

소세포형 T-세포 전림프구성 백혈병 1예

성균관대학교 의과대학 마산삼성병원 내과학교실¹, 진단검사의학교실²

박지은¹ · 김광민¹ · 김우열¹ · 박용환¹ · 오지은¹ · 김영재² · 박경태¹

A Case of Small Cell Variant of T-Cell Prolymphocytic Leukemia

Jee Eun Park, M.D.¹, Kwang Min Kim, M.D.¹, Woo Youl Kim, M.D.¹, Yong Hwan Park, M.D.¹,

Ji Eun Oh, M.D.¹, Young Jae Kim, M.D.² and Kyung Tae Park, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Laboratory Medicine, Masan Samsung Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Masan, Korea

T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL) is a post-thymic T-cell malignancy that has an aggressive clinical course and it is a distinct clinico-biological entity from other T-cell disorders. It is now apparent that this disease represents a separate entity from CLL. Clinically, T-PLL presents with hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, skin lesion, and marked lymphocytosis exceeding $100 \times 10^9/L$. Because its clinical course is aggressive, the treatment is difficult. We report a case of small cell variant of T-cell with a review of literatures. (*Korean J Hematol* 2005;40:177-182.)

Key Words: T-cell prolymphocytic leukemia, Small cell variant

서 론

T-세포 전림프구성백혈병(T-cell prolymphocytic leukemia, T-PLL)은 1974년 Galton 등¹⁾에 의해 처음으로 보고된 후부터 알려지게 된 비교적 드문 질환이다. 당시는 만성림프구성백혈병(chronic lymphocytic leukemia, CLL)의 한 변형으로 분류되었지만, 현재 T-PLL은 T-CLL의 한 형태가 아니라 특징적인 임상상과 검사실 소견을 가진 만성림프구성증식성질환(chronic lymphoproliferative disorder)의 하나로 보고되고 있다.²⁻⁴⁾

T-PLL은 형태학적으로는 중간 크기의 성숙된 T-전림프구가 증식된 클론성 질환으로, 약 20%에서는 크기는 전림프구보다 작지만 역시 특징적인 면역표지자 소견

을 보이는 림프구들이 증식된 형태를 보이며(small cell variant), 나머지 5%에서는 cerebriform 세포형을 보이기도 한다.⁵⁾ 이 질환의 임상적 특징은 말초혈액 및 골수 내 림프구의 과도한 증가와 함께 비장종대, 간종대, 림프절 종대 및 피부 병변을 흔히 동반하는 것이다. 일반적으로 공격적인(aggressive) 임상 경과를 보여, 림프구성 백혈병이나 악성 림프종에서 흔히 사용되는 항암 화학요법에 대해 반응을 잘 보이지 않아 예후가 나쁜 질환이다.⁵⁾

저자들은 소양감이 동반된 피부 병변을 주소로 내원한 71세 남자 환자에서 임상상, 말초 혈액 도말검사, 골수검사, 염색체검사 및 면역표지자검사를 실시하여 소세포형 T-세포 전림프구성 백혈병으로 진단하고 치료하였기에 그 경과를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수 : 2005년 7월 22일, 수정 : 2005년 9월 15일

승인 : 2005년 9월 15일

교신저자: 박경태, 경남 마산시 회원구 합성 2동 50번지
 ☎ 630-723, 성균관대 마산삼성병원 혈액종양내과
 Tel: 055-290-6007, Fax: 055-290-6888
 E-mail: ktpark@med.skku.ac.kr

Correspondence to : Kyung Tae Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Masan Samsung Hospital,
 Sungkyunkwan University School of Medicine
 50 Hapseong 2-dong, Hoiwon-gu, Masan 630-723, Korea
 Tel: +82-55-290-6007, Fax: +82-55-290-6888
 E-mail: ktpark@med.skku.ac.kr

증례

환자: 박○소, 남자 71세

주소: 소양감이 동반된 피부 병변

현병력: 내원 1개월 전부터 발생한 소양감을 동반한 복부 피부 병변으로 본원 피부과 외래에서 시행한 피부 조직생검 및 일반혈액검사 결과 이상 소견을 보여 혈액학적 질환에 대한 정밀 검사를 위해 혈액종양내과로 진료 의뢰되었다.

