

골수 외 골 종괴를 동반한 필라델피아 염색체 양성 급성 림프모구백혈병

동아대학교 의과대학 내과학교실

이호진 · 이해정 · 박인철 · 이지현 · 김성현

A Case of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in an Adult Presenting with an Extramedullary Bone Tumor

Ho Jin Lee, Hye Jung Lee, In Chul Park, Ji Hyun Lee, and Sung-Hyun Kim

Department of Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a lymphoid malignancy characterized by impaired differentiation and proliferation of leukemic myeloblasts. Normal hematopoietic cells are replaced by excess myeloblasts, causing bone marrow failure. Therefore, patients with ALL typically present with symptoms related to infection, anemia, and thrombocytopenia. Extramedullary involvement of ALL as an initial presenting symptom has rarely been reported in adults, although several such cases of relapse have been described. Isolated extramedullary manifestations may lead to a late diagnosis of ALL. We describe herein a patient with Philadelphia chromosome-positive ALL presenting with an extramedullary bone tumor. (Korean J Med 2014;87:101-104)

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia; Extramedullary disease

서 론

급성 림프모구백혈병은 부적절한 조혈과정과 이로 인해 발생하는 백혈병 모구세포의 과다 증식 및 분화 이상을 특징으로 하는 클론성 조혈모세포 질환으로 주로 골수와 혈액을 침범하며 때때로 림프절이나 림프절 외 부위에서 발생하기도 한다. 이로 인해 대부분의 경우 골수부전으로 인한 증상으로 질병이 발현되나 골수 외 증상만을 호소하는 경우는

성인에서는 매우 드물게 보고되어 있으며[1], 재발 시 골수 외 증상으로 인해 급성 림프모구백혈병의 재발이 진단되는 경우도 드물지만 보고들이 있다[2]. 첫 증상이 골수 외 증상으로 시작된 경우 이로 인해 급성 림프모구백혈병의 진단이 지체되는 경우들이 발생할 수 있다. 저자들은 무릎의 통증 이외 특이소견을 보이지 않았던 급성 림프모구백혈병 환자의 사례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

Received: 2013. 10. 1

Revised: 2013. 10. 22

Accepted: 2013. 10. 29

Correspondence to Sung-Hyun Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 602-715, Korea
Tel: +82-51-240-2608, Fax: +82-51-246-5044, E-mail: kshmoon@dau.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: 29세 남자

주 소: 2개월 전부터 지속된 왼쪽 무릎의 통증

현병력: 내원 2개월 전 특별한 외상력 없이 시작된 왼쪽 무릎의 통증 및 종창으로 본원 정형외과 방문하여 단순 방사선 촬영을 시행하였으나 특이소견 보이지 않았다. 특별한 기존 병력이 없었고 8개월 전 건강 검진에서 시행한 일반 혈액 검사 및 혈청 생화학 검사에서도 특이사항 없어 진통소염제 복용 및 재활의학과 협진을 통한 대증 치료를 시작하였다. 그러나 2개월간의 치료에도 증상 호전 없어 시행한 추가 검사 중 일반 혈액 검사에서 백혈구 증다증과 혈소판 감소증이 있어 혈액종양내과로 의뢰되어 내원하였다.

과거력: 특이사항 없었다.

가족력: 특이사항 없었다.

사회력: 특이사항 없었다.

신체 검사 소견: 내원 당시 혈압은 110/70 mmHg, 맥박 수는 117회/분, 호흡 수는 20회/분, 체온은 37.2°C였다. 왼쪽 무릎뼈와 정강뼈 상단부의 통증 및 압통을 호소하였으며 경미한 하부 허리 통증을 호소하였다. 그 외 흉부, 복부 진찰 및 피부, 신경학적 검사상 특이소견은 없었다.

검사실 소견: 내원 당시 시행한 혈액 검사에서 백혈구 14,720/mm³ (호중구 11%, 림프구 20%, 단핵구 2%, 모세포 65%), 혈색소 12.1 g/dL, 혈소판 8,000/mm³ 소견을 보였다. 말초 혈액 도말 검사에서 다수의 모세포(림프모구 88.4%)가 관찰되었으며 정색소성 빈혈 소견과 중증의 혈소판 감소증을 보였다. 혈청 생화학 검사에서는 혈중 요소 질소/크레아티닌 16/1.5 mg/dL, 아스파라진산 아미노전이효소(AST)/알라닌 아미노전달효소(ALT) 95/240 IU/L, 총 단백/알부민 7.0/4.2 g/dL, 나트륨/칼륨 136/4.3 mEq/L, 젖산 탈수소효소(LDH) 1550 U/L, 요산 11.8 mg/dL, C-반응 단백질(CRP) 6.46 mg/dL였다.

