

혈구탐식성림프조직구증의 저용량 Etoposide 치료 후 발생한 치료관련 급성단구성백혈병 1예

서영익¹ · 박노진¹ · 최태윤¹ · 신정원¹ · 원종호² · 박희숙² · 이남수² · 조 덕³

순천향대학교 의과대학 임상병리학교실¹, 내과학교실², 전남대학교 의과대학 진단검사의학교실³

A Case of Therapy-Related Acute Monocytic Leukemia following Low-dose of Etoposide Treatment for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Young Ik Seo, M.D.¹, Rojin Park, M.D.¹, Tae Youn Choi, M.D.¹, Jeung Won Shin, M.D.¹, Jong Ho Won, M.D.²,
Hee-Sook Park, M.D.², Nam-Soo Lee, M.D.², and Duck Cho, M.D.³

Departments of Laboratory Medicine¹ and Internal Medicine², Soonchunhyang University Hospital, Seoul; Department of Laboratory Medicine³, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

We report a case of therapy-related acute myeloid leukemia after low-dosed topoisomerase II inhibitor (etoposide) treatment for hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). A 62-yr-old female patient had previously been treated with a HLH-94 protocol containing a low-dose of etoposide (total dose of 300 mg/m²). Thirty-one months later, the patient was admitted to the hematology department with general weakness and upper respiratory infection symptoms. Peripheral blood smear and bone marrow study revealed acute monocytic leukemia. There was no evidence of myelodysplastic syndrome, and a cytogenetic study showed no chromosomal abnormalities. (*Korean J Lab Med* 2007; 27:244-7)

Key Words : Etoposide, Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Therapy-related acute leukemia

서 론

혈구탐식성림프조직구증(Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)은 매우 치명률이 높은 반응성 조직구 질환으로서 간 비종대를 동반한 지속적인 고열, 최소 2가지 종류 이상의 혈구감소증, 간수치이상, 고페리틴혈증, 응고장애, 골수 검사상 현저한 혈구탐식성 조직구증가증이 관찰되는 것 등으로 진단된다[1, 2].

HLH는 원발성과 속발성으로 나뉘며 전자는 상염색체 열성으로 유전되어 주로 소아에서 발병하며, 후자는 전 연령대에서 면역

능 저하, 감염 또는 악성 종양 등과 관련하여 발병한다[2]. 속발성 HLH는 주로 바이러스 감염에 의하며, Epstein-Barr virus (EBV)가 대표적인 원인으로 알려져 있다[3]. EBV 연관성 HLH는 최근까지 국내에서도 수차례 문헌보고가 되고 있다[3-5]. HLH의 치료에는 etoposide를 포함하는 면역화학요법이 효과적인 것으로 알려져 있다. 저자들은 HLH 환자에서 저용량 etoposide 치료 후 발생한 국소이성화효소 II 억제제(Topoisomerase II inhibitor) 관련 급성단구성백혈병 1예를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

접 수 : 2007년 1월 26일
수정본접수 : 2007년 5월 25일
게재승인일 : 2007년 5월 25일
교 신 저 자 : 박 노 진

접수번호 : KJLM2012

우 140-743 서울시 용산구 한남동 657-58
순천향대학교병원 진단검사의학과
전화 : 02-709-9427, Fax : 02-790-5820
E-mail : rpark@hosp.sch.ac.kr

증 례

주 소 및 현병력 : 65세 여자환자가 지속되는 전신 쇠약감과 상기도 감염증상을 주소로 내원하였다. 환자는 31개월 전 타 병원에서 HLH로 진단받고 치료 후 본원으로 전원되어 추적 관찰 중이

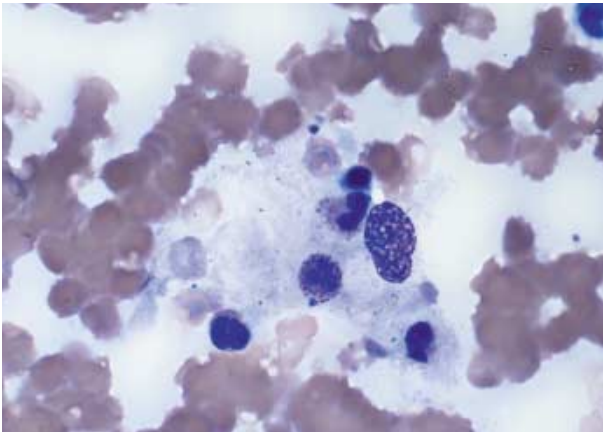


Fig. 1. Initial bone marrow aspirate smear. Histiocytes were increased in number and counted up to 15% of all nucleated cells. Hemophagocytosis was predominantly observed (Wright-Giemsa stain, $\times 1,000$).

