

여러 장기를 다발성으로 동시에 침범한 원발성 과립세포육종 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

임성남 · 이제환 · 이욱진 · 박현주 · 김경민 · 최윤숙 · 이정희 · 이규형

Primary Granulocytic Sarcoma with Multiple Organ Involvement

Sung Nam Lim, M.D., Je-Hwan Lee, Ph.D., Wook-Jin Lee, M.D., Hyun-Joo Park, M.D.,
Kyung Min Kim, M.D., Yun Suk Choi, M.D., Jung-Hee Lee, Ph.D. and Kyoo Hyung Lee, Ph.D.

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

We report here a case of primary granulocytic sarcoma that involved multiple organs simultaneously and simulated clinical features of lymphoma at initial presentation. A 55 year-old man was referred to our center for the treatment and evaluation of lymphoma, which was diagnosed for nasal and colonic polyps in a local hospital. In our center, brain MR imaging showed multiple soft tissue lesions in brain and the whole body PET demonstrated multiple hypermetabolic lesions. Immunohistochemical staining of biopsy specimen on nasal and colonic polyp showed negativity of all lymphoma markers and positivity of myeloid markers, and final pathologic diagnosis was granulocytic sarcoma. Cytogenetic analysis of malignant cells in CSF showed chromosomal abnormalities of t(16;16)(p13.1;q22). Bilateral bone marrow examination was done with no evidence of abnormal cell infiltration and with normal cytogenetics. Complete remission was induced with 5 cycles of anti-leukemic chemotherapy, intrathecal chemotherapy and whole brain irradiation. However, leukemia relapsed in blood and bone marrow three months after the completion of treatment and the patient died 11.5 months after initial diagnosis of primary granulocytic sarcoma. In conclusion, immune-histochemical staining is necessary to obtain accurate pathologic diagnosis of granulocytic sarcoma. Pathogenetic role of t(16;16) in granulocytic sarcoma should be evaluated and appropriate treatment of primary granulocytic sarcoma should be defined in the future studies. (*Korean J Hematol* 2008;43:268-271.)

Key Words: Primary granulocytic sarcoma, Immunohistochemical stain, Cytogenetic analysis

서론

과립세포육종(granulocytic sarcoma)은 녹색종(chloroma)이라고도 하며, 골수모구 또는 미성숙 골수양 세포의 골수 외 증식으로 인한 드문 악성종양이다. 과립

세포육종은 급성골수성백혈병과 자주 관련되어 발생하며, 동반된 혈액질환 없이 발생하는 원발성 과립세포육종(primary granulocytic sarcoma)은 드물어 진단에서도 다른 질환으로 오진되는 경우가 많다. 과립세포육종의 침범 부위는 매우 다양하여 몸의 어느 장기라도 가능하지만, 주로 피부, 뼈, 눈의 연부조직과 림프

접수 : 2008년 8월 30일, 수정 : 2008년 10월 13일

승인 : 2008년 10월 18일

교신저자 : 이제환, 서울시 송파구 풍납동 388-1

☎ 138-736, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

Tel: 02-3010-3218, Fax: 02-3010-6961

E-mail: jhlee3@amc.seoul.kr

Correspondence to : Je-Hwan Lee, Ph.D.

Department of Hematology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine

388-1, Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3218, Fax: +82-2-3010-6961

E-mail: jhlee3@amc.seoul.kr

절에 많이 발생한다. 그러나 대장이나 척수 등의 중추신경계를 침범하는 경우는 드물며, 처음부터 다발성으로 동시에 여러 장기를 침범하는 예는 거의 보고가 없다. 저자들은 중추신경계, 대장 등 여러 장기를 다발성으로 동시에 침범하여 림프종으로 오진된 원발성 과립세포육종을 경험하고 이를 보고하는 바이다.

