

## 진성적혈구증다증에 동반된 국소성분절성사구체경화증 1예

강원대학교 의과대학 내과학교실

박명옥 · 백현정 · 송서영

## A Case of Polycythemia Vera Combined with Focal Segmental Glomerulosclerosis

Myoung Ok Park, M.D., Hyun Jeong Baek, M.D. and Seo Young Song, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kangwon National University, Chuncheon, Korea

Polycythemia vera (PV) is a myeloproliferative disorder that results from clonal expansion of a transformed hematopoietic stem cell, and this is associated with a prominent overproduction of erythrocytes, and to a lesser extent, expansion of the granulocytic and megakaryocytic elements. Secondary polycythemia is occasionally associated with renal diseases such as renal tumors, cysts, hydronephrosis, renal transplantation, renal artery stenosis and Bartter's syndrome, and it is rarely associated with nephritic syndrome, nephrosclerosis, chronic glomerulonephritis (GN) and membranous nephropathy. Although cases of erythrocytosis with concomitant GN have occasionally been reported, there are few reports regarding PV. Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is one of the most frequent forms of GN. However, its association with PV has rarely been described. We report here on one patient with concomitant PV and FSGS along with a review of the previously reported literature. (*Korean J Hematol* 2007;42:58-61.)

**Key Words:** Polycythemia vera, Glomerulonephritis, Focal segmental glomerulosclerosis

## 서 론

진성적혈구증다증은 모든 조혈간세포의 생성이 증가하나 특히 적혈구 증가가 특징적인 골수성 증식성 질환으로 평균 60세 이후에 남자에서 약간 더 많이 생기는 것으로 되어 있으며 합병증에는 혈전증으로 인한 뇌출혈 등의 출혈성 질병, 위궤양, 통풍, 급성 골수구성 백혈병 등이 있다. 이 질환에서 사구체병증은 매우 드물게 동반되는 질환으로, 국내에서는 IgA 신병증과 동반된 경우가 3예 보고된 바 있다.<sup>1-3)</sup> 국소성분절성사구

체경화증은 여러 전신 질환과 관련하여 2차적으로 발생하기도 하지만 진성적혈구증다증과 동반된 예는 외국에서는 보고된 바 있으나<sup>4-6)</sup> 국내에는 아직까지 보고된 바 없다. 저자들은 국소성분절성사구체경화증과 동반된 진성적혈구증다증 1예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자: 이○○, 60세, 남자

주 소: 어지럼증

접수 : 2007년 1월 17일, 수정 : 2007년 1월 19일

승인 : 2007년 1월 24일

교신저자 : 송서영, 강원도 춘천시 효자2동 192-1

☎ 200-701, 강원대학교 의과대학 내과학교실

Tel: 033-258-2406, Fax: 033-258-2455

E-mail: sysong@kangwon.ac.kr

Correspondence to : Seo Young Song, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kangwon National University

192-1, Hyoja 2-dong, Chuncheon 200-701, Korea

Tel: +82-33-258-2406, Fax: +82-33-258-2455

E-mail: sysong@kangwon.ac.kr

**현병력:** 한달 전부터 간헐적인 어지럼증으로 인근 병원을 방문하여 혈액검사 소견의 이상으로 내원하였다.

**과거력:** 3년 전부터 고혈압, 고지혈증을 진단 받고 외부 병원에서 aspirin (Astrix<sup>®</sup>, 100mg), amlodipin (Norvasc<sup>®</sup>, 5mg), atorvastatin (Lipito<sup>®</sup>, 10mg)을 복용 중이었다. 흡연력은 20갑년으로 15년 전에 금연하였다.

**가족력:** 특이사항은 없었다.

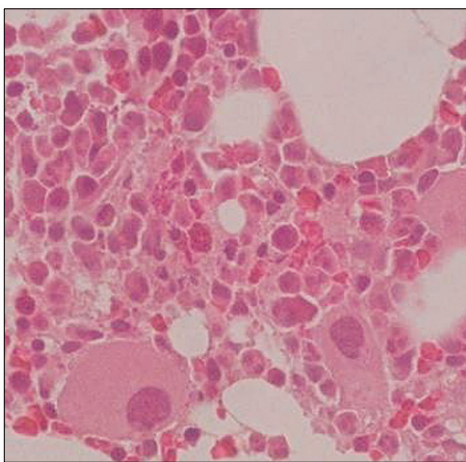
**신체검사:** 내원 당시 혈압은 160/90mmHg였으며, 맥박은 76회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.7°C였다. 의식은 명료하였으며 흉부청진에서 수포음이나 심잡음은 들리지 않았고 복부는 정상 장음이었다. 간과 비장이 만져지지 않는하였으며 사지의 맥박은 규칙적이고 대칭적으로 촉진되었다.

