

비호지킨림프종 환자에서 자가조혈모세포이식 후 발생한 자가면역질환

순천향대학교 의과대학 내과학교실 중앙혈액내과

이민영 · 유시내 · 김경하 · 이상철 · 이남수 · 박희숙 · 원종호

Autoimmune Diseases after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Non-Hodgkin’s Lymphoma

Min-Young Lee, Shi Nae Yu, Kyoung Ha Kim, Sang-Cheol Lee, Nam Su Lee, Hee Sook Park, and Jong Ho Won

Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an effective treatment for patients with relapsed or high-risk Non-Hodgkin’s lymphoma (NHL). HSCT fundamentally interferes with the immune system. As a consequence, development of autoimmunity after HSCT has been observed during the past several decades. Most evidence is derived from single case reports or studies on small series of patients who developed novel-onset autoimmune diseases after use of HSCT to treat various conditions. We treated 3 NHL patients with autoimmune disease among 54 NHL patients who received high-dose chemotherapy and autologous HSCT. (Korean J Med 2013;85:430-434)

Keywords: Autoimmune diseases; Stem cell transplantation; Autologous; Lymphoma, Non-Hodgkin’s

서 론

고용량 항암화학치료와 함께 자가조혈모세포이식을 시행하는 것은 비호지킨림프종 환자에서 성공적인 치료방법 중 하나이다. 비호지킨림프종 환자에서 자가조혈모세포이식 후 감염성 질환과 간질성 폐렴과 같은 합병증은 흔히 나타나나 자가면역질환은 매우 드물다[1]. 여러 자가면역질환 중 자가면역성 혈소판감소증이 가장 흔하게 보고되며[2] 그 외에도

후천성 혈우병, 자가면역성 용혈성 빈혈, Evan’s syndrome, 갑상선기능항진증, 궤양성 대장염 등이 보고되고 있다[3]. 류마티스 관절염, 척추관절병증, 전신홍반성 루프스 등은 자가조혈모세포이식 후 발생하는 전신 질환이다[4]. 비록 자가조혈모세포이식 후 발생하는 자가면역 현상에 대한 정확한 기전은 아직 알려지지 않았지만 아마도 자가조혈모세포이식 후의 면역 불안정성이 원인으로 생각되고 있다[2]. 본 저자들은 비호지킨림프종의 치료를 위한 자가조혈모세포 이식

Received: 2012. 11. 21
Revised: 2013. 1. 10
Accepted: 2013. 3. 4

Correspondence to Jong Ho Won, M.D., Ph.D.
Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Hospital, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 140-743, Korea
Tel: +82-2-709-9199, Fax: +82-2-797-1176, E-mail: jhwon@schmc.ac.kr

Copyright © 2013 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.

후 발생한 자가면역질환 3예를 경험하여 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

증례 1

환자: 남자, 49세

주소: 양손과 팔, 양발과 종아리, 허벅지의 홍반성 발진과 부종

과거력: 없음

현병력: 2007년 6월 고위험군 광범위 큰B세포림프종[Ann Arbor stage IV, Age adjusted International prognostic index (IPI) score 2, high-intermediate risk]로 진단받고 2007년 11월 고용량 항암화학요법(전치치 요법: Busulfan 0.8 mg/kg 3일, Cyclophosphamide 50 mg/kg 2일, Etoposide 400 mg/m² 2일)과 자가조혈모세포이식을 받았던 환자로, 2010년 3월 양손과 팔, 양발과 종아리, 허벅지에 가려움증을 동반한 홍반성 발진과 부종이 발생하여 내원하였다. 내원 당시 시행한 경부와 흉부 컴퓨터 단층 촬영 검사에서 4개월 전 시행한 검사와 비

교하였을 때 림프종의 재발 소견은 보이지 않았다. 피부 병변은 두드러기, 망상피반, 종창으로 나타났(Fig. 1A, 1B). 진단을 위한 조직 검사를 시행하였고, lymphohistiocytes의 혈관 주변 침윤 소견을 보여 자가면역성 전신혈관염의 소견을 보였으며 림프종의 피부 재발 소견은 아니었다. Prednisolone 30 mg으로 치료를 시작하면서 3일 후 피부 병변의 호전을 보였으나 prednisolone을 중단하였을 때 반복적으로 피부 병변이 재발하여 병변이 호전된 이후 림프종이 재발하기 전까지 저용량 prednisolone 5 mg을 유지하였다. 이후 2010년 8월 시행한 경부와 흉부 컴퓨터 단층 촬영 검사에서 양측 경부 림프절과 쇄골상부림프절, 좌측 겨드랑이림프절의 림프절종창 소견이 관찰되었고 우측 경부림프절 조직 검사를 통해 림프종 재발을 진단하였다. 환자는 2011년 11월 동종조혈모세포이식을 시행하였으며 현재 피부병변과 림프종의 재발 없이 22개월 동안 완전관해를 유지하고 있다.

