

비 전형적 형태를 지닌 일차성 형질세포 백혈병 1례

최병주, 서수홍, 장성훈, 김양수, 어완규, 김효경*

고신대학교 의학부 내과학 교실, 울산 대학교 병원 신경과*

A Case of Primary Plasma Cell Leukemia with Atypical Morphology

Byoung Joo Choi, Su Hong Seo, Seong Hoon Chang,
Yang Soo Kim, Wan Kyu Eo, Hyo Kyoung Kim*

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

*Department of Neurology, Ulsan University Hospital, Ulsan, Korea

Abstract

Plasma cell leukemia is a rarely occurring plasma cell disease which is classified to primary plasma cell leukemia and secondary plasma cell leukemia. The clinical manifestations and pathological features are similar to acute leukemia and the prognosis is poor with median survival rate of 4-6 months after diagnosis. When diagnosing plasma cell leukemia, it is often difficult to differentiate plasma cell leukemia from chronic lymphoid leukemia due to the similar cellular morphology of lymphocytes and plasma cells. We report a case of plasma cell leukemia with unusual morphological feature diagnosed by a cell surface marker study. A 81 year old man was presented with renal failure, anemia, thrombocytopenia and atypical lymphoid leukocytosis. Bone marrow examination and peripheral blood smear revealed a large number of pleomorphic cells with some grooving nuclei. Immunophenotype feature of these cells were suggestive of plasma cell origin with positivity for CD38. Furthermore an urine & serum protein electrophoresis showed monoclonal gammopathy of lambda light chain type. The disease initially responded to melphalan and prednisolone, but eventually relapsed.

Key words: Plasma cell leukemia, Atypical morphology, CD38

서론

형질세포 백혈병은 매우 드문 형질세포 질환으로 1902년 Foa에 의하여 보고된 이후 산발적인 보고가 있어 왔으며 빈도는 다발성 골수종의 2-4%다.¹⁾ 이 질환은 다발성 골수종의 병력 없이 발생하는 일차성 형질세포 백혈병과 다발성 골수종의 말기에 나타나는 이차성 형질세포 백혈병으로 나뉘어진다. 일차성 형질세포 백혈병이 이차성에 비해 임상 증상이 다른점은 골외 증상이 흔하며 혈소판 감소증, 빈혈 등이 심하고 처음부터 신부전을 흔히 동반하

며 LDH 수치가 상승되어 있다. 형질세포 백혈병의 진단 기준은 말초혈액에 백혈구 백분율상 형질세포가 20% 이상이거나, 형질세포수가 $2,000/\mu l$ 이상인 경우이다.²⁻⁵⁾ 그러나 진단과정에서 전형적인 형태의 형질세포가 아닐 경우 진단에 어려움이 있으며, 특히 림프구와 형질세포 사이의 세포 형태학적 유사성 때문에 형질세포 백혈병과 만성 림프구성 백혈병의 감별에 간혹 어려움이 따르기도 한다.⁶⁻⁸⁾ 최근에는 이런 비전형적 형태를 지닌 혈액종양을 진단하는데 있어 세포 표면항원(cell surface antigen)을 이용한 면역표현형을 질병의 진단, 분류, 예후에 이용하고 있는 추세이다. 형질세포 질환을 진단하는데 있어 B 세포관련 항원들 가운데 CD38이 다발성 골수종 및 형질세포 백혈병의 진단에 큰 도움을 준

다.^{8,9)} 저자들은 말초혈액에서 비전형적 림프구 형태를 보여 형질세포 백혈병으로 진단 내리기 어려웠던 고령의 환자에서 CD38을 이용하여 형질세포 백혈병을 진단하고 melphalan과 prednisolone 경구 화학요법으로 반응을 보였던 환자를 경험 하였기에 증례 보고하는 바이다.

증 례

환자 : 이 0 철, 81세, 남자

주소 : 한달간의 노작성 호흡곤란

현병력: 환자는 내원 한 달 전부터 시작된 호흡곤란을 주소로 2차병원 방문 후, 말초혈액 검사상 백혈병이 의심되어 본원으로 전원되었다.

과거력: 15년전 간질 발작으로 신경매독으로 진단 받고 항전간제 복용중이었다.

가족력: 특이사항 없음.

이학적 소견: 활력징후는 정상 범위였고 급성 병색을 보였으며 피부는 창백하였다. 두홍지 크기의 간비대와 좌측상복부의 비장이 촉진되었고, 사지에 여러 개의 자반이 있고 하지에 부종이 관찰되었다. 림프절 종대는 없었으며 양측 폐 하부에서 라음이 청진되었다.

