

## 만성림프구성백혈병 진단 후 다발성골수종이 추가로 확인된 1예

이화여자대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 진단검사의학교실<sup>2</sup>

남승현<sup>1</sup> · 권정미<sup>1</sup> · 문영철<sup>1</sup> · 이경은<sup>1</sup> · 이숙영<sup>2</sup> · 정화순<sup>2</sup> · 이순남<sup>1</sup> · 성주명<sup>1</sup>

### A Case of Coexistent Chronic Lymphocytic Leukemia and Multiple Myeloma

Seung-Hyun Nam, M.D.<sup>1</sup>, Jung Mi Kwon, M.D.<sup>1</sup>, Yeung-Chul Mun, M.D.<sup>1</sup>, Kyung-Eun Lee, M.D.<sup>1</sup>, Sook Younk Lee, M.D.<sup>2</sup>, Wha-Soon Chung, M.D.<sup>2</sup>, Soon Nam Lee, M.D.<sup>1</sup> and Chu-Myong Seong, M.D.<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine and <sup>2</sup>Laboratory Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) and multiple myeloma (MM) are both lymphoproliferative disease occurring in different stages of B cell oncogeny. An increased incidence of secondary malignancies in patients with CLL is well recognized, however, the coexistence of both disorders in the same patient was very rare. Furthermore, clonal relationship between these diseases has not been clearly established. We report the occurrence of MM during the course of CLL. A 68-year-old patient was presented with general weakness and bone marrow aspiration showed a hypercellular marrow with 80% mature lymphocytes. At 5 months after diagnosis of CLL, bone marrow of the patient showed increased immature plasma cells. Serum protein electrophoresis showed monoclonal gammopathy and serum immunoelectrophoresis IgG kappa type monoclonality. The patient received six cycles of VAD (vincristine, adriamycin, dexamethasone) chemotherapy, but died of pneumonia and sepsis. (*Korean J Hematol* 2005;40:41-44.)

**Key Words:** Coexistence, Chronic lymphocytic leukemia, Multiple myeloma

#### 서 론

만성림프구성백혈병과 다발성골수종은 모두 B 세포의 각기 다른 단계에서 기원하는 림프구증식성 질환에 속하며 만성림프구성백혈병은 이차적으로 종양이 병발하는 경우가 높으나 같은 환자에서 이 두 질환이 동시에 발생한 예는 매우 드물다.

저자들은 전신쇠약을 주소로 내원한 68세 남자 환자에서 만성림프구성백혈병의 진단 후 5개월째에 다발

성골수종이 추가로 진단된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

#### 증 례

**환 자:** 김○훈, 남자 68세

**주 소:** 전신쇠약

**현병력:** 환자는 평소 특이 증상 없이 지내오던 중 3주전부터의 전신쇠약으로 정밀검사 위해 내원하였다.

**과거력:** 30년 전 폐결핵 진단받고 2년간 치료 후 완

접수 : 2004년 12월 21일, 수정 : 2005년 2월 10일

승인 : 2005년 3월 7일

교신저자 : 성주명, 서울시 양천구 목동 911-1

☎ 158-710, 이대목동병원 혈액종양내과

Tel: 02-2650-5015, Fax: 02-2650-5062

E-mail: cmseong@ewha.ac.kr

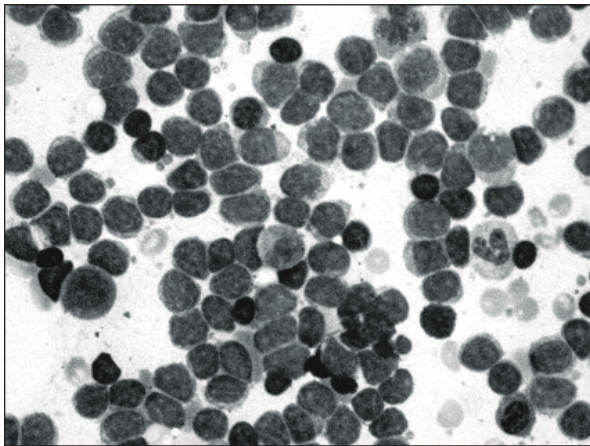
Correspondence to : Chu-Myong Seong, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

911-1 Mok-dong, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea

Tel: +82-2-2650-5015, Fax: +82-2-2650-5062

E-mail: cmseong@ewha.ac.kr



**Fig. 1.** Initial bone marrow aspiration shows mature-appearing, small lymphocytes (Wright-Giemsa stain,  $\times 400$ ).

