

## 급성적백혈병에서 발생한 뇌실질의 과립세포육종 1예

부산대학교 의과대학 내과학교실

정재훈 · 권보란 · 김미라 · 송무곤 · 설영미 · 최영진 · 신호진 · 정주섭 · 조균제

### A Case of Granulocytic Sarcoma in the Brain of a Patient with Acute Erythroleukemia

Jae-Hoon Cheong, M.D., Bo-ran Kwon, M.D., Mi-ra Kim, M.D., Mu-gon Song, M.D., Young-mi Seol, M.D., Young-Jin Choi, M.D., Ho-Jin Shin, M.D., Joo-Seop Chung, M.D. and Goon-Jae Cho, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

Granulocytic sarcoma is a localized tumor that's composed of immature granulocytic cells and this is more common in patient with 8;21 translocation. We present here a case in a 64-year-old man who was diagnosed with acute myelogenous leukemia (erythroleukemia) that had a complex hyperdiploid karyotype. While he underwent chemotherapy, he developed nausea, vomiting, headache and dysarthria. After several diagnostic work-ups, granulocytic sarcoma in the cerebellum and leptomeningeal metastasis of his leukemia were found on the magnetic resonance imaging and the cerebrospinal fluid cytology. (*Korean J Hematol* 2008;43:272-275.)

**Key Words:** Leukemia, Erythroblastic, Acute, Sarcoma, Myeloid, Brain

#### 서 론

과립세포육종(granulocytic sarcoma)은 미성숙한 백혈병 세포로 이루어진 골수외종양이다.<sup>1)</sup> 녹색종(chloroma)으로도 불리며, 대부분 AML1/ETO t(8;21), (q22, q22)의 유전자 이상이 있는 급성골수성백혈병에서 발생이 보고되었고, 급성적백혈병(erythroleukemia, FAB AML-M6)에서는 아직 보고된바 없다. 복잡한 고배수성의 이상 핵형을 가진 급성적백혈병 환자에서 뇌실질의 과립세포육종 발생 및 연수막의 백혈병 침범과 함께 불량한 예후를 보였던 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

#### 증 례

**환자:** 64세 남자, 송○석

**현병력:** 내원 3달 전부터 멍이 잘 들었고, 2달 전부터 이틀에 한차례 코피가 났었으며. 열흘간의 흑색변이 있어 내원하였다.

**과거력:** 평소 건강하였으며, 특이 병력이나 약물복용력은 없었다.

**검사실 소견:** 내원 당시 말초혈액도말검사서 백혈구 27,320/uL, 모세포 46%, 혈색소 5.8g/dL, 망상적혈구 8.45%, 혈소판 10,000/uL로 백적혈구모세포성 특징(leukoerythroblastic feature)과 모세포 및 상당수의 비정상적인 유핵적혈구가 보였다. 골수조직검사에서는 다수의 비정상적인 적혈구계 전구세포(유핵세포의 80%)

접수 : 2008년 5월 8일, 수정 : 2008년 11월 20일

승인 : 2008년 11월 24일

교신저자 : 조균제, 부산시 서구 아미동 1-10번지

☎ 602-739, 부산대학교 의과대학 내과학교실

Tel: 051-240-7225, Fax: 051-254-3127

E-mail: gicho@pusan.ac.kr

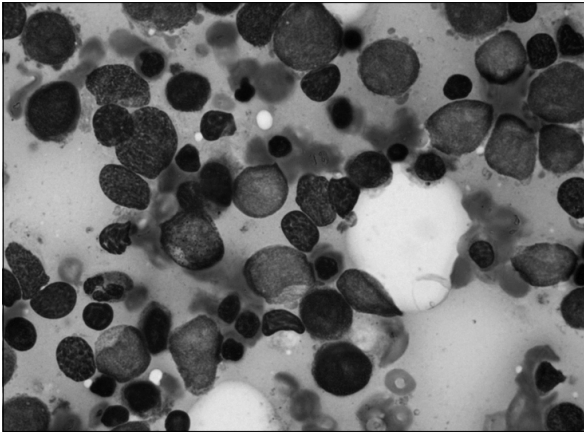
Correspondence to : Goon-Jae Cho, M.D.

