

## 비호지킨림프종 치료 후에 발생한 면역성혈소판감소성자반증

강원대학교 의과대학 <sup>1</sup>내과학교실, <sup>2</sup>진단검사의학교실이희영<sup>1</sup> · 정대준<sup>1</sup> · 이동규<sup>1</sup> · 천광진<sup>1</sup> · 유숙원<sup>2</sup> · 송서영<sup>1</sup>

## A Case of Immune Thrombocytopenic Purpura Developing after Treatment for Non-Hodgkin's Lymphoma

Hui-Young Lee, M.D.<sup>1</sup>, Dae Joon Jeong, M.D.<sup>1</sup>, Dong-Gyu Lee, M.D.<sup>1</sup>, Kwangjin Chun, M.D.<sup>1</sup>, Sook Won Ryu, M.D.<sup>2</sup> and Seo-Young Song, M.D.<sup>1</sup>Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine and <sup>2</sup>Laboratory Medicine, College of Medicine, Kangwon National University, Chuncheon, Korea

Immune thrombocytopenic purpura (ITP) can be classified as primary or secondary according to the presence of an underlying non-malignant or malignant disorder, including lymphoproliferative disorders. The estimated prevalence of ITP in patients with Hodgkin's lymphoma is about 1%, and its clinical course has been reported in approximately 50 patients. ITP is an unusual and poorly documented complication in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Some cases have been described in patients who have undergone high-dose chemotherapy and autologous bone marrow/peripheral blood stem cell transplantation. Rare cases appear to be coincidental. Here, we report on a rare case of a 61-year-old man who had ITP after being in a state of complete remission of non-Hodgkin's lymphoma for about 15 months. (*Korean J Hematol* 2009;44:113-116.)

**Key Words:** Idiopathic thrombocytopenic purpura, Non-Hodgkin's lymphoma, Splenectomy

## 서론

면역성혈소판감소성자반증(Immune thrombocytopenic purpura, ITP)은 출혈성 경향과 저혈소판증을 보이면서 골수내 거대핵세포 수는 대개 증가되고 비장의 크기는 정상이며 혈소판의 수명이 단축되는 질환으로 자가면역항체 혹은 면역복합체에 의한 혈소판의 파괴가 병인으로 알려져 있다. 면역성혈소판감소성자반증은 일차성(특발성혈소판감소자색반) 또는 악성 및 다른 양성질환을 동반하는 이차성으로 발생할 수 있는데 비호지킨림프종과 관련된 면역성혈소판감소성자반증은 주로 전신성홍반성루프스와 같은 자가면역현상과의

관련가능성이 있다.<sup>1)</sup> 자가골수이식 후 발병한 몇몇 국외의 증례보고는 있으나<sup>2-6)</sup> 비호지킨 림프종과 관련하여 발생한 면역성혈소판감소성자반증에 대한 국내보고는 없다. 저자들은 비호지킨림프종으로 치료받은 환자에서 발생한 면역성혈소판감소성 자반증 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

## 증례

환자: 61세, 남자

주소: 쉽게 멍이 들

현병력: 2005년 3월 왼쪽 목에 덩어리를 주증상으로 방문하여 병기 IIIA의 광범위B형대세포림프종(diffuse

접수: 2009년 1월 7일, 수정: 2009년 5월 13일

승인: 2009년 5월 16일

교신저자: 송서영, 강원도 춘천시 효자동 17-1

☎ 200-722, 강원대학교병원 혈액종양내과

Tel: 033-258-2406, Fax: 033-258-2160

E-mail: sysong@kangwon.ac.kr

Correspondence to: Seo-Young Song, M.D.

Department of Internal Medicine, Kangwon National University Hospital, Kangwon National University School of Medicine 17-1, Hyoja-dong, Chuncheon 200-947, Korea

Tel: +82-33-258-2406, Fax: +82-33-258-2160

E-mail: sysong@kangwon.ac.kr

large B cell lymphoma, DLBCL)으로 진단되어 2005년 4월 21일부터 2005년 10월 14일까지 rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone의 항암화학요법을 8차례 시행 받은 후 완전 관해 상태로 추적 관찰하던 중이었다. 완전관해 후 15개월이 경과한 2007년 3월, 환자는 쉽게 멍들을 호소하였고 혈액검사에서 혈소판이 감소하여 림프종 재발을 의심하였다.