**검사 소견:** 일반혈액 검사상 혈색소 19.0g/dL, 헤마토크릿 56.5%, 백혈구 9,300/ $\mu$ L, 혈소판 453,000/ $\mu$ L였다. 백혈구염기성인산분해효소는 165U/L로 증가되어 있었고 혈청 ferritin은 33.07ng/mL로 측정되었다. 혈청 총 단백 6.2g/dL, 알부민 3.5g/dL, BUN 12.1mg/dL, Creatinine 1.2mg/dL였으며 요산은 7.5mg/dL로 약간 상승되어 있었고 소변 검사에서 단백이 4+였다. 혈액 내 B형 간염 표지자와 C형 간염 바이러스 항체 검사는 음성이었다.

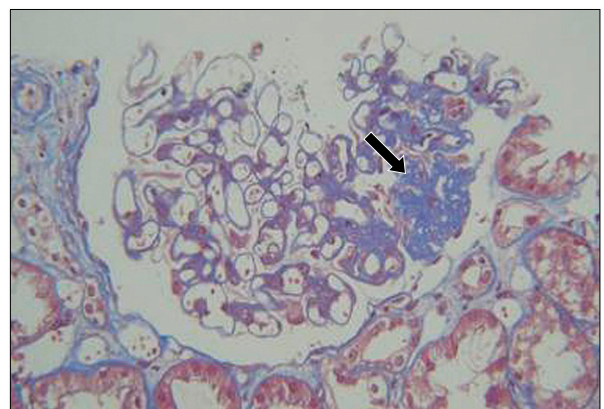
**방사선학적 소견:** 단순 흉부촬영에서 특이 소견은 없었고, 복부 컴퓨터 단층 촬영상 비장종대가 관찰되었다. 신 초음파 도플러에서 혈관이나 혈류 이상은 관찰

되지 않았다.

**진단 및 임상경과:** 동맥혈가스분석에서 산소포화도는 96.4%로 저산소증의 소견은 없었고, 혈청 erythropoietin은 7.79mU/mL로 감소되어 있었다. 골수조직 검사에서 적혈구계와 거대핵세포의 증식을 확인할 수 있었고(Fig. 1), 염색체 이상은 관찰되지 않았다. 적혈구의 증가와 함께 병력과 검사 소견에서 이차적인 적혈구증다증의 원인이 없으며 혈소판 수의 증가, 복부 컴퓨터 단층 촬영상 비장종대 소견 등을 종합하여 진성적혈구증다증으로 진단하였다.<sup>7)</sup> 한편, 24시간 요단백은 3,235mg이었고 요단백 전기영동검사에서 비선택적 사구체성 단백뇨의 소견을 보였다. 신조직검사에서 광학 현미경 소견상 사구체 내에 국소적 섬유화와 정상적인 모세혈관의 구조가 변형되어 있는 소견을 보였으나 그 외의 부분은 정상 소견을 보였다(Fig. 2). 면역조직화학 검사상 C3 외에 IgG, IgA, C1q, fibrinogen 등의 침전(deposition)은 관찰되지 않았으며 전자현미경 검사에서도 침전물은 관찰되지 않았다. 결론적으로 진성적혈구증다증에 동반된 국소성분절성사구체경화증으로 진단하였고, 국소성분절성사구체경화증에 대하여는 먼저 안지오텐신 전환효소 차단제를 사용하기로 하고, 추후 스테로이드 사용을 고려하기로 하였다. 진성적혈구증다증에 대하여는 아스피린 투여와 주기적인 사혈을 시행하면서 경과를 관찰하기로 하였다. 사혈 후 환자의 헤모글로빈은 16.1g/dL였으며 어지럼증도 호전을 보였다. 요단백은 치료 한달 경과 후



**Fig. 1.** Bone marrow biopsy. Bone marrow biopsy section shows hypercellular marrow with erythroid and megakaryocytic hyperplasia (H&E stain,  $\times 200$ ).



**Fig. 2.** Renal biopsy. Light microscopy revealed sharply demarcated segmental lesions (arrow) located in the glomerular tuft. Epithelial cells did not show any proliferation and there were no foamy endothelial cells (Masson's Trichrome stain,  $\times 250$ ).

