

말단비대증 환자에서 발생한 급성 림프구백혈병 1예

가톨릭대학교 의과대학 부천성모병원 내과

오영승 · 최민석 · 신진경 · 권희선 · 손장원 · 김성래 · 유순집

Acute Lymphoblastic Leukemia Diagnosed in a Patient with Acromegaly

Young Seung Oh, Min Seok Choi, Jin Kyeong Shin, Hee Sun Kwon, Jang Won Son, Sung Rae Kim, and Soon Jib Yoo

Department of Internal Medicine, Bucheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Bucheon, Korea

Acromegaly is a rare disorder caused by excessive amounts of growth hormone. The incidence of colorectal, breast, and thyroid carcinomas is increased in acromegaly. However, there have been few reports on hematological malignancies in acromegaly. We describe a patient who developed acute lymphoblastic leukemia during the course of acromegaly. A 35-year-old woman presented in February 2012 with unexplained lactation and amenorrhea for 4 months. Her growth hormone level was 12.6 $\mu\text{g/L}$, insulin-like growth factor 1 592.26 ng/mL, and prolactin 242 $\mu\text{g/L}$. A pituitary macroadenoma secreting GH and prolactin causing acromegaly was diagnosed. Considering her fertility, the dopamine agonist cabergoline 0.5 mg was administered in March 2012. In February 2014, she presented with cytopenia (hemoglobin 12.2 g/dL, white cell count $2.69 \times 10^9/\text{L}$, platelets $39 \times 10^9/\text{L}$) and hepatosplenomegaly. A bone marrow examination showed acute B cell lymphoblastic leukemia. She underwent chemotherapy and bone marrow transplantation. A follow-up bone marrow biopsy showed remission. (Korean J Med 2016;90:243-247)

Keywords: Acromegaly; Precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma; Insulin-like growth factor I

서 론

말단비대증은 뇌하수체 전엽의 종양에서 성장호르몬을 과도하게 분비하여 얼굴이나 손발의 말단부 및 장기의 비대를 초래하는 내분비질환으로 한국에서 유병률 백만 명당 27.9예, 발병률은 년당 인구 백만 명당 3.9명으로 보고된 바 있다[1].

말단비대증 환자는 성장호르몬과 인슐린유사성장인자-1의 증가로 심혈관계나 호흡기계, 악성종양의 합병증을 동반하여

사망률이 증가한다. 악성종양 중에서 대장암, 갑상선암, 유방암 등이 말단비대증과 연관되어 유병률이 높은 것으로 보고되고 있다[2]. 말단비대증과 관련된 급성 백혈병은 전 세계적으로 드물게 몇 건이 보고되어 있으며 국내에서는 보고된 바가 없다. 저자들은 말단비대증 환자에서 급성 림프구백혈병을 진단하고 항암 치료 및 골수이식을 경험하였기에 이에 대한 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

Received: 2015. 3. 13

Revised: 2015. 7. 13

Accepted: 2015. 10. 19

Correspondence to Soon Jib Yoo, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Bucheon St. Mary's Hospital, The Catholic university of Korea, 327 Sosa-ro 327beon-gil, Wonmi-gu, Bucheon 14647, Korea

Tel: +82-32-340-7538, Fax: +82-32-340-2669, E-mail: sjyoo@catholic.ac.kr

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.

증 례

환 자: 33세 여자

주 소: 1개월간 지속되는 복부팽만감을 동반한 소화불량, 1개월간 3 kg 체중감소

현병력: 내원 22개월 전 성장호르몬을 분비하는 1.3 × 1.8 × 1.5 cm 크기의 뇌하수체 거대샘종을 진단받고 카베르골린 0.5 mg을 주 2회 투여 중으로, 내원 1개월 전부터 지속적인 복부팽만감을 동반한 소화불량과 최근 1개월간의 3 kg 가량의 체중감소를 주소로 내원하였다.

