

폐포단백증 환자에서 발생한 혼합형급성백혈병 1예

부산대학교 의과대학 내과학교실

정홍렬 · 이하린 · 박수범 · 김효정 · 이나리아
정재훈 · 김미라 · 최영진 · 정주섭 · 조군제

A Case of Acute Biphenotype Leukemia after Diagnosis of Pulmonary Alveolar Proteinosis

Hong-Ryeol Cheong, M.D., Ha-rin Lee, M.D., Su-Bum Park, M.D., Hyo-Jeong Kim, M.D.,
Na-Ri-A Lee, M.D., Jae-Hoon Cheong, M.D., Mi-Ra Kim, M.D., Young-Jin Choi, 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

We present the case of a 34-year-old man with acute biphenotype leukemia that co-expressed B-lymphoid and myeloid antigen after the diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis (PAP). The diagnosis of PAP was established by Periodic Acid-Schiff reaction staining on the Video Associated Thoracoscope guided lung biopsy and biphenotype leukemia was revealed by immunohistochemical stains of the blasts harvested from the bone marrow biopsy. Supposedly, PAP follows a hematologic malignancy, yet this case shows the reverse sequence. (*Korean J Hematol* 2009;44:117-121.)

Key Words: Pulmonary alveolar proteinosis, Acute biphenotype leukemia, B-lymphoid, Myeloid

서 론

폐포단백증은 지질이 풍부한 Periodic-Acid-Schiff (PAS) 염색양성의 단백질질이 폐포와 원위부기관지에 차있는 특이한 질환으로서 폐간질의 구조는 정상적으로 유지되면서 폐포내 축적된 비정형의 단백질 물질로 인해 가스교환의 장애를 일으키는 미만성 폐질환이다.¹⁾ 1958년 Rosen 등이 처음 보고한 이래로 아직까지 그 발병기전에 대해서 명백히 규명되지 않고 있다.²⁾ 폐포단백증은 유전적 혹은 후천적인 다양한 원인이 있는 것으로 알려져 있고, 이중 급성백혈병에서 골수구성아세포(myeloid blast)에 의한 결손된 GM-CSF (Granulocyte macrophage colony-stimulating factor)의 생성

이 이차적인 폐포단백증을 유발하는 것으로 보고된 바 있다.³⁾ 현재까지 급성골수성백혈병이 진단된 환자, 혹은 백혈병의 진단과 동시에 폐포단백증이 진단된 몇몇 증례들이 보고된 바 있지만, 폐포단백증이 진단된 이후 급성백혈병이 발생한 증례는 없었다. 이에 저자들은 폐포단백증 진단 6년 이후, 혼합형급성백혈병이 진단된 34세 남자를 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 34세, 남자

주 소: 진행하는 호흡곤란

현병력: 환자는 6년 전 흉강경하 췌기생검상 폐포단백증(pulmonary alveolar proteinosis)을 진단받고(Fig.

접수 : 2009년 3월 17일, 수정 : 2009년 5월 14일

승인 : 2009년 5월 17일

교신저자 : 조군제, 부산시 서구 아미동 1-10번지

☎ 602-739, 부산대학교 의과대학 내과학교실

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

E-mail: chyj@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: chyj@pusan.ac.kr

1) 전폐세척술(whole lung lavage)시행 후 증상 및 방사선학적 소견이 호전되어(Fig. 2) 외래에서 경과관찰중이던 환자로 수일간 지속된 고열과 호흡곤란을 주소로

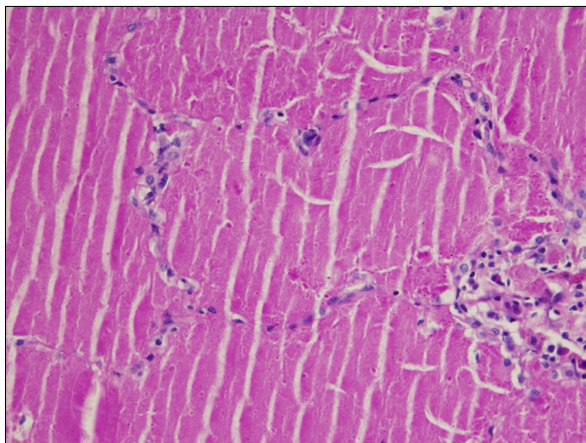


Fig. 1. VATS lung biopsy. VATS biopsy showed many homogeneous, eosinophilic diastase-resistant PAS reactive material deposition in intra alveolar space (H&E $\times 400$).

