

거대세포동맥염에 동반된 급성 골수성백혈병 1예

황 용 · 이상헌 · 홍성철 · 김도영 · 김용진 · 서정웅 · 손인성 · 정현아 · 최홍석 · 이정화 · 김해림

건국대학교 의학전문대학원 내과학교실

A Case of Giant Cell Arteritis Accompanied by Acute Myeloid Leukemia

Yong Hwang, Sang-Heon Lee, Sung-Chul Hong, Do-Young Kim, Yong-Jin Kim, Jung-Woong Seo,
In-Sung Son, Hyun-A Jung, Hong-Seok Choi, Jung-Hwa Lee, Hae-Rim Kim

Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Giant cell arteritis (GCA), the most common form of systemic vasculitis in adults, preferentially involves large and medium-sized arteries in patients over the age of 50. The classic manifestations are headaches, jaw claudication, polymyalgia rheumatica, and visual symptoms. Acute myeloid leukemia (AML) is a hematopoietic stem cell disorder characterized by a block in the differentiation of hematopoiesis, resulting in the growth of a clonal population of neoplastic cells or blasts. This malignant alteration in hematopoietic stem cells leads to a loss of normal hematopoietic function, which, if left untreated, typically leads to death within weeks to months of its clinical presen-

tation. Although there have been reports of CLL or CML accompanied by several kinds of autoimmune vascular diseases, such as polymyalgia rheumatica, GCA, or necrotizing temporal arteritis, no studies have reported a case of AML with GCA. We experienced an 80-year-old male patient who developed AML 6 years after the diagnosis of GCA. He was under the use of oral glucocorticoid, hydroxychloroquine, and methotrexate at the time of the diagnosis of the AML. This is the first case in Korea to report GCA accompanied by AML.

Key Words. Giant cell arteritis, Temporal arteritis, Acute myeloid leukemia

서 론

거대세포동맥염(Giant cell arteritis)은 큰, 또는 중간 크기의 혈관을 침범하는 면역 매개성 만성 혈관염으로 두통, 아래턱 파행, 시력소실, 전신적인 증상, 관자동맥의 이상과 류마티스 다발성 근통 등의 전형적인 임상 증상을 특징적으로 동반한다 (1).

거대세포동맥염은 때때로 악성 종양 및 혈액 종양을 동반하는 경우가 있는데, 골수이형성증(myelodysplasia), 만성림프성백혈병(chronic lymphocytic leukemia), 다발성골수

종(multiple myeloma) 등이 동반된 증례들이 보고되었다 (2,3). 특히 거대세포동맥염 환자의 경우 대조군에 비해 급성골수성백혈병이 발생할 위험도가 1.61배 높았다는 보고도 있다 (4).

급성 백혈병은 조혈세포의 악성 전환에 의해 발생하는 질환으로 백혈병 세포는 주로 골수와 림프 조직에서 증식하며 조혈 및 면역에 이상을 초래한다. 정상 혈액 생성이 감소함에 따라 대부분은 전신 증세를 동반하거나 말초혈액검사에서 이상 소견을 나타낸다. 자가면역 질환을 가진

<Received : September 20, 2011, Revised : October 9, 2011, Accepted : October 10, 2011>

Corresponding to : Sang-Heon Lee, Department of Internal Medicine, Konkuk University Hospital, Konkuk University School of Medicine, Hwayang-dong, Gwangjin-gu, Seoul 143-729, Korea. E-mail : shlee@kuh.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2012 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

환자에서 백혈병의 발생이 증가하는데, 특히 혈관염과 연관되어 만성골수성단구백혈병(chronic myelomonocytic leukemia), 만성골수성백혈병(chronic myeloid leukemia) 등이 발생한 증례가 있다 (5-8). 그러나 아직까지 거대세포동맥염 환자에서 급성골수성백혈병이 발병한 국내 증례 보고는 없는 상태이다.

