

T 세포 거대과립림프구성백혈병 1예

한양대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²진단검사의학교실

송성현¹ · 정승민¹ · 황덕원¹ · 최지영¹ · 유기덕¹ · 홍현석¹ · 안용우¹
노영욱¹ · 이지선¹ · 박병배¹ · 최정혜¹ · 김인순¹ · 이웅수² · 이영열¹

T-cell Large Granular Lymphocytic Leukemia: A Case Report

Sung-Heon Song, M.D.¹, Seong-Min Chung, M.D.¹, Deok-Won Hwang, M.D.¹, Ji-Young Choi, M.D.¹,
Ki-Deok Yoo, M.D.¹, Hyun-Seok Hong, M.D.¹, Yong-Woo Ahn, M.D.¹, Young-Wook Roh, M.D.¹,
Ji-Sun Lee, M.D.¹, Byoung-Bae Park, M.D.¹, Jung-Hye Choi, M.D.¹, In-Soon Kim, M.D.¹,
Woong-Soo Lee, M.D.² and Young-Yiul Lee, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Clinical Pathology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

T cell large granular lymphocytic leukemia (T-LGL leukemia) is defined as a clonal proliferative disorder of CD3+ cytotoxic T cells. T-LGL leukemia usually expresses CD3+, CD4-, CD8+, CD16+, CD56- and CD57+ cell markers, and this represents a rearrangement of the T cell receptor (TCR) gene. The clinical course is indolent in most cases, but on rare occasions, when CD3+ and CD56+ are expressed on the leukemic cells, it can be more aggressive. We experienced a patient with T-LGL leukemia and the disease was indolent at the time of diagnosis, and so any specific treatment was not required. Two years after the initial diagnosis, her clinical course became quite aggressive as the CD 56+ cell surface antigen was expressed. We report here on the first case of T-LGL leukemia in Korea and we review the relevant literature. (*Korean J Hematol* 2009;44:139-143.)

Key Words: T-cell large granular lymphocytic leukemia, CD56 antigen, CD3 antigen, Rheumatoid arthritis

서론

거대과립림프구성백혈병(large granular lymphocytic leukemia)은 매우 드문 클론병증(clonal disorder)으로 T세포 또는 자연살해세포(natural killer cell)로부터 비롯되며, 이 두 종류의 세포는 유사한 형태를 보이나, 서로 다른 세포 표면 항원 표현형에 의해 구별된다. T 세포의 거대과립림프구성백혈병(T-cell large granular lymphocytic leukemia; 이하 T-LGL)은 CD3+ 거대 과립구의 클론증식질환으로 정의되며, 자연살해세포의 거대과립림프구성백혈병(NK-cell large granular lym-

phocytic leukemia; 이하 NK-LGL)은 CD3- 거대 과립구의 클론증식질환으로 정의된다.¹⁾ 거대과립림프구성백혈병이라는 질병명은 Loughran 등에 의해 처음으로 기술되었으며,²⁾ 이후 문헌상으로 대략 400여 개의 증례가 보고되어 왔으나,³⁾ 국내 및 아시아에는 문헌 보고가 매우 드문 것으로 알려지고 있다. 국내에서는 NK- LGL의 경우 3예가 보고되었으나,⁴⁾ T-LGL의 예는 아직까지 보고되고 있지 않다. 이에 저자 등은 T-LGL 로 진단된 1예를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수 : 2009년 7월 17일, 수정 : 2009년 9월 16일

승인 : 2009년 9월 16일

교신저자 : 이영열, 서울시 성동구 행당동 17번지

☎ 133-792, 한양대학교 의과대학 내과학교실

Tel: 02-2290-8334, Fax: 02-2298-9183

E-mail: leeyy@hanyang.ac.kr

Correspondence to : Young-Yiul Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Hanyang University Hospital
17, Haengdang-dong, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea

Tel: +82-2290-8334, Fax: +82-2298-9183

E-mail: leeyy@hanyang.ac.kr

증례

환자: 46세, 여자

주소: 림프구증가증(lymphocytosis)

현병력: 2년 전 대칭성의 양측 손목 및 근위부 손가락 사이 관절통이 있어 류마티스관절염(rheumatoid arthritis)으로 진단 받고 sulfasalazine을 복용하면서 외래를 통해 경과 관찰하던 중 외래에서 시행한 일반혈액 검사에서 림프구증가증이 지속되어 정밀 검사를 위해 입원하였다.

