



# 백혈구증가증을 동반하는 소아 급성백혈병에 의한 백혈구울혈의 병태생리, 임상증상 및 응급처치

남기룡 · 백경윤 · 전인상<sup>1</sup>

가천대학교 의과대학 길병원 응급의학교실, <sup>1</sup>소아과학교실

## Leukostasis by hyperleukocytic childhood acute leukemia: pathophysiology, clinical presentation, and emergency care

Ki Lyong Nam, Gyeong Yoon Baek<sup>1</sup>, In-sang Jeon<sup>1</sup>

*Departments of Emergency Medicine and <sup>1</sup>Pediatrics, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon, Korea*

Hyperleukocytosis (HL), defined by a peripheral white blood cell (WBC) count exceeding 100,000/mm<sup>3</sup>, is occasionally observed in childhood acute leukemia. The increased viscosity in the micro-circulation by HL and the interaction between the leukemic blasts and endometrium of blood vessels sometimes result in leukostasis. Leukostasis can incur life-threatening manifestations, such as respiratory distress, brain infarction and hemorrhage, and renal failure, needing an emergency care. Although early stage of leukostasis is difficult to detect due to nonspecific manifestations, an emergency care is mandatory because leukostasis can proceed to a fatal course. Initial management includes an aggressive fluid therapy that can reduce WBC count, and prevent other metabolic complications implicated by HL. Packed red blood cells should be judiciously transfused because it increases blood viscosity. Conversely, transfusion of platelet concentrates or fresh frozen plasma, which does not affect blood viscosity, is recommended for prevention of hemorrhage. To reduce tumor burden, leukapheresis or exchange transfusion is commonly performed. However, the efficacy is still controversial, and technical problems are present. Leukapheresis or exchange transfusion is recommended if WBC count is 200,000-300,000/mm<sup>3</sup> or more, especially in acute myelocytic leukemia, or manifestations of leukostasis are present. In addition, early chemotherapy is the definite treatment of leukostasis.

**Key words:** Disease Management; Emergency Service, Hospital; Leukemia; Leukocyte Disorders; Leukocytosis; Leukostasis

### 서 론

백혈구증가증(hyperleukocytosis, HL)은 말초혈액 백혈구 수가 100,000/mm<sup>3</sup>를 초과한 상태지만<sup>1)</sup>, 임상적으로 급성골수세포백혈병(acute myelocytic leukemia, AML)에서 100,000/mm<sup>3</sup>, 급성림프모구백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL)에서 300,000/mm<sup>3</sup>를 각각 초과할 때 문제가 된다<sup>2)</sup>. HL은 적절한 치료 없이는, 초기 사망률이 20%~40%에 이르므로<sup>3)</sup>, 응급처치가 필요

Received: Nov 19, 2019      Revised: Dec 3, 2019

Accepted: Dec 3, 2019

#### Corresponding author

**In-sang Jeon** (ORCID 0000-0001-8714-9403)

Department of Pediatrics, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, 21 Namdong-daero 774beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea

Tel: +82-32-458-2774    Fax: +82-32-460-3224

E-mail: isjeon@gilhospital.com

하다. HL은 급성백혈병 환자의 5%-20%에서 발생하고, 발병 나이, 세포유전학적 특징, 백혈병 유형과 관련이 있다<sup>4-6)</sup>. HL이 초래하는 임상적 문제는 크게 백혈구울혈(leukostasis), 중앙용해증후군, 파중혈관내응고 세 가지이다.

백혈구울혈의 발생 기전은 일차적으로 백혈구 수 증가에 따른 혈관의 기계적 폐쇄로 생각할 수 있다. 주로 소혈관이 많이 분포한 뇌, 폐, 신장 등에 손상을 초래하고, 신경학적 증상(예: 뇌출혈) 및 호흡부전이 가장 치명적인 임상증상이다<sup>7)</sup>. 그러나 발생 빈도가 혈관 내 백혈구 수와 반드시 비례하지는 않으며, 백혈구 수 100,000/mm<sup>3</sup> 이하에서도 발생한다. 최근 백혈병 모세포(모세포)와 혈관 내 피세포 간 상호작용이 백혈구울혈의 중요한 발생 기전으로 밝혀졌다<sup>8)</sup>.

