

## Waldenstrom Macroglobulinemia 환자에서 Fludarabine 치료로 인해 발생한 자가면역용혈빈혈 1예

동아대학교 의과대학 내과학교실

문승환 · 정석희 · 정동식 · 이창재 · 서봉근 · 김성현 · 권혁찬 · 김재석 · 김효진

### A Case of Autoimmune Hemolytic Anemia after Fludarabine Treatment in Waldenstrom Macroglobulinemia

Seung-Hwan Moon, M.D., Seuk-Hee Chung, M.D., Dong-Sik Jung, M.D.,  
Chang-Jae Lee, M.D., Bong-Gun Seo, M.D., Sung-Hyun Kim, M.D.,  
Hyuk-Chan Kwon, M.D., Jae-Seok Kim, M.D. and Hyo-Jin Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Waldenstrom macroglobulinemia, which is characterized by elevation of serum monoclonal IgM paraprotein, has recently been responsible for the treatment of purine analogues. Fludarabine, one of purine analogues, has been associated with autoimmune hemolytic anemia in patient with chronic lymphocytic leukemia. However, autoimmune hemolytic anemia after fludarabine treatment for Waldenstrom macroglobulinemia has not been reported. We experienced a case of autoimmune hemolytic anemia after fludarabine treatment for Waldenstrom macroglobulinemia. In this case, hemolytic anemia with positive direct Coombs' test occurred at 20 months after the first administration of fludarabine, relapsed at 5 days after re-administration. This anemia responded to steroid therapy. Autoimmune hemolytic anemia associated with fludarabine therapy can be severe and fatal, especially if a patient is re-treated with this drug after a previous episode of hemolytic anemia. (*Korean J Hematol* 2005;40:116-119.)

**Key Words:** Autoimmune hemolytic anemia, Waldenstrom macroglobulinemia, Fludarabine

#### 서 론

Waldenstrom macroglobulinemia는 형질세포양 림프종(plasmacytoid lymphoma)과 관련되어 혈청 단클론 IgM 분획이 증가하는 질환으로 혈액학적 악성질환의 2% 빈도를 보인다. 지난 30년간 Waldenstrom macroglobulinemia의 표준 치료요법으로 알킬화 약물인 chlorambucil과 스테로이드제인 prednisone의 병용치료가

사용되어 왔으나, 최근 들어 fludarabine, cladribine 등의 퓨린 유사제(purine analogue)가 사용되어 더 좋은 반응을 보이고 있다.<sup>1)</sup> Fludarabine은 퓨린 뉴클레오시드(purine nucleoside) 유도체로 만성 림프구성 백혈병, Waldenstrom macroglobulinemia 등에 사용되는 약제로 Waldenstrom macroglobulinemia 환자에게 투여 후 40~60%의 반응률을 보였다.<sup>2)</sup> 퓨린 유사제의 주요 독성으로 골수억제와 면역억제 및 기회감염 등이 있다. 자가 면역용혈빈혈은 만성 림프구성 백혈병 환자에서 fludara-

접수 : 2005년 4월 12일, 수정 : 2005년 5월 11일

승인 : 2005년 6월 7일

교신저자 : 김효진, 부산시 서구 동대신동 3가 1번지

☎ 7602-715, 동아대학교 의과대학 내과학교실

Tel: 051-240-2951, Fax: 051-240-2088

E-mail: kimhj@dau.ac.kr

Correspondence to: Hyo-Jin Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine

1, 3-ga, Dongdaeshin-dong, Seo-gu, Busan 602-715, Korea

Tel: +82-51-240-2951, Fax: +82-51-240-2088,

E-mail: kimhj@dau.ac.kr

bine 치료 후 다수 보고되고 있고, Waldenstrom macroglobulinemia 환자에서 cladribine 치료로 인해 발생한 자가 면역용혈빈혈은 보고가 있으나,<sup>1)</sup> fludarabine 치료에 의해 발생했다는 보고는 전 세계적으로 찾아볼 수 없었다.<sup>2-4)</sup> 저자들은 Waldenstrom macroglobulinemia 환자에서 fludarabine 치료 후 발생한 자가 면역용혈빈혈 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자: 조○상, 남자 66세

