

미세변화 신증후군 환자에서 발생한 급성림프구모구성백혈병 1예

부산대학교 의과대학 내과학교실

김일영 · 문지윤 · 송무곤 · 안용성 · 김경엽 · 최영진 · 신호진 · 정주섭 · 조군제

A Case of Acute Lymphoblastic Leukemia in a Patient with Minimal Change Nephrotic Syndrome

Il Young Kim, M.D., Ji Yoon Moon, M.D., Moo Kon Song, M.D., Yong Sung Ahn, M.D., Kyung Yup Kim, M.D.,
Young Jin Choi, M.D., Ho Jin Shin, M.D., Joo Seop Chung, M.D. and Goon Jae Cho, M.D.

Department of Internal Medicine, Pusan National University College of Medicine, Busan, Korea

We experienced a 22-year old patient with a documented history of minimal change nephrotic syndrome (MCNS), and a diagnosis of acute lymphoblastic leukemia (ALL) was then made for this patient. The patient received standard daily steroid therapy for the treatment of nephrotic syndrome. Cyclosporin A was administered because there was no clinical improvement with steroid therapy. Six years after the diagnosis of nephrotic syndrome, the patient was diagnosed with ALL. After chemotherapy for ALL, the patient was in complete remission and he showed clinical improvement of nephrotic syndrome. The hematological malignancies associated with nephrotic syndrome are mainly lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. ALL has rarely been described in combination with nephrotic syndrome. Although the exact mechanism for development of ALL after nephrotic syndrome is unknown, at least two possibilities exist. First, the incidence of leukemia may be increased after immunosuppressive therapy, which may include cyclosporin A. Second, the underlying defect in T-lymphocyte function could account for both nephrotic syndrome and ALL. The possible mechanisms for such a relationship are discussed here along with a review of the relevant literature. (*Korean J Hematol* 2006;41:199-203.)

Key Words: Acute lymphoblastic leukemia, Nephrotic syndrome, Cyclosporin A

서론

신증후군과 악성질환의 관계는 1922년 Galloway가 최초로 호지킨림프종과 신증후군의 관계를 기술함으로써 알려졌다.¹⁾ 신증후군 환자에서 가장 흔히 동반되는 악성질환으로는 림프종, 급성골수성백혈병과 만성림프구성백혈병이 알려져 있으며,²⁾ 급성림프구성백

혈병은 국외에서 드물게 보고되고 있다.^{3-6,8)} 국내에서 박 등이 2,085명의 신증후군 환자를 대상으로 한 연구에서도 48명에서 악성종양이 발생하였으나 백혈병의 보고는 없었다.⁷⁾ 저자들은 미세변화 신증후군(minimal change nephrotic syndrome)으로 진단받고 이후 cyclosporin A로 면역억제치료를 시행 받고 있는 환자에서 급성림프구성백혈병이 발생하였고 항암화학요법 치료 이후 관해에 도달하였고 동시에 신증후군의

접수 : 2006년 6월 2일, 수정 : 2006년 6월 29일

승인 : 2006년 7월 17일

교신저자 : 신호진, 부산광역시 서구 아미동 1가 10번지

☎ 602-739, 부산대학교병원 내과

Tel: 051-240-7266, Fax: 051-254-3127

E-mail: hojinja@hanmail.net

Correspondence to : Ho Jin Shin, M.D.

Department of Internal Medicine, Pusan National University
College of Medicine

10, Ami-dong 1-ga, Seo-gu, Busan 602-739, Korea

Tel: +82-51-240-7266, Fax: +82-51-254-3127

E-mail: hojinja@hanmail.net

호전을 보인 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이○○, 22세, 남자

주 소: 양 하지의 점상출혈

현병력: 본원 내원 6년 전(1999년)에 말초부종을 주소로 내원하여 신장조직검사를 시행하였다. 광학현미경에서는 특이소견이 없었고 전자현미경에서 특징적인 족돌기의 광범위한 소실과 융합이 관찰되었다(Fig. 1). 미세변화 신증후군으로 진단하고 1999년 3월부터 prednisolone을 하루 60mg씩 사용하였고 이후 용량을

점진적으로 감소시켰으나 임상적 호전이 없어 2002년 1월부터 cyclosporin A을 하루 200mg씩 사용하였고 prednisolone 하루 10mg을 동시에 유지하였다. 이후 2년 동안 cyclosporin A 사용 후에 임상적 호전을 보이지 않고 부작용으로 다모증이 심해져 2003년 12월에 중단하였으며 이후 prednisolone을 하루 10mg으로 유지하다가 내원 5개월 전(2005년 2월)부터 중단하였다. 또한 진단 당시부터 fosinopril을 하루 10mg, rosuvastatin을 하루 10mg씩 사용 중이었으며 내원 2주 전부터 피로감, 두통이 발생하고 내원 2일 전부터 양 하지의 점상출혈이 있어 2005년 7월 내원하였다.