증례 2

환자: 남자, 57세

주소: 호흡곤란과 어지럼증



Figure 1. Livedo reticularis and skin swelling. (A) Both hands, (B) Left thigh.

과거력: 당뇨

현병력: 2009년 5월 불응성 광범위 큰B세포림프종(Ann Arbor stage IV, Age adjusted IPI score 3, high risk)을 진단받아 2010년 3월 고용량 항암화학요법(전처치 요법: Busulfan 3.2 mg/kg 2일, Melphalan 50 mg/m² 2일, Etoposide 400 mg/m² 2일)과 자가조혈모세포이식을 받았던 환자로, 2010년 5월 호흡곤란과 어지럼증이 발생하여 내원하였다. 혈액검사는 백혈구 3.0 × 10³/μL, 혈색소 6.0 g/dL, 망상적혈구 3.5% (교정망상적혈구 1.4%), 혈소판 17 × 10³/μL였으며 말초혈액바른표본에서는 정구성 정색소성 빈혈, 중등도 적혈구대소부동중(anisocytosis), 중등도 다염성적혈구(polychromasia), 백혈적아구 소견(leukoerythroblastic feature)을 보였다. 일반화학검사에서 총 빌리루빈 1.1 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.2 mg/dL, 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH) 1,081 IU/L (정상범위: 106-211), 합토글로빈(haptoglobin) 8 mg/dL (정상범위: 30-200)였고, 직접 항글로불린 검사(direct coombs' test)에서 IgG 양성을 나타내어 온난자가면역 용혈빈혈로 추정되었다. 내원 당시 시행한 영상의학검사에서 림프종의 재발 소견은 보이지 않았고 골수 조직 검사에서도 림프종의 골수침범 소견은 보이지 않았으며 다른 바이러스 감염의 증거는 없었다. 환자는 자가면역 용혈빈혈 진단하에 prednisolone 70 mg으로 치료를 시작하여 18일간 유지 후 40 mg으로 감량하여 9일 치료를 유지하였을 때 혈액검사에서 백혈구 9.9 × 10³/μL, 혈색소 8.1 g/dL, 혈소판 36 × 10³/μL로 호전을 보였다. 이후 prednisolone 용량은 점진적으로 6개월 간 감량하여 중단하였고, 중단 당시 혈액검사 결과는 백혈구 6.9 × 10³/μL, 혈색소 10.4 g/dL, 혈소판 86 × 10³/μL였다. 자가조혈모세포이식 후 현재까지 환자는 32개월 동안 재발 없이 완전관해를 유지 중이며, 32개월째에 추적관찰을 위하여 시행한 혈액검사 결과는 백혈구 6.7 × 10³/μL, 혈색소 13.5 g/dL, 혈소판 62 × 10³/μL 임을 확인하였다.

증례 3

환 자: 남자, 62세

주 소: 부중, 몸무게 증가

과거력: 고혈압

현병력: 2004년 8월 재발한 원발성 삼출액림프종(Ann Arbor stage I, IPI score 3, high-intermediate risk) 진단받아 2004년 11월 고용량 항암화학요법(전처치 요법: Carmustine 300 mg/m²

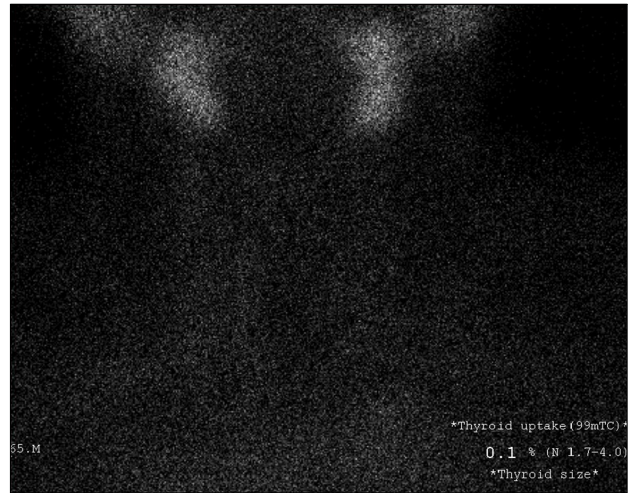


Figure 2. Thyroid scan. A Tc-99m pertechnetate thyroid image reveals markedly decreased uptake by thyroid gland, which had an indistinct margin.

