



패혈증 환자에서 전골수구성 백혈병양 반응을 나타낸 1예 Promyelocytic Leukemoid Reaction: Unusual Findings in a Patient with Sepsis

김유경

Yu Kyung Kim, M.D.

경북대학교 의과대학 임상병리학교실

Department of Clinical Pathology, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Neutrophilic leukemoid reaction may occur in many situations, including hemolysis, malignancy, infection, and exposure to certain toxins. It usually shows morphological overlap with chronic myeloid leukemia in which promyelocytes are not majorly associated. Here, we present a case of promyelocytic leukemoid reaction in a patient with sepsis. A 28-year-old man was admitted for renal stone removal. After percutaneous nephrolithotomy, his condition deteriorated with fever (37.8°C), tachycardia (130/min), acute renal failure, pleural effusion, and pulmonary edema. Complete blood count indicated a white blood cell count of $73.39 \times 10^9/L$ including 82% promyelocytes, hemoglobin 8.9 g/dL, and platelet count of $85 \times 10^9/L$. A bone marrow aspirate showed that promyelocytes accounted for 73.8% of all nucleated cells. Following bone marrow examination, treatment with all-trans retinoic acid (ATRA) was started immediately. Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) study revealed the absence of *PML-RARA* (promyelocytic leukemia-retinoic acid receptor alpha) and other *RARA* (retinoic acid receptor alpha) rearrangements. Once the chromosome analysis of bone marrow cells demonstrated the normal karyotype, ATRA was discontinued.

Key Words: Leukemoid reaction, Promyelocytic leukemoid reaction, Sepsis, Acute promyelocytic leukemia, RARA rearrangement, ATRA

서론

호중구성 백혈병양 반응은 호중구 생성의 증가나 순환혈액에서 조직으로의 배출 감소로 인해 나타난다. 일반적으로는 감염을 비롯하여 악성종양, 염증, 출혈, 약제 등 골수 내 호중구의 증식을 유도하는 다양한 상황에서 야기된다. 호중구성 백혈병양 반응은 형태학적으로 만성골수성백혈병과 유사하지만, 호산구나 호염기구의 증가양상이나 진단 기준에 따른 분자유전학적 검사를 시행하면 진단이 어렵지 않다[1].

저자는 일반적인 호중구성 백혈병양 반응과는 달리, 전골수구

가 말초혈액과 골수에서 현저하게 증가하여 급성전골수구성백혈병의 형태와 면역표현형을 나타내었던 증례를 국내에서 처음으로 경험하였고, 이를 보고하는 바이다.

증례

28세 남자가 수일간의 혈뇨로 내원하였다. 복부 방사선 사진에서 왼쪽 신장의 결석이 관찰되어 경피신장절개결석제거술(percutaneous nephrolithotomy, PCNL)을 시행하였다. PCNL 시행 전 혈압 120/70 mmHg, 맥박수 77/min, 체온 36.9°C, 호흡수 20/min였고, 일반혈액검사상 혈색소 9.7 g/dL, 백혈구 $8.96 \times 10^9/L$, 혈소판 $170 \times 10^9/L$, 응고검사서 PT는 증가(16.8초, 60%, INR 1.44), aPTT는 정상이었다. PCNL 시행 후 발열(체온 37.8°C)과 빈맥(맥박수 130/min) 소견이 관찰되었고, 급성 신부전, 양측성 흉막삼출 및 폐부종이 발생하였다. 소변, 혈액 및 체액 배양검사에서는 음성소견을 보였고, 항생제 치료에도 발열과 백혈구증가증이 지속되었으며 말초혈액도 말검사 상 전골수구의 증가가 관찰되어 골수검사를 시행하였다.