과거력: 2012년 2월, 4개월간의 무월경과 설명되지 않은 유즙분비를 주소로 본원 내원하였다. 환자의 10년 전 사진과 비교하여 하관이 다소 발달한 모습을 관찰할 수 있었다. 시력 저하 및 시야결손 등의 증상은 호소하지 않았으며, 시야 검사에서도 이상소견은 관찰되지 않았다. 기저 뇌하수체호르몬 검사에서 성장호르몬 12.6 ug/L (정상 0-16), 인슐린유사성장 인자-1 592.26 ng/mL (정상 177-382), 프로락틴 242 ug/L (정상 2.7-19.7)로 증가된 소견이었으며, 2시간 동안 시행한 75 g 경구당부하 검사에서 성장호르몬은 1 ug/L 이하로 억제되지 않

Table 1. Results of a 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) at baseline

| | 0 min | 30 min | 60 min | 90 min | 120 min |
|----------------|-------|--------|--------|--------|---------|
| Glucose, mg/dL | 104 | 149 | 150 | 123 | 99 |
| HGH, ng/mL | 9.78 | 8.52 | 7.98 | 8.51 | 9.62 |

HGH, human growth hormone.

았다(Table 1).

뇌하수체 자기공명영상촬영에서 1.3 × 1.8 × 1.5 cm의 거대샘종의 양성 변화를 보이며 뇌하수체줄기가 오른쪽으로 변위되어 있었다(Fig. 1). 복합 뇌하수체자극 검사에서 뇌하수체호르몬분비의 결함은 관찰되지 않았다(Table 2).

이상의 검사를 통해 성장호르몬을 분비하는 뇌하수체 거대샘종과 이로 인한 뇌하수체줄기 효과로 이차적으로 발생한 고프로락틴혈증으로 진단하였다. 상기 환자는 33세의 젊은 여성으로 가까운 시일내 결혼 및 이로 인한 임신 가능성이 있어 뇌하수체선종 제거 수술을 우선적으로 시행하지 않았으며, 대신 약물 치료를 시작하였다. 장기간 작용형 소마토스타틴 유도체 사용이 국내 보험기준에는 맞지 않았으며, 치료경비 조달의 어려움이 있어 장기간 작용형 소마토스타틴유도체를

Table 2. Combined pituitary stimulation test

| | 0 min | 30 min | 60 min | 90 min | 120 min |
|------------------|-------|--------|--------|--------|---------|
| Glucose, mg/dL | 99 | 40 | 76 | 110 | 105 |
| HGH, ng/mL | 12.60 | 18.29 | 19.46 | 10.04 | 14.33 |
| ACTH, pg/mL | 45.88 | 40.70 | 83.22 | 31.02 | 13.80 |
| Cortisol, ug/dL | 20.05 | 18.22 | 21.61 | 21.60 | 15.92 |
| TSH, IU/L | 5.32 | 24.96 | 16.26 | 10.98 | 6.99 |
| Prolactin, ng/mL | 242 | 264 | 220 | 209 | 176 |
| LH, mIU/mL | 2.65 | 12.30 | 8.32 | 6.74 | 5.95 |
| FSH, mIU/mL | 3.82 | 8.61 | 10.44 | 11.89 | 11.24 |

HGH, human growth hormone; ACTH, adrenocorticotrophic hormone; TSH, thyroid stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone.

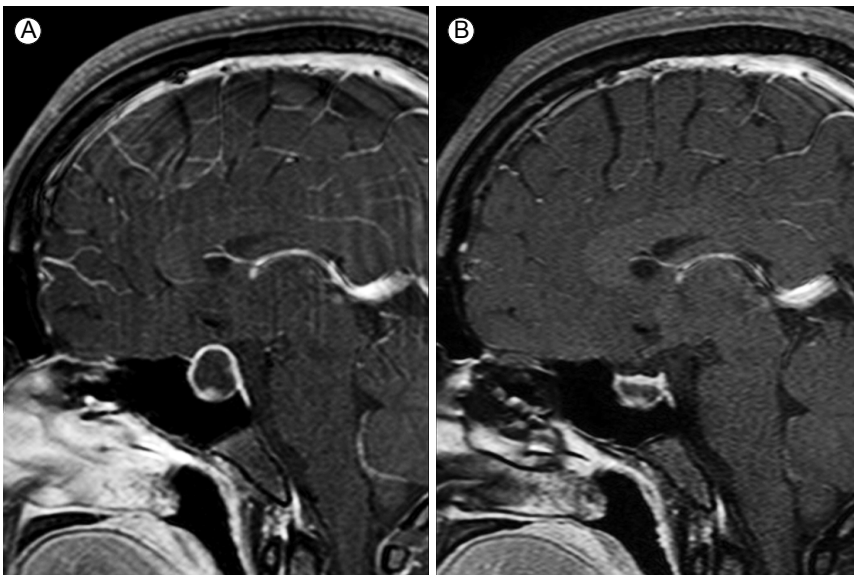


Figure 1. (A) Pituitary MRI shows a 1.3 × 1.8 × 1.5 cm cystic mass in the pituitary gland. (B) Follow-up pituitary MRI 18 months later shows a reduction in the size of the pituitary adenoma to 1 × 0.5 × 1 cm. MRI, magnetic resonance imaging.