저자들은 심한 두통으로 내원하여 혈관조영술 및 관자동맥 생검으로 거대세포동맥염을 진단받은 후 6년간 치료 및 경과 중이던 환자가 폐렴으로 내원하여 급성골수성백혈병이 진단된 증례를 경험하여 이를 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자: 80세 남자

주 소: 일주간의 기침, 발열과 호흡곤란

현병력: 6년 전 진단된 거대세포동맥염으로 외래에서 추적 관찰하던 환자로, 일주일 전부터 미열을 동반한 기침, 가래 증상이 있어 개인병원에서 치료를 받아오다가 증상의 호전이 없고 호흡곤란이 악화되어 시행한 흉부 단순 방사선 사진 상 좌상엽의 경화 관찰되어 본원으로 전원되었다.

과거력: 8년 전 고혈압, 갑상선 기능저하증 진단받고 bar-nidipine 5 mg, synthroxine 125 mcg 복용 중이었으며 당뇨병이나 결핵의 과거력은 없었다. 6년 전 관자 및 뒤통수 부위의 두통, 전신쇠약, 피로감으로 본원 내원하여 혈관조영술 및 관자동맥 생검으로 거대세포동맥염을 확진 받았다(Figure 1). 이후 prednisolone 1 mg/kg/일로 스테로이드 치료를 시작하였으며, 증상이 호전된 후 스테로이드의 용량을 감량하며 이에 대한 보존 약제로 methotrexate를 사용하였고 mycophenolate mofetil, tacrolimus, azathioprine 등 면역억제제를 교체 사용하였으나 부작용으로 중단하고 deflazacort 6 mg, hydroxychloroquine 400 mg, methotrexate 15 mg/주를 복용하며 외래 관찰 중이었다.

사회력: 23갑년의 흡연력이 있었으며 음주력은 주 3회씩 맥주 2잔/1회의 양을 약 20년간 마셔오다가 2년 전부터 중단한 상태였다.

가족력: 특이 사항 없었다.

진찰 소견: 혈압 113/67 mmHg, 맥박수 분당 98회, 호흡수 분당 18회, 체온은 38.1°C였다. 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였고, 두경부 진찰상 결막은 창백하지 않았고, 공맥에 황달 소견은 없었으며 양쪽 관자 동맥 부위에 압통이나 종창은 없었다. 경부에서 잡음은 들리지 않았으며 임파절 종대도 없었다. 흉부진찰에서 호흡음은 좌상엽에 수포음이 들렸고 심박동은 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았다. 요골 맥박은 잘 촉지 되었으며 복부 및 하지의 진찰 소견에서는 특이소견이 없었다.

검사실 소견: 일반혈액검사에서 백혈구 $11,710/\text{mm}^3$ (분엽 핵호중구 47%, 띠호중구 11%, 림프구 2%, 모세포 29%), 혈색소 8.6 g/dL, 혈소판 $96,000/\text{mm}^3$, 그물적혈구 0.43%였다. 그리고 적혈구 침강속도 96 mm/h, C-반응성 단백질 21.93 mg/L, 총단백 7.1 g/dL, 알부민 3.1 g/dL, AST 39 IU/L, ALT 32 IU/L, 총빌리루빈 0.4 mg/dL, 혈중요소질소 38.2 mg/dL, 크레아티닌 1.52 mg/dL였다. 류마티스인자, 항핵항체, anti-neutrophil cytoplasmic antibody는 음성이었고, 소변검사는 정상이었다. 말초혈액도말검사에서는 정적혈구 정색소 빈혈, 백혈구증가증(모세포 23%)과 함께 중등도의 혈소판감소증 소견을 보였다.

방사선 소견: 흉부 단순 방사선 사진 및 흉부 컴퓨터단층촬영에서 좌상엽의 경화가 관찰되었다.

