

2-Chlorodeoxyadenosine에 의해 완전관해가 유도된 모발상 세포백혈병 1예

김용길 · 이상진 · 김민경 · 이경희 · 현명수 · 조희순*

영남대학교 의과대학 내과학교실, 진단검사의학교실*

A Case of Complete Remission of Hairy Cell Leukemia by 2-Chlorodeoxyadenosine

Yong Gil Kim, Sang Jin Lee, Min Kyung Kim,
Kyung Hee Lee, Myung Soo Hyun, Hee Sun Cho*

Department of Internal Medicine,

Department of Laboratory Medicine,*

College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea.

—Abstract—

Hairy cell leukemia (HCL) is an uncommon chronic B-cell lymphoproliferative disorder that is characterized by cytopenia, splenomegaly, and mononuclear cells displaying cytoplasmic projections. We experienced a case of hairy cell leukemia that developed in a 38-year-old man. He showed marked splenomegaly without palpable lymphadenopathy. A complete blood cell count revealed leukopenia ($3300/\mu\text{l}$ with 63% of lymphocyte) and the peripheral blood smear showed abnormal lymphoid cells with cytoplasmic projections. The bone marrow smear revealed abnormal lymphocytes and severe myelofibrosis. Tartrate-resistant acid phosphatase reactivity was strongly positive in the hairy cells. The immunophenotyping results of lymphoid cells were CD5(-), CD10(-), CD19(+), CD25(+), CD103(+), CD20(+), lambda(+). The patient was treated with 2-Chlorodeoxyadenosine at a daily dose of 0.1mg/Kg by a continuous intravenous infusion for 7 days. The patient achieved complete remission.

Key Words: Hairy cell leukemia, 2-chlorodeoxyadenosine, Complete remission

서 론

모발상 세포백혈병(Hairy cell leukemia: 이하 HCL)은 혈구감소증, 비장종대와 수많은 세포질돌기를 갖는 단핵구의 증가를 특징으로 하는 만성 B-세포증식성질환이다.¹⁾ 임상 증상으로는 전신 쇠약감, 발열, 감염, 좌상복부 불쾌감, 비종대, 간종대 등이 나타날 수 있으며 말초혈액 도말검사와 골수 검사에서 특징적인 모발상 세포(Hairy cell)의 발견, 모발상 세포의 세포질 내에서의 tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) 염색 양성 증명, 유세포 분석(flow cytometry)을 이용한 면역 표지자의 증명으로 진단할 수 있다. 치료로는 수술적 요법으로 비절제술, 항암화학요법으로는 인터페론 알파의 투여와 퓨린 유도체의 투여가 있다. 퓨린 유도체에 속하는 deoxycoformycin과 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA)이 임상에 사용된 후, 완전관해율 64~91%, 5년 무병생존율 70~90%로 매우 고무적인 치료효과가 확인됨으로써 현재는 퓨린 유도체의 사용이 HCL의 표준치료로 인정되고 있다.²⁻⁵⁾

저자들은 무력감과 운동시 호흡곤란을 주소로 입원한 38세 남자환자에서 말초혈액검사, 골수검사 및 TRAP염색 양성 증명을 통해 HCL을 진단하였으며 Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine /2-CdA) 사용 후 완전 관해를 얻었기에 보고하는 바이다.

증례

환자 : 김○○, 남자, 38세

주소 : 1개월간의 무력감과 운동 시 호흡곤란

현병력 : 환자는 내원 1개월 전부터 전신 무력

감과 함께 운동 시 심해지는 호흡곤란으로 타 병원에서 시행한 혈액검사 상 비정형세포가 다수 관찰되어 내원하였다.

과거력 : 특이 사항 없음

가족력 및 약물 복용력 : 특이 사항 없음.

이학적 소견 : 내원 당시 활력 징후는 정상이었고 급성 병색을 보였으며 전신 림프절 종대는 관찰되지 않았다. 흉부 진찰 소견에서 특이한 소견은 없었으며, 복부 진찰 소견에서 경도의 간종대와 심한 비종대(늑골 가장자리에서 22cm)가 있었다.

