

만성림프구성백혈병에 동반된 피부백혈병 1례

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 피부과학교실², 병리학교실³

최한석¹ · 한지숙¹ · 이광훈² · 조상호³

A Case of Leukemia Cutis Associated with B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia

Han Seok Choi, M.D.¹, Jee Sook Hahn, M.D.¹, Kwang Hoon Lee, M.D.² and Sang Ho Cho, M.D.³

Departments of Internal Medicine¹, Dermatology² and Pathology³, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Leukemia may be accompanied by two types of skin lesion. One is nonspecific lesion, called leukemids and the other is leukemia cutis, which is generally regarded as being a specific sign of dissemination of aggressive systemic leukemia to the skin. It is known to be associated with poor prognosis. Although some cases of leukemia cutis have been reported in Korea, however, there has been reported few cases of leukemia cutis which occurred in chronic lymphocytic leukemia (CLL). Recently we have experienced a case of leukemia cutis associated with CLL, so report this case with review of literatures. (*Korean J Hematol 2003; 38:147~150*)

Key Words : Chronic lymphocytic leukemia, Leukemia cutis

서 론

만성림프구성백혈병(chronic lymphocytic leukemia, CLL)은 말초 혈액내에 성숙된 림프구의 양상을 보이거나 기능적으로는 미성숙한 림프구의 증가를 특징으로 하며 림프절, 골수, 간, 비장 및 피부 등에 침윤이 동반되는 혈액 종양이다. 서구에서는 주로 50세 이상의 환자에서 발병하는 흔한 백혈병이나 동양에서는 5%미만으로 보고되었으며, 국내에서는 전체 백혈병의 약 0.4~0.5%만을 차지하는 드문 질환이다.^{1~3)} 피부백혈병(leukemia cutis)은 백혈병 세포들의 피부 침윤에 의해 나타나는 질환으로 현재까지 국내에는 급성골수성백혈병(acute myelocytic leukemia, AML), 급성림프구성백혈병(acute lymphocytic leukemia, ALL), 만성골수성백혈병(chronic myelocytic leukemia,

CML) 등에 의한 피부백혈병의 증례들이 보고된 바 있으나,^{4~6)} 만성림프구성백혈병의 경우 1994년 문태기 등이 보고한 백혈병성 대순증 1례 외에는 보고가 없어 이에 저자는 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.⁷⁾

증 례

환 자 : 조○욱, 남자, 65세
주 소 : 약 1년간의 안면부, 흉부 및 상배부의 붉은 구진성 피부병변 및 소양감
과거력 : 베트남 전쟁 참전 중 고엽제에 노출
가족력 : 특기 사항 없음
현병력 : 본원 내원 약 1년 전부터 주로 안면부와 흉부, 상배부의 피부병변으로 모의원에서 치료 받았으나 호전되지 않아 본원 피부과에 내원, 여드름모양발진(acneiform eruption) 및 주사성여드름(acne rosacea) 진단 하에 항생제, 항히스타민제, 국소성 스테로이드 등으로 치료하였으

접수: 2003년 1월 29일, 수정: 2003년 4월 20일
승인: 2003년 5월 25일
교신저자: 한지숙, 연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel: 02)361-5418, Fax: 02)393-6884
E-mail: teodoro@kornet.net

나 뚜렷한 호전을 보이지 않아 전신 질환 및 자가면역성 질환의 감별을 위해 말초혈액 검사 및 혈청학적 검사, 자가항체 검사 등을 시행한 결과 말초혈액 검사에서 백혈구수가 94,890/ μ L로 증가되어, 백혈구 증다증에 대한 평가를 위해 혈액종양내과에 의뢰되었다.

신체검사 소견 : 주로 안면부에 쌀알 크기의 붉은색 구진이 관찰되었으며 (Fig. 1A), 흉부 및 상배부에도 동일한 피부병변이 관찰되었다. 간비종대는 없었으나 양측 경부, 액와부, 우측 서혜부 등에 2×2cm 크기의 림프절이 다수 촉진되었다.