과거력: 특이 병력 없었다.

가족력: 특이 소견 없었다.

진찰 소견: 간 비대나 비장 비대는 관찰되지 않았으며, 림프절병증 또한 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 내원 당시 시행한 일반혈액 검사에서 백혈구 $17,400/\mu\text{L}$ (lymphocyte 78.6%), 혈색소 12.8 g/dL, 혈소판 $192,000/\mu\text{L}$, absolute neutrophil count $2,453/\mu\text{L}$ 이었다. 내원 당시 화학 검사 소견은 total protein 6.7 g/dL, albumin 4.2 g/dL, total bilirubin 0.5 mg/dL, alkaline phosphatase 79 mg/dL, AST 14 U/L, ALT 17 U/L이었다. 혈청 단백질 전기영동검사를 시행한 결과 단세포군감마글로불린병증(monoclonal gammopathy)을 시사하였다.

흉부방사선 소견: 특이 이상 소견은 관찰되지 않았다.

말초혈액 도말 검사 및 골수생검 소견: 말초혈액 도말 검사에서 아주르친화성의 과립을 함유하는 매우 형태가 거대한 거대과립림프구들이 관찰되고 있었으며 (Fig. 1), 골수 흡인 검사와 생검에서 골수구 및 적혈구 계 모두 수와 성숙에 이상 소견은 보이지 않았고, 거대

핵세포(megakaryocyte) 수 또한 정상이었으나, 거대과립림프구 수의 증가가 관찰되어(36%) 거대과립림프구의 증식성 질환이 의심되었다(Fig. 2).

세포 표식자 검사 소견: 거대과립림프구를 이용한 세포 표식자 검사에서는 CD3(+), CD4(+), CD8(-), CD16(-), CD56(-)으로 결과가 나와서 T세포 계통(lineage)의 질환이 의심되었다(Table 1).

염색체 검사 소견: 진단 시 핵형 분석에서 46,XX,ins(6;6)(q25;q24q22),t(10;18)(p11.2;q22)[14]/46,XX[6] 소견이 관찰되었다.

유전자 재배열 검사: TCR γ 유전자 재배열 검사(TCR γ gene rearrangement study)로 중합효소 연쇄반응(nested polymerase chain reaction)을 시행하였고, 이 검사에서 양성 소견을 보였다(Fig. 3). 환자는 최종적으로 T-LGL로 진단되었고, 특별한 증상 및 징후가 없어서 류마티스관절염에 대해 sulfasalazine을 유지하는

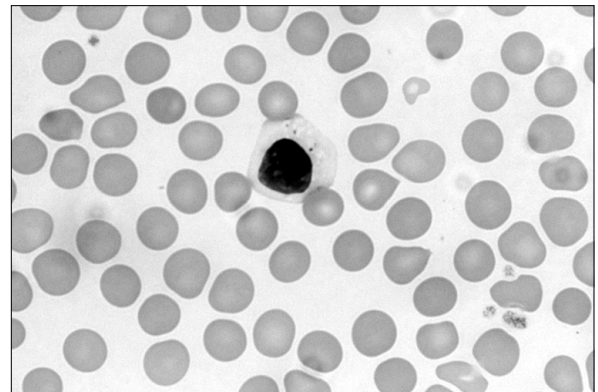


Fig. 1. Peripheral blood smear showing a large granular lymphocyte with intracytoplasmic azurophilic granules (Wright stain, $\times 100$).

