

만성 호중구성 백혈병 1례

계명대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리학교실 * 및 유전의학연구소

이홍석 · 박근규 · 장용식 · 전동식 * · 송홍석 ·

A Case of Chronic Neutrophilic Leukemia

Hong Suk Lee, M.D., Keun Kyu Park, M.D., Young Seok Jang, M.D.,
Dong Seok Jeon, M.D.*; Hong Suk Song, M.D.

Department of Internal Medicine, Clinical Pathology* Keimyung University

School of Medicine, and Institute of Medical Cytogenetics

Taegu, Korea

=Abstract=

Chronic neutrophilic leukemia is a very rare myeloproliferative disorder of uncertain pathogenesis characterized by persistent neutrophilia without identifiable cause. Additionally chronic neutrophilic leukemia is characterized by hepatosplenomegaly, elevated leukocyte alkaline phosphatase, increased serum uric acid, bone marrow granulocyte hyperplasia, and the absence of philadelphia chromosome.

Recently we have experienced a case of neutrophilic leukemia in a 55 years old woman. On admission, peripheral blood leukocyte count was 94,000/ μ L and consist of 92% neutrophils. Many neutrophils had toxic granules, vacuoles and Döhle bodies. The underlying disease for leukemoid reaction had not been detected. Leukocyte alkaline phosphatase score was elevated. The bone marrow smear showed myeloid hyperplasia. The cytogenetic study shows normal bone marrow cell karyotype without philadelphia chromosome. The patient died after 13 months from the treatment with hydrexoyurea and intermittent transfusion.

Key Word : Chronic neutrophilic leukemia

서 론

만성 호중구성 백혈병 (chronic neutrophilic leukemia)은 끌수 증식성 질환의 일종으로 말초 혈액에서 지속적인 성숙 호중구의 증가와

호중구 alkaline phosphatase (LAP)치의 증가를 보이고 필라델피아 염색체가 음성인 것을 특징으로 하는 매우 드문 질환이다(Tanzer *et al.*, 1964). 이외에도 간비증대를 보이며, 혈청 비타민 B12, 비타민 B12 결합 단백질, 요산의 증가

가 관찰되어지고, 다른 감염이나 발열, 악성 종양 등 백혈병양 반응을 일으킬 만한 조건이 없어야 한다(Tanzer *et al.*, 1964). 골수 소견은 대개 심한 골수계 세포의 증식을 보이는데 골수아구와 전골수세포들의 증가는 관찰되지 않으며, 골수계 세포와 적혈구계 세포의 비율은 정상 또는 증가된 소견을 보인다(Bareford & Jacobs, 1980).

국내에서는 1987년도에 처음 보고(임태희 외, 1987)된 이후 현재까지 수례가 보고되어 있을 뿐이다(유성태 외, 1990; 전희선 외, 1992; 이성희 외, 1993; 김형희 외, 1994). 최근 저자들은 말초 혈액에서 성숙 백혈구의 심한 증식을 보인 만성 호중구성 백혈병을 hydroxyurea와 간헐적인 수혈요법으로 치료후 13개월 만에 사망한 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보

고하는 바이다.

증례

- 환자: 김 O 은, 여자 55세
- 주소: 좌상복부 복통
- 과거력 및 가족력: 특이 사항 없음.
- 혈력: 3주 전부터 열감과 전신 쇠약감을 보이다가 좌상복부 복통으로 개인 병원에서 비장이 축지되어 본 병원으로 전원되었다.
- 이학적 소견: 입원 당시 혈압 160/70 mmHg, 체온 36.7°C, 맥박수 84회/분, 호흡수 22회/분이었다. 외견상 만성 병색소견을 보였고 결막은 창백하였다. 심폐음은 정상소견이었고, 복부 축진상 비장이 좌측 늑골 하방