었다.

과거병력 및 검사소견 : 환자는 31개월 전 고열을 동반한 인후 발적을 주소로 타 병원에 입원하였다. 내원 당시 좌측 하악골하 림프절이 촉진되었고, 간비종대 소견은 보이지 않았다. 백혈구 $1,800/\mu\text{L}$, 호중구 $1,350/\mu\text{L}$ 로 경도의 호중구 감소소견과 혈색소 11.3 g/dL 로 경도의 빈혈소견 보였으며, 혈소판은 $42,000/\mu\text{L}$ 로 현저한 감소를 보였다.

생화학적 검사상 AST 434 U/L , ALT 181 U/L , 총빌리루빈 2.72 mg/dL , 젖산탈수소효소 $1,514 \text{ U/L}$, 페리틴 $3,282 \text{ ng/mL}$ 으로 이상소견 보였다. 바이러스 표지자 검사에서 HBs Ag 음성, anti-HBs 음성, anti-HCV 음성이었고, EBV VCA IgG (EIA)는 1:600에서 양성, EBV VCA IgM (EIA) 음성, EBV EBNA (IFA) 양성, EBV EA-DR IgM (EIA) 음성이었다. Anti-CMV IgG 양성, anti-CMV IgM 음성, anti-HIV 음성이었다. 좌측 하악골하 림프절의 조직검사에서 반응성 림프절증 소견을 보였고, 골수검사에서는 혈구탐식성반응을 보이는 조직구가 15%로 증가되어 있었다(Fig. 1). 이상의 소견으로 환자는 HLH study 2004 진단지침에 따라 HLH로 진단 받았다[6]. 진단 후 1주간의 입원 기간 동안 IVIG (400 mg/kg), prednisolone (2 mg/kg/day), etoposide ($150 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ twice weekly)로 면역화학요법을 받았으며, 환자는 본원으로 전원 되었다. 환자는 전신상태가 좋지 않아 etoposide (VP-16) 투여를 중단하고 한 달간 prednisolone 투여만 하였고, 상태가 호전되어 퇴원 후 지속적인 추적 관찰을 하였다.

약 31개월간 추적 관찰 중 환자는 전신 쇠약감과 상기도 감염 증상을 주소로 입원하였다. 내원 당시 시행한 혈액학적 검사상, 백혈구 $9,100/\mu\text{L}$, 호중구 $910/\mu\text{L}$ 로 중등도의 호중구 감소증과 혈색소 10.9 g/dL 의 빈혈소견과 혈소판 $127,000/\mu\text{L}$ 로 경도의 감소소견을 보였다. 말초혈액 검사상 중등도의 호중구감소와 함께 간간히 아세포가 관찰되었고, 골수 검사상 단구성으로 생각되

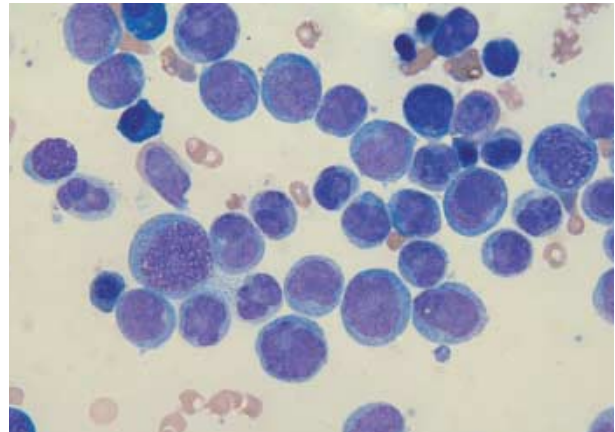


Fig. 2. Bone marrow aspirate smear 31 months following etoposide treatment. Promonocytes and monoblasts accounted for 89% of all nucleated cells (Wright-Giemsa stain, $\times 1,000$).