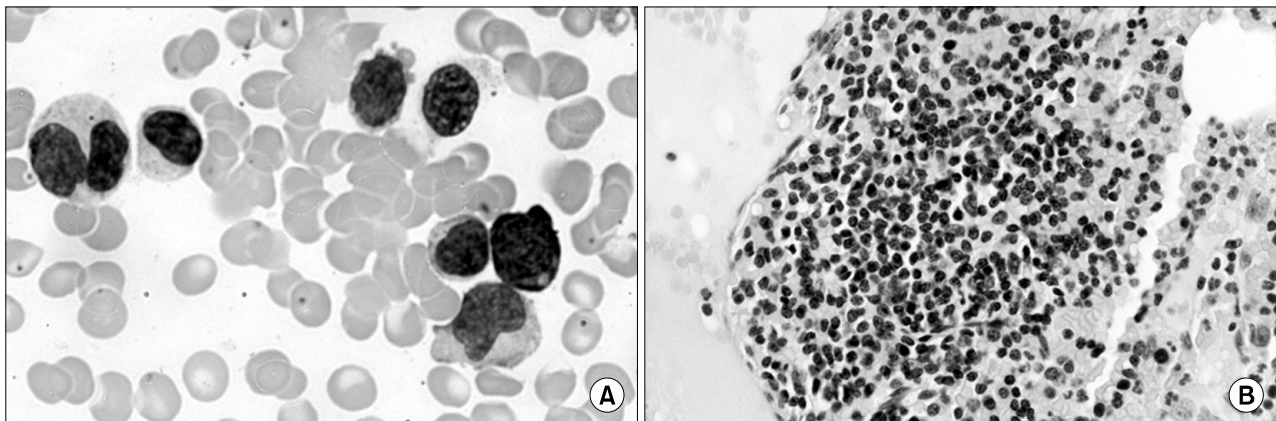


Fig. 2. (A) Bone marrow aspiration smear showing several large granular lymphocytes (Wright stain, $\times 1,000$). (B) Bone marrow biopsy showing several clumps of large granular lymphocytes (H&E stain, $\times 40$).

Table 1. Immunophenotyping result

	Anti CD3	Anti CD4	Anti CD5	Anti CD7	Anti CD8	Anti CD8	Anti CD10	Anti CD13	Anti CD14	Anti CD16	Anti CD19	Anti CD20	Anti CD22	Anti CD33	Anti CD34	Anti CD45	Anti CD56
At diagonosis	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
After disease progression	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)

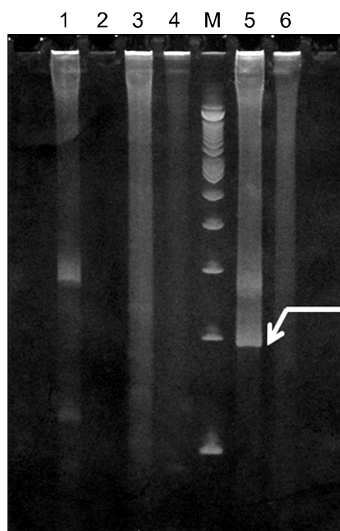


Fig. 3. Nested polymerase chain reaction for TCR γ gene rearrangement by assay targeting all the functional V γ and J γ gene segments. Lane 1, 3, 4 and 6 represents negative controls. Lane 5 is the result of this patient and represents TCR γ gene rearrangement from large granular lymphocyte leukemia (190 bp) (white arrow). Lane 2 is empty. M, molecular weight marker.

것 외에는 특별한 치료를 시행하지 않았고, 외래를 통해 정기적으로 추적 관찰하기로 하고 퇴원하였다.

경과: 2년 간 특이 증상 호소 및 이상 진찰 소견 없었고, 간헐적으로 시행한 일반혈액 검사에서 큰 변화 소견 보이지 않아서 류마티스관절염에 대한 치료 외에는 특별한 치료 없이 외래에서 추적 관찰하던 중, 좌측 옆구리에 피부 병변이 발견되어 외래에서 조직 생검을 시행한 결과 백혈병성 침윤(leukemic infiltration)으로 진단 받은 후, 발열 및 오한을 호소하기 시작하여 다시 입원하였다. 입원 후 시행한 일반혈액 검사에서 백혈구 $59,600/\mu\text{L}$ (immature lymphocyte 58%), 혈색소 11.9 g/dL, 혈소판 $20,000/\mu\text{L}$ 이었다. 화학 검사에서 LDH (lactate dehydrogenase) 수치가 1,489 U/L로 증가되었고, 흉부 방사선 사진 및 흉부와 복부의 컴

퓨터 단층 촬영 결과 쇄골위, 종격동, 폐문부, 양측 거드랑이 부위, 복강대동맥결, 양측 서혜부로 광범위한 림프절병증과 함께 간 비대 소견, 우측 흉막 삼출 소견이 관찰되었다. 미성숙 림프구를 대상으로 세포 표식자 검사를 재시행한 결과 CD3(-), CD4(+), CD8(-), CD16(-), CD56(+)로 판명되었고(Table 1), 종합적으로 고려해 볼 때 T-LGL의 급성 악화로 생각되어 cyclosporine A와 cyclophosphamide로 항암 화학 요법 치료를 시행하였다. 그러나 항암 화학 요법 치료에도 불구하고 임상 경과가 호전되지 않고 활력 징후가 악화되면서 환자는 패혈증으로 사망하였다.