주 소: 호흡곤란

현병력: 2001년 11월 담석증으로 타 병원에서 담낭절제술 받은 후 검사상 Waldenstrom macroglobulinemia 진단 받고 2001년 12월과 2002년 1월에 2회에 걸쳐 fludarabine 정주 치료 후 식욕저하, 일시적인 시력저하, 두통 등의 합병증으로 치료중단하고 경과관찰 하던 중 20개월 후 직접쿰스검사(direct Coombs' test) 양성(+)의 빈혈이 발생하여 간헐적 적혈구 성분수혈을 받았다. 이후 운동시 호흡곤란 악화되어 2004년 2월 본원으로 내원하였다. 내원당시 운동 시 호흡곤란 및 쇠약의 증상을 보였으며 혈색소 4.4g/dL, 망상적혈구(reticulocyte) 1.2%, 그 외 총 빌리루빈 및 LDH 등은 정상범위로 측정되었다. 호흡곤란의 증상이 심하여 수 일에 걸쳐 농축적혈구 총 7단위(unit)를 수혈하였으며 수혈 후 혈색소는 9.6g/dL로 상승하였다. 10여 일간 경과관찰 후에도 빈혈악화 소견 없고 혈색소치 8.9g/dL로 유지되어 fludarabine으로 재치료(25mg/m<sup>2</sup>, 5일간 투여)하였으며 치료를 시작한 지 5일째부터 혈색소가 감소하면서 빈혈악화 소견을 보였다.

과거력, 사회력 및 가족력: 특이사항은 없었다.

이학적 소견: 활력징후는 혈압 110/70mmHg, 맥박은 80회/분, 체온 36.8°C, 호흡수 20회/분으로 안정적이었다. 신체검사상 경도의 황달 및 창백한 결막소견을 보였으며, 양폐야 청진상 특이소견은 없었다. 간과 비장은 촉진되지 않았다.

검사실 소견: 전혈구검사에서 혈색소 5.4g/dL, 백혈구 2,950/ $\mu$ L (호중구 56%), 혈소판 103,000/ $\mu$ L, 평균적혈구용적(MCV) 92.0fL, 평균적혈구혈색소량(MCH) 31.0pg, 망상적혈구 8.0%로 심한 빈혈소견을 보였으며 말초혈액 바른 표본검사(peripheral blood smear)에서 중증의 용혈소견을 보였다. 생화학검사는 총 단백 7.6g/dL, 알부민 3.4g/dL, AST 10IU/L, ALT 9IU/L, 총 빌리루빈 4.6mg/dL, 직접형 빌리루빈 2.4mg/dL, LDH 3,031IU/L,

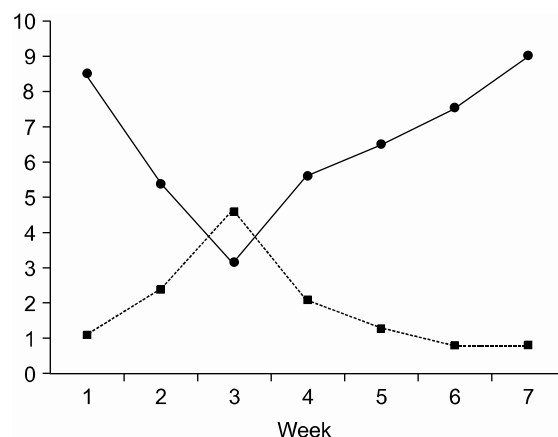


Fig. 1. The serum level of hemoglobin(●, g/dL) and total bilirubin(■, mg/dL) after re-administration of fludarabine.

