

범혈구감소증을 보인 브루셀라증 환자에서 치료 후 발생한 급성골수성백혈병 1예

A Case of Acute Myeloid Leukemia Developing after Treatment for Brucellosis with Pancytopenia

김선형¹ · 김경표² · 한상훈³ · 김영리¹ · 강성하¹

Sun Hyung Kim, M.D.¹, Kyung Pyo Kim², Sanghoon Han, M.D.³, Young Ree Kim, M.D.¹, Sung Ha Kang, M.D.¹

제주대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실¹, 제주대학교 의학전문대학원², 제주대학교 의학전문대학원 내과학교실³

Department of Laboratory Medicine¹, Jeju National University School of Medicine, Jeju; Jeju National University School of Medicine², Jeju; Department of Internal Medicine³, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Human brucellosis is an important zoonotic disease and has a wide clinical spectrum. Nonspecific hematologic abnormalities related to brucellosis are frequently found, but pancytopenia is uncommon. Malignant diseases have been infrequently reported as a rare cause of pancytopenia in patients with brucellosis. We describe a patient with brucellosis and pancytopenia who was later diagnosed with acute myeloid leukemia. A 71-yr-old man was admitted to a hospital with fever and pancytopenia. *Brucella* was cultured from blood, and the bone marrow findings were in accordance with brucellosis. The patient's clinical symptoms improved; however, he still showed pancytopenia after completion of medical treatment. After approximately 6 months, he was readmitted with pneumonia and pancytopenia. The second bone marrow examination revealed hypercellular marrow with increased number of blasts. The chromosome analysis showed 46,XY, trp(8)(q11.2q22)[8]/46, idem, del(7)(q22)[12]. The patient was diagnosed with acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes. He refused further evaluation and therapy, and subsequently died while receiving conservative treatment.

Key Words: Brucellosis, Pancytopenia, Acute leukemia

서 론

브루셀라증은 소, 양, 돼지 등에서 사람에게 전파되는 인수공통 전염병으로 사람에서의 브루셀라증은 발열, 오한, 관절통, 피로감, 체중감소 등 다양하고 비특이적인 임상 증상을 보인다. 혈액학적 이상소견을 보이기도 하는데, 주로 골수 육아종 형성이나 비장비

대로 인하여 말초혈액에서 혈구감소 양상을 보인다고 알려져 있다 [1, 2]. 그러나 경미한 빈혈이나 백혈구감소증은 급성 브루셀라증에서 동반되어 나타나는 경우가 많으나, 범혈구감소증까지 동반되는 경우는 드물다 [3, 4]. 저자들은 지속되는 열과 함께 범혈구감소증을 보이며 내원하여 브루셀라증으로 진단받은 환자가 치료 후에도 혈구감소증이 회복되지 않고 약 6개월 후에 급성골수성백혈병으로 진단받은 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

71세 남자 환자가 20여 일간 지속되는 열을 주소로 지역 내 타 의료기관으로부터 전원되었다. 환자는 평소 소고기 육회를 자주 섭취하였으며, 처음 발열 증상을 보이기 며칠 전에도 육회를 섭취하였다. 전원 당시 발열과 함께 오한, 전신 허약감, 식욕부진, 체중감소가 있었고, 전혈구계산 소견은 혈색소 11.1 g/dL, 백혈구 수 $4.3 \times 10^9/L$ (호중구 수 $0.93 \times 10^9/L$), 혈소판 수 $78 \times 10^9/L$ 였다. 내원 3

Corresponding author: Young Ree Kim

Department of Laboratory Medicine, Jeju National University School of Medicine and Jeju National University Hospital, 15 Aran 13-gil, Jeju 690-767, Korea

Tel: +82-64-717-1454, Fax: +82-64-717-1457, E-mail: namu8790@jejunu.ac.kr

Received: August 13, 2014

Revision received: October 31, 2014

Accepted: November 25, 2014

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2015, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

