

Acquired Amegakaryocytic Thrombocytopenia after Thymectomy in a Case of Pure Red Cell Aplasia Associated with Thymoma

Ah Ra Cho, M.D.¹, Young Joo Cha, M.D.¹, Hye Ryoun Kim, M.D.¹, Eun Kyung Park, M.D.², and Eun-Jong Cha, Ph.D.³

Departments of Laboratory Medicine¹ and Internal Medicine², College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul;
Personalized Tumor Engineering Research Center (PTERC)³, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

The association of thymoma with pure red cell aplasia has been well documented, but amegakaryocytic thrombocytopenia is not a recognized paraneoplastic syndrome complicating thymoma. We report a case of thymoma-complicated pure red cell aplasia and amegakaryocytic thrombocytopenia in a 73-yr-old woman. Pure red cell aplasia was diagnosed seven months after the detection of thymoma. One year after the diagnosis of pure red cell aplasia and seven months after thymectomy, bone marrow aspiration and biopsy showed an absence of megakaryocytes, marked erythroid hypoplasia with normal myeloid series. A diagnosis of amegakaryocytic thrombocytopenia and pure red cell aplasia was made. Oral steroid maintenance therapy resulted in recovery of platelet count. She has still transfusion-dependant anemia but platelet and neutrophil counts had been maintained in normal range for more than five months, until the last follow-up. We think that autoreactive T cells may induce a clinical autoimmune response even after eradication of thymoma, and aplastic anemia as a late complication following thymectomy was described in previous cases. This patient also has to be under a close observation because of the possibility to evolve into aplastic anemia. (*Korean J Lab Med* 2010;30:244-8)

Key Words : *Thymoma, Pure red cell aplasia, Amegakaryocytic thrombocytopenia*

서 론

흉선종은 종격전부(anterior mediastinum)에서 발생하는 가장 흔한 종양으로, 발생 원인에 대하여서는 아직 잘 알려져 있지 않으며, 중증근무력증(myasthenia gravis)을 비롯한 여러 종류의 자가면역과 관련된 부종양증후군이 잘 동반되는 것이 특징적이다[1, 2].

순적혈구빈혈은 흉선종의 부종양증후군으로 약 5% 이하의 빈도를 보이나 무거핵구성혈소판감소증(amegakaryocytic thrombocytopenia)은 흉선종 환자에게 매우 드물며[3, 4] 특히 순적혈구빈혈과 무거핵구성혈소판감소증이 함께 동반된 흉선종은 국내에서 보고된 바 없다. 최근 73세 여자 환자에서 흉선종에 동반된 순적혈구빈혈과 함께 흉선절제술 이후 무거핵구성혈소판감소증이 발생한 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

73세 여자 환자가 호흡곤란을 주소로 호흡기내과에 내원하였다. 환자는 간질성폐질환(interstitial pulmonary disease)을 진단받았으며 이때 시행한 흉부전산화단층촬영에서 우연히 흉선종을 발견하였다. 일반혈액검사는 혈색소 11.8 g/dL, 적혈구용적 35.2%, 총 백혈구 수 6,350/ μ L, 혈소판 수 418,000/ μ L로 비교적 정상수치를 보였다. 환자는 프레드니솔론 용량 40 mg/day

Received : December 28, 2009

Manuscript No : KJLM10-003

Revision received : March 22, 2010

Accepted : April 30, 2010

Corresponding author : Young Joo Cha, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Chung-Ang University
College of Medicine, 224-1 Heukseok-dong, Dongjak-gu, Seoul
156-755, Korea
Tel : +82-2-6299-2720, Fax : +82-2-6298-8630
E-mail : chayoung@cau.ac.kr

*This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology (2009-0063258).

ISSN 1598-6535 © The Korean Society for Laboratory Medicine

로 간질성폐질환 치료를 시작하였으며 흉선종은 상태가 안정화된 이후 절제하기로 하였다.