경 과: 환자의 임상 증상, 검사실 및 방사선검사 소견을 바탕으로 폐렴으로 진단하여 cefepime 투약하였으며 혈액, 객담 배양검사를 시행하였으나 균은 동정되지 않았다. 한편 말초혈액검사에서 발견된 이상 소견에 대한 검사를 위해서 골수 생검을 시행하였다. 골수천자 시 시행한 골수생검 소

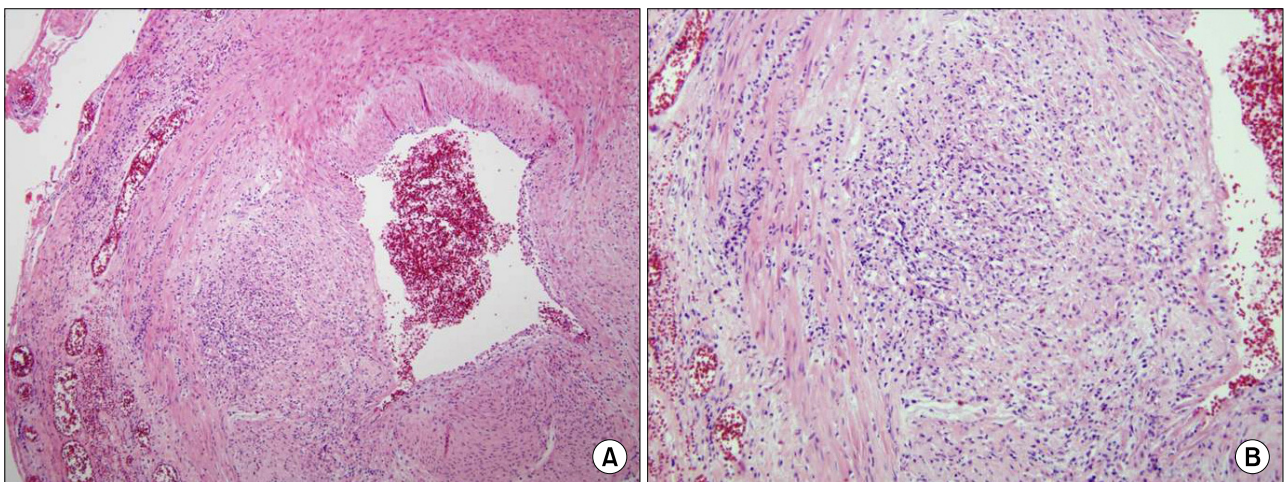


Figure 1. Cross sections (A, B) of the right superficial temporal artery: Partial destruction of cells by lymphohistiocytic infiltration involving intima, media and adventitia, and histiocytic accumulation at the intimal-medial junction; and fragmentation, degeneration, and dissolution of the internal elastic lamina, consistent with temporal arteritis (A, H&E stain, $\times 100$; B, H&E stain, $\times 160$).