Table 3. Initial and follow-up prolactin, HGH, and IGF-1 levels

| | Aug 2012 | Nov 2012 | Feb 2013 | Aug 2013 | Feb 2014 | Reference range |
|------------------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------------|
| Prolactin, ng/mL | 35.54 | 21.28 | 31.48 | 23.88 | | 2.70-19.70 |
| HGH, ng/mL | 7.60 | 8.07 | 7.22 | 10.60 | 19.50 | 0.00-9.90 |
| IGF-1, ng/mL | 675.43 | 381.42 | 552.41 | 426.57 | 155.41 | 177-382 |

HGH, human growth hormone; IGF-1, insulin-like growth factor 1.

사용하는 대신 도파민작용제인 카베르골린 경구복용으로 치료를 시작하면서 추적관찰을 시행하였다(Table 3). 이후 환자는 2012년 6월부터 월경이 다시 시작되었으며, 18개월 후 실시한 뇌하수체 MRI에서 뇌하수체선종의 유의한 크기감소가 관찰되었다(Fig. 1).

사회력: 술, 담배 등의 특이 과거력은 없었다.

가족력: 특이사항은 없었다.

신체 검사 소견: 내원시 활력 징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 60회/분, 호흡수 22회/분, 체온 36.0°C였다. 신체검진에서 의식은 명료하였고, 호흡음이나 심음에서 특이소견은 관찰되지 않았으나, 급성 병색을 보였고 복부 검사에서 간비대와 비장비대가 촉진되었고 압통이나 반동압통은 관찰되지 않았다.

영상 소견: 단순 복부 촬영에서 간비대와 비장비대를 의심 할만한 음영이 관찰되었고, 이어 시행한 복부 컴퓨터단층촬영에서도 저명한 간비대와 비장비대가 관찰되었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 $2.69 \times 10^9/L$, 호중구 19%, 절대 호중구 $0.51 \times 10^9/L$, 림프구 39%, 비정형세포 40%였고, 혈색소 12.2 g/dL, 헤마토크리트 36.5%, 혈소판 $39 \times 10^9/L$ 로 혈구감소증이 관찰되었다. 혈청전해질 검사는 나트륨 137 mEq/L, 칼륨 3.9 mEq/L, 클로라이드 96 mEq/L, 생화학 검사에서 칼슘 11.8 mg/dL, 인 4.4 mg/dL, 혈당 100 mg/dL, 혈액요소질소 8.1 mg/dL, 크레아티닌 0.71 mg/dL, 총 단백질 6.1 g/dL, 알부민 3.8 g/dL, 알칼리인산분해효소 175 IU/L, 총 빌리루빈 0.64 mg/dL, 직접빌리루빈 0.35 mg/dL, AST/ALT 21/7 IU/L, 요산 10.7 mg/dL로 측정되었다.

감염의 증거가 없는 상태에서 혈구감소증, 비정형세포의 증가, 간비대, 비장비대를 근거로 혈액학적 악성종양을 의심하여 골수 검사를 시행하였고(Fig. 2), CD10/CD19/CD20/CD22/CD34/HLA-DR(B & MONO)/cy-CD79a에서 양성소견, CD3/CD7/CD13/CD33 음성소견으로, 전 B세포 급성 림프구백혈병으로 진단되었다.