증 례

55세 남자가 입원 1개월 전에 두통과 좌반신 감각이상의 증상이 발생하였다. 타 병원에서 시행한 뇌 자기공명영상 검사에서 사골동과 접형동의 부비동염이 관찰되었고 검진 상 좌측 상비공에서 용종이 발견되어 조직병리검사를 시행한 결과 림프종으로 진단되었다. 추가로 시행한 위내시경 검사에서 점막하 종양이 관찰되었고, 대장내시경 검사에서는 수 개의 용종이 발견되었다. 조직병리검사서 위 점막하 종양은 염증의 소견을 보였고, 대장 용종들은 림프종으로 진단되었다. 이후 림프종에 대한 항암제 치료를 위하여 본원으로 전원 되었다. H&E 염색에서는 림프종이 의심되지만 확진을 위하여 면역조직화학염색 검사를 시행하였다. 복시와 우측 안면 부종의 증상이 발생하였고, 뇌척수액 검사에서 전체 세포의 99%가 악성종양세포로 확인이 되었다. 중추신경계 침범으로 인한 증상으로 생각하고, 응급으로 림프종에 대한 항암제 치료(cyclophosphamide, adrimycin, vincristine, prednisolone)를 시

작하였다. 뇌 자기공명영상 검사를 다시 시행하였으며, 좌측 비인두, 좌측 두개골 기저부, 좌측 해면정맥동, 맥켈씨동, 좌측 측두하부, 양측 부비동 및 좌측 안와에 연부조직 병변이 관찰되었다(Fig. 1A). 전신 양전자단층촬영술에서는 좌측 비인두, 좌측 두개골 기저부, 우측 상악동, 전종격동, 복막, 간, 우측 신장 및 여러 군데의 림프절(양측 경부, 좌측 심황격막, 우측 대동맥주변, 좌측 서혜부) 등 다발성으로 대상활동의 증가 소견을 보였다(Fig. 1B). 위, 대장 및 비강의 병변들은 모두 동일한 조직 소견을 보이고 있으며, 면역조직화학염색에서 림프종 표지자들(CD20, CD79a, CD3, CD45RO, CD56, CD5, CD10, cyclin D1, BCL6, TdT)은 모두 음성인 반면에 과립구 표지자들(myeloperoxidase, CD13, CD33, CD117, CD34)은 모두 양성인 소견을 보였다. 이에 따라 최종 조직병리 진단은 과립세포육종으로 확인되었다. 뇌척수액에서 관찰된 아세포에서 시행한 세포유전학 검사에서 49, XY, t(16;16)(p13.1;q22), +21, +2mar의 염색체 이상 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 골반 양측에서 골수검사를 시행하였는데, 정상 소견을 보였고 염색체 이상도 관찰되지 않았다. 다발성으로 동시에 발생한 원발성 과립세포육종으로 진단하고, 급성골수성백혈병에 준한 관해유도요법(cytarabine 200mg/m²/day를 5일 동안 정맥으로 지속주입하고 daunorubicin 45mg/m²/day를 2일 동안 정맥 주입)을 시작하였으며, 경막내 항암제 치료(cytarabine, methotrexate, solucortef)도 함께 시행하였다. 이후 환자는