Department of Internal Medicine College of Medicine Pusan National University

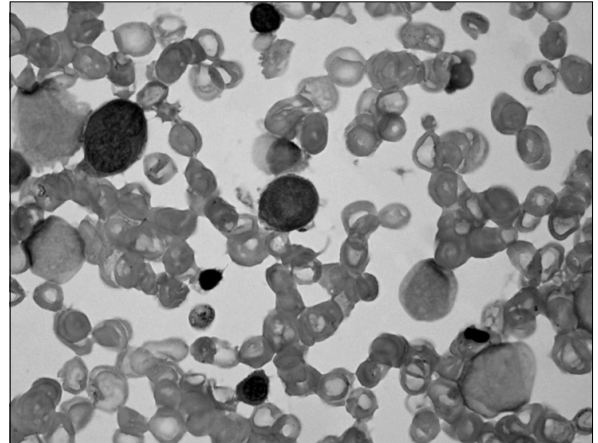
1-10, Ami-dong, Seo-gu, Busan 602-739, Korea

Tel: +82-51-240-7225 Fax: +82-51-254-3127

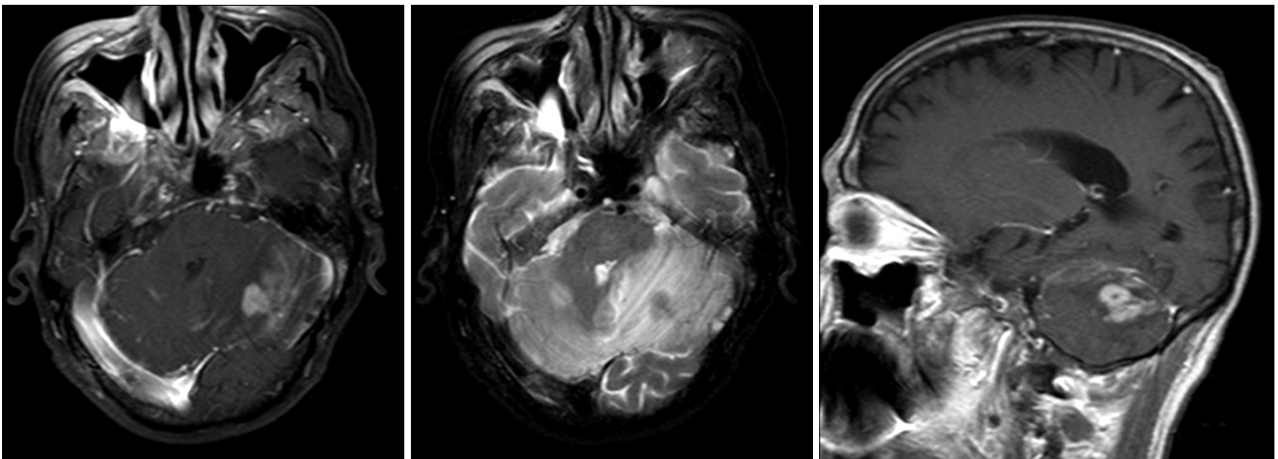
E-mail: gicho@pusan.ac.kr



**Fig. 1.** The touch preparation of bone marrow biopsy demonstrating moderately hypercellular marrow with marked proliferation of severe dysplastic erythroid precursors (80% of all nucleated cells) and blasts. (Wright-Giemsa stain, 1,000×, adapted from Department of Laboratory Medicine, Pusan National University Hospital).



**Fig. 2.** Dysplastic erythroid precursors are Periodic Acid Schiff (PAS) stain positive. (1,000×, adapted from Department of Laboratory Medicine, Pusan National University Hospital).



**Fig. 3.** Magnetic resonance imaging shows mass lesion in left cerebellum which shows high signal intensity on T1-weighted image and low signal intensity on T2-weighted image.

가 보였다(Fig. 1, 2).

**진찰소견:** 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 결막이 창백하였으며, 공막의 황달 소견이나 두경부 림프절 종대는 없었다. 흉부청진소견에서 폐야에 수포음은 들리지 않았고, 심박동은 규칙적이었으며 심잡음도 관찰되지 않았다. 복부진찰에서 간이나 비장의 비대 소견은 없었으며, 정상적인 장음이 확인되었고 압통 부위는 없었다. 환자의 팔과 다리에는 자반이 관찰되었다.

**임상경과:** 환자는 골수검사 결과 AML M6 (pure erythroid leukemia)로 진단되어 AI 7+3 (Ara-C 100mg,

idarubicin 12mg) 관해유도항암요법을 받았고, 항암치료 26일째 골수검사에서 종양세포의 존속(persistence) 소견으로 AI 5+2 (Ara-C 200mg, idarubicin 8mg) 재관해유도항암요법을 다시 받았다. 염색체 결과는 51~59, XY, +4, +6, +7, +8, +11, +12, +13, +14, +15, +15, +20, +21, +3~4mar[cp20], hyperploidy로 보기 드문 복잡한 핵형(composite karyotype)을 보였다. 2번째 재관해유도항암요법 제24일에 오심, 구토, 두통과 구음장애를 보여 시행한 두부 CT에서 좌측소뇌에 광범위한 저밀도병변이 관찰되었고, 뇌종양 또는 급성뇌경색의 감별을 위해 두부자기공명영상을 시행하였다. 좌측소