치료 및 임상경과: 환자는 혈액종양내과로 전과되어, 관해유도요법 cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dex-

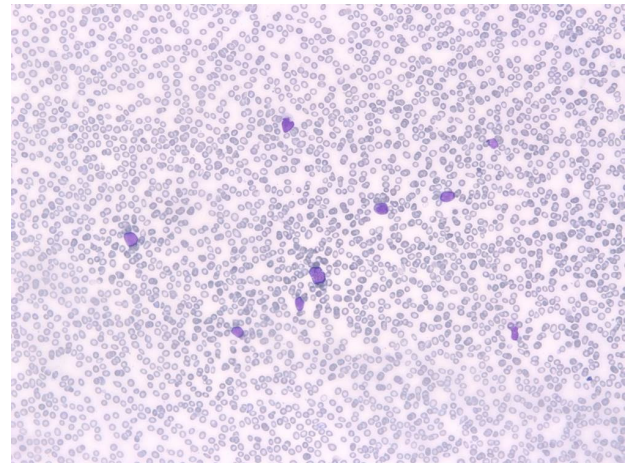


Figure 2. Biopsy of the bone marrow reveals a diffuse lymphoblast infiltration (Wright-Giemsa stain, ×200).

amethasone 항암 치료를 시행하였고, 추적 골수 검사에서 관해가 확인되었다. 이후 고용량 cytarabine, mitoxantrone 항암 치료 강화요법을 시행하고, 타 병원으로 전원하여 2014년 8월 26일 골수이식을 시행하였으며, 추적한 골수 생검 결과 관해 상태를 유지 중이다. 말단비대증에 대해서는 카베르골린을 유지하면서 정기적인 뇌하수체호르몬 검사를 시행하고 있고 다른 이상소견은 없었다.

고 찰

말단비대증은 성장호르몬 및 인슐린유사성장인자-1의 과도한 분비로 인해 지속적인 골격과 결합조직 및 내부 장기의 과잉 성장을 특징으로 하는 내분비질환이다. 서구 통계에 의하면, 유병률은 인구 백만 명당 40-70에이고 발병률은 년당 인구 백만 명당 3-4에로 알려져 있으며, 한국에서도 유병률 백만 명당 27.9예, 발병률은 년당 인구 백만 명당 3.9예로 비슷하게 보고되고 있다[1].

말단비대증은 장기 비대를 보이는 단순한 질환이 아니라 여러 가지 합병증을 동반하여 환자의 사망률과 유병률 증가로 이어진다. 말단비대증 환자의 생존율과 관련성이 밝혀진

합병증은 심혈관계, 호흡기계 합병증과 악성종양이 있다. 말단비대증 환자의 60%가 심혈관계 합병증으로 사망한다고 알려져 있으며, 25%의 환자가 호흡기계 합병증으로, 15%의 환자가 악성종양으로 사망한다고 보고되었다[2].

말단비대증 환자에서 합병증의 발생은 성장호르몬과 인슐린유사성장인자-1의 과잉분비와 연관된 것으로 생각된다. 특히 말단비대증 환자에서 성장호르몬이 높게 유지되는 경우 악성종양의 진행이 빠르고 사망률에 연관성이 있는 것으로 보고되고 있다[2]. 말단비대증과 연관되어 동반되는 악성종양으로는 대장암, 갑상선암, 유방암 및 전립선암 등이 있으며 유병률이 일반인보다 2.5배 높은 것으로 알려져 있다[3].

말단비대증과 동반된 혈액암은 전 세계적으로 드물게 보고되고 있다. 1998년 Hagg 등[4]이 말단비대증과 동반한 다발골수종 3예를 보고하였으며 2002년 Murphy 등[5]은 만성골수세포백혈병 1예를 보고하였다. 2000년 Au 등[6]은 106명의 말단비대증 환자를 평균 8년간 추적관찰하였고, 이 중 3예의 급성 림프구백혈병 발병을 보고하였다. 저자들은 일반인과 비교하여 말단비대증에서 급성 백혈병의 발병률이 70배가량 높은 것으로 분석하였다[6].

말단비대증에서 악성종양의 발생기전은 성장호르몬과 인슐린유사성장인자-1의 증가가 관련있는 것으로 알려져 있다. Melmed [7]는 인슐린유사성장인자-1이 세포주기 중, G1기에서 S기로 넘어갈 때 강력한 분열 촉진인자로 작용하여 종양 성장을 가속화시킨다고 하였으며, 종양세포에서 인슐린유사성장인자-1 수용체의 발현이 증가되는 것을 보고하였다. 개별 악성종양의 발생에서 성장호르몬과 인슐린유사성장인자-1에 대한 연구도 활발히 이루어지고 있다. C-myc은 대장세포의 증식, 사멸, 혈관생성과 전이와 관련된 유전자 전사를 조절하여 대장암 발생의 중심적인 역할을 하는데, 특히 생체내 연구에서 성장호르몬과 인슐린유사성장인자-1은 부적절한 c-myc 전사의 증가를 통해 대장암 발현과 연관된다고 보고된 바 있다[8].