검사소견: 내원 당시 말초혈액 검사상 혈색소 8.7 g/dL, 백혈구수 88,230/ μ L (호중구수 3%, 비정형 림프구 1%, 미성숙 세포 96%), 혈소판 98,000/ μ L 이었다. 말초혈액에서는 림프구 형태의 많은 미성숙 세포가 보였고 일부세포에서 핵의 grooving과 perinuclear halo 소견을 보였다(Fig. 1, 2). 요검사상 요단백 4+이며, 24시간 총 요단백이 10.7 g이었으며, Bence-Jones protein은 음성이었다. 생화학적 검사상 혈청 총 단백 6.5 g/dL, 알부민 4.5 g/dL이고 ALP 142 IU/L, AST/ALT 46/67 IU/L, LDH 807 IU/L 이었고, BUN 51 mg/dL, creatinine 3.6 mg/dL이었다. 혈청 전해질은 sodium 142 mEq/L, potassium 4.9 mEq/L, calcium 9.3 mg/dL, phosphate 6.2 mg/dL, uric acid 14.6 mg/dL 이었다. 혈청 β_2 -microglobulin은 28 ng/mL이었다. IgG는 335 mg/dL, IgA는 6.67 mg/dL 이었다.

전기영동검사 소견: 요 단백 전기영동검사에서 M-peak가 관찰되었고, 혈청 면역 전기영동검사에서 λ -chain

형으로 확인되었다.

방사선 소견: 흉부 단순 촬영상 심장비대, 폐부종 및 양측에 소량의 흉수 소견이 관찰되었고, 복부 초음파 검사에서 경도의 간종대 및 비장종대가 관찰되는 것 외에는 특이사항 없었으며 골방사선 사진에서도 특이소견은 보이지 않았다.

골수 소견: 골수 천자 소견상 림프구 형태의 아세포가 73.6%를 나타내었고 일부 미성숙 세포에서 perinuclear grooving과 halo소견을 보였다(Fig.3). 많은 아세포가 acid phosphatase와 methyl green pyronin stain에 양성반응을 보였다.

면역표지자검사 소견: 말초혈액과 골수 천자에서 보였던 미성숙세포의 정확한 진단을 위하여 시행한 면역표지자 검사상 CD38이 89%, CD45가 95.2%, CD56이 78%의 양성소견을 나타내었고, CD3, CD5, CD7, CD10, CD13, CD22, CD33, CD34, HLA-DR 과 Tdt가 음성이었다.

면역조직화학검사 소견: 항 λ chain 항체에 양성소견을 보였다 (Fig.4).

치료 및 경과: 환자는 검사실 소견, 골수 천자 소견, 면역표지자검사 소견을 종합하여 골수천자에서 보였던 림프구 형태의 미성숙 세포들이 비전형적 형태의 형질세포임을 확인하였고, 형질세포 백혈병에 의한 중앙용해 증후군이 신부전의 원인이라고 판단하였다. 7회의 혈액투석 후 BUN 40mg/dL, creatinine 3mg/dL 정도로 유지되어 입원 15일째부터 MP(Melphalan, prednisone) 경구화학요법을 시작하였다 (용량: Melphalan 8mg/m², D1-D4, prednisone 40mg/m², D1-D4). 경구 화학요법을 시행한 후 20일째 말초 혈액에서 미성숙세포는 사라졌다. 치료기간 중 백혈구 감소로 인한 폐렴으로 경구 화학요법 11일째부터 22일까지 정주 항생제 치료를 받았으며 치료후 폐렴은 호전되었다. 증세 호전 후 퇴원하였고, 1개월에 1회의 MP 경구화학요법을 3회 더 받고 외래 추적 관찰 중 추적이 중단되었고, 그 후 다시 3개월만에 말초 혈액에 미성숙세포 91%, 백혈구수 71,600/ μ L의 소견과 폐부종을 보이는 신부전 상태로 내원하여 다시 MP경구 화학요법과 혈액투석을 병행하여 치료 중 호흡부전으로 사망하였다.