뇌반구에 T2 고신호, T1 저신호의 덩이효과(mass effect)를 함께 보이는 병변이 발견되었고(Fig. 3), 조영증강에서 뇌실질에 결절성병변 및 연수막(leptomeningeal)의 조영증강소견이 나타나 백혈병의 뇌실질 및 연수막 침범이 의심되어 뇌척수액 천자 검사를 시행하였다. 그 결과 세포수 567, 종양세포 90%로 백혈병의 연수막 침범이 확인되어 척수강내 methotrexate 15mg을 투여 하였다. 소녀의 병변이 과립세포육종이 의심되어 조직검사를 고려하였으나 백혈구감소증이 동반된 상태에서 이를 뒤부터 고열, 기침, 가래가 증가하면서 흉부 엑스선검사 및 전산화단층촬영술에서 폐렴이 진단되었고, 광범위 항생제와 과립백혈구-집락자극인자(granulocyte colony-stimulating factor; G-CSF)를 투여하였으나 시간이 경과함에 따라 점차 악화되어 약 1개월 후 환자는 사망하였다.

## 고 찰

급성적백혈병은 19세기 초 Giovanni Di Guglielmo가 처음으로 언급하였으며, 급성 Di Guglielmo 증후군 등으로 불리기도 하였다. 현재는 FAB class에서 M6으로 분류되고, WHO 분류법으로는 acute myeloid leukemia, not otherwise categorized에 M6a-erythroleukemia (erythroid/myeloid)와 M6b-pure erythroid leukemia로 나뉜다.<sup>2)</sup> 주로 적혈구세포계열과 골수세포계열의 증식성 증식으로 발생하며, 드물게 적혈구모세포의 증식만 일어나는 경우도 있다(M6b-pure erythroid leukemia). 미국에서는 de novo 백혈병의 3~5%, 2차성 백혈병의 20~30%를 차지한다. 인종 간에 발병률의 차이는 없으며, 남자에서 빈도가 약간 높고, 주로 50세 이상의 고령에서 발병이 증가하는 것으로 알려져 있다. 치료는 M3를 제외한 다른 급성골수성백혈병과 유사하며, 예후는 항암치료에 대한 반응률이나 특정 세포유전자형의 발현 유무에 따라 다르지만 일반적으로 불량하다. 적혈구모세포에 대한 골수모세포의 비율이 높을수록 좀 더 좋은 예후를 보인다.

과립세포육종은 종양세포 내의 myeloperoxidase로 인해 녹색을 띠기 때문에 녹색종으로도 불리우나, Rappaport에 의하면 30% 정도에서 회색이나 갈색 등으로 보이는 경우도 있어 과립세포육종이 적절한 명칭이다.<sup>3)</sup> 대부분 급성 및 만성골수성백혈병이나 골수증식 질환과 연관되어 발병하며, 골수성백혈병 환자의 약 3.1%로 보고되고 있다. 그러나 사후 부검에서 발견되는 경우가 다수 있어 실제 빈도는 이보다 많을 것으로

추측된다.<sup>4)</sup> 병리학적으로 미분화된 특성이 있어 비호지킨림프종으로 오진되기도 하며,<sup>5)</sup> 이는 Chloroacetate esterase (CAE) 염색으로 구분할 수가 있다.<sup>6)</sup> 뼈, 안와(orbit), 부비동, 척수강, 뇌, 피부, 위장, 대장, 신장, 유방, 자궁, 질 등 인체의 거의 대부분의 조직에서 발병할 수 있다.<sup>7)</sup>

백혈병이 중추신경계를 침범하는 경우 대개는 연수막백혈병(meningeal leukemia)의 형태로 나타나며, 뇌실질 내 과립세포육종 형성은 드물다. 증상 및 징후는 침범하는 구조물에 따라 다를 것이며, 두부자기공명영상에서 가장 좋은 진단 방법이나, 확진을 위해서는 조직검사가 필수이다. 치료는 대개 방사선 치료 후 항암치료이며 이전에 받았던 치료에 따라 달라질 수 있다. 뇌실질 내 과립세포육종의 치료에 관한 문헌이 많지 않아 확립된 가장 적절한 치료 방법은 아직 정해진 바 없다. 백혈병의 치유 빈도가 늘어남에 따라 뇌실질 내 과립세포육종은 증가할 것으로 여겨지는데, 이는 대부분의 항암제가 뇌-혈액 장벽을 통과하기 힘들기 때문이다. 빈도가 드물기 때문에 급성골수성백혈병 환자마다 과립세포육종에 대한 선별검사를 하지는 않는다.<sup>8)</sup>

