

원발성 자가면역 골수섬유증 1예

차의과학대학교 ¹내과학교실, ²병리학교실

임영민¹ · 박치영¹ · 홍원정¹ · 김광일² · 정소영¹ · 오도연¹

A Case of Primary Autoimmune Myelofibrosis

Yeongmin Lim¹, Chi Young Park¹, Won jung Hong¹, Gwangil Kim², Soyoung Chong¹, and Doyeun Oh¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Pathology, School of Medicine, CHA University, Seongnam, Korea

Primary autoimmune myelofibrosis, the development of which is not preceded by a well-defined autoimmune disease, has recently been defined as a distinct clinicopathologic syndrome. We report herein a case of a 68-year-old woman who was diagnosed with primary autoimmune myelofibrosis and present a review of the literature. The patient manifested peripheral pancytopenia, was positive for autoantibodies, and developed myelofibrosis with no preceding autoimmune or hematologic disorders. Her condition was dramatically improved after administration of prednisolone. (Korean J Med 2014;86:632-636)

Keywords: Primary autoimmune myelofibrosis; Leukoerythroblastosis; Prednisolone

서 론

원발성 자가면역 골수섬유증은 다른 질환과 구별되는 임상적 병리학적 특징을 갖고 있으며 자가면역 질환의 선행이 없이 골수섬유증이 발생하는 경우로 정의할 수 있다[1]. 자가면역성이 아닌 원발성 골수섬유증은 특별한 치료법이 없으며 증상에 따라 비장 절제술이나 화학요법 등을 시행할 수는 있으나 치료의 반응과 예후가 불량하다. 하지만 원발성 자가면역 골수섬유증은 스테로이드 치료에도 반응이 양호한 특징을 가진다. 이 질환은 매우 드물게 발병하는 것으로 알

려져 있으나 치료 경과가 비교적 양호한 양성 경과(benign course)를 보인다는 점에서 정확히 진단만하면 치료 가능한 범혈구 감소증의 감별진단 중의 하나로 임상적 의의가 있다.

우리나라에서 보고된 것은 원발성 자가면역 골수섬유증 1예, PUBMED 상에 검색된 증례도 총 16개에 불과했다[1-8]. 본 증례의 원발성 자가면역 골수섬유증은 기존 증례들과는 달리 혈구 감소증에 비해 경도의 골수 섬유화 소견을 보이고 있다는 특징이 있어 이에 보고하는 바이다.

Received: 2013. 4. 9

Revised: 2013. 5. 20

Accepted: 2013. 9. 1

Correspondence to Doyeun Oh, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea

Tel: +82-31-780-5217, Fax: +82-31-780-5208, E-mail: doh@cha.ac.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

환 자: 68세 여자

주 소: 혈액 검사상 범혈구감소증

현병력: 4주 전부터 전신위약감 및 인근 의원에서 시행한 혈액 검사상 범혈구감소증 소견을 보여 내원하였다.

과거력: 10년 전 당남절제술을 받았다.

사회력 및 가족력: 특이사항 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 환자는 혈압 130/70 mmHg, 맥박 70회/분, 호흡 18회/분, 체온은 38.0℃의 생체징후를 보였다. 의식은 명료하였고 결막은 창백하였으며 양하지에 경한 점상출혈이 관찰되었다. 그 외 두경부 진찰상 특이소견은 없었다. 폐음 청진상 이상소견 없었으며 경부 및 액와, 대퇴부의 림프절 종대는 촉진되지 않았고 간 및 비장종대는 없었다.

검사실 소견: 내원 당시 일반혈액검사상 백혈구 1,760/mm³ (분엽호중구 52%, 림프구 32%, 단핵구 8%, 대상호중구 3%, 골수구 4%, 전골수구 1%, NRBC 1.), 혈색소 8.5 g/dL, 혈소판 8,000/uL였다. 말초혈액도말 검사에서 백적혈구모세포증(leukoerythroblastosis)을 보였고(Fig. 1) 일반 생화학 검사에서 AST 22 IU/L, ALT 8 IU/L, BUN 10.2 mg/dL, Cr 0.9 mg/dL, ESR 133 mm/hr, CRP 0.88 mg/dL, total bilirubin 3.83 mg/dL, LDH 676 mg/dL, C3 84.80 mg/dL (참고치: 90-180 mg/dL), C4 5.30 mg/dL (참고치: 10-40 mg/dL), 망상적혈구 2.17%를 보였다.