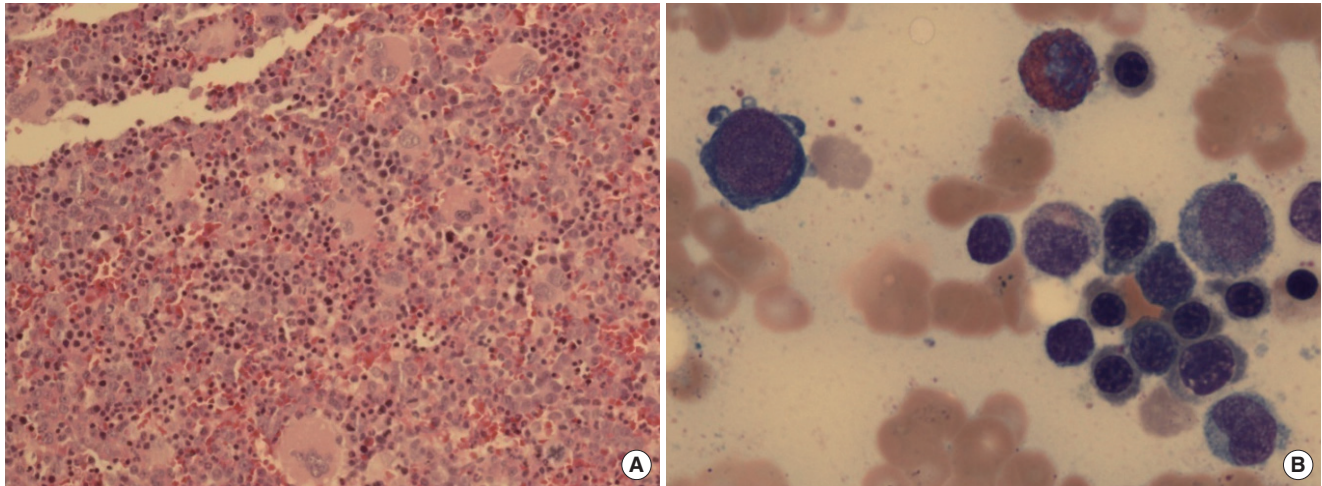


Fig. 1. Results of the first bone marrow examination. (A) Biopsy showing hypercellular marrow with megakaryocytic hyperplasia (Hematoxylin & Eosin staining, $\times 200$). (B) An aspirate smear showing erythroid hyperplasia (Wright staining, $\times 1,000$).

일 후에도 전혈구계산 소견은 혈색소 8.9 g/dL, 백혈구 수 $3.4 \times 10^9/L$ (호중구 수 $0.79 \times 10^9/L$, 혈소판 수 $115 \times 10^9/L$ 로 범혈구감소증을 보였다. 입원 당일 검체로 시행한 혈액배양검사서 브루셀라로 의심되는 그람 음성 간균이 분리되어 질병관리본부에 브루셀라 항체 검사를 의뢰하였다. 표준 시험관 응집시험(standard tube agglutination test) 검사상 항체가 1:160의 결과를 보였다. 혈액배양검사로부터 분리된 균주는 혈액배양배지에 도말하여 재배양한 집락에서 추출된 genomic DNA로 중합효소연쇄반응을 시행하여 브루셀라 종을 확인하였다. 브루셀라증 진단 이후 환자는 겐타마이신과 독시사이클린을 병용 투여받았으며, 전신증세의 호전과 함께, 수혈 없이 혈소판 수도 회복되는 추세를 보였다. 그러나 빈혈과 호중구감소증은 호전되지 않아 원인 감별을 위해 골수검사를 시행하였다. 골수검사 당시 환자의 전혈구계산 소견은 혈색소 9.0 g/dL, 백혈구 수 $3.9 \times 10^9/L$ (중성구 수 $0.54 \times 10^9/L$, 혈소판 수 $188 \times 10^9/L$ 였다. 골수 소견상 세포충실도가 증가하였고, 적혈구계 세포들과 거대핵세포가 증가되었으며(Fig. 1), 세포형성이상 소견은 거의 관찰되지 않았다. 증가된 단구와 조직구 세포 일부에서 혈구탐식소견을 보였다. 골수검사 당시 복부컴퓨터단층촬영 결과 경미한 비장비대가 있었으며, 페리틴이 2,000 ng/mL까지 증가했고, 발열은 없었으며, 염색체 검사를 비롯해 중성지방, 섬유소원, 자연살해세포 활성도, 가용성 CD25 검사는 시행되지 않았다. 이러한 검사결과들은 브루셀라증 환자에서 보일 수 있는 소견으로 판단되었으며, 환자의 임상 경과에 따라 말초혈액검사와 골수검사를 추적검사하도록 하였다.