는 아세포가 89% 정도로 증가된 소견을 보였다(Fig. 2). 아세포는 골수세포형과산화효소(myeloperoxidase) 염색에 반응하지 않았으나, 비특이성-에스트라제(non-specific esterase: α -naphthyl acetate esterase) 염색에 강하게 반응하였고, NaF에 의해 억제되었다. 면역표현형 검사상 CD13: 30.7%, CD33: 97.1%로 양성이었으나 CD14는 14.2%로서 발현이 미미하였다. 염색체 검사상 특이 소견은 없었다. 상기 검사소견을 바탕으로 환자는 급성단구성백혈병으로 진단되었다.

치료 및 경과 : 환자는 약제 연관성 급성단구성백혈병 진단 후, idarubicin (12 mg/m^2), cytarabin (100 mg/m^2)으로 화학요법을 시행받고 완전관해 후, 두 차례 경화요법받고 추적 관찰 중이다.

고 찰

Etoposide, dexamethasone, cyclosporine-A를 포함하는 HLH-94 프로토콜은 HLH 환자의 치료에 효과적인 방법으로 알려져 있다[4, 7, 8]. 혈구탐식성림프조직구성 환자에서 초기에 etoposide로 치료할수록 환자의 예후는 좋고, $1,000\text{--}3,000 \text{ mg/m}^2$ 사이의 용량이 적당한 것으로 보고되고 있다[7]. 환자는 진단 후 1주간 etoposide $150 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ 의 용량을 2회 투여받고 본원으로 전원되었다. 이 후 전신상태가 좋지 않아 etoposide 투여를 중지하고 1개월간 prednisolone으로 치료받고 상태가 호전되었다.

진단 당시 환자는 EBV 혈청검사에서 급성감염의 양상은 보이지 않았으나, 1주일 후 본원으로 전원되어 말초혈액을 이용한 EBV 중합효소연쇄반응 정성검사에서 양성을 보였으며, EBV EA IgM 13.5 U/mL , IgG 50.0 U/mL 로 양성소견을 보였다. 진단 당시 EBV-encoded RNA in situ hybridization 검사는 시행하지 못했지만 다른 감염 및 알려진 기타 유발 요인을 발견할 수 없었으므로 만성 혹은 지속성 감염에 의한 EBV 연관성

HLH의 가능성을 완전히 배제할 수는 없다고 생각한다.

Epipodophyllotoxin, etoposide, teniposide, anthracycline, doxorubicin 등의 국소이성화효소 II 억제제 치료 후 발생하는 치료 관련 급성 골수성백혈병은 12-130개월 사이에 발생하며, 중앙값은 33-34개월로 알려져 있다[9]. 대부분 골수형성이상증후군이 선행되지 않고 바로 급성백혈병으로 발병되며 주로 단구성 또는 골수단구성백혈병의 형태를 보인다. 유전검사에서는 11q23 (MLL 유전자)의 염색체 이상을 가장 빈번히 동반하며 21q22염색체 이상도 흔한 것으로 되어있다[9-11]. 그 밖에 t(8:21), inv(16), t(3:21) 등도 관찰되지만 염색체 이상이 동반되지 않는 경우도 있다[11]. 또한 각각의 유전자 이상에 해당하는 *de novo* AML과 치료성적은 비슷한 것으로 알려져 있다[9].

본 환자는 etoposide 투여 후 31개월에 단구성 형태의 급성골수성백혈병이 발병하였고, 발병 당시 골수형성이상증후군은 보이지 않았던 전형적인 치료관련 급성단구성백혈병의 양상을 보였으며, 염색체 이상은 발견되지 않았다. 약제에 의한 급성골수성 백혈병은 흔히 etoposide의 총 용량이 2,000 mg/m² 이상 사용되었을 때 증가하는 것으로 보고되고 있고[8, 12], 약제를 짧은 간격으로 반복 투약 했을 때 투약 간격이 긴 경우에 비해 이차성 급성백혈병 발병의 위험도가 높고[12], 특히 소아에서는 투약의 총 용량이 5,000 mg/m² 이상이거나, 다른 topoisomerase II-active agents와 병합 투여된 경우에 발병의 위험이 높은 것으로 알려져 있다[12]. 그러나 Takahashi 등은 HLH 환자에서 비교적 소량(총 900 mg/m²)의 etoposide 투여 후 발생한 치료관련 급성골수단구성백혈병을 보고하였고[14], Suzuki 등은 총 450 mg/m²의 etoposide 사용 후 발병한 급성림프구성백혈병의 예를 보고하였다[15]. 이러한 사실은 HLH 치료 시 etoposide 용량과 치료 관련 급성백혈병의 발생에 관해서 실제적으로 안전한 용량은 없다는 주장[13]을 뒷받침한다.