과거력 및 가족력: 특이사항 없음.

신체검사 소견: 내원 당시 혈압 110/70mmHg, 맥박수

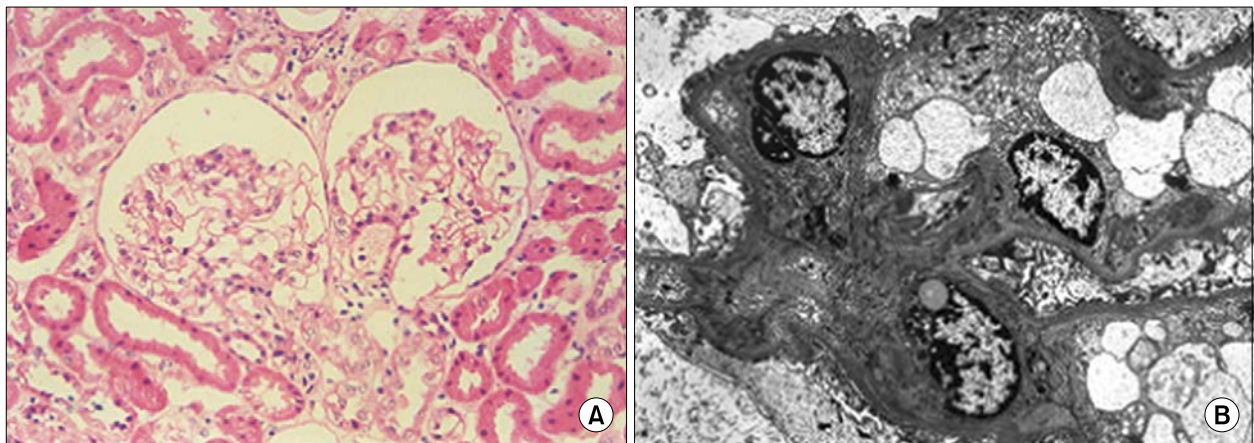


Fig. 1. (A) Light microscopic findings are unremarkable (H&E, ×200). (B) Electron microscopic finding shows fusion of foot process (×3,000).

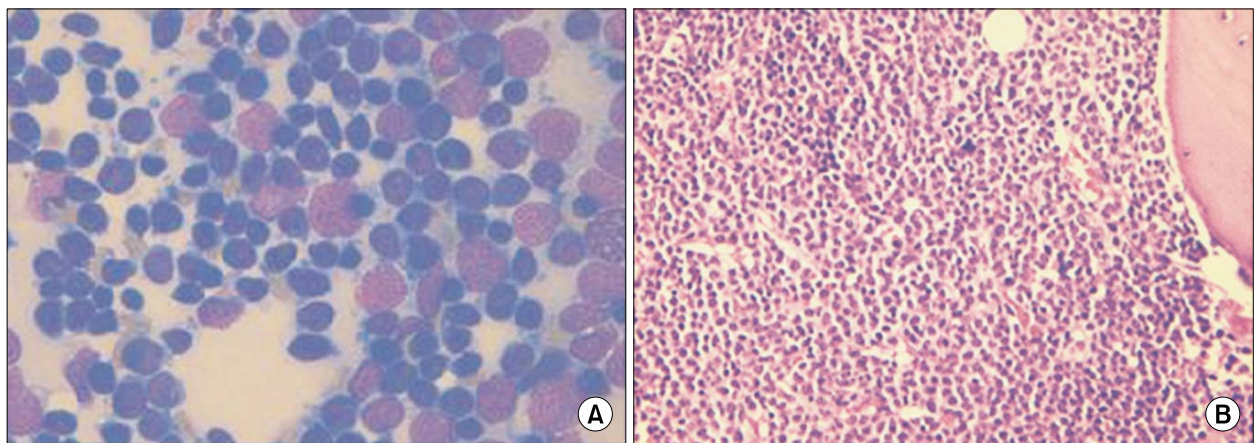


Fig. 2. (A) Bone marrow aspiration shows many lymphoblasts characterized by small to medium sized nuclei, scanty cytoplasm (W&G, ×1,000). (B) Bone marrow section shows 100% cellular marrow which is completely replaced by lymphoblasts. Normal hematopoietic cells including megakaryocytes are not found (H&E, ×400).