현재까지 혈액암과 말단비대증의 관련성에 대해 여러 연구들에서 성장호르몬은 조혈작용의 활성화에 중요한 역할을 하여 모든 종류의 백혈병에서 성장호르몬 수용체의 mRNA 표현이 증가되어 있고, 인슐린유사성장인자-1이 혈액암세포의 성장을 촉진시키며 인슐린유사성장인자-1 수용체를 억제할 경우 혈액암세포의 성장이 억제되는 것이 생체의 연구에서 보고된 바 있다[9]. 또한 불응성 다발골수종을 대상으로 인슐린유사성장인자-1 수용체 자가항체를 투여한 연구에서 부분적인 반응이 보고되었다[10]. 하지만 말단비대증과 혈액종양이

동시에 발생하는 경우가 매우 드물고, 특히 혈액종양은 세포계보에 따라 여러 분류로 나누어져 이들 두 질환 간의 연관성에 대한 분석이 쉽지 않기 때문에 혈액암과 말단비대증의 인과관계는 명확하지 않다.

본 증례는 말단비대증 환자에서 발생한 급성 림프구백혈병의 국내 첫 증례보고이다. 이러한 증례는 전 세계적으로 보고가 드물어 현재는 말단비대증과 급성 림프구백혈병의 관련성을 입증하기에는 어려움이 있다. 더불어 증례에서 사용했던 카베르골린과 백혈병과의 관련성은 현재까지 보고된 바는 없다. 환자의 사정으로 인해 사용하지 못하였으나, 만약 카베르골린 대신에 장기간 작용형 소마토스타틴유도체를 사용했거나, 뇌하수체 종양 조기 절제술을 시행했다면 백혈병의 발생 및 경과에 영향을 주었을 것으로 사료된다.

요 약

말단비대증은 성장호르몬의 과도한 증가로 인해 발생하는 드문 질환이다. 말단비대증 환자는 심혈관질환, 뇌혈관질환, 대사질환이 동반되어 기대수명이 감소한다. 또한 여러 연구를 통해 말단비대증에서 대장, 유방, 기관지와 갑상선에서 악성종양의 유병률이 증가하는 것이 보고되었다. 이러한 악성종양의 증가는 성장호르몬과 인슐린유사성장인자-1과 관련된 것으로 알려져 있다. 그러나 말단비대증에서 혈액암의 발생은 전 세계적으로 보고가 드물고 기전이 명확하지 않다. 저자들은 말단비대증을 진단받고 2년이 경과한 33세 여성에서 발생한 급성 림프구백혈병을 경험하여 국내에서 처음으로 보고한다.

중심 단어: 말단비대증; 급성 림프구백혈병; 인슐린유사성장인자

REFERENCES

1. Kwon O, Song YD, Kim SY, Lee EJ; Rare Disease Study Group, Science and Research Committee, Korean Endocrine Society. Nationwide survey of acromegaly in South Korea. Clin Endocrinol (Oxf) 2013;78:577-585.
2. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, et al. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group. Clin Endocrinol (Oxf) 1998;49: 441-445.
3. Sekizawa N, Hayakawa E, Tsuchiya K, et al. Acromegaly associated with multiple tumors. Intern Med 2009;48:1273-1278.

4. Hägg E, Asplund K, Holm J. Acromegaly and multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1988;109:437-438.
5. Murphy PT, Ahmed N, Hassan HT. Chronic myeloid leukemia and acromegaly in POEMS syndrome. *Leuk Res* 2002; 26:1135-1137.
6. Au WY, Chow WS, Lam KS, Ko GT, Cockram CS, Kwong YL. Acute leukaemia in acromegaly patients. *Br J Haematol* 2000;110:871-873.
7. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2929-2934.
8. Jenkins PJ, Besser M. Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2935-2941.
9. Doepfner KT, Spertini O, Arcaro A. Autocrine insulin-like growth factor-I signaling promotes growth and survival of human acute myeloid leukemia cells via the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *Leukemia* 2007;21:1921-1930.
10. Lacy MQ, Alsina M, Fonseca R, et al. Phase I, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the anti-insulinlike growth factor type 1 Receptor monoclonal antibody CP-751,871 in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;26:3196-3203.