

만성 골수성 백혈병의 뇌수막 과립구육종 1예

신성훈

고신대학교 의과대학 내과학교실

Case Report : Leptomeningeal Granulocytic Sarcoma of Chronic Myelogenous Leukemia

Seong-Hoon Shin

Department of Internal Medicine Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Granulocytic sarcoma is an extramedullary solid tumor which results from the localized proliferation of myelogenous leukemic cells. Leptomeningeal involvement of granulocytic sarcoma is very rare in chronic myelogenous leukemia (CML). Some patients improve after surgery and radiotherapy but the prognosis is so poor that most patients die within months. The author experienced a case of chronic myelogenous leukemia associated with a leptomeningeal granulocytic sarcoma. The patient was a 27 year-old female and she was admitted with acute visual disturbance. She was diagnosed as extramedullary progressive disease of CML 1 year after Imatinib therapy. Therefore, the author report this case with literature review.

Key words : Leptomeningeal granulocytic sarcoma, CML, Visual disturbance

서 론

과립구육종(granulocytic sarcoma)은 골수 외(extramedullary) 부위에 발생하는 골수계 미분화 세포로 구성된 악성 종양으로 대부분 백혈병의 경과 중 발생한다. 국소성 고형 종괴를 형성하며 안와, 부비동, 골막, 골 및 피부에 호발한다. 중추신경계에 발생하는 경우는 드물고, 특히 뇌수막을 침범하는 뇌수막 과립구육종은 매우 희귀하다. 저자는 만성 골수성 백혈병으로 글리벡 투여 후 혈액학적 관해는 얻었으나 분자 생물학적 관해는 얻지 못해 글리벡 600 mg으로 증량 치료하던 만성 골수성 백혈병 환자에서 발생한 뇌수막 과립구육종 1례를 경험하였기에 증례 보고한다

증 례

환 자 : 24세, 여자

주 소 : 시력저하

현병력 : 내원 1년 전 간, 비종대를 주소로 외부 병원 방문하여 시행한 골수 검사 상 백혈구의 과립구계 세포(granulocytic series)의 과도한 증식 소견 관찰되었고 골수계-적혈구계 비(myeloid-erythroid ratio)는 39:1이었으며 myeloblast 3.4%, promyelocyte 5.5%, myelocyte 11.8%, metamyelocyte 11.3%, 세포 충실도(cellularity) 100%였다. 골수 조직 섬유화는 관찰되지 않았다. 필라델피아 염색체 양성 BCR/ABL major(+), BCR/ABL minor(-) 만성기의 만성 골수성 백혈병으로 진단받았다. 이후 글리벡 400 mg을 하루에 한차례 복용했다. 본원 방문 6개월 전 즉 글리벡 치료 시행 6개월경과 시점 시행한 골수 검사 상 혈액학적 관해는 확인되었으나 세포유전학적 검사 상 19개의 중기(metaphase) 세포 중 하나에서 9번 염색체와 22번 염색체 사이에 전위(translocation)가 일어난 46,XX, t(9;22)(q34;q11.2)[1]/46,XX[18] 핵형 관찰되었다. 글리벡 동량을 유지하며 경과 관찰하던 중 본

교신저자 : 신 성 훈

주소 : 602-702, 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 의과대학 내과학교실

TEL : 051-990-6107

FAX : 051-990-3005

E-mail : ssh1533@hanmail.net

원 방문 3개월 전 시행한 골수 검사에서도 BCR/ABL major 지속적으로 양성 소견 보여 글리백 용량을 600 mg으로 증량하고 경과 관찰 시행하였다. 내원 1개월 전 서서히 악화되는 시력저하, 오심, 구토 증상으로 있어 같은 병원 방문하였고 유두 부종(papilledema), 빛 동공 반사 저하 소견 보여 본원으로 전원되었다.

과거력 : 특이소견 없음

가족력 : 특이소견 없음.

사회력 : 특이소견 없음.

신체검사 소견 : 환자는 급성병색을 보였으며, 내원 당시 혈압 150/95 mmHg, 맥박수 102회/분, 호흡수 22회/분, 체온 37.2℃였다. 복부 진찰 상 간과 비장은 만져지지 않았으며, 림프절 종대도 관찰되지 않았다.

