

## 급성 림프구성 백혈병 환자에서 이하선 비대로 나타난 골수의 재발 1례

가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실  
이 동 희 · 조 광 재

=Abstract=

### An Unusual Case of Acute Lymphocytic Leukemia with Extramedullary Relapse Presenting as Parotid Enlargement

Dong Hee Lee, MD, and Kwang Jae Cho, MD  
Department of Otolaryngology-HNS, The Catholic University of Korea,  
College of Medicine, Seoul, Korea

Acute lymphocytic leukemia(ALL) is a malignant disease of the bone marrow in which early lymphoid precursors proliferate and replace the normal hematopoietic cells of the marrow. Currently, only 20-30% of adults with ALL are cured with standard chemotherapy regimens. It is very important risk factor whether to failure to achieve complete remission within 4 weeks or not. The relapse of leukemia is usually classified as hematologic and extramedullary relapse, and extramedullary leukemic infiltration is rarely observed in patients with ALL. In October 2004, a 23-year-old man presented with painless enlargement of both parotid glands. He was diagnosed as ALL(L2 subtype) one month ago, and he gained complete remission with induction chemotherapy. Fine needle aspiration cytology and bone marrow biopsy revealed extramedullary and hemtologic remission. To our knowledge this is the first report of extramedullary relapse in the parotid in ALL.

**Key words** : Leukemia, Lymphocytic, Acute, L2-Extramedullary hematopoiesis-Parotid gland.

## 1. 서 론

골수외 조혈(extramedullary hematopoiesis)은 골수 이외의 장소에서 조혈작용이 일어나는 것으로 골수 섬유증, 진성 적혈구 증가증, 본태 혈소판 증가증, 만성골수백혈병 등과 같은 골수 증식 질환<sup>1)~3)</sup>과 유전 구형적혈구증, 지중해빈혈증, 면역용혈빈혈, 겸상적혈구빈혈증 등과 같은 선천성 혈액 질환<sup>4)</sup>에서 관찰할

수 있다. 최근 백혈병에 대한 새로운 항암제의 등장으로 급성 림프구성 백혈병의 관해율 및 생존율이 증가하고 있으나, 오히려 골수외 재발은 증가하고 있는 것으로 보고되고 있으며 가장 흔한 장기로는 중추신경계와 고환으로 보고되고 있으며 이하선에 재발한 예는 아직 보고가 없다<sup>5)~7)</sup>.

한편 염증에 의하지 않은 타액선의 비대증을 유발하는 병인은 다양한데, 1888년 Mikulicz가 처음 기술한 이래로 원인 없이 발생한 눈물샘 및 귀밑샘의 비대를 지칭하는 Mikulicz 병과 백혈병, 림프육종, 사르코이드증, 결핵, 매독 등의 질환에 의한 Mikulicz 증후군으로 구분되고 있다. 또한 1952년 Godwin은 Mikulicz

교신저자 : 이동희, 480-130 경기도 의정부시 금오동 65-1  
가톨릭대학교 의과대학 의정부성모병원 이비인후과학교실  
전화 : 031-852-3564 FAX : 031-847-0038  
E-mail : leedh0814@catholic.ac.kr

병 및 건조증(sicca complex), Sjögren 증후군, 만성 점상 타액선염을 통칭하는 명칭으로서 benign lymphoepithelial lesion이라는 용어를 사용하기도 하였고, 이중 일부는 악성 림프종이나 역형성 암종으로 발전할 수 있다고 보고하였다<sup>8)-10)</sup>. 저자들은 급성 림프구성 백혈병(L2 아형)으로 진단받고 관해유도 항암치료를 하였으나 양측 이하선에 재발한 골수외 재발 1례를 세침흡입조직검사로 진단하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## II. 증 례

환자는 23세 남자로서 1달 전에 급성 림프구성 백혈병(L2 아형)으로 관해유도 항암치료(induction chemotherapy)를 받았고 이번에 공고 항암치료(consolidation chemotherapy)를 받기 위하여 입원한 환자로 이학적 검사 상 양측 이하선 비대가 발견되어 혈액종양 내과로부터 본과로 의뢰된 환자이다.

