

CASE REPORT

단백소실장병증을 동반한 급성 림프모구 백혈병 1예

김선영, 권중구, 김명환, 오재영, 박진홍, 박경찬, 류정일, 류현모

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Acute Lymphoblastic Leukemia Presenting with Protein-Losing Enteropathy

Seon Young Kim, Joong Goo Kwon, Myung Hwan Kim, Jae Young Oh, Jin Hong Park, Kyung Chan Park, Jung Il Ryoo and Hun Mo Ryoo

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Protein-losing enteropathy (PLE) is a syndrome characterized by excessive gastrointestinal protein loss, resulting in hypoproteinemia and edema. A variety of benign and malignant conditions can be associated with PLE and acute leukemia is a very rare cause of PLE. We report a case of PLE associated with acute lymphoblastic leukemia. A 27-year-old man was admitted due to watery diarrhea, epigastric pain and bilateral leg edema. Laboratory findings showed hypoproteinemia and polycythemia. The diagnosis of PLE and acute lymphoblastic leukemia were confirmed on the measurement of fecal α_1 -antitrypsin clearance and bone marrow examination. After systemic chemotherapy and autologous stem cell transplantation, his clinical symptoms and abnormal laboratory findings were gradually improved. (*Korean J Gastroenterol* 2012;60:320-324)

Key Words: Protein-losing enteropathies; Precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma; α_1 -antitrypsin; Drug therapy

서 론

저단백혈증이 있는 환자에서 영양 실조, 심한 단백뇨나 단백질 합성 장애와 관련된 질환 등이 없으면 원인질환으로 단백소실장병증을 의심해 보아야 한다. 단백소실장병증은 혈청 단백질이 위장관 내로 과도하게 소실되어 저단백혈증을 일으키며 설사, 부종, 복수, 흉막 삼출, 심막 삼출 등의 증상이 생기는 비교적 드문 질환이다.¹ 위장관의 악성종양, 염증성 장질환, 복강 스프루(celiac sprue), 감염, 심장 질환, 메네티리예 병(Ménétrier's disease), 림프관 확장증, 림프종, 자가면역질환 등 다양한 원인 질환과 관련되어 나타날 수 있으며, 원인 질환이 조절되거나 치료가 되면 단백소실장병증도 부분적으로 호전되거나 완치될 수 있다고 알려져 있다.²

백혈병에 의한 위장관 합병증은 대부분 출혈이나 감염과 관련된 합병증이다. Hunter와 Bjelland³에 의하면 백혈병 환

자의 약 9% 정도에서 위장관계 합병증이 발생하고 이 중 약 85%는 위장관계 감염과 연관된 합병증이 발생하였다고 보고하였다. 백혈병이 단백소실장병증을 유발하는 경우는 극히 드물며, 저자들은 복통과 설사를 주소로 내원한 환자에서 단백소실장병증으로 나타난 급성 림프모구 백혈병 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

27세 남자 환자가 내원 2주 전부터 시작된 물설사와 상복부 통증이 있어 개인 의원에서 시행한 상부위장관 내시경검사에서 십이지장궤양이 관찰되고 복부 컴퓨터단층촬영에서 소장벽이 비후된 소견이 보여 전원되었다. 동반된 다른 위장관 증상은 없었으며, 과거력, 가족력 및 약물 복용력에서 특이 소견은 없었다. 활력 징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박 80회/

Received August 29, 2011. Revised October 18, 2011. Accepted October 18, 2011.

© 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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 권중구, 705-718, 대구시 남구 두류공원로 17길 33, 대구가톨릭대학교병원 내과

Correspondence to: Joong Goo Kwon, Department of Internal Medicine, Daegu Catholic University Hospital, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea. Tel: +82-53-650-4215, Fax: +82-53-628-4005, E-mail: kwonjg@cu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