7개월 이후 운동성호흡곤란으로 응급실에 내원하였으며, 일반혈액검사에서 혈색소 3.6 g/dL, 적혈구용적 10.3%, 총 백혈구 수 5,490/ μ L, 혈소판 수 253,000/ μ L, 망상적혈구 수와 교정 망상적혈구 수는 각각 0.12%와 0.03%로 과거와 비교하여 심한 빈혈소견을 보였다. 골수검사에서 적혈모구계세포는 거의 관찰되지 않았으며 과립구계와 거핵구계 세포는 정상적인 분포를 보였고, 10–20%의 낮은 세포충실도를 보였다(Fig. 1A). 조혈세포계의 이형성증은 관찰되지 않았으며 골수로 시행한 염색체검사는 46, XX로 정상이었다. Parvovirus B19 항체검사에서 IgM 음성, IgG 양성이었으며 중합효소연쇄반응검사는 음성이었다. 간접면역형광법으로 시행한 항핵항체(ANA), dsDNA는 음성이었다. 환자는 프레드니솔론 40 mg/day에서 8 mg/day로 점차 감량시켜 복용하고 있었으며 다른 투약 복용력은 없었다. 환자는 흉선종과 연관된 순적혈구빈혈로 진단하여 흉선종 발견 1년 만에 흉선제거술을 실시하였다. 조직소견은 흉선상피세포의 증식과 림프구의 침윤이 존재하는 WHO 분류 type AB, Masaoka 임상병기 1기에 해당하였으며 이후 추가치료는 시행하지 않았다[5, 6]. 흉선종 절제 이후에도 빈혈의 회복은 이루어지지 않아 적혈구수혈로 혈색소수치 유지하면서 외래 추적 관찰하였다.

순적혈구빈혈 발병 일년, 흉선종 제거 7개월 이후 말초혈액검사에서 혈색소 5.4 g/dL, 적혈구용적 16.1%, 총 백혈구 수 3,680/ μ L, 호중구 수 1,044/ μ L, 혈소판 수 46,000/ μ L로 빈혈 외에도 그 전에 비해 경도의 호중구감소증, 저혈소판증이 관찰되었다. 골수검사에서 세포충실도는 여전히 10–20%로 감소되었으며 과립구계세포는 정상분포를 보였으나 적혈모구와 거핵구는 심하

게 감소되었다. 환자는 폐렴소견으로 항생제(ceftriaxone, clarithromycin)를 투여하였으며 내원 8일째 총 백혈구 수 2,390/ μ L, 호중구 수 227/ μ L, 혈소판 수 20,000/ μ L로 호중구감소증과 저혈소판증은 더욱 악화되었다. 이후 항생제 투여 이외에 다른 치료 없이 혈구감소증은 호전되어 내원 25일째 혈색소 10.2 g/dL, 총 백혈구 수 4,290/ μ L, 호중구 수 2,883/ μ L, 혈소판 수 161,000/ μ L로 정상화되어 환자는 퇴원하였다.

퇴원 21일째 외래에서 시행한 일반혈액검사상 혈색소 7.5 g/dL, 총 백혈구 수 3,470/ μ L, 호중구 수 1,711/ μ L, 혈소판수치 13,000/ μ L로 다시 혈소판감소증이 보였다. 골수검사상 이전과 큰 변화 없이 낮은 세포충실도(10–20%)를 보였으며 적혈모구계와 거핵구는 거의 관찰할 수 없었으나 과립구계는 정상 분포를 보였다. 환자는 순적혈구빈혈 외에 무거핵구성혈소판감소증을 진단할 수 있었다(Fig. 1B). 유세포분석으로 시행한 말초혈액 림프구아형검사에서 총 림프구(1,239/ μ L), CD4 T-림프구(37.4%, 463/ μ L), CD8 T-림프구(49.6%, 615/ μ L)였으며 CD4/CD8 비율은 0.75로 감소하였다. 면역억제법으로 프레드니솔론 50 mg/day를 시작한 이후 혈소판수치는 회복되기 시작하여 치료 14일에는 141,000/ μ L로 회복되었다. 림프구아형검사에서 총 림프구(1,469/ μ L), CD4 T-림프구(46.6%, 685/ μ L), CD8 T-림프구(44.8%, 658/ μ L)였고 CD4/CD8 비율은 1.04로 증가되었다. 이후 5개월 동안 혈소판감소증은 재발하지 않았다. 상기 환자는 현재 프레드니솔론 15 mg/day으로 면역억제요법을 시행하고 있으며 적혈구수혈로 혈색소수치 유지하고 있으나 호중구와 혈소판 수치는 정상을 유지하고 있다. 환자의 임상경과에 따른 혈구 수 변화는 Fig. 2와 같다.

