

폐 종괴로 나타난 원발성 골수섬유증 환자의 골수 외 조혈 1예

한국원자력의학원 원자력병원 ¹내과, ²진단검사의학과

김여명¹, 김현태¹, 노금엽¹, 강민수¹, 장윤환², 김혜련¹, 이재철¹, 김철현¹

A Case of Extramedullary Hematopoiesis Presenting as a Lung Mass in a Patient with Primary Myelofibrosis

Yeo Myeong Kim, M.D.¹, Hyeon Tae Kim, M.D.¹, Geum Youb Noh, M.D.¹, Min Soo Kang, M.D.¹, Yoon Hwan Chang, M.D.², Hye-Ryoun Kim, M.D.¹, Jae Cheol Lee, M.D.¹, Cheol Hyeon Kim, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Laboratory Medicine, Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, Seoul, Korea

Primary myelofibrosis is characterized by replacement of bone marrow with fibrotic tissue and the development of extramedullary hematopoiesis. Extramedullary hematopoiesis primarily involves the spleen and liver, but can also occur in the lungs. We report the case of an 80-year-old male who was admitted for evaluation of a lung mass and persistent thrombocytopenia. A percutaneous needle aspiration from the mass in the right lower lung showed myelopoietic cells with fatty tissue. A bone marrow biopsy revealed a hypercellular marrow with an increased number of atypical megakaryocytes. The final diagnosis was a prefibrotic stage of primary myelofibrosis leading to extramedullary hematopoiesis in the lung.

Key Words: Extramedullary hematopoiesis, Primary myelofibrosis, Lung mass

서 론

골수 외 조혈(extramedullary hematopoiesis)이란 골수 이외의 장소에서 조혈 작용이 일어나는 현상을 의미한다. 태생 초기에는 난황, 태생 중기에는 간, 비장 등의 골수 외 기관에서 조혈이 일어나는 것이 정상적이다. 그러나 태생 말기로 갈수록 점차 골수가 그 기능을 대체하여 탄생 후부터 성인에 이르기까지 대부분 골수에서 조혈이 이루어진다¹. 따라서 성인에게 발생하는 골수 외 조혈은 병적인 상태로 골수섬유증, 만성 골수백혈병 등과 같은 골수증식성 질환과 유전성 구형적혈구증, 면역용혈성 빈혈, 겸상적혈구 빈혈증 등과 같은 선천성 혈액 질환 등에서 보상적

인 반응으로 발생한다².

이런 골수 외 조혈은 비장, 간 등에서 가장 흔하게 발생하는데 드물게는 림프절이나 종격동, 중추신경계, 소화기계 등 신체 내의 어떠한 부위에서도 발생할 수 있다^{2,4}. 국내의 경우 Oh 등⁵이 간 내 종괴로 나타난 골수 외 조혈을 보고하였으며, Lee 등⁶은 피부에 나타난 경우, Goh 등⁷은 요추강에 발생하여 cauda equine compression 증상을 나타냈던 골수 외 조혈에 대해 보고하였다. 흉부 골수 외 조혈의 경우 외국에서는 몇몇 보고가 있으나, 국내에서는 Kwak과 Lee⁸는 골수섬유증 환자에게 흉추 주변, 간, 신장에 동시에 발생한 골수 외 조혈을 보고한 것이 전부이다.

저자들은 80세 남자 환자에게 폐 종괴의 형태로 나타난 골수 외 조혈과 함께 원발성 골수섬유증이 진단된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 남자, 80세

Address for correspondence: Cheol Hyeon Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Korea Cancer Center Hospital, 215-4, Gongneung-dong, Nowon-gu, Seoul 139-706, Korea
Phone: 82-2-970-1209, Fax: 82-2-970-2438
E-mail: cheol@kcch.re.kr

Received: Jul. 29, 2009

Accepted: Sep. 2, 2009

주 소: 폐 종괴 및 혈소판 감소증

현병력: 내원 1년 전 우연히 혈소판 감소증이 발견되었다. 추적 검사에서 혈소판 수치는 회복과 저하를 반복하였다. 내원 8개월 전 좌하엽을 침범한 폐결핵 진단 하에 외부 병원에서 항결핵제를 투여 받기 시작하였다. 이후 병변은 호전 양상을 보였으나 우하엽에 새로운 종괴가 나타나고 혈소판 감소증이 악화되어 정밀 검사를 위해 본원에 내원하였다.

과거력: 혈소판 감소증 및 폐결핵 이외에 특이 사항은 없었다.

사회력: 20년 전 중단한 90갑년의 과거 흡연가였다.