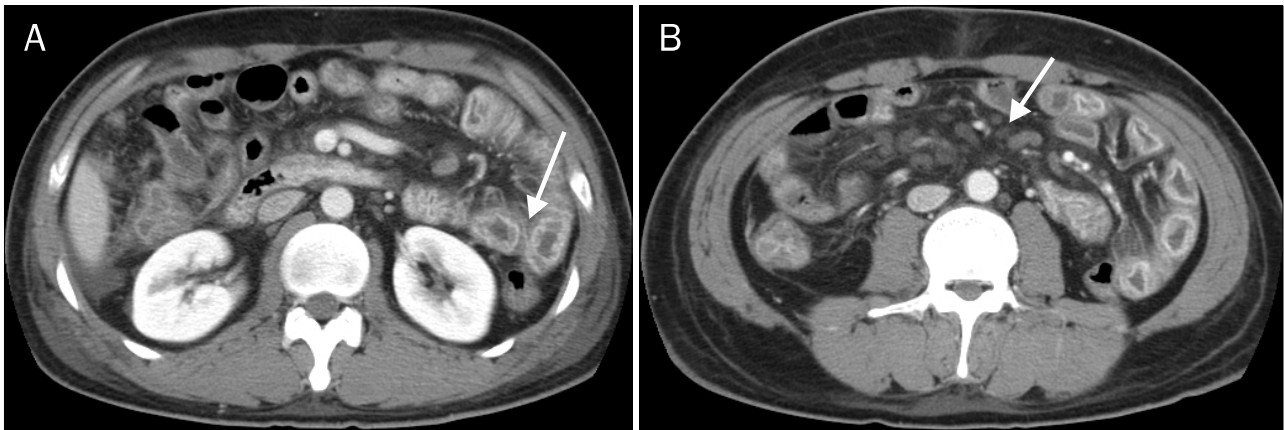


Fig. 1. Abdominal CT findings. (A) It showed diffuse edematous change of the small bowel and right-sided colon, and associated mucosal enhancement in the proximal jejunal loop (white arrow). (B) It showed multiple prominent mesenteric nodes (white arrow).

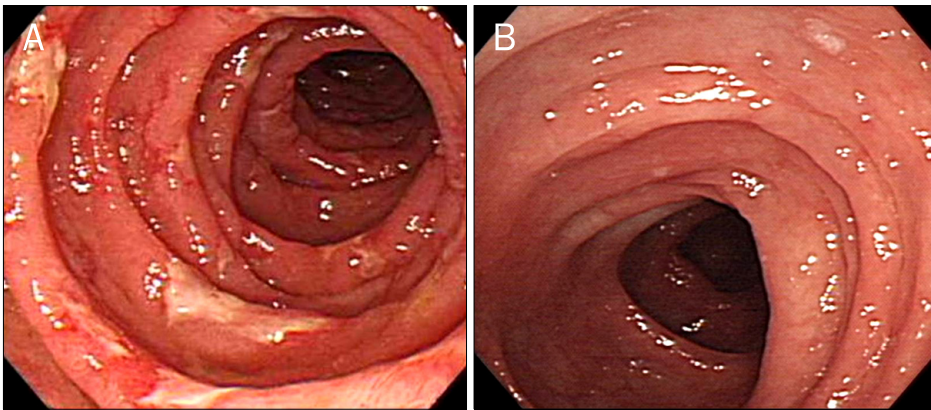


Fig. 2. Endoscopic findings. (A) It showed multiple shallow ulcers in the duodenal second portion. (B) It showed diffuse edematous mucosa in the colon.

분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.5°C였다. 신체 진찰에서 상복부에 국한된 경한 압통과 양측의 경골 앞 함요부종이 관찰되었지만, 복부 종괴나 경부, 액와부, 서혜부의 림프절은 촉진되지 않았다. 말초 혈액검사에서 백혈구 7,900/mm³ (중성구 54.2%, 호산구 2.3%, 림프구 30.5%, 단핵구 0.5%), 혈색소 17.6 g/dL, 혈소판 292,000/mm³였으며, 지혈 검사에서 프로트롬빈 시간(PT) 15초, 활성화 부분트롬보플라스틴 시간(aPTT) 35.6초였다. 말초 혈액 도말검사에서 적혈구수가 증가되어 있었으나, 미성숙 백혈구는 관찰되지 않았다. 혈청 생화학검사에서 총 단백질 2.8 g/dL, 알부민 1.6 g/dL, 총 빌리루빈 0.3 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.1 mg/dL, AST 28 IU/L, ALT 17 IU/L, ALP 63 IU/L, LDH 981 IU/L, 중성 지방 110 mg/dL, 총 콜레스테롤 178 mg/dL, 혈액요소질소 15 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL, 나트륨 135 mEq/L, 칼륨 3.7 mEq/L, 염소 103 mEq/L였다. LDH가 증가되어 있어 추가로 LDH 동질효소검사를 시행한 결과 LDH3의 분획이 35.2%로 증가되어 있었다. 소변 검사에서 단백질은 검출되지 않았고 대변 검사에서 다수의 백혈구가 관찰되었으나 세균 배양검사