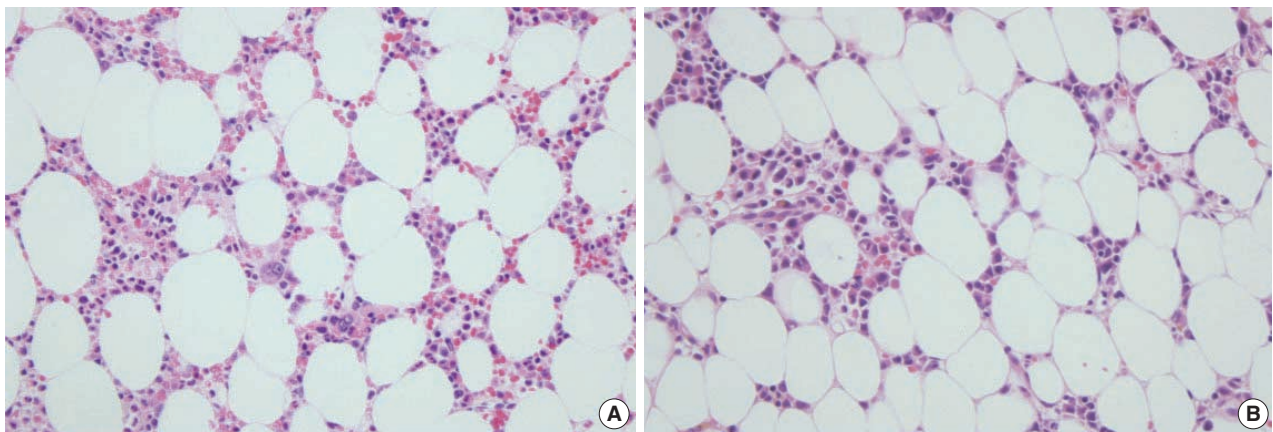


Fig. 1. Bone marrow findings. (A) Hypocellular marrow with erythroid aplasia and adequate megakaryocytes at the diagnosis of pure red cell aplasia (hematoxylin and eosin stain, $\times 400$). (B) Hypocellular marrow with erythroid aplasia and megakaryocytic aplasia at the seven months after thymectomy (hematoxylin and eosin stain, $\times 400$).

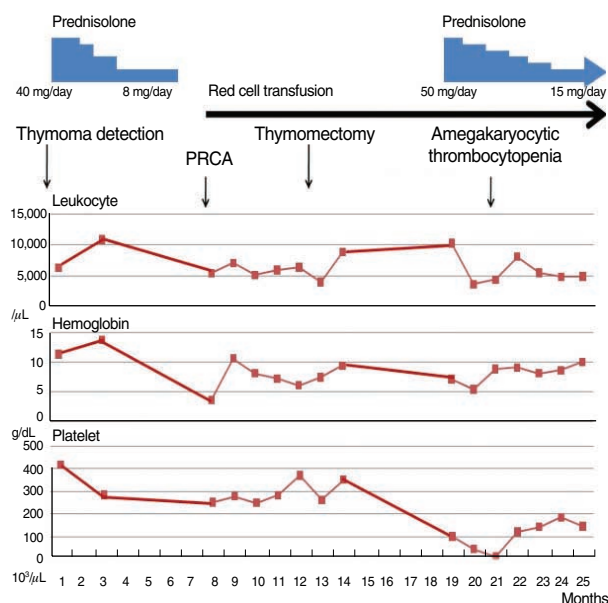


Fig. 2. Peripheral blood findings according to the clinical course. Abbreviation: PRCA, pure red cell aplasia.

