

전신성홍반성낭창에 동반된 급성전골수성백혈병 1예

양진혁 · 조성란 · 현봉학 · 임영애 · 이위교

아주대학교 의과대학 진단검사의학교실

Acute Promyelocytic Leukemia Developed in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus

Jin Hyuk Yang, M.D., Sung Ran Cho, M.D., Bong Hak Hyun, M.D., Young Ae Lim, M.D., and Wee Gyo Lee, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

A 19-year-old, woman who had been diagnosed as systemic lupus erythematosus (SLE) a year ago, was admitted because of fever, dizziness, and sustained postoperative bleeding after a hemorrhoidectomy. On admission, a CBC revealed pancytopenia (Hb 6.2 g/dL, WBC 1,200/ μ L, platelets 11,000/ μ L) with a shift to the left, and the FDP and D-dimer were positive. She was treated for sepsis and disseminated intravascular coagulation. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) was administered twice for severe neutropenia. An increase in WBC and immature myeloid cells, mainly hypergranular promyelocytes on the peripheral blood followed and was considered to be the effect of G-CSF. To evaluate the cause of pulmonary infiltrates, bronchoalveolar lavage (BAL) was performed on the 5th day of admission. The BAL fluid revealed many promyelocytes and myelocytes with occasional structures recognized as Auer rods. Acute promyelocytic leukemia (APL) was confirmed on the bone marrow study and chromosome analysis. Unfortunately, the patient died of septic shock on the 9th day of admission. We report here a very rare case of APL diagnosed in a SLE patient, the diagnosis of which was somewhat delayed due to the use of G-CSF and superimposed sepsis. (*Korean J Lab Med* 2002; 22: 232-5)

Key words : *Systemic lupus erythematosus, G-CSF, Bronchoalveolar lavage, Acute promyelocytic leukemia*

서 론

전신성홍반성낭창(systemic lupus erythematosus, SLE) 환자에서 급성골수성백혈병의 발생은 매우 드물게 보고되어 있으나[1] 아직 국내 보고는 없다.

저자들은 SLE 환자에서 외과적 수술 후 발생한 파종성혈관내 응고(disseminated intravascular coagulation, DIC)를 치료하던 중 나타난 혈액이상소견을 granulocyte colony-stimulating fac-

tor (G-CSF) 투여효과로 간과하였다가 기관지폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluid) 검사가 계기가 되어 진단된 급성전골수성백혈병(acute promyelocytic leukemia) 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

19세 여자 환자가 개인 병원에서 치질로 인해 치핵절제술(hemorrhoidectomy)을 받은 후 2일간 지속되는 발열, 현기증 및 수술 후 출혈로 본원 응급실을 거쳐 입원하였다. 응급실 내원 당시 전신 쇠약과 피로, 식욕부진 및 오심이 있었고 혈압 110/70 mmHg, 분당 맥박수 96회, 호흡수 20회, 체온 37.8°C 이었으며 결막이 약

접 수 : 2002년 7월 11일 접수번호 : KJCP1591
수정본접수 : 2002년 8월 31일
교신저자 : 조성란
우 442-721 경기도 수원시 팔달구 원천동 산5
아주대학병원 진단검사의학과
전화 : 031-219-5782, Fax : 031-219-5778
E-mail : sungran@madang.ajou.ac.kr

간 창백하였다. 환자는 1년 전 발열, 헤파 발진(malar rash), 구강내 궤양 및 관절통 등이 있어 본원 내과에서 SLE로 진단되었고 이후 경구용 스테로이드로 치료하면서 외래 추적관찰 중이었다. 수술 후 DIC, 패혈증을 의심하여 항생제 치료를 시작하였고 적혈구 2단위와 농축혈소판 8단위를 수혈하였다. 호중구감소증이 심하여 입원 2일째부터 G-CSF (Neutrogin, 중외제약, 한국) 250 μg 씩 이틀간 투여하였고, 입원 3일째 육안적 혈뇨, 무뇨증, 혈중 크레아티닌 증가 소견 보여 급성신부전증 진단 하에 혈액 투석을 시작하였으며 폐부종으로 인한 호흡곤란 및 의식저하로 기관 삽관을 실시하였다. 입원 5일째 흉부 X선 검사에서 폐침윤이 호전되지 않아 기관지폐포세척을 시행한 결과 폐부종 및 폐출혈로 의심되는 소견이 보였다. 그러나, 기관지폐포세척액에서 Auer체를 가진 미성숙 전골수구가 관찰되어 백혈병 의심 하에 입원 8일째 골수천자 및 생검, 백혈병 표지자 검사를 실시하여 급성전골수성백혈병으로 진단하였으나 환자는 입원 9일째 패혈증성 속으로 사망하였다.