분당 74회, 체온 36.8°C, 호흡수 분당 24회였고, 급성 병색을 보였으며 의식은 명료하였다. 결막은 창백하였고 공막에 황달소견은 없었으며 두경부에 림프절은 만져지지 않았다. 흉부청진 소견에서 수포음은 들리지 않았고 심박동은 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았다. 복부검사서 장음은 정상이었고 간과 비장은 촉진되지 않았다. 하지에 함요부종이 있었으며 점상출혈이 관찰되었다.

검사 소견: 내원 당시 말초혈액 도말검사서 백혈구 $101,702/\text{mm}^3$, 혈색소 10.8g/dL , 혈소판 $10,000/\text{mm}^3$, 모세포 30%의 소견을 보였다. 생화학 검사서 총단백 4.0g/dL , 알부민 2.3g/dL , 총빌리루빈 0.77mg/dL , AST 93IU/L , ALT 125IU/L , ALP 352IU/L , LDH 2554IU/L , BUN 11mg/dL , 크레아티닌 0.9mg/dL , 총 콜레스테롤 268mg/dL , Na 139.0mEq/L , K 3.66mEq/L , Cl 97.7mEq/L , CRP 0.48mg/dL 였다. 소변검사서 단백뇨가 3(+)였고 적혈구와 요당은 검출되지 않았다. 24시간 요단백은 $7,191\text{mg}$ 이었고, 소변전기영동 검사서 알부민 분획이 증가되어 있었다. 골수검사서 세포의 크기가 비교적 작고 핵이 세포질의 대부분을 차지하는 림프모구가 관찰되었으며 세포충실도 100%, 모세포 30% 소견을 보였다(Fig. 2). 면역표현형검사서 CD2+, CD4+, CD3+, CD5+, CD7+, CD10+ 소견을 보여 T 림프구 기원의 급성림프모구구성백혈병임을 확인하였다. 염색체

검사에서는 46, XY의 정상 소견을 보였다.

치료 및 임상 경과: 2005년 7월 5일부터 Hyper-CVAD (fractionate cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone)와 고용량 methotrexate-ara-C를 이용한 항암화학요법을 시작하여 현재 4주기를 완료하였으며, 첫 번째 항암화학요법 후에 환자는 완전관해에 도달하였다. 각 주기 항암화학요법 치료 전에 혈청생화학 검사와 24시간 요단백 검사를 하였으며 마지막 검사에서 혈청알부민 3.4mg/dL , 24시간 요단백 $1,691\text{mg}$ 으로 지속적인 호전소견을 보이고 있다(Fig. 3). 이후 환자는 동종조혈모세포이식을 시행하려 하였으나 HLA가 일치하는 형제자매 사이의 공여자가 없어 타 인조혈모세포이식을 위해 공여자를 찾고 있다. 현재 환자는 급성림프모구구성백혈병의 재발소견은 없으며 외래에서 시행한 혈중알부민이 3.0mg/dL 이상으로 유지되고 있고 말초부종의 소견 없이 추적관찰 중이다.

고 찰

혈액종양질환에서 발생하는 신장손상은 주로 백혈병세포의 신장조직 침착, 면역복합체의 발생으로 인한 사구체신염, 신증후군의 형태로 나타날 수 있으며 백혈병의 치료 중에 발생하는 패혈증, 고요산혈증 등의 전해질 이상, 항암제의 신독성으로 신장질환이 발생할 수 있다.

신증후군 환자에서 발생하는 급성림프모구구성백혈병의 발생기전은 알려져 있지 않다. 그러나 몇 가지 가능성을 추측할 수 있다. 첫 번째로 급성림프모구구성백혈병과 신증후군이 공통적으로 림프구의 기능이상으로 발생한다는 것이다. Shalhoub는 림프구 기능의 이상으로 신증후군이 발생한다고 제안하였으며,⁹⁾ Fiser 등은 소아 신증후군 환자에서 T 림프구의 기능이상을 증명하였다.¹⁰⁾ 급성림프모구구성백혈병 역시 비정상적인 림프구의 증식으로 발생하는 질환이며 두 질환 모두 림프구의 기능이상이라는 공통점을 가진다. 두 번째는 신증후군 환자에서 사용되는 면역억제제로 인하여 정상적인 면역체계가 파괴되고 비정상적인 종양세포의 발생과 증식이 일어난다는 것이다. 신증후군에 사용되는 cyclophosphamide와 chlorambucil은 악성종양 특히 백혈병을 발생시킬 수 있다고 알려져 있다.⁶⁾ Cyclosporin A에 관하여 직접적으로 발암효과가 있는지 명백하지는 않지만,¹¹⁾ 악성종양과의 관계를 제시하는 증거들이 보고되고 있으며^{12,13)} 본 증례와 같이 백혈병의 발생을 보고한 경우도 있다.⁶⁾ 그 기전으로 Hojo 등은 면