응급실을 내원하였다.

신체검사소견: 내원당시 혈압 120/70mmHg, 맥박 분당 80회, 호흡수 분당 22회, 체온 38.5°C였고 급성병색을 보였으며 의식은 명료하였다. 두경부에 림프절은 만져지지 않았으며 흉부청진상 양측호흡음이 감소되

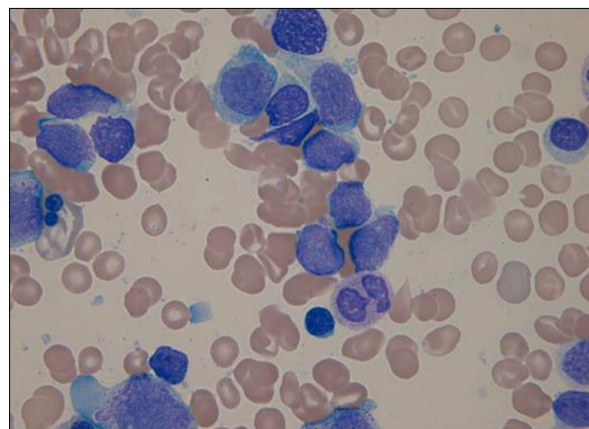


Fig. 3. BM aspiration. BM aspiration showed several undifferentiated blasts.