검사 소견 : 말초혈액 검사 상 혈색소 11.2 gm/dL, 백혈구 수 12,400 /mm³ (중성구 68%, 림프구 20%), 혈소판 수 123,000 /mm³이었으며, 생화학적 검사 상 총 단백 6.1 g/dL, 알부민 2.9 g/dL, AST 18 IU/L, ALT 10 IU/L, ALP 93 IU/L, LDH 564 IU/L, BUN 16 mg/dL, creatinine 1.3 mg/dL이었고, 동맥혈 가스 검사상 pO₂ 71 mmHg, pCO₂ 41 mmHg, pH 7.35였다.

방사선 소견 : 뇌 CT와 뇌 MRI 검사 상 양측 외측 내실(lateral ventricle)과 제 4뇌실, 소뇌, 중뇌수도관(mesencephalic aqueduct)에 걸쳐 전반적인 음영 증가 소견을 보이는 종괴 관찰되었다. (Fig 1,2)

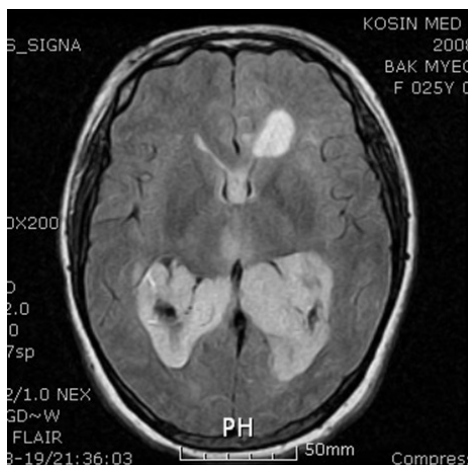


Fig. 1. Axial T2-weighted magnetic resonance image with Gd-DTPA showing diffuse enhancing lesions along the both lateral ventricles, 4th ventricle and mesencephalic cistern.

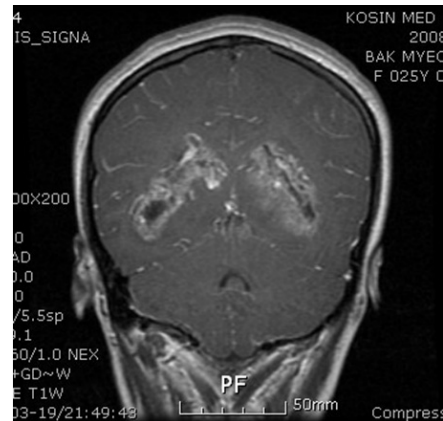


Fig. 2. Coronal T1-weighted magnetic resonance image with Gd-DTPA showing diffuse enhancing lesions along the both lateral ventricle, 4th ventricle, cerebellum and mesencephalic cistern

골수 소견 : 골수 검사 상 혈액학적 관해 유지되고 있었으나 BCR/ABL major 양성 소견 지속되었다.

안저 소견 : 형광 안저 촬영상 모세관 유출과 황반부 부종 관찰되었다. (Fig 3)



Fig. 3. Fundus photographic finding with severe papilledema and retinal hemorrhages.

뇌 척수액 소견 : BCR/ABL major 양성소견 보였다.

임상경과 및 치료 : 환자는 복용 중이던 글리백을 600mg에서 800mg으로 증량하였고 dexamethasone과 mannitol 투여로 증가된 두개내압 (Intracranial pressure) 조절하며 방사선 치료 시행하였다. 방사선 치료 3일 쯤 갑작스런 호흡 곤란과 의식 불명 상태 발생하여 적극적인 심폐소생술 시행하였으나 호전되지 않았다.