검사실 소견 : 말초 혈액 검사에서 백혈구 3300/ μ l (호중구 17%, 림프구 63%, 단핵구 2%, 호산구 1%), 혈색소 8.7 g/dL, platelet 43000/ μ l 였다. 말초 혈액 도말 검사에서 정구성 정색소성 빈혈 소견과 함께 수많은 세포질 돌기(cytoplasmic projections)들을 보이는 전형적

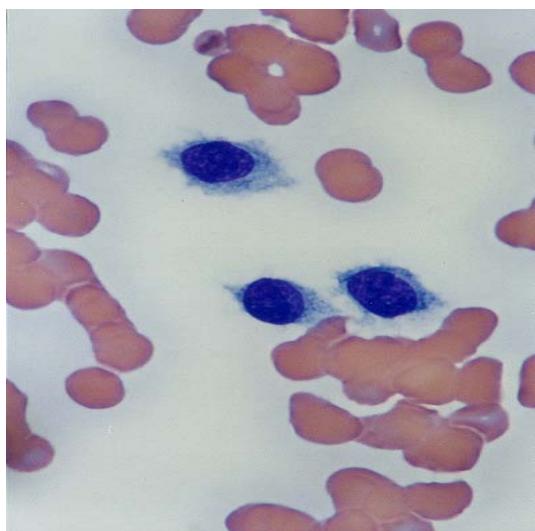


Fig. 1. Peripheral blood smear shows lymphocytes with the characteristic cytoplasmic projection. Hgb -platelet-WBC: 8.7-43000-3300 (poly 17%, band 2%, lymph 63%, hairy cell 15%, mono 2%, eos 1%, NRBC 1/100WBC)

인 모발상 세포가 발견되었으며 백혈구 백분율은 15%였다(Fig. 1). 말초혈액을 이용한 면역표현형 검사에서 CD5, CD10은 음성이었고 CD19, CD25, CD103, CD20, lambda가 양성이었다.

골수 검사 : 골수 천자에서 정상 조혈세포의 수는 현저히 감소되어 있었으며 골수간질 내로 모발상 세포의 침윤 소견이 보였다(Fig. 2). 골수 생검에서 모발상 세포가 특징적인 “Fried-egg” 양상을 보였으며(Fig. 3), reticulin 염색에서 심한 골수섬유화가 보였다(Fig. 4). Tartrate resistant acid phosphatase 염색에 강한 양성 소견을 보였다(Fig. 5, Fig. 6).

치료 및 임상경과 : Cladribine을 0.1mg/kg/day로 7일 연속 정맥투여 하였다.

2개월 후 말초 혈액검사는 혈색소 9.4g/dL, 백혈구 2340/ μ L, 혈소판 104000/ μ L였고 백혈구 감별계수는 호중구 79%, 림프구 16%, 단구 2%, 호산구 3%였으며 모발상 세포는 관찰되지 않았다. 추적 골수검사상 세포충실도는 정

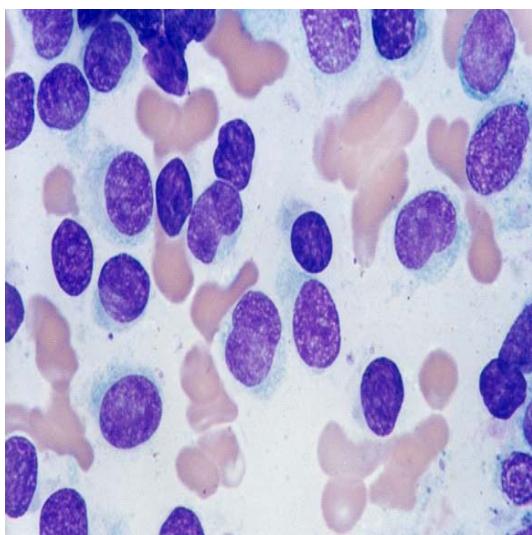


Fig. 2. Bone marrow aspiration shows hairy cell in bone marrow

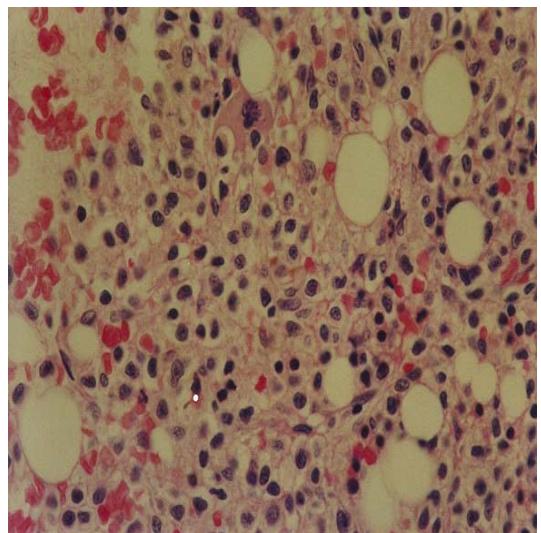


Fig. 3. Bone marrow biopsy shows characteristic “Fried-egg appearance”