철 92  $\mu$ g/dL, 총철결합능 212  $\mu$ g/dL, 페리틴 505ng/mL, 합토클로빈 1.0mg/dL 이하의 소견이었으며, 면역용혈 검사에서는 직접쿰스검사 양성(anti-IgG:2+, anti-C3d:2+), 간접쿰스검사(indirect Coombs' test) 음성의 소견을 보였으며 소변검사상 현미경적 혈뇨 양성(3+)의 소견을 보였다. 단백면역 화학검사상 M단백은 2.10g/dL (최초 진단 시 2.64g/dL, 1차 치료 10개월 후 0.93g/dL), 면역전기영동검사상 IgM 카파형(kappa type) 단세포군감마글로불린병증(monoclonal gammopathy) 소견이었다.

치료 및 경과: 이상의 검사에서 자가 면역용혈빈혈 소견이 보여 적혈구 성분수혈을 반복하였으나 계속 낮은 혈색소 수치를 유지하다 스테로이드로 치료(prednisolone 1mg/kg) 3주 후부터 혈색소가 증가하면서 수혈빈도가 감소하고 망상적혈구 및 빌리루빈 수치가 정상화되며 용혈빈혈 호전 보여 스테로이드 용량을 점감(tapering)하였으며(Fig. 1), 재치료 3개월 후 M단백 1.30g/dL로 Waldenstrom macroglobulinemia도 호전을 보였다. 퇴원 후 간농양 및 폐결핵의 감염과 빈혈, 혈소판감소증으로 감염증 치료 및 반복된 수혈을 받았으며 수차례 입원 치료 반복하다가 2005년 2월 출혈 및 급성신부전으로 사망하였다.

## 고 찰

Fludarabine은 만성림프구성백혈병 및 Waldenstrom macroglobulinemia의 치료에 중요한 약제의 하나로 만성림프구성백혈병 환자에게 투여 후 자가면역용혈빈혈의 발현과 관련되어 있는 것으로 알려져 있다.<sup>5-7)</sup> MD Anderson Cancer Center의 보고에 따르면 112명의 만성

림프구성백혈병 환자에게 fludarabine을 투여한 후에 8명에서 자가면역용혈빈혈이 발생했으며,<sup>6)</sup> Raymondo 등에 의하면 24명의 환자에서 3차에 걸친 fludarabine 투여 후 17명에게서 자가면역용혈빈혈이 발생했다는 보고가 있다.<sup>8)</sup>

Tetreault 등에 의하면 Waldenstrom macroglobulinemia 환자에서 퓨린 유사제인 cladribine 치료 후 4명에게서 자가면역용혈빈혈이 발생했다는 보고가 있으나,<sup>1)</sup> Waldenstrom macroglobulinemia 환자에서 fludarabine 사용 후 자가면역용혈빈혈이 발생했다는 보고는 찾아볼 수 없었다. 본 증례는 fludarabine을 투여한 Waldenstrom macroglobulinemia 환자에서 자가면역용혈빈혈이 발생한 드문 예이다. 2차례의 fludarabine 치료 후 용혈빈혈이 발생하였으며, 26개월 경과 후 3차 fludarabine 투여 후 수 일만에 급격한 혈색소 감소와 망상적혈구의 증가, 총 빌리루빈 및 LDH의 증가, 현미경적 혈뇨의 발현, 직접쿰스검사 양성 등 자가면역용혈빈혈의 특징적 소견을 보였다. Fludarabine은 cladribine에서 염소기가 불소기로 치환된 퓨린 유사제로 자가면역용혈빈혈 등의 부작용이 발생할 수 있다고 보고되었다.<sup>9)</sup>

만성림프구성백혈병과 관련되어 10~25%의 빈도로 자가면역용혈빈혈이 발생하는 데 비해 Waldenstrom macroglobulinemia에서는 2% 이하의 빈도로 발생한다고 하며,<sup>10)</sup> 본 증례에서도 fludarabine 치료 이전에 용혈빈혈을 의심할만한 소견이 없어 이에 대한 조사를 실시하지 않았다. 그러나, 만성림프구성백혈병과 Waldenstrom macroglobulinemia 등의 림프세포증식질환에 대하여 fludarabine 치료 전에 직접쿰스검사를 비롯한 자가면역용혈빈혈에 대한 검사가 필요하리라 여겨진다.