환자는 퇴원 후에도 독시사이클린을 하루 200 mg씩 처방받아 총 6주 동안 투약받았다. 투약 종료 당시 전혈구계산 검사결과는 혈색소 8.2 g/dL, 백혈구 수 $3.1 \times 10^9/L$ (호중구 수 $0.8 \times 10^9/L$, 혈

소판 수 $130 \times 10^9/L$ 로서 빈혈과 호중구감소증은 회복되지 않았으며, 골수검사 당시 참고범위 내에 있던 혈소판 수도 다시 감소한 상태였으나, 이후 환자가 내원하지 않아 추적관찰이 불가능하였다. 환자는 투약 종료 약 6개월 후에 폐렴으로 재입원하였는데 이때 시행한 전혈구계산 검사결과는 혈색소 9.0 g/dL, 백혈구 수 $5.2 \times 10^9/L$ (호중구 수 $1.04 \times 10^9/L$, 혈소판 수 $44 \times 10^9/L$ 였으며, 백혈구 중에서 모세포가 35%를 차지하여 급성백혈병이 의심되었다. 재입원 후 시행한 혈액배양을 비롯한 미생물 검사에서는 의미있는 결과를 보이지 않았다. 환자의 계속된 검사 거부로 인하여 재입원하고 한 달 후에야 두 번째 골수검사를 시행하였다. 골수검사서 모세포는 골수 내 유핵세포의 41.2%였고, 각 계열 세포들의 50% 이상에서 적혈구형성이상, 과립구형성이상, 거대핵세포형성이상이 함께 관찰되었다(Fig. 2). 유세포검사서 모세포는 CD7, CD13, CD34, HLA-DR 강양성이었고 골수세포형과산화효소(myeloperoxidase, MPO) 약양성이었다. 염색체검사서에서는 46,XY, trp(8)(q11.2q22)[8]/46, idem, del(7)(q22)[12]의 결과를 보였다. 환자는 골수형성이상관련급성골수성백혈병으로 진단되었으며, 이후 더 이상의 치료를 거부하고 보존치료를 하던 중 사망하였다.

고 찰

브루셀라증은 우리나라에서는 2006년 이후 감염자 수가 줄긴 했으나, 꾸준히 보고되고 있는 법정 전염병으로[5], 모든 장기와 기관을 침범할 수 있는 전신 질환이다. 환자에서의 임상 양상도 다양하고 비특이적으로 나타나는 경우가 많으며, 혈액학적 소견으로는 말초에서의 혈구감소와 골수에서의 세포충실도 증가, 거대핵세포와 조직구 증가 등의 소견을 보일 수 있다[6]. 브루셀라증은 원인