**과거력:** 20년 전 뇌졸중의 병력이 있었다. 흡연력은 25갑년으로 20년 전에 금연하였으며 술은 마시지 않았다.

**투약력:** 만성위염으로 itopride (150mg), magnesium oxide (1,500mg), 퇴행성관절염으로 orphenadrine (50mg), cimetidine (400mg), aceclofenac (200mg)을 경구투여 중이었다. 그 외 투여중인 약제는 없었다.

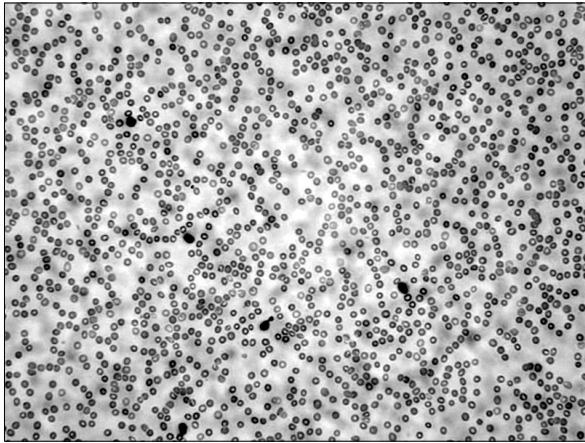


Fig. 1. Peripheral blood shows marked thrombocytopenia (Wright-Giemsa stain,  $\times 200$ ).

**가족력:** 특이사항은 없었다.

**신체검사 소견:** 혈압은 140/80mmHg, 맥박은 분당 74회, 호흡수는 분당 20회, 체온은  $36.5^{\circ}\text{C}$ 으로 측정되었고 의식은 명료하였다. 결막은 창백하지 않았으며 공막의 황달이나 두경부 림프절 종대는 관찰되지 않았다. 흉부 청진에서 수포음 혹은 심잡음은 들리지 않았다. 복부 진찰에서 정상장음이었고, 간이나 비장이 만져지지 않는 않았다. 사지의 함요 부종은 없었고 피부 진찰에서 우하지에 자색반(petechiae)이 관찰되었다.

**검사소견:** 일반혈액검사에서 백혈구  $6,300/\text{mm}^3$ , 혈색소 14.6g/dL, 혈소판  $4,000/\text{mm}^3$ 이었고 말초혈액도말 검사에서 혈소판 모양의 이상이나 응집은 관찰되지 않았다(Fig. 1). 혈액생화학검사에서 AST 29IU/L, ALT 40IU/L, ALP 343IU/L, 총단백 7.9g/dL, 알부민 4.6g/dL, 총빌리루빈 0.8mg/dL, BUN 19.4mg/dL, creatinine 1.4 mg/dL, LDH 464 IU/L ( $250\sim 450\text{IU/L}$ )이었다. 면역혈청검사에서 혈액내 B형간염표지자와 C형간염바이러스 항체 검사는 음성이었고 항핵항체와 항혈소판항체는 음성이었다.

**방사선 소견:** 흉부방사선촬영에서 이상소견은 관찰되지 않았고 복부전산화 단층촬영에서도 의미있는 림프절비대나 비장종대는 없었다(Fig. 2). 양전자방출단층촬영술(positron emission tomography, PET)에서 fluorodeoxyglucose (FDG)의 비정상섭취는 관찰되지 않았다(Fig. 3).