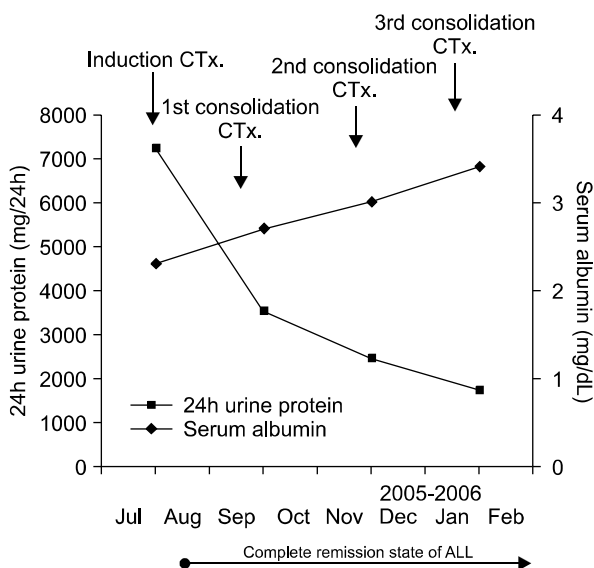


Fig. 3. After sequential chemotherapy for ALL, 24h urine protein was decreased and serum albumin was elevated. Clinical state of minimal change nephrotic syndrome was improved and ALL was in complete remission.

역결핍된 쥐에서 cyclosporin A가 암세포의 증식을 진행시키며 이러한 효과는 cyclosporin A에 의해서 유도된 transforming growth factor- β 의 증가로 인하여 발생한다고 보고하였다.¹⁴⁾

신증후군과 관계되어 발생한 악성질환에서 악성질환에 대한 항암치료가 신증후군의 질병경과에 미치는 영향에 관한 의문이 제기될 수 있다. 박 등은 신증후군과 악성종양의 관계를 밝힌 보고에서 악성종양의 치료에 반응이 있었던 환자들에서 신증후군의 호전을 보인 환자들의 수가 유의하게 높음을 보고하였고 악성종양의 적극적인 치료로 신증후군의 호전을 기대할 수 있음을 제시하였다.⁷⁾ 본 증례와 같이 신증후군 환자에서 발생한 급성림프모구성백혈병에 대한 보고를 살펴보면 주된 신장병리는 초점분절성사구체경화증이었으며 급성림프모구성백혈병의 항암치료는 백혈병에 대하여 관해를 유도하여 치료효과가 있었지만 신증후군에 대해서는 지속적으로 단백뇨가 발생하거나 말기신부전으로 이행하였다.^{3,5)} 그러나 본 증례에서는 신장병변은 미세변화신증후군이었으며 급성림프모구성백혈병의 항암치료 중에 단백뇨의 감소, 혈청알부민의 증가, 말초부종의 소실이 나타나서 치료효과가 있는 것으로 판단되었다. 본 증례와 같이 미세변화신증후군은 다른 증례에서 발생한 초점분절성사구체경화증과 달리 고용량의 스테로이드에 반응을 잘 하며 관해유지를 위해서 cyclophosphamide 또는 chlorambucil과 같은 세포독성약제를 사용하고 스테로이드에 반응이 없는 경우 cyclosporin A를 사용할 수 있다고 알려져 있다.¹⁵⁾ 따라서 본 증례에서 사용된 Hyper-CVAD에 포함된 고용량의 cyclophosphamide와 dexamethasone이 급성림프모구성백혈병의 관해는 물론 미세변화신증후군의 호전을 가져왔다고 생각할 수 있으며 이미 언급하였듯이 급성림프모구성백혈병과 미세변화신증후군 모두 T 림프구의 기능이상으로 발생하고 항암화학요법에 의해 T 림프구의 이상이 치료되면서 양 질환 모두에서 효과가 나타난 것으로 볼 수 있다. 그러나 고용량의 스테로이드 치료에 관하여 본 증례의 환자는 신증후군 진단 당시부터 스테로이드와 cyclosporin A 치료를 하였으나 충분한 치료효과가 없었고 급성림프모구성백혈병의 진단 당시에도 말초부종과 저알부민혈증, 신증후군 범위의 단백뇨를 보였다. 이후 급성림프모구성백혈병에 대한 항암치료로 관해를 이루었고 신증후군의 호전도 보였다. 따라서 단순히 항암치료에 포함되는 고용량의 스테로이드에 의해서 신증후군의 호전을 가져왔다고 생각하기는 힘들며 고용량의 스테로이드가 포함되지