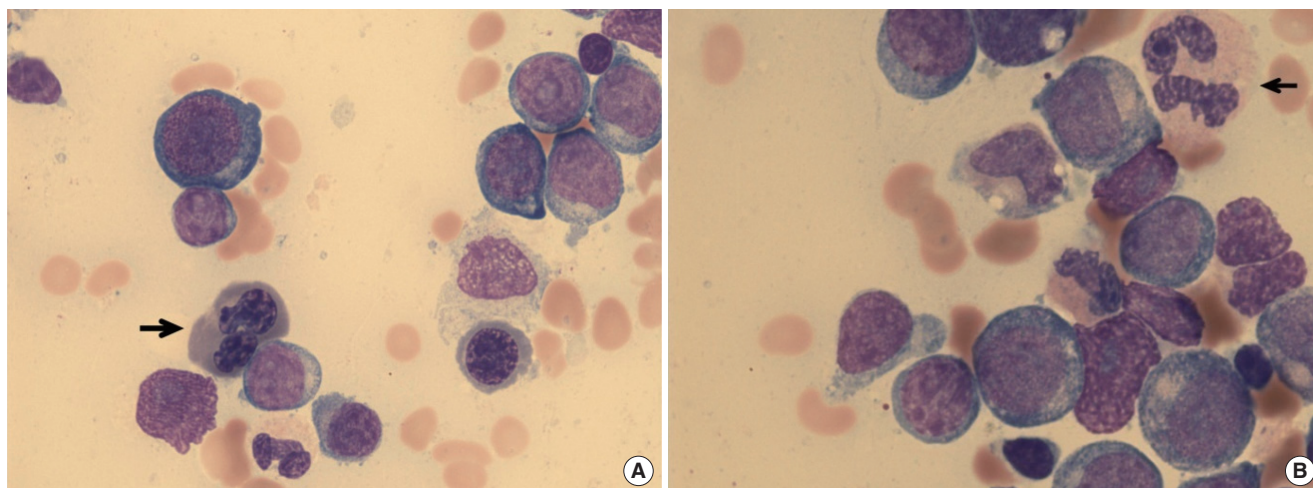


Fig. 2. Results of the second bone marrow examination. (A) An aspirate smear showing increased number of blasts and dyserythropoiesis (arrow) (Wright staining, $\times 1,000$). (B) An aspirate smear showing increased number of blasts and dysgranulopoiesis (arrow) (Wright staining, $\times 1,000$).

미상 혈구감소증의 드문 원인이나, 브루셀라증 유행 지역에서는 혈구감소증 환자에서 반드시 브루셀라증을 배제진단하도록 하고 있다. 드물게 범혈구감소증이 나타날 때에는 골수 내에서의 혈구 탐식증, 육아종성 변화, 비장비대가 그 원인으로 생각되나[7, 8], 골수 내에 병발한 악성질환도 원인으로 보고된다.

Eser 등이 브루셀라증과 범혈구감소증을 보이는 환자에서 급성 림프모구백혈병이 진단된 환자 2명을 보고한 바 있으며[9], Sari 등의 보고에 의하면 브루셀라증과 범혈구감소증을 함께 보인 환자 30명 중 5명에서 악성질환이 동반되었으며, 그 악성질환은 급성골수성백혈병 1명, 급성림프모구백혈병 2명, 다발골수종 2명이었다 [10]. 그 외에도 간세포암종, 호지킨병, 골조직구증(sinus histiocytosis), 털세포백혈병도 브루셀라증과 동반되어 발생된 보고들이 있다[11, 12]. 악성질환과 브루셀라증이 거의 동시에 진단되었을 때 치료는 두 질환에 대한 치료를 동시에 해야 하며, 두 질환에서 모두 호전을 보여 완쾌한 경우도 있다[9, 13, 14].

본 증례의 환자는 처음 내원시 브루셀라증과 범혈구감소증을 함께 보였으며, 골수검사와 영상의학적 소견을 비롯한 다른 검사들에서는 악성질환을 의심할 만한 소견은 발견되지 않았다. 그러나 일반적으로 브루셀라증 치료 후 2-3주 내에 골수와 말초혈액에서의 이상소견이 참고범위로 회복된다고 알려져 있는 것에 비해 [15, 16] 이 환자는 6주의 투약 후에도 혈구감소증이 지속되었으며 결국 급성골수성백혈병으로 진행하였다. 환자가 처음부터 브루셀라증에서 드물게 관찰되는 범혈구감소증을 보였으며 치료 후에도 완전히 회복되지 않은 것으로 보아, 골수형성이상증후군과 같은 악성혈액질환이 동반되어 급성백혈병으로 진행했을 가능성이 있다. 따라서 초기 골수검사서 뚜렷한 세포형성이상이 관찰되지 않았어도, 염색체 검사가 함께 시행되었다면 악성혈액질환을 조기

에 발견할 가능성이 있었다.

치료에도 불구하고 지속적인 혈구감소증을 보이는 브루셀라증 환자에서는 악성질환의 동반 가능성을 염두에 두고 임상 경과를 면밀하게 추적해야 하며, 골수검사와 세포유전검사, 분자유전검사를 함께 시행해야 할 것으로 사료되어, 저자들은 혈구감소증 원인 감별을 위해 두 번의 골수검사를 시행한 브루셀라증 환자의 증례를 보고하는 바이다.