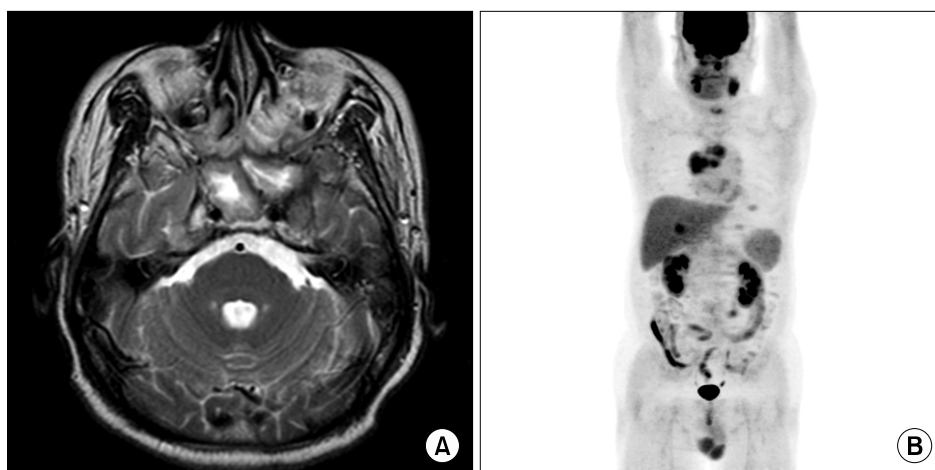


Fig. 1. (A) Brain MR imaging shows soft tissue lesions involving left nasopharynx, left cavernous sinus, Meckel's cave, left infratemporal area, bilateral paranasal sinus, bilateral intraconal and extraconal spaces, and left orbital apex. (B) The whole body PET (F-18 FDG) shows multiple hypermetabolic lesions in left nasopharynx, left skull base, right maxillary sinus, anterior mediastinum, peritoneum, liver, right kidney and multiple lymph node sites (left cervical level Ib, both cervical level II, left cardiophrenic, right paraaortic and left external inguinal).

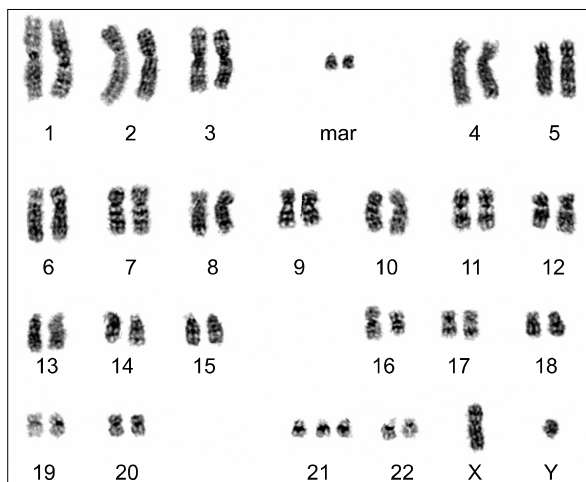


Fig. 2. Cytogenetic analysis was performed using leukemic blasts in the CSF analysis and chromosomal abnormalities of t(16;16)(p13.1;q22), +21, +2mar were noted.

cytarabine과 daunorubicin의 항암제 치료를 한차례 더 시행하였으며, 고용량 cytarabine 요법(제1, 3, 5일에 cytarabine 3g/m²를 12시간 간격으로 3시간 동안 정맥 주입. 매 주기마다 총 6회 투여됨)을 총 3주기 시행하였다. 또한 3차례의 경막 내 항암제 치료로 뇌척수액 검사에서 아세포가 관찰되지 않은 이후에 두부 전체에 대해 방사선치료(총 방사선 조사량 24Gy)를 추가로 시행하였다. 치료 후 전신 양전자단층촬영에서는 대사 활동이 증가된 병변이 모두 소실되었으며, 뇌 자기공명영상 검사에서는 연부조직 병변이 현저히 감소하고 좌측 부비동과 측두하부에만 병변이 잔존해 있는 소견을 보여, 임상적으로 완전관해로 판단하였다. 총 치료 기간은 진단 후 약 7.5개월 정도였다. 치료가 종결된 지 약 3개월 후 불행히도 급성골수성백혈병이 혈액 및 골수에서 발견되었는데, FAB 아형은 M1이었고, 염색체 검사에서 t(16;16)(p13.1;q22)의 이상 소견을 보였다. 관해유도요법(cytarabine, daunorubicin)을 시행하였으나 관해가 유도되지 않았고, 원발성 과립세포육종을 처음 진단 받고서 11.5개월 후에 사망하였다.

고 찰

과립세포육종은 매우 드문 질환으로 급성골수성백혈병, 골수증식질환, 또는 골수형성이상증후군과 동반되어 발생하거나, 동반된 질환 없이 단독으로 발생하기도 한다.^{1,2)} 급성백혈병과 골수증식질환, 골수형성이상증후군과 동반될 경우 초기 임상소견으로 발현할 수도 있으며, 재발의 형태로도 나타난다.^{3,4)} 과립세포육