치되었다.

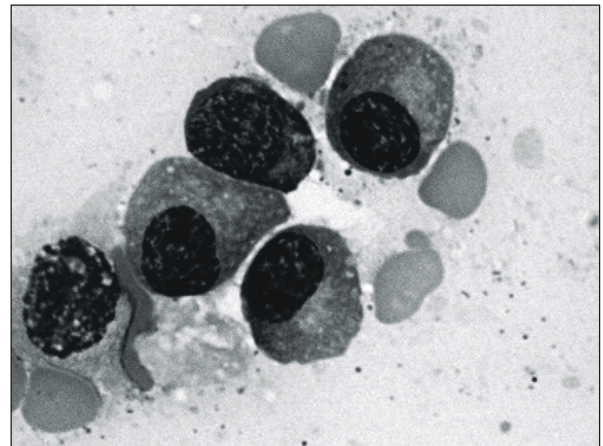
**가족력:** 특이사항은 없었다.

**진찰소견:** 내원 당시 신체활력 징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 85회/분, 체온 36.6°C, 호흡수 20회/분이었 다. 의식은 명료하였으며 결막은 창백하였다. 청진상 심음은 규칙적이었고 호흡음은 깨끗하였다. 경부, 액 와부 및 서혜부에서 비정상적으로 촉진되는 종물은 없 었고 편도선 종대도 없었다. 복부는 정상 장음이었고 압통은 없었으며 간이나 비장의 종대도 없었다.

**검사실 소견:** 말초혈액검사에서 혈색소 12.1g/dL, 헤 마토크리트 37.8%, 백혈구 84,200/uL, 혈소판 232,000/ uL이었으며, 생화학 검사에서 총단백 7.6g/dL, 알부민 3.3g/dL, 칼슘 8.3mg/dL, 인 3.6mg/dL, 혈액노소질소 30 mg/dL, 크레아티닌 1.5mg/dL, 총빌리루빈 0.4mg/dL, AST 16IU/L, ALT 10IU/L, alkaline phosphatase 192 IU/L, LDH 343IU/L (50~400), 요산 7.7mg/dL이었다. 그 외 Na 141 mEq/L, K 4.5mEq/L이었고 소변검사는 정상이었다. 혈청 전기영동검사는 시행하지 않았다.

말초혈액도말검사에서 림프구 증가증이 있었으며 골수검사에서 세포충실도는 80%로 증가되어 있었고 81.8%의 림프구의 미만성 골수침윤이 관찰되었다(Fig. 1). 골수의 염색체 검사에서는 20개의 염색체를 관찰 한 중에 3개에서 46, XY 13번 염색체 소실과 21번 염 색체 장완의 추가가 관찰되었으며 면역조직화학검사에서 CD19 양성, CD20 양성, CD5 양성, HLA-DR 양성으로 Rai stage 0의 만성림프구성백혈병으로 진단되었다.

진단 5개월째 시행한 생화학검사상 총단백 7.0g/dL, 알부민 2.5g/dL이었고 혈청 단백전기영동검사에서 M-



**Fig. 2.** Bone marrow aspiration shows immature plasma cells with round or oval shape at 5 months after initial diagnosis (Wright-Giemsa stain,  $\times 1,000$ ).

단백질이 3.7g/dL로 증가되어 있었으며 혈청 면역전기 영동검사에서는 IgG, kappa 경쇄가 관찰되었다. 당시 말초혈액검사상 혈색소 8.8g/dL, 헤마토크리트 26.8%, 백혈구 2,200/uL, 혈소판 38,000/uL이었으며, 그 외 생 화학 검사상 칼슘 8.1mg/dL, 인 2.7mg/dL, 혈액노소질 소 16mg/dL, 크레아티닌 1.5mg/dL, AST 18IU/L, ALT 15IU/L, alkaline phosphatase 124IU/L, LDH 298IU/L (50~400), 요산 5.0mg/dL, beta 2-microglobulin 4,930 mg/dL, IgG 2,970 mg/dL, IgA 50.7mg/dL, IgM 38mg/dL 이었으며 골수검사에서 형질세포가 55.4%이었고 (Fig. 2) 이전에 보이던 다수의 비정상 림프구는 관찰 되지 않았으며 이전에 관찰되던 염색체 이상은 소실되 었다.

