

중증 재생불량성 빈혈에 대한 동종골수이식 후에 발생한 기증세포백혈병 1예

고신대학교복음병원 ¹혈액내과, ²진단검사의학과

김은정¹ · 김양수¹ · 이호섭¹ · 이은미¹ · 박이천¹ · 이원형¹ · 김미향²

A Case of Donor Cell Leukemia after Allogenic Bone Marrow Transplantation for Severe Aplastic Anemia

Eun Jeong Kim¹, Yang Soo Kim¹, Ho Seop Lee¹, Eun Mi Lee¹, I Cheon Park¹, Weon Hyoung Lee¹, and Mi Hyang Kim²

¹Division of Hematology, Departments of Internal Medicine and ²Laboratory Medicine, Kosin University Gospel Hospital, Busan, Korea

Globally, there have been a small number of donor cell leukemia cases reported but, to our knowledge, none have been reported in Korea until now. Donor cell leukemia is a rare though well-recognized complication that occurs after allogenic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Herein, we report the case of an 18-year-old woman who developed acute lymphoblastic leukemia originating from donor cells after allo-HSCT. (Korean J Med 2014;86:510-514)

Keywords: Leukemia; Anemia, aplastic; Bone marrow transplantation

서 론

조혈모세포이식은 이식 후 원래 가지고 있던 질병의 재발이나 이차적으로 다른 암이 생길 수 있는 위험성을 증가시킨다. 기증세포백혈병은 드문 질환이지만 동종 조혈모세포 이식 후 발생할 수 있는 합병증 중 하나로 잘 알려져 있다. 이러한 합병증 발생의 위험요인들로는 조직적합항원이 완전히 일치하지 않는 공여자로부터의 이식, 이식 전 전신방사선

치료의 병용 투여, ATG (anti-thymocyte globulin)나 이식편대숙주병의 예방을 위한 T세포 항원에 대한 면역억제제의 사용 등이 거론되어 왔다[1]. 저자들은 중증 재생 불량성 빈혈 환자에서 동종골수이식 후에 발생한 기증세포기원의 급성 림프구성 백혈병 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received: 2013. 6. 6

Revised: 2013. 7. 16

Accepted: 2013. 9. 1

Correspondence to Yang Soo Kim, M.D., Ph.D.

Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Kosin University Gospel Hospital, 262 Kamcheon-ro, Seo-gu, Busan 602-702, Korea

Tel: +82-51-990-5820, Fax: +82-51-990-5820, E-mail: yas@kosinmed.or.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증 례

18세 여자 환자가 평소 월경과다와 어지럼증을 주소로 응급실 내원하였다. 과거력, 가족력 및 약물 복용력에서 특이 소견은 없었으며 활력징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박 95회/분, 호흡 수 18회/분, 체온은 36.7°C였다. 신체 진찰에서 결막이 창백하게 관찰되었으며 그 외 다른 특이 소견은 발견되지 않았다. 말초혈액 검사에서 백혈구 $2,200/\text{mm}^3$ (호중구 17%, $364/\text{mm}^3$), 혈색소 2.6 g/dL, 혈소판 $12,000/\text{mm}^3$ 였으며 지혈 및 응고 검사에서 프로트롬빈 시간(PT) 11.8초, 활성화

부분트롬보플라스틴 시간(aPTT) 31.7초였다. 말초혈액 도말 검사에서 형태학적 이상을 동반하지 않은 범혈구 감소증이 보였으나 미성숙 백혈구는 관찰되지 않았다. 혈청 생화학 검사에서 총 단백질 6.8 g/dL, 알부민 4.2 g/dL, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.3 mg/dL, AST 16 IU/L, ALT 13 IU/L, ALP 35 IU/L, LDH 257 IU/L, 혈액요소질소 11 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, 나트륨 139 mEq/L, 칼륨 3.4 mEq/L, 염소 104 mEq/L였다. 골수흡인검사서 세포유전학적 이상 소견을 동반하지 않은 골수세포충실도의 감소 및 지방조직으로의 대체 소견을 보였으며 교정 세망 적혈구수 0.928%로 중증재생불량

