

만성 골수성 백혈병 환자에서 발생한 거대 후복막강내 혈종 1예

이화여자대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리학교실*
박기령 · 김영선 · 박사영 · 최진혁 · 이순남 · 정화순*

= Abstract =

A Case of Huge Retroperitoneal Hematoma in Chronic Myelogenous Leukemia

Ki-Ryung Park · Young-Sun Kim · Sa-Young Park · Jin-Hyuk Choi
Soon-Nam Lee · Hwa-Soon Chung*

Department of Internal Medicine and Clinical Pathology,* College of Medicine,
Ewha Womans University

Thrombohemorrhagic complications in chronic myeloproliferative disease(CMPD) including chronic myelogenous leukemia(CML) are not rare. Lower incidence of disordered hemostasis is reported in CML compared with other CMPD. The mechanism of thrombohemorrhagic complications might be a consequence of qualitative platelet abnormalities and prolonged bleeding time rather than that of thrombocytosis. Although defect of platelet function has been extensively investigated, there was no established consistent correlation between clinical bleeding and number and function of platelet. The most common site of bleeding complications in the CMPD is superficial mucosa. Bleeding in deep tissue and viscera is very unusual. We report a case of CML which developed a huge spontaneous retroperitoneal hematoma.

KEY WORDS : Thrombohemorrhagic complications · Chronic myelogenous leukemia · Number and function of platelet · Retroperitoneal hematoma.

서 론

만성 골수 증식성 질환에서 혈전 및 출혈성 합병증이 드물지 않게 관찰되나^{1,4)}, 만성 골수성 백혈병의 경우 혈전 및 출혈성 합병증은 다른 만성 골수 증식성 질환보다 그 빈도가 낮게 보고되고 있다^{5,6)}. 만성 골수 증식성 질환에서 혈전 및 출혈의 기전으로 혈소판 수 자체의 증가보다는 비정상적인 혈소판 기능과 출혈 시간의 연장이 주된 역할을 한다고 알려져 있으며, 비정상적인 혈소판

기능에 관한 여러 연구가 보고되고 있으나⁷⁻¹²⁾ 아직 확증된 것은 없다. 출혈의 양상은 대개 표재성 점막 조직에서의 출혈이 흔하고 심부 조직 및 장기 출혈은 매우 드물게 발생하는 것으로 알려져 있다¹⁾. 이에 저자들은 후복막강내에 거대 혈종이 발생한 만성 골수성 백혈병 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 임○옥, 여자 37세.

주 소 : 복부 팽만감 및 우측 측복부 통증.
 현병력 : 환자는 외상이나 특별한 과거병력 없었고 내
 원 20일 전부터 복부 팽만감 및 우측 측복부 통증이 발

생하였는데 별다른 치료없이 지내다가 1일전 통증이 악
 화되어 응급실을 경유하여 입원하였다.
 과거력 : 특이사항 없었다.