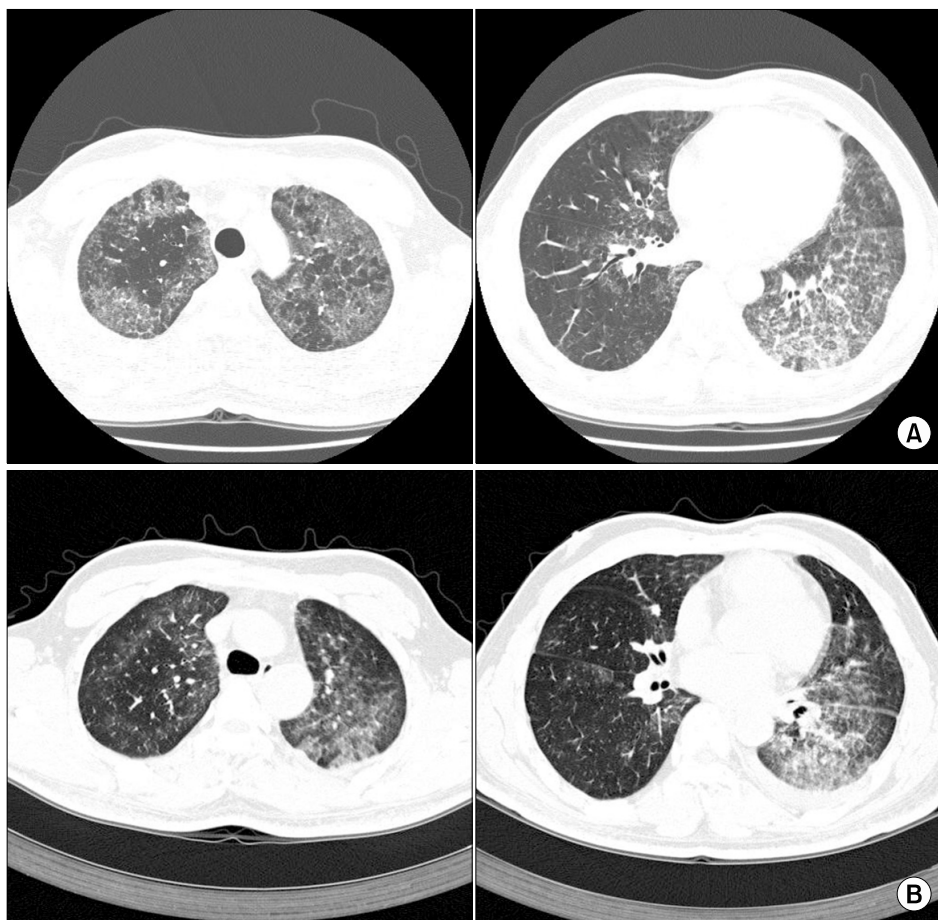


Fig. 2. Computed tomography done before (A) and after (B) whole lung lavage.

어 있었다. 복부검사서 장음은 정상이었고 간과 비장은 촉진되지 않았으며 그밖에 특이사항은 관찰되지 않았다.

검사소견: 내원당시 말초혈액검사서 적혈구 15.6g/dl, 혈소판 338,000/ μ l, 백혈구 52,000/ μ L로 백혈구증다증이 관찰되었고, 이들중 46%는 아세포(blast)들이었다. 골수 검사에서 53%가 아세포였고(Fig. 3), 면역학적 검사상 골수성 및 B림프구성 표지자를 동시에 나타내었고(CD19+, CD10+, Tdt+, MPO+, CD13+, CD33+), 세포유전자검사상 BCR/ABL1 유전자재배열을 보였다(Fig. 4). 혈청검사서 LDH (lactate dehydrogenase) 1,217 IU/L로 증가되어 있었고, AST/ALT 27/33IU/L, BUN/Cr 8.9/0.9mg/dL였다. 동맥혈가스 검사서 pH 7.45, PaO₂ 39mmHg, PaCO₂ 59.7mmHg, HCO₃⁻ 27.7mEq/L, 산소포화도 92%로 저산소혈증과 고이산화탄소혈증을 보였다. 폐기능검사서 중증제한성환기장애 소견을

보였다.

방사선검사소견: 본원에서 시행한 흉부단순방사선검사서 양측폐하엽에 망상과립형의 음영이 관찰되었으며, 흉부전산화단층촬영에서 양측폐하엽에 소위 “crazy paving” 양상의 간유리음영(ground glass opacity)이 관찰되었다(Fig. 5).

기관지내시경소견: 기관지내 특별한 이상소견은 관찰되지 않았고, 좌하엽에서 기관지세척 검사를 시행한 결과 회수액이 폐포단백증에서 보이는 전형적인 우유양 혼탁을 보였다.

치료 및 임상경과: 환자의 전신상태가 양호하지 않았고, 폐평변이 폐렴을 완전히 감별할 수는 없었기 때문에 전신마취하에 전폐세척술은 시행하지 못하였다. 환자의 백혈구 수치가 73,220/ μ l까지 증가하여, Hydroxyurea 4g을 투여하였다. 10일 이후 확인한 혈액검사상 백혈구수치는 14,500/ μ l까지 감소하였고, 호흡곤란