가족력: 특이 사항 없었다.

신체검사 소견: 입원 당시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박수는 86회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 37.2°C였고 만성

병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 결막은 창백하지 않았고 경부에 촉진되는 종괴도 없었다. 피부에 점상 출혈이나 반상 출혈 등 출혈성 경향을 시사 할 소견은 관찰되지 않았다. 좌측 늑골 하연에 1횡지 촉진되는 비종대를 제외하고 특이 소견은 없었다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 13,270/ μ L (호중구 78%, 림프구 9%, 단핵구 9%), 혈색소 11.0 g/dL (MCV 79.5 fL, MCH 32.4 pg, reticulocyte 0.85%), 혈소판 31,000/ mm^3 이었으며, 혈청생화학검사는 총단백 5.2 g/dL, 알부민 3.2 g/dL로 낮은 것을 제외하면 정상이었다. C-반응단백은 1.95 mg/dL로 약간 상승해 있었고, LDH는 338 U/L, 프로트롬빈 시간(PT)은 90%로 정상이었으며, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT)은 75.4초(정상치: 29.0~42.0)로 증가해 있었다. 항혈소판 항체(anti-platelet antibody)는 음성하였고, 혈소판 관련 항체(platelet associated IgG antibody)가 양성이었다. 혈장 혼합 검사(plasma mixing test)에서 정상 혈청 혼합 시 부분적으로 교정(67.5%)이 되었다. 내인성 혈액 응고 인자 XI, XII가 49%와 24% (정상치: 60~140)로 결핍되어 있었고, 루프스 항응고인자(lupus anticoagulant)가 양성으로 나타났다.

방사선학적 소견: 단순 흉부 방사선 검사에서 우하엽에 침윤성 음영이 관찰되었다(Figure 1). 흉부컴퓨터단층촬영에서 우하엽에 간유리 음영과 흉막과 인접하여 3 cm 정도의 종괴가 관찰되었다(Figure 2A). 비장은 약간 종대 되어 있었고 다발성 저음영 병변들이 관찰되었다(Figure 2B).

폐기능 검사: 노력성 폐활량은 2.12 L (정상 예측치 85%), 1초간 노력성 호기량 1.14 L (정상 예측치 71%), FEV₁/FVC 54%로 폐쇄성 폐 질환이 동반되어 있음을 시사하였다.

세포학적 검사: 우하엽의 폐 종괴에 대해 경피적 세침

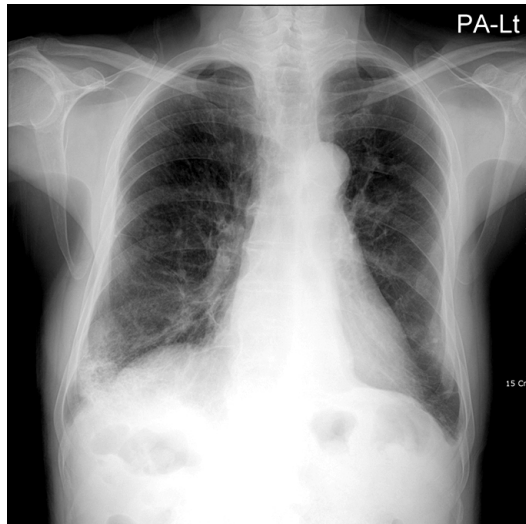


Figure 1. Chest X-ray findings. An airspace opacity was found in the right lower lung.

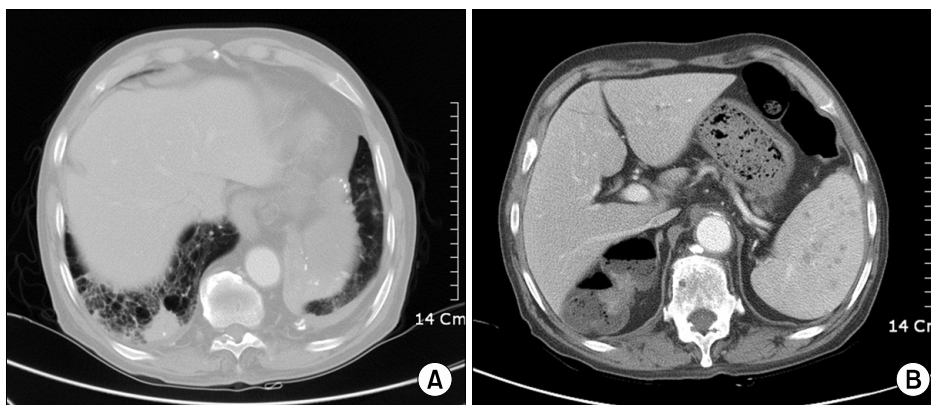


Figure 2. Chest CT findings. (A) Ground glass opacities and a 3 cm mass were found in the right lower lung. (B) Mild splenomegaly was noted with multiple low attenuated lesion, which are likely foci of extramedullary hematopoiesis.