지난 수십 년간 소아 백혈병의 항암화학요법(화학요법) 및 지지요법에 큰 진전이 있었지만, 백혈구울혈에 대한 응급처치는 아직 확립되지 않았다. 수십 년 전부터 시행하고 있는 백혈구성분채집은 초기 사망률을 의미 있게 낮추지 못했지만, 백혈구 수를 줄이는 것을 최선의 응급처치로 간주하여 임상증상이 있거나 백혈구 수가 의미 있게 많으면 일차적으로 시행하고 있다<sup>9,10)</sup>. 백혈구성분채집의 문제는 소아에서 혈관에 접근하기 어렵고 이를 시행할 만한 시설이 필요하며<sup>11)</sup>, 이로 인해 일차 화학요법이 지연될 수 있다는 점 등이다.

본 중설에서는 급성백혈병 환자에서 HL에 의한 백혈구울혈의 발생 빈도 및 생물학적 특성, 병태생리, 임상증상, 응급처치에 대해 알아보고자 한다.

## 본 론

### 1. 발생 빈도 및 백혈병 세포의 생물학적 특성

HL은 백혈구울혈의 일차 원인으로, ALL 및 AML 환자의 8%-20% 및 5%-20%에서 각각 발생한다<sup>5)</sup>. ALL에서 HL의 발생 빈도는 임상증상, 면역표현형, 세포유전학적 변화와 연관된다. ALL 환자 358명을 대상으로 한 St. Jude Children Hospital 연구에 따르면<sup>4)</sup>, HL (백혈구 수  $\geq 100,000/\text{mm}^3$ )이 발생한 64명(18%) 중 27명은 백혈구 수 200,000/mm<sup>3</sup> 이상이었다. 이 연구에서 HL은 진단 당시 1세 미만, 중격 또는 중추신경계 침범 시 흔히 발생했다. 면역표현형 면에서 T 세포 ALL에서, 세포유전학 면에서 백혈병 세포의 염색체 배수성 50 이하면, 각각 흔히 발생했다. 성인을 포함한 ALL 환자 대상 연구에 따

르면, HL은 염색체전좌 t(4;11) 또는 t(9;22)이 동반된 경우에 흔했다<sup>6)</sup>. 또 다른 연구에서는, 염색체 9p21에 위치하는 세포주기와 연관된 p16 유전자(MTS1 또는 CDKN2라고도 함) 결손을 동반한 ALL 환자에서 HL이 흔했다<sup>12)</sup>. 미국 Children's Oncology Group 대단위 연구에 따르면, 21세 이하 AML 환자 1,364명 중 256 (18.8%)에서 HL을 동반했고<sup>13)</sup>, 특히 영아, French-American-British (FAB) 분류의 M1, 단핵구계열 AML인 FAB 분류 M4 및 M5 환자, 염색체 이상 inv(16) 또는 fms-like tyrosine kinase 유전자 변이 중 internal tandem duplication을 동반한 환자에서 흔히 발생했다.

HL 동반 급성백혈병 환자에서 비특이적 증상 및 백혈구울혈의 불명확한 정의로 인해, 백혈구울혈의 발생 빈도를 파악하기 어렵다. HL 동반 급성백혈병 환자 대상으로 다양한 정의에 따른 백혈구울혈 빈도를 분석한 연구에 따르면, 신경계 이상을 Common Terminology Criteria for Adverse Event version 3.0 기준 3-4등급으로 정의했을 때 발생 빈도는 9.8% (10/102)였고, 아형 별로 ALL에서 7.1% (6/84), AML에선 22.2% (4/18)였다<sup>5)</sup>. 또한, 호흡계 이상은 흉부 단순방사선사진에서 폐실질 침윤, 과호흡, 저산소증이 모두 있는 경우를 백혈구울혈로 정의했을 때, 빈도는 19.6% (20/102)였고, 아형 별로 ALL에서 19% (16/84), AML에선 22.2% (4/18)였다<sup>5)</sup>.