에서 균은 배양되지 않았다. 복부 컴퓨터단층촬영에서 소장벽의 전반적인 부종과 함께 근위부 공장 점막의 현저한 조영증강 소견이 있었고 우측 대장에 경미한 부종이 관찰되고 장간막을 따라 림프절 증대와 소량의 복수가 있었다(Fig. 1). 소장 조영촬영에서는 특히 소견이 관찰되지 않았다. 상부위장관 내시경검사에서 위전정부에 다발성의 용기된 미만성 위염이 관찰되었고, 십이지장 제 2부에 다발성의 얇은 궤양들이 관찰되어(Fig. 2A) 조직생검을 시행하였다. 조직 병리검사 결과 만성 궤양의 소견이 있었지만 육아종이나 림프구의 침윤은 보이지 않았고, acid-fast bacilli 염색과 콩고 레드 염색은 음성이었다. 대장내시경 검사에서는 회장 말단 및 전체 대장 점막의 경미한 부종이 있어(Fig. 2B) 무작위 생검을 시행하였으며, 조직 병리검사에서 만성 염증 소견만 관찰되었다. 위장관 내로의 단백질 소실 정도를 확인하기 위해 혈청과 대변의 α_1 -antitrypsin을 검사하였고, α_1 -antitrypsin 청소율은 966 mL/day로 현저하게 증가된 소견을 보여 단백소실장병증으로 진단하였다.

입원 후 십이지장궤양의 치료를 위해 양성자펌프억제제를

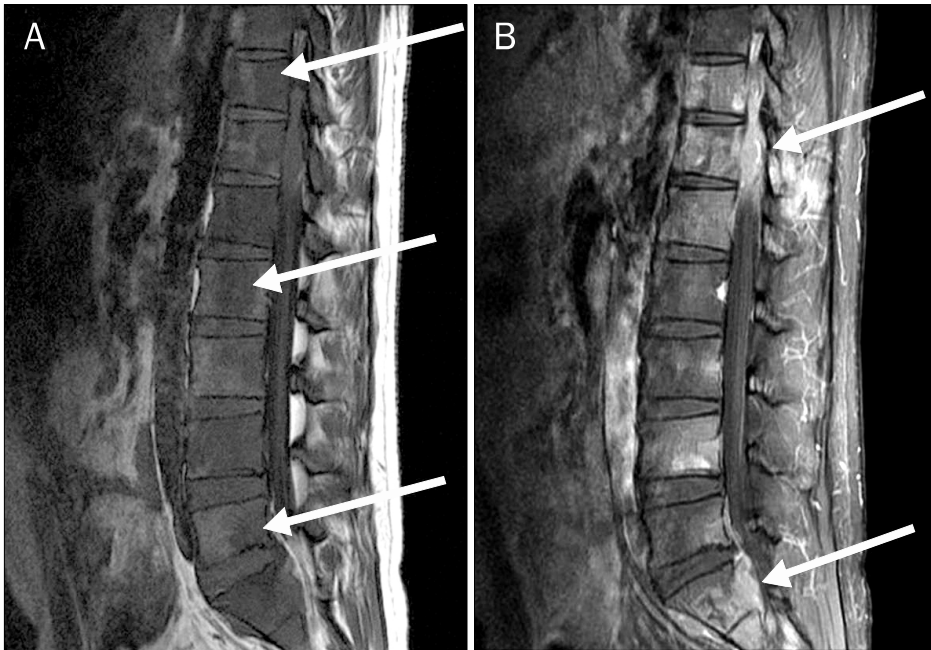


Fig. 3. MRI findings of thoracolumbar spine. (A) T1 weighted image showed diffuse and patchy infiltration from T11 to S2 vertebra (white arrows). (B) T2 weighted enhanced image showed epidural and paravertebral soft tissue mass at the level of T12 and S1 (white arrows).