검사 소견 : 말초혈액 검사상 혈색소 14.8g/dL, 헤마토크리트 40.7%, 백혈구 94,890/ μ L (호중구 7%, 림프구 80%, 비정형 림프구 8%, 단구 0%, 호산구 4%, 호염구 1%), 혈소판 228,000/ μ L이었으며, 혈청학적 검사상 락트산탈수소효소(LDH) 635IU/L (정상 : 225~455IU/L)이었고 락트산탈수소효소 동위효소 검사상 LD 3 와 LD 4 분획이 증가되어 있었다. 그의 혈청학적 검사는 정상이었다. 혈청단백 전기영동 검사상 정상이었고, 항핵항체 등 자가항체는 음성이었다.

세포면역표지검사 : 골수의 세포면역표지검사 결과 CD19 (88.0%), CD20 (94.1%), CD22 (88.9%), CD45 (99.9%), CD5 (46.7%), FMC7 (78.0%), HLA-DR (95.5%), Surface Ig 등은 양성이었고, 그의 CD2, CD7, CD4, CD8, CD3, TdT 등은 음성이었다.

염색체 검사 : 46,XY,t(1;22)(q21;q12),t(14;18)(q32;q21)[11] / 46,XY[12].

조직 검사 : 골수천자 및 생검소견상 70~80%의 세포충실도를 보였으며, 전체 유핵세포의 89.3%가 중간 또는 작은 크기의 성숙 림프구로 이루어졌고 이중 일부 림프구에

서는 핵인이 관찰되었으며, 결정형의 골수 침범 양상을 보였다 (Fig. 2). 피부조직 검사에서는 진피 상부의 부종 및 국소적 해면화와 함께 혈관 및 피부 부속기 주위에 림프구

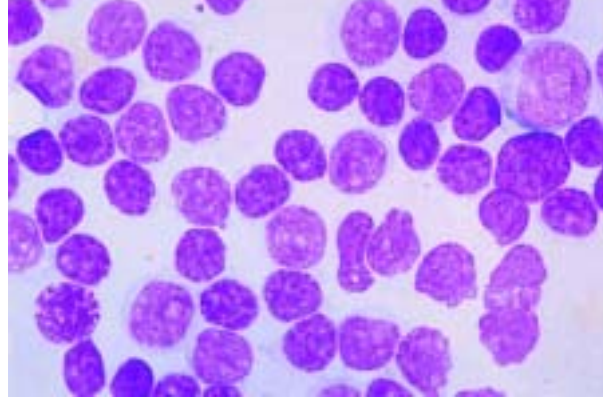


Fig. 2. Bone marrow aspiration shows hypercellular marrow (about 70%) with infiltration of small to medium-sized mature lymphocytes occasionally containing nucleoli consistent with B-cell chronic lymphocytic leukemia (Wright-Giemsa stain, ×1,000).

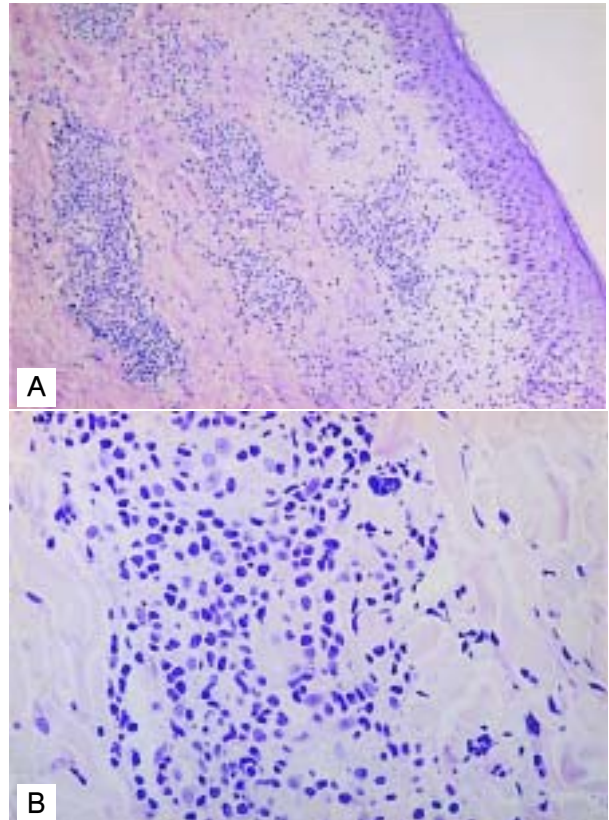


Fig. 3. Skin biopsy shows perivascular and periappendiceal lymphocytic infiltration with upper dermal edema and focal spongiosis (A : H&E stain, ×50) and the infiltration consists mainly of small, mature lymphocytes (B : H & E stain, ×200).