### 2. 병태생리

모세포 수가 동일하면, 그 크기 및 강직도가 백혈구울혈 발생과 연관된다고 유추할 수 있다. 실제로 모세포의 크기가 큰 AML에서 ALL보다 백혈구울혈이 더 자주 발생한다. 백혈구울혈은 AML에서 백혈구 수 100,000/mm<sup>3</sup> 이상에서 흔히 동반하지만, ALL에선 300,000/mm<sup>3</sup> 이상에서 흔히 동반한다고 알려졌다<sup>2)</sup>. 한편, 백혈구울혈이 백혈구 수 100,000/mm<sup>3</sup> 미만에서 발생하기도 하고, 초기에 백혈구성분채집을 시행해도 발생할 수 있는 점은 모세포의 세포학적 특징과 백혈구울혈의 연관을 시사한다<sup>14,15)</sup>.

순환하는 모세포의 정체는 소혈관을 기계적으로 폐쇄하고, 결과적으로 뇌 및 폐 등 장기에 관류저하를 유발한다. 이는 구체적으로 다음 기전에 의해 발생하는 것으로 알려졌다<sup>16)</sup>. 혈류 내 유동학적 이론으로, 혈액의 점도는 혈액 내 세포의 분할 부피와 세포의 변형성에 의해 결정된다는 것이다. 백혈구 수가 증가하면 혈액 내에 백혈구가 차지하는 부피가 증가하여, 일차적으로 혈액의 점도가 증가한다. 한편, 단일 백혈구의 부피도 영향을 미친다. 골수계 모세포가 림프계 모세포보다 더 크므로, 백혈구울혈은 AML에

서 ALL보다 흔하게 발생한다. 또한, 모세포는 성숙 백혈구보다 변형성이 작아, 혈관 내를 통과하기가 더 어려우므로 백혈구울혈이 발생하기 쉽다<sup>17)</sup>.

그러나 백혈구 수와 백혈구울혈의 발생 빈도 및 심각성은 항상 비례하진 않는다. 이 현상은 모세포 및 내피세포 간 상호작용으로 백혈구울혈이 발생하는 것에 기인한 것으로 생각하고 있다. 특히, 이 상호작용은 AML에서 흔하게 나타난다. 즉, 골수계 모세포가 분비하는 종양괴사인자- $\alpha$ 와 인터루킨- $1\beta$  등 시토카인이 내피세포 위에 존재하는 부착분자, 즉 세포간부착분자-1, 혈관세포부착분자-1, E-셀렉틴 등의 표현을 늘림으로써, 다량의 부착분자가 내피 표면에 위치한다. 이로 인해, 상기 부착분자에 모세포가 더 많이 부착하여, 결과적으로 수많은 모세포가 내피에 부착하면, 혈관의 기계적 폐쇄로 백혈구울혈이 발생한다<sup>18)</sup>. 또한, 모세포에서 분비된 시토카인에 의해 활성화된 내피세포는 혈관의 통합성(integrity)을 잃고 모양이 변하여 평소 항혈전 성향에서 혈전 성향으로 변하여 백혈구울혈이 발생한다<sup>19)</sup>. 한편, 혈관 내구성이 감소하여 혈구가 혈관을 빠져나가 출혈을 동반한다. 특히, 이 변화는 혈류량이 많고 소혈관이 발달된 장기, 즉 뇌, 폐, 신장 등에서 문제가 된다. 특히, 소아에서 뇌와 폐 병소가 문제가 되는데, 뇌경색 및 출혈, 폐혈전 및 출혈이 주요 사망 원인이므로, 특별한 관리가 필요하다.

### 3. 임상증상

주로 호흡계 및 중추신경계 침범과 관련한 증상이 나타난다. 주로 나타나는 호흡계 증상은 호흡곤란 및 저산소증에 의한 증상으로 백혈구울혈에 특징적이지 않으며, 심하면 폐출혈로 인한 객혈을 보이기도 한다<sup>13)</sup>. 특히, 기관내 흡인 시 혈액이 섞여 나올 수가 있지만, 이것도 비특이적이다. 호흡곤란으로 환자감시시, 동맥혈산소분압 확인을 위해 동맥혈 채취 후 검사 시까지 냉장 보관이 필요한데, 실온 보관 시 저산소증이 실제보다 심한 것으로 나올 수 있어 주의해야 한다<sup>20)</sup>.