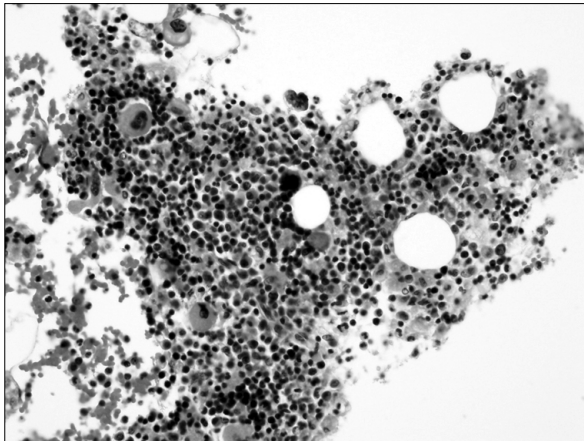


Figure 3. Pathologic findings of percutaneous needle aspiration from the mass in the right lower lung. The myelopoietic cells with fatty tissue were suggestive of extramedullary hematopoiesis (H&E stain, $\times 400$).

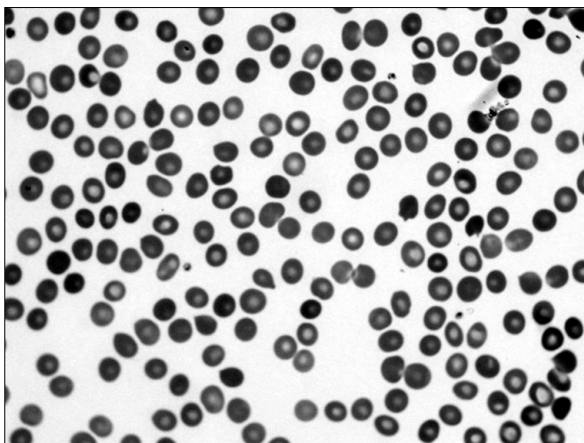


Figure 4. Peripheral blood smear findings. The platelet number was markedly decreased (Wright-Giemsa stain, $\times 1,000$).

흡인 검사를 시행한 결과 지방 세포와 함께 조혈 세포들이 관찰되어 골수 외 조혈로 진단하였다(Figure 3).

말초혈액도말검사 소견: 눈물방울모양 세포(teardrop cell)가 일부에서 관찰되었고, 혈소판은 거의 관찰되지 않았다(Figure 4).

골수검사 소견: 90%가 넘는 과세포(hypercellularity) 양상을 보였고 골수아구(myeloblast)가 0.4%, M : E 비는 2 : 1이었다. 적혈구계 및 과립구계는 정상이었으나, 혈소판계열의 거대핵세포(megakaryocyte)의 수가 증가하였고 소분엽의 핵소체 등 형태 이상이 보였다. 섬유화는 거의

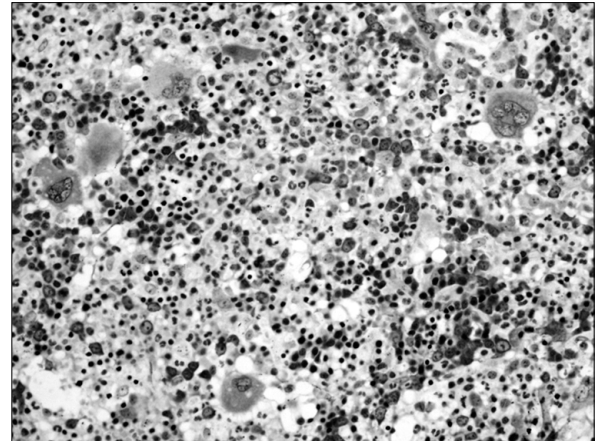


Figure 5. Bone marrow biopsy findings. The marrow revealed hypercellularity (>90%) with an increased number of dysplastic megakaryocytes, including megakaryocytes with hypolobulated nuclei (Wright-Giemsa stain, $\times 400$).

관찰되지 않았다. 이상의 소견들을 종합하여 골수증식성 질환 중 원발성 골수섬유증의 섬유화전 단계(prefibrotic stage of primary myelofibrosis)로 진단하였다(Figure 5).

