

직장암 치료 중 진단된 만성호중구성백혈병 1예

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 ¹내과, ²병리과

김석형¹ · 박해열¹ · 황창혁¹ · 정영학¹ · 이민주¹ · 최성은² · 김유리¹

Incidentally Found Chronic Neutrophilic Leukemia in a Patient with Rectal Cancer

Seok-Hyung Kim¹, Hae Yeul Park¹, Changhyeok Hwang¹, Younghak Jung¹, Minjoo Lee¹, Sung-Eun Choi², and Yu Ri Kim¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Pathology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Chronic neutrophilic leukemia (CNL) is a rare myeloproliferative neoplasm characterized by sustained neutrophilia, splenomegaly, and hypercellular bone marrow without Philadelphia chromosome. Diagnosis of CNL requires exclusion of identifiable causes of reactive neutrophilia, such as infection and tumors. Our patient presented with general weakness and weight loss. Computed tomography (CT) showed a mass in the distal rectum, which was confirmed to be an adenocarcinoma by colonoscopic biopsy. Positron emission tomography-CT showed multiple liver, bone, and lymph node metastases. Liver and lymph node biopsies revealed neutrophilic infiltration with no evidence of adenocarcinoma. The pathological findings of the bone marrow were compatible with CNL. Cytogenetic analysis revealed a normal karyotype, and molecular analysis was negative for BCR/ABL. Here, we present a 73 year-old man diagnosed with concurrent CNL and rectal cancer. (Korean J Med 2016;90:59-62)

Keywords: Leukemia, Neutrophilic, Chronic; Leukemoid reaction; Leukocytosis

서 론

만성호중구성백혈병(chronic neutrophilic leukemia, CNL)은 골수증식종양(myeloproliferative neoplasm, MPN) 중 하나로 말초혈액에서 지속되는 호중구증가증과 간비장종대, 골수의 과립구 증가를 특징으로 하며, 전 세계적으로 약 150에 정도가 보고되었을 만큼 매우 드문 질환이다[1]. CNL의 진단기준은 말초 내에서는 지속적으로 $25 \times 10^9/L$ 이상으로 백혈구가 증가되어 있으면서 그중 80%를 초과한 호중구, 10% 미만

의 미성숙한 과립구 그리고 1% 미만의 골수모세포의 기준을 만족해야 한다[2]. 진단에 있어서 어려운 점은 만성골수성백혈병을 비롯한 다른 종류의 MPN, 골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome)을 배제해야 하며, 감염이나 종양 등으로 인한 반응성 호중구증가증을 배제하는 것이다. 특히, 전체 백혈구의 80%를 초과하는 성숙한 호중구로 이뤄진 $5.0 \times 10^9/L$ 이상의 백혈구증가소견을 나타내는 백혈병양 반응의 경우는 CNL과의 감별이 매우 어려울 수 있으며, 백혈병양 반응을 일으킬 수 있는 질병들은 감염이나 악성종양처럼

Received: 2015. 2. 7

Revised: 2015. 4. 20

Accepted: 2015. 7. 20

Correspondence to Yu Ri Kim, M.D., Ph.D.

Departments of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea

Tel: +82-2-2019-3503, Fax: +82-2-3463-3882, E-mail: glassy@yuhs.ac

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

흔한 원인부터 매우 드문 질환까지 매우 다양하다[3]. CNL은 일반적으로 불량한 예후를 갖고 있기 때문에 기저질환을 치료해야 하는 백혈병양 반응과의 감별 진단은 매우 중요하다. 저자들은 직장암을 진단받은 환자에서 간, 임파선 뼈전이로 판단되어 시행한 조직검사상 만성호중구성백혈병으로 진단된 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 73세, 남자

주 소: 전신 위약감 및 체중감소

현병력: 상기 환자는 내원 3개월 전부터 시작된 전신 위약감 및 15 kg의 체중감소를 주소로 내원하였다.

과거력: 특이소견은 없었다.

개인력 및 가족력: 50갑년의 흡연력이 있었고 음주력 및 가족력은 없었다.

신체검사 소견: 내원 당시 혈압은 120/60 mmHg, 체온은 38.9°C, 맥박은 분당 96회, 호흡수는 분당 20회였다. 만성 병색 보였으나 의식은 명료하였고, 결막은 창백하지 않았으며, 촉지되는 림프절은 없다. 간이 늑골 아래 4 cm 크기로 촉지되었으며, 비장은 만져지지 않았다. 복부의 압통은 없었으며 장음은 정상이었다. 사지의 발진이나 점상 출혈은 없었다.