자가면역 검사에서 antinuclear antibody (ANA) (1:160, a discrete speckled pattern) 양성 및 anti-ds DNA antibody (Ab) 12 IU/mL, direct Coombs' test, lupus anticoagulant, anti β -2 glycoprotein-1 Ab, anti-cardiolipin immunoglobulin (Ig) M 역시 양성소견을 보였으나 전신홍반증에 관련된 malar rash, discoid rash, photosensitivity, arthralgia, oral ulcer, serositis, 소변 검사상 단백뇨 등의 증상 및 병력은 없었다. 그 외 다른 자가면역 검사인 rheumatoid factor, anti neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), 혈소판 항체, anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) Ab, JAK2/V617F mutation, anti-extractable nuclear antigens (ENA) panel 등은 모두 음성이었다.

골수 검사 소견: 골수 흡인 검사상 세포 충실도는 70-80%로 증가되어 있었고 만성 골수섬유화증의 증거인 거대핵세포 무리나 골수구계나 적혈구계의 이형성(dysplastic change), 호산구증가증, 호염기구증가증 및 골경화증은 없었다. 정상 조혈 구성성분들은 매우 감소되었고 대부분의 골수를 lymphoid

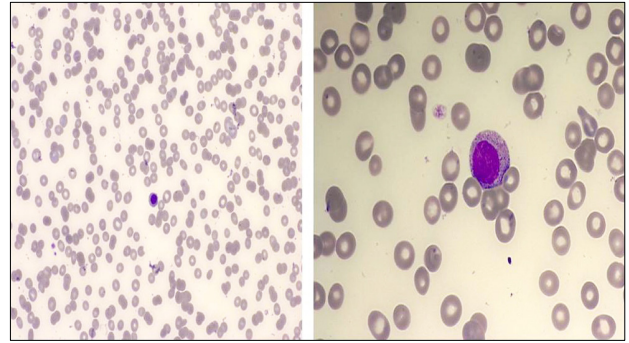


Figure 1. Peripheral smear showed leukoerythroblastic features with mild poikilocytosis.

cell들이 대체하고 있었으며(39.5%) 골수의 모구 수는 0.5%에 불과하였다. 골수 조직의 reticulin 염색에서 혈구감소증에 비해 비교적 경도의 grade 0-1/3의 골수 섬유화증을 보였다(Fig. 2). 관찰된 20개의 분열세포에서 모두 정상 핵형을 보였다. 이상을 근거로 원발성 자가면역 골수섬유화증으로 진단하였다.

치료 및 경과: 본 증례는 프레드니솔론 40 mg/day로 치료를 시작 후 5일 만에 수혈 불응성 혈소판 감소증 및 빈혈, 백혈구 감소증이 개선되어 스테로이드에 매우 양호한 반응을 보였고, 치료 시작 20일 후 일반혈액검사는 백혈구 3,960/uL (분엽호중구 67%, 림프구 21%, 단핵구 11%), 혈색소 10.7 g/dL, 혈소판 124,000/uL였다(Fig. 3). 퇴원 8개월 후에 추적 골수 검사를 시행하니 40-50% 세포충실도의 정상 골수를 보였으며 이전에 보였던 정도의 골수섬유화증은 관찰되지 않았고 레티쿨린 염색에서 골수섬유증의 소견은 보이지 않아 호전된 소견을 보였다. 이후 프레드니솔론은 외래에서 감량하여 복용 중단하였으며 장기간의 스테로이드 사용에 대한 부작용이 우려되어 현재는 azathioprine 100 mg/day로 전환하여 유지 중이다. 총 18개월 동안 외래 추적관찰하였으며 환자 일반혈액검사상 정도의 범혈구 감소증이 있으나 감염이나 출혈 등 특별한 합병증은 발생하지 않고 지내고 있는 중이다.