않은 항암치료로 신증후군에서 발생한 급성골수성백혈병은 물론 신증후군까지도 호전된 보고가 있음을 참조할 만하다.²⁾ 따라서 백혈병의 질병경과가 직접적으로 신증후군에서 발생하는 단백뇨와 신장손상 기전에 영향을 미치며 항암화학요법을 통해 백혈병이 치료될 때 백혈병이 신장손상기전에 미치는 효과가 사라져 신증후군의 호전을 가져왔다고 생각할 수 있다.

신증후군과 급성림프모구성백혈병의 발생은 신증후군에 사용되는 면역억제제와 림프구의 기능이상으로 인한 면역체계의 파괴 등이 이유가 될 수 있지만 확실하게 그 연관성을 설명하기는 힘들며 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 신증후군 환자에서 cyclosporin A를 포함한 면역억제제는 치료를 위해서 흔하게 사용되는 약물이고 2차적으로 발생하는 악성종양의 빈도는 낮은 것으로 생각된다. 면역억제 치료를 받고 있는 신증후군 환자에서 혈액학적인 이상소견을 보이는 경우 백혈병의 발생에 대한 주의가 필요하며 본 증례와 같이 신증후군에 병발한 백혈병에서 적극적인 항암화학요법이 백혈병의 관해와 동시에 신증후군의 호전을 보일 수 있음을 보고하는 바이다.

요 약

신증후군 환자에서 발생하는 급성림프모구성백혈병은 드물며 그 기전은 확실하지 않다. 신증후군 치료에 사용되는 면역억제제, T 림프구의 기능 이상이 가능한 기전으로 생각된다. 저자들은 cyclosporin A 치료를 받고 있는 미세변화 신증후군 환자에서 발생한 급성림프모구성백혈병을 진단하였고 항암화학요법으로 백혈병의 관해는 물론 신증후군의 호전을 보인 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Galloway J. Remarks on Hodgkin's disease. Br Med J 1922;2:1201.
- 2) Levi I, Dinour D, Ben-Bassat I, Raanani P. Acute myeloid leukemia associated with nephrotic syndrome: case report and literature review. Leuk Lymphoma 2002;43:1133-6.
- 3) Mackie FE, Roy LP, Stevens M. Onset of leukaemia after levamisole treatment for nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1994;8:527-8.
- 4) Rajpoot D, Tejani A, Rao S, Miller S. Focal segmental glomerulosclerosis in a child with acute lympho-

- blastc leukemia. *Child Nephrol Urol* 1990;10:231-3.
- 5) Bhatia M, Kher K, Minniti CP. Acute lymphoblastic leukemia in a child with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1290-3.
- 6) Ikeda Y, Sakemi T, Matsuzaki M, Sano M. Acute myelogenous leukemia following treatment with cyclosporin A in a nephrotic patient. *Intern Med* 2002;41:722-4.
- 7) Park JT, Kim JS, Kim HJ, et al. Clinical characteristics of nephrotic syndrome associated with malignancy. *Korean J Nephrol* 2004;23:738-45.
- 8) Dabbs DJ, Striker LM, Mignon F, Striker G. Glomerular lesions in lymphomas and leukemias. *Am J Med* 1986;80:63-70.
- 9) Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974;2:556-60.
- 10) Fiser RT, Arnold WC, Charlton RK, Steele RW, Childress SH, Shirkey B. T-lymphocyte subsets in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1991;40:913-6.
- 11) Zwanenburg TS, Suter W, Matter BE. Absence of genotoxic potential for cyclosporine in experimental systems. *Transplant Proc* 1988;20:931-3.
- 12) Landewe RB, van den Borne BE, Breedveld FC, Dijkmans BA. Does cyclosporin A cause cancer? *Nat Med* 1999;5:714.
- 13) Paul C, Hornig F. Risk of malignancy associated with cyclosporin use in psoriasis. *Dermatology* 1999;198:320-1.
- 14) Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999;397:530-4.
- 15) Bagga A, Mantan M. Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res* 2005;122:13-28.