검사실 소견: 내원 당시 시행한 혈액 검사상 백혈구 $24.1 \times 10^9/L$ (중성구 89.6%), 혈색소 6.7g/dL, 혈소판 $181 \times 10^9/L$ 소견을 보였다. 내원 34일째 시행한 혈액 검사상 백혈구 $110.8 \times 10^9/L$ (호중구 87%), 혈색소 9.3 g/dL, 혈소판 $484 \times 10^9/L$, 적혈구 침강속도 93 mm/hr, C-반응 단백 92.4 mg/L이었다. 생화학검사는 혈액요소질소 15.7 mg/dL, 크레아티닌 0.42 mg/dL,

AST 22 IU/L, ALT 37 IU/L, 총 빌리루빈 0.4 mg/dL이었고 알부민은 2.5 g/dL로 감소되어 있었다. Lactate dehydrogenase 626 IU/L (참고치 225-455 IU/L), alkaline phosphatase 289 IU/L (참고치 39-111 IU/L)로 상승되어 있었고 요산은 4.0mg/dL였으며 비타민 B12는 $> 1,500$ pg/mL (참고치 172-1,104 pg/mL)로 증가되어 있었다. 혈액응고 검사에서 프로트롬빈 시간은 14.9초 (참고치 11.0-15.0초), 부분 트롬보플라스틴 시간은 40.6초 (참고치 29.0-45.0초)로 측정되었고 Neutrophil alkaline phosphatase (NAP) score는 $169 U/10^9$ (참고치 20-130 $U/10^9$)로 증가되어 있었다.

방사선학적 소견: 단순 흉부 방사선 검사상 심비대 소견은 없었다. 발열 원인을 확인하기 위해 시행한 복부 전산화 단층촬영상 간농양 소견을 보여 항생제를 투여하였고, 내원 14일째 발열이 지속되어 시행한 복부 전산화 단층촬영상 간 병변의 크기가 증가하고, 직장의 종괴가 관찰되었으며, 12 cm의 비장 비대소견이 보였다. 양전자방출 단층촬영상 직장암 임파선전이, 뼈전이 및 간전이 소견을 보였다(Fig. 1A and 1B).

병리학적 소견: 말초혈액도말 검사상 정적혈구성 정색소성 빈혈소견이 관찰되었고, 호중구의 증가소견을 보였다(Fig. 2A). 골수흡인검사 도말 소견상 세포충실도는 90% 이상으로 증가되어 있었고, 골수구계와 적혈구계 세포의 비율은 19.7:1로 과립구의 증식이 관찰되었다(Fig. 2B). 염색체는 46, XY로 정상소견이었으며, BCR/ABL 유전자는 음성이었다. 간 실질에 대한 조직검사 결과상 성숙한 호중구와 미성숙한 호중구 세포들이 광범위하게 sinusoid에 침윤하여 있었고 초음파 기관지 세침흡인술로 시행한 림프절의 조직검사상 전이성 선암의 소견은 보이지 않았으며, 다수의 분엽 호중구로 이뤄진 호중구의 증가소견을 보여 CNL의 림프절 침윤에 합

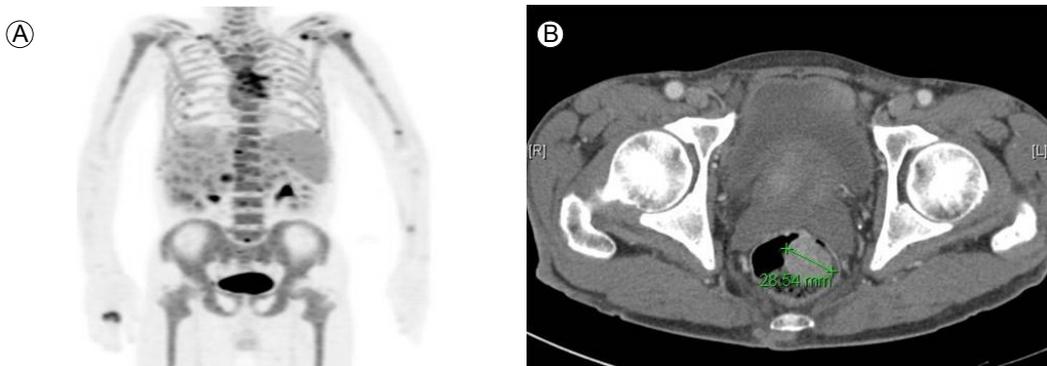


Figure 1. (A) PET-CT scan showed diffuse and strong FDG uptake in the liver and spleen, and a hypermetabolic lesion in the portocaval area suggestive of lymphoma involvement. (B) A polypoid lesion measuring 2.9 cm was found in the distal rectum suggesting the possibility of colon cancer. PET-CT, positron emission tomography-computed tomography; FDG, fluorine 18 fluorodeoxyglucose.