영상학적 소견: 2개월 전 정형외과 외래에서 시행한 단순 X-선 촬영에서는 특이소견 보이지 않았으나 입원 이후 시행한 좌측 무릎 자기공명영상에서 좌측 정강뼈 뼈끝, 뼈몸통 끝, 몸쪽뼈 몸통에 골육종으로 의심되는 뼈 종괴가 관찰되었다(Fig. 1). 그 외 흉부 및 복부 단순촬영에서 특이소견이 없었고, 하부 허리통증 호소로 시행한 허리 척추 전산화 단층 촬영상에서도 4-5번 허리뼈 사이의 부풀추간판 소견 외 특이소견은 없었다.

골수 검사 소견: 입원 후 시행한 골수 조직 검사에서 세포 충실도 90-95%의 세포 과다성 골수 소견을 보였으며 백혈병 모세포의 광범위한 침윤을 보였으며 PAS염색에 양성을 나타냈다. 염색체 검사에서 48, XY, +del(1) (p13)×2, t(9;22) (q34; q11.2), del (12) (p11.2) [15]/48, idem, add (15) (q24) [4]/46, XY [1] 소견을 보였다. 면역표현형 검사에서 CD10, CD19, CD20, cCD79a, Tdt, HLA-DR, CD34, cIgM 에서 양성, 분자생물학 검사에서 BCR-ABL 중합효소 연쇄반응 양성을 나타내었다.

치료 및 경과: 뼈 종괴에 대한 조직 검사는 시행하지 않았으나 병력 및 영상학적 검사에서 B 전구세포 림프모구백혈병의 골수 외 병변으로 판단되어 증상 호전을 위하여 내원 2일 후부터 왼쪽 무릎에 대하여 총 12회, 2,400 cGy의 방사선 치료를 시행하고 imatinib 400 mg/day 복용을 시작하였으며 hyper CVAD 항암화학요법(시클로포스파미드, 빈크리스틴, 독소루비신, 텍사메타손)을 병행하여 관해 유도 요법을 시작하였고 4주째 완전관해를 획득하였다. 추적 자기공명영상에서 무릎의 종괴는 주위 연부조직으로의 침범이 감소하였으며 통증 및 종창의 현저한 호전을 보였다. 동종조혈모세포이식을 계획하고 추가적으로 고용량 시타라빈과 메토트렉세이트 항암화학요법과 hyperCVAD 항암화학요법으로 2회의 공고요법을 시행하였다. 남동생과 HLA 형별 검사가 완전 일



Figure 1. Magnetic resonance imaging of the left knee. A bony mass with low signal intensity is evident, exhibiting involvement of the left epiphysis, metadiaphysis, and proximal diaphysis.

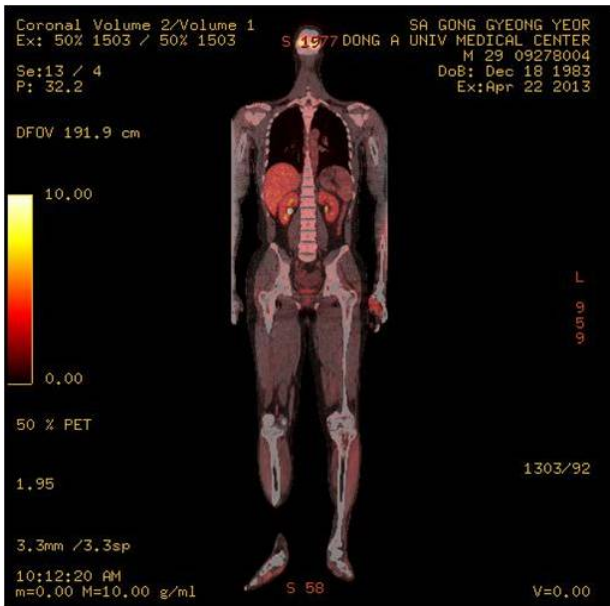


Figure 2. Positron emission tomography after hematopoietic stem cell transplantation.