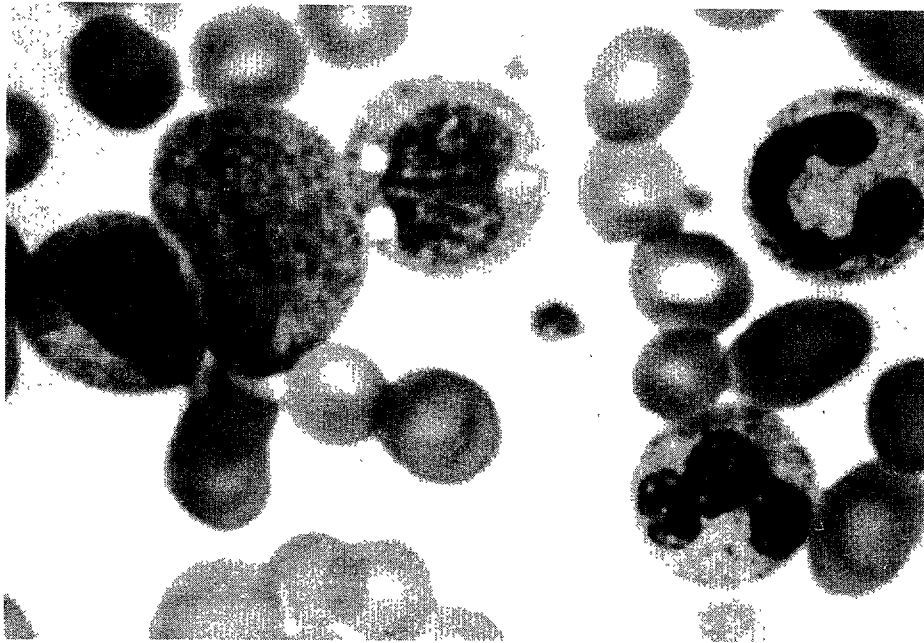


Fig. 1. Peripheral blood smear ; All series of myeloid cells are noted(Wright-Giemsa stain×1,000).

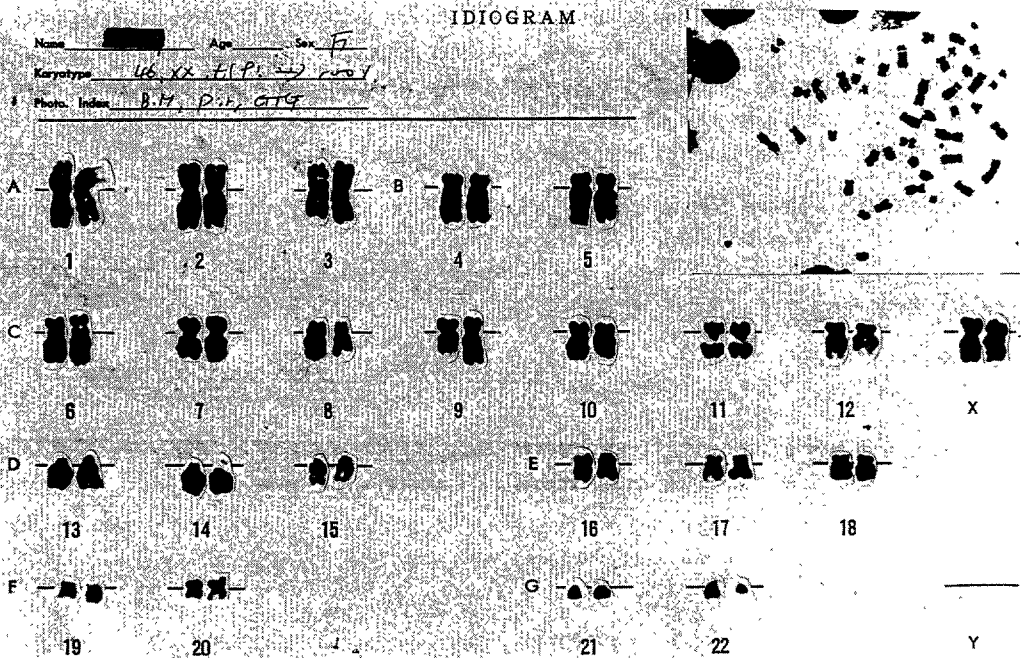


Fig. 2. Chromosome study ; Philadelphia chromosome positive : 46XX t(9 ; 22).

가족력 : 특이사항 없었다.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압은 130/80mmHg, 맥박은 분당 92회, 호흡수는 분당 24회, 체온은 36.8℃였다. 두경부 소견에서 결막은 창백하였고, 공막의 황달 소견은 없었으며, 경부 임파절은 촉진되지 않았다. 흉부 진찰 소견상 우하엽에 호흡음이 감소되어 있었고, 심음은 잡음없이 정상이었다. 복부 이학적 소견상 복부는 팽창되어 있었고 장음은 거의 청진되지 않았으며, 우하복부에서는 20×25cm 가량의 심한 압통성 종괴가 촉진되었고, 좌측 늑골하부에서 좌측 전상골극에 이르는 20×15cm 가량의 압통성 비장이 촉진되었다.