고 찰

흉선은 흉선상피세포와 림프구로 이루어졌으며 T-림프구 전구세포의 분화과정이 이루어지는 기관이다. 흉선에서 대부분의 림프구는 파괴되나 일부는 성숙 T-림프구로 분화되어 혈중이나 조직으로 이동하게 된다[7]. T-림프구의 CD4, CD8 발현 과정 중 흉선상피세포의 자기주조직적합복합체-자기펩티드복합체를 강하게 인식하는 T-림프구는 음성선택(negative selection)에 의해서 제거되며, 복합체를 적당한 친화력(affinity)으로 인지하는 세포만이 양성선택(positive selection)되어 말초 T-림프구로 분화하는 과정을 거친다[7]. 흉선종에서는 비정상적인 흉선상피세포 증식으로 인한 미세환경의 변화로 림프구-상피세포 상호작용에 이상이 생기게 되며 정상적으로는 제거되어야 할 자가항원을 공격하는 T-림프구가 선택되어 분화하게 된다[8]. 비정상적인 자가반응 T-림프구의 활성화는 흉선종의 부종양증후군인 중증근무력증, 저감마글로불린혈증, 순적혈구빈혈 등의 기전으로 제시되고 있다[3, 9].

순적혈구빈혈은 골수에서 과립구계 및 거핵구계의 성숙이나 수에는 이상이 없이 적혈구계의 선택적인 심한 결핍을 나타내는 혈액질환이며 흉선종 환자에서 약 5% 이하의 빈도를 보인다[3]. 그 외 원인으로서 전신홍반루푸스, 류마티스관절염, 혼합결합조직병, 쇼그렌증후군 등 다양한 자가면역질환, 만성림프구성백혈병, 림프종, 파르보바이러스B19 감염, 약물, 적혈구생성인자(erythropoietin)의 장기간 투여 등이 있다[3, 9].

무거핵구성혈소판감소증은 골수에서 선택적인 거핵구의 결핍으로 인하여 혈소판감소증을 보이는 질환으로서 순적혈구빈혈에 비해 그 빈도가 매우 낮다[10]. 재생불량빈혈이나 골수이형성증후군 같은 혈액질환에 선행되어 생기거나 자가면역질환, 당뇨병, 선천성풍진, 알코올중독, 비타민B12결핍 등과 연관되어 나타난다[10]. 흉선종 환자에서는 매우 드물게 보고되며 단독, 혹은 순적혈구빈혈이 선행되어 발생하기도 한다[3, 4, 11, 12].

이러한 흉선종과 연관된 조혈세포감소증의 병태생리로 가장 유력하게 제시되는 것은 앞에서 언급한 바와 같이 자가면역기전이다. 활성화된 자가반응 T-림프구가 조절이 잘 되지 않아 골수에서 여러 단계의 조혈세포(조혈줄기세포, 적혈구 및 거핵구 전구세포 등)를 공격하며, 체외연구에서도 적혈구세포군(erythroid colony)의 생성을 방해하는 T-림프구의 역할이 밝혀진 바 있다[9, 11, 13]. 순적혈구빈혈 및 재생불량빈혈에서 말초혈액 및 골수에서 CD8 림프구 증가와 CD4/CD8 비율의 감소를 보이며 면역치료 이후에 세포수의 회복과 함께 CD8 림프구의 감소, CD4/CD8 비율이 다시 정상화된 보고들은 자가면역기전을 더욱 뒷받침해준다[13, 14]. 본 증례에서도 CD4/CD8 비율은 0.75로 감소하였다가 프레드니솔론 치료 이후 1.04로 정상화되는 소견을 보였다. 이런 세포성면역 외에도 조혈전구세포 자체가 자가항체의 표적이 되거나 적혈구생성인자, 혈소판생성인자(thrombopoietin) 등 조혈생성인자에 관한 자가항체 등 체액성면역 또한 제시되고 있다[15, 16]. 역시 면역치료를 함으로써 세포수의 회복, 항체역가의 감소, 조혈생성인자수치의 정상화를 관찰할 수 있으며 흉선종 환자의 부검결과 다계열조혈방해인자가 발견된 보고도 있다[3].