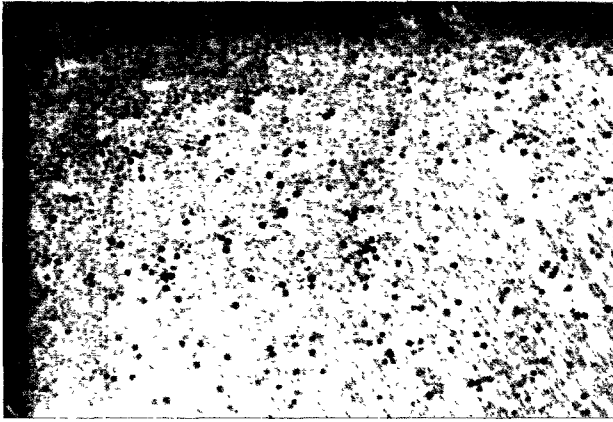


Fig. 1. Peripheral blood smear showing monotonous mononuclear cells (Wright's stain $\times 100$).

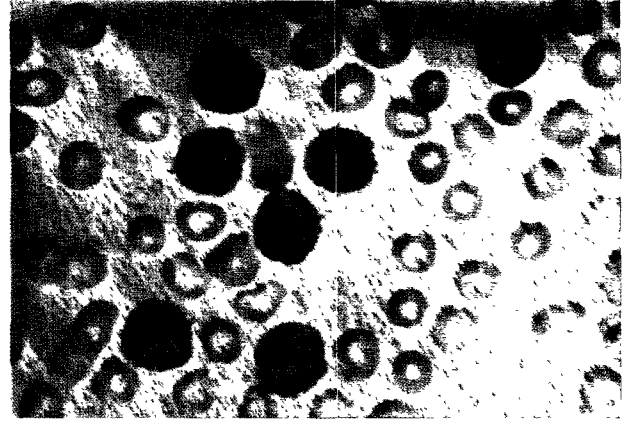


Fig. 2. Peripheral blood showing atypical plasma cells resembling small lymphocyte. A few blasts show perinuclear grooving or perinuclear halo (Wright's stain $\times 1,000$).

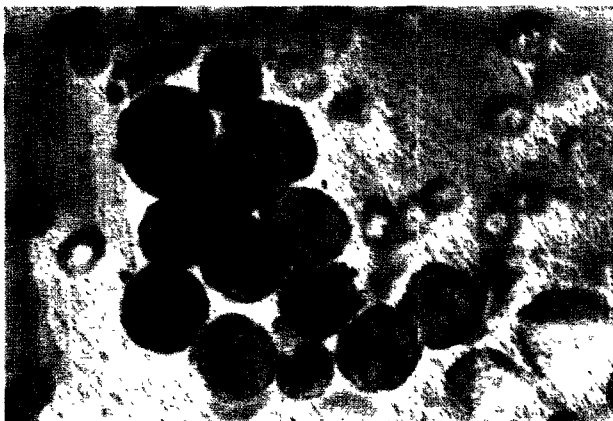


Fig. 3. Bone marrow aspirate showing almost complete replacement of hematopoietic tissue by atypical plasma cells (Wright's stain $\times 1,000$).

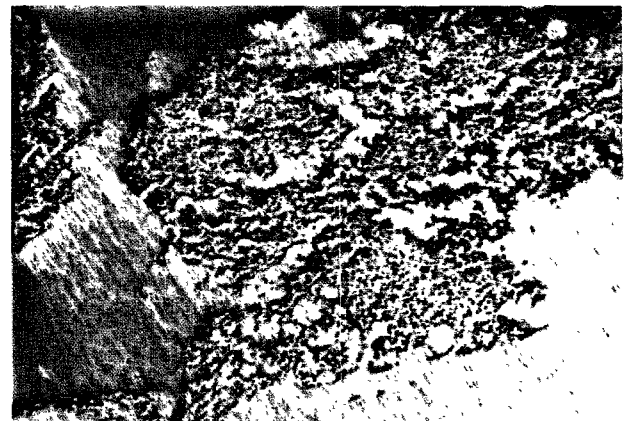


Fig. 4. Bone marrow biopsy revealing positive immuno-histochemistry finding for anti- λ antibody (Avidin-biotin conjugated immuno-histochemical stain $\times 400$).