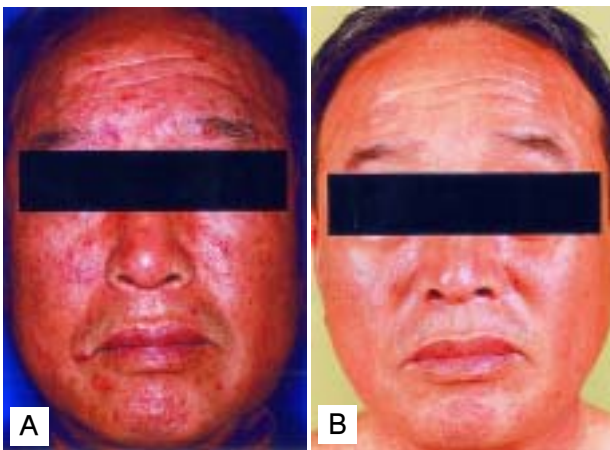


Fig. 1. Facial pictures showing almost complete disappearance of rice-sized, reddish papules before (A) and 15months after chlorambucil treatment (B).

의 침윤이 있었고(Fig. 3) 면역조직화학 염색상 CD5, CD79a, CD23 양성, L26 약양성 소견을 보여 B세포 만성 림프구성백혈병에 합당하였다. 경부 림프절 조직도 같은 소견이었다.

방사선 소견 : 복부 초음파 검사상 경미한 비종대 소견이 있었으며, 컴퓨터 단층 촬영상 이하선, 경부, 액와부 및 쇄골상부에 다발성 림프절 종대가 있었고 복강동맥, 문대동맥 주위에도 림프절 종대가 관찰되었다. 양전자방출단층촬영 영상상에서는 이하선, 좌측 후두 및 양측 악하 부위에 림프절 섭취율이 증가되어 있었다.

치료 및 경과 : 환자는 B세포 만성림프구성백혈병 및 피부백혈병으로 진단되어 현재 외래에서 chlorambucil 0.7mg/kg을 3주 간격으로 투여하는 항암화학요법 중으로, 말초혈액 검사상 백혈구 9,020/ μ L, 림프구 6,420/ μ L으로 호전되었으며 피부병변 등의 임상양상 또한 호전되어 20개월째 추적 관찰 중이다(Fig. 1B).

고 찰

백혈병에서 나타나는 피부 증상은 백혈병 세포의 침윤이 없이 나타나는 비특이성 피부병변인 백혈병피진(leukemid)과 본 증례의 경우와 같이 백혈병 세포의 피부 침윤으로 나타나는 피부백혈병의 두가지로 구분될 수 있는데, 비특이성 피부병변인 백혈병피진은 소양증, 담마진, 자반증, 과색소침착, 발탁성피부염, 괴저성농괴증, 수포, 어린선, 단순감염증 등의 형태로 나타나며, 특이성 병변인 피부백혈병은 백혈병 세포의 피부 침윤으로 발병하며 다양한 크기와 색깔의 구진, 결절, 판, 종괴 등의 형태로 나타난다.⁸⁻¹⁰ 일반적으로 구진, 결절이 흔히 나타나지만 이러한 임상양상은 백혈병의 유형에 따라 일부 특이성이 있어 임상양상 중 치은비후는 주로 급성골수단구성백혈병(acute myelomonocytic leukemia, AMML), 급성단구성백혈병(acute monocytic leukemia, AMoL)에서 나타나며, 홍피증이나 수포성 병변은 주로 만성림프구성백혈병에서 볼 수 있다.^{5,8} 피부백혈병의 발생 분포 또한 백혈병의 유형에 따라 다른데 급성림프구성백혈병이나 만성림프구성백혈병의 경우 주로 안면과 사지에, 만성골수성백혈병의 경우 체간에, 단구성의 경우 몸 전체에 나타나며, 점막 침범은 주로 급성단구성백혈병에서 나타난다.^{5,11} 그러나 국내 보고에서는 유형에 따른 임상적 특성 및 분포 부위의 차이는 없었다.⁴⁻⁶