종의 발생빈도는 정확히 알려져 있지 않으며, 급성골수성백혈병과 동반된 과립세포육종의 발생빈도가 약 3~5%로 알려져 있다.⁵⁻⁷⁾ 과립세포육종이 가장 많이 발생하는 장기는 뼈, 골막, 연조직, 림프절과 피부이다.^{8,9)} 척수 및 중추신경계를 침범하는 경우는 드물며, 질환의 최초 임상양상으로 신경학적 징후를 보이는 경우는 더욱 드물다.^{10,11)} 저자들이 보고한 증례의 경우, 과립세포육종이 진단 당시 부비동, 위, 대장, 신장, 간, 림프절 및 중추신경계의 여러 장기를 동시에 침범한 상태였으며(Fig. 1), 이와 같이 처음부터 골수 침범 없이 다발성으로 여러 장기를 동시에 침범한 예는 거의 보고가 없다. 백혈병이 진단되지 않은 상태로 발생한 과립세포육종은 다른 종양으로 오진되는 경우가 많다. 이전 연구에서 과립세포육종 단독으로 진단된 154명의 환자를 재확인 결과에서 약 50% 진단에서 오진을 확인하였다.^{12,13)} 과립세포육종 진단 중 본 증례의 경우와 같이 악성림프종으로 오진하는 경우가 가장 많았다.¹³⁾ 혈액 또는 골수 내에서 백혈병세포를 확인하지 못한 상태에서 과립세포육종을 진단하는 것은 쉽지 않다. 이러한 이유로 연부조직 종양의 감별진단에 백혈병의 증거가 없더라도 과립세포육종을 고려하는 것이 필요하다. 오진을 줄이기 위해서는 세포의 형태학적 진단과 함께 골수모구 계열을 구별하기 위해 면역조직화학 분석이 필수적이다. 본 증례에서도, 최초 진단 당시 다수의 림프절 침범과 높은 젖산탈수소효소 수치, 조직 소견의 형태학적 유사성 등으로 인해 림프종으로 오진하였다. 이렇게 다른 연부조직 종양과 감별이 어려운 경우, 면역조직화학 분석을 통해 연부조직 종양과 과립세포육종을 감별할 수 있다. 과립세포육종의 예후는 진단 당시의 상태에 따라 다르다. 대부분의 백혈병을 동반하지 않은 원발성 과립세포육종은 수개월 내 급성골수성백혈병으로 진행된다. 본 증례에서는 뇌척수액 검사의 악성세포를 이용하여 염색체 검사를 시행하였는데, t(16;16)(p13.1;q22)를 비롯한 21번 염색체의 추가, 2개의 marker 염색체가 관찰되었다(Fig. 2). t(16;16)(p13.1;q22)는 inv(16)의 변형으로, CBFβ/MYH11 재배열을 확인하기 위해, CBFβ FISH를 시행하여, CBFβ/MYH11 유전자 재배열을 확인하였다. 재발시의 골수에서 시행한 염색체 검사에서도 같은 핵형의 CBFβ 유전자 재배열을 가진 t(16;16)(p13.1;q22)을 비롯하여 21번 염색체의 추가 및 2개의 marker 염색체를 확인하였다. 일반적으로 inv(16)/t(16;16)은 모든 급성골수성백혈병의 5~10%에서 확인되며, FAB 분류 중 M4에서 20%, 특히 M4Eo와 연관이 높고, 예후

가 매우 양호한 염색체 이상 중의 하나이다. 약 2/3의 예에서는 추가 염색체 이상을 보이지 않지만, 본 증례의 경우 21번 염색체의 추가 및 2개의 marker 염색체가 확인되었다. Inv(16)/t(16;16) 단독의 경우 예후가 양호하지만, 추가 염색체 이상 특히, marker 염색체의 존재는 불량한 예후를 나타낸다.^{14,15)} 본 증례의 환자의 경우 최초 진단 당시 일반적인 과립세포육종과 달리 다수의 장기에 침범하는 임상양상을 보였으며, 관해유도에 많은 시간이 필요하였으며, 치료 종료 후 짧은 시간 내에 재발하는 불량한 예후를 보였다. 이러한 임상경과는 추가 염색체 이상을 동반한 inv(16)/t(16;16)에 의한 불량한 예후로 해석될 수도 있다. 원발성 과립세포육종은 드물고, 이질적인 임상양상을 보여, 현재까지 그 치료가 확립되지 않았다. 항암화학요법 치료와 수술적 절제, 국소방사선 치료를 단독 또는 병합하여 치료한다. 과립세포육종의 치료에서 현재까지의 일반적인 견해는 임상적으로 급성골수성백혈병의 증거가 없더라도, 급성골수성백혈병에 맞추어 치료를 시행하는 것이다. 고용량의 cytarabine 치료를 포함한 관해유도 치료를 시행 받은 환자에서 급성골수성백혈병의 발생률이 현저히 낮았으며, 더 긴 생존율을 보였다.⁴⁾