골수검사시행 당일, 일반혈액검사서 혈색소 8.9 g/dL, 백혈구 $73.39 \times 10^9/L$, 혈소판 $85 \times 10^9/L$ 였고, 응고검사서 PT는 증가(16.7초, 56%, INR 1.53), aPTT는 정상이었다. 생화학 검사상 총단백 5.5 g/dL, 알부민 2.88 g/dL, 섬유소원 187 mg/dL로 감소하였고, 혈액

Corresponding author: Yu Kyung Kim <https://orcid.org/0000-0002-4699-8502>

Department of Clinical Pathology, Kyungpook National University Hospital
130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea
Tel: +83-53-200-5292, Fax: +83-53-426-3367, E-mail: kimyg@knu.ac.kr

Received: July 10, 2018

Revision received: September 10, 2018

Accepted: September 11, 2018

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

© 2019, 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/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

요소질소 56.79 mg/dL, 크레아티닌 3.68 mg/dL, CRP >38.0 mg/dL, D-dimer 41.08 µg/mL FEU, 젓산탈수소효소 699 IU/L로 증가하였다. 말초혈액도말검사에서는 전골수구 82%, 골수구 6%, 대호중구 4%, 호중구 4%, 림프구 3%, 단구 1%의 백혈구 분포를 보였고, 백혈구 100개당 1개의 유핵적혈구가 관찰되었다. 골수검사에서 세포충실도는 70-90%로 증가하였고, 모세포 4.9%, 전골수구 73.8%였으며, 전골수구 세포질에서는 풍부한 과립과 Auer rod가 관찰되었다(Fig. 1). 면역표현형 검사상으로는 CD13, CD33, cytoplasmic MPO 양성이었다고, CD34, HLA-DR은 음성이었다.

임상경과상 감염으로 인한 패혈증이 의심되었으나 원인균이 배양되지 않았고 초기 항생제 치료에 반응이 없었으므로, 골수소견, 면역표현형 검사 및 파종성 혈관 내 응고와 같은 임상소견상 전골수구성백혈병으로 판단하고 all-trans retinoic acid (ATRA) 치료를 시작하였다. 역전사중합효소연쇄반응검사(HemaVision-Screen, DNA Technology, Aarhus, Denmark)에서 PML-RARA, ZBTB16-

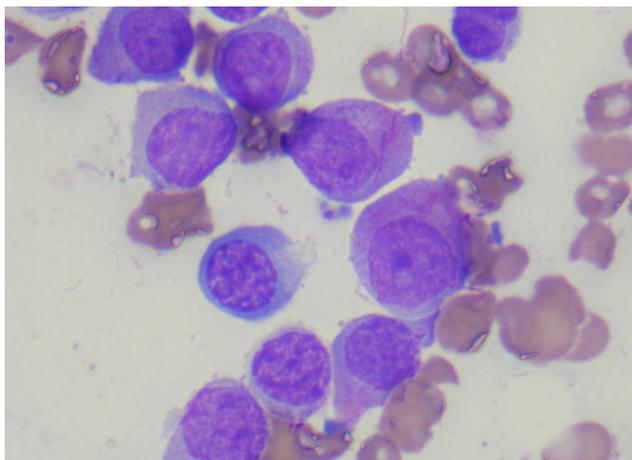


Fig. 1. Bone marrow aspirate smear showing promyelocytes with Auer rods.

RARA, NPM1-RARA 융합전사 모두 음성이었지만, PMA-RARA에 대한 형광제자리부합법 검사 음성소견과 G-분염법 염색체 검사에서 정상핵형을 확인할 때까지 ATRA 치료는 중단하지 않았다. 항생제를 교체하고 추가하면서 소변배출량이 회복되기 시작하였고, 불명열(fever of unknown origin)에 준하여 스테로이드 치료를 하면서 체온이 완전히 정상화되었다. 퇴원 당시 백혈구 $4.38 \times 10^9/L$ 였으며, 전골수구는 관찰되지 않았다(Fig. 2). 3개월 이후 경과관찰 시 임상 및 검사 소견에 특별한 이상은 없었다.