치하여 플루다라빈과 부셀판을 이용한 골수 제거 전치치 후 동종조혈모세포이식을 시행하였다. 생착에 성공하였으며, 추적 자기공명영상은 시행하지 않았으나 이식 4주째 시행한 전신 양전자방출 단층촬영상 좌측 무릎의 종괴가 완전 소실 되었음을 확인하였으며(Fig. 2), 골수 검사, 염색체 검사 및 분자생물학적 검사상 완전관해가 유지됨을 확인하였다. 이후 이식편대숙주병 없이 15주 동안 완전관해를 유지하였으나 이후 경과관찰 중 혈액 검사에서 모세포가 관찰되어 시행한 골수 검사상 재발이 확인되었고, 그 외 골수 외 병변의 재발 소견은 보이지 않았다. Dasatinib 140 mg/day 투약과 구제요법을 병행하여 치료 시작하였으며, 7주째 재관해에 성공하여 다시 동종조혈모세포이식을 계획하고 있다.

고 찰

B전구세포 림프모구백혈병은 급성 림프모구백혈병의 한 분류로 보통 피로, 출혈경향, 감염 등과 같은 골수부전으로 인한 빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증과 관련된 증상이 나타난다. 간종대, 비종대, 림프절종대의 경우 성인 환자의 절반에서 보이며, 중추신경계 침범도 흔히 나타난다. T세포 림프모구백혈병과 림프종과는 달리 종격동 종괴는 드물다. B세포 림프모구림프종의 경우 피부, 골, 연조직, 림프절에서

흔히 발생한다. 소아의 경우, 근골격계 증상으로 가장 잘 발현되는 악성 종양은 근골격계 종양을 제외한 모든 악성종양에서 급성 림프모구백혈병이 가장 흔한 것으로 알려져 있다 [3]. 소아 또는 청소년 급성 림프모구백혈병 환자에서 근골격계 통증이 약 21-28%에서 발생하는데, 이는 백혈병의 골막 침범에 의해 발생하는 것으로 특히 장골에 영향을 주는 경우가 많다. 그 외에도 골수 침범한 악성 세포들의 괴사로 인한 무균성 골괴사로 인해 통증이 발생하는 경우도 있다 [4,5]. 이러한 근골격계의 침범은 특히 B 전구세포 림프모구백혈병에서 흔하며 다른 골수 외 장기의 침범 및 낮은 말초 혈액 모세포와 백혈구 수치를 보일 수 있다[6]. Chen 등[1]의 증례에서도 혈액 검사에서 완전히 정상 소견을 보이는 골수 외 병변으로 나타나 백혈병의 진단이 지연된 B전구세포 림프모구백혈병의 매우 드문 사례들을 확인할 수 있다.

본 증례의 환자는 진단 수개월 전 본원에서 정기검진 목적으로 시행하였던 일반 혈액 검사에서 특이소견을 보이지 않았으며 내원 수개월 전부터 발생한 무릎 통증 이외에 다른 골수부전과 관련된 증상이나 B증상 또는 간, 비장 종대나 림프절 종대 등의 소견 또한 보이지 않았다. 2개월간의 대증적 치료에도 호전을 보이지 않아 시행한 혈액 검사에서 뒤늦게 B전구세포 림프모구백혈병을 진단받았다. 급성 림프모구백혈병과 림프모구림프종은 생물학적 및 임상적인 공통점으로 혼용되기도 하며 임상적으로 종괴 병변이 종격동 내에 국한되고 백혈병모세포의 골수 침범이 25% 미만인 경우를 림프모구 림프종이라 정의하고 종괴 병변의 유무와 관계없이 골수 침범이 25% 이상인 경우를 림프모구 백혈병으로 정의한다. 따라서 만일 본 증례에서 골수 및 혈액침범 소견이 없었고, 골 병변에 대한 조직 검사로 진단되었다면 B전구세포 림프모구림프종으로 진단되었을 수도 있다.

소아의 경우 진단 당시 B전구세포 림프모구백혈병의 골수 외 병변으로 근골격계의 증상이 비교적 흔하지만 성인의 경우는 드물다. Lin 등[7]은 25명의 B전구세포 림프모구백혈병 환자 중 20% 인 5명에서 골 병변을 보고하였으나, 이 중 3명이 35세 미만이었다. 성인 환자에서 골 병변을 주소로 B전구세포 림프모구백혈병의 진단을 받은 증례는 국내에서는 보고되지 않았으며, 국내 학술지에서는 터키에서 T전구세포 림프모구백혈병이 유방 종괴로 진단받은 1예가 보고되어 있다[2]. B전구세포 림프모구백혈병에서 골수 외 공간이나 장기에 직접적으로 파종되는 정확한 이유는 아직 밝혀지지 않