고 찰

이 증례는 한국에서 보고된 두 번째의 원발성 자가면역 골수섬유증 증례이다. 2003년 Pullarkat 등[1]은 독립된 질병으로서 원발성 자가면역 골수섬유증이 다른 질환과 구별되는 임상적, 병리학적 특징을 갖는 증후군이라고 기술하였고 그

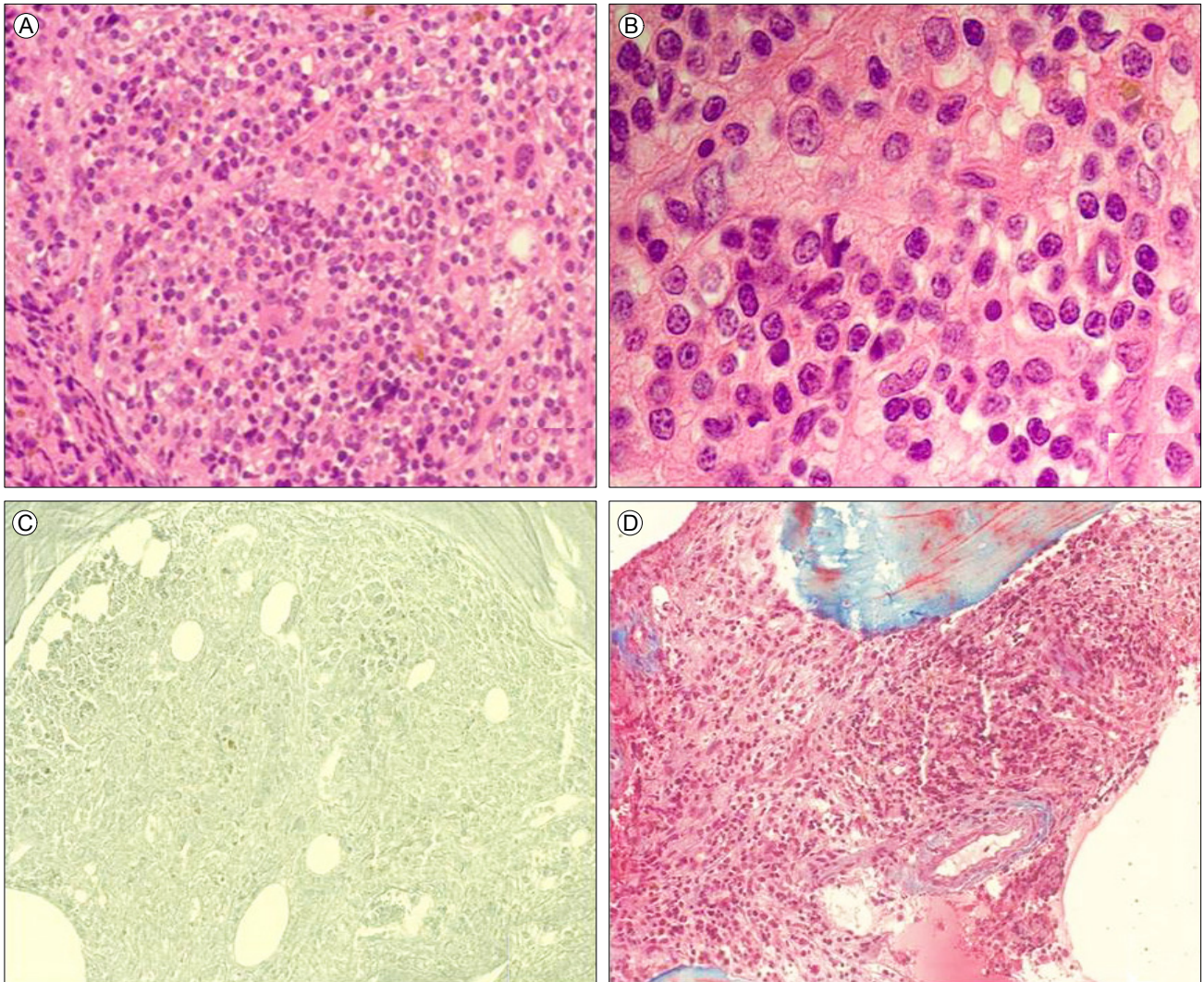


Figure 2. Biopsy specimen showed hypercellular marrow (70-80%). (A, B) Hematoxylin and eosin staining showed that the normal hematopoietic components were markedly depressed. Most of the marrow space was replaced with small- to medium-sized lymphoid cells (A, $\times 400$; B, $\times 1,000$). (C) Reticulin silver staining showed a mild reticulin fiber network ($\times 400$). (D) Masson's trichrome staining showed mild fibrosis ($\times 400$).

진단 기준은 다음과 같다.

- (1) Grade 3 또는 4의 골수섬유증이 있다.
- (2) 거대핵세포 무리나 이형성이 없다.
- (3) 골수구계나 적혈구계의 이형성이나 호산구증가증, 호염기구증가증이 없다.
- (4) 골수의 림프구 침윤이 있다.
- (5) 골경화증의 증거가 없다.
- (6) 비장종대가 없거나 경하다.
- (7) 자가항체가 존재한다.
- (8) 골수섬유증의 원인으로 알려진 다른 선행 질환이 없

어야 한다.