2,560mg으로 감소하는 경향을 보였다. 현재는 사혈대신 hydroxyurea를 투여하면서 외래 추적 관찰 중에 있다.

## 고 찰

진성적혈구증다증은 모든 조혈간세포의 생성이 증가하는 골수성 증식성 질환으로 특히 적혈구 증가가 특징이며 이로 인한 혈액의 양 및 점도의 증가로 두통이나 어지러움 등을 일으킬 수 있다. 적혈구 증가와 함께 혈소판 증가도 동반되는 것이 일반적이며 혈액 점도의 증가와 혈소판 기능이상으로 혈전증의 가능성이 커지므로 심근 경색이나 뇌졸중으로 인한 사망의 원인이 되기도 한다.<sup>8)</sup> 이차적인 적혈구증가증은 여러 신장 질환과 동반되어 나타날 수 있지만 신증후군이나 만성 사구체신염과 동반되는 경우는 드문 것으로 알려져 있다. 사구체신염에서 신질환의 진행은 산화적 스트레스(oxidative stress)와 전염증 사이토카인(proinflammatory cytokine)의 증가로 인한 사구체 내피세포의 기능 이상이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이로 인해 단백뇨가 조장되고 전구응고물질(procoagulant)의 활성도가 증가되어 혈액응고항진, 과다점도가 초래되어 신장 혈류가 영향을 받게 된다.<sup>9)</sup> 이러한 사구체신염이 진성적혈구증다증과 동반되어 나타난다면 혈전증의 위험성이 더욱 증가하리라 여겨진다. 하지만 진성적혈구증다증과 사구체신염이 동반되어 나타난 사례는 국내외적으로 소수 예가 보고되어 있으며<sup>1-6)</sup> 이 중에는 진성적혈구증다증으로 진단된 환자에서 4년이 지난 후 이차적으로 국소성분절성사구체경화증이 발병된 예가 있으며 진성적혈구증다증 치료 후 단백뇨가 호전되었음을 보고하고 있다.<sup>4)</sup> 진성적혈구증다증에서 국소성분절성사구체경화증의 진행되는 기전은 높은 혈소판 수치로 인해 비정상적 혈소판 활성이 나타나고, 혈소판-유래성 성장인자(platelet-derived growth factor) 및 사이토카인을 통해 사구체 증식의 원인이 되고 이것이 진행하여 사구체 경화 및 단백뇨가 나타나는 것으로 설명하기도 한다.<sup>5,10,11)</sup> 하지만, 본 환자의 경우에는 혈소판 수가 453,000/ $\mu$ L로 매우 높다고는 할 수 없어, 비정상적 혈소판 활성 외에 다른 기전이 있을 것으로 생각된다. 진성적혈구증다증의 치료는 증상이 있는 경우 사혈을 반복하면서 임상경과를

지켜보고 혈전증의 위험을 낮추고자 aspirin을 투여하는 것이 권장되고 있다.<sup>12)</sup> 사혈이 자주 필요하거나 혈전증이 심할 경우 골수 억제 치료를 시행할 수 있으며 주로 hydroxyurea를 사용한다.

국소성분절성사구체경화증과의 치료로는 안지오텐신 전환효소 억제제를 사용하는 것이 단백뇨의 감소를 효과적으로 기대해 볼 수 있는 치료로 되어 있다.<sup>13)</sup> 안지오텐신 전환효소 억제제는 모든 국소성분절성사구체경화증과 관련하여 2차적으로 나타난 과여과 상태의 단백뇨 환자에서 사용되는 것이 권장된다. 그러나 지속적으로 단백뇨 및 신병증이 진행되는 경우에는 steroid 및 골수를 억제하는 치료가 요구된다.