세포유전학 검사: 염색체는 46, XY로 정상 핵형이었다.

경과: 섬유화전 단계의 원발성 골수섬유증과 2차적으로 발생한 폐의 골수 외 조혈로 진단하였다. 또한 자가면역 이상으로 악화된 혈소판 감소증과 혈액 응고 이상이 동반되어 있는 상태였다. 그러나 무증상이며 고령인 점을 감안하여 연고지 병원에서 경과 관찰하기로 하고 퇴원하였다.

고 찰

원발성 골수섬유증은 골수증식성 질환 중 하나로 섬유결체 조직이 골수강을 대체함과 동시에 골수 외 조혈을 특징으로 하는 질환이다⁹.

골수 외 조혈의 발생 기전으로 Ward 등¹⁰은 세 가지 이론을 제시하였다. 첫 번째는 조혈모세포가 혈형성 전파를 통해 장기나 조직에 침윤된다는 종양 이론, 두 번째는 골수의 기능 장애로 발생하는 혈구 감소증에 대한 보상 기전이라는 이론, 세 번째는 골수에서 골수 외 태아적 조혈의 장소로 하여금 혈액 세포를 생성하도록 유도한다는 골수자극 이론 등이다.

Koch 등²은 1975년에서 2002년까지 대규모 후향적 연구에서 골수 외 조혈로 진단된 510명의 환자 중 간과 비장

이외의 장소에서 발생한 환자가 총 27명(5.3%)이었고, 그 중 18명(67%)이 원발성 골수섬유증에 동반된 경우였으며, 가장 흔하게 발생하는 장소는 흉추 주변으로 7명(26%)에게 나타났다고 보고하였다. 반면 국내에서는 Kwak 등⁸이 골수섬유증 환자에서 간, 신장 및 흉추 주변에서 동시에 발생한 골수 외 조혈을 보고한 1예가 유일하여, 본 증례는 흉부에서 발생한 골수 외 조혈에 대한 두 번째 보고이다.

골수 외 조혈 작용은 비장과 간에서 흔하게 발생하여 장기 비대가 가장 흔한 징후이나 대부분 무증상으로 우연히 발견되는 경우가 많다. 또한 신체 내의 어느 부위에서도 발생할 수 있기 때문에 발생하는 장기에 따라 다양한 임상 양상을 나타내게 된다. 두개강이나 척수강 내에 발생한 경우에는 심각한 신경증상을 일으키기도 하고⁷, 장막을 가진 곳에서 발생하면 대량의 삼출액을 만들기도 한다¹¹.

본 증례의 경우처럼 흉부에서 발생한 골수 외 조혈의 가장 흔한 방사선학적 소견은 석회화가 동반되지 않고 경계가 좋은 척추 주변의 종괴이며¹², 드물기는 하지만 양측의 폐 결절, 간질성 침윤, 섬유화, 폐 종괴 등으로 나타날 수도 있다¹³. 흉부 골수 외 조혈의 진단은 폐의 조직검사나 흉수의 세포학적 분석, 방사선 핵종(^{99m}Tc-colloid)을 이용한 폐 스캔 등을 통해 이루어진다². 폐 조직검사의 경우 개흉 폐생검보다 세침 흡인 조직검사가 권유되는데, 이는 골수 외 조혈이 조직학적으로 조혈 인자를 보유하고 있어 출혈 가능성이 높기 때문이다¹².

골수 외 조혈의 치료는 골수 외 조혈을 일으킨 근본 질환에 대한 치료와 골수 외 조혈로 인해 발생한 증상에 대한 치료로 나눌 수 있다. Kopecky 등¹⁴은 급성 백혈병 환자에서 나타난 간 종괴에 대해 조직검사로 골수 외 조혈을 진단하였고, 화학약물요법을 시행하여 골수의 완전 관해가 이루어진 후 간 내 종괴도 사라진 증례를 보고하였다. 비장과 간 외에서 발생한 골수 외 조혈의 치료 중 가장 효과적인 방법은 저용량 방사선 치료로 알려져 있는데², 2차적으로 발생한 흉수나 간질성 폐질환에 이용되어 성공적인 관해에 도달하였다는 보고가 있다¹⁵. 수술적 치료는 압박 증상을 유발하는 종괴나 혈액 응괴를 제거하기 위한 방법이며 다른 방법으로 진단이 되지 못할 때도 이용될 수 있다^{1,7,15}. 증상이 발생한 척추압박은 외과적 감압에 이어서 저용량 방사선 치료를 시행하도록 권유하는데, 이는 재발을 방지하고 불완전 절제나 신경학적 장애가 지속될 것이 우려될 경우 이용하는 보조적 요법이다⁷. 또한 흉수로 나타난 골수 외 조혈의 경우 흉막유착술은 유착으로 인한 염증이 조혈 세포를 자극하여 지속적인 출혈을 야기

할 수 있기 때문에 금기이다¹⁵.