백혈병 환자에서 백혈병피진의 발생 빈도는 약 25~40%로 보고되며, 피부백혈병은 전체적으로는 약 8%정도로 발생하나 그 발생률 역시 백혈병의 유형에 따라 차이가

있어 급성림프구성백혈병, 만성골수성백혈병, 만성림프구성백혈병의 경우 각각 3%, 5%, 8%정도의 빈도를 보이고, 급성골수단구성백혈병과 급성단구성백혈병은 각각 13~18%, 10~33%로 비교적 빈번히 발생한다.^{5,12} 이러한 백혈병 유형에 따른 발생 빈도의 차이에 대해 Baden 등은 비단구성 세포가 낮은 탄력성과 높은 내인성 점도로 인해 혈관내피 세포를 통한 혈관의 유출이 어려운 것에 반해, 단구성 세포는 기능적으로 성숙되어 있고 변형력과 군집형성 능력이 있어 혈관내피세포를 통과하여 피부종양 형성이 가능하기 때문인 것으로 설명하였다.¹² 그러나 국내에서 보고된 피부백혈병 발생 빈도를 보면 급성골수성백혈병 4.3% (17/396), 급성림프구성백혈병 0.4% (1/276), 만성골수성백혈병 9.5% (2/21), 만성림프구성백혈병 0% (0/14)로 서구와 차이를 보이는데,⁶ 만성림프구성백혈병에서 피부백혈병이 한 예도 없었던 점은 우리나라에서 만성림프구성백혈병의 발생 빈도가 낮기 때문인 것으로 판단된다.

피부백혈병의 병리조직학적 특징은 일반적으로 백혈병 세포가 진피나 피하 조직에서 혈관주위나 피부 부속기 주변으로 미만성, 결절성, 선상 등으로 침윤하는데, 침윤되는 백혈병 세포 및 표피침범여부, 침윤양상, 혈관이나 피부부속기 침범 여부 등은 백혈병의 유형에 따라 차이가 있다.^{4,6,13,14} 최근에는 피부백혈병의 병리조직학적 진단 및 감별에 있어 피부 조직에서의 면역조직화학 염색이 강조되고 있는데, 특히 만성림프구성백혈병에서와 같이 비특이성 피부병변과 특이성 피부병변에서 나타나는 림프구가 형태학적으로 유사하여 감별이 어려운 경우나, 피부백혈병이 전신성 백혈병에 선행하여 나타나는 비전신성 피부백혈병(aleukemic leukemia cutis)의 진단시 면역조직화학 염색의 중요성이 강조되고 있다.¹⁵⁻¹⁷

피부백혈병의 치료는 일반적으로 전신성 백혈병에 대한 화학요법과 함께 피부 전자선치료와 같은 국소적 치료를 선택적으로 시행한다. 특히 저항성 또는 재발성의 피부병변이 있는 경우 화학요법과 전자선치료를 병행하는 것이 효과적이며, 피부병변이 전신성인 경우에는 화학요법과 전신 피부 전자선치료를 고려할 수 있다.^{15,18} 만성림프구성 백혈병에서 발생한 피부백혈병에 대해서는 자외선요법(ultraviolet B phototherapy)으로 성공적으로 치료한 증례가 보고된 바 있으나,¹⁹ 아직 정확한 치료 기전은 밝혀지지 않았다. 본 증례의 경우 chlorambucil만으로 만족할 만한 피부 증상의 호전을 보여 국소적 치료를 시행하지 않았다.

만성림프구성백혈병에서 피부백혈병이 발생한 경우 다른 유형에서 발생한 경우보다 생존기간이 긴 것으로 보고되는데,^{15,20} 국내에서도 문태기 등이 보고한 만성림프구성

백혈병에서 발생한 백혈병성 대순증의 경우 chlorambucil 투여로 임상양상이 호전되었고 말초혈액 검사상 백혈구치가 정상화되었으며,⁷⁾ 본 증례의 경우도 현재 chlorambucil 투여로 말초혈액 검사 소견 및 피부병변 등의 임상양상이 호전되어 20개월째 추적 관찰 중이다.