고 찰

백혈병의 특이성 병변의 일종인 과립세포성 육종은 골수 세포 계통의 미성숙 세포들로 구성된 골수 외 종양으로 1811년 Burns가 처음 기술하였다.¹⁾ 1893년 Dock에 의해 백혈병과의 연관성이 밝혀졌고, 1966년 Pappaport가 과립세포성 육종이라고 명명하였다.²⁾ 1853년 King이 녹색 종이라 명명하였는데 이는 종양세포에 함유된 Myeloperoxidase 효소에 의해 조직의 절단면이 공기에 노출될 때 녹색을 나타내는 것에서 기인한다.³⁾ 호발 연령은 4-5세이고 15세 이하의 환자에서 60.1% 발생하는 것으로 보고되고 있다.³⁾ 드물게는 말초 혈액이나 골수에서 백혈병의 소견 없이 진행하여 발생하기도 한다.³⁾ 호발 부위는 주로 안와, 부비동, 골막, 골 및 피부이며 드물게 중추신경계를 침범한다.³⁾ 급성 또는 만성 골수성 백혈병 환자 중 3.1%-9.1%에서 과립구육종의 발생이 보고되고 있고 특히 뇌수막 과립구육종은 매우 드물어, 급성 골수성 백혈병에서 발생한 경우는 문헌에 따라 0.2-0.8%의 빈도로 보고되고 있다.³⁾ 1998년 4월부터 2004년 9월 까지 6년 5개월 국내 한 기관의 혈액 종양 센터에서 가료한 급성 골수성 환자 1331명중 15례, 만성 골수성 환자 744명중 4례, 혼합형 급성 백혈병 환자 122명중 1례가 발생하여 전체 백혈병에서의 발생율은 2197명 중 20명이 발생하여 0.91 %의 빈도를 보였다.⁴⁾ 평균 연령은 28.3세 (4-52)였고, 남자 13명, 여자 7명이었다.⁴⁾ 단발성 병변은 11례, 다발성 병변은 9례였으며, 병변은 척추 12례, 뇌실질 5례, 사지 6례, 흉부 2례, 골반부 2례, 두개골 및 안구에 각각 1례씩 발생되었다.⁴⁾ 과립구 육종은 급성 골수성 백혈병 환자 15명, 만성 골수성 백혈병 환자 4례에서 그리고 혼합형 급성 백혈병 환자 1례 등 총 20명 환자에서 발생하였다.⁴⁾ 백혈병의 치료 과정 중 과립구 육종의 발

병 시기별로는 완전 관해 되었을 때 발병한 것이 8례, 특히 이중에서 4례는 만성 골수성 백혈병이 급성 백혈병으로 재발 악화 되면서 육종이 발병하였고, 나머지 12례는 급성 골수성 백혈병 환자의 치료 과정 중 과립구성 육종이 병발하였다.⁴⁾ 6례에서만 조직 검사 상 미성숙한 골수 모세포와 림파구 등이 혼재된 전형적인 과립구 육종을 확인할 수 있었다.⁴⁾ 평균 18개월의 경과 관찰 기간 중 만성 골수성 환자의 경우는 4명 모두 사망하였고, 전체 환자는 모두 12명 (12/20)이 과립구성 육종의 발병이후 6.5개월 만에 사망하였으며, 연령과 예후는 고령 발생 시 더욱 불량하였다.⁴⁾ 백혈병 환자에서 발생한 과립구 육종의 예후는 불량하였고, 특히 만성 골수성 환자에서 발생 시 예후가 더욱 불량하였으나, 급성 골수성 환자의 경우 반드시 불량한 예후를 보이는 것은 아니므로 백혈병 자체에 대한 적극적인 항암 치료와, 과립구 육종에 대한 방사선 치료의 병합 요법이 필요하다고 언급하였다.⁴⁾ 1997년부터 국내에 보고된 두개강내 과립구육종(intracranial granulocytic sarcoma)의 증례들을 Table 1. 에 정리하였다. Imrie 등의 보고에 따르면 급성이나 다른 골수성 질환이 전신적으로 나타나기 이전에 발생하거나 고령에서 발생한 경우 예후가 나쁘다고 지적하였다.⁵⁾ 두개(cranial) 또는 두개강내(intracranial) 과립구육종 발생 시 나타나는 증상이나 증후들은 비특이적이며 뇌혈관 조영술(cerebral angiography)을 시행하면 뇌수막 혈관으로부터 공급받는 국소적인 종괴가 관찰되기도 한다.⁶⁻⁷⁾ 조영 증강 전 뇌 컴퓨터 단층 촬영 상 다양한 형태의 부종을 동반한 고밀도(hyperdense)음영 또는 등밀도(isodense)음영의 국소 종괴가 관찰된다.⁷⁻⁸⁾ 조영 증강 후에는 중심부가 다소 저밀도(hypodense) 소견을 보이는 경계가 명확하고 균일한 중앙 조영 증강현상 관찰된다.⁷⁻⁸⁾ 대부분의 과립구육종은 뇌 MRI 검사 상 T1 강조 영상 (T1-weighted)에서 상대적