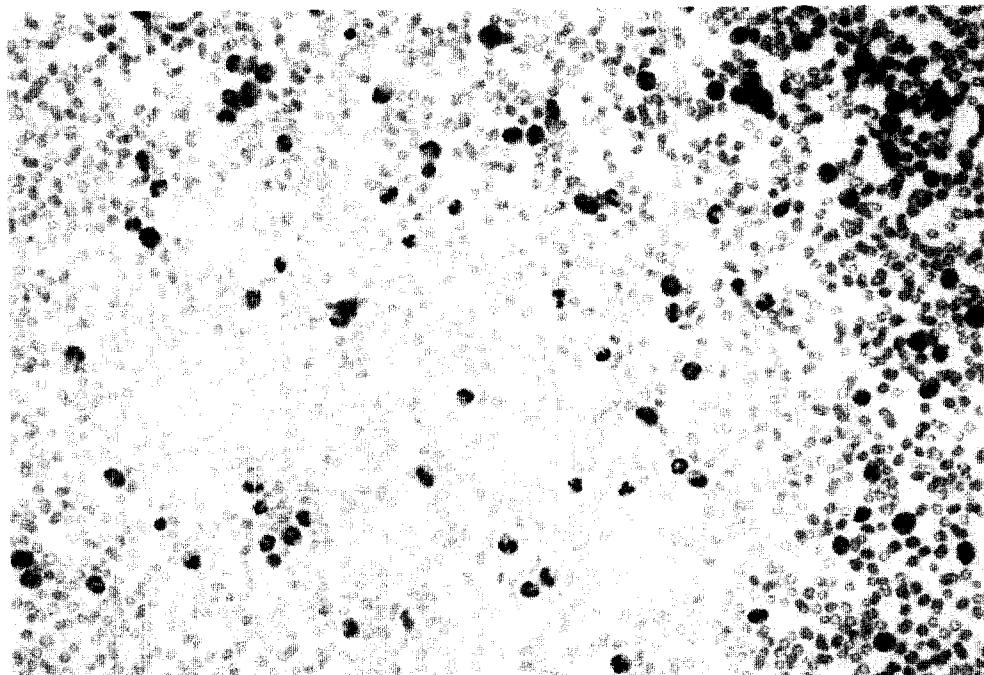


Fig. 1. The peripheal blood smear showed neutrophilic leukocytosis with mature neutrophils (Wright's stain, $\times 100$).

에 15cm 크기로 촉지되었다. 그리고 림프 절은 촉지되지 않았다.

- 검사실 소견 : 입원 당시 말초 혈액 검사에서 혈색소는 5.2g/dL, 백혈구수는 94,000/ μ L, 혈소판수는 164,000/ μ L 이었고, 백혈구 백분율은 분엽 호중구가 92%로 대부분을 차지하였다(Figure 1).

말초혈액 도말검사상 정색소성 정구성 적혈구로서 변형적혈구 증가소견을 보였으며, 백혈구 100개당 2개의 정적모구를 관찰할 수 있었고 심한 백혈구 증가증과 독성파립, Döhle body를 관찰할 수 있었다 (Figure 2). 골수천자 도말검사상 과립구가 88.6%로 증가되었으며 독성파립이 관찰되었으며, 적혈구나 거핵구의 모양에서는 이상 소견이 관찰되지 않았다(Figure 3).

적혈구 침강 속도는 35mm/시간, 망상적 혈구는 0.4%였고 LAP 수치는 312로 증가

되었다. 혈액 응고검사에서는 프로트롬빈 시간이 12.0초, 활성화 부분트롬보플라스 턴시간이 31.6초였다. 혈청 검사에서는 칼슘 8.9 mg/dL, 총단백 8.9g m/dL, 알부민 4.6 gm/dL, 콜레스테롤 72 mg/dL, ALP 421 IU/L, AST 24 IU/L ALT 71 U/L, LDH 330.6 IU/L, 요산 8.7 mg/dL였다. 염색체 검사에서는 46 XX로 정상 소견을 나타내었다.

- 치료 및 경과 : 만성 호중구성 백혈병으로 진단 받은 후 0.5-2 gm/day의 hydroxyurea와 간헐적인 수혈 등으로 치료를 받던 중 백혈구 증가증, 혈소판 감소증이 더욱 진행되면서 진단 후 13개월 만인 1998년 1월 1일에 사망하였다(Table 1).

고 칠

만성 호중구성 백혈병은 일반적으로 만성 골

Table 1. Hematologic findings in disease progression.