고찰

전골수구성 백혈병양 반응은 전 세계적으로 매우 드물게 보고되었다(Table 1). 모두 골수에서 전골수구의 증식(28-50%)과 응고

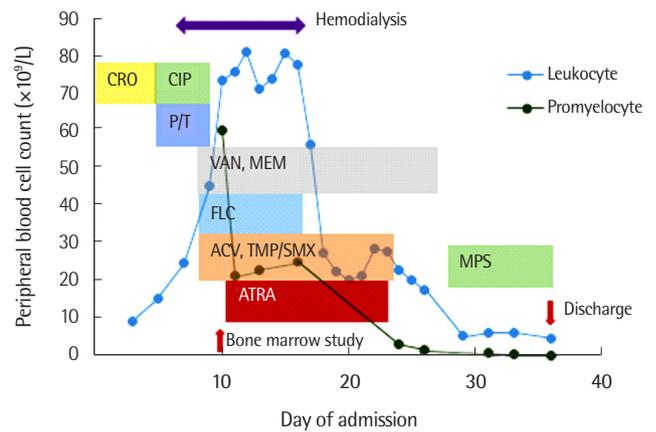


Fig. 2. Medication and patient progress. Abbreviations: CRO, ceftriaxone; CIP, ciprofloxacin; P/T, piperacillin/tazobactam; VAN, vancomycin; MEM, meropenem; FLC, fluconazole; ACV, acyclovir; TMP/SMX, trimethoprim/sulfamethoxazole; MPS, methylprednisolone; ATRA, all-trans retinoic acid.

Table 1. Reported cases of promyelocytic leukemoid reaction in the literature

	Patient 1 [2]	Patient 2 [3]	Patient 3 [4]	Present case
Age/sex	25/F	51/F	19/F	28/M
Peripheral blood				
White blood cells ($\times 10^9/L$)	2.3	9.6	0.9	73.39
Hemoglobin (g/dL)	9.7	11.9	2.3	8.9
Platelets ($\times 10^9/L$)	22	168	60	85
Promyelocytes (%)	7	0	1	82
Bone marrow				
Cellularity			Hypercellular	Hypercellular
Promyelocytes (%)	28	50	42	73.8
Auer rods	None	None	None	Present
Coagulopathy associated symptoms	DIC	Gross hematuria, purpura	Petechiae, ecchymosis, gum bleeding	DIC
Detected microorganism	<i>Mycobacterium kansasii</i> in urine and bone marrow	None	None	None

이상과 관련된 증상을 나타내었고 감염이 의심되는 정황이었으나, 한 증례에서만 원인균이 증명되었다. Amed [2]가 보고한 증례의 경우 초기 골수검사에서 급성전골수구성백혈병으로 진단을 했지만, 골수와 소변의 도말검체에서 항산균이 관찰되어 이에 대한 항생제 치료를 바로 시행할 수 있었고, 최종적으로 *Mycobacterium kansasii*가 동정되었다. 1979년에 보고된 증례의 경우 역시 골수검사 상으로는 급성전골수구성백혈병으로 진단을 했지만, 5일 정도의 항생제 치료만으로 회복이 되었다[3]. Singh 등[4]은 1개월간의 발열을 주소로 내원한 19세 여자 환자의 골수검사로 급성전골수구성백혈병을 진단하였지만, 항생제 치료로 체온이 정상화되어 입원 7일만에 퇴원하였던 증례를 보고하였다. 기존의 보고들은 모두 단기간의 항생제 사용으로 환자의 상태가 호전되었거나, 원인균을 규명하여 적절한 항생제를 사용하였기 때문에 급성전골수구성백혈병에 준한 치료가 필요 없었다.

본 증례의 경우는 임상적으로는 감염이 의심되었으나, 10여 일간의 초기 항생제 치료에 전혀 반응이 없었고, 골수검사와 면역표현형 검사결과 및 출혈양상과 같은 임상적 소견이 전형적인 급성전골수구성백혈병과 일치하여, PML-RARA 유전자의 확인 없이 바로 ATRA를 사용했던 경우였다. 이후 역전사중합효소연쇄반응 검사에서 PML-RARA, ZBTB16-RARA, NPM1-RARA 융합전사 모두 음성이었지만 PMA-RARA에 대한 형광제자리부합법 검사와 염색체검사까지 모두 정상임을 확인한 이후에야 ATRA 치료를 중단하게 되었다.