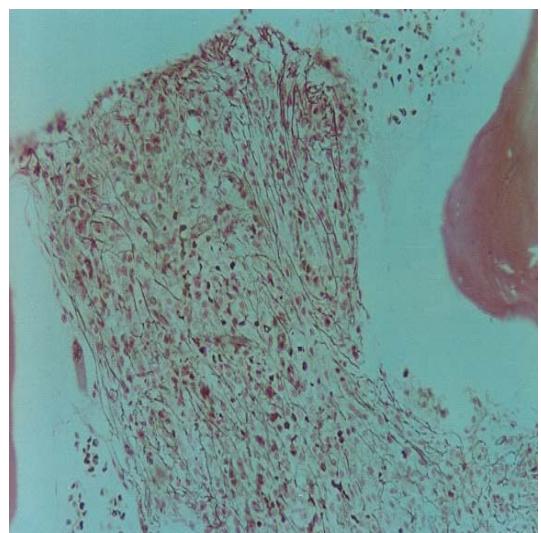


Fig. 4. Bone marrow biopsy (Reticulin stain) shows severe myelofibrosis

상이었고 M:E ratio는 0.26:1로 과립구계세포가 억제되어 있었으나 모발상 세포는 더 이상 관찰되지 않았다. 3개월 후 혈액검사 소견은 혈색소 14.6 g/dL, 백혈구 4800/ μ L, 혈소판 121000/ μ L, 호중구 76%, 림프구 20%, 단핵구 3%, 호

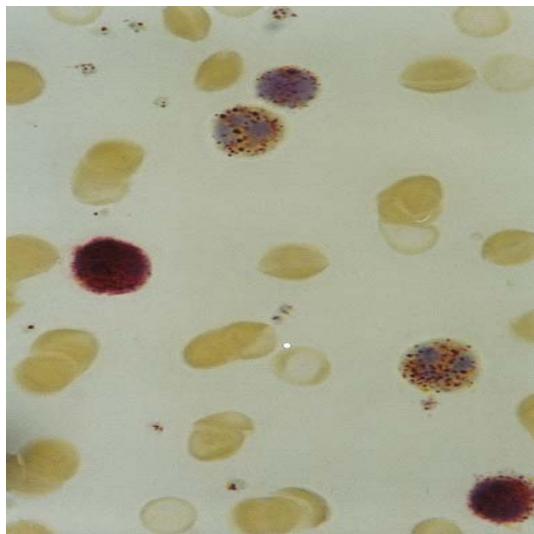


Fig. 5. Acid phosphatase stain shows acid phosphatase activity of lymphocytes

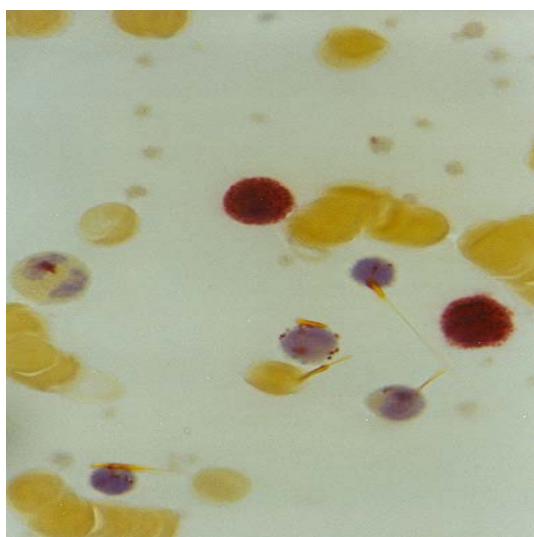


Fig. 6. Tartrate resistant acid phosphatase stain show tartrate resistant acid phosphatase acivity of lymphocytes

산구 1%이며 더 이상 비장이 만져지지 않아 완전관해에 합당한 소견을 보였다.

고 찰

HCL는 백혈병의 2% 빈도로 발생하는 드문 질환으로 1958년에 Bouroncle 등이 처음 보고 하였다.⁶⁾ 모발상 세포의 기원은 여러 연구결과에 의하여 B 림프구로 밝혀졌고 그 중에서도 marginal zone B 림프구가 기원세포임이 주장되고 있다.⁷⁾ Marginal zone B 림프구는 발생 과정에서 보면 활성화 B 림프구에서 형질세포로 분화되기 바로 전 단계 세포로서⁸⁾ 모발상 세포의 표면에서 다수의 중쇄구조(heavy chain classes)가 분포되어 있는 것이 밝혀져 위의 주장을 뒷받침하고 있다.