과립세포육종과 관련이 있을 것으로 생각되는 유전자 이상이 몇 가지 보고되고 있다. 빈도가 증가한다고 알려진 유전자 이상으로 t(8;21)이 있으나,<sup>9)</sup> 최근 Pileri 등의 보고에 따르면 절반 정도에서 유전자 이상이 발견되었으며 monosomy 7, trisomy 8, mixed lineage leukemia-splitting (8.5%)의 빈도로 나타났고, 국내에서도 소아를 대상으로 한 연구에서 MLL 재배열이 있을 때 빈도가 증가된다는 보고가 있으나,<sup>10)</sup> 이번 증례와 같이 복잡한 핵형을 가진 경우는 보고된 바가 없다.

복합핵형(complex karyotype)은 de novo MDS/AML의 15%, 이차성 MDS/AML의 50% 가량에서 보고되며,<sup>11)</sup> 일반적으로 고용량의 항암치료에도 불구하고 불량한 예후를 보인다. 추가되는 염색체로는 +8, +10, +11이 흔하고, 결손은 -7, -18, -17이 많았다는 보고가 있으며, 염색체 전체보다는 일부(5q, 17p, 12p)의 결손이나 재배열이 많다.<sup>12)</sup> 일반적으로 염색체의 추가보다는 결손이 많으며, 이는 종양억제유전자의 손실이 백혈병의 발생에 중요한 역할을 함을 의미하는 것으로 해석된다.<sup>11)</sup> 증례에서는 보기 드물게 복잡하고 다양한 염색체 변이가 발견되었는데, 환자는 2번에 걸친 관해 유도항암요법에도 저항성을 보이며 결국 감염증으로 사망한 것으로 미루어 볼 때 복합핵형이 불량한 예후와 관계가 있을 것으로 추측할 수 있다.

이번 증례에서는 뇌척수액 검사에서 암세포가 발견

되었지만 뇌조직 검사는 시행하지 못하였기에 뇌실질의 과립세포육종은 임상적, 방사선학적으로만 검증되었다.

## 요 약

과립세포육종은 미성숙한 과립세포로 구성된 종양으로, t(8;21)의 유전자 이상이 있는 경우에 더 잘 동반된다. 저자들은 복합핵형을 보였던 급성적백혈병으로 진단된 64세 남자 환자에서 항암치료 이후에 오심, 구토, 두통, 말더듬증이 발생하였고, 두부자기공명영상 및 뇌척수액 세포검사 결과 소뇌의 과립세포육종 및 백혈병의 연수막침범이 증명된 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Krishnamurthy M, Nusbacher N, Elguezabal A, Seligman BR. Granulocytic sarcoma of the brain. *Cancer* 1977;39:1542-6.
- 2) Domingo-Claros A, Larriba I, Rozman M, et al. Acute erythroid neoplastic proliferations. A biological study based on 62 patients. *Haematologica* 2002;87:148-53.
- 3) Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system, in *Atlas of Tumor Pathology, Section III, Fascicle 8*. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1967;241-7.
- 4) Muss HB, Moloney WC. Chloroma and other myeloblastic tumors. *Blood* 1973;42:721-8.
- 5) 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.
- 6) Neiman RS, Barcos M, Berard C, et al. Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. *Cancer* 1981;48:1426-37.
- 7) Nishimura S, Kyuma Y, Kamijo A, Maruta A. Isolated recurrence of granulocytic sarcoma manifesting as extra- and intracranial masses - case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004;44:311-6.
- 8) Meltzer JA, Jubinsky PT. Acute myeloid leukemia presenting as spinal cord compression. *Pediatr Emerg Care* 2005;21:670-2.
- 9) Tallman MS, Hakimian D, Shaw JM, Lissner GS, Russell EJ, Variakojis D. Granulocytic sarcoma is associated with the 8;21 translocation in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1993;11:690-7.
- 10) Park KU, Lee DS, Lee HS, Kim CJ, Cho HI. Granulocytic sarcoma in MLL-positive infant acute myelogenous leukemia: fluorescence in situ hybridization study of childhood acute myelogenous leukemia for detecting MLL rearrangement. *Am J Pathol* 2001;159:2011-6.
- 11) Alvarez S, Cigudosa JC. Gains, losses and complex karyotypes in myeloid disorders: a light at the end of the tunnel. *Hematol Oncol* 2005;23:18-25.
- 12) Schoch C, Haferlach T, Bursch S, et al. Loss of genetic material is more common than gain in acute myeloid leukemia with complex aberrant karyotype: a detailed analysis of 125 cases using conventional chromosome analysis and fluorescence in situ hybridization including 24-color FISH. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;35:20-9.