과거력 상 환자는 1주 동안 지속되는 발열 무력감을 주소로 2달 전에 본원 내과 외래를 방문하였다. 당시 시행한 검사에서 백혈구 229,000/mm<sup>3</sup>, 혈색소 7.1 g/dl, 적혈구용적율 21.4%, 혈소판 34,000/ $\mu$ l이었고, 적혈구침강속도 74mm/시간이었으며, 백혈구 감별검사 상 호중구 2%, 림프구 5%, 단핵구 1%, blast-formed cell 92%의 소견을 보였다. 생화학검사 상 젖산탈수소효소가 4,082 IU/L로 증가되어 있었고, 프로트롬빈 시간/활성화 부분 트롬보플라스틴 시간은 12.4/32.2초 였다. 섬유소원은 395mg/dl(정상치; 200-400)이었고 섬유소분해산물은 10이하로 정상소견이었다. 말초혈액 도말검사 상 적혈구는 정상 모양과 정상 색소였으나, 백혈구는 수가 비정상적으로 증가되어 있었고 모세포가 92%를 차지하였으며 혈소판이 감소되어 있어 백혈병을 의심케 하는 소견이었고, 백혈병을 감별진단하기 위하여 시행한 골수검사 상 급성 림프구성 백혈병(L2 아형)으로 진단받았다(Fig. 2). 염색체 검사에서는 세포유전학적 이상소견은 없었으며 정상 핵형의 소견을 보였고, 뇌척수액 검사에서 백혈병의 침윤 소견은 보이지 않았다. 이후 환자는 뇌전이 예방을 목적으로 한 methotrexate, hydrocortisone, cytarabine의 경막내 항암치료와 더불어 vincristine, daunorubicin, L-asparaginase로 약 1달간의 관해유도 항암치

료를 받았다. 퇴원 당시 혈액검사에서 백혈구 3,500/mm<sup>3</sup>, 혈색소 10.6 g/dl, 적혈구용적율 32.6%, 혈소판 40,000/ $\mu$ l이었고 백혈구 감별검사 상 호중구 89.2%, 림프구 10%, 단핵구 0.6%, 호산구 0.2%의 소견을 보였으며 골수검사 상 완전관해 판정을 받았다.

본과로 진료의뢰 당시의 이학적 검사 상 이과 및 비과적으로는 특이소견이 없었다. 두경부 검사소견 상 양측 이하선이 비대하였으나 통증이나 압통, 국소 열감 등의 염증소견은 관찰되지 않았고, 양측 측경부에서 직경 1.5cm 이하의 임파선이 다발성으로 촉진되었다. 경부 전산화 단층촬영 상 양측 이하선이 비대해져있었고 정상 이하선의 음영보다 약간 증가되어있었으며 조영증강은 거의 없었다(Fig. 1A). 그 외에도 양측 경부 level I과 level II에 다발성 임파선 비대가 같이 발견되었는데, 최대 크기는 1.9×1.3cm이었고 중심괴사 및 조영증강의 소견은 보이지 않았다(Fig. 1B). 이때 시행한 혈액검사서 백혈구 29,300/mm<sup>3</sup>, 혈색소 10.8g/dl, 적혈구용적율 34.1%, 혈소판 1,510,000/ $\mu$ l



Fig 1. Computed tomographic scan of the parotid gland. (A) Leukemic infiltration into the parotid glands made the signal intensity of both parotid glands be slightly increased than that of normal parotid gland. (B) Multiple lymphadenopathies were found in level I and II of both cervical necks.

이었고 백혈구 감별검사 상 호중구 42%, 림프구 1%, 단핵구 45%, 호산구 9%, 호염구 1%, 비정형 세포 2%의 소견을 보였다. 생화학검사 상 젖산탈수소효소가 1,348 IU/L로 증가되어 있었고, 프로트롬빈 시간/활성화 부분 트롬보플라스틴 시간은 13.0/31.2초였다. 백혈병의 이하선 침윤을 감별하기 위하여 외래에서 비대한 이하선에 대하여 세침흡입조직검사를 시행하였는데 조직검사 결과 상 백혈병의 소견이 의심되었고, 이어서 시행한 임파선 절제생검에서 급성 림프구성 백혈병에 합당한 소견을 보였으며 ALL 표식자인 Tdt에는 양성, B cell 표식자인 CD79a에는 양성, 좋은 예후인자인 CD10에는 음성소견을 보였다(Fig. 2). 이후 혈액종양 내과에서 골수검사를 시행하여 급성 림프구성 백혈병의 골수와 및 골수 재발을 확인하였다. 이후 환자는 조혈모세포이식술에 대한 상담을 위하여 타병원으로 전원되었다.