급성전골수구성백혈병이지만 전형적인 PML-RARA 융합전사를 가지지 않는 경우에도 RARA와 융합전사를 형성하는 많은 유전자들이 널리 알려져 있지만[5], 본 증례에서는 ZBTB16-RARA, NPM1-RARA 융합유전자 외에는 확인할 수 없었다. 또한 기존 검사 음성인 환자에서 유전체염기서열검사(whole-genome sequencing)를 통해 PML-RARA를 증명하였던 연구[6]와 비교했을 때 본 증례는 이러한 추가적인 검사를 시행하지 못한 한계점을 가진다. 그러나, 상기한 증례들은 전형적인 PML-RARA 유전자 외에 다른 유전자나 염색체 이상을 동반하고 있었으며, 급성백혈병의 전형적인 임상경과를 보였다. 본 증례의 경우 검사상의 한계점은 있었으나, 임상경과를 고려하여 백혈병양 반응으로 결론지을 수 있었다.

급성전골수구성백혈병 환자의 90% 정도는 진단 당시 출혈양상을 보이며, 진단 시의 백혈구 수가 $10 \times 10^9/L$ 이상이거나, 환자의 연령이 60세 이상인 경우 고위험 질환군으로, 뇌출혈과 같은 치명적인 출혈합병증으로 인해 초기 사망률이 매우 높다. 그러나, ATRA를 화학치료와 함께 사용하게 되면서 급성전골수구성백혈병의 완전관해율은 90%를 넘게 되었고, 현재는 급성전골수구성백혈병이 의심되면 ATRA를 가급적 초기에 사용하는 실정이다[7].

ATRA는 급성전골수구성백혈병에 가장 널리 사용되지만, 세포

의 분화와 관련이 있어 악성종양의 치료제로 널리 연구되고 있고 [8], 면역시스템에도 작용하므로 천포창, 루푸스 신염과 같은 자가면역질환의 치료제로도 사용되고 있다[9, 10]. 한편으로는 감염과 관련된 연구들도 최근 발표되고 있다. Chen 등[11]은 소아에서의 비타민A 농도가 엔테로바이러스 감염 소아의 면역상태와 연관이 있음을 관찰하였고, 이에 대해 ATRA가 인터페론의 생성을 증가시켜 항바이러스작용을 촉진한다는 것을 실험적으로 증명하였다. Coleman 등[12]도 비타민A 결핍이 결핵의 위험요소이며, 이는 ATRA가 대식세포 내의 자가소화를 촉진하여 세균의 제거를 도와주기 때문이라고 하였다. *Pneumocystis* 감염에서도 ATRA는 myeloid-derived suppressor cell로부터 폐포대식세포로의 분화를 유도하여 궁극적으로 *Pneumocystis* 감염을 치료할 수 있다는 동물실험 연구도 있었다[13]. 본 증례에서는 여러 종류의 항생제와 함께 상당기간(12일) 동안 ATRA를 사용했는데, 이 기간 동안 환자의 생체신호가 완벽하게 정상화되지는 않았지만, 처음 감염의 출발로 의심되는 신장 상태가 급격하게 호전되어 혈액투석을 중단하게 되었다 (Fig. 2). 원인병원체를 증명할 수 없었고, ATRA 사용 당시 항생제를 교체했으며 항진균제와 항바이러스 제제를 함께 사용하기 시작했기 때문에 인과관계를 유추하기는 매우 어렵지만, ATRA가 감염의 치료에 긍정적인 영향을 주었을 가능성을 생각해 볼 수도 있을 것이다.

저자는 전형적인 급성전골수구성백혈병의 형태학적, 면역표현형 특성을 가진 백혈병양 반응을 보인 환자를 경험하였고, 다른 증례와는 달리 통상적인 감염치료에 반응이 없어서 ATRA를 상당기간 사용하였기에 이를 보고하는 바이다.