이 진단 기준에서 Grade 3-4의 골수섬유증을 제시하였지만 본 환자에서는 경도의 골수섬유증을 보였다. 만성 골수섬유증의 증거가 없고 양성경과(benign course)를 보이며 자가면역기전이 병태생리의 중심이 되어 면역억제제에 좋은 반응을 보이는 것이 원발성 자가면역 골수섬유증의 분류 목적이라고 할 때 이 증례는 진단 기준에 해당한다고 할 수 있다. Pullarkat 등[1]에 의해 보고된 원발성 자가면역 골수섬유증 7예 중 2예가 Grade 3-4의 섬유증을 나타내지는 않았으며 국내에서 보고된 증례도 8개의 진단 기준 중 골수의 림프구 침

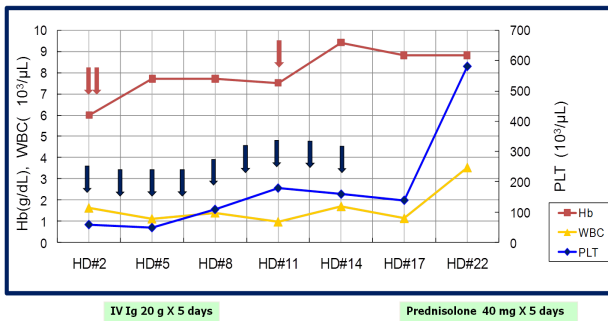


Figure 3. Progress of the patient during hospitalization. The red arrow indicates each single-unit red cell transfusion. The blue arrow indicates each single-donor apheresis platelet transfusion. Dramatic recovery of the platelet count was noted soon after administration of prednisolone. IVIG, intravenous immunoglobulin; WBC, white blood cells; Hb, hemoglobin; PLT, platelets; HD, hospital days.

윤이 없는 등 모든 진단 기준을 만족하지는 못했다[2].

이 질환 자체가 매우 드물고 진단 기준을 정할 당시 비슷한 증례들의 특징들을 찾아 분류하는 형식을 취했기 때문에 진단 기준에 모두 해당하지 않더라도 질병 분류 목적에 맞도록 그 기준을 넓힐 수 있을 것으로 보인다. 본 환자는 골수 검사에서 혈구 감소증에 비해 정도(G0-1/3)의 섬유증을 보였다는 것이 이제까지 보고되었던 원발성 자가면역 골수섬유증 증례와는 다른 점이다[1-4].