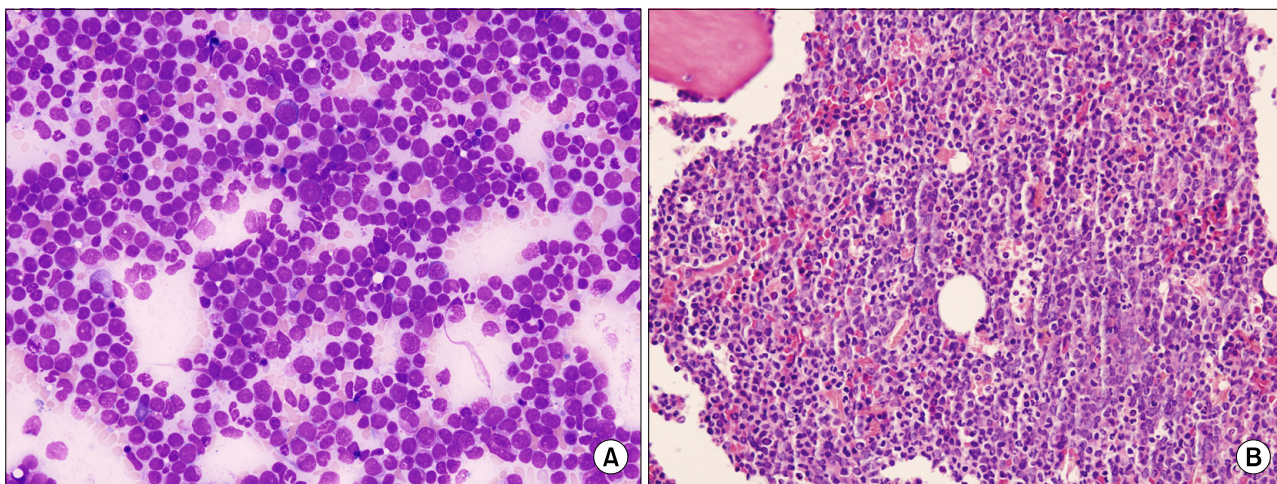


Figure 2. Bone marrow aspiration (A) and biopsy (B) show that bone marrow space is packed with increased blasts. Estimated cellularity is nearly 100%, which is hypercellular for the patient's age (A, Wright's stain, $\times 400$; B, H&E stain, $\times 400$).

견상 세포충실도는 거의 100%로 환자 연령에서 정상 범위보다 높았으며 적혈구 생성은 감소되어 있었다. 골수 흡인 검사에서 과립백혈구 전구세포 성숙도는 좌측 편위되었고, 골수모세포(myeloblast)는 모든 유핵세포(nucleated cell)의 47.3%, 전골수세포(promyelocyte)는 모든 유핵세포의 13.7%에서 관찰되었으며 골수세포(myelocyte)는 5.4%, 늦골수세포(metamyelocyte)는 1.5%로 관찰되었다(Figure 2). 세포화학 염색상 비특이-에스테르분해효소(non-specific esterase) 및 골수세포형과산화효소(myeloperoxidase)에 양성 반응을 보였으며 과요드산쉬프염색(Periodic acid-Schiff stain)에는 염색되지 않았다. 유세포분석기로 시행한 면역표지자 검사에서는 CD11c, CD13, CD33, CD117가 각각 58.4, 37, 98, 42%로 양성 소견을 보였고, CD14는 음성이었으며, HLA-DR과 CD19, CD10, CD5, CD20, CD3 등의 림프구계 표지자는 모두 음성이었다. 이상의 소견으로 환자는 급성 골수단구 백혈병(acute myelomonocytic leukemia), M4로 진단되었으며 환자의 연령과 전신 상태를 고려하여 백혈병에 대하여 보존적인 치료를 시행하였으나 폐렴에 의한 호흡부전 및 신기능 악화로 인한 전해질 불균형으로 사망하였다.

고 찰

거대세포동맥염은 큰, 또는 중간 크기의 혈관을 침범하는 면역 매개성 만성 혈관염으로 환자동맥염이라고도 불리우며 주로 50세 이상의 고령, 특히 백인에서 발생하고 흑인과 아시아인에서는 드물게 발생한다 (1,9). 전형적인 임상 증상은 두통, 아래턱 파행, 시력소실, 전신적인 증상, 환자동맥의 이상과 류마티스 다발성 근통(polymyalgia rheumatica) 등을 특징적으로 동반한다 (1). 거대세포 동맥염의 치료는 염증 반응을 억제하여 혈관의 손상을 줄이고 심각한 혈관 합병증을 감소시키는 것이다. 따라서 glucocorticoid가 대표적으로 사용되는 약제이며 일반적으로 prednisolone 40~60 mg/day로 시작하는데 경우에 따라서

는 관해 유도를 위해 더 많은 용량이 필요하다. 면역억제제의 유지요법에는 methotrexate, azathioprine, infliximab 등이 사용되고 있다. 또한 거대세포 동맥염 환자에서 뇌허혈 합병증을 줄이기 위하여 aspirin과 같은 항혈소판 제제를 사용하는 것이 도움이 된다 (9).