고 찰

형질세포 백혈병은 다발성골수종의 백혈병 형태로 나타나는 아주 드문 질환으로 1902년 Foa에 의하여 기술된 후 산발적인 보고가 있어 왔으며 빈도는 형질세포질환 중 2-4%로 매우 낮은 편이다.¹⁾ 형질세포 백혈병은 다발성 골수종의 병력 없이 발생하는 일차성 형질세포 백혈병과 다발성 골수종의 말기에 나타나는 이차성으로 나뉘어진다.²⁾ 임상소견은 피로, 체중 감소, 빈혈, 출혈, 쇠약감, 골 동통 등으로 시작되며, 간비대, 비장비대, 림프절 종대, 말초혈액내 미성숙

형질세포 증가, 골수 및 여러 장기에 형질세포 침윤 등의 백혈병성 특징을 나타내는데 이러한 증상은 다발성 골수종에는 흔한 것은 아니다.^{3,4)} 또한 임상경과 중 다발성 골수종에 비하여 고칼슘 혈증 및 신장장애가 흔히 동반되나 골 용해 소견은 드물게 나타난다.⁵⁾

골수검사 소견은 형질세포가 미만성으로 침윤되어 있고 이 세포는 대부분에서 핵이 치우쳐져 있고 세포질이 풍부하며 핵 주위가 희미하게 보이는 전형적인 형질세포 모양을 하고 있으나 본 증례에서와 같이 말초혈액과 골수천자에서 보였던 미성숙세포의 형태가 비전형적이어서 진단을 내리기가 어려운 경

우가 간혹 있는데 회선과 다엽성의 핵을 가진 비전형적인 다형성의 세포를 보고한 증례도 있으며⁶⁾ 비교적 분화가 잘 되었지만 세포질과 수지상의 돌출물을 가지고 핵이 분할된 형태의 세포를 가져 림프종과 모발 세포 백혈병을 의심한 증례보고도 있다.⁷⁾ 특히 형질세포 형태의 다양성 때문에 형질세포 백혈병과 만성 림프구성 백혈병과의 감별이 어려운 경우도 있으며 이때 진단은 세포 면역표지자 검사에 의하여 이뤄진다.⁸⁾

이러한 진단 기준상의 어려움을 극복하고자 methylgreen-pyronin stain, 전자현미경검사법 등의 검사방법이 존재하지만 전자현미경검사의 실제 적용이 어렵거나 또한 결과가 만족스럽지 못한 경우가 많았다. 검사기법에서 면역학의 발달로 인하여 세포표면항원에 대한 항체가 개발되면서 형질세포에 특이적으로 존재하는 항원을 이용하여 형질세포질환을 진단하려는 연구가 큰 성과를 거두었다.⁸⁻¹⁰⁾ CD38은 형질 세포에만 존재하는 것이 아니고 활성화된 T 세포, prothymocyte 및 thymocyte에도 존재하므로 본 환자처럼 T세포나 B세포에 특징적인 세포표면항원검사에 CD38을 추가함으로써 더욱 감별진단이 용이해질 것이다. 김은숙 등⁸⁾은 말초혈액과 골수의 형태학적 소견상 형질세포를 확인할 수 없는 환자들에서 CD38로 면역표지형 검사를 시행하여 형질세포 백혈병으로 진단된 증례를 보고하였고, Ruiz 등⁹⁾도 동일한 증례 보고를 하였다.

본 증례도 비전형적 미성숙 림프구형태를 보여 질병의 진단과 감별이 용이하지 않아 면역표지자검사, CD38 항원에 대한 항체 검사를 통하여 형질세포 백혈병의 진단에 도움을 받을 수 있었다. 특히 말초혈액에서 비전형적 형태의 미성숙 림프구를 보이고 또한 신부전 소견을 보이는 고령의 환자에서는 형질세포 백혈병의 가능성을 생각하고 CD38에 대한 면역표지자검사를 시행하는 것이 진단에 도움이 되리라 생각된다.

형질세포 백혈병의 치료는 melphalan, chlorambucil, cyclophosphamide, BCNU 등의 단일 약제 등을 이용한 치료와 MP(melphalan, prednisolone), VAD(vincristine, adriamycin, dexamethason)등의 복합 항암화학요법, 방사선치료, 방사선 동위원소치료(³²P)등이 있다.¹¹⁻¹³⁾ 일차성 형질세포 백혈병이 이차성 형질세포 백혈병보다 치료반응이 좋으며 예후 또한 좋다. 그러나 전체적인 치료 반응은 불량하며 중앙 생존기간이 2-6개월로 형질 세포 백혈병이 다발성 골수증보다 예후