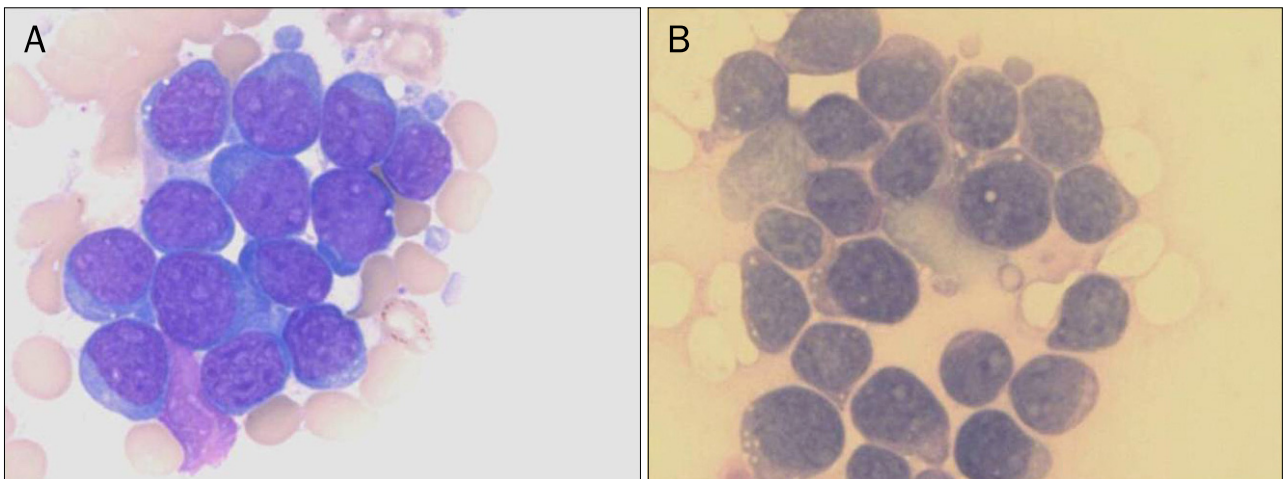


Fig. 4. Bone marrow aspiration findings. (A) Lymphoblasts were irregular in size and have deeply basophilic cytoplasm containing prominent vacuoles (Wright stain, $\times 1,000$). (B) Lymphoblasts were negative for periodic acid schiff stain ($\times 1,000$).

투약하면서 경과를 관찰하였으나 간헐적인 물설사가 지속되었고 요통과 함께 우측 하지의 방사통 및 이상감각을 호소하여 요추의 자기공명영상을 촬영하였다. T1 강조 영상에서 T11 척추뼈에서 S2 척추뼈까지 미만성의 반점상의 침윤소견이 보였고, 조영증강한 T2 강조 영상에서 T12 척추뼈와 S1 척추뼈의 경막외와 척추 주위에 연부 조직 종괴 소견이 관찰되었다(Fig. 3). 림프증식성 질환을 의심하여 시행한 골수 흡인검사서 정상 조혈모세포가 백혈병성 모세포로 대체되어 있었고, 골수 생검 및 특수 염색 검사에서 FAB 분류 L3의 급성 림프모구 백혈병으로 진단하였다(Fig. 4). 추가로 시행한 유전자 배열 검사에서 t(8:14)의 전위(translocation)가 확인

되어 급성 림프모구 백혈병의 아형인 버킷림프종(Burkitt's lymphoma)으로 진단하였다. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone (Hyper-CVAD)로 1차 항암치료를 시행한 후 환자의 부종과 설사는 서서히 호전되었으며, 혈청 단백질과 알부민도 6.3 g/dL, 4.0 g/dL로 정상 범위로 회복이 되었다. 추적 상부위장관 내시경 검사에서 십이지장 제2부위에서 궤양은 관찰되지 않았고, 복부 컴퓨터단층촬영에서 이전 검사에 관찰되던 소장 전반적인 부종과 복수는 현저하게 호전된 소견이 관찰되었다. 3회의 항암치료 후 자가 조혈모세포 이식을 시행하였으며 현재 재발의 증거 없이 경과 관찰 중이다.