검사소견

내원 당시 CBC는 혈색소 6.2 g/dL, 백혈구수 1,200/ μL (promyelocyte 6%, myelocyte 3%, metamyelocyte 1%, band 1%, segmented neutrophil 5%, lymphocyte 76%, monocyte 8%), 혈소판수 11,000/ μL 로 범혈구감소증이 있었고(Fig. 1), 적혈구침강속도 95 mm/시로 증가되어 있었다. PT/aPTT는 13/28초(참고치 10-13/28-42초), 섬유소원 422 mg/dL (참고치 190-430 mg/dL)로 정상이었으나, 섬유소분해산물 20.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상, D-dimer 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상, C-reactive protein 1.6 mg/dL (참고치 0.0-0.8 mg/dL)로 증가되어 있었다. 항핵항체는 1:320

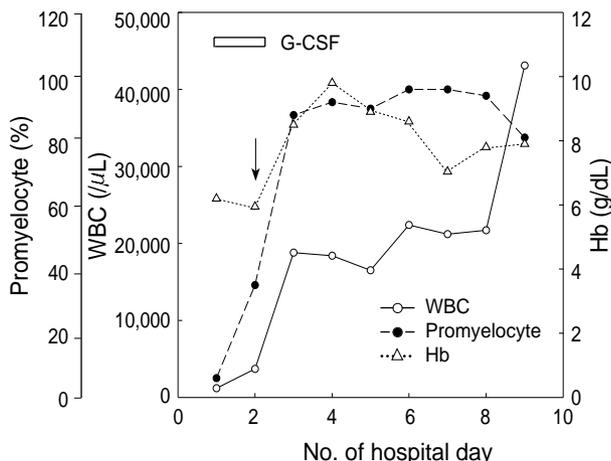


Fig. 1. CBC profiles of the patient with systemic lupus erythematosus and acute promyelocytic leukemia. An arrow and an open bar indicate a transfusion of 2 units of RBCs and injections of G-CSF, respectively.

양성(speckled 형), 항-dsDNA 항체는 음성이었고 보체는 정상이었다. 혈액배양검사는 6병 중 1병에서 coagulase negative staphylococcus가 자랐으나 오염에 의한 것으로 생각되었다. 입원 3일째 PT/aPTT 19/28초로 PT가 연장되었고, 일반화학검사상 BUN 25.8 mg/dL, creatinine 3.0 mg/dL, ALT 330 U/L, AST 1,040 U/L, LD 7,050 U/L로 증가되어 있었다. 입원 5일째 채취한 기관지폐포세척액은 육안상 붉고 혼탁한 액체로 적혈구수 10,000/ μL 이상, 백혈구수 30/ μL 이었으며, cytospin상 간혹 Auer체를 포함하고 있는 미성숙 전골수구와 골수구가 다수 관찰되었다(Fig. 2). 골수천자 도말에서는 아주르친화성 과립이 풍부한 전골수구가 전체 유헤세포의 77%로 현저히 증가되어 있었고(Fig. 3), 보다 성숙한 형태의 골수성 세포는 거의 관찰되지 않았다. 세포화학검사 결과 Sudan Black B 염색에 양성하였고, 유세포분석기를 이용한 백혈병 표지자 검사에서는 CD13, CD33이 각각 99%, 85%로 양성이었으며, CD34, HLA-DR은 음성이었다. 골수천자 절편 및 골수생검에서는 세포충실도가 80%였고,

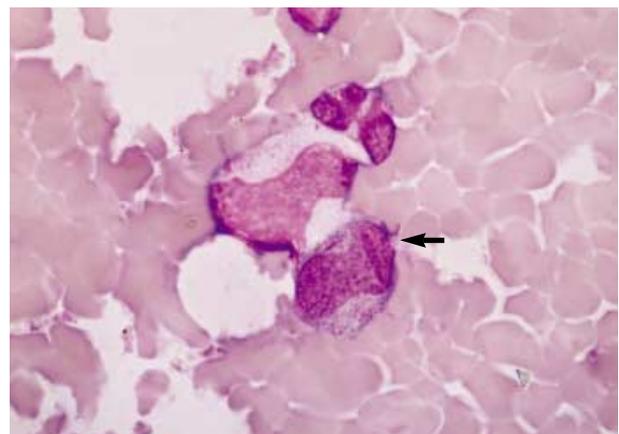


Fig. 2. A promyelocyte with a structure recognized as Auer rod (arrow) on cytospin of BAL fluid (Wright-Giemsa stain, $\times 1,000$).