검사 소견 : 일반 혈액 검사에서 혈색소 6.5g/dl, 헤마토크리트 16.2%, 백혈구 189,700/mm³이었고 혈소판은 997,000/mm³이었다. 말초 혈액 도말 검사상 5%의 모세포를 포함하여 전골수세포 1%, 골수세포 19%, 후골수세포 4%, 간상세포 5%, 호염구 4%의 분화의 좌방이동을 보여(Fig. 1) 만성 골수성 백혈병을 시사하는 소견을 보였다. prothrombin time은 17.5초, partial thromboplastin time은 70초로 연장되어 있었고 fibrinogen은 287mg/dl였으며, FDP(fibrin degradation product)는 음성이었다. LAP(leukocyte alkaline phosphatase)점수는 22(정상치 30~130)였고, 혈청 LDH(lactate dehydrogenase)는 1761U/L이었다. 환자의 전신 상태가 매우 불량하여 골수 검사는 시행하지 못하였으며, 말초 혈액으로 시행한 염색체 검사상 t(9:22) 소견을 보여 Philadelphia염색체 양성이었다(Fig. 2). 복부 초음파와 컴퓨터 단층촬영상 우측 후복막강내 신장 주위 및 장요근에 거대 혈종과 심한 비장종대 소견이 있었다(Fig. 3, 4). 흉부 X 선상 우측 폐하엽에 흉막 삼출 소견(Fig. 5) 보였고, 복부 X 선상 비장종대 및 마비성 장 폐색 소견 보였다.

치료 및 경과 : 입원 후 레빈 튜브를 삽입하고 위장관 감압 치료를 시작하였다. 제 4병일부터 화학요법으로 하루 4g의 hydroxyurea를 투여하기 시작하였으며, 제 6병일부터 비장종대 소견 및 마비성 장 폐색 소견이 호전되기 시작하였고, 말초 혈액에서의 백혈구 치가 92,500/mm³으로 감소하였다. 공막과 피부의 황달 소견보였고, 측정된 총 빌리루빈 및 직접 빌리루빈치가 각각 6.5mg/dl, 5.0mg/dl였다. 제 16병일에 백혈구 치는 6,100/mm³이었으며, 혈액 도말 검사상에서 미분화 세포는 관찰되지 않았다. 제 22병일에 백혈구치가 1800/

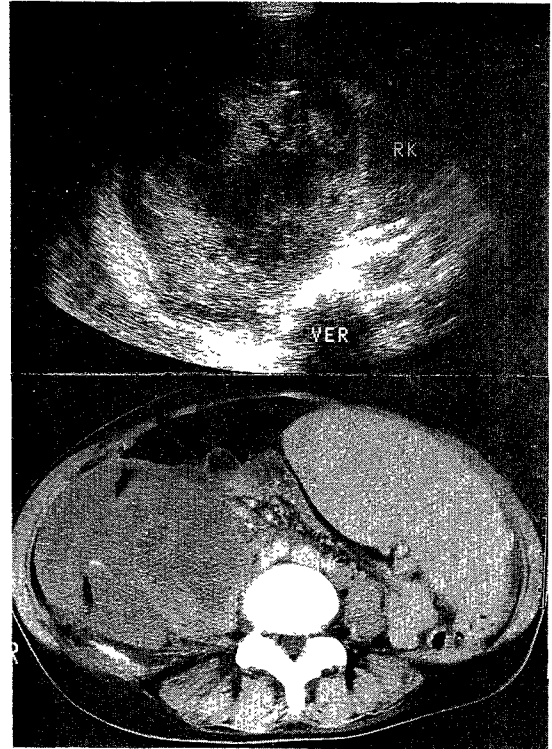


Fig. 3, 4. Abdominal CT scan and ultrasonography : The huge retroperitoneal hematoma is noted in the ventral aspect of right psoas muscle and extended inferiorly to pelvic cavity. Both kidneys are medially displaced by enlarged spleen and hematoma.