과거력 및 가족력: 특이 소견 없음.

이학적 소견: 환자는 만성 병색이었으며, 공막에 경도의 황달이 보였다. 복부 촉진상 비장종대는 저명하여 왼쪽 쇄골 정 중앙선 늑골 하방 8cm에서 만져졌으나 간종대는 없었다. 복부에는 반상-구진상 홍반(maculopapular rash)성 피부 병변을 보였다(Fig. 1A). 경부, 액

와부와 서혜부에 림프절 종대는 없었다.

검사 소견: 혈액종양내과로 입원하기 7일 전 피부과 외래에서 시행한 피부 생검상 진피 내에 주로 작은 크기이나 일부 중간 정도 크기의 불규칙한 모양을 가진 비정형 림프구의 침윤이 심했으며 띠 모양으로 관찰되었다(Fig. 1B, 1C). 면역조직화학 검사에서는 CD45RO 강양성, CD5 약양성이었으며, CD20, CD30, CD56은 음성이었다(Fig. 1D). 당시 시행한 일반혈액검사 결과 백혈구수 $134 \times 10^9/L$ (호중구 4%, 비정형 림프구 96%), 혈색소 11.8g/dL, 혈소판수 $103 \times 10^9/L$ 이었다. 혈액종양내과에 입원 당시 시행한 일반혈액검사상 백혈구수 $184 \times 10^9/L$ (호중구 4%, 비정형 림프구 96%), 혈색소 11.8g/dL, 혈소판수 $99 \times 10^9/L$ 로 백혈구수의 현저한 증가를 보였고, 말초혈액 도말검사상 보이는 림프구는 CLL에서 보는 것과 유사한 모양으로 뚜렷한 핵소체는 없고 염색질은 조밀하고 잘 응집되어 있었다. 또한 정