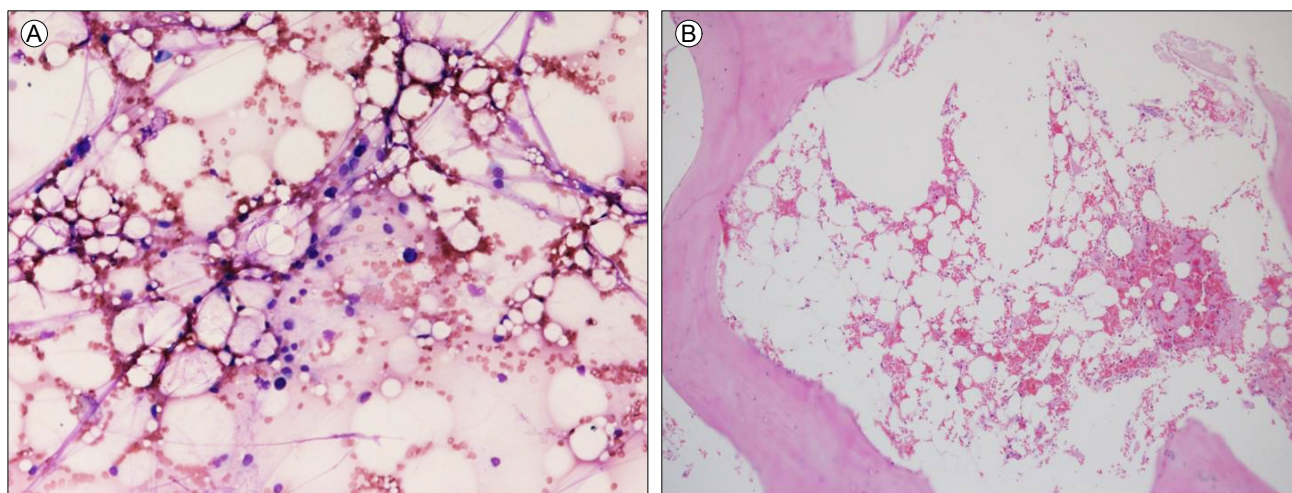


Figure 1. (A) The marrow aspirate shows a decrease in the number of hypocellular, trilineage hematopoietic cells, although they are morphologically normal (H&E stain $\times 200$). (B) Hematopoietic elements in this marrow biopsy are markedly reduced. The bone marrow is replaced by fat tissue ($\times 400$).

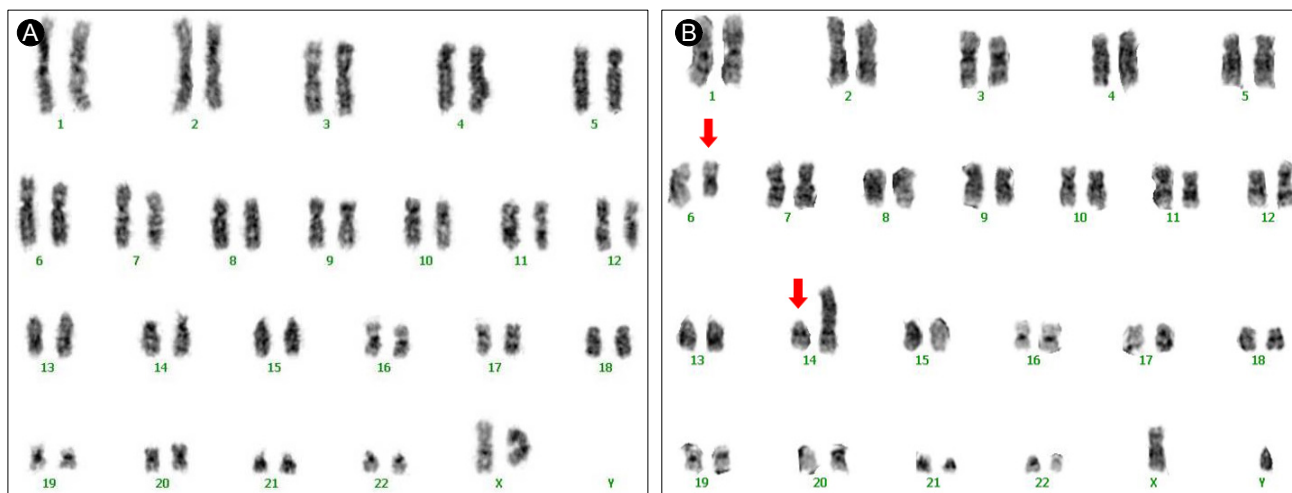


Figure 2. (A) Normal female karyotype of the recipient (46, XX). (B) Among 19 cells derived from the male donor, 6 cells showed complex chromosomal abnormalities. (46, XY, del(6q), t(14p13), inc [6]).