	1996.10.14	1997.12.22	1998.1.1
Hb (g/dL)	5.2	7.2	6.6
Hct (%)	18.4	21.7	20.2
WBC (μ L)	94,000	96,180	240,000
Platelet (μ L)	164,000	9,000	13,000
Differential count (%)			
neutrophil	92.0	79.0	85.0
lymphocyte	3.0	2.5	6.0
metamyelocyte	3.0		
myelocyte	2.0	5.0	
promyelocyte		4.5	
monocyte		9.0	4.0
eosinophil			
basophil			3.0

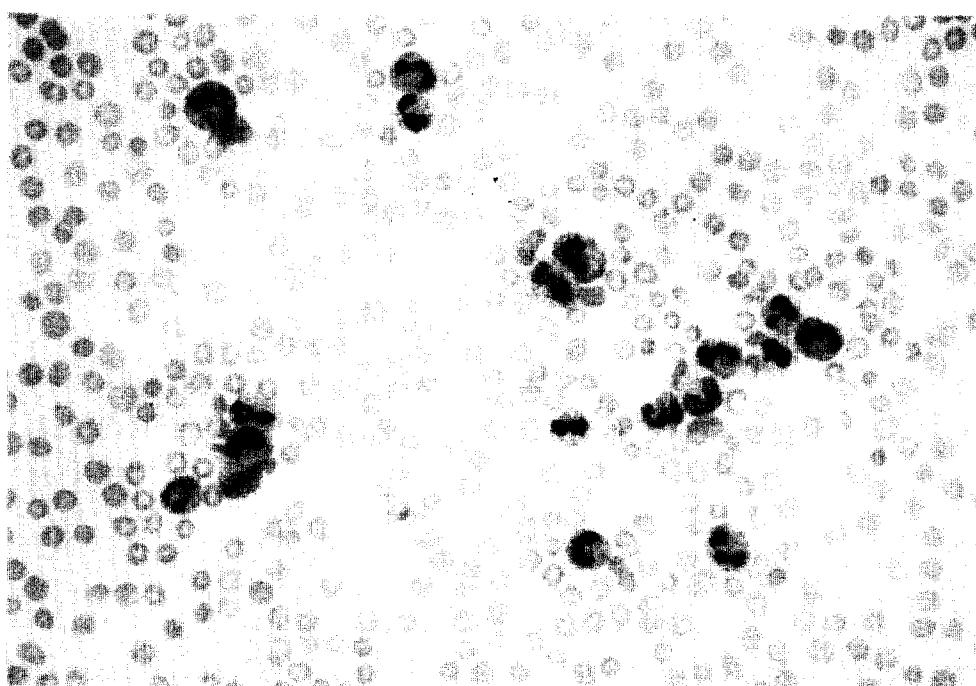


Fig. 2. Neutrophils with toxic granules, vacuoles and Döhle bodies in peripheral blood (Wright stain, $\times 200$).

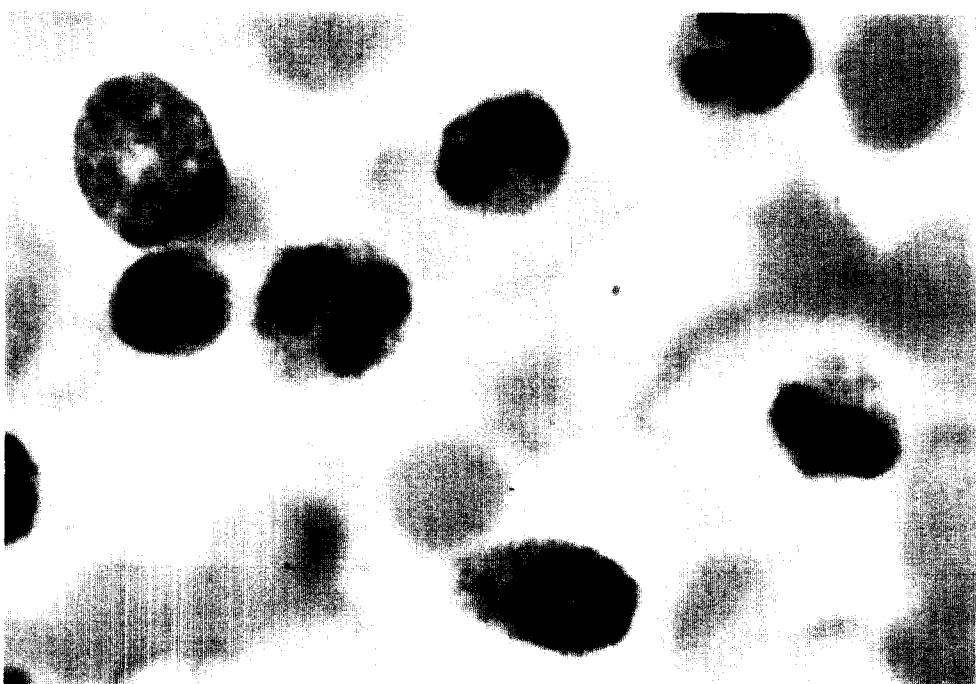


Fig. 3. Aspirated bone marrow smear showed severe myeloid hyperplasia with toxic granule (Wright stain, $\times 1,000$).