**골수 흡입 및 생검 소견:** 적혈구계나 백혈구계의 수나 성숙도는 적절하였고 림프종 종양세포의 침윤은 관찰되지 않았으며 거대핵세포가 약간 증가되었다(Fig. 4).

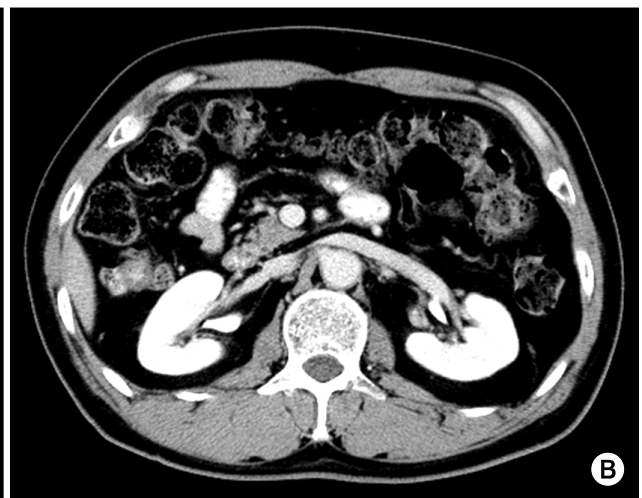
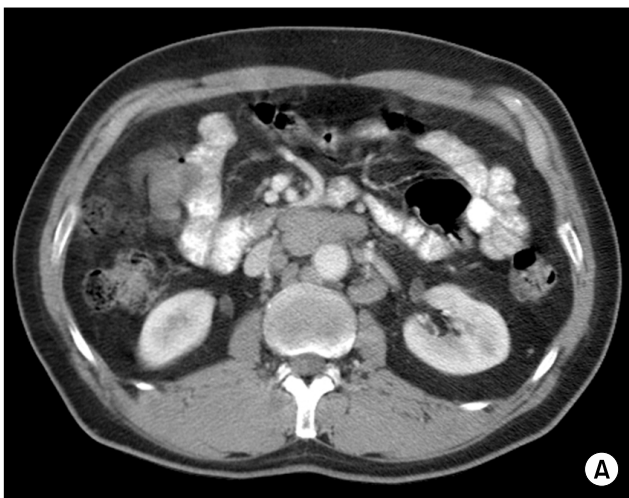


Fig. 2. Computed tomography (CT) scan demonstrates multiple enlarged lymph nodes at lymphoma diagnosis (A). Follow-up CT scan shows no evidence of newly developed lesions (B).

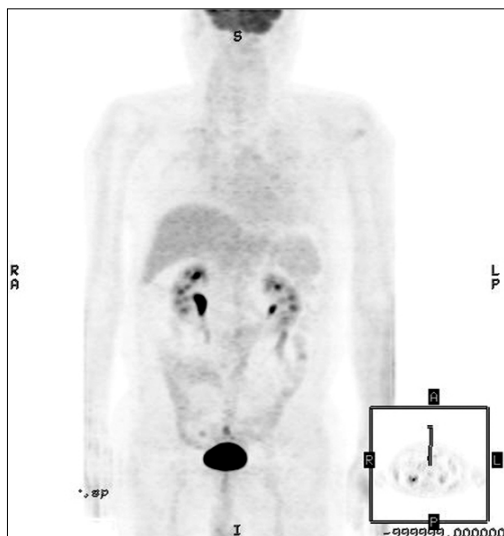


Fig. 3. PET-CT scan shows no abnormal focal FDG uptake.

**치료 및 경과:** 약제에 의한 혈소판 감소 가능성을 완전히 배제할 수 없어 그 동안 사용하던 모든 약제를 중단하였으나 그 이후에도 혈소판 수는 증가하지 않았다. 혈소판감소가 비호지킨림프종에 의한 것이라는 비호지킨림프종 재발이라는 증거가 없어 면역성혈소판 감소성자반증으로 진단하고 prednisolone 60mg을 매일 투여하였다. 이후 혈소판 수는 점차 증가하였으나 prednisolone 감량 도중 혈소판 수가 다시 감소하여 2007년 9월에 구제치료로 비장절제를 시행하였다. 비장의 크기는  $11 \times 8 \times 2.4$ cm, 무게는 126g으로 측정되었고 비장실질내 특이소견은 없었으며 현미경하에서 정상 비장조직 소견이었다. 비장절제술 후 혈소판감소는 점차 호전되었다. 2008년 11월에 검사한 일반혈액검사에서 백혈구  $12,300/\text{mm}^3$ , 혈색소 11.4g/dL, 혈소판  $382,000/\text{mm}^3$ 으로 관찰 되었고 면역성혈소판감소성자반증 재발의 증거 없이 경과관찰 중이다.