자가면역 골수섬유증에서 골수섬유화의 원인으로 자가항체에 의해 자극을 받은 반응성 골수 침윤 림프구에서 분비된 transforming growth factor β 나 substance P 같은 사이토카인을 들고 있으며 따라서 Pullarkat 등은 원발성 자가면역 골수섬유증에서도 비종양성 림프구의 골수 침윤을 특징적 양상으로 보고 진단 기준에 포함시켰다[1-3]. 본 증례 역시 CD 3 (+), CD 20 (+)의 mixture of T and polyclonal B cells가 골수에 39.5% 침착되어 있었다. Pullarkat 등[1]은 transforming growth factor β 같은 lymphocyte-derived cytokine들이 골수섬유증을 유발하는 것뿐 아니라 무효조혈(ineffective hematopoiesis)을 일으켜서 이 질환이 발생한다고 설명하고 있다. 따라서 본 증례는 혈구감소증에 비해 정도의 섬유화증을 일으킨 것으로 보아서 범혈구 감소증을 일으키는 기전이 주로 무효조혈(ineffective hematopoiesis)에 의한 것이었던 것으로 보인다.

원발성 골수섬유증은 전섬유화기(prefibrotic stage)에서 섬유화기(fibrotic stage)로 점차적으로 이행하는 질환으로 전섬유화기에서는 골수가 연령에 비해 세포충실도가 높고 레티쿨린

섬유화도 거의 없거나 경미한 정도라고 보고하고 있다[9]. 본 증례는 정도의 골수섬유증을 동반하고 있어 전섬유화기에 진단되었을 것으로 추정하고 있다. 국내에서 보고된 증례도 세포충실도는 60-90% 정도를 보였고[1] 외국의 증례 중에도 100% 세포 충실도를 보이는 증례가 있었다[2]. 그리고 급성 골수섬유증 환자 46명을 대상으로 한 골수 검사의 병리학 소견을 후향적으로 검토한 한 연구에서도 급성 골수섬유화증의 경우에 골수 검사상 세포충실도나 레티쿨린 섬유화 정도가 다양하게 나타났다[10].

감별진단에 있어서 골수형성이상 증후군에서 급성기에 나타나는 골수섬유증이라고 진단하기에는 이행성 변화를 보이는 세포들이 관찰되지 않았다는 점[1], 에반스 증후군에서 정도의 골수섬유증이 동반될 수 있지만 백혈구 감소증이 너무 두드러지고 골수검사상 섬유증이 있는 소견이 맞지 않았다는 점[2], 몇 개의 자가 항체가 양성소견이 보였으나 자가면역 질환의 어떤 진단 기준에도 맞지 않았다는 점에서 감별진단할 수 있었다. 이 증례는 SLE의 진단에 전통적으로 사용되었던 ACR criteria에는 부합하지 않지만 2012년에 새로이 SLICC (systemic lupus international collaborating clinics)에서 제시한 SLE의 분류 기준(classification criteria)에 따르면 임상적인 기준(혈소판 감소증) 및 면역학적 기준(ANA, anti-dsDNA, antiphospholipid antibody 양성)이 SLE에 해당한다고 할 수도 있다[11]. 따라서 SLE를 완전히 배제할 수는 없지만 이러한 분류를 적용하게 되면 Pullarkat 등[1]에 의해 보고된 원발성 자가면역 골수섬유증 7예 중 대부분이 SLE에 동반된 자가면역 골수섬유증에 해당하게 되며 국내에서 보고된 증례도 SLE로 진단할 수 있게 된다[2]. SLE에 동반된 자가면역 골수섬유증의 경우 면역억제치료의 반응이 원발성 자가면역 골수섬유증에 비해 떨어지고 면역억제 치료 후 추적 골수 검사를 했을 때 상대적으로 혈구감소증은 호전되더라도 골수섬유증의 호전 정도가 적다는 점에서 그들을 각각 분류하는 데 의의가 있다[1]. 따라서 SLE에 대한 SLICC 분류 기준을 그대로 원발성 자가면역 골수섬유증에 적용하는 것은 다소 무리가 있어 보이며 향후 SLE의 분류 기준을 규정하고 이를 타 질환에 적용하는 데 있어 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 증례에서는 보고된 다른 증례들과 같이[1-8] 골수섬유증을 일으킬 만한 다른 원인이 없이 골수에 림프구가 침윤된 소견이 보였고, 코티코스테로이드 및 면역억제제에 좋은