고 찰

정상적으로 위장관 내에 존재하는 내인성 단백질은 탈락된 장세포와 체담도의 분비액으로 구성되고 소화효소에 의해 아미노산으로 분해되어 재흡수되며 체내 단백질의 약 1-2%, 전체 알부민의 10% 미만이 위장관을 통해 소실되는 것으로 알려져 있다.⁴ 단백소실장병증은 여러 가지 원인 질환으로 인해 위장관 내로 혈청 단백질이 과다하게 소실되는 것으로 저알부민혈증 및 복수, 부종 등의 증상이 생기며 심한 경우 전체 단백질의 약 60%까지 소실될 수 있다.² 위장관 내로 단백질이 소실되면 면역 글로불린 E와 인슐린 등과 같은 간에서 합성되는 단백질은 혈청 농도가 유지되는 반면 반감기가 긴 알부민, 대부분의 면역 글로불린 등은 혈청 농도가 떨어지게 된다.⁵

단백소실장병증은 발생기전에 따라 크게 세 가지로 분류할 수 있다. 첫째는 위장관 점막의 미란이나 궤양성 병변이 없이 세포 손상이나 세포 소실에 의해 위장관의 점막 투과성이 증가하거나 혈관 손상으로 인해 단백질 소실이 일어나는 경우로 메네티리예병, 호산구성 위장염, 소장의 세균 과증식, *Helicobacter pylori* 감염, 전신성 홍반성 루프스 등에서 볼 수 있다. 둘째는 위장관 점막의 미란 또는 궤양을 통해 직접 단백질 소실이 일어나는 경우로 염증성 장질환, 위막성 대장염, 위장관 악성종양 등에서 볼 수 있다. 셋째는 림프관의 폐쇄나 압력 상승으로 인해 단백질이 유출되는 경우로 장관 림프관확장증, 교착성 심낭염 등에서 볼 수 있다.⁶

악성종양이 단백소실장병증의 원인으로 알려져 있지만, 림프종이나 백혈병에 의해 유발되는 경우는 매우 드물다. Kaneko 등⁷은 위장관 점막 병변이 없이 단백소실장병증으로 나타났던 림프종을 보고하였고, Nishiuchi 등⁸은 공장에 발생한 림프종에 의해 유발된 단백소실장병증을 보고하였다. 버킷 림프종과 관련된 증례로는 Chieng 등⁹이 소아에서 위장의 원발성 버킷림프종에 의해 단백소실장병증이 발생했던 증례를 보고하였지만, 이 질환과 관련되어 단백소실장병증이 발생한 경우는 아직까지 국내에서 보고된 바는 없다. 위장관에 백혈병 세포가 침윤되면 궤양이나 미란성의 종괴를 형성하고 장관막 림프절에 침윤되면 림프절이 비후하게 된다. 위장관의 궤양이나 종괴를 통해 위장관 내로 혈청 단백질이 소실되고, 비후된 림프절로 인한 림프관의 폐쇄나 압력의 증가 때문에 위장관 내로 단백질이 소실된다.⁸ 이번 증례에서는 장관막 림프절의 비후 소견과 T12 척추뼈 주위의 종괴가 있었던 것으로 보아 이로 인해 림프관의 압력이 증가하면서 위장관 내로 단백질이 소실되었을 것으로 생각된다. 또한 십이지장 제2부의 다발성 궤양들도 단백질의 위장관 내 소실의 원인 인자로 작용했을 것으로 추정된다.