성 빈혈로 진단하였다(Figs. 1 and 2A).

환자는 조직적합성항원이 모두 일치하는 혈연 간의 동종 골수이식을 남동생으로부터 받았고 이식 전 치료로 fludarabine 30 mg/m² 4일간, cyclophosphamide 50 mg/kg 2일간, antithymocyte globulin 3 mg/kg 3일간 투여하였다. 혈액학적 생착(hematologic engraftment)은 이식 후 14일째 이루어졌다. 이식편대숙주병 예방을 위해 cyclosporin을 사용하였고 추적 관찰 기간 동안 이식편대숙주병은 관찰되지 않았다. 동종골수이식 후 3년째, 왼쪽 경부 림프절이 촉진되어 시행한 절제 생검상에 비정형 림프구성 세포증식 소견이 보였고 말초혈액 도말검사에서

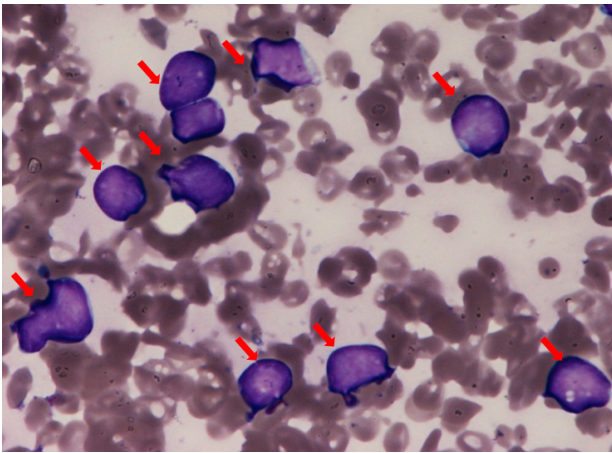


Figure 3. Touch imprints of the bone marrow biopsy: Blasts are scattered on the touch imprints and they are not reactive to PAS and myeloperoxidase stains ($\times 400$). Arrows point to the blasts.

미성숙 백혈구 30% 이상, 골수흡인검사에서 면역조직화학염색 CD3과 CD5에 양성을 보이는 작은 림프아구들의 총실도가 증가된 소견을 보였다(Figs. 3 and 4). 이런 결과로 미루어 볼 때 T세포 기원의 급성 림프구성 백혈병으로 진단할 수 있었고 총 20개의 세포 중기(metaphase) 염색체 분석 배양을 시행하였다. 총 20개 중 6개의 세포에서 남성공여자 기원의 복합 염색체 이상을 동반한(46, XX [1]/46, XY, del (6q), t(14p13), inc [6]/46, XY [13]) 세포 이상들이 관찰되었다(Fig. 2B). 저자들은 세포유전학적 결과로 미루어 환자의 백혈병 세포들이 공여자의 조혈세포기원임을 결론지었고 이를 기증 세포 백혈병으로 진단하였다.

환자는 daunorubicin (90 mg/m², D1-3), vincristin (2 mg D1, D8), prednisolone (60 mg D1-14), L-asparaginase (4,000 unit/m² D17-28)로 유도항암요법을 시행 후 관해에 도달하였고 이후 공고항암요법을 두 차례 시행하였으나 재발하여 결국 사망하였다.