았으나 급성 림프모구백혈병에서 골수 외 장기의 침투와 밀접한 관련이 있는 케모카인 수용체 CXCR4과 그 리간드인 stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)와 관련이 있는 것으로 보고되고 있다. CXCR4의 과발현이 백혈병 모세포의 내피세포 사이 이주를 유도하며 SDF-1/CXCR4 신호는 특히 백혈병 B전구세포의 부착을 강화하는 데 중요하다. 백혈병 초기의 백혈병 모세포의 말초 혈액에의 유출이 이를 통해 골수 외 공간 또는 장기로의 진입하여 새로운 서식지에 자리잡도록 한다. 그 외 관련된 잠재적인 인자로 vascular endothelial growth receptor 1이 있다[8,9]. 또한 이러한 골수 외 병변은 첫 진단 당시보다는 항암화학요법이나 동종조혈모세포이식 이후 재발 시 좀 더 흔히 발생한다. 이러한 골수 외 재발은 고환이나 중추신경계 같은 장벽이 존재하는 부위에 호발하고, 이는 항암화학치료와 방사선치료 또는 동종조혈모세포 이식후의 이식편대백혈병 효과가 미치지 않는 말초부위에서 재발하기 때문인 것으로 알려져 있으며[10], 유방, 고환, 척추병변 등에 재발한 증례들은 보고가 있으나 본 증례와 같이 성인 환자에서 단독 골 병변으로 시작하여 처음 진단된 경우는 매우 드물고 국내에서도 보고되지 않았다.

본 증례처럼 근골격계의 통증 이외 백혈병을 시사할 만한 다른 증상이 없는 경우, 백혈병의 진단이 지연되어 적절한 치료 또한 지연되게 된다. 따라서 적절한 보존적 치료에도 불구하고 이유를 알 수 없는 근골격계의 통증이 지속되는 경우, 혈액 검사 및 자기공명영상 등 추가 검사를 통하여 적극적으로 원인을 찾으려는 노력을 기울일 필요가 있을 것이다. 특히 병원급 의료기관과 달리 즉각적인 혈액 검사가 용이하지 못한 의원급 의료기관에서는 B전구세포 림프모구백혈병을 포함한 급성 림프모구백혈병의 가능성을 의심해 보는 것이 필요하다.

요 약

본 증례에서 저자들은 주기적인 혈액 검사에서 정상소견을 유지하였고 백혈병의 골수 외 침범으로 인한 무릎의 통증 이외 특이소견을 보이지 않았던 급성 림프모구백혈병 환자의 사례를 국내에서 경험하였기에 보고하는 바이다.

중심 단어: 급성 림프모구백혈병; 골수 외 침범

REFERENCES

1. Chen CC, Weng HH, Hwang CE, Lu CH, Chen PT, Gau JP. Acute leukemia presenting with extramedullary diseases and completely normal hemogram: an extremely unusual manifestation unique to pre-B ALL. *Am J Hematol* 2010;85:729-731.
2. Bayrak IK, Yalin T, Ozmen Z, Aksoz T, Doughanji R. Acute lymphoblastic leukemia presented as multiple breast masses. *Korean J Radiol* 2009;10:508-510.
3. Trapani S, Grisolia F, Simonini G, Calabri GB, Falcini F. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: a 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:348-359.
4. Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, Buchanan GR. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr* 1990;117(2 Pt 1):233-237.
5. Körholz D, Bruder M, Engelbrecht V, Rütger W, Göbel U. Aseptic osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1998;15:307-315.
6. Maman E, Steinberg DM, Stark B, Izraeli S, Wientroub S. Acute lymphoblastic leukemia in children: correlation of musculoskeletal manifestations and immunophenotypes. *J Child Orthop* 2007;1:63-68.
7. Lin P, Jones D, Dorfman DM, Medeiros LJ. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma: a predominantly extranodal tumor with low propensity for leukemic involvement. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1480-1490.
8. Crazzolaro R, Bernhard D. CXCR4 chemokine receptors, histone deacetylase inhibitors and acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2005;46:1545-1551.
9. Juarez J, Dela Pena A, Baraz R, et al. CXCR4 antagonists mobilize childhood acute lymphoblastic leukemia cells into the peripheral blood and inhibit engraftment. *Leukemia* 2007;21:1249-1257.
10. Lee JH, Choi SJ, Lee JH, et al. Anti-leukemic effect of graft-versus-host disease on bone marrow and extramedullary relapses in acute leukemia. *Haematologica* 2005;90:1380-1388.