자가면역기전이 원인으로 생각되는 조혈세포감소증에서 약물이나 바이러스감염에 의한 경우는 면역억제치료가 끝난 이후에 쉽게 관해 상태를 유지하지만 흉선종 환자는 계속적인 면역억제를 필요로 하며 또한 치료 도중이나 이후 잦은 재발을 일으킨다[11]. 혈구감소증의 회복은 흉선종을 제거하더라도 20-30%에서만 일어난다. 흉선종에서 이미 생성된 자가반응 T-림프구가 말초로 이동하여 계속적으로 존재하며 활성화되기 때문이며[13], 이는 면역억제치료를 잘 듣지 않고 잦은 재발의 원인으로 생각된다.

흉선종 환자에서 순적혈구빈혈이 아닌 다른 세포계의 감소증은 드물며 또한 일부에서 흉선종 제거 이후 늦은 합병증으로 보고된다[3, 4, 9, 12]. 순적혈구빈혈이 빈도가 높은 것은 자가면역기전에 대해 적혈구계 세포의 취약성 때문이며 이후 계속되는 자가반응 T-림프구의 자극으로 인해 흉선 제거 이후에도 일부 환자에서 거핵구 또는 과립구계 감소증이 생기는 것으로 생

각된다. 본 증례에서도 순적혈구빈혈이 먼저 발병하고 흉선 제거 이후 거핵구감소증이 생겼으며 또한 실제 흉선종에서 재생불량빈혈은 흉선제거 이후 발병한 보고들이 있어 이후 재생불량빈혈로 진행될 가능성 또한 배제할 수 없다[3, 11-14]. 본 증례의 환자는 흉선종 제거 7개월째 혈소판감소증과 호중구감소증을 보였고 세포충실도가 낮아 재생불량빈혈의 진단기준에 합당하였으나 이후 항생제 치료로 호전되어 다시 나타나지 않았기 때문에 순적혈구빈혈과 무거핵구성혈소판감소증만을 진단하였다.

흉선종과 연관된 조혈세포감소증 치료의 표준적 요법은 정립되어 있지 않으며 수혈, 흉선제거, 면역억제요법, 동종골수이식 등이 시도되고 있다[11, 12, 17]. 흉선 제거나 스테로이드, 면역글로불린 등 일반적인 면역억제치료는 잘 듣지 않으며 항흉선세포글로불린, 시클로스포린, 시클로포스파마이드 등 강화된 면역억제병합요법이 비교적 좋은 예후를 보여준다[11].

본 증례는 흉선종과 동반된 순적혈구빈혈 환자에게 흉선종 제거 이후 무거핵구성혈소판감소증이 나타난 예로 스테로이드 치료만으로 혈소판 수치가 회복되었다. 환자는 간질성폐질환으로 인해 스테로이드 치료를 시작하여 이후 감량 시기가 순적혈구빈혈 발병과 일치하여, 우연일지 모르나 간질성 폐질환의 면역억제요법이 순적혈구빈혈의 발병을 늦출 수 있었던 하나의 요인으로 생각된다.

이렇게 흉선종에서 순적혈구빈혈과 무거핵구성혈소판감소증이 동반된 경우는 매우 드물며 다양한 예후를 보여준다. 강화된 면역억제병합요법으로 치료된 경우도 있으며 재생불량빈혈로 진행하기도 한다[4, 11, 14]. 본 증례는 항흉선글로불린, 시클로스포린 등 강화된 면역억제요법 없이 스테로이드만으로 혈소판 수치는 유지가 되고 있으나 발병 도중 생긴 호중구감소증, 그리고 이전 사례들을 고려해볼 때 추후 재생불량빈혈로 진행 가능성을 생각하여 면밀한 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

흉선종 환자에게 순적혈구빈혈은 잘 알려진 부종양증후군이거나 무거핵구성혈소판감소증은 매우 드물게 나타난다. 저자들은 최근 73세 여자 환자에서 흉선종에 동반된 순적혈구빈혈과 함께 흉선절제술 이후 무거핵구성혈소판감소증이 발생한 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다. 환자는 흉선종 발견 7개월째 순적혈구빈혈이 발병하였으며 이후 흉선종을 제거하였다. 순적혈구빈혈 발병 1년, 흉선종 제거 7개월 이후 골수에서 과립구계는 정상분포를 보였으나 적혈모구와 거핵구는 거의 관찰되지 않아