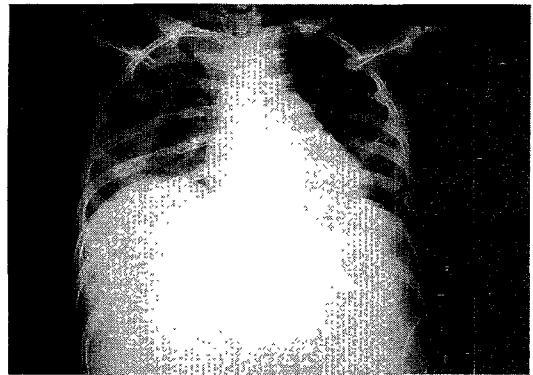


Fig. 5. Chest PA shows pleural effusion in right side.

mm³으로 감소하여 hydroxyurea를 일시 중단하였으며, 비장은 좌측 늑골하부로 10cm가량 촉진되었다. 제 24병일에 복부 초음파를 추적 시행하였는데 크기에는 큰 변화가 없으나 액화 변성이 진행된 소견(Fig. 6)을 보였다. 제 33병일에 혈중 빌리루빈치가 정상화되었고 시행한 추적 복부 초음파상 혈종 용해 소견을 보여 호전

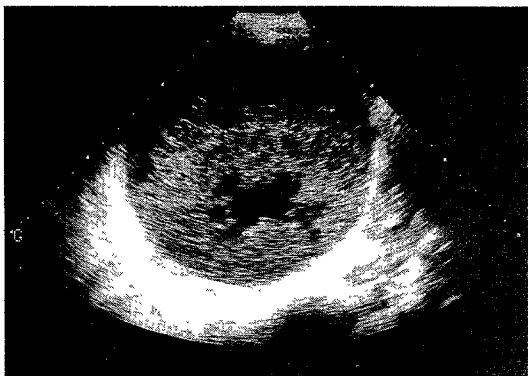


Fig. 6. Follow up abdominal ultrasonography ; The size of hematoma is not changed. The gas shadow of hematoma is decreased markedly, suggestive of resolving and improved change.

된 양상을 나타내어 퇴원하였다. 환자는 현재 외래 추적 관찰하면서 hydroxyurea로 치료 중이며 백혈구치 및 말초 혈액 검사는 정상 소견을 나타내고 있다.

고 찰

만성 골수 증식성 질환은 진성 적혈구 증가증, 특발성 혈소판 증가증, 골수 섬유화증, 만성 골수성 백혈병을 포함하는 골수간세포와 관련된 질환으로 혈전 및 출혈의 합병증을 그 특징으로 한다¹⁾. 지혈 장애의 기전으로 여러 가설이 있으나 아직 모든 혈전 및 출혈의 양상을 설명할 만한 일관된 결론은 없다⁴⁾.

만성 골수 증식성 질환에서 출혈 및 혈전성 합병증은 21%~56%의 발생율을 보이거나 만성 골수성 백혈병에서는 3%정도로 드물다^{5,6)}. 출혈의 부위는 자반, 비출혈과 위장관, 비뇨 생식기, 비강내 등의 표재성 점막 출혈이 흔하고 혈관절이나 후복막강 출혈 등 심부 조직 및 장기 출혈은 매우 드물다고 보고되고 있다¹⁾. 국내의 경우, 한 등²⁾은 74예의 만성 골수성 백혈병 중 9예인 12.2%에서 출혈성 합병증이 동반되었다고 하였고, 출혈 부위는 대퇴부, 둔부, 액와부, 견갑부가 각각 1 예씩이었으며 위장관 출혈 4예, 망막 출혈 1예였다고 보고하였다. Storniolo 등¹³⁾은 진성 적혈구 증가증과 특발성 혈소판 증가증에서 비장 파열이나 육안적 출혈 부위없이 발생한 심한 복강내 및 후복강의 출혈 2예를 보고하면서 만성 골수 증식성 질환 환자에서 혈소판의 이상과 출혈의 임상 양상간에 일관된 연관성은 없다고 하였다. Nosedo 등¹⁴⁾은 만성 골수성 백혈병 환자에서 급성 비장 파열로 오인