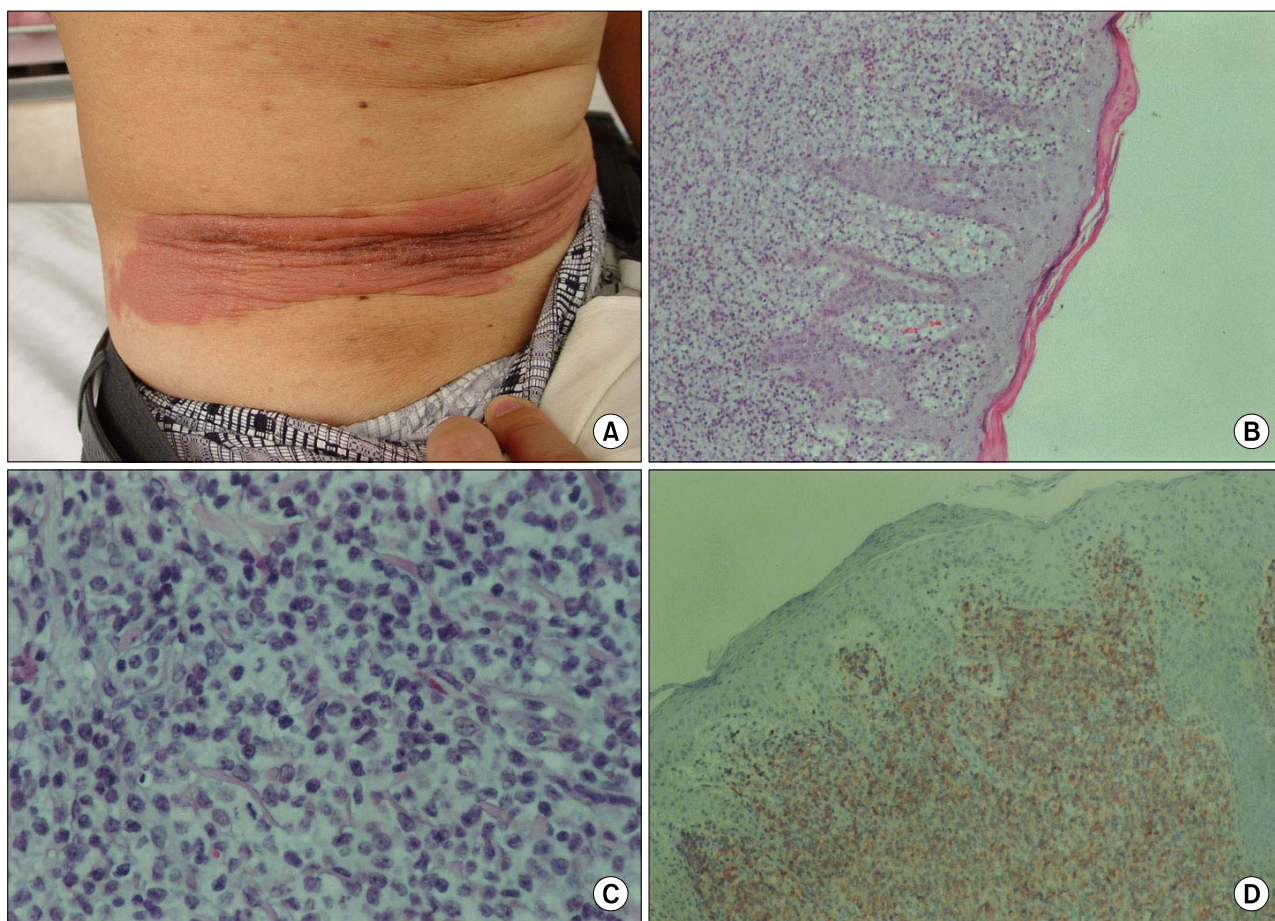


Fig. 1. (A) Photography of skin lesion. (B), (C) and (D) Dense band-like infiltration of small sized atypical lymphocytes with slightly irregular nuclear contour in papillary dermis and perivascular space (B: H-E stain, $\times 100$, C: H-E stain, $\times 400$, D: Immunohistochemical stain (CD45RO, Zymed, 1:100 dilution, PAP method), $\times 400$).

색소성의 빈혈 소견과 중등도의 혈소판감소증을 보였다(Fig. 2A). 일반화학검사에서 총단백 5.8g/dL, 알부민 3.2g/dL, AST 132IU/L, ALT 91IU/L, 총 bilirubin 3.5g/dL, 직접 bilirubin 2.1g/dL, calcium 8.7mg/dL, LDH 1447IU/L였다. 직접, 간접 항글로불린검사 모두 음성이었다. HBsAg, HBsAb, Anti-HCV 모두 음성이었고, HTLV-1와 HIV 항체는 음성, EBV에 대한 혈청학적 검사도 음성이었으며, 혈청 전기영동검사는 정상 소견이었다. 골수천자 소견상 말초혈액에서 보였던 것과 동일한 형태의 림프구 증가 소견을 보였으며(Fig. 2B), 골수 생검 소견에서는 세포충실도는 95%였고, 피부 조직 생검 때 보았던 비정형 림프구로 가득 채워진 소견이 관찰되었다(Fig. 2C).

세포유전학 검사: 골수를 배양하여 시행한 세포 유전학적 검사상 염색체 상태가 양호하지 못하여 오직 7개만의 분열 세포가 관찰되었고 그 결과 clone의 정의를 만족시키지 못하였다. 7개 중기 세포 각각에서 모두 다른 형태의 비정상이 관찰되어 핵형을 결정지을 수 없었

는데, +11,der(11;15), +11,der(11;12), add(7q), del(16q) 등 다양한 소견을 보였다(Fig. 3).