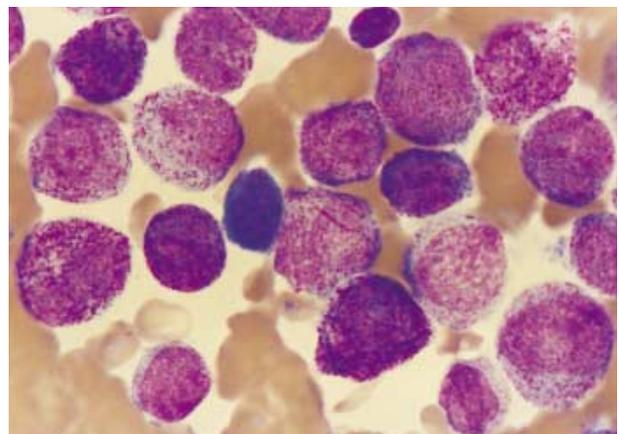


Fig. 3. Hypergranular promyelocytes with occasional Auer rods in the bone marrow aspirate (Wright-Giemsa stain, $\times 1,000$).

골수 전체에 미성숙한 골수성 세포의 증식이 현저하였다. 골수로 시행한 염색체 검사상 핵형은 46,XX,t(15;17)(q22;q11)이었다. 입원 9일째 시행한 혈액배양검사 6병 모두에서 *Klebsiella pneumoniae*가 배양되었다.

고 찰

SLE를 비롯한 자가면역질환은 여러 악성 림프종이나 백혈병과 연관이 있는 것으로 보고되어 있다. 그러나, 비교적 높은 빈도로 발생하는 악성 림프종과는 달리 급성골수성백혈병이 동반되는 경우는 매우 드물다. 이처럼 서로 다른 두 질환이 동반되는 것은 자가면역질환이 기저의 종양에 과민하거나, 종양의 발생과 밀접하게 연관되어 자가면역질환이 먼저 나타나기 때문으로 해석된다 [1, 2]. 반면에 자가면역질환이나 백혈병 모두 세포의 자발적인 증식에 기인하므로 두 질병이 동일한 질환의 다른 표현이라는 주장도 있는데 [3], 이들 질환이 종종 부신피질스테로이드나 전리방사선 또는 면역억제제와 같은 동일한 치료제에 반응하는 것이 이를 뒷받침한다.

Taguchi 등 [1]의 보고에 따르면, 본 증례와 마찬가지로 SLE와 급성골수성백혈병을 동반한 환자 12명 중 8명은 스테로이드 치료의 기왕력을, 5명은 azathioprine 치료의 기왕력을 가지고 있었다. 따라서 SLE 환자에서 스테로이드나 면역억제제의 사용이 백혈병의 발병과 어느 정도 관련이 있을 것으로 생각되고 있으나 정확한 기전은 알 수 없다 [1, 4]. 면역억제제 치료에 의해 백혈병이 발생한 것이거나 기저질환에서 인식되지 않았던 과정이 나중에 발현되는 것일 수도 있지만 백혈병이 SLE의 자연경과에서 마지막 과정일 수도 있다 [4].

Saxne 등은 전백혈병증후군(preleukemic syndrome)이 SLE의 양상을 보일 수 있다고 보고하였다 [5]. SLE 환자에서 골수검사는 다른 검사 결과와 함께 종합적으로 분석할 때 질병양상의 이해 및 예후 추정, 치료 방향 설정에 실제적인 도움을 줄 수 있으나 [6] 진단 당시 또는 질병 경과 중에 흔히 관찰되는 혈액학적 이상소견에 대하여 발생빈도가 낮은 백혈병의 가능성을 배제하기 위해 골수검사와 같은 침습적인 검사를 일상적으로 시행하는 데에는 한계가 있다. 그러나, 이 등 [6]에 의하면 심한 혈구감소증의 원인 규명 및 기전 이해를 위해 골수검사를 받은 환자는 전체 SLE 환자의 3.4%에 불과하므로 SLE로 진단된 환자에서 범혈구감소증이 있거나 심한 혈구감소증이 있을 때 선별적으로 골수검사를 시행하는 것이 가능할 것으로 생각된다.