백혈병은 인체의 조혈계에서 발생하는 악성 혈액 질환의 하나이다. 이러한 질병은 백혈구가 성숙하는 조혈 과정에 장애가 생겨 발생한 미성숙 악성 백혈구가 골수에서 증식하는 것으로, 전체 골수 조혈모세포의 20% 이상을 악성 백혈구가 차지하게 되며 병태에 따라 급성과 만성으로, 세포의 종류에 따라 골수성과 림프구성으로 크게 4가지 유형으로 분류하고 있다 (10). 급성 백혈병의 증상 및 징후는 정상 골수기능이 감소하고 여러 장기에 백혈병 세포가 침범하여 발생하며, 대부분의 증상은 빈혈, 백혈구감소증, 과립구감소증에 의해 이차적으로 발생한다. 백혈병 세포가 정상기관에 침윤되어 발생하는 증상으로는 림프절종대, 간비종대가 흔하며, 통증, 파행 부종 등 다양한 근골격계 증상을 초래하기도 한다 (11). 한국인에서 발병률이 가장 높은 백혈병은 급성골수성백혈병으로 60세 이상의 고령에서 주로 발병하며 다온증후군, 클라인펠터증후군, 리프라우메니증후군 등의 질병에서 발병률이 증가한다. 벤젠, 방부제, 제초제와 같은 화학물질과, 방사선, 바이러스, 알킬화합물이나 제2형 토포아이스오머레이즈억제제(topoisomerase-II inhibitor)와 같은 항암제의 노출도 급성골수성 백혈병의 발병률을 증가시킨다고 보고되어 있다 (5,10).

Hega 등은 5년간의 전향적 대조연구에서 환자동맥 조직 검사 결과가 양성인 거대세포동맥염 환자의 경우 음성인 대조군보다 악성 종양이 발생할 위험률(hazard ratio)이 2.35배였고 다른 대조군보다는 4.4배 높다고 보고하였다 (12). 또한 Liozon 등은 거대세포동맥염이 진단되고 1년 이내에 악성 종양이 동시에 진단되는 경우가 거대세포동맥염 환자의 7.4%에서 발견되었다고 보고하였으나 대조군

의 수가 부족하며 후향적 연구이기에 거대세포동맥염과 악성종양의 관련성을 단정짓기에는 한계가 있다고 하였다. 그러나 연구 대상 환자 중 백혈병 환자에서 항암치료 후 혈관염이 호전되고 더 이상 재발되지 않았다는 보고가 있어 이를 통하여 두 질환 간의 관련성을 예측하여 볼 수 있겠다 (13). 2009년 미국의 Anderson 등은 어떠한 형태든지 자가면역 질환을 지니고 있는 환자군에서 급성골수성백혈병의 발생 위험도가 자가면역 질환이 없는 대조군에 비해 1.29배 높다고 하였으며, 그 중 거대세포동맥염 환자의 경우 대조군에 비해 급성골수성백혈병이 발생 위험도가 1.61배 높은 것으로 보고하였다. 또한 이 연구에서 자가면역상태와 골수성종양(myeloid malignancy)의 관련성에 대한 원인을 azathioprine과 같은 자가면역 치료제, 유전적 소인의 공유, 자가면역 질환이 골수를 침범하여 골수성 전구세포를 손상시켰을 가능성의 세가지로 추측하고 있다 (4). 2010년 스웨덴에서 Ji 등은 코호트 연구를 통해 거대세포동맥염 혹은 류마티스 다발성 근통으로 입원치료 후 1년이 지난 환자들에게서 백혈병, 전립선암, 피부암(melanoma, squamous cell carcinoma)의 발생이 특히 높다는 것을 보고하였다. 그 중 백혈병의 아형 중 급성골수성백혈병의 발생 빈도가 현저히 높다고 하였다 (14). 본 환자의 경우 거대세포동맥염의 증상이 지속되어 치료를 계속하던 환자에서 발생한 급성골수성백혈병으로 두 질환간에 연관성을 가질 수 있겠다. 또한 거대세포동맥염에 대해 면역억제제를 이용한 치료를 시행하였는데 이 때 투여된 약제로 인한 급성골수성백혈병이 발생하였을 가능성을 생각해 볼 수 있겠다. 하지만 Myklebust 등에 의한 전향적 연구에 의하면 고령 환자에서 암과 거대세포동맥염의 발생이 우연히 연관될 수 있음을 보고하였고 (15), 본 환자의 경우에도 80세의 고령임을 감안할 때 급성골수성백혈병이 거대세포동맥염의 발병 혹은 치료와 관련 없이 우연히 발생하였을 가능성을 완전히 배제할 수는 없겠다.