단백소실장병증을 진단하기 위해서는 위장관을 통한 과도한

단백질 소실을 증명해야 하고 저알부민혈증과 부종을 유발할 수 있는 약물 복용력이나 간질환, 신증후군, 영양 실조 등이 없다는 것을 확인해야 한다. 위장관으로의 과도한 단백질 소실을 증명하기 위해 과거에는 방사성 동위원소에 결합된 고분자 물질(⁵¹Cr 알부민, ¹³¹I알부민)을 정맥 내로 주입하여 대변으로 배설된 방사성 동위원소의 양을 측정하는 방법을 사용했으나,¹⁰ 비용이 고가이고 방사선에 노출된다는 6-10일간 대변을 모아야 하는 등의 제한점으로 인해 현재는 잘 사용하지 않는다. 최근에는 24시간 대변의 α_1 -antitrypsin 청소율과 ^{99m}Tc 인혈청알부민 스캔이 많이 사용되고 있다.¹¹ α_1 -antitrypsin은 분자량이 약 50,000 dalton으로 알부민과 크기가 비슷하면서 위장관 내로 능동적으로 흡수되거나 분비되지 않고 단백질 분해효소에 의해 파괴되지 않은 채 대변으로 배설되므로 24시간 동안 대변으로 배설된 α_1 -antitrypsin 양과 혈중 농도를 이용해 α_1 -antitrypsin 청소율을 구하여 위장관 내로의 단백질 소실을 증명할 수 있다.¹² 24시간 동안 배설된 대변의 양과 대변의 α_1 -antitrypsin의 농도를 곱한 후 혈중 α_1 -antitrypsin의 농도로 나누면 α_1 -antitrypsin 청소율을 구할 수 있다.¹¹ 정상적인 대변의 α_1 -antitrypsin 청소율은 27 mL/day 이하이지만 설사나 위장관 출혈이 있으면 α_1 -antitrypsin 청소율이 증가할 수 있고 pH 3 이하의 산성 환경에서는 펩신에 의해 분해되므로 위장관으로의 단백질 소실을 측정하는 데 제한이 있다.^{13,14} ^{99m}Tc 인혈청알부민 스캔은 방사선 노출이 적고 검사가 간편한 것이 장점이지만 대변의 영향을 받을 수 있고 방사성 물질이 장의 연동운동에 의해 움직일 수 있어서 해석이 어려운 경우가 있다.¹⁵ 이번 증례에서는 대변의 α_1 -antitrypsin 청소율이 966 mL/day로 현저하게 증가되어 있어 ^{99m}Tc 인혈청알부민 스캔 검사는 시행하지 않고 단백소실장병증으로 진단하였다.

단백소실장병증은 원인 질환에 따라 다양한 증상이 나타나는데 복통과 설사와 같은 위장관계 증상보다는 저알부민혈증과 관련된 부종이 주로 나타난다.² 저알부민혈증으로 인해 혈장의 삼투압이 감소하면서 부종이 유발되는 데 반해 감소된 감마 글로불린이나 응고 인자로 인해 감염이나 응고 상태에 영향을 미치는 경우는 드물다고 알려져 있다.^{2,16} 또한 혈중 호르몬 결합 단백질이 감소할 수 있지만 이것으로 인한 혈중 호르몬 농도의 변화는 잘 나타나지 않는다. 이번 증례의 경우에는 부종과 상복부 통증, 설사가 주 증상이었고 내원 당시 감염이나 출혈 경향 등은 없었다. 설사와 부종은 단백소실장병증에 의한 것이고 상복부 통증은 동반된 십이지장궤양에 의한 증상이었던 것으로 생각된다.

급성 림프모구 백혈병에서 위장관의 병변이 나타나는 경우는 매우 드문 것으로 알려져 있는데, 최근 Ducassou 등¹⁷에 의하면 급성 림프모구 백혈병의 진단 당시 근골격계나 피부, 피부하 조직에 병변이 발견되는 빈도가 50% 정도를 차지하고

소화기계 병변은 2% 미만이라고 보고를 하였다. 이번 증례에서도 십이지장궤양이 동반되어 있었지만 백혈병과의 관련성은 불분명하였고 척추뼈 주위의 종괴로 인해 백혈병을 진단할 수 있었다. 척추뼈 주위의 종괴는 척추 주위의 전이성 암, 농양, 신경계 기원의 종양 등에서 나타날 수 있지만 자기공명영상의 소견과 여러 가지 임상 양상을 고려하여 림프증식성 질환을 가장 먼저 의심하고 골수흡인검사를 시행한 후 백혈병을 진단하였다.

단백소실장병증의 치료는 원인 질환을 진단하고 치료하는 것인데 대부분 원인 질환을 쉽게 발견할 수 있고 치료가 가능하다. 원인 질환을 조절하거나 치료함으로써 위장관 내로의 단백질 소실이 호전될 수 있다.¹⁸ 이번 증례의 경우에도 항암 치료를 시행한 후 저알부민혈증이 소실되고 부종, 설사, 복수도 점차 호전이 되는 양상을 확인할 수 있었으며, 이러한 반응을 볼 때 백혈병이 단백소실장병증의 원인인자로 작용한 것으로 생각된다.