된 복부 직근의 혈종 1예를 보고하였는데 그 기전으로 만성 골수 증식성 질환에서 볼수 있는 혈액 응고 장애 때문이라고 하였다.

만성 골수 증식성 질환의 출혈 기전으로는 혈소판 수의 증가^{5,6)}와 혈소판 기능의 장애가 제시되고 있다. 본예의 경우 내원시 혈소판 수가 997,000/mm³으로 증가되어 있었다. Barbui 등⁵⁾은 지혈의 장애가 있었던 모든 환자에서 혈소판 증가증이 관찰되었다고 하였으나 Kessler 등¹⁴⁾은 만성 골수 증식성 질환 환자의 조절되지 않은 혈소판 증가증의 자연 경과를 볼 때, 혈소판 증가증의 정도와 출혈 및 혈전의 빈도 간에는 상관 관계가 없다고 하였다. 그러나 진행성 출혈이나 혈전이 있는 만성 골수 증식성 질환 환자에서 busulfan, cyclophosphamide 등의 알킬화 제제 혹은 항대사 제제인 hydroxyurea를 사용하거나 혈소판 반출법으로 혈소판 수를 감소시켜 주면 증상의 호전이 오는 경우가 있다^{5,6,15)}. 이 경우는 특히 미세 혈관 폐쇄로 인한 말초 및 뇌경색에 특히 효과적이며, 혈소판 증가증 치료후에 혈소판 기능의 호전이 오는 이유는 골수 억제 요법으로 비정상 클론이 억제되고 정상 세포가 회복되기 때문인 것으로 추정된다¹⁾.

만성 골수성 백혈병과 다른 만성 골수 증식성 질환간의 혈전성 합병증의 차이를 설명할 수 있는 기전으로 혈소판의 생존 역학을 들 수 있다⁷⁾. 만성 골수성 백혈병 환자는 다른 만성 골수 증식성 환자에 비해 혈소판의 생존 기간이 연장되어 있다. 다른 만성 골수 증식성 질환의 경우, 혈소판 turnover의 증가로 혈소판이 과이용(overutilization)되어 혈전성 경향의 발생에 관여하지만, 만성 골수성 백혈병은 비정상적 기능을 가진 혈소판이 저이용(underutilization)되고 있어 혈소판 증가증의 원인이 혈소판의 과생산보다는 혈소판의 이용 감소로 인한 생존 기간의 연장 때문이라고 할 수 있다.

혈소판의 질적인 장애가 만성 골수 증식성 질환에서 보고되고 있는데 자연 응집 및 collagen, ADP(adenosine diphosphate), epinephrine 등에 대한 혈소판의 반응 감소, 혈소판에 대한 트롬빈 결합의 장애, 지질 과산화의 장애, 혈소판 막의 당단백질 분포의 변화, 혈소판의 α 아드레날린 수용체의 결핍, 혈소판 저장 풀(storage-pool)의 결핍, 혈소판의 과응집성, 혈소판의 lipooxygenase결핍, Fc 수용체 발현의 증가등 많은 가설이 제기되고 있다^{1)5,8-12)17)18)}. 그러나, 혈소판의 질적인 장애와