Table 1. Summary of cases with intracranial granulocytic sarcoma in Korea

Reference	Sex/Age	Previous diagnosis	Sites of granulocytic sarcomaL-spine, cerebrum	Treatment	Outcomes	Disease state
Lee et al. ⁴⁾	M/38	CML	L-spine, cerebrum	RT, CTx	Death	C/R state
Lee et al. ⁴⁾	F/20	AML(M2)	T-spine, cerebrum	RT	Death	progression
Lee et al. ⁴⁾	M/40	AML(M0)	cerebrum	RT	Death	progression
Jeong et al. ¹⁰⁾	M/23	ALL	both cavernous sinus	RT, CTx, SCT	S/R(18mo)	progression
Ahn et al. ¹¹⁾	F/15	ALL	cerebrum, meninges	RT, CTx, ITCTx	S/R(6mo)	progression
Seo et al. ¹²⁾	F/18	AML(M3)	cerebrum, meninges	ATRA, CTx, RT	S/R	progression
Yoon et al. ¹³⁾	F/16	Non leukemia	cerebrum	Surgery, RT	S/R	leukemia free
Sohn et al. ¹⁴⁾	F/1	RAEB	cerebrum, scalp	RT, CTx	S/R	progression
Ahn et al. ¹⁵⁾	F/55	Non leukemia	cerebellopontine angle	Surgery	S/R	leukemia free

ALL: acute lymphoblastic leukemia, AML: acute myelocytic leukemia, ATRA: all-trans retinoic acid CML:chronic myelocytic leukemia CTx: chemotherapy, ITCTx: intrathecal chemotherapy, RT: Radiation therapy, RAEB: refractory anemia with excess blasts S/R: survival and remission.

으로 저신호강도(low signal intensity)를 보이고 T2 강조 영상(T2-weighted)에서는 고신호강도(high signal intensity)를 보이는 종양소견 관찰된다.⁷⁻⁸⁾ 육안적 병리소견 상 과립구육종은 보통 아주 딱딱하지는 않지만 분명한 모양을 형성하고 있고 주위 조직으로의 침윤소견이 관찰되기도 한다.⁷⁻⁹⁾ 몇몇 경우 조기 발견되어 수술적 절제가 가능한 경우 장기간의 무증상 기간을 얻을 수 있으며 방사선 치료도 효과적인 것으로 알려져 있다.⁷⁻⁹⁾ 그러나 대개의 경우 나쁜 예후를 보이며 평균 생존 기간은 22개월이다.⁷⁻⁹⁾ 과립구 육종의 발생이 이식 후 또는 항암치료 시행 중 전신증상이 나타나기 전 재발이나 병의 진행을 나타내는 첫 소견으로 나타나는 경우도 있다.⁷⁻⁹⁾ Imrie 등은 수술적 절제에 연이은 국소 방사선 치료가 국소 질병 조절에는 도움이 되나 전체적인 생존 기간에는 영향을 미치지 못 한다고 보고하였다.⁵⁾ 본 증례와 같이 치료 중인 만성 골수성 백혈병 환자에서 발생한 과립구육종의 예후는 극히 저조하였으며 생명 증후와 직접적인 연관이 있는 부위에 발생한 과립구육종의 경우 뇌간 압박에 의한 갑작스런 사망이 발생 가능하므로 수술적 감압술을 조기 시행 후 추가적인 방사선 치료를 시행하는 것이 고려되어야 할 것이다. 그리고 만성 골수성 백혈병의 경우 비록 혈액학적 관해가 이루어졌다 하더라도 지속적인 분자생물학적 관해가 되지 않을 경우 과립구육종의 발생과 같은 국소 질병 진행여부를 확인해야 할 것이다.