면역표지자 검사: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7에 양성, CD8, CD10, CD13, CD33, CD34, CD19, CD20, CD30, CD56, HLA-DR 및 TdT에 음성이었다.

방사선학적 검사: 복부 전산화 단층 촬영에서는 간의 제8 구획에서 혈관종으로 추정되는 1.5×1.0cm 크기의 등근 종괴가 있었고, 담석이 있으면서 담낭벽이 두꺼워져 있었다. 비장은 커져 있었는데 비장 내에 침윤을 시사하는 다발성 결절성 병변이 관찰되었다. 또한 복강 내 문맥대정맥 주위 림프절과 췌장 주위 림프절의 종대를 관찰할 수 있었다. 경부, 흉부 및 골반 CT상 림프절 종대는 관찰되지 않았다.

치료 및 경과: 이상의 검사 결과를 바탕으로 소세포형 T-세포 전림프구성 백혈병으로 진단하였고, CHOP 복합화학요법(cyclophosphamide 750mg/m², day 1, adriamycin 50mg/m², day 1, vincristine 1.4mg/m², day 1, prednisolone 60mg/m², day 1~5)을 시행하였다.

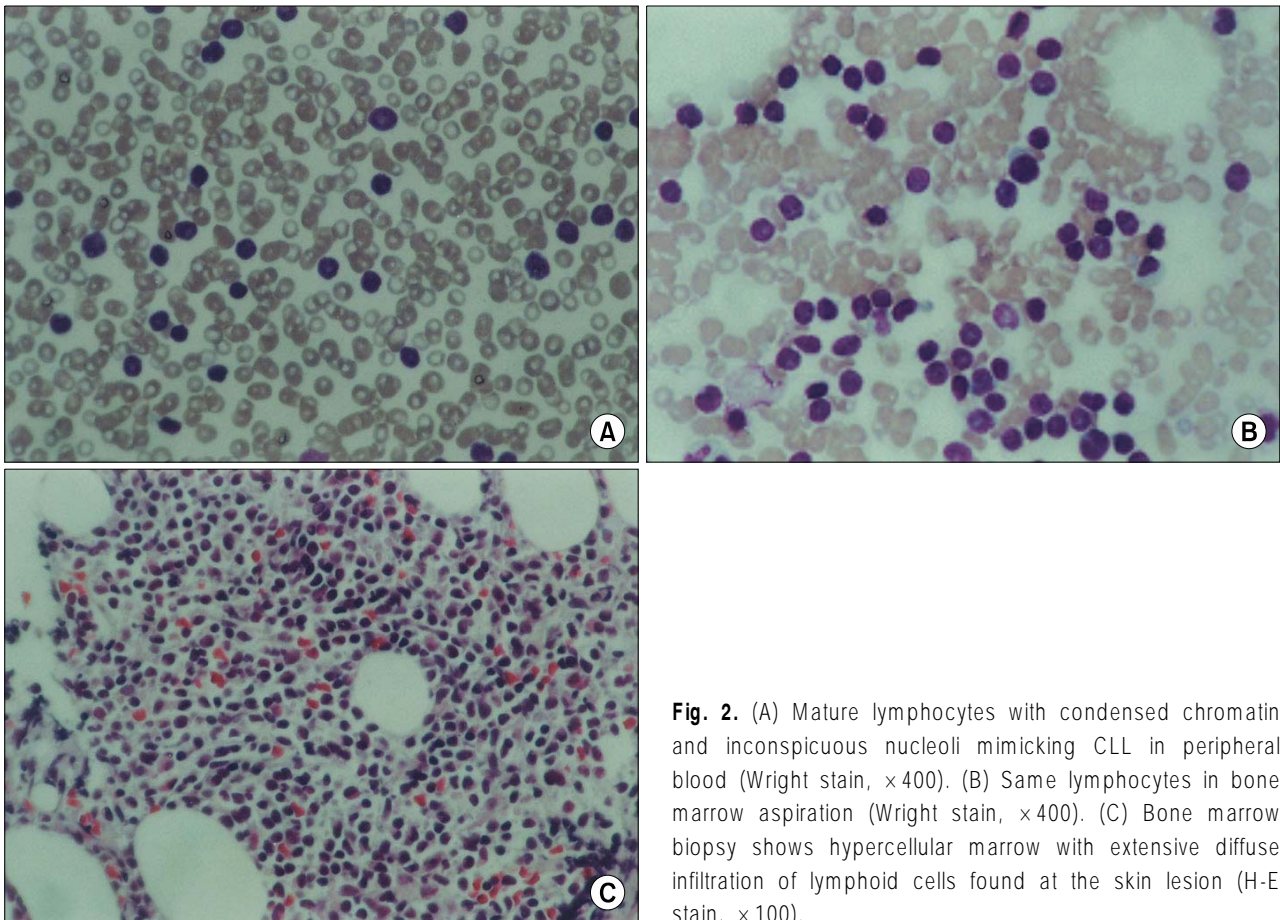


Fig. 2. (A) Mature lymphocytes with condensed chromatin and inconspicuous nucleoli mimicking CLL in peripheral blood (Wright stain, ×400). (B) Same lymphocytes in bone marrow aspiration (Wright stain, ×400). (C) Bone marrow biopsy shows hypercellular marrow with extensive diffuse infiltration of lymphoid cells found at the skin lesion (H-E stain, ×100).

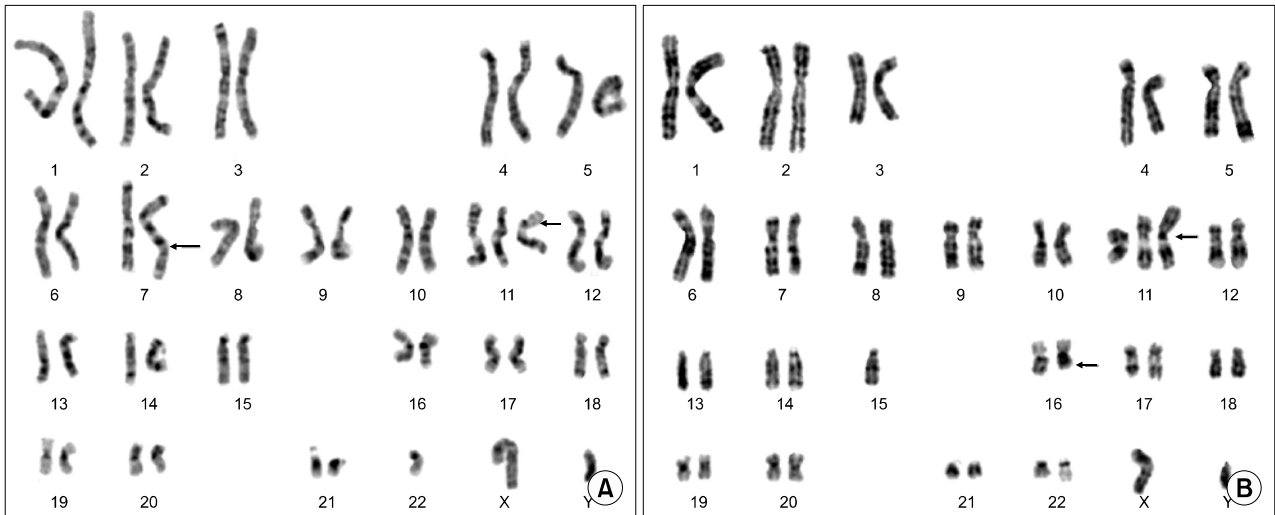


Fig. 3. Cytogenetic analysis with bone marrow shows diverse chromosomal abnormalities. (A) add(7q), +11,der(11;22). (B) +11,der(11;15), del(16q).