HCL는 질환의 진행속도가 느린 특성을 갖고 있기 때문에 조기치료의 필요성에 대해서는 논란이 있으나 치료를 시작해야 하는 적응증으로는 중증 혈구 감소증(호중구 <1000/ μ l, 혈색소 <11.0g/dL, 혈소판 <100000/ μ l)이 동반된 경우, 비장종대 혹은 림프절 종대가 동반된 경우, 반복되는 감염 혹은 발열이 발생하는 경우 등이다.⁹⁾ 치료는 예전부터 비절제술이 전통적인 치료법으로 시행되었으나 10여년 전부터 인터페론 알파와 퓨린 유도체의 사용이 보편화되었다. 그러나 완전관해율 및 관해지속기간에 있어서 퓨린 유도체의 효과가 인터페론 알파에 비해 보다 우수함이 입증되면서 가장 효과적인 첫 치료로 인정되고 있다.¹⁰⁾ 1990년 Piro 등¹¹⁾ 이 2-CdA가 HCL에서 효과적인 약제임을 최초로 보고하였으며 이후 보고된 치료성적을 보면, 완전관해율 76%~91%, 부분관해율 7%~24%, 5년 무병생존율 70%~90%, 반응지속기간 24~52개월로 2-CdA는 HCL에 매우 효과적인 약제이다.²⁻⁵⁾ 또한 국내에서도 Shin 등이 HCL 환자에서 2-CdA를 사용한 뒤 완전관해에 도달했음을 보고한 바가 있다.¹²⁾

현재 보편적인 2-CdA의 투여 방법은 0.1mg

/kg/day의 용량을 7일간 연속 정맥투여하는 방법으로 주된 부작용은 골수억제로 인한 면역 억제에 따른 발열 및 감염증세이다. 특히 림프구인 T-세포가 현저하게 감소되나 기회 감염은 스테로이드 사용이 없는 한 드물다.¹³⁾

본 증례에서도 2-CdA를 0.1mg/kg/day의 용량으로 7일간 연속적으로 정맥 투여하였으며 특별한 부작용 없이 2-CdA 정맥주사 후 3개 월에 완전관해에 도달하였다.

참 고 문 헌

1. Golomb HM, Catovsky D, Golde DW. Hairy cell leukemia: a clinical review based on 71 cases. Ann Intern Med 1978 Nov;89(5 Pt 1): 677-83.
2. Cassileth PA, Cheuvart B, Spiers AS, Harrington DP, Cummings FJ, Neiman RS et al. Pentostatin induces durable remissions in hairy cell leukemia. J Clin Oncol 1991 Feb; 9(2):243-6.
3. Kraut EH, Grever MR, Bouroncle BA. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with 2'-deoxycoformycin. Blood 1994 Dec 15;84(12):4061-3.
4. Tallman MS, Hakimian D, Rademaker AW, Zanzig C, Wollins E, Rose E et al. Relapse of hairy cell leukemia after 2-chlorodeoxyadenosine: long-term follow-up of the Northwestern University experience. Blood 1996 Sep 15; 88(6):1954-9.
5. Saven A, Burian C, Kozlak JA, Piro LD. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. Blood 1998 Sep 15;92(6):1918-26.
6. Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. Blood 1958 Jul; 13(7):609-30.
7. van den Oord JJ, de Wolf-Peeters C, Desmet VJ. Hairy cell leukemia: a B-lymphocytic disorder derived from splenic marginal zone lymphocytes? Blut 1985 Apr;50(4):191-4.
8. Dobashi M, Terashima K, Imai Y. Electron microscopic study of differentiation of antibody-producing cells in mouse lymph nodes after immunization with horseradish peroxidase. J Histochem Cytochem 1982 Jan;30(1):67-74.
9. Tallman MS, Peterson LC, Hakimian D, Gillis S, Polliack A. Treatment of hairy-cell leukemia: current views. Semin Hematol 1999 Apr;36(2): 155-63.
10. Grever M, Kopecky K, Foucar MK, Head D, Bennett JM, Hutchison RE et al. Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. J Clin Oncol 1995 Apr;13(4):974-82.
11. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. N Engl J Med 1990 Apr 19;322(16):1117-21.
12. 신진호, 김연수, 이영열, 최일영, 김인순. 2-Chlorodeoxyadenosine치료로 완전관해된 모발상세포 백혈병 1례. 대한혈액학회지 1996 31(2):351-56.
13. Seymour JF, Kurzrock R, Freireich EJ, Estey EH. 2-chlorodeoxyadenosine induces durable remissions and prolonged suppression of CD4+ lymphocyte counts in patients with hairy cell leukemia. Blood. 1994 May 15;83 (10):2906-11.