요 약

과립구 육종은 골수성 백혈병 세포의 국소적 증식으로 야기되는 골수 외 고형 종양으로 정의된다. 이 중 만성 골수성 백혈병 환자에서 발생하는 뇌수막 과립구육종은 극히 드문 것으로 알려져 있다. 몇몇 증례에서 수술이나 방사선 치료로 호전된 사례를 보고하고 있기는 하나 전반적인 예후가 극도로 나빠 대개 수개월 안에 사망한다. 글리백 치료 도중 발생한 골수 외 과립구 육종 증례를 경험하였기에 보고한다. 만성 골수성 백혈병 글리백 치료 과정 중 발생한 과립구육종은 나쁜 예후를 시사하며 혈액학적 관해가 유지되고 있다 하더라도 발생 가능성을 경험하였다. 그리고 발생 부위가 생명 증후와 직접 연관되는 연수, 뇌간 인근일 경우 병의 진행으로 또는 방사선 치료의 추가적인 부종으로 생명이 위협할 수 있으므로 조기 수술적 뇌압 감압술 시행 후 추가적인 방사선 치료

와 항암치료를 시행할 것을 고려해야 한다.

참고문헌

- 1) Burns A : Observations in surgical anatomy, head and neck. 1st ed, Edinburgh, Thomas Royce, 1811, 364-366
- 2) Banik S, Borggrech A, Eyden BP : Granulocytic sarcoma of the cervix; an immunohistochemical, histochemical and ultrastructural study. J Clin. Pathol 42:483, 1989
- 3) Barnett MJ, Zussman WV : Granulocytic sarcoma of the brain : a case report and review of the literature. Radiology 160:223-225, 1986
- 4) 이승구, 강용구, 박원중, 정양국, 이상욱, 정지호 : 백혈병 환자의 과립구 육종(녹색종양). 대한골관절 종양학회지 11(1):54-61, 2005
- 5) Kevin RI, Kovacs MJ, Selby D, Lipton J, Patterson BJ, Pantalon D : Isolated chloroma: the effect of early antileukemic therapy. Ann Intern Med 123:351-353, 1995
- 6) Llena JF, Kawamoto K, Hirano O, Feiring EH : Granulocytic sarcoma of the central nervous system: initial presentation of leukemia. Acta Neuropathol 42:145-147, 1978
- 7) Williams MP, Olliff JFC, Rowley MR : CT and MR findings in parameningeal leukemic masses. J Comput Assist Tomogr 14:736-742, 1990
- 8) Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, Arita K, Sugiyama K, Ohtaki M : Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. Radiology 235:985-991, 2005
- 9) Kao SCS, Yuh TC, Sato Y, Barloon TJ : Intracranial granulocytic sarcoma : MNR findings. J Comput Assist Tomogr 11:938-941, 1987
- 10) Hoseok J, Mooseong K, Yongtae J, Jaehong S : Intracranial chloroma (granulocytic sarcoma) by lymphocytic leukemia. J Korean Neurosurg Soc 38:65-67, 2005
- 11) Jungyong A, Ryoong H, Seongoh K, Shinheh K, Youngrae K : Meningeal chloroma in acute lymphoblastic leukemia. J Korean Neurosurg Soc 31:481-484, 2002
- 12) 서재성, 박부림, 최경상, 오원태, 이제중, 정익주, 김형준, 조덕, 양동욱 : 경막에 과립구성 육종을 동반한 급성 골수성 백혈병 비전형 M2 아형에서 All-trans retinoic acid와 병합 화학요법에 의해 완전관해가 유도된 1례. 대한혈액학회지 32 (3):453-458, 1997
- 13) Dongheon Y, Kyungja C, Yeonlim S, Chulwoo K, Je GC, Daehee H, Youngjoo B, Byungkook K, Noekyeong K, Hanik C : Intracranial granulocytic sarcoma(chloroma) in a nonleukemic patient. J Korean Medical Scie. 2(3):173-178, 1987
- 14) 손경란, 국훈, 김소연, 백희조, 김석주, 노하영, 김미정, 최익선, 정신, 남종희, 황태주 : 골수 이형성 증후군 영아에서 비혈연 동종 골수이식 후 단독으로 재발한 두개내 과립구 육종 1례. 소아과학회지 47(9):1008-1012, 2004
- 15) 조경기, 안영민, 윤수환, 조기홍, 박광화 : 두개강내에 발생한 과립성 육종. 대한신경외과학회지 26(9):1282-1286, 1997