신경계 증상도 다양하고 비특이적이다. 초기에 착란, 졸림으로 시작하여 혼미, 섬망, 혼수까지 진행할 수 있다. 주된 증상은 두통, 어지럼, 이명, 흐려보임, 시야결손 등이다. 신체검사상에서 시신경유두부종, 망막정맥 팽창, 망막출혈, 뇌신경 마비, 목경축 등이 나타날 수 있다. 이는 소혈관 폐쇄에 기인하기보다는 주로 이차 출혈로 나타난다<sup>21)</sup>. 그러나 소아에서 신경계 증상을 확인하기 어려울 수 있으므로, 의식 수준 등을 주기적으로 관찰해야 한다.

그 외 드문 증상으로 목정맥 확장, 우심실 과부하에 의

한 증상, 심근허혈, 급성 사지허혈, 장경색, 신정맥혈전증에 의한 증상이 나타날 수 있다<sup>22)</sup>. 또한, 거의 항상 열을 동반하는데, 대개 비 감염 원인이다<sup>23)</sup>.

### 4. 진단

백혈구울혈은 HL에 의한 합병증으로 발생하는 임상증상을 가리킨다. 병리학적 발생기전과 달리, 임상 진단 기준은 불확실하지만, 급성백혈병 환자에서 HL에 호흡계 또는 신경계 증상을 동반하면 진단할 수 있다. 그러나 백혈구울혈에 의한 임상증상이 급성백혈병에 의한 감염 또는 출혈 합병증과 유사하여 감별하기 어렵다. 또한, 초기 증상이 비특이적이므로, 객관적 진단이 어렵다<sup>23)</sup>.

임상증상, 영상 및 실험실 소견 등을 종합하여 백혈구울혈을 진단할 수 있는데, 임상증상이 급성백혈병 자체로 인한 임상증상과 유사하여 백혈구울혈을 의심하지 않으면 진단이 어렵다<sup>9)</sup>. 먼저, 급성백혈병 환자에서 말초혈액 백혈구 수가  $100,000/\text{mm}^3$ 를 초과하면 백혈구울혈에 의한 증상 유무를 관찰해야 한다<sup>23)</sup>. 백혈구울혈에 의한 상기 증상이 있으면 일차적으로 검안경검사로 시신경유두부종, 혈관 확장, 망막출혈 등을 확인해야 한다. 영상의학적으로 뇌 CT 또는 MRI로 신경계 병소를 확인해야 한다. 중추신경계 출혈이 가장 흔하며, 그 외 경색 및 종괴 소견 등이 있으나 이는 비특이적이므로 임상증상을 함께 고려해야 한다<sup>9)</sup>. 호흡계 증상이 있으면 흉부 단순방사선사진 또는 CT를 시행하는데, 양측 폐에 간질 또는 폐포 침윤이 흔하며, 영상의학적으로 결핵 또는 폐색전증과 유사한 소견을 보일 수 있다<sup>24,25)</sup>.

실험실 검사로 온혈구계산을 통해 심각한 빈혈 및 혈소판감소증을 확인한다. 백혈병 자체에 의해 대부분 빈혈과 혈소판감소증이 있다. 또한, 프로트롬빈시간 및 활성화부분트롬보플라스틴시간을 통해 출혈경향을 확인한다. 그 외, 백혈구울혈과 무관하게 HL이 유발하는 종양용해증후군이 고칼륨혈증 및 고요산혈증을 동반할 수 있고, 고요산혈증이 급성요세관괴사를 초래할 수 있어 주의해야 한다<sup>9)</sup>.

### 5. 응급처치

ALL과 AML에서 HL의 임상적 의미는 서로 다르다. 백혈구울혈은 ALL에서 드물게 발생하므로, 응급처치 우선순위를 백혈구울혈보다는 종양용해증후군, 파종혈관내응고에 우선 순위를 뒤야 하는 경우가 많다. AML 환자에서 HL을 동반하면 ALL 환자보다 초기 사망률이 높다<sup>7,26)</sup>. 초기 사망은 주로 백혈구울혈 등에 의해 발생하는데 신경계

및 호흡계 증상과 연관된 경우가 많아, 여기에 초점을 맞춰 대비해야 한다.