고 찰

T-LGL은 일반적으로 세포 표식자 검사를 통해서 NK-LGL과 구별되어지며, 종합효소 연쇄반응을 이용한 T 세포 수용체 유전자 재배열 검사를 통해서 확진될 수 있다.⁵⁾ 가장 흔하게 발현되는 세포 표현형과 T세포 유전자 재배열 검사 결과는 CD3+TCR $\alpha\beta$ CD8+CD57+CD16+이며, 드물게 CD3+TCR $\alpha\beta$ CD4+CD8+, CD3+TCR $\alpha\beta$ CD4-CD8-, CD3+TCR $\gamma\delta$ CD4-CD8- 또한 보고되었다.^{5,6)} 본 증례에서 보여진 CD3+TCR γ CD4+CD8-CD16-의 세포 표식자 및 T세포 유전자 재배열 검사는 지금까지 보고된 표현형과 차이가 있다 그리고, 본원에서의 검사에서는 CD57에 대한 검사가 이루어지지 못했다는 한계가 있었으나, CD3+와 함께 TCR γ 유전자재배열 검사 양성으로 결과가 나왔을 뿐만 아니라 말초혈액 도말 검사와 골수 검사상 아주르친화성의 과립을 함유하는 매우 형태가 거대한 거대과립림프구들이 관찰되어 T-LGL로 진단하는 데는 특별한 문제가 없을 것으로 사료되었다. 그리고, Vartholomatos 등이 CD3+CD4-CD8-CD16-CD56-CD57-의 표현형을 나타내는 T-LGL을 보고하였던 것처럼⁷⁾ 현재까지도 계속해서 새로운 세포 표식자 결과들이 보고되고 있는 단계이기 때문에 본 증례의 결과 또한 비교적 드

문 경우에 해당된다고 사료된다.

T-LGL은 주로 CD3+CD56- 세포 표식자가 검출되며 공격적으로 진행되는 NK-LGL과는 다르게 서서히 진행되는 임상 양상을 나타내며(무활동성, indolent type), 이들의 3분의 1에서는 어떠한 증상도 호소하지 않으나, 3분의 2에서는 혈구감소증, 반복되는 감염(20~40%), B 증상(20~40%), 비장 비대(20~50%), 간 비대(10~20%), 림프절병증(1~3%)을 나타낸다고 알려져 있다.^{5,8)} 그리고, 임상적으로 무증상이면서 혈구감소증이나 혈액검사 이상 소견이 없을 시에는 특별한 치료 없이 경과 관찰하며, 임상적으로 증상이 있거나, 혈액검사 이상 시에는 일차 치료로 저용량 Methotrexate (10 mg/m² per week)나 cyclophosphamide (50~100 mg orally daily), cyclosporine A (5~10 mg/kg per day) 중에 하나로 단일 화학 요법(single-agent therapy)을 시행할 경우 50~60%에서 효과가 있다고 알려져 있다.⁵⁾ 본 증례에서는 처음 진단 시에 혈구감소증도 없었고, B 증상, 비장 및 간 비대, 림프절병증 등도 관찰되지 않아서 특별한 치료 없이 경과 관찰만 하였다. 그러나 2년 후 악화 시에는 피부, 폐, 간의 백혈병성 침윤 및 광범위한 림프절병증이 나타났고, 매우 빠르게 임상양상이 악화되었다.