**방사선학적 소견:** 만성림프구성백혈병 진단 당시 흉 부 단순촬영에서 예전에 결핵을 앓았던 흔적 이외에 특이소견 없었으며 흉부 전산화단층영상과 복부 전산 화단층영상에서 림프절 종대나 간, 비장종대는 없었 다. 만성림프구성백혈병의 진단당시에는 골격계 촬영 을 시행하지 않았으며 진단 5개월째 시행한 골 단순촬 영에서 골 용해성 병변은 관찰되지 않았다.

**치료 및 경과:** 환자는 만성림프구성백혈병 진단 후 fludarabine으로 항암화학요법을 4회 시행하였다. 1차 항암화학치료 중에 말초혈액검사는 정상화되었으며 3 회 치료 후 골수검사에서 완전관해가 확인되었으나 4 차 항암화학치료 후에 범혈구 감소증이 발생하였다. 환자의 범혈구 감소증이 호전되지 않아 진단 5개월째 시행한 검사상 stage IIIA의 다발성골수종으로 진단되 어 VAD (vincristine, adriamycin, dexamethasone) 복합

항암화학요법을 5회 실시 후 혈청 단백전기영동검사에서 M-단백질이 0.6g으로 감소된 소견을 보였다. 환자는 6회 VAD 복합항암화학요법 시행 후 백혈구 감소증, 폐렴, 패혈증으로 사망하였다.

## 고 찰

만성림프구성백혈병은 특징적으로 작고 성숙되어 보이는 림프구들이 말초혈액, 골수, 림프선, 간, 비장 등에 축적되는 질환이다. 대개는 좋은 예후를 가지면서 약 50%의 환자들은 수년간 안정적인 질병상태를 유지하며 나머지 50%의 환자들만이 만성림프구성백혈병이 서서히 진행함을 경험하는데 이 중 약 5%의 환자에서는 B 세포를 기원으로 하는 전림프구성백혈병, 악성림프종이나 급성림프구성백혈병 등의 다른 림프구성식성 질환으로 변환될 수 있다.<sup>1,2)</sup> 또한 만성림프구성백혈병 환자에서는 진단이후 이차 암이 발생할 수 있으며 가장 흔한 이차 암으로는 피부암, 대장암, 폐암 등이 있다.<sup>3)</sup>

만성림프구성백혈병과 다발성 골수종은 모두 B세포에서 기원하는 림프구성식성 질환에 속하는 질환으로 B 세포성숙의 각기 다른 단계에서 생성되며 원인은 잘 알려져 있지 않으나 남자, 노인에서 더 발병률이 높다. 두 질환의 공통점으로 때때로 몇 년간 안정적인 임상 경과를 취할 수 있으며 생존율은 진단 당시 질병의 병기와 진행속도와 연관되어 있다.<sup>4)</sup> 만성림프구성백혈병과 다발성 골수종이 같은 환자에서 병발한 경우는 매우 드물게 문헌에 보고되고 있으며 국내의 보고는 전무한 실정이다.

만성림프구성백혈병의 경과 중에 다발성골수종이 발생하는 경우는 다음의 세 가지와 연관될 수 있다.<sup>3)</sup> 첫째는 두 질환 사이에 아무 연관 없이 우연히 병발한 경우이며 둘째는 두 질환의 클론이 관계가 있어 만성림프구성백혈병이 다발성골수종의 발생을 촉진한 경우이다. 여기에는 만성림프구성백혈병의 클론이 유전자 손상을 일으키는 경우와 정상세포의 악성 변환을 더 쉽게 일으키게 하는 경우가 있다. 이 이론에 의하면 두 질환은 단일 클론에서 유래되며 동일한 B 세포에서 기원한다. 한 증례 보고에 따르면 만성림프구성백혈병 세포가 IgG kappa를 표현하고 형질세포가 IgA kappa를 표현했지만 유전자 분석을 통해 두 유전인자가 동일하다고 하였으며<sup>5)</sup> 만성림프구성백혈병과 다발성 골수종의 면역글로불린의 유전자배열을 검사하여 동일한 기원임을 설명한 다른 보고도 있다.<sup>6)</sup> 셋째로 두 질환이