요 약

브루셀라증은 중요한 인수공통감염병 중의 하나로 임상 증상은 다양하게 나타난다. 비특이적 혈액학적 이상소견이 브루셀라증과 연관되어 자주 나타날 수 있는데 반해, 범혈구감소증은 드물게 관찰되는 소견이다. 브루셀라증 환자에서 범혈구감소증의 원인으로 악성질환이 드물게 보고되고 있다. 저자들은 범혈구감소증을 보이는 브루셀라증 환자가 후에 급성골수성백혈병으로 진단받은 증례를 보고하고자 한다. 71세 남자 환자가 발열과 범혈구감소증을 주소로 내원하였다. 브루셀라균이 혈액배양에서 관찰되었고, 골수검사에서는 브루셀라증에서 관찰될 수 있는 소견을 보였다. 약물 치료 후 환자의 임상 증상은 호전되었으나, 범혈구감소증은 여전히 관찰되었다. 약 6개월 후 환자는 폐렴과 범혈구감소증으로 재입원하였다. 두 번째 골수검사가 시행되었고, 그 결과 세포충실도와 모세포가 증가된 소견을 보였다. 염색체 검사에서는 46, XY, trp(8)(q11.2q22)[8]/46, idem, del(7)(q22)[12]의 결과를 보였다. 환자는 골수형성이상관련급성골수성백혈병으로 진단되었다. 환자는 더 이상의 검사와 치료를 거부하고 보존치료를 받던 중 사망하였다.

감사의 글

This research was supported by the 2015 Scientific Promotion Program funded by Jeju National University.

REFERENCES

1. Crosby E, Llosa L, Miro Quesada M, Carrillo C, Gotuzzo E. Hematologic changes in brucellosis. *J Infect Dis* 1984;150:419-24.
2. al-Eissa Y, al-Nasser M. Haematological manifestations of childhood brucellosis. *Infection* 1993;21:23-6.
3. Young ES. *Brucella species*. In: Mandell GL, Bennet JE, et al. eds. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:2053-60.
4. Pappas G, Kitsanou M, Christou L, Tsianos E. Immune thrombocytopenia attributed to brucellosis and other mechanisms of *Brucella*-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2004;75:139-41.
5. Korea Center for Disease Control and Prevention, ed. The 2012 white book on disease control and prevention. Cheongju: Korea Center for Disease Control and Prevention, 2013:63-4.
6. Foucar K, Reichard K, et al. eds. Bone marrow pathology. 3rd ed. Chicago: American Society for Clinical Pathology, 2010:741-61.
7. Martin-Moreno S, Soto-Guzmán O, Bernaldo-de-Quirós J, Reverte-Cejudo D, Bascones-Casas C. Pancytopenia due to hemophagocytosis in patients with brucellosis: a report of four cases. *J Infect Dis* 1983;147:445-9.
8. García P, Yrivarren JL, Argumans C, Crosby E, Carrillo C, Gotuzzo E. Evaluation of the bone marrow in patients with brucellosis. *Clinico-pathological correlation. Enferm Infecc Microbiol Clin* 1990;8:19-24.
9. Eser B, Altuntas F, Soyuer I, Er O, Canoz O, Coskun HS, et al. Acute lymphoblastic leukemia associated with brucellosis in two patients with fever and pancytopenia. *Yonsei Med J* 2006;47:741-4.
10. Sari I, Altuntas F, Hacioglu S, Kocyigit I, Sevinc A, Sacar S, et al. A multicenter retrospective study defining the clinical and hematological manifestations of brucellosis and pancytopenia in a large series: hematological malignancies, the unusual cause of pancytopenia in patients with brucellosis. *Am J Hematol* 2008;83:334-9.
11. López L, del Villar V, Bergua J. Fever caused by myeloma or brucellosis? Overlapping of 2 entities. *Sangre (Barc)* 1995;40:165-6.
12. Barutca S and Sivri B. Brucellosis and hepatocellular carcinoma: just a coincidence? *Am J Gastroenterol* 1998;93:854-5.
13. Ozbalci D, Ergene U, Cetin CB. Brucellosis: a rare cause of febrile neutropenia in acute myeloblastic leukemia. *Med Oncol* 2011;28:255-7.
14. Al-Anazi KA and Al-Jasser AM. *Brucella* bacteremia in patients with acute leukemia: a case series. *J Med Case Rep* 2007;23:144-7.
15. Akdeniz H, Irmak H, Seçkinli T, Buzgan T, Demiröz AP. Hematological manifestations in brucellosis cases in Turkey. *Acta Med Okayama* 1998;52:63-5.
16. al-Eissa YA, Assuhaimi SA, al-Fawaz IM, Higgy KE, al-Nasser MN, al-Mobaireek KF. Pancytopenia in children with brucellosis: clinical manifestations and bone marrow findings. *Acta Haematol* 1993;89:132-6.