고 찰

이식된 기증세포에서 백혈병의 발생을 일컫는 동종조혈 모세포이식 후의 기증세포백혈병은 1971년 처음 보고된 이래로 드물게 보고되어 왔다[2]. 동종 조혈모세포이식부터 발병까지의 기간은 4개월에서 164개월까지 다양하였으며 이식 후로부터 평균 발병 기간은 17개월이었다[3]. 공여자의 상태

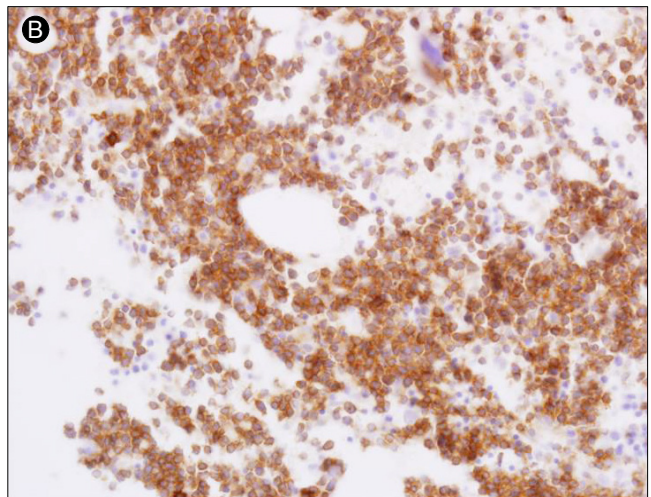
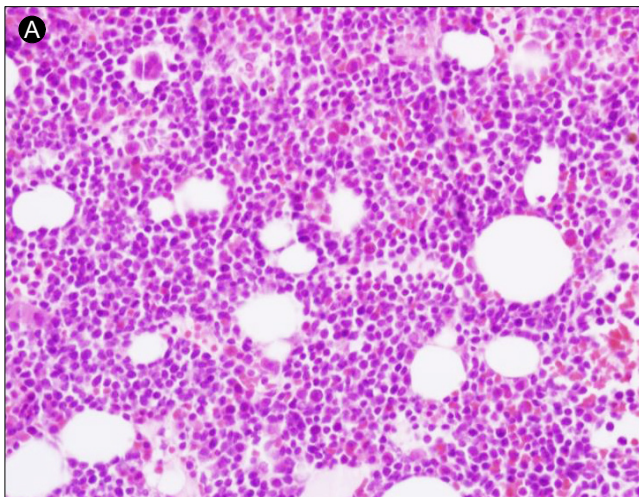


Figure 4. (A) Bone marrow biopsy shows a hypercellular marrow with a marked increase in the small lymphoid cell component, (Hematoxylin and eosin stain $\times 400$). (B) Immunohistochemical results show strong and diffuse positivity of CD5 ($\times 400$).

에 대해 기술한 몇몇의 논문들 중 공여자의 골수흡인검사에서는 모두 정상소견으로 백혈병이 발병했다는 보고는 없었다[3]. 본 증례에서도 이식 당시 공여자의 말초혈액 검사 소견은 정상이었으며 수여자도 기증세포백혈병으로 재발 당시 공여자의 골수흡인검사는 시행하지 않았으나 공여자의 말초혈액 도말검사 역시 정상으로 미성숙 백혈구는 관찰되지 않았다.

기증세포백혈병의 분석에 있어서 가장 큰 문제점은 백혈병의 발생이 이식 후의 기증세포기원임을 확인하는 것이 쉽지 않다는 것이다[4,5]. 본 증례에서처럼 서로 다른 성(性)간의 조혈모세포이식인 경우 염색체 분석을 통해 백혈병세포가 기증세포기원임을 확인하는 것이 비교적 용이하다. 그러나 남성 환자의 경우 미성숙 백혈병세포가 Y염색체의 결손과 동시에 X염색체를 복제하는 경우가 알려져 있어 그 기원을 구분하는데 착각을 일으킬 수 있다. 이를테면 남성 환자에서 여성 기증자를 통해 동종조혈모세포이식을 한 경우 기증세포백혈병으로 오인할 수 있는 것이 그것이다[6]. 따라서 세포유전적 분석 외에도 short tandem repeats (STR) 혹은 variable number of tandem repeats (VNTR) 등의 분자적 분석이 필요할 수 있고 이러한 기술이 발달함에 따라 기증세포백혈병의 진단이 용이해질 수 있다.