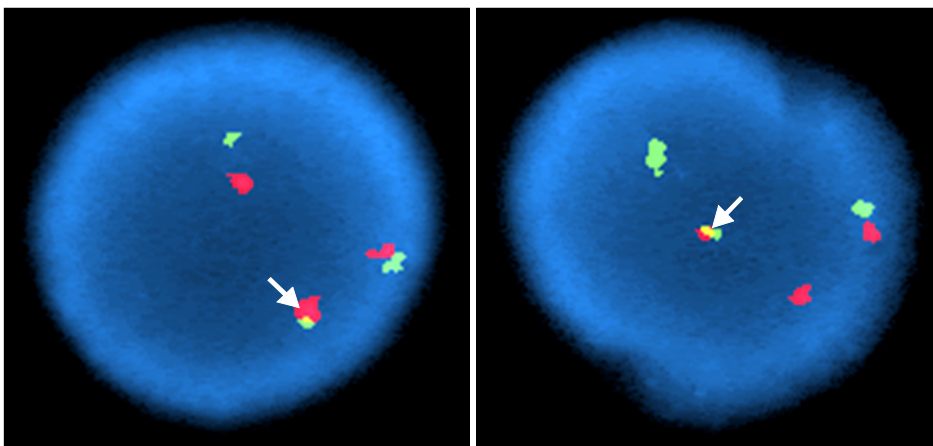


Fig. 4. Cytogenetic study showed BCR/ABL1 gene rearrangement.



Fig. 5. Plain chest X-ray and computed chest tomography at 2nd admission. X-ray showed interval increasing extent of crazy paving appearance and ground glass opacity in both lungs.

도 완화되었다. 동반된 폐렴으로 인해 항암제는 곧바로 투약하지 못하였다. 2주간 항생제를 투약하였고, 이후 항암제 투약을 권유하였으나, 환자와 보호자는 거절하였고, 15일 후 보존적 치료 위해 2차병원으로 전원하였다.

고 찰

폐포단백증은 표면활성제 기원의 인지질이 폐포내에 다량으로 축적되어 산소화의 장애가 생기는 질환으로 표면활성제의 분해가 감소하거나 그 기능에 문제가 생기는 것이 병인으로 알려져 있다.¹⁾ 원인에 따라 선천성과 후천성으로 분류되며 후천성은 다시 이차성과 특발성으로 분류할 수 있다. 선천성 폐포단백증은 표면활성 단백질 B의 결핍 또는 GM-CSF 수용체 베타 연쇄의 이상으로 발생하는 것으로 생각되며, 후천성 중에 90%를 차지하는 특발성 폐포단백증은 GM-CSF 자가항체의 존재로 인한 대식세포의 기능 이상으로 표면활성제의 제거에 문제가 생기면서 발생하는 것으로 보인다.⁴⁾ 폐포단백증에서 GM-CSF의 역할을 증명하는 여러 연구들이 시행되었는데 Dranoff 등은 GM-CSF가 결손된 돌연변이쥐에서 폐포단백증과 유사하게 표면활성물질과 표면활성아포단백이 축적되는 것을 관찰하였고,⁵⁾ 다시 돌연변이 쥐에게 GM-CSF 유전자를 재구성 시켰을 때 폐포단백증이 완치되는 것을 관찰하였다.⁶⁾ 이차성 폐포단백증은 규사, 시멘트분진, 알루미늄분진, 이산화 티타늄 등과 같은 화학물질에의 노출이 발병과 관계가 있다는 보고가 있으며, 혈액종양이나 후천성면역결핍증에서 폐포단백증의 발생도 보고되고 있다.⁷⁾ 현재까지의 문헌고찰에 따르면 혈액종양과 동반된 폐포단백증은 전체 원인의 8%정도이며, 전 세계적으로 수십례가 보고되었다. 폐포단백증의 발병이 혈액종양자체와 관련있는지, 혹은 치료과정과 관련이 있는지 명확하지는 않지만, 골수구성아세포에 의한 결손된 GM-CSF의 생성이 이차적인 폐포단백증을 유발하는 것이 가설로 보고된 바 있다.⁸⁾

폐포단백증의 발생빈도는 100,000명당 1명 정도로 매우 드문 질환으로 20대에서 50대의 연령층에서 많이 발생하며 남녀의 비는 2대 1 정도로 남자에게서 많은 것으로 알려져 있다. 임상증상으로는 저산소증으로 인한 점진적인 호흡곤란과 소량의 객담을 동반한 기침 등이 흔하며, 이차감염이 동반될 경우, 발열, 흉통, 객혈 등이 발생하기도 한다. 이학적 소견으로는 청진상 수포음, 청색증, 곤봉지, 간비대 등을 보이기도 하지만