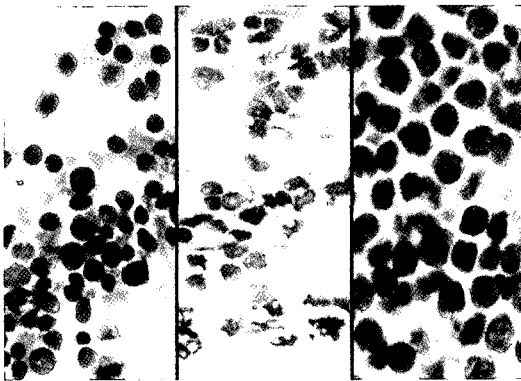


Fig 2. Photomicrographs showing the specimens harvested by bone marrow biopsy (left), by fine-needle aspiration biopsy(parotid)(middle), and by excisional biopsy(lymph node)(right). Large heterogeneous cells with moderate cytoplasm have often intensely basophilic, large nucleoli, variable nuclear chromatin, and variable cytoplasmic vacuolation. They show irregular nuclear shape with clefting and indentation (H&E stain,  $\times 400$ ).

### III. 고 찰

백혈병은 소아 악성종양 중에서는 가장 흔해서 15세 이하에서 발생하는 악성 종양의 1/3을 차지하지만, 성인에서는 급성 골수성 백혈병보다는 적게 발생한다. 새로운 항암제의 개발과 치료방법의 발달로 소아

에서의 완치율은 75-80% 수준까지 꾸준히 증가하고 있으나 성인에서는 아직도 20-30%만이 표준 항암치료요법으로 완치될 뿐이다. 급성 림프구성 백혈병에서 사용하는 표준 함암치료요법은 보통 관해유도 항암치료(induction chemotherapy), 공고 항암치료(consolidation chemotherapy), 관해유지 항암치료(maintenance chemotherapy), 뇌전이 예방 항암치료(CNS prophylaxis chemotherapy)로 구성된다. 특히 급성 림프구성 백혈병은 급성 골수성 백혈병과는 달리 진단 당시에 뇌막을 침범하는 경우가 많은 것으로 알려져 있다. 일반적으로 급성 림프구성 백혈병에서 세포유전학적 이상소견은 없거나 50이상의 과다배수(hyperploidy) 및 t(12,21)와 같은 세포유전학적 이상소견이 있을 경우, 여자인 경우, 30세 이하의 환자, 백혈구가 30,000  $\text{mm}^3$ 이하인 경우, CD10 양성인 경우, L1 아형인 경우, 4주 이내에 완전관해될 때에는 예후가 좋은 것으로 알려져 있다. 그러나 저두배수체중(hypodiploid), 네배수체중(tetraploidy), 17p-, t(11q23), t(9;22) 및 t(4;11)와 같은 세포유전학적 이상소견이 있고, 60세 이상의 환자, 백혈구가 100,000  $\text{mm}^3$ 이상인 경우, 4주 이내에 완전관해에 도달하지 못한 경우에는 예후가 나쁘다. 성인에서 발생한 급성 골수성 백혈병의 재발율은 아직도 상당히 높은 편인데 골수 재발과 골수외 재발로 구분되며 골수와 재발이 가장 흔하게 일어나는 곳은 중추신경계와 고환으로 알려져 있고, 일반적으로 재발한 급성 림프구성 백혈병의 예후는 극히 불량한 것으로 알려져 있다<sup>4)5)7)</sup>.

타액선염이 아닌 이유로 타액선이 비대해져 있을 때에는 타액선을 침범할 수 있는 다양한 원인에 대한 고려 및 검사가 필수적이다. 특히 급성 림프구성 백혈병에서 이하선 등 타액선에 재발을 하는 경우는 극히 드물어서 거의 보고가 없으므로 이러한 환자에서 비대해진 이하선이 발견되면 몇가지 사항을 염두에 두어야 한다<sup>11)</sup>. 먼저 급성 림프구성 백혈병의 이하선 침범 유무를 알려면 조직검사를 시행해야하는데, 이하선을 비롯한 타액선을 침범한 림프종에서 세침흡입조직검사의 유용성은 이미 알려져 있다<sup>12)</sup>.