수 증식성 질환의 일종으로 생각되고 있으나 Tuohy(1920)에 의해 처음 기술된 매우 드문 질환으로 Tanzer *et al*(1964)에 의하여 만성 호중구성 백혈병으로 명명되었다. 만성 호중구성 백혈병은 발병기전과 분류가 명확하게 밝혀지지 않았지만 다음과 같은 특성을 갖는다. 첫째, 말초 호중구성 백혈구의 지속적인 증가증이 있고 둘째, 골수에서 이형성을 가지지 않는 과립구 증식이 있으며 셋째, 필라델피아 염색체 및 bcr 유전자 재배열이 없으며 넷째, 다른 감염이나 종양의 증거가 없고 다섯째, LAP수치의 상승들의 특성이 있다. 그 밖에도 간비증대와 혈청 비타민 B12 및 요산의 증가가 흔히 관찰된다(Bareford & Jacobs, 1980).

만성 호중구성 백혈병의 남녀 비는 대개 비슷하며 흔히 50세 이후에 발생하는 것으로 알려져 있지만(You & Weisbrot, 1979) 10대 및 20대에서도 발병이 보고되고 있다(Hasle *et al*, 1996).

말초혈액의 도말검사상 호염구나 호산구의 증가 없이 27,000-100,000/ μ L 정도의 심한 백혈구 증가증을 나타내며, 과립구가 전체 세포의 79-99%를 차지한다(You & Weisbrot, 1979). 그러나 초진 때에 간상형 호중구가 50% 이상 관찰된 예도 있다(You & Weisbrot, 1979). Döhle body와 독성과립이 관찰되어 질 수 있으며 환형 적혈구가 때때로 관찰된다(You & Weisbrot, 1979). 그러나 백혈구의 현저한 증가와 달리 호중구내 과립에서 상대적인 리소자임이 감소한 경우도 보고된다(Feremans *et al*, 1983). 증가된 백혈구는 정상 백혈구와 비교하여 기능적으로 많은 차이가 있을 것이라고 생각되어지며, 만성 호중구성 백혈병을 가진 환자는 감염에 저항성이 떨어지는 것으로 생각되지만 초과산화물 생성, NBT reduction test, 탐식작용 등의 백혈구 기능이 증가된 경우도 보고된다(Dotten *et*

al, 1982; Feremans *et al*, 1983; Ohtsuki *et al*, 1992).

골수검사에서 과세포충실도의 골수 소견을 보이고 골수구계 세포의 증식이 특징적이나 골수 섬유증식은 대개 관찰되지 않는다(You & Weisbrot, 1979). 그렇지만 부분적인 섬유조직 증식과 섬유화를 보인 보고도 있다(Bareford & Jacobs, 1980).

많은 환자들이 출혈성 경향을 가지나 혈액응고검사에서는 특징적인 이상소견은 관찰되지 않는다. 혈소판 기능은 정상이나 혈소판 기능에 이상을 보이는 경우도 보고되며, 시험관실험에서 아드레날린에 응집이 되지 않는 보고도 있지만 만성 호중구성 백혈병과 출혈성 경향의 원인과의 관련성에 대해서는 아직도 불분명하다(You & Weisbrot, 1979; Bareford & Jacobs, 1980).

사후 부검 때 비장에서 세포의 침윤은 대개 적색 수질에 국한되며 성숙 적혈구 침윤이 관찰되고 골수양 화생이 동반될 수도 있다(You & Weisbrot, 1979). 간에서 침윤은 어떤 경우에는 문맥 주위에 국한되기도 하나 종종 문맥과 동모양 혈관(sinusoid) 영역 모두를 침범하기도 한다(You & Weisbrot, 1979).