본 증례의 경우, 비장에서 다발성의 저음영 병변들이 관찰되었는데 폐 종괴와 같이 골수 외 조혈로 인한 병변일 것으로 추정된다. 혈소판 감소증은 원발성 골수섬유증으로 인한 골수기능부전 때문에 발생했을 가능성이 높다. 그러나 혈소판 관련 항체가 양성이며 루프스 항응고인자와 관련되어 활성화 부분 트롬보플라스틴 증가 소견이 있었다는 점에서 자가면역 이상이 동반되어 혈소판 감소증이 악화되었을 가능성도 배제할 수 없다. 원발성 골수섬유증에서 자가면역 이상이 발생할 수 있다는 사실은 이미 알려진 바 있는 흥미로운 현상 중 하나이다⁹. 저자들은 섬유화전 단계의 원발성 골수섬유증 환자에게 폐 종괴의 형태로 나타난 골수 외 조혈 1예를 보고한다. 골수중식성 질환을 가진 환자에게 폐 병변이 병발될 경우 감별 진단으로 골수 외 조혈을 포함시켜야 할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Bowling MR, Cauthen CG, Perry CD, Patel NP, Bergman S, Link KM, et al. Pulmonary extramedullary hematopoiesis. *J Thorac Imaging* 2008;23:138-41.
2. Koch CA, Li CY, Mesa RA, Tefferi A. Nonhepatosplenic extramedullary hematopoiesis: associated diseases, pathology, clinical course, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1223-33.
3. Lund RE, Aldridge NH. Computed tomography of intracranial extramedullary hematopoiesis. *J Comput Assist Tomogr* 1984;8:788-90.
4. MacKinnon S, McNicol AM, Lee FD, McDonald GA. Myelofibrosis complicated by intestinal extramedullary haemopoiesis and acute small bowel obstruction. *J Clin Pathol* 1986;39:677-9.
5. Oh HA, Kang HJ, Lee G, Choi JH, Lee JL, Lee KH, et al. A case of chronic myelogenous leukemia with extramedullary hematopoiesis presenting as liver mass. *Korean J Hematol* 2002;37:80-3.
6. Lee HJ, Hong JH, Kang YH, Seo KS, Seong EY, Yu YI, et al. A case of cutaneous extramedullary hematopoiesis in idiopathic myelofibrosis. *Korean J Hematol* 1997;32:476-80.
7. Goh DH, Lee SH, Cho DC, Park SH, Hwang JH, Sung JK. Chronic idiopathic myelofibrosis presenting as cauda equina compression due to extramedullary hematopoiesis: a case report. *J Korean Med Sci* 2007;22:1090-3.
8. Kwak HS, Lee JM. CT findings of extramedullary hematopoiesis in the thorax, liver and kidneys, in a patient

- with idiopathic myelofibrosis. *J Korean Med Sci* 2000; 15:460-2.
9. Spivak JL. Chapter 103. Polycythemia vera and other myeloproliferative diseases. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill Co, Inc.; 2008. p. 674-5.
 10. Ward HP, Block MH. The natural history of agnogenic myeloid metaplasia (AMM) and a critical evaluation of its relationship with the myeloproliferative syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1971;50:357-420.
 11. Bradford CR, Smith SR, Wallis JP. Pericardial extramedullary hematopoiesis in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Pathol* 1993;46:674-5.
 12. Fielding JR, Owens M, Naimark A. Intrathoracic extramedullary hematopoiesis secondary to B12 and folate deficiency: CT appearance. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:308-10.
 13. Asakura S, Colby TV. Agnogenic myeloid metaplasia with extramedullary hematopoiesis and fibrosis in the lung: report of two cases. *Chest* 1994;105:1866-8.
 14. Kopecky KK, Moriarty AT, Antony AC, Baker MK. Extramedullary hematopoiesis in acute lymphocytic leukemia masquerading as hepatic, renal, and splenic microabscesses. *AJR Am J Roentgenol* 1986;147:846-7.
 15. Kupferschmid JP, Shahian DM, Villanueva AG. Massive hemothorax associated with intrathoracic extramedullary hematopoiesis involving the pleura. *Chest* 1993; 103:974-5.
-