각기 다른 클론을 가지며<sup>7)</sup> 이차 암으로서 다발성골수종이 발생한 경우이다. 만성림프구성백혈병이 직접적으로 영향을 끼쳐 다발성골수종이 발생한 경우와 만성림프구성백혈병의 치료와 관계되어 다발성 골수종이 발생하는 경우가 여기에 속한다. 몇 예에서는 만성림프구성백혈병과 다발성 골수종이 서로 다른 형태의 경색을 가진 면역글로불린 분자를 생성한다는 것을 보여주었다.<sup>8,9)</sup> 두 질환의 기원을 알기 위해서는 면역글로불린의 유전자연구가 필요하며 분자유전학적 분석이 병행되어야 한다.

본 증례의 경우 만성림프구성백혈병이 발생하고 5개월 후에 다발성 골수종이 발생하였으며 다발성골수종이 발생했을 때는 만성림프구성백혈병의 발생 당시 보였던 골수이상과 염색체이상은 관찰할 수 없었다. 두 질환의 클론 연관성은 검사하지 않았다.

만성림프구성백혈병과 다발성골수종이 병발하는 경우 두 질환의 임상증상이 비록 혼재되어 있으나 기본적으로는 다발성골수종이 치료방침과 생존율을 결정한다. 동시에 발생한 만성림프구성백혈병과 다발성골수종의 치료는 표준적으로 정해진 것은 없으며 주로 vincristine, cyclophosphamide, melphalan, prednisolone 등을 이용한 항암화학요법을 사용하였다.<sup>10)</sup> 항암화학요법과 함께 골융해성병변에 방사선치료를 시행하여 안정적인 질병상태를 유지하는 보고도 있었으나<sup>3)</sup> 치료성적에 대한 보고는 거의 없으며 진단 후 감염이나 다발성골수종의 진행으로 사망한 경우도 있었다.<sup>10)</sup> 본 증례에서는 만성림프구성백혈병의 발병 후 fludarabine으로 항암화학요법을 4회 시행하고 골수검사서 완전관해를 보였으며 이후 다발성골수종 발병당시 VAD (vincristine, adriamycin, dexamethasone) 복합화학요법을 6회 시행하여 부분관해를 유도하였으나 다발성골수종 진단 6개월째 폐렴과 패혈증으로 사망하였다.

## 요 약

저자들은 전신쇠약을 주소로 내원한 68세 남자환자에서 만성림프구성백혈병의 진단 후 5개월째에 다발성골수종이 병발한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Chang HM, Kim WS, Sohn I, et al. A case of multi-

- ple myeloma with non-Hodgkin's lymphoma. *J Korean Cancer Assoc* 1994;26:847-52.
  - 2) Lee GC, Hong JS, Lee KH, et al. A case of coincident multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *Korean J Int Med* 1994;9:113-5.
  - 3) Aktan M, Akkaya A, Dogan O, Dincol G. Chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma in the same patients: case report. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1421-4.
  - 4) Barlogie B, Gale RP. Multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia: parallels and contrasts. *Am J Med* 1992;93:443-50.
  - 5) Fermand JP, James JM, Herait P, Brouet JC. Associated chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: origin from a single clone. *Blood* 1985;66:291-3.
  - 6) Saltman DL, Ross JA, Banks RE, Ross FM, Ford AM, Mackie MJ. Molecular evidence for a single clonal origin in biphenotypic concomitant chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma. *Blood* 1989;74:2062-5.
  - 7) Kaufmann H, Ackermann J, Nosslinger T, et al. Absence of clonal chromosomal relationship between concomitant B-CLL and multiple myeloma-a report on two cases. *Ann Hematol* 2002;80:474-8.
  - 8) Brouet JC, Fermand JP, Laurent G, et al. The simultaneous occurrence of chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: a study of eleven patients. *Br J Haematol* 1985;55:55-60.
  - 9) Hoffman KD, Rudders RA. Multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia in a single individual. *Arch Intern Med* 1997;137:232-5.
  - 10) Devi VL, Prabhash K, Malathi M, Madhumathi DS, Bapsy PP. Uncommon manifestations of common malignancies: case 2. Chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma in the same patient. *J Clin Oncol* 2004;22:3192-3.
-