요 약

백혈병에서 나타나는 피부병변은 두가지로 구분될 수 있다. 하나는 비특이성 피부병변인 백혈병피진이며, 다른 하나는 피부백혈병으로서 이는 백혈병 세포의 피부 침윤으로 나타나고 일반적으로 예후가 불량하다. 피부백혈병은 국내에 몇 예 보고된 바 있으나 만성림프구성백혈병에 동반된 피부백혈병의 경우 증례보고가 없어 저자들은 최근 경험한 증례를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Rozman C, Montserrat E: *Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med* 333:1052-1057, 1995
- 2) Johnston JB: *Chronic lymphocytic leukemia. Lee: Wintrobe's Clinical Hematology, 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins 1999, pp2405-2424*
- 3) Hahn JS, Ko YW, Lee SY, Kim KY, Kim BS, Kang DY, Kang SK: *Statistical studies on leukemia in Korea. Korean J Hematol* 13:1-34, 1978
- 4) Cho KH, Cheon HP, Kim JA, Lee SK, Park SH, Kim BK: *A clinicopathological study of leukemia cutis. Korean J Hematol* 28:321-329, 1990
- 5) Jang IK, Lee DW, Hahn CH, Kim CC, Cho BK: *A clinical observation on leukemia cutis. Korean J Dermatol* 34:507-514, 1996
- 6) Jang KA, Jee DH, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Ko JK: *Leukemia cutis: A clinico-pathologic study of 23 patients. Korean J Dermatol* 38:15-22, 2000
- 7) Moon TK, Lee BJ, Lee SH, Ahn SG, Lee WS: *Leukemic macrocheilia associated with chronic lymphocytic leukemia. Korean J Dermatol* 32:1114-

- 1118, 1994
- 8) Su WP, Buechner SA, Li CY: *Clinicopathologic correlations in leukemia cutis. J Am Acad Dermatol* 11:121-128, 1984
- 9) Desch JK, Smoller BR: *The spectrum of cutaneous disease in leukemias. J Cutan Pathol* 20:407-410, 1993
- 10) Bonvalet D, Foldes C, Civatte J: *Cutaneous manifestations in chronic lymphocytic leukemia. J Dermatol Surg Oncol* 10:278-282, 1984
- 11) Stawiski MA: *Skin manifestations of leukemias and lymphomas. Cutis* 21:814-818, 1978
- 12) Baden TJ, Gammon WR: *Leukemia cutis in acute myelomonocytic leukemia. Arch Dermatol* 123:88-90, 1987
- 13) Longacre TA, Smoller BR: *Leukemia cutis: Analysis of 50 biopsy proven cases with an emphasis on occurrence in myelodysplastic syndrome. Am J Clin Pathol* 100:276-284, 1993
- 14) Buechner SA, Li CY, Su WP: *Leukemia cutis: A histopathologic study of 42 cases. Am J Dermatopathol* 7:109-119, 1985
- 15) Ratnam KV, Khor CJ, Su WP: *Leukemia cutis. Dermatol Clin* 12:419-431, 1994
- 16) Kaddu S, Smolle J, Cerroni L, Kerl H: *Prognostic evaluation of specific cutaneous infiltrates in B-chronic lymphocytic leukemia. J Cutan Pathol* 23:487-494, 1996
- 17) Husak R, Blume-Peytaki U, Orfanos CE: *Aleukemic leukemia cutis in an adolescent boy. N Engl J Med* 340:893-894, 1999
- 18) Baer MR: *Management of unusual presentations of acute leukemia. Hematol Oncol Clin North Am* 7:275-292, 1993
- 19) Porter WM, Sidwell RU, Catovsky D, Bunker CB: *Cutaneous presentation of chronic lymphatic leukemia and response to ultraviolet B phototherapy. Br J Dermatol* 144:1092-1094, 2001
- 20) Cerroni L, Zenahlik P, Hofler G, Kaddu S, Smolle J, Kerl H: *Specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia: A clinicopathologic and prognostic study of 42 patients. Am J Surg Pathol* 20:1000-1010, 1996