치료시작 21일째 복부 피부 병변은 많이 호전된 양상을 보였고, 이 때 시행한 일반혈액검사상 백혈구 $5.6 \times 10^9/L$ (호중구 12%, 림프구 87%, 단핵구 1%), 혈색소 9.7g/dL, 혈소판 $49 \times 10^9/L$ 이었으며, 추적 복부 전산화 단층사진은 비장 침범 병변과 문맥대정맥 주위 림프절 및 췌장 주변 림프절의 크기가 감소한 소견을 보였다. 이후 2차 CHOP 복합화학요법을 추가로 시행하였으나, 이후 다시 백혈구수가 증가되면서 병이 진행하는 소견을 보이다 패혈증으로 사망하였다.

고 찰

1994년 발표된 림프구성 종양(lymphoid neoplasm)에 대한 REAL 분류⁶⁾에서 T-cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia (T-CLL/PLL)라 명명되었던 질환이 2001년 WHO 분류⁷⁾에서는 T-CLL/PLL은 없어지고 T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL)로 명칭이 통합됨으로써 T-PLL은 특징적인 형태학적 소견과 임상상을 가진 하나의 고유한 질환으로 공인되었다. T-PLL은 매우 드문 질환으로 그동안 간헐적으로 증례보고 되다가 Matutes 등⁵⁾이 1991년 78예의 T-PLL 환자의 임상적 특징과 검사실 소견을 보고하였는데 이를 통해 T-PLL에 대한 검사실 소견, 임상 소견, 치료 및 예후에 대한 많은 것을 알 수 있게 되었다. 국내에서는 T-PLL은 매우 드물어 Ryu 등⁸⁾이 전형적인 중간 크기의 전림프구의 증식을 보인 $CD4^+$ T-cell 전림프구성 백혈병 1예를 보고하였으며, 본 증례의 경우는 특징적

인 면역표현형을 나타내는 작은 크기의 비정형 림프구의 과도한 증식을 관찰할 수 있어 T-PLL의 소세포형으로 진단하였다.

면역표지자 검사는 CD2, CD5는 통상 양성이며 CD7은 대부분 매우 강하게 표현되고, CD4/CD8 상태는 변화할 수 있는데 $CD4^+/CD8^-$ 는 약 65%에서 관찰되며, $CD4^+/CD8^+$ 이 21%, $CD4^-/CD8^-$ 이 13% 정도 관찰된다. 그리고 CD20, CD30과 자연살해세포(NK cell) 표지자인 CD56과 CD16은 음성이며, TCR- β /TCR- γ 유전자 재배열이 있게 된다.⁵⁾ 본 증례는 CD5, CD7에 양성, $CD4^+/CD8^-$ 이었으며, CD20, CD30, CD56에 음성이었다.

진단에 필수적인 것은 아니지만, 많은 T-PLL의 경우 세포유전학적 이상 소견을 보이는데 Matutes 등⁵⁾은 78명의 T-PLL환자 중 세포유전학적 검사를 시행한 30예를 분석한 결과 가장 흔한 염색체이상은 14번 염색체의 이상으로 대부분이 inv(14)(q11;q32)이었고, trisomy 8q가 두 번째로 흔히 관찰된다고 보고하였다. 본 증례는 +11,der(11;15), +11,der(11;12), add(7q), del(16q) 등 다양한 염색체이상 소견을 보였다.