1일, Etoposide 200 mg/m² 4일, Cytarabine 200 mg/m² 4일, Melphalan 140 mg/m² 1일)과 자가조혈모세포이식을 받았던 환자로, 2006년 3월 피로감, 부종과 몸무게 증가로 내원하였다. 내원 당시 혈액검사는 백혈구 3.9 × 10³/μL, 혈색소 9.5 g/dL, 혈소판 98 × 10³/μL로 경도의 빈혈과 혈소판감소 소견을 보였다. 젖산탈수소효소(LDH) 수치는 상승(1,111 IU/L) 소견을 보였지만 다른 검사에서 림프종의 재발의 근거는 보이지 않았다. 처음 림프종 진단 당시 환자의 갑상선 호르몬 기능은 정상이었으나 내원하여 시행한 갑상선기능 검사 결과는 TSH > 78.8 μIU/mL (정상범위: 0.25-4.0), thyroglobulin-Ab 106.11 U/mL (정상범위: 0-0.3), microsomal Ab > 100 U/mL (정상범위: 0-0.3), thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) 63% (정상범위: 0-15), suppressed free T4 0.01 ng/dL (정상범위: 4.5-11), T3 35.6 ng/dL (정상범위: 60-190)로 나타났다. 갑상선 스캔(Tc-99m)에서는 불분명한 가장자리 형태를 보였으며 갑상선샘의 방사선 섭취율이 매우 감소한 소견이었다(Fig. 2). 환자는 자가면역성 갑상선기능저하증으로 진단되었고 levothyroxine 치료를 시작하면서 임상 증상과 갑상선 호르몬 기능의 호전을 보였다. 환자는 자가조혈모세포이식 후 현재까지 환자는 96개월 동안 재발 없이 완전관해를 유지 중이다.

고 찰

자가조혈모세포이식 후 자가면역질환의 발생에 대한 정

확한 기전은 알려져 있지 않지만 다양한 이론이 제안되고 있다. 첫째, 자가조혈모세포이식 전에 시행하는 항암치료로 유발된 림프구감소 후의 림프계의 항상성 확장(homeostatic expansion)으로 인한 결과이다[5]. 자가조혈모세포이식 전에 시행하는 항암치료는 면역 체계와 면역 체계 내의 자가반응 세포(auto-reactive cell)를 목표로 한다. 그러므로 강한 림프구 억제 항암요법이 자가조혈모세포이식에서 사용된다[6]. 면역 재구성의 초기 단계에 남아 있던 림프구들이 증식, 확장하며 이러한 과정은 조절T세포(regulatory T cell)에 의하여 조절된다[7]. 심한 림프구감소증 이후에 림프계의 항상성 확장이 강력하게 일어나는 동안에 발생하는 자가면역 현상은 조절T세포 체계의 손상으로 인한 작동기억T세포(effector memory T cells)의 우선적인 확장과 관련이 있다[4,7]. 이러한 이유 때문에 자가조혈모세포이식 후에 류마티스 관절염과 같은 전신적인 자가면역질환 대신에 장기 특이적인 자가면역질환(예를 들어, 갑상선 질환, 혈구감소증 등)이 주로 발생하는 것으로 생각된다. 둘째, 자가면역질환에 대한 유전적인 소인이 자가조혈모세포이식 후 자가면역질환의 발생에 기여할 수 있다[8]. 불완전한 면역 재구성 시기인 자가조혈모세

포이식 후 1년 내에 감염병과 같이 일시적인 면역기능 저하를 일으키는 상황이 동반되는 경우 유전적으로 민감한 환자에서 전신적인 자가면역질환이 발생할 수 있다[2].

자가면역질환의 발생률은 정확하게 알려지지 않고 있다. Hequet 등[9]은 자가조혈모세포이식을 받은 후 자가면역 혈소판감소증이 2%에서 발생하였다고 보고하였다. 유럽골수 이식학회는 자가면역질환으로 자가조혈모세포이식을 시행 받은 환자에서 이차성 자가면역질환의 5년 누적발생률을 9.8%로 보고하였다[10]. 본 저자들은 본원에서 자가조혈모세포이식을 받은 비호지킨림프종 환자 54명 중 3예에서 자가면역질환을 경험하였다(Table 1). 2명의 환자는 자가면역 용혈빈혈과 갑상선기능저하증 같은 장기 특이성 자가면역질환이었고, 1명의 환자는 전신적인 혈관염으로 나타났다. 자가조혈모세포 이식 후 자가면역질환이 일어나기까지 기간은 각각 2개월, 16개월, 28개월이었다. 비록 사례의 수가 적지만 임상적인 징후는 다른 보고사례에서와 유사하였다. Bohgaki 등[2]은 자가조혈모세포이식 후 발생한 자가면역질환 30예에 대하여 검토하였다. 비호지킨림프종이 가장 흔한 원발질환이었으며 25개의 사례가 장기 특이성이었고, 다섯 개의 사