따라서, etoposide를 포함하는 화학요법이 치명률이 높은 HLH에서 효과적인 것으로 알려져 있지만 치료관련 이차성 백혈병의 위험도가 증가할 수 있으므로 치료계획, 병합요법, 총용량에 대한 신중한 접근이 요구된다.

요 약

저자들은 혈구탐색성림프조직구증(Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)의 저용량 Etoposide 치료 후 발생한 치료관련 급성골수성백혈병 1예를 보고하고자 한다. 62세 여자 환자가 저용량의 Etoposide (총용량 300 mg/m²)를 포함하는 HLH-94 프로토콜에 의해 치료를 받고, 31개월 후 전신쇠약감과 상기도 감염증상을 주소로 내원하였다. 말초혈액도말 검사와 골수 검사를 통해서 급성단구성백혈병으로 진단받았다. 골수형성이상증후군의 증거는 없었으며, 염색체 검사에서도 이상소견을 보이지 않았다.

감 사

본 증례의 사진을 제공하는데 도움을 주신 전남대학교 화순병원 진단검사의학과 김수현 교수님께 감사 드립니다.

참고문헌

1. Verbsky JW and Grossman WJ. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives. *Ann Med* 2006;38:20-31.
2. Chang SS. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Korean J Lab Med* 2006;26(S1):S136-8. (장성수. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. 대한진단검사의학회지 2006;26(부록1):S136-8.)
3. Kim KH, Kim SH, Lee JK, Cho YJ, Kim YK, Shin DH, et al. A case of Epstein-barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with clonal karyotype abnormality. *Korean J Lab Med* 2005;25: 85-9. (김경희, 김선형, 이진경, 조윤정, 김영기, 신동훈 등. 클론성 염색체 이상을 보인 Epstein-Barr 바이러스 연관성 혈구탐색성림프조직구증 1 예. 대한진단검사의학회지 2005;25:85-9.)
4. Lee JS, Kang JH, Lee GK, Park HJ. Successful treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 protocol. *J Korean Med Sci* 2005;20:209-14.
5. Cho HS, Park YN, Lyu CJ, Park SM, Oh SH, Yang CH, et al. EBV-elicited familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Yonsei Med J* 1997;38:245-8.
6. Janka GE and Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2004;124:4-14.
7. Imashuku S, Teramura T, Kuriyama K, Kitazawa J, Ito E, Morimoto A, et al. Risk of etoposide-related acute myeloid leukemia in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol* 2002;75:174-7.
8. Kitazawa J, Ito E, Arai K, Yokoyama M, Fukayama M, Imashuku S. Secondary acute myelocytic leukemia after successful chemotherapy with etoposide for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:153-4.
9. Jaffe ES, Harris NL, et al. eds. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues-World health organization classification of tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2001:89-91.
10. Goto H, Shimazaki C, Tatsumi T, Yamagata N, Inaba T, Fujita N, et al. Acute myelomonocytic leukemia after treatment with chronic oral etoposide: are MLL and LTG9 genes targets for etoposide? *Int J Hematol* 1994;60:145-9.
11. Nakamura H, Ishizaki T, Itoyama T, Soda H, Yoshida Y, Yamada Y, et al. Acute myeloid leukaemia with t(9;11)(p22;q23) in a patient

- treated for adult T cell leukaemia. *Br J Haematol* 1994;86:222-4.
12. Stine KC, Saylors RL, Sawyer JR, Becton DL. Secondary acute myelogenous leukemia following safe exposure to etoposide. *J Clin Oncol* 1997;15:1583-6.
13. Silva ML, Land MG, Maradei S, Otero L, Veith M, Brito G, et al. Translocation (11;11)(p13-p15;q23) in a child with therapy-related acute myeloid leukemia following chemotherapy with DNA-topoisomerase II inhibitors for Langerhans cell histiocytosis. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;135:101-2.
14. Takahashi T, Yagasaki F, Endo K, Takahashi M, Itoh Y, Kawai N, et al. Therapy-related AML after successful chemotherapy with low dose etoposide for virus-associated hemophagocytic syndrome. *Int J Hematol* 1998;68:333-6.
15. Suzuki T, Mugishima H, Yamada A, Nagata T, Shichino H, Chin M, et al. Development of acute lymphoblastic leukemia following hemophagocytic lymphohistiocytosis: is it secondary leukemia? *Int J Hematol* 1999;70:58-9.