퓨린 유사제 치료 후 자가면역용혈빈혈의 발생기전은 명확하지 않다. 다만 fludarabine 등의 퓨린 유사제에 의한 현저한 T-세포 면역억제(T-cell immunosuppression)는 잘 알려져 있고, CD4 T-세포 억제에 CD4/CD8 비율을 역전시켜 자가면역을 발현시키고 이에 따라 억제되어 있던 적혈구 항원에 대한 항체가 생성되면서 용혈빈혈이 발현된다고 하며 이 가설에 대한 연구도 현재 진행 중이다.<sup>9,11)</sup> 또한 노인 등 연령이 많을수록 흉선 기능의 저하에 따라 T-세포의 절대수가 감소하므로 fludarabine 등에 의해 면역억제가 일어날 때 자가면역용혈빈혈의 위험도가 증가할 수 있다.<sup>5)</sup>

Weiss 등의 보고에서 만성림프구성백혈병 환자에서 fludarabine을 투여하고 평균 6주 후에 용혈빈혈이 발생하였으나,<sup>5)</sup> Dimopoulos 등의 연구에 의하면 cladribine 투여 후 6개월 내지 12개월에 최고조의 면역억제효과

를 낸다고 하였으며,<sup>12)</sup> 본 증례에서는 첫 fludarabine 투여 20개월 이내에 자가면역용혈빈혈이 발현되었다. 따라서 만성림프구성백혈병에 비해 Waldenstrom macroglobulinemia에서 fludarabine 투여 후 자가면역용혈빈혈이 지연되어 발생할 수 있으며, 장기간에 걸쳐 추적관찰이 필요하리라 여겨진다. 또한 Weiss 등에 의하면 8명의 만성림프구성백혈병 환자에서 fludarabine을 투여 후 자가면역용혈빈혈이 발생했던 환자에서 fludarabine으로 재치료 후에 1명을 제외한 7명에서 중증의 자가면역용혈빈혈이 재발했고 그 중 3명이 사망했으며,<sup>5)</sup> 다른 보고에 따르면 8명의 환자에서 fludarabine으로 재치료 후 6명에게서 자가면역용혈빈혈의 재발을 경험하였고,<sup>6)</sup> 본 증례에서는 Waldenstrom macroglobulinemia 환자에서 재치료 5일 후 급격한 빈혈의 악화가 관찰되었다. 이상의 보고에 따라 이미 fludarabine에 의한 자가면역용혈빈혈을 경험한 환자에게 fludarabine 재치료는 피할 것을 고려해야 하겠다.

퓨린 유사제에 의한 자가면역용혈빈혈은 화학요법, 스테로이드, 인터페론 등으로 치료한 보고들이 있으며 25~60%에서 호전을 보였다고 한다. Tetreault 등의 보고에서 자가면역용혈빈혈이 발생한 4명의 환자 중에서 3명이 화학요법, 스테로이드, 인터페론 등의 치료에 반응을 보이지 않아 그 중 2명은 용혈빈혈의 악화로 사망하였고, 나머지 한명은 비장적출술을 시행한 후 수혈의 빈도는 감소하였으나 용혈은 계속 진행되었으며, 1명에서만 스테로이드제 사용 후 호전을 보였다.<sup>1)</sup> 다른 보고에서 fludarabine에 의한 용혈빈혈이 발생한 만성림프구성백혈병 환자 1예에서 rituximab으로 치료 후 호전되었다고 한다.<sup>13)</sup> 본 증례에서는 스테로이드제 치료 후 용혈빈혈의 호전을 보였다. 그러나 fludarabine을 사용하여 T-세포 면역이 억제된 Waldenstrom macroglobulinemia 환자에서 스테로이드의 사용은 기회감염의 가능성을 높이며 폐포자충폐렴(*Pneumocystis carinii* pneumonia) 등에 관한 예방이 필요하다고 여겨진다.<sup>14)</sup>