반응을 보였으며 치료 후 골수섬유증의 호전 및 자가항체의 음전을 보였다. 원발성 자가면역 골수섬유증으로 보고된 16례의 PUBMED에서 검색된 증례들과 비교해 보면 양성인 자가항체도 주로 direct Coombs' test, ANA로 본 증례와 비슷한 양상을 보였고 비장비대가 나타나지 않은 점, JAK2/V617F 변이가 음성인 점도 Pullarkat 등이 제시한 진단기준 외에도 본 증례와 공통인 점이었다[1-8].

결론적으로 본 증례는 고령의 환자가 범혈구 감소증으로 내원하였고 원발성 자가면역 골수섬유증으로 진단하에 스테로이드 및 소량의 면역억제제 사용으로 수개월간의 양호한 혈액학적 소견을 유지하는 경우이다. 이에 임상 의들은 범혈구 감소증의 경우 이러한 감별진단을 염두에 두고 환자 진료에 임해야 할 것이다.

요 약

혈구 감소 정도에 비해 정도의 골수섬유증을 동반한 원발성 자가면역 골수섬유증 1례로 스테로이드 및 소량의 면역억제제 사용으로 양호한 혈액학적 소견을 유지하고 골수섬유증의 호전을 보였다. 이 원발성 자가면역 골수섬유증은 선행하는 자가면역 질환이 없고 범혈구 감소증 및 자가면역항체 양성, 골수섬유화증의 증거가 있을 때 감별진단의 하나로 고려해야 할 것이다.

중심 단어: 원발성 자가면역 골수섬유증; 백적혈구모세포증; 프레드니솔론

REFERENCES

1. Pullarkat V, Bass RD, Gong JZ, Feinstein DI, Brynes RK. Primary autoimmune myelofibrosis: definition of a distinct clinicopathologic syndrome. *Am J Hematol* 2003;72:8-12.
2. Park SH, Seo YH, Park PH, et al. A case of primary autoimmune myelofibrosis. *Korean J Hematol* 2009;44:157-162.
3. Rizzi R, Pastore D, Liso A, et al. Autoimmune myelofibrosis: report of three cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2004;45:561-566.
4. Bass RD, Pullarkat V, Feinstein DI, Kaul A, Winberg CD, Brynes RK. Pathology of autoimmune myelofibrosis: a report of three cases and a review of the literature. *Am J Clin Pathol* 2001;116:211-216.
5. Santos FP, Konoplev SN, Lu H, Verstovsek S. Primary autoimmune myelofibrosis in a 36-year-old patient presenting with isolated extreme anemia. *Leuk Res* 2010;34:e35-37.
6. Paquette RL, Meshkinpour A, Rosen PJ. Autoimmune myelofibrosis: a steroid-responsive cause of bone marrow fibrosis associated with systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:145-152.
7. Nakao T, Fukushima T, Shimizu T, et al. Transient myelofibrosis with autoimmune pancytopenia: a case report. *Eur J Pediatr* 2009;168:1003-1006.
8. Nichols B, Saadat P, Vadmal MS. Fatal systemic nonuremic calciphylaxis in a patient with primary autoimmune myelofibrosis. *Int J Dermatol* 2011;50:870-874.
9. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, et al. Disease characteristics and clinical outcome in young adults with essential thrombocythemia versus early/prefibrotic primary myelofibrosis. *Blood* 2012;120:569-571.
10. Thiele J, Kvasnicka HM, Zerhusen G, et al. Acute panmyelosis with myelofibrosis: a clinicopathological study on 46 patients including histochemistry of bone marrow biopsies and follow-up. *Ann Hematol* 2004;83:513-521.
11. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-2686.