당하였다(Fig. 3A and 3B).

치료 및 경과: 상기 환자는 내원 당시 발열 원인을 확인하기 위해 시행한 복부 전산화 단층촬영상 간농양 소견을 보여 항생제를 투여하였으며, 증상 호전이 없어 시행한 추적검사상 간 병변의 크기가 증가하고, 직장의 종괴가 관찰되어 조직검사를 시행하였고, 선암으로 진단되었다. 직장암의 간전이 여부 확인을 위해 시행한 양전자방출 단층촬영상 임파선 전이, 뼈전이 소견을 보여 조직검사를 시행하였으며, 백혈구 증가증이 지속되어 골수검사를 시행하였다. 검사 결과상 CNL로 진단되어 hydroxyurea를 복용하면서 경과관찰하던 중 전신 위약감이 심해지고 식욕부진이 진행되어 사망하였다.

고 찰

CNL은 1920년 Touhy에 의해 처음 보고되었지만 2001년에 들어서야 세계보건기구(World Health Organization)에서 진단

기준을 제시하며 임상적, 병리적으로 독립된 하나의 질환으로 처음 인정되었다. 아직까지는 임상에 적용할 수 있는 CNL에 특이적인 검사는 없기 때문에 다른 질환들을 배제하는 진단이 추가 되며, 특히 만성골수성백혈병과 감염, 염증, 종양 등에 의한 이차적인 백혈구증가증을 감별하는 것이 중요하다[2]. 만성골수성백혈병은 백혈구증가증과 유사하지만, 보다 미성숙한 과립구의 형태가 많이 관찰되고 NAP score가 감소하며, 호염기백혈구 증가증이 관찰된다. 특히 philadelphia 염색체 및 BCR/ABL 융합유전자가 존재하여 CNL과 감별할 수 있다[4]. 하지만 백혈병양 반응은 BCR/ABL 음성소견이면서 CNL과 유사하게 성숙한 형태의 호중구증가증을 보이면서 NAP score도 증가되어 있어 감별이 쉽지 않다[4]. 비타민 B12는 CNL 및 chronic myeloid leukemia에서 증가되어 있으나 백혈병양 반응을 감별할 수는 없으나, 혈청내 과립구 촉진인자는 CNL에서 감소되어 있지만 백혈병양 반응에서는 증가될 수 있어서 감별질환에 도움이 되나 임상적으로 쉽게 측정할 수 있는

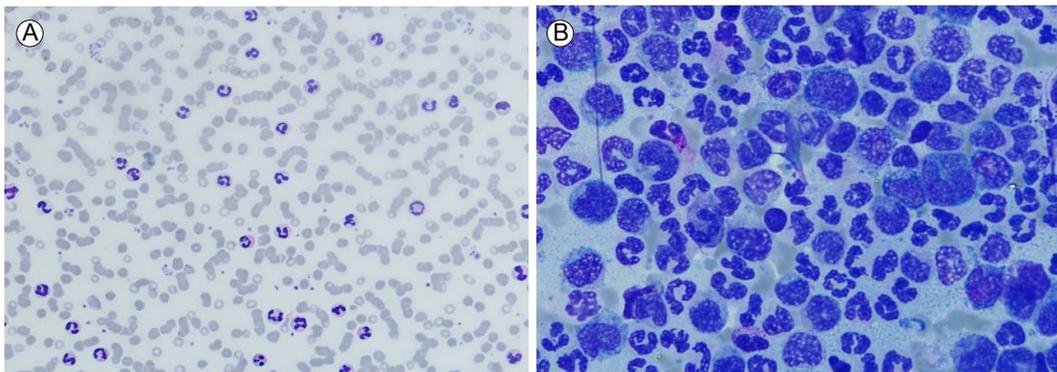


Figure 2. Peripheral blood smear and bone marrow aspirate showed increased neutrophil count. (A) Peripheral blood smear (H&E, $\times 400$). Marked increased in neutrophils. (B) Bone marrow aspirate (H&E, $\times 1000$). Hypercellular marrow showing increased myeloid/erythroid ratio due to myeloid expansion.