기증세포 백혈병의 발생기전에 대해 몇 가지 가능한 가설이 제시되어 왔다. 첫째, 이식 후 약해진 수여자의 면역체계 혹은 본래 암의 발생 가능성을 가진 수여자에서 공여자 세포가 이식된 후 생착이 자극되는 과정에서 복제오류나 돌연변이 등이 발생할 수 있다. 둘째, 공여자와 수여자 간의 부(minor)조직 적합항원의 차이로 인한 만성적인 면역 반응이 백혈병의 발생과 관련이 있을 수 있다. 셋째, 이식 당시에 공여자의 암세포가 수여자로 전달이 되어 기증세포백혈병으로 발전할 가능성이 있다. 넷째, 이식 후 이식편대숙주병의 예방을 위한 면역억제제의 사용이나 세포독성항암제의 사용이 백혈병 발생의 원인으로 작용할 수 있다[3]. 그러나 이것은 가설일 뿐 구체적인 발생기전에 대해 정확히 밝혀진 바가 없고 향후 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

기증세포백혈병의 예후는 이전의 보고된 증례를 바탕으로 6명 중 4명이 질병의 악화 혹은 패혈증, 치료약제 관련한 독성으로 사망하였으며 2명은 당시 평가되지 않은 채로 보고되었다[7]. Murata M 등[7]이 보고한 증례에서는 두 번째 이식을 진행하였으나 이식 72일째 치료약제 관련 독성으

로 인해 사망하였다고 보고하였다[7]. 본 증례 환자에서도 유도항암요법 후 세포유전학적 관해에 도달하였으나 결국 재발하여 사망한 경우로 기증세포백혈병의 예후는 비교적 불량한 것으로 생각이 된다. 일반적으로 항암 치료를 통한 관해 유도는 이루어질 수 있으나 치료 관련 사망률이 높다고 알려져 있다[8].

요 약

본 증례는 중증재생불량성빈혈 환자에서 동종 조혈모세포이식 후 발생한 기증세포백혈병에 관한 보고이다. 기증세포백혈병은 드문 질환이지만 동종 조혈모세포이식 후 발생할 수 있는 합병증 중의 하나로 잘 알려져 있으며 진단에 있어서 세포유전적 분석 외에도 최근 short tandem repeats (STR) 혹은 variable number of tandem repeats (VNTR) 등의 분자적 분석기술의 발달로 진단이 용이해질 수 있다. 국내에서는 중증재생불량성빈혈 환자에서 동종골수이식 후에 발생한 기증세포기원의 급성 림프구성 백혈병이 보고된 바가 없고 저자들이 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 백혈병; 재생불량빈혈; 골수이식

감사의 글

자료 수집에 도움을 주신 이은미 선생님께 감사를 드립니다.

REFERENCES

1. Deeg JH. Delayed complications after bone marrow transplantation. In: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, eds. Bone marrow transplantation. Boston: Blackwell, 1994: 538-544.
2. Fialkow PJ, Thomas ED, Bryant JI, Neiman PE. Leukaemic transformation of engrafted human marrow cells in vivo. Lancet 1971;1:251-255.
3. Hertenstein B, Hambach L, Bacigalupo A, et al. Development of leukemia in donor cells after allogeneic stem cell transplantation: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Haematologica 2005; 90:969-975.
4. Perla G, Bodenizza C, Falcone A, et al. Misleading cyto-

- genetic evidence of relapse in donor cells after allogeneic bone marrow transplantation corrected by fluorescent in situ hybridization. *Haematologica* 1995;80:292-293.
5. Naoe T, Kiyoi H, Yamanaka K, Naito K, Yamada K. A case of cALL relapse after allogeneic BMT: recurrence of recipient cell origin, initially determined as being that of donor cell origin by sex chromosome analysis. *Br J Haematol* 1989; 73:420-422.
 6. Spinelli O, Giussani U, Borleri G, et al. Need for an accurate molecular diagnosis to assess the donor origin of leukemia relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2000;85:1153-1157.
 7. Murata M, Ishikawa Y, Ohashi H, et al. Donor cell leukemia after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a case report and literature review. *Int J Hematol* 2008;88: 111-115.
 8. Ruiz-Arguelles A. Donor cell leukemia. *Hematology* 2012; 17(Suppl 1):69-71.