## 고 찰

면역성혈소판감소성자반증은 자가면역항체 혹은 면역복합체에 의하여 혈소판이 비장의 그물내피계통(reticuloendothelial system) 혹은 드물게 간에서 파괴되어 발생한다. 약물투여, 감염 또는 전신질환에 의하여 자가항체나 면역복합체가 생성된 경우는 이차성 면역성혈소판감소성자반증이라하고, 뚜렷한 원인을 알지 못하는 경우는 특발성(idiopathic) 면역성혈소판감소성자반증이라고 한다.<sup>7)</sup>

비혈액학적 자가면역질환은 종종 림프종의 진단에

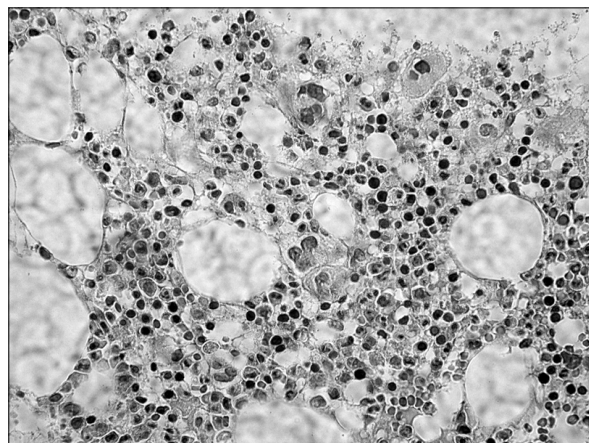


Fig. 4. Bone marrow finding showing adequate number and normal morphology of megakaryocytes. There are no aggregates or infiltrates of large lymphoid cells in the marrow space (H&E stain,  $\times 200$ ).

선행된다. 만성림프구백혈병(chronic lymphocytic leukemia, CLL)과 동반된 혈액학적 자가면역질환으로 자가면역용혈빈혈(autoimmune hemolytic anemia, AIHA), ITP 등이 알려져 있으며 자가면역용혈빈혈이 동반되는 경우가 ITP보다는 비교적 흔하다.<sup>8)</sup> 하지만 만성림프구백혈병이 아닌 비호지킨림프종(non-CLL NHL)에서는 자가면역용혈빈혈, 면역성혈소판감소성자반증 등의 혈액학적 자가면역 질환의 빈도가 적고 만성림프구백혈병과 비슷하게 면역성혈소판감소성자반증 보다는 자가면역용혈빈혈이 2배정도 많다고 알려져 있다.<sup>9)</sup> 비호지킨림프종과 관련된 면역성혈소판감소성자반증은 몇몇 국외의 증례가 보고되어 있으나<sup>10-12)</sup> 발생율이나 예후, 치료에 대해서는 아직 확립되어 있지 않다. Hauswirth 등<sup>1)</sup>은 비호지킨림프종과 관련된 면역성혈소판감소성자반증(만성림프구백혈병 제외)의 유병률은 0.76% (범위 0~1.8%)이며, 33예 중 10예(30.3%)에서 고등급B세포림프종(high grade B-cell lymphoma)과 관련됨을 보고한 바 있다. 발생빈도는 특발성인 경우 여성에서 많은 반면 비호지킨림프종과 관련된 ITP는 남성(21/33)에서 더 많았다.

일반적인 면역성혈소판감소성자반증의 병인은 환자의 B세포에서 특이면역글로불린 G, 특히 GPIIb/IIIa와 같은 혈소판막 당단백질에 대한 자가항체를 생성하여 혈소판 파괴를 증가시키며 한편으로는 거대핵세포의 혈소판 생산을 방해하는 것이라 여겨지고 있다.<sup>13)</sup> 비호지킨림프종과 관련된 면역성혈소판감소성자반증의 경우 명확한 병인은 확립되지 않았지만 일부 증례는 림프종 조직 자체가 항혈소판항체를 만들어냄을 제시

하고 있다.<sup>1)</sup>

비호지킨림프종과 관련된 ITP의 치료는 일반적인 면역성혈소판감소성자반증의 치료와 다르지 않다. 완전관해 상태의 호지킨림프종 환자의 혈소판감소증은 대부분 스테로이드<sup>3)</sup>( $\pm$ azathioprine<sup>4)</sup>), 비장절제술로<sup>5)</sup> 치료가 되었다. 그러나 활동성의 림프종이 있는 상황에서는 림프종에 대한 항암화학요법만으로 그 치료효과가 충분하다.<sup>6)</sup>