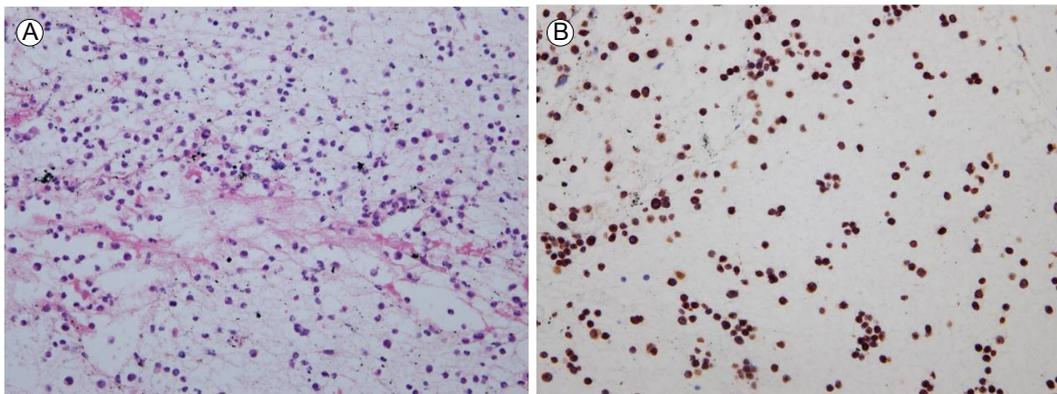


Figure 3. (A) Mediastinal lymph node aspirate showed predominant population of myeloid cells with numerous segmented neutrophils ($\times 400$). (B) Myeloperoxidase staining was positive in abundant cells derived from the myeloid lineage ($\times 400$).

검사는 아니다[5].

본 증례에서 염색체검사는 정상소견을 보였으나, CNL은 단클론성이고, 약 37%에서 세포화적인 이상을 보이는데 반해, 백혈병양 반응의 경우 다중클론성을 보이므로 클론 검사 또한 백혈병양 반응과 CNL을 감별할 목적으로 사용할 수 있다[4,6]. 비정형 만성골수성백혈병의 경우 BCR/ABL이 음성으로 CNL과의 감별이 어려운데, 최근 들어 colony stimulating factor 3 변이 등 분자유전학적인 증거들이 제시되고 있으며, 향후 CNL의 진단에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다[7,8]. 환자는 백혈구증가증과 38.9°C의 발열이 있어 감염을 의심하였으나 항생제에 반응이 없었고, 전신 위약감 및 체중감소가 있고 복부 영상 검사 및 대장내시경을 이용한 조직검사상 직장암의 소견을 보였으며, 양전자방출 단층촬영상에서도 종양의 임파선전이, 뼈전이, 간전이에 합당한 소견을 보여 초기에 CNL을 의심하기는 어려웠다. 하지만 지속적으로 백혈구가 증가하였고, 종양 병변과 전이의 소견이 임상적 연관성이 적어 전이로 생각되는 부위의 조직검사를 시행하였고, 간 및 임파선, 골수에서 모두 CNL에 합당한 소견을 보였다. 악성종양이 감별되어야 CNL을 진단할 수 있고, 악성종양에서 백혈병양 반응을 동반할 수는 있으나, 보다 세밀하게 임상양상을 고려하여 임상적으로 의심되는 부위에 대한 조직검사를 적극적으로 시행할 필요가 있으며, 흔한 질환은 아니지만 CNL을 의심할 수 있어야 할 것으로 생각된다.

요 약

증례는 감염 및 악성종양과 동반되어 백혈병양 반응과의 감별이 어려웠고, 또한 악성종양의 전이와 유사하게 종괴를

형성하여 더욱 감별이 어려웠던 CNL 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 만성호중구성백혈병; 백혈병양 반응; 백혈구 증가증

REFERENCES

1. Vardiman J, Hyjek E. World health organization classification, evaluation, and genetics of the myeloproliferative neoplasm variants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011:250-256.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. France: IARC Press, 2008.
3. Neureiter D, Kemmerling R, Ocker M, et al. Differential diagnostic challenge of chronic neutrophilic leukemia in a patient with prolonged leukocytosis. *J Hematop* 2008;1:23-27.
4. Böhm J, Kock S, Schaefer HE, Fisch P. Evidence of clonality in chronic neutrophilic leukaemia. *J Clin Pathol* 2003; 56:292-295.
5. Sakka V, Tsiodras S, Giamarellos-Bourboulis EJ, Giamarellou H. An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction. *Eur J Intern Med* 2006;17:394-398.
6. Reilly JT. Chronic neutrophilic leukaemia: a distinct clinical entity? *Br J Haematol* 2002;116:10-18.
7. Gotlib J, Maxson JE, George TI, Tyner JW. The new genetics of chronic neutrophilic leukemia and atypical CML: implications for diagnosis and treatment. *Blood* 2013;122: 1707-1711.
8. Maxson JE, Gotlib J, Pollyea DA, et al. Oncogenic CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML. *N Engl J Med* 2013;368:1781-1790.