또한 드물게는 항암제에 의한 이하선 비대가 발생할 수 있어 이를 감별하는 것이 매우 중요하다. 항암제 중에서는 L-asparaginase, cytarabine, daunorubicin가 이하선 비대를 유발하였다는 예가 드물게 보고되고

있다. 이들이 이하선 비대를 유발하는 기전에 대해서는 아직 명확하지 않으나, 타액선에 분포하는  $\beta$ 아드레날린 수용체에 작용하여 타액선 비대증을 일으키는 것으로 추정하고 있다. 이런 약제에 의한 타액선 비대는 대개 원인이 되는 해당 약물을 중단하거나  $\beta$ 아드레날린 차단약물을 투여하면 호전되는 것으로 보고되고 있다<sup>13)14)</sup>.

본 증례와 같이 이하선이 급성 림프구성 백혈병의 골수외 재발 장소인 경우가 아직 국내에서는 보고되지 않았고, 세침흡입조직검사로 급성 림프구성 백혈병의 골수외 재발을 진단할 수 있었기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## References

1. Pitcock JA, Reinhard EH, Justus BW, Mendelsohn RS : *A clinical and pathological study of seventy cases of myelofibrosis*. *Ann Intern Med*. 1962; 57:73-84.
2. Ward HP, Block MH : *The natural history of agnogenic myeloid metaplasia (AMM) and a critical evaluation of its relationship with the myeloproliferative syndrome*. *Medicine(Baltimore)*. 1971;50:357-420.
3. Laszlo J : *Myeloproliferative disorders (MPD): Myelofibrosis, myelosclerosis, extramedullary hematopoiesis, undifferentiated MPD, and hemorrhagic thrombocytopenia*. *Semin Hematol*. 1975;12:409-32.
4. Creagh TM, Bain BJ, Evans DJ, Reid CD, Young RH, Flanagan AM : *Endometrial extramedullary haemopoiesis*. *J Pathol*. 1995;176:99-104.
5. Hustu HO, Aur RJ : *Extramedullary leukaemia*. *Clin Haematol*. 1978;7:313-37.
6. Nesbit ME Jr, Sather HN, Robison LL, et al : *Presymptomatic central nervous system therapy in previously untreated childhood acute lymphoblastic leukaemia: Comparison of 1800 rad and 2400 rad*. *A report for Children's Cancer Study Group*. *Lancet*. 1981;1:461-6.
7. Nesbit ME Jr, Robison LL, Ortega JA, Sather HN, Donaldson M, Hammond D : *Testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: Association with pretreatment patient characteristics and treatment*. *A report for Children's Cancer Study Group*. *Cancer*. 1980;45:2009-16.
8. Meyer D, Yanoff M, Hanno H : *Differential diagnosis in Mikulicz's syndrome, Mikulicz's disease, and similar disease entities*. *Am J Ophthalmol*. 1971; 71:516-24.
9. Kelly DR, Spiegel JC, Maves M : *Benign lymphoepithelial lesions of the salivary glands*. *Arch Otolaryngol*. 1975;101:71-5.
10. Ryu JY, Choi HY, Sjin C, Lee DH : *A case of MALT lymphoma showing Mikulicz syndrome*. *Korean J Otolaryngol*. 2004;47:923-7.
11. Mesa JR, Espinosa E, Losada R, Hernandez C, Martinez G, Hernandez P : *Parotid and central nervous system relapse during complete hematologic remission in acute promyelocytic leukemia*. *Haematologica*. 1999;84:565-6.
12. Chhieng DC, Cangiarella JF, Cohen JM. *Fine-needle aspiration cytology of lymphoproliferative lesions involving the major salivary glands*. *Am J Clin Pathol*. 2000;113:563-71.
13. Shpilberg O, Ra'anani P, Ben-Bassat I, Ramot B : *Recurrent bilateral parotitis in acute myeloid leukemia*. *Acta Haematol*. 1991;86:56.
14. Humphries JE, Lee JT : *Acute bilateral parotitis during chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia*. *Acta Haematol*. 1992;88:55-6.