가 좋지 않다.^{4,5)} 최근에는 고용량 melphalan과 전신 방사선 조사 후 자가골수이식 후 성공적으로 장기 무병생존율을 증가시킬 수 있다는 보고도 있다.¹⁴⁾ 치료에 대한 반응은 세포의 형태와 염색체 이상과 관계가 있음을 시사하는 보고가 있는데 즉 형태학적으로 비전형적인 경우 공격적인 임상경과를 보인다. 형질세포 백혈병은 세포 유전학적인 이상을 가진 경우가 많으며 과 이배체, 저 이배체 등의 배수체 이상과 염색체 장완의 중복과 결실 등의 이상이 있었으며 이런 경우 예후가 불량하다.¹⁵⁾

본 증례의 치료는 동반된 신부전과 고령의 나이, 불량한 활동능력 및 동반된 질환등으로 MP 경구 화학요법을 시행하였으며, 신부전의 호전 및 말초 혈액 내의 형질세포의 소실과 골수내 형질세포의 감소 등의 부분 관해를 보인 후 외래 치료 중 3개월간 추적 불능 상태로 있다 다시 폐부종, 신부전으로 내원하여 치료 중 사망하였다.

결론

저자들은 호흡곤란을 주소로 내원한 81세의 남자 환자를 검사한 결과 비전형적인 미성숙 림프구 형태의 백혈구증가, 빈혈, 혈소판 감소, 신부전 소견을 보여 CD38 항원을 비롯한 세포표면항원검사와 면역조직화학, 전기영동검사로 형질세포 백혈병으로 진단하였고, 혈액 투석 및 MP 경구 화학 요법을 시행하여 반응을 보였던 증례를 경험 하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고 문헌

1. Dimopoulos MA, palumbo A, Belasalle KB, Alexanian R: Primary plasma cell leukemia. Br J Haematol 88:754-759, 1994
2. Kyle RA, Maldonado JE, Bayrd ED, Minn R: Plasma cell Leukemia, Report on 17 cases. Arch Intern Med 133:813-818, 1974
3. Kosmo MA, Gale RP: Plasma cell Leukemia. Seminar in Hematol 24:202-208, 1987
4. Bernasconi C, Castelli G, Brusmalino E: Plasma cell Leukemia; A report on 15 patients. Eur J Haematol 43(Suppl 51):76-83, 1989
5. 김시찬, 이선주, 민유홍, 한지숙, 고윤웅: 형질세포 백혈병

비 전형적 형태를 지닌 일차성 형질세포 백혈병 1례

- 의 임상적 고찰. 대한혈액학회지 25:471-477, 1990
6. Richter J, Swedin A, Olofsson T, Johansson B, Akeiman M: Aggressive course of primary plasma cell leukemia with unusual morphological and cytogenetic features. *Ann Hematol* 71:307-310, 1995
 7. Newsman CL, Collichio FA, Bennett JM: An atypical case of plasma cell leukemia. *Leukemia Research* 21:1003-1006, 1997
 8. 김은숙, 김신규, 정화순: Anti-CD 38로 확진된 형질세포 백혈병 1예. 대한혈액학회지 25:58-62, 1990
 9. Ruiz AR, Katzmman JA, Greipp PR, Gonchoroff NJ, Garton JP, Kyle RA: Multiple myeloma; Circulating lymphocytes that express plasma cell antigens. *Blood* 64:352-356, 1984
 10. Joshua DE, Ioannidis R, Brown R, Francis SE, Gibson J, Kronenberg H: Multiple myeloma; Relationship between light chain isotype suppression, labelling index of plasma cells and CD38 expression on peripheral blood lymphocytes. *Am J Haematol* 29:5-11, 1988
 11. Wiernik PH, Sciortino D, Paietta E, Papen hausen P, Ciobanu N, Roberts M: Plasma cell leukemia with an unusual karyotype and prolonged survival with oral alkylating agent therapy. *J Can Res Clin Oncol* 113:576-578, 1987
 12. Shaw MT, Twele TW, Nordouist RE: Plasma cell leukemia: Detailed studies and response to therapy. *Cancer* 33:619-625, 1974
 13. Noel P, Kyle RA: Plasma cell leukemia: An evaluation of response to therapy. *Am J Med* 83:1062-8, 1987
 14. Yeh KH, Lin MT, Tang JL: Long term disease-free survival after autologous bone marrow transplantation in a primary plasma cell leukemia. *Br J Hematol* 89:914-916, 1995
 15. Chihiro R, Gotoh H, Ashihara E: Immunophenotype and DNA content of myeloma cells in primary plasma cell leukemia. *Am J Hematol* 39:159-162, 1992