임상적인 출혈 및 혈전과의 일관된 연관성이 정립되지 못하여 혈소판 기능을 나타내는 상기 지표들이 지혈성 합병증을 예견하는데 큰 도움을 주지 못하고 있다. 실제로 화학 요법이 혈소판 수를 정상화시키고 임상적 증상을 소실시키기는 하지만 혈소판 기능의 지표들을 정상화시키지는 못한다고 한다³⁾. 출혈성 합병증이 발생한 대부분의 만성 골수성 백혈병 환자에서 PT, PTT, fibrinogen이 정상이었다는 한 등²⁾의 보고와는 달리 본 예에서는 PT, PTT가 연장되어 있어 후복막강내 출혈의 원인으로 작용하였을 것으로 보인다.

만성 골수성 백혈병을 비롯한 만성 골수 증식성 질환의 출혈성 합병증의 치료는 비정상적으로 증가된 혈구 세포수를 감소시키고 항혈소판 제제를 사용하는 내과적 방법과 심한 출혈성 합병증을 나타내는 환자에서 시도할 수 있는 수술적인 방법으로 대별해 볼 수 있다. 내과적 치료는 알킬화 제제나 hydroxyurea로 화학 요법을 시행하여 혈소판 수의 감소 및 반복되는 지혈성 합병증을 방지하는 것이 근간으로 되어 있다. 그러나 증상이 없는 경우, 특히 50세 미만의 젊은 환자에서는 혈소판 수를 감소시키는 적극적 치료가 반드시 필요한 것은 아니다⁴⁾. 이전에 혈전의 병력이 있는 고령의 환자에서는 이런 치료가 중요한 것으로 알려져 있다¹³⁾⁴⁾. 전술한 바와 같이, 말초와 뇌경색 등 미세 혈관 혈전이 발생할 경우에는 혈소판 반출법 혹은 화학 요법으로 혈소판 수를 감소시키는 것이 필요하다. 아스피린 등 항혈소판 제제의 사용은 만성 골수 증식성 질환에서 논란의 여지가 있으며 진성 적혈구 증가증에서는 오히려 출혈의 빈도를 높인다고 한다. 혈소판 증가증 자체가 항혈소판 제제의 적응증이 되는 것은 아니나 혈전성 합병증을 주로 동반하는 경우에는 사용이 추천되고 있다¹¹⁾¹⁰⁾. 혈중은 상기 치료를 시행한 경우 진행되지 않고, 호전 및 자연 흡수 되기도 하나 절개 및 흡인, 배액 등 외과적 치료가 필요한 경우도 있다²⁾¹⁴⁾¹⁹⁾²⁰⁾. 본 예에서는 hydroxyurea를 사용하여 혈소판 수를 감소시켰으며 혈중은 성상이 안정되고 용해 소견을 보여 외과적 치료를 시행하지 않고 경과를 추적 관찰하기로 하였다.

결론적으로 만성 골수성 백혈병을 포함한 만성 골수 증식성 질환에서 혈소판의 수보다는 질적 이상에 기인한 장애로 혈전 및 출혈이 드물지 않게 발생하는데 그 정확한 기전의 규명을 위해서는 일관된 연관성을 가진 연구가 필요할 것으로 생각되며 화학 요법 등의 치료로 정상

적인 혈소판의 수를 회복하여 혈중의 진행을 막는 것과 필요시 외과적 방법을 사용하는 것이 적절하다고 하겠다.

결 론

저자들은 만성 골수성 백혈병 환자에서 자연 발생한 거대 후복막강 내 혈종 1예를 경험하였기에 이에 보고하는 바이다.