상당수의 환자들에게서 이학적 소견상 특이소견을 찾기 어려운 경우가 많다.³⁾ 검사소견상 적혈구증다증, 백혈구증다증, 고글로블린혈증 및 고지혈증이 올 수 있으며 혈청 총 LDH가 증가할 수도 있다. 혈청 LDH의 증가는 병의 활성도와 관계있다고 한다.⁹⁾ 혈청SP-A (surfactant protein A)와 SP-D (surfactant protein D)가 폐포단백증에서 현저하게 증가된 소견을 보이기도 하지만 특이도가 높지는 않다.^{10,11)} 폐기능 검사는 질병의 경과에 따라 폐용적 감소로 인한 제한성 환기장애, 확산능의 감소, 폐탄성의 감소를 보이며, 동맥혈저산소증이 보인다. 20%정도에서 폐쇄성기능장애를 보이는 경우도 있다.

단순흉부방사선소견으로는 양측 폐를 비교적 비슷한 정도로 침범하고 폐부종의 양상과 비슷하나, 엽상침윤 혹은 결절상병변을 나타낼 수 있다. 흉부전산화단층촬영에서는 엽간격벽의 비후와 함께 간유리양영역이 지도상으로 분포하여 고르지 못한 포장길모양 같은 소위 'crazy-paving appearance'가 나타나면 본증을 시사한다.¹²⁾

진단은 폐포세척술, 경기관지폐생검으로 확진할 수 있고, 기관지경에 의한 진단방법이 실패했을 때 개흉 폐생검으로 확진할 수 있다. 폐포세척술에서 우윳빛의 삼출액이 나오고 이 삼출액이나 기관지생검표본을 광학현미경으로 관찰하면 폐포내에 PAS염색에 강한 양성을 나타내는 호산성과립성침착이 관찰되며, 전자현미경 소견에서 증판상소체를 나타내는 표면활성단백질을 증명하면 확진이 가능하다.⁷⁾ 최근에는 특발성 폐포단백증의 병인이 주로 GM-CSF의 자가항체에 의한 폐포대식세포의 이상에 기인함이 밝혀지면서 혈청내 GM-CSF의 자가항체를 측정함으로써 폐포단백증을 진단하거나 선별검사에 이용하려는 시도가 이루어지고 있다.¹³⁾

치료는 이차성의 경우 기저질환에 대한 치료가 근간을 이루고 있다. 백혈병과 동반된 이차성 폐포단백증의 경우, 치료목적의 전폐세척술은 별 효과가 없었으며, 호중구감소증에서 회복되거나 완전관해가 온 시점과 동시에 폐포단백증이 호전되어 이차성 폐포단백증이 가역적일 수 있음을 주장한 보고가 있다.¹⁴⁾ 특발성의 경우는 일단 폐포단백증으로 진단이 되면 환자를 적극적으로 치료할 것인지 아니면 임상경과를 보면서 자연적인 치유를 기다릴 것인지를 결정해야 한다. 증상이 없고 특별한 장애가 없으면 치료 없이 기다려 볼 수 있다. 대략 25%정도에서 자연관해가 올 수 있기 때문이다. 증상이 있고 지속적인 저산소증으로 인한 조

직손상의 증후가 있으면 치료를 시작한다. 현재 가장 효과적인 치료는 전폐세척술이 인정받고 있다. 전폐세척술을 시행한 환자는 거의 모두 건강한 상태로 회복되며, 일부의 환자에서만 반복적인 전폐세척술이 요구되는 것으로 알려져 있다. 최근에는 GM-CSF 자가항체에 의한 병인이 밝혀지면서 GM-CSF치료가 활발히 연구되어지고 있으나 아직까지는 전폐세척술이 치료의 표준으로 여겨지고 있다.^{4,15)}