저자들은 복통과 설사를 주소로 내원한 환자에서 24시간 대변의 α_1 -antitrypsin 청소율을 이용해 단백소실장병증을 증명하였고, 골수 검사를 통해 급성 림프모구 백혈병을 진단하였으며 백혈병이 조절되면서 단백소실장병증이 호전되었던 증례를 경험하였다. 이번 증례와 같이 단백소실장병증의 원인 질환으로 드물지만 백혈병이 관련이 있음을 확인할 수 있었으며, 원인이 불분명한 저단백혈증이 있을 경우 혈액질환의 가능성도 고려해야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Waldmann TA. Protein-losing enteropathy. *Gastroenterology* 1966;50:422-423.
2. Umar SB, DiBaise JK. Protein-losing enteropathy: case illustrations and clinical review. *Am J Gastroenterol* 2010;105:43-49.
3. Hunter TB, Bjelland JC. Gastrointestinal complications of leukemia and its treatment. *AJR Am J Roentgenol* 1984;142:513-518.
4. Schmidt PN, Blirup-Jensen S, Svendsen PJ, Wandall JH. Characterization and quantification of plasma proteins excreted in faeces from healthy humans. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55:35-45.
5. Takeda H, Ishihama K, Fukui T, et al. Significance of rapid turnover proteins in protein-losing gastroenteropathy. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1963-1965.
6. Goldberg RI, Calleja GA. Protein-losing gastroenteropathy. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, eds. *Bockus Gastroenterology*, 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1995:1072-1086.
7. Kaneko H, Yamashita M, Ohshiro M, et al. Protein-losing enteropathy in a case of nodal follicular lymphoma without a gastrointestinal mucosal lesion. *Intern Med* 2008;47:2171-2173.
8. Nishiuchi M, Iida M, Saika Y, et al. Malignant lymphoma originating in the jejunum of a long-term follow-up case of protein-losing enteropathy. *Intern Med* 1997;36:556-560.
9. Chieng JH, Garrett J, Ding SL, Sullivan M. Clinical presentation and endoscopic features of primary gastric Burkitt lymphoma in childhood, presenting as a protein-losing enteropathy: a case report. *J Med Case Rep* 2009;3:7256.
10. Waldmann TA, Wochner RD, Strober W. The role of the gastrointestinal tract in plasma protein metabolism. Studies with ⁵¹Cr-albumin. *Am J Med* 1969;46:275-285.
11. Chau TN, Mok MY, Chan EY, et al. Evaluation of performance of measurement of faecal α_1 -antitrypsin clearance and technetium-99m human serum albumin scintigraphy in protein-losing enteropathy. *Digestion* 2011;84:199-206.
12. Bernier JJ, Florent C, Desmazes C, Aymes C, L'Hirondel C. Diagnosis of protein-losing enteropathy by gastrointestinal clearance of alpha1-antitrypsin. *Lancet* 1978;2:763-764.
13. Ferrante M, Penninckx F, De Hertogh G, et al. Protein-losing enteropathy in Crohn's disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2006;69:384-389.
14. Strygler B, Nicar MJ, Santangelo WC, Porter JL, Fordtran JS. Alpha 1-antitrypsin excretion in stool in normal subjects and in patients with gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 1990;99:1380-1387.
15. Uzun O, Ziessman HA. Protein-losing enteropathy detected by Tc-99m-MDP abdominal scintigraphy. *Pediatr Radiol* 2008;38:1122-1124.
16. Hallevy C, Sperber AD, Almog Y. Group G streptococcal empyema complicating primary intestinal lymphangiectasia. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:270.
17. Ducassou S, Ferlay C, Bergeron C, et al. Clinical presentation, evolution, and prognosis of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in trials LMT96, EORTC 58881, and EORTC 58951. *Br J Haematol* 2011;152:441-451.
18. Landzberg BR, Pochapin MB. Protein-losing enteropathy and gastropathy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2001;4:39-49.