T-LGL에서 CD3+CD56+로 세포 표식자를 발현하는 경우 공격적인 성향을 나타내는 변이형으로 분류(aggressive variant)가 될 수 있으며, 이러한 증례들은 매우 드물게 보고되고 있다.^{9,10)} 이러한 변이형은 NK-LGL과 유사하게 모든 환자에서 B 증상과 간 및 비장 비대, 림프절병증, 혈구감소증 소견들이 나타나며, 예후가 매우 불량한 것으로 알려져 있다.⁵⁾ NK-LGL이 Epstein Barr 바이러스(EBV)와 관련성이 있는 것으로 보고되고 있는 것과는 달리, 이 T-LGL의 변이형에서는 관련이 없다고 알려져 있다.^{5,9)} 본 증례에서는 임상 경과 악화 양상이 이러한 변이형에서 나타나는 것과 매우 유사하게 나타났으며, 세포 표식자 검사 결과 또한 CD3-CD4+CD8-CD45+CD56+로 CD3+CD56-였던 처음 진단 결과와는 다르게 나타났다. 급성골수성백혈병과 공격적인 림프종(aggressive lymphoma)에서도 CD56 항원 발현은 비교적 나쁜 예후를 시사한다고 알려져 있으며,¹¹⁻¹³⁾ CD56 항원을 발현하는 NK-LGL과 CD3+D56+ 변이형 T-LGL 또한 예후가 불량한 것으로 보고되고 있어,⁵⁾ 이 환자의 갑작스런 임상 양상의 악화는 CD56 항원의 발현과 연관성이 있을 것으로 생각된다. 특이한 점은 임상 양상 악화 후에 이 환자에서 나타난 세포 표식자 검사 결과가 CD3-로 관찰되었다는 사실

이다. 백혈병 양상을 나타냈던 T세포 거대과립립프구의 공격적 림프종에 대해 다른 Macon 등의 증례 보고에 의하면 9세 여아의 임상 양상이 본 증례의 환자와 유사한 바, 표면 CD3는 검출되지 않았으나 세포질 CD3는 검출되었던 sCD3- cCD3+ CD4- CD8+ CD56+ 세포 표식자 검사 결과가 나온 것으로 미루어 볼 때, 본 환자에서도 세포질 CD3 항원을 측정하였다면 이 항원이 발현되었을 것으로 생각된다.¹⁴⁾ 또한 최근에 매우 변형적인 T-LGL 1예가 보고되었는 바, 환자의 거대과립구백혈병 세포의 22%에서만 CD3+를 발현하고 대부분의 세포에서는 CD3- 소견을 나타냈을 뿐 아니라, CD4, CD5, CD8, CD56 및 CD57 항원이 모두 음성으로 관찰되었다는 점에서, 본 증례와 같이 T-LGL의 면역 표현형은 매우 다양할 것이라고 사료된다.¹⁵⁾

무활동성의 T-LGL이 갑자기 공격적인 변이형으로 클론성 변화를 보인다고거나, 본 증례에서와 같이 공격적인 변이형으로 세포 표식자가 완전히 변하지는 않았지만, 갑자기 공격적인 임상 양상을 보이게 되는 데에는 어떠한 다른 병리 기전이 존재할 것으로 생각된다. 그러나, 아직까지 이러한 부분에 대한 보고나 연구가 이루어지지 않아서 앞으로 더 많은 증례들을 토대로 그 기전의 규명 확인이 필요하다고 본다. 그리고, 급성 백혈병의 경우와 같이 특정 염색체의 변이가 나타날 때 더 나쁜 예후를 보일 수 있을 지에 대해서도 앞으로 더 많은 증례들이 모여서 이러한 연관성에 대해서도 확인이 필요할 것으로 생각된다. 일반적으로 무활동성의 T-LGL의 염색체는 정상 소견을 보이며 10% 미만에서만 12p, 14q의 역전, 5q의 소실, 3, 8, 14의 삼염색체(trisomy)가 특징적으로 관찰되나 본 증례에서는 46,XX,ins(6;6)(q25;q24q22),t(10;18)(p11.2;q22)[14]/46,XX[6]의 상이한 소견을 나타내었다.

T-LGL은 자가면역질환과 관련이 있다고 보고되고 있으며, 이 중 류마티스관절염과는 매우 관련성이 깊어 T-LGL 환자의 30%에서 류마티스관절염이 동반된다는 보고가 있다.³⁾ 본 증례에서도 환자는 2년 전부터 류마티스관절염으로 진단받고 sulfasalazine을 복용 중이었다.