염색체 검사상 만성 호중구성 백혈병은 필라델피아 염색체가 없는 것이 특징적이고, 대부분이 정상 소견을 나타내지 만 46 XY, t(1;20)(q213q131); 47 XY, +8; 46 XX, 20q-; 47 XX, +9, 20q-; 46 XY, del(20)(q11)과 같은 이상 핵형에 대한 예도 보고되었다(Donato *et al*, 1986; Matano *et al*, 1997). 필라델피아 염색체 음성인 환자에서 bcr 유전자 재배열 검사를 실시하여 음성을 나타내지만(Storek, 1992) 분자생물학적 방법을 시행한 연구에서 u-bcr 지역에 중단점(breakpoint)이 일어나 c3a2 지역에서 bcr/abl 접합이 일어나는 경우도 보고되었다.

(Christopoulos *et al.*, 1996; Pane *et al.* 1996). 따라서 만성 호중구성 백혈병의 임상양상을 가진 질환에서 더욱 많은 분자생물학적 연구가 시행되어야 병의 병인론을 밝히는데 도움을 줄 것으로 기대된다.

반고체 한천배지에서 골수세포를 배양하면 세포집락 형성이 저하되어 있음이 만성 호중구성 백혈병에서 보고되어 있으며(Bareford & Jacobs, 1980), 유백혈병양 반응에서는 세포집락 형성이 증가되기 때문에 전형적인 만성 과립구성 백혈병과 감별하는데 이용될 수 있다.

만성 호중구성 백혈병의 클론성에 관한 연구에서는 진성 적혈구 증가증, 다발성 골수종, monoclonal gammopathy of undetermined significance(MGUS)와 종종 동반되며 아세포발증기로 발전되는 경우도 있기 때문에 골수 증식성 질환의 범주로 생각되어 진다(Shindo *et al.*, 1977; Cervantes *et al.* 1988; Lugassy & Farhi, 1989; Foa *et al.*, 1991; Ito *et al.* 1996). 만성 호중구성 백혈병이 종종 위에 언급한 질환과 동반되며, 혈소판 기능 이상을 보이는 경우가 있기 때문에 분화다능간세포로부터 유래되는 것으로 볼 수도 있으나, X-linked hypo-xanthine phosphoribosyl transferase (HPRT) 유전자를 이용한 연구(Kwong & Cheng, 1993)와 FISH를 이용한 연구(Froberg *et al.*, 1998)에서 골수계의 세포증식에 의한 클론성 질환으로 밝혀졌다. 또한 Yanagisawa *et al.* (1998)이 시행한 최근의 형태학적, 분자 유전자적 연구에서 만성 호중구성 백혈병에서 과립구계 세포에 침범이 있었고, 과립구-단핵구계, 단핵구계, 적혈구계 계열에서는 침범이 없기 때문에 만성 호중구성 백혈병이 과립구로 분화할 수 있는 세포에서 유래된다고도 생각할 수 있다. 따라서 만성 호중구성 백혈병이 골수 증식성 질환의 범위 안에서 다른 독립된 특징적인 질환인지에 대해

서는 앞으로 더 많은 형태학적 및 분자 유전자 학적 연구가 필요할 것이라고 생각된다.

만성 호중구성 백혈병은 서서히 진행하며, 주로 출혈, 감염 및 모세포변환(blastic transformation)으로 사망하는데, 평균 수명은 수개월 내지 5년 정도이다(You & Weisbrodt, 1979). 치료는 주로 hydroxyurea와 busulfan이 사용된다. 저자들의 중례에서는 0.5-2 gm/day의 hydroxyurea 와 간헐적인 수혈 등으로 치료를 받던 중 백혈구 증다증, 혈소판 감소증이 더욱 심해지면서 내원후 13개월만에 환자는 사망하였다.

요 약

저자들은 55세 여자 환자에서 필라델피아 염색체가 음성이고, LAP수치가 증가되어 있으며 말초 혈액에서 성숙 백혈구의 심한 증식을 보이는 만성 호중구성 백혈병을 hydroxyurea와 간헐적인 수혈 요법으로 치료후 13개월만에 사망한 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 김형희, 여승민, 문건식, 이은엽, 김순호: 만성 호중구성 백혈병 2례. 임상병리와 정도관리 1994;16(2):291-296.
 유성태, 이태호, 선덕재, 이계숙, 조현찬: 만성 호중구성 백혈병 장기추적증 발견된 다발성 골수종 1례. 대한혈액학회지 1990;25(3):597-601.
 이성희, 최태윤, 김원배 외: 만성호중구성백혈병 1예. 대한임상병리학회지 1993;13(3):373-379.
 임태희, 진태선, 권인순, 선덕재, 이은희, 조현찬: 만성 호중구성 백혈병 (chronic neutro-