요 약

호중구성 백혈병양 반응은 용혈, 악성종양, 감염, 독극물 노출 등에서 나타날 수 있다. 일반적으로 만성골수구성백혈병과 형태학적으로 유사한데, 전골수구는 특별히 증가하지 않는다. 저자는 전골수구성 백혈병양 반응을 나타내었던 패혈증 환자를 경험하여 보고하는 바이다. 28세 남자가 신장결석을 제거하기 위해 입원하였다. 경피신장절개결석제거술 시행 후 발열(체온 37.8°C)과 빈맥(맥박수 130/min) 소견이 관찰되었고, 급성 신부전, 양측성 흉막삼출 및 폐부종이 발생하였다. 일반혈액검사에서 백혈구 $73.39 \times 10^9/L$ (전골수구 82%), 혈색소 8.9 g/dL, 혈소판 $85 \times 10^9/L$ 였고 골수검사에서 전골수구가 73.8%였다. 골수검사 이후 바로 all-trans retinoic acid (ATRA) 치료를 시작하였다. 그 후, 역전사중합효소연쇄반응 검사에서 PML-RARA와 기타 RARA 재배열은 음성이고, 염색체 검사에서 정상핵형을 확인한 후 ATRA 치료를 중단하였다.

REFERENCES

1. George TI. Malignant or benign leukocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:475-84.
2. Ahmed MA. Promyelocytic leukaemoid reaction: an atypical presentation of mycobacterial infection. *Acta Haematol* 1991;85:143-5.
3. Sanal SM, Campbell EW Jr, Bowdler AJ, Brat PJ. Pseudoleukemia: when "leukemia" is not leukemia. *Postgrad Med* 1979;65:143-5.
4. Singh ZN, Kotwal J, Choudhry VP, Bhargava M. Leukemoid reaction simulating acute promyelocytic leukemia. *J Assoc Physicians India* 1999; 47:1031-2.
5. Grimwade D, Biondi A, Mozziconacci MJ, Hagemeijer A, Berger R, Neat M, et al. Characterization of acute promyelocytic leukemia cases lacking the classic t(15;17): results of the European Working Party. Groupe Français de Cytogénétique Hématologique, Groupe de Français d'Hématologie Cellulaire, UK Cancer Cytogenetics Group and BIOMED 1 European Community-Concerted Action "Molecular Cytogenetic Diagnosis in Haematological Malignancies". *Blood* 2000;96:1297-308.
6. Welch JS, Westervelt P, Ding L, Larson DE, Klco JM, Kulkarni S, et al. Use of whole-genome sequencing to diagnose a cryptic fusion oncogene. *JAMA* 2011;305:1577-84.
7. Abedin S and Altman JK. Acute promyelocytic leukemia: preventing early complications and late toxicities. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):10-5.
8. Applegate CC and Lane MA. Role of retinoids in the prevention and treatment of colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2015;7:184-203.
9. Tavakolpour S, Daneshpazhooch M, Mahmoudi HR, Balighi K. The dual nature of retinoic acid in pemphigus and its therapeutic potential: Special focus on all-trans Retinoic Acid. *Int Immunopharmacol* 2016;36: 180-6.
10. Miziołek B, Bergler-Czop B, Stańkowska A, Brzezińska-Wcisło L. The safety of isotretinoin in patients with lupus nephritis: a comprehensive review. *Cutan Ocul Toxicol* 2017;36:77-84.
11. Chen S, Yang Y, Xu J, Su L, Wang W. Effect of all-trans-retinoic acid on enterovirus 71 infection in vitro. *Br J Nutr* 2014;111:1586-93.
12. Coleman MM, Basdeo SA, Coleman AM, Cheallaigh CN, Peral de Castro C, McLaughlin AM, et al. All-trans retinoic acid augments autophagy during intracellular bacterial infection. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018;59:548-56.
13. Lei GS, Zhang C, Shao S, Jung HW, Durant PJ, Lee CH. All-trans retinoic acid in combination with primaquine clears pneumocystis infection. *PLoS One* 2013;8:e53479.