순적혈구빈혈과 함께 무거핵구성혈소판감소증을 진단하였다. 스테로이드 치료 이후 혈소판감소증은 호전되었으며 현재 적혈구수치는 수혈로 유지되나 호중구와 혈소판 수치는 지속적으로 정상소견을 보이고 있다. 흉선종을 제거한 후에도 자가반응 T-림프구의 지속적인 자극으로 인해 조혈세포계의 감소증이 일어나는 것으로 생각되며, 흉선종 제거 이후 재생불량빈혈이 늦은 합병증으로 나타난 이전 보고들이 있다. 환자는 추후 재생불량빈혈로 진행 가능성을 고려하여 적극적 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

감 사

논문 작성에 도움을 주신 박찬정 교수님께 깊은 감사를 드립니다.

참고문헌

1. Thomas CR, Wright CD, Loehrer PJ. Thymoma: state of the art. *J Clin Oncol* 1999;17:2280-9.
2. Johnson SB, Eng TY, Giaccone G, Thomas CR Jr. Thymoma: update for the new millennium. *Oncologist* 2001;6:239-46.
3. Coplu L, Selcuk ZT, Haznedaroglu IC, Dogan R, Gungen Y. Aplastic pancytopenia associated with thymoma. *Ann Hematol* 2000;79:648-50.
4. Maslovsky I, Gefel D, Uriev L, Ben Dor D, Lugassy G. Malignant thymoma complicated by amegakaryocytic thrombocytopenic purpura. *Eur J Intern Med* 2005;16:523-4.
5. Rosai J, Sobin LH, et al. eds. World Health Organization. *Histological typing of tumors of the thymus*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1999: 9-15. (International histological classification of tumors).
6. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485-92.
7. Jameson SC, Hogquist KA, Bevan MJ. Positive selection of thymocytes. *Annu Rev Immunol* 1995;13:93-126.
8. Muller-Hermelink HK, Wilisch A, Schultz A, Marx A. Characterization of the human thymic microenvironment: lymphoepithelial interaction in normal thymus and thymoma. *Arch Histol Cytol* 1997; 60:9-28.
9. Ritchie DS, Underhill C, Grigg AP. Aplastic anemia as a late complication of thymoma in remission. *Eur J Haematol* 2002;68:389-91.
10. Tristano AG. Acquired amegakaryocytic thrombocytopenic purpura:

- review of a not very well-defined disorder. *Eur J Intern Med* 2005; 16:477-81.
11. Ueda K, Matsubara A, Kizuki N, Sato Y, Oka Y, Hosaka T. Successful treatment of acquired pure red cell aplasia and acquired amegakaryocytic thrombocytopenia with anti-thymocyte globulin. *Am J Hematol* 2001;66:154-5.
 12. Azuno Y and Yaga K. Successful cyclosporin A therapy for acquired amegakaryocytic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2002; 69:298-9.
 13. Hoffacker V, Schultz A, Tiesinga JJ, Gold R, Schalke B, Nix W, et al. Thymomas alter the T-cell subset composition in the blood: a potential mechanism for thymoma-associated autoimmune disease. *Blood* 2000;96:3872-9.
 14. Spath-Schwalbe E, Arnold R, Flath B, Possinger K. Red cell aplasia and megakaryocytic hypoplasia with elevated counts of CD8-positive lymphocytes after resection of a thymoma responding to cyclosporine. *Ann Hematol* 1998;76:51-2.
 15. Nara N. Pure red cell aplasia as an autoimmune-mediated disorder. *Intern Med* 2002;41:507-8.
 16. Shiozaki H, Miyawaki S, Kuwaki T, Hagiwara T, Kato T, Miyazaki H. Autoantibodies neutralizing thrombopoietin in a patient with amegakaryocytic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2000;95:2187-8.
 17. Trisal V, Nademanee A, Lau SK, Grannis FW Jr. Thymoma-associated severe aplastic anemia treated with surgical resection followed by allogeneic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2007;25:3374-5.