- philic leukemia) 1증례. *대한혈액학회지* 1987;22(2):337-342.
- 전희선, 김현태, 박애자 외: 만성 호중구성 백혈병 (Chronic neutrophilic leukemia) 1예. *대한혈액학회지* 1992;22(2):369-375.
- Bareford D, Jacobs P: Chronic neutrophilic leukaemia. *Am J Clin Pathol* 1980;73(6):837.
- Cervantes F, Marti JM, Rozman C, Monforte R, Feliu E, Vives-Corrons JL: Chronic neutrophilic leukemia with marked myelodysplasia terminating in blast crisis. *Blut* 1988;56(2):75-78.
- Christopoulos C, Kottoris K, Mikraki V, Anevlavlis E: Presence of the bcr/abl rearrangement in a patient with chronic neutrophilic leukemia. *J Clin Pathol* 1996;49(12):1013-1015.
- Di Donato CD, Croci G, Lazzari S, et al: Chronic neutrophilic leukemia: Description of a new case with karyotypic abnormalities. *Am J Clin Pathol* 1986;85(3):369-371.
- Dotten DA, Pruzanski W, Wong D: Functional characterization of the cells in chronic neutrophilic leukemia. *Am J Hematol* 1982;12(2):157-165.
- Feremans W, Marcelis L, Ardichvili D: Chronic neutrophilic leukaemia with enlarged lymph nodes and lysozyme deficiency. *J Clin Pathol* 1983;36(3):324-328.
- Foa P, Iurlo A, Saglio G, Guerrasio A, Capsoni F, Maiolo AT: Chronic neutrophilic leukaemia associated with polycythemia vera: Pathogenetic implications and therapeutic approach. *Br J Haematol* 1991;78(2):286-288.
- Froberg MK, Brunning RD, Dorion P, Litz CE, Torlakovic E: Demonstration of clonality in neutrophils using FISH in a case of chronic neutrophilic leukemia. *Leukemia* 1998;12(4):623-626.
- Hasle H, Olesen G, Kerndrup G, Philip P, Jacobsen N: Chronic neutrophilic leukaemia in adolescence and young adulthood. *Br J Haematol* 1996;94(4):628-630.
- Ito T, Kojima H, Otani K, et al: Chronic neutrophilic leukemia associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Acta Haematol* 1996;95(2):140-143.
- Kwong YL, Cheng G: Clonal nature of chronic neutrophilic leukemia. *Blood* 1993;82(3):1035-1036.
- Lugassy G, Farhi R: Chronic neutrophilic leukemia associated with polycythemia vera. *Am J Hematol* 1989;31(4):300-301.
- Matano S, Nakamura S, Kobayashi K, Yoshida T, Matsuda T, Sugimoto T: Deletion of the long arm of chromosome 20 in a patient with chronic neutrophilic leukemia: Cytogenetic findings in chronic neutrophilic leukemia. *Am J Hematol* 1997;54(1):72-75.
- Ohtsuki T, Katsura Y, Mizukami H, et al: Elevated neutrophil function in chronic neutrophilic leukemia. *Am J Hematol* 1992;41(1):50-56.
- Pane F, Frigeri F, Luciano L, et al: Neutrophilic-chronic myeloid Leukemia: A distinct disease with a specific molecular marker (bcr/abl with c3/a2 junction). *Blood* 1996;88(7):2410-2414.
- Shindo T, Sakai C, Shibata A: Neutrophilic leukemia and blastic crisis. *Ann Intern Med* 1977;87(1):66-67.
- Storek J: Chronic neutrophilic leukemia: Case report documenting the absence of bcr-abl rearrangement. *Am J Hematol* 1992;41(4):304.
- Tanzer J, Harel P, Boison M, Bernard J: Cytochemical and cytogenetic findings in a case of

- chronic neutrophilic leukemia of mature cell type. *Lancet* 1964;1:387-388.
- Tuohy EL: A Case of splenomegaly with polymorphonuclear neutrophil hyperleukocytosis. *Am J Med Sci* 1920;160:18-25.
- Yanagisawa K, Ohminami H, Sato M, et al: Neoplastic involvement of granulocytic lineage, not granulocytic-monocytic, monocytic, or erythrocytic lineage, in a patient with chronic neutrophilic leukemia. *Am J Hematol* 1998;57(3):221-224.
- You W, Weisbrot IM: Chronic neutrophilic leukemia: Report of two cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1979;72(2):233-242.