요 약

본 증례는 중추신경계, 대장 등 여러 장기를 다발성으로 동시에 침범한 원발성 과립세포육종으로, 처음 진단 당시 림프종으로 오진되었다. 과립세포육종의 진단이 매우 어렵고 림프종 등으로 오진되기 쉬운 점으로 고려할 때, 조직병리검사 과정에서 면역조직화학검사가 필수적으로 생각된다. 본 증례에서는 t(16;16)의 염색체 이상이 발견되었는데, CBF β 유전자 재배열과 백혈병 세포의 골수와 침범의 상관 관계에 대한 연구가 필요하다. 원발성 과립세포육종은 드문 질환으로 일반적으로 급성골수성백혈병에 대한 치료를 시행하는데, 향후 표준 치료법의 개발이 요구된다.

참 고 문 헌

- Hancock JC, Prchal JT, Bennett JM, Listinsky CM. Trilineage extramedullary myeloid cell tumor in myelodysplastic syndrome. Arch Pathol Lab Med 1997;121:520-3.
- Neiman RS, Barcos M, Berard C, et al. Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. Cancer 1981;48:1426-37.
- Fiegl M, Rieger C, Braess J, et al. Isolated epidural chloroma with translocation t(15;17) successfully treated with chemotherapy and all-trans-retinoic acid. Br J Haematol 2003;122:688-9.
- Imrie KR, Kovacs MJ, Selby D, et al. Isolated chloroma: the effect of early antileukemic therapy. Ann Intern Med 1995;123:351-3.
- Gitlin RG, Scharfman WB, Burkart PT. Granulocytic sarcoma: three unusual patients. Am J Med 1989; 87:345-7.
- List AF, Gonzalez-Osete G, Kummet T, Doll DC. Granulocytic sarcoma in myelodysplastic syndromes: clinical marker of disease acceleration. Am J Med 1991;90:274-6.
- Millot F, Facon T, Kerckaert JP, et al. Unusual recurrence of chronic myelogenous leukemia following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1991;7:393-5.
- Kim FS, Rutka JT, Bernstein M, Resch L, Warner E, Pantalony D. Intracranial granulocytic sarcoma presenting as a lumbar radiculopathy. Case report. J Neurosurg 1990;72:663-7.
- Todd NW Jr, Bowman CA. Acute myelogenous leukemia presenting as atypical mastoiditis with facial paralysis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1984;7: 173-7.
- Glossmann JP, Staak JO, Wickenhauser C, Diehl V, Josting A. Extramedullary acute myeloid leukemia (granulocytic sarcoma) with arm paresis, maculopapular exanthema and organ involvement. Leuk Lymphoma 2003;44:1619-21.
- Landis DM, Aboulafia DM. Granulocytic sarcoma: an unusual complication of aleukemic myeloid leukemia causing spinal cord compression. A case report and literature review. Leuk Lymphoma 2003;44:1753-60.
- Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute non-lymphocytic leukemia: a clinical review. J Clin Oncol 1995;13:1800-16.
- Menasce LP, Banerjee SS, Beckett E, Harris M. Extra-medullary myeloid tumour (granulocytic sarcoma) is often misdiagnosed: a study of 26 cases. Histopathology 1999;34:391-8.
- Mrózek K, Bloomfield CD. Clinical significance of the most common chromosome translocations in adult acute myeloid leukemia. J Natl Cancer Inst Monogr 2008;39:52-7.
- Kelly J, Foot NJ, Conneally E, et al. 3'CBF β deletion associated with inv(16) in acute myeloid leukemia. Cancer Genet Cytogenet 2005;162:122-6.