면역성혈소판감소성자반증 진단이 비호지킨림프종의 임상적 발현에 선행하는 경우에는 스테로이드나 고용량 면역글로블린 또는 비장절제술등의 치료에 잘 반응하나, 진단 이후에 발생하는 경우에는 치료불응성인 경우가 많아 예후가 더 나쁜 경우가 많았다.<sup>1)</sup> 본 증례의 환자는 광범위B형대세포림프종 치료 후 질병 진행 증거 없이 15개월 정도 추적 관찰 중 발생한 혈소판감소증으로 처음 내원 당시 림프종의 진행 또는 재발을 의심하였으나 PET이나 골수검사 등에서 림프종의 증거는 없어 ITP로 진단한 경우이다. 이 환자의 ITP가 비호지킨림프종 자체와 직접 관련이 있는지는 확실하지 않다. 이 환자에서는 일반적인 ITP의 치료에 준하여 스테로이드를 사용하였고 스테로이드 초기치료에 반응하지 않아 비장절제를 시행 후 호전되었다. 본 증례는 비호지킨림프종에서 상병이 완전관해된 상태에서 치료종결 후 1년 이상 지난 상태에서 발생한 ITP에 대한 증례보고로, 비교적 증례보고가 드물고, 국내에서는 처음으로 보고되는 내용으로 증례보고의 가치가 있다 하겠다. 림프종 환자의 치료 후 경과관찰 중 발생한 혈소판감소증에 대해 림프종 재발 외에도 면역성혈소판감소성자반증의 가능성을 염두에 두어야 한다.

## 요 약

면역성혈소판감소성자반증(Immune thrombocytopenic purpura, ITP)은 일차성(특발혈소판감소자색반으로 또는 림프증식성질환(만성림프구백혈병이나 호지킨림프종, 비호지킨림프종 등)을 포함한 악성 및 다른 양성질환과 동반하여 이차성으로 발생할 수 있다. 호지킨림프종 환자에서 면역혈소판감소자색반의 발병률은 약 1%이며 대략 50명의 환자에서 임상양상이 기술되어 있다. 하지만 비호지킨림프종 환자에서의 면역혈소판감소자색반은 드물고 보고도 충분하지 않다. 몇몇 증례는 고용량항암치료와 자가조혈모세포이식을 시행한 환자들에서 보고되었으며, 림프종과 동시에 발생하는 경우도 드물게 있었다. 저자들은 치료종결 후

15개월이 지난 완전관해상태의 비호지킨림프종 환자가, 비호지킨림프종의 재발 없이 발생한 ITP를 비장절제술 후 호전시킨 61세 남자환자 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Hauswirth AW, Skrabbs C, Schützinger C, et al. Autoimmune thrombocytopenia in non-Hodgkin's lymphomas. *Hematologica* 2008;93:447-50.
- 2) Liebman H. Other immune thrombocytopenias. *Semin Hematol* 2007;44:S24-S34.
- 3) Kirshner JJ, Zamkoff KW, Gottlieb AJ. Idiopathic thrombocytopenia purpura and Hodgkin's disease: report of two cases and a review of the literature. *Am J Med Sci* 1980;280:21-8.
- 4) Cohen JR. Idiopathic thrombocytopenic purpura in Hodgkin's disease: a rare occurrence of no prognostic significance. *Cancer* 1978;41:743-6.
- 5) Jones SE. Autoimmune disorders and malignant lymphoma. *Cancer* 1973;31:1092-8.
- 6) Kaden BR, Rosse WF, Hauch TW. Immune thrombocytopenia in lymphoproliferative disease. *Blood* 1979;53:545-51.
- 7) Gang MS, Kim SW, Kim JS, et al. Immune thrombocytopenic purpura. In: Cha YJ, Goo HH, Gwon SW, eds. *Hematology*. 1st ed. Seoul, Korea: Epublic Press, 2006:497-503.
- 8) Hamblin TJ, Oscier DG, Young BJ. Autoimmunity in chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Pathol* 1986;39:713-6.
- 9) Váróczy L, Gergely L, Zeher M, Szegedi G, Illés A. Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases-a descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int* 2002;22:233-7.
- 10) Dührsen U, Augener W, Zwingers T, Brittinger G. Spectrum and frequency of autoimmune derangements in lymphoproliferative disorders: analysis of 637 cases and comparison with myeloproliferative diseases. *Br J Haematol* 1987;67:235-9.
- 11) Grønbaek K, D'Amore F, Schmidt K. Autoimmune phenomena in non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1995;18:311-6.
- 12) Diehl LF, Ketchum LH. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol* 1998;25:80-97.
- 13) Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006;133:364-74.