Table 1. Patient clinical characteristics

Patient No.	1	2	3	
Age/Gender	49/Male	57/Male	62/Male	
Cormorbid illness	None	DM	HTN	
Histological condition	T cell-rich DLBL	DLBL	PEL	
Clinical stage	IV	IV	I	
IPI score ^a	2	3	3	
Risk group	High-intermediate	High	High-intermediate	
Status before HSCT	High-risk CR	Primary refractory	Sensitive relapse	
Conditioning regimen	Bus + CY + ETP	Bus + MEL + ETP	BEAM	
Autoimmune disease after autologous HSCT	Symptoms	rash and edema	dyspnea and dizziness	edema and weight gain
	Onset	28 mon	2 mon	16 mon
	Diagnosis	Systemic vasculitis	Autoimmune hemolytic anemia	Hypothyroidism
	Treatment	Prednisolone	Prednisolone	Levothyroxine
	Outcome	CR (6 mon ^b)	CR (7 mon ^b)	CR (2 mon ^b)
Disease state after autologous HSCT	Relapse after 33 mon (CR after allogeneic HSCT)	CR	CR	

DM, Diabetes mellitus; HTN, Hypertension; DLBL, Diffuse large B cell lymphoma; PEL, Primary effusion lymphoma; IPI, International prognostic index; HSCT, Hematopoietic stem cell transplantation; CR, Complete remission; Bus, Busulfan; CY, Cyclophosphamide; ETP, Etoposide; BEAM, Carmustine, Etoposide, Cytarabine, and Melphalan.

^aIPI score: Patients below 60 years of age were evaluated using an age-adjusted IPI score.

^bDuration to complete symptom resolution after treatment.

레가 전신적 자가면역질환이었다. 이 사례들 중에서는 자가면역성 혈소판감소증이 가장 흔하게 나타났다.

결론적으로 자가조혈모세포이식 후 자가면역질환이 예기치 못하게 발생할 수 있으므로 이에 대한 주의 깊은 관찰이 요구되며 조혈모세포이식 후 자가면역체계 변화의 다양한 양상과 기전을 알아내기 위하여 더 많은 환자들에 대한 연구와 분석이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

자가조혈모세포이식은 재발성 또는 고위험군의 비호지킨 림프종 환자에게 효과적인 치료방법이지만 기본적으로 면역체계를 방해한다. 이에 따라 지난 수년간 자가조혈모세포이식 후의 자가면역체계에 대한 관찰이 이루어졌고 다양한 질환에서 자가조혈모세포이식 후에 새롭게 발생한 자가면역질환 환자들의 하나 혹은 여러 개의 사례가 보고되었다. 저자들은 비호지킨림프종으로 진단받아 고용량 항암화학치료와 자가조혈모세포이식을 받은 54명의 환자들 중에서 자가면역질환이 나타났던 3명의 환자에 대해 보고하는 바이다.

중심 단어: 자가면역질환, 조혈모세포이식, 자가이식, 비호지킨림프종

REFERENCES

1. Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 2004;350:1287-1295.
2. Bohgaki T, Atsumi T, Koike T. Autoimmune disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Autoimmun Rev* 2008;7:198-203.
3. Loh Y, Oyama Y, Statkute L, et al. Development of a secondary autoimmune disorder after hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: role of conditioning regimen used. *Blood* 2007;109:2643-2548.
4. Bohgaki T, Atsumi T, Koike T. Multiple autoimmune diseases after autologous stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2734-2736.
5. Daikeler T, Tyndall A. Autoimmunity following haematopoietic stem-cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20:349-360.
6. Farge D, Labopin M, Tyndall A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica* 2010;95:284-292.
7. King C, Ilic A, Koelsch K, Sarvetnick N. Homeostatic expansion of T cells during immune insufficiency generates autoimmunity. *Cell* 2004;117:265-277.
8. Koch B, Kranzhöfer N, Pfreundschu M, Pees HW, Trümper L. First manifestations of seronegative spondylarthropathy following autologous stem cell transplantation in HLA-B27-positive patients. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:673-675.
9. Hequet O, Salles G, Ketterer N, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura after autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:89-95.
10. Daikeler T, Labopin M, Di Gioia M, et al. Secondary autoimmune diseases occurring after HSCT for an autoimmune disease: a retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party. *Blood* 2011;118:1693-1698.