Reference

- 1) Schafer AI : *Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders*. *J Am Soc Hematol* 1984 ; 64 : 1-12
- 2) 한지숙 · 최우창 · 이선주 · 고운용 : 비급성기 만성 골수성 백혈병 환자의 출혈성 합병증에 관한 임상적 고찰. *대한혈액학회지* 1989 ; 24 : 421-427
- 3) Davis RB : *Acute thrombotic complications of myeloproliferative disorders in young adults*. *Am J Clin Pathol* 1985 ; 84 : 180-185
- 4) Kessler CM, Klein HG, Havlik RJ : *Uncontrolled thrombocytosis in chronic myeloproliferative disorders*. *Br J Haematol* 1982 ; 50 : 157-167
- 5) Barbui T, Cortelazzo S, Viero P, Bassan R, Dini E, Semeraro N : *Thrombohemorrhagic complications in 101 cases of myeloproliferative disorders ; Relationship to platelet number and function*. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983 ; 19 : 1593-1599
- 6) Buss DH, Cashell AW, O'Connor ML, Richard II F : *Occurrence, etiology and clinical significance of extreme thrombocytosis ; A study of 280 cases*. *Am J Med* 1994 ; 96 : 247-253
- 7) Brodsky I, Kahn SB, Ross EM, Petkov G : *Platelet and fibrinogen kinetics in the chronic myeloproliferative disorders*. *Cancer* 1972 ; 30 : 1444-1450
- 8) Gerrard JM, Stoddard SF, Shapiro RS, Coccia PF, Ramsay NKC, Nesbit ME, Rao GHR, Krivit W, White JG : *Platelet storage pool deficiency and prostaglandin synthesis in chronic granulocytic leukemia*. *Br J Haematol* 1978 ; 40 : 597-607
- 9) Keenan JP, Wharton J, Shepherd AJN, Bellingham AJ : *Defective platelet lipid peroxidation in myeloproliferative disorders ; A possible defect of*

- prostaglandin synthesis. R J Haematol 1977 ; 35 : 275-283*
- 10) Jubelirer SJ, Russell F, Vaillancourt R, Deykin D : *Platelet arachidonic acid metabolism and platelet function in ten patients with chronic myelogenous leukemia. Blood 1980 ; 56 : 728-732*
 - 11) Cooper B, Schafer AI, Puchalsky D, Handin RI : *Platelet resistance to prostaglandin D2 in patients with myeloproliferative disorders. Blood 1979 ; 52 : 618-626*
 - 12) Okuma M, Uchino H : *Altered arachidonate metabolism by platelets in patients with myeloproliferative disorders. Blood 1979 ; 54 : 1258-1271*
 - 13) Storniolo AM, Fitzgerald DB, Rowe JM, Olson JP : *Spontaneous hemoperitoneum in two patients with myeloproliferative disorders. Am J Haematol 1987 ; 24 : 433-435*
 - 14) Nosedá A, Bellens R, Gansebeke DV, Gangji D : *Rectus sheath hematoma mimicking acute splenic disease. Am J Gastroenterol 1983 ; 78 : 566-568*
 - 15) Singh AK, Wetherley-Mein G : *Microvascular occlusive lesions in primary thrombocythemia. Br J Haematol 1977 ; 36 : 553-560*
 - 16) Cardomone JM, Edson JR, McArthur JR, Jacob HS : *Abnormalities of platelet function in the myeloproliferative disease. J Am Med Asso 1972 ; 17 : 270-273*
 - 17) Taft IG, Babcock RB, Schrfman WB, Tartaglia AP : *Plateletpheresis in the management of thrombocytosis. Blood 1977 ; 50 : 927-932*
 - 18) Gordon N, Thom J, Cole C, Baker R : *Rapid detection of hereditary and acquired platelet storage pool deficiency by flow cytometry. Br J Haematol 1995 ; 89 : 117-123*
 - 19) German HJ, Smith JA, Lindenbaum J : *Chronic intravascular coagulation association with chronic myelocytic leukemia. Am J Med 1978 ; 61 : 547-552*
 - 20) Zirinsky K, Auh YH, Rubenstein WA, Morrison HS, Sherman SJ, Kazam E : *Computed tomography appearance of adrenal vein thrombosis. J Computed Tomography 1987 ; 11 : 216-218*