 보고가 많이 나오고 있다. Marsh 등은 RIC요법으로 3년 생존율을 92%로 보고하였으며, 같은 기간에 43%의 생존율을 보인 MAC요법을 사용한 환자군에 비해 RIC요법이 좋은 성적을 보인다고 보고하였다[45]. 다만, RIC요법으로 치료받은 환자들에게 혼합 키메라증(mixed donor chimerism)이 나타나서 공여자의 조혈모세포를 추가로 주입받는 경우도 있었다.

조혈모세포이식은 일차성, 재발 및 불응성 HLH에 대해 현재까지 유일한 완치 수단이며, 최근 대체공여자의 선택, 이식 시점, 전처치요법등에 대한 이식기법의 발전으로 치료성적의 향상을 가져왔다[46].

## 결 론

HLH는 주로 소아에서 발생하며 치명적인 면역조절장애로 인해 과도한 염증반응과 함께 혈구감소증, 간기능 장애, 신경학적 이상 등의 증상이 빠르게 진행하며, 진단이 늦어져 적절한 치료시기를 놓치면 불가역적 장기부전이 발생하는 치명적인 질환이다. 질환에 대한 인식과 적절한 검사를 통해 빠른 치료를 시작할 수 있도록 각별한 관심을 기울여야 할 것이다. 최근 20년간 유전학과 세포생물학의 발달을 통해 질환의 원인에 대한 깊은 이해가 이루어졌으며, 활성화된 림프구와 조직구를 표적으로 하는 항암제 및 면역억제제의 도입으로 치료성적의 괄목할만한 향상이 이루어졌다. 또한 저강도 전처치요법을 기반으로 한 조혈모세포이식 기법의 발달로 이식관련 사망

률을 줄이면서 치료에 있어 또 한걸음 내딛게 되었다. 앞으로 늦은 나이에 발생하는 HLH의 유전적 원인에 대한 연구와 불응성 및 재활성화된 HLH의 구제요법에 대한 개발이 향후 이루어 질 것으로 기대한다.

## References

1. Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Pediatr* 2013;163:1253-9.
2. Scott RB, Robb-Smith AHT. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* 1939;234:194-8.
3. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child* 1952;27:519-25.
4. Gholam C, Grigoriadou S, Gilmour KC, Gaspar HB. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management. *Clin Exp Immunol* 2011;163:271-83.
5. Henter JL. Biology and treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: importance of perforin in lymphocyte-mediated cytotoxicity and triggering of apoptosis. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:305-9.
6. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell* 2003;115:461-73.
7. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:605-11.
8. Ohadi M, Lalloz MR, Sham P, et al. Localization of a gene for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis at chromosome 9q21.3-22 by homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 1999;64:165-71.
9. Yoon HS, Kim HJ, Yoo KH, et al. UNC13D is the predominant causative gene with recurrent splicing mutations in Korean patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2010;95:622-6.
10. Koh KN, Im HJ, Chung NG, et al. Clinical features, genetics, and outcome of pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in Korea: report of a nationwide survey from Korea Histiocytosis Working Party. *Eur J Haematol* 2015; 94:51-9.
11. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamash-ta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014;383:1503-16.
12. Allen CE, McClain KL. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:177-82.
13. Lehmborg K, Sprekels B, Nichols KE, et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents. *Br J Haematol* 2015;170:539-49.

14. O'Brien MM, Lee-Kim Y, George TI, McClain KL, Twist CJ, Jeng M. Precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:381-3.
15. Atteritano M, David A, Bagnato G, et al. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:1414-24.
16. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun* 2012;13:289-98.
17. Meeths M, Horne A, Sabel M, Bryceson YT, Henter JI. Incidence and clinical presentation of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:346-52.
18. Henter JI, Elinder G, Söder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:428-35.
19. Ishii E, Ohga S, Tanimura M, et al. Clinical and epidemiologic studies of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. Japan LCH Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1998;30:276-83.
20. Stinchcombe JC, Griffiths GM. Secretory mechanisms in cell-mediated cytotoxicity. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007;23:495-517.
21. Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH. *Blood* 2011;118:5794-8.
22. Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, Marrack P. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder. *Blood* 2004;104:735-43.
23. Jessen B, Kögl T, Sepulveda FE, de Saint Basile G, Aichele P, Ehl S. Graded defects in cytotoxicity determine severity of hemophagocytic lymphohistiocytosis in humans and mice. *Front Immunol* 2013;4:448.
24. Henter JI, Aricò M, Egeler RM, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:342-7.
25. Henter JI, Horne A, Aricò M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-31.
26. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1227-35.
27. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007;166:95-109.
28. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:4041-52.
29. Trottestam H, Horne A, Aricò M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011;118:4577-84.
30. Horne A, Trottestam H, Aricò M, et al. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2008;140:327-35.
31. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983;140:221-30.
32. Ambruso DR, Hays T, Zwartjes WJ, Tubergen DG, Favara BE. Successful treatment of lymphohistiocytic reticulosis with phagocytosis with epipodophyllotoxin VP 16-213. *Cancer* 1980;45:2516-20.
33. Fischer A, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F, Perez N, Nezelof C, Griscelli C. Treatment of four patients with erythrophagocytic lymphohistiocytosis by a combination of epipodophyllotoxin, steroids, intrathecal methotrexate, and cranial irradiation. *Pediatrics* 1985;76:263-8.
34. Henter JI, Elinder G, Finkel Y, Söder O. Successful induction with chemotherapy including teniposide in familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *Lancet* 1986;2:1402.
35. Lilleyman JS. The treatment of familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer* 1980;46:468-70.
36. Trottestam H, Horne A, Aricò M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011;118:4577-84.
37. Mahlaoui N, Ouachée-Chardin M, de Saint Basile G, et al. Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients. *Pediatrics* 2007;120:e622-8.
38. Stéphane JL, Donadieu J, Ledeist F, Blanche S, Griscelli C, Fischer A. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins, steroids, and cyclosporin A. *Blood* 1993;82:2319-23.
39. Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:101-9.
40. Fischer A, Cerf-Bensussan N, Blanche S, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1986;108:267-70.
41. Aricò M, Janka G, Fischer A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Leukemia* 1996;10:197-203.
42. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Aricò M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:2367-73.
43. Schechter T, Naqvi A, Weitzman S. Risk for complications in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis who undergo hematopoietic stem cell transplantation: myeloablative versus reduced-intensity conditioning regimens. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:1101-6.

44. Marsh RA, Rao K, Satwani P, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for XIAP deficiency: an international survey reveals poor outcomes. *Blood* 2013;121:877-83.
45. Marsh RA, Vaughn G, Kim MO, et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2010;116:5824-31.
46. Seo JJ. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: recent advances and controversies. *Blood Res* 2015;50:131-9.