진성적혈구증다증에 사구체신염이 동반된 경우 진성적혈구증다증을 치료함으로써 단백뇨가 줄어드는가에 대하여는 이견이 있다. 형질세포 증식 장애와 동반된 국소성분절성사구체경화증 13예의 코호트 연구에서, 형질세포 질환을 교정하면서 단백뇨 소실 등 임상적 호전이 있었고 형질세포 질환이 악화됨으로써 다시 단백뇨가 심해지는 양상을 보였다고 하였다.<sup>14)</sup> 또 다른 예에서는 진성적혈구증다증 환자에서 국소성분절성사구체경화증이 동반된 환자가 이후 대량의 단백뇨로 진행하게 되었으며 이 환자의 경우 심한 혈소판증다증의 치료를 위해 hydroxyurea 등을 사용하여 치료하였으나 조절이 되지 않았고 결국 혈액 투석을 받게 된 경우가 보고되어 있다.<sup>6)</sup> 이 증례에서는 사혈과 함께 단백뇨의 치료를 위해 처음부터 안지오텐신 수용체 차단제를 사용하였기 때문에 단백뇨의 호전이 사혈의 효과인지 안지오텐신 수용체 차단제의 효과인지 확실히 말하기는 어렵다. 하지만 앞서 언급한 사례들은 진성적혈구증다증이 조절되면서 단백뇨 등 신병증의 경과가 호전되는 것으로 보아 진성적혈구증다증의 치료가 사구체 신병증의 악화를 막고 만성신부전으로의 진행을 방지할 수 있음을 시사한다. 그러므로 진성적혈구증다증 환자에서 드물기는 하지만 단백뇨 유무에 대한 선별 검사가 필요하며 단백뇨가 있는 경우 신장조직검사를 통한 사구체 신병증에 대한 진단 및 치료가 환자의 예후 및 삶의 질을 향상시킬 수 있는 중요한 인자가 될 수 있을 것으로 생각된다.

## 요 약

적혈구증다증은 여러 신장 질환에 동반되어 나타날 수 있으나 사구체신염과 같은 신병증과 동반되는 경우는 드물며, 국소성분절성사구체경화증은 여러 전신 질환과 동반되어 발생하기도 하지만 진성적혈구증다증과 동반된 예의 국내 보고는 아직 없다.

저자들은 어지러움을 증상으로 내원하여 검사상 진성적혈구증다증으로 진단된 환자에서 단백뇨가 있어 신장조직검사를 통해 국소성분절성사구체경화증이 동반되어 있음을 확인한 후, 사혈과 안지오텐신 수용체 차단제로 임상적인 호전을 보인 1예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Kwon MY, Eom HS, Lee SW, Kim MJ, Kim TS, Kwon KH. A case of chronic renal failure, caused by IgA nephropathy combined with polycythemia vera. *Korean J Nephrol* 1999;18:483-7.
- 2) Kim JH, Choi P, Jung YS, et al. A case of IgA nephropathy associated with polycythemia vera. *Korean J Nephrol* 2002;21:1006-10.
- 3) Chung J, Park PG, Song KI. IgA nephropathy in a patient with polycythemia vera. Clinical manifestation of chronic renal failure and heavy proteinuria. *Am J Nephrol* 2002;22:397-401.
- 4) Kosch M, August C, Hausberg M, et al. Focal sclerosis with tip lesions secondary to polycythaemia vera. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1710-1.
- 5) Au WY, Chan KW, Lui SL, Lam CC, Kwong YL. Focal segmental glomerulosclerosis and mesangial sclerosis associated with myeloproliferative disorders. *Am J Kidney Dis* 1999;34:889-93.
- 6) Iyoda M, Ito J, Ajiro Y, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient with polycythemia vera. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2005;47:828-33.
- 7) Michiels JJ, Bernema Z, Van Bockstaele D, De Raeye H, Schroyens W. Current diagnostic criteria for the chronic myeloproliferative disorders (MPD) essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and chronic idiopathic myelofibrosis (CIMF). *Pathol Biol (Paris)* 2006;17:[Epub ahead of print].
- 8) Polycythemia vera: the natural history of 1,213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Ann Intern Med* 1995;123:656-64.
- 9) Futrakul P, Siriviriyakul P, Patumraj S, Bunnag S, Kulaputana O, Futrakul N. A hemodynamically mediated mechanism of renal disease progression in severe glomerulonephritis or nephrosis. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003;29:183-7.
- 10) Ono T, Kanatsu K, Doi T, et al. Relationship of intraglomerular coagulation and platelet aggregation to glomerular sclerosis. *Nephron* 1991;58:429-36.
- 11) Correa PN, Eskinazi D, Axelrad AA. Circulating erythroid progenitors in polycythemia vera are hypersensitive to insulin-like growth factor-1 in vitro: studies in an improved serum-free medium. *Blood* 1994;83:99-112.
- 12) Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators; et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114-24.
- 13) Korbet SM. Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003;23:219-28.
- 14) Dingli D, Larson DR, Plevak MF, Grande JP, Kyle RA. Focal and segmental glomerulosclerosis and plasma cell proliferative disorders. *Am J Kidney Dis* 2005;46:278-82.