본 증례는 6년 전 흉강경하 췌기생검을 통하여 광학현미경상 폐포내에 PAS 염색 양성을 보이는 표면활성단백질을 확인하여 진단을 하였다. 전폐세척술을 전신마취하에 시행 후 증상 호전되어 외래에서 경과관찰하던 중 진행하는 호흡곤란과 발열로 다시 내원하였고, 검사상 폐포단백증의 악화와 혼합형급성백혈병을 진단하였다. 현재까지 급성골수성백혈병이 진단된 환자, 혹은 백혈병의 진단과 동시에 폐포단백증이 진단된 몇몇 증례들이 보고된 바 있지만, 폐포단백증이 진단된 이후 급성백혈병이 발생한 증례는 없었다. 저자들이 보고한 환자는 폐포단백증이 먼저 진단되고, 이후 혈액암이 진단되었기에, 이차성 폐포단백증과 발생기전에 차이가 있을 것으로 생각되나, hydroxyurea 투여 이후 폐포단백증 증상이 완화되었으므로, 두 질병 사이에는 선후관계 이상의 상관관계가 있음을 시사하고 있다.

요 약

저자들은 폐포단백증 진단 후, 골수성 및 B림프구성표지자를 동시에 나타내는 혼합형급성백혈병이 진단된 34세 남자를 보고하는 바이다. 폐포단백증은 흉강경을 통한 폐생검에서 PAS 염색에 강한 양성을 나타내는 침착물질을 확인함으로써 진단을 하였고, 혼합형급성백혈병은 골수검사 및 면역조직검사를 통해 진단을 할 수 있었다. 현재까지 급성골수성백혈병이 진단된 환자, 혹은 백혈병의 진단과 동시에 폐포단백증이 진단된 몇몇 증례들이 보고된 바 있지만, 폐포단백증이 진단된 이후 급성 백혈병이 발생한 증례는 없었다.

참 고 문 헌

- 1) Claypool WD, Rogers RM, Matuschak GM. Update on the clinical diagnosis, management, and pathogenesis of pulmonary alveolar proteinosis (phospholipidosis). *Chest* 1984;85:550-8.
- 2) Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958;258:1123-42.
- 3) Prakash UB, Barham SS, Carpenter HA, Dines DE, Marsh HM. Pulmonary alveolar phospholipidproteinosis, experience with 34 cases and a review. *Mayo Clin Proc* 1987;62:499-518.
- 4) Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2003;349:2527-39.
- 5) Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M, et al. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science* 1994;264:713-6.
- 6) Huffman JA, Hull WM, Dranoff G. Pulmonary epithelial cell expression of GM-CSF corrects the alveolar proteinosis in GM-CSF-deficient mice. *J Clin Invest* 1996;97:649-55.
- 7) Park MS, Jung SC, Jin MI, et al. A case of pulmonary alveolar proteinosis associated with pulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis* 2002;52:411-8.
- 8) Doki N, Hoshino T, Irisawa H, Sakura T, Miyawaki S. Acute myeloid leukemia complicated with pulmonary alveolar proteinosis at presentation. *Rinsho Ketsueki* 2005;46:522-6.
- 9) Martin RJ, Rogers RM, Myers NM. Pulmonary alveolar proteinosis: shunt fraction and lactic acid dehydrogenase concentrations as aids to diagnosis. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:1059-62.
- 10) Honda Y, Kuroki Y, Shijubo N, et al. Aberrant appearance of lung surfactant protein A in sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and its clinical significance. *Respiration* 1995;62:64-9.
- 11) Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E, et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1860-6.
- 12) Holbert JM, Costello P, Li W, Hoffman RM, Rogers RM. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:1287-94.
- 13) Bonfield TL, Russell D, Burgess S, Malur A, Kavuru MS, Thomassen MJ. Autoantibodies against granulocyte macrophage colony-stimulating factor are diagnostic for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;27:481-6.
- 14) Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E, Atassi K, Bernaudin JF. Secondary proteinosis is reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:788-94.
- 15) Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2006;130:227-37.