T-PLL과 감별을 요하는 질환들에는 백혈병 양상을 나타내는 adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL), T-cell large granular lymphocytic (T-LGL) leukemia, aggressive NK-cell leukemia가 있고, 피부 병변을 동반하는 경우 primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (ALCL), subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, mycosis fungoides, Sezary syndrome과 감별해야 한

다.^{6,7,10)} ATL은 HTLV-1이 양성이고 중간 또는 큰 크기의 림프구가 증식된 질환이고, T-LGL leukemia는 비정형 림프구의 크기가 크고 세포 내 과립이 있으며, aggressive NK-cell leukemia는 CD56이 양성인 점이 특징이다. 본 증례는 피부 병변을 동반하였는데, primary cutaneous ALCL은 CD30이 양성이면서 만성적인 경과를 보이며, subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma는 피하 조직에 단독 또는 다발성 결절이 있고 진피와 표피는 침범하지 않으면서 주로 사지의 피부를 침범하고, CD8이 대부분 양성이며 혈구탐식 증후군(hemophagocytic syndrome)을 임상 경과 중 나타내는 것으로 본 증례와 감별된다. Mycosis fungoides는 작거나 중간 크기의 림프구가 표피에 침윤되고 Pautrier 미세농양을 보이는 것이 특징인데 임상 경과는 만성적인 경과를 보이며 예후가 좋다.

T-PLL 환자들은 다른 림프구성 질환에 사용되는 치료법에 잘 반응하지 않아 예후가 매우 불량하며, 알려진 중앙생존기간은 약 7.5개월로 매우 짧다.⁵⁾ Cyclophosphamide, chlorambucil 같은 알킬화 제제를 단독으로 사용하거나, CHOP과 같은 복합화학요법을 시행해 볼 수 있으나 소수의 환자들에서만 반응을 보인다.¹¹⁾ 대부분 나쁜 예후를 보이며, Galton 등¹⁾에 의하면 전림프구성 백혈병 환자 15예의 추적 검사 결과 12명이 사망하였으며 단지 3명만이 진단 후 52주, 70주, 78주까지 생존하였는데, 생존 기간의 중앙값은 17주였다고 보고하였다. Matutes 등⁵⁾은 31명의 T-PLL 환자들을 purine 유도체인 2' deoxycoformycin (DCF)로 치료하였는데 15명은 DCF가 1차 치료제였다. 이 중 15명의 환자가 반응(완전반응 3예, 부분반응 12예)을 보여 반응률이 48%였으며, 특히 CD4⁺/CD8⁻ 표현형을 보인 경우에는 반응률이 58%로 더욱 높았다고 보고하였다. 그러나 DCF에 대한 반응지속기간은 길지 않았으며, 중앙생존기간은 10개월로 통계학적으로 유의 있는 생존 연장을 얻지 못하였다고 하였다. Keating 등¹²⁾은 이전에 한 종류 이상의 항암화학요법에 실패한 76명의 T-PLL환자를 대상으로 항-CD52 단클론 항체(anti-CD52 monoclonal antibody)인 Campath-1H (alemtuzumab)를 투여한 연구 결과를 발표하였는데 전체 반응률은 51%로 이 중 완전반응률은 39.5%였으며, 완전반응의 중앙지속기간은 8.7개월, 중앙생존기간은 7.5개월이라고 발표하면서 1차 치료에 반응을 보이지 않은 T-PLL의 치료에 효과적인 치료법이라고 보고하였다. Alemtuzumab은 현재 T-PLL환자의 1차 치료법으로 활발히 연구 중이다. 일부 T-PLL환자에게 조혈모세포 이식술이 시행되고

있다.^{13,14)} Dearden 등¹³⁾은 7명의 T-PLL환자에게 alemtuzumab을 치료하고 난 뒤 고용량 화학요법 후 자가 조혈모세포 이식술을 시행하여 3명이 이식 후 각각 5, 7, 15개월째 완전관해 상태로 생존하고 있으며, 4명의 환자에게는 동종 조혈모세포 이식술을 시행하여 그 중 3명이 이식 후 24개월 이상 완전관해 상태를 유지하면서 생존하고 있다고 보고하였다.