결론적으로 거대세포동맥염 등과 같은 자가면역 질환을 가진 환자에서 백혈병을 비롯한 혈액 질환이 거대세포동맥염의 진단과 동시에 혹은 치료 후 발병하는 경우가 본 환자처럼 발생할 수 있다. 따라서 거대세포동맥염 환자를 치료하면서 암 및 혈액 질환의 발생 가능성을 항상 고려하고 의심되는 소견이 있을 시 반드시 이를 진단하기 위한 검사를 시행해야 한다.

요 약

혈관염과 연관되어 만성골수성백혈병이 발생한 증례 및 괴사성혈관염과 관련되어 발생한 급성골수성백혈병에 대한 증례가 보고되어 있고 혈액 질환과 혈관염의 관련성에 대한 전향적, 후향적 연구들이 보고되어 있지만 아직까지 국내에서 거대세포동맥염의 진단 및 치료 후 급성골수성백혈병이 발병한 증례 보고는 없었다. 저자들은 두통으로 내

원하여 환자동맥 생검으로 거대세포동맥염을 진단받은 후 증상의 재발 없이 6년간 외래에서 치료 및 경과 관찰 하던 중 갑자기 발병한 폐렴으로 입원하여 급성골수성백혈병이 진단된 증례를 경험하여 이를 문헌 고찰과 함께 보고한다.

참고문헌

1. Levine SM, Hellmann DB. Giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:3-10.
2. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, Godeau B, Wechsler B, Pariès J, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum* 2007;57:1473-80.
3. Hamidou MA, Boumalassa A, Larroche C, El Kouri D, Blétry O, Grolleau JY. Systemic medium-sized vessel vasculitis associated with chronic myelomonocytic leukemia. *Semin Arthritis Rheum* 2001;31:119-26.
4. Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O, Gadalla S, Berndt SI, Engels EA. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. *Br J Cancer* 2009;100:822-8.
5. Shipley JL, Butera JN. Acute myelogenous leukemia. *Exp Hematol* 2009;37:649-58.
6. González-Gay MA, Blanco R, González-López MA. Simultaneous presentation of giant cell arteritis and chronic lymphocytic leukemia. *J Rheumatol* 1997;24:407-8.
7. Warrington KJ, Scheithauer BW, Michet CJ. Acute myeloid leukemia associated with necrotizing temporal arteritis. *J Rheumatol* 2003;30:846-8.
8. von Knorring J, Somer T. Malignancy in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *Scand J Rheumatol* 1974;3:129-35.
9. Wang X, Hu ZP, Lu W, Tang XQ, Yang HP, Zeng LW, et al. Giant cell arteritis. *Rheumatol Int* 2008;29:1-7.
10. Park MJ, Choi HB, Yoon HY, Choi EJ, Kim SY, Kim HJ, et al. Susceptibility of leukemia according to the genotype of minor histocompatibility antigens in a Korean population. *Korean J Hematol* 2007;42:15-23.
11. Kim HD, Hwang JS, Cho YJ, Han NM, Jung KY. A case of adult acute myeloid leukemia presenting with musculoskeletal manifestations. *J Korean Rheum Assoc* 2009;16:144-9.
12. Haga HJ, Eide GE, Brun J, Johansen A, Langmark F. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol* 1993;20:1335-9.
13. Liozon E, Loustaud V, Fauchais AL, Soria P, Ly K, Ouattara B, et al. Concurrent temporal (giant cell) arteritis and malignancy: report of 20 patients with review of the literature. *J Rheumatol* 2006;33:1606-14.
14. Ji J, Liu X, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Cancer risk in patients hospitalized with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a follow-up study in Sweden. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1158-63.
15. Myklebust G, Wilsgaard T, Jacobsen BK, Gran JT. No increased frequency of malignant neoplasms in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. A prospective longitudinal study of 398 cases and matched population controls. *J Rheumatol* 2002;29:2143-7.