Fludarabine은 Waldenstrom macroglobulinemia에 1차 약제로 선택할 수 있는 가장 효과적인 약제 중의 하나이나 자가면역용혈빈혈 등 잠재적인 부작용에 대한 주의 및 사례조사, 발생기전에 대한 연구가 필요하겠다.

## 요 약

혈액학적 악성질환 중의 하나인 Waldenstrom macroglobulinemia는 혈청 단 클론 IgM 분획이 증가하는 질환으로 퓨린 유사제인 fludarabine에 좋은 반응을 보이고

있다. 만성 림프구성 백혈병에 fludarabine 치료 후 발생한 자가 면역용혈빈혈에 대한 보고는 다수 있으나 Waldenstrom macroglobulinemia 환자에서 fludarabine 치료 후 발생한 자가면역용혈빈혈에 대한 보고는 찾아볼 수 없었다. 저자들은 Waldenstrom macroglobulinemia 환자에서 fludarabine 치료 후 발생한 중증의 자가면역용혈빈혈 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 참 고 문 헌

- 1) Tetreault SA, Saven A. Delayed onset of autoimmune hemolytic anemia complicating cladribine therapy for Waldenstrom macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma* 2000;37:125-30.
- 2) Dimopoulos MA, O'Brien S, Kantarjian H, et al. Fludarabine therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Med* 1993;95:49-52.
- 3) Kyle RA, Garton JP. The spectrum of IgM monoclonal gammopathy in 430 cases. *Mayo Clinic Proceedings* 1987;62:719-31.
- 4) MacKenzie MR, Fudenberg HH. Macroglobulinemia: an analysis for forty patients. *Blood* 1997;239:874-89.
- 5) Weiss RB, Freiman J, Kwender SL, Diehl LF, Byrd JC. Hemolytic anemia after fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1998;16:1885-9.
- 6) Myint H, Copplestone JA, Orchard J, et al. Fludarabine related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1995;91:341-4.
- 7) Vick DJ, Byrd JC, Beal CL, Chaffin DJ. Mixed-type autoimmune hemolytic anemia following fludarabine treatment in a patient with chronic lymphocytic leukemia/small cell lymphoma. *Vox Sang* 1998;74:122-6.
- 8) Di Raimondo F, Giustolisi R, Cacciola E, et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia patients treated with fludarabine. *Leuk Lymphoma* 1993;11:63-8.
- 9) Boldt DH, Von Hoff DD, Kuhn JG, Hersh M. Effect on human peripheral lymphocytes of in vivo administration of 9-beta-D-arabinofuranosyl-fluoroadenine-5'-monophosphate. *Cancer Res* 1984;44:4661-6.
- 10) Dimopoulos M, Alexanian R. Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 1994;83:1452-9.
- 11) Byad JC, Dow NS, Howard RS. Marked depletion of natural killer cells in chronic lymphocytic leukemia patients receiving fludarabine: a consideration for future immune-based therapy? *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:28a.
- 12) Dimopoulos MA, Kantarjian H, Estey E, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Ann Intern Med* 1993;118:195-8.
- 13) Paydas S. Fludarabine-induced hemolytic anemia, successful treatment by rituximab. *Hematol J* 2004;5:81-3.
- 14) Byrd JC, Hargis JB, Kester KF, Hospenthal DR, Knutson SW, Diehl LF. Opportunistic pulmonary infections with fludarabine in previously treated patients with low-grade lymphoid malignancies: a role for *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis. *Am J Hematol* 1995;49:135-42.