최근에는 심한 호중구감소증의 치료를 위해 G-CSF를 많이 사용하는데, 이 때의 말초혈액 소견은 호중구 증가와 미성숙 과립구의 출현이 특징적이고 과립구에서는 독성과립이 자주 관찰된다 [7]. 본 예에서는 말초혈액에 전골수구가 관찰되었음에도 불구하고, 폐혈증과 DIC, G-CSF 투약 경험 때문에 초기에 급성전골수성백혈병을 미처 의심하지 못하였다. 그러나, 말초혈액에서는 관

찰할 수 없었던 Auer체를 포함한 미성숙 전골수구와 골수구가 기관지폐포세척액에서 관찰되어 골수검사를 시행하였다. 골수 소견이 백혈병에 의한 것인지 G-CSF의 효과에 의한 것인지는, 성숙과정에서 좌방이동의 정도와 더 성숙한 형태의 골수성 세포가 존재하는지 여부가 감별에 중요하다. 본 예에서는 전골수구 외에도 더 성숙한 형태의 골수성 세포가 거의 관찰되지 않았고, 15번과 17번 염색체의 전위가 증명되어 급성전골수성백혈병으로 진단하는데 어려움이 없었다.

SLE와 급성골수성백혈병의 병발은 앞에서 언급한 보고자들의 주장대로 두 질환 사이에 특정 관계가 있을 수도 있고 서로 다른 두 질환이 우연히 같은 환자에서 발생한 것일 가능성도 있지만 지금까지 보고된 증례가 많지 않아서 단정하기 어려우므로 앞으로 더 많은 증례수집을 통해 병발 기전을 규명해야 할 것으로 생각된다. 또한 본 증례처럼 G-CSF 사용 후 나타나는 혈액학적 소견이 백혈병의 진단을 지연시킬 수도 있으므로 G-CSF 사용 전·후에 말초혈액 도말표본의 주의 깊은 관찰과 추적관찰이 필요하리라 사료된다.

요 약

일년 전 SLE로 진단받은 19세 여자 환자가 치핵절제술 후 발열, 현기증 및 수술부위 출혈로 입원하였다. 입원당시 CBC는 좌방이동을 동반한 범혈구감소증(혈색소 6.2 g/dL, 백혈구수 1,200/ μ L, 혈소판수 11,000/ μ L)을 보였으며, 섬유소분해산물과 D-dimer는 양성이었다. 폐혈증 및 DIC로 치료하였으며, 중증 호중구감소증으로 G-CSF를 두 차례 투여하였다. 말초혈액에서 과립이 많은 전골수구가 대부분인 미성숙 골수구와 백혈구의 증가가 관찰되었으나, G-CSF를 투여한 효과로 간주되었다. 입원 5일째, 폐 침윤의 원인을 규명하기 위한 기관지폐포세척액에서 Auer체를 포함하고 있는 전골수구가 관찰되어 골수검사 및 염색체 검사를 하였고, 급성전골수성백혈병으로 진단되었다. 환자는 입원 9일째, 폐혈증성 속으로 사망하였다. 저자들은 SLE 환자에서 G-CSF의 사용 및 폐혈증으로 인하여 진단이 지연되었던 급성전골수성백혈병이 동반된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Taguchi F, Miyoshi T, Nakajima N, Nishimura J, Nawata H. *Acute promyelocytic leukemia developed in the course of systemic lupus erythematosus: a case report.* Jpn J Clin Hematol 1990; 31: 1965-6.
2. Deaton JG and Levin WC. *Systemic lupus erythematosus and acute myeloblastic leukemia. Report of their coexistence and a survey of possible associating features.* Arch Intern Med 1967; 120: 345-8.

3. Dameshek W and Schwartz RS. *Leukemia and autoimmunization-some possible relationships. Blood* 1959; 14: 1151-8.
4. Paolozzi FP and Goldberg J. *Acute granulocytic leukemia following systemic lupus erythematosus. Am J Med Sci* 1985; 290: 32-5.
5. Saxne T, Turesson I, Wollheim F. *Preleukemic syndrome simulating SLE. Acta Med Scand* 1982; 212: 421-4.
6. 이수연 및 지현숙. 전신성홍반성낭창의 혈액학적 소견. *대한임상병리학지* 1998; 18: 14-9.
7. Foucar K. *Bone marrow pathology. 2nd ed. Chicago: ASCP press, 2001: 654-81.*