결론적으로, T-LGL 진단 시에는 세포 표식자 검사와 함께 T 세포 수용체의 유전자 재배열 검사가 필요하며, 대부분의 경우 무활동성으로 임상 경과를 보이는 CD3+CD56- T-LGL으로 나타나지만, 본 환자의 증례에서처럼 최초 진단 시 무활동성으로 아무 증상과 징후가 없다고 하더라도 갑작스런 임상 양상이 악화가 일어날 수 있다는 것을 고려해야 하며, 이러한 악화가

CD56 항원의 발현으로 세포 표식자 변화가 발생되어 생겼을 가능성과 어떤 특정 염색체 검사 소견과 관련되어 있을 가능성에 대해서 앞으로 추가적인 확인이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

T세포 거대과립립프구성백혈병은 CD3+ 세포독성 T세포의 클론증식질환으로, 일반적으로 CD3+CD4-CD8+CD16+CD56-CD57+ 세포 표식자를 발현하며, TCR 수용체 유전자 재배열이 발생한다. 대부분의 경우 무활동성의 임상 양상을 보이지만, CD3+CD56+로 세포표식자가 발현되는 경우는 공격적인 변이형에 해당되며, 이는 매우 드문 것으로 알려져 있다. 이에 저자들은 국내에서 보고된 적이 없는 T세포 거대과립립프구성백혈병을 경험하였고, 진단 시에는 무활동성으로 특별한 증상 및 징후가 없어 특별한 치료 없이 경과 관찰 하던 중, 2년 후에 갑작스런 임상양상의 악화를 보이면서 CD56+ 세포 표식자 발현을 보였던 1예에 대해서 임상적 의미에 대한 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Loughran TP Jr, Kadin ME. Large granular lymphocytic leukemia. In: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. Williams hematology. 6th ed. United state of america: McGraw-Hill, 2001:1203-5.
- 2) Loughran TP Jr, kadin ME, Starkebaum G, et al. Leukemia of large granular lymphocytes: association with clonal chromosomal abnormalities and autoimmune neutropenia, thrombocytopenia, and hemolytic anemia. Ann intern Med 1985;102:169-75.
- 3) Lamy T, Loughran TP Jr. Clinical features of large granular lymphocyte leukemia. Semin hematol 2003; 40:185-95.
- 4) Lee HJ, Park SJ, Park SE, et al. A case of natural killer-large granular lymphocyte (NK-LGL) leukemia. Korean J Hematol 2001;36:269-73.
- 5) Sokol L, Loughran TP Jr. Large granular lymphocyte leukemia. Oncologist 2006;11:263-73.
- 6) Horiuchi T, Hirokawa M, Satoh K, Kitabayashi A, Muira AB. Clonal expansion of gammadelta-T lymphocytes in an HTLV-I carrier, associated with chronic neutropenia and rheumatoid arthritis. Ann Hematol 1999;78:101-4.
- 7) Vartholomatos G, Alymara V, Dova L, Kolaitis N, Bourantas KL. T-cell receptor gammadelta-large granular lymphocytic leukemia associated with an aberrant phenotype and TCR-Vbeta20 clonality. Hematologica 2004;89:52-4.
- 8) Lamy T, Loughran TP. Large granular lymphocyte leukemia. Cancer Control 1998;5:25-33.
- 9) Gentile TC, Uner AH, Hutchison RE, et al. CD3+CD56+ aggressive variant of large granular lymphocyte leukemia. Blood 1994;84:2315-21.
- 10) Alekshun TJ, Tao J, Sokol L. Aggressive T-cell large granular lymphocyte leukemia: a case report and review of the literature. Am J Hematol 2007;82:481-5.
- 11) Raspadori D, Damiani D, Lenoci M, et al. CD56 antigenic expression in acute myeloid leukemia identifies patients with poor clinical prognosis. Leukemia 2001;15:1161-4.
- 12) Chang H, Salma F, Yi QL, Patterson B, Brien B, Minden MD. Prognostic relevance of immunophenotyping in 379 patients with acute myeloid leukemia. Leuk Res 2004;28:43-8.
- 13) Suzuki R, Kagami Y, Takeuchi K, et al. Prognostic significance of CD56 expression for ALK-positive and ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma of T/null cell phenotype. Blood 2000;96:2993-3000.
- 14) Macon WR, Williams ME, Greer JP, et al. Natural killer-like T-cell lymphomas: aggressive lymphomas of T-large granular lymphocytes. Blood 1996;87: 1474-83.
- 15) van Steensel MA, van Gelder M, van Marion AM, Kremer B, Frank J. T-cell large granular lymphocytic leukaemia with an uncommon clinical and immunological phenotype. Acta Derm Venereol 2009; 89:172-4.