T-PLL의 치료에 purine 유도체와 alemtuzumab이 기존의 알킬화 제제에 비해 높은 반응률을 보이며, 따라서 최근에는 T-PLL의 1차 치료제로 사용하는 예가 증가하고 있다. 아울러 두 약제의 복합요법에 대한 연구도 진행 중이다. 일부 젊은 환자들에게는 조혈모세포 이식술을 시행하여 고무적인 결과를 얻고 있다.

본 증례의 경우 1차로 CHOP 복합화학요법을 시행하여 부분반응을 보였으나 곧 병이 진행하여 2차 요법으로 deoxycoformycin이나 alemtuzumab의 투여를 고려하였는데 국내 도입이 안된 관계로 사용하지 못하였다. 비록 드문 질병이나 국내에서도 필요 시 사용할 수 있도록 도입되어야 할 필요성이 있다고 생각한다.

요 약

T-세포 전림프구성백혈병(T-PLL)은 매우 공격적인 임상경과를 갖는 post-thymic T-세포 악성 종양으로, 다른 T-세포 관련 질환들과는 분명히 구별되는 임상적 그리고 생물학적 특징을 가지고 있다. 따라서 현재는 CLL과 확실히 다른 종류의 질병으로 인식되고 있다. 임상적으로 T-PLL은 간비종대, 림프절종대, 피부 병변을 흔히 나타내며, 현저한 림프구 증식을 특징으로 한다. 임상 경과는 공격적이어서 치료에 대부분 불응하여 예후가 좋지 않다.

저자들은 비장종대와 피부병변을 보이면서 현저한 림프구 증식을 보인 환자에서 형태학적으로, 그리고 면역표지자 검사 상 소세포형 T-PLL로 진단하고 치료한 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

참 고 문 헌

- 1) Galton DAG, Goldman JM, Wiltshaw E, Catovsky D, Henry K, Goldenberg GJ. Prolymphocytic leukemia. Br J Haematol 1974;27:7-23.
- 2) Bartlett NL, Longo DL. T-small lymphocyte disorders. Semin Hematol 1999;36:164-70.
- 3) Matutes E, Catovsky D. Similarities between T-cell chronic lymphocytic leukemia and the small-cell

- variant of T-prolymphocytic leukemia. *Blood* 1996; 87:3520-1.
 - 4) Foon KA, Gale RP. Is there a T-cell form of chronic lymphocytic leukemia? *Leukemia* 1992;6:867-8.
 - 5) Matutes E, Brito-Babapulle V, Swansbury J, et al. Clinical and laboratory features of 78 cases of T-prolymphocytic leukemia. *Blood* 1991;78:3269-74.
 - 6) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
 - 7) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. In: Kleihues P, Sobin L, eds. *World Health Organization classification of tumors*, vol 3. Lyon: IARC Press, 2001.
 - 8) Ryu KC, Moon GH, Jang JG, Kim HG, Kim HK, Ok JH. A case of T-cell prolymphocytic leukemia with a phenotype CD4⁺. *Kor J Med* 1995;48:273-8.
 - 9) Matutes E, Catovsky D. Mature T-cell leukemias and leukemia/lymphoma syndromes. Review of our experience in 175 cases. *Leuk Lymphoma* 1991;4: 81-91.
 - 10) Cogliatti SB, Schmid U. Who is WHO and what was REAL? *Swiss Med Wkly* 2002;132:607-17.
 - 11) Stone RM. Prolymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990;4:457-71.
 - 12) Keating MJ, Cazin B, Coutre S, et al. Campath-1H treatment of T-cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed. *J Clin Oncol* 2002;20:205-13.
 - 13) Dearden CE, Matutes E, Cazin B, et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. *Blood* 2001;98:1721-6.
 - 14) Collins RH, Pineiro LA, Agura ED. Treatment of T prolymphocytic leukemia with allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;2: 627-8.
-