백혈구울혈에 의한 사망은 HL 진단 수 시간 이내 및 백혈구 수가 최고에 이르렀을 때 발생하는 것으로 오인되는 경우가 많다. 그러나, HL 환자의 대부분은 진단 2-3일 이후, 일부에서는 화학요법을 시작하는 등 백혈구 수를 줄이는 처치 후 백혈구울혈의 증상이 발생한다<sup>27)</sup>. 즉, 백혈구 성분채집 또는 화학요법을 시행하여 백혈구 수가 의미 있게 감소한 후 증상이 악화하고 심지어 사망에 이를 수 있다. 따라서, 백혈구 수를 우선 줄이는 것이 백혈구울혈에 대처하는 중요한 기술이지만, 초기 사망을 줄이려면 추가 처치가 필요하다.

### 1) 수액요법

백혈구 수가 많으면 우선 수액요법을 시작한다. 단순한 수액요법만으로 혈액이 희석되어 백혈구 수가 감소하여 백혈구울혈 발생을 줄일 수 있다. 수액요법 중 집중 관찰이 필요하여 심전도와 함께 4-6시간마다 체중 및 섭취배설량(특히 소변량)을 감시한다. 전해질 등 생화학검사도 일정 간격으로 자주 시행하여 급변하는 상황에 대처해야 한다<sup>28)</sup>.

수액은 칼륨, 인산, 칼슘을 포함하지 않은 수액(5% 포도당에 생리식염수의 0.25% 또는 0.5% 조성)을 2,000-4,000 L/m<sup>2</sup>/day ( $\leq 10$  kg, 200 mL/kg)의 속도로 투여하며, 소변량을 2-3 mL/kg/hr 이상으로 유지한다. 종전에 소변을 알칼리화하기 위해 수액에 첨가하여 투여했던 중탄산나트륨은 xanthine 결석 위험 및 최근 rasburicase 보급으로 사용하지 않는다<sup>29)</sup>. 수액 투여 속도는 환자 상태에 맞춘다. 특히, 혈색소 수치가 6-7 g/dL 이상이면 빨리 줄 수 있지만, 6 g/dL 이하이면 혈액 희석으로 심부전 위험이 있어 천천히 줘야 한다. 이뇨제도 상태에 맞춰 투여한다. 소변량이 감소하며 심부전이 있으면 furosemide (0.5-1.0 mg/kg) 또는 mannitol (0.5 g/kg, 15분에 걸쳐)을 투여할 수 있지만, 혈액 점도를 높일 수 있어 신중히 투여한다.

### 2) 수혈

농축 적혈구 수혈은 혈액의 점도를 크게 증가시키므로, 금기이다. 단, 혈색소 6-7 g/dL 미만 또는 울혈심부전이 있으면 적혈구 수혈을 하는데 혈색소 2-3 g/dL 상승을 목표로 한다<sup>7)</sup>. 혈소판 수혈은 백혈구울혈에 큰 영향을 미치지 않으므로, 혈소판 수 20,000/mm<sup>3</sup> 이하이면 중추신경계, 활동성 점막, 장기의 출혈 예방을 위해 수혈해야 한다<sup>30)</sup>. 출혈 위험이 크면 신선동결혈장을 수혈하는 것을 고

려한다.

### 3) 백혈구 수 줄이기

화학요법 시작 전 백혈구울혈을 예방하기 위해 백혈구 수를 줄이는 것이 좋다. 구체적으로, 백혈구성분채집 또는 교환수혈을 시행할 수 있으며 약물치료로 hydroxyurea, 또는 논란의 여지가 있지만 dexamethasone을 조기 투여하기도 한다<sup>31,32)</sup>. 한편, 중추신경계 침범을 예방하기 위한 머리 방사선조사는 후유증 등으로 인해 현재 하지 않는 경향이다<sup>10)</sup>.

HL의 다른 합병증인 중앙용해증후군 및 파종혈관내응고의 치료에 대한 의견은 일치한다. 반면, 백혈구울혈의 예방 및 응급처치로 백혈구성분채집이 대표적이거나, 기술의 유용성 및 백혈구 수를 줄이는 최선의 방법에 대해서 논란이 많다<sup>33)</sup>. 그러나 대부분의 기관은 백혈구성분채집 또는 교환수혈을 추천하고 있다.

#### a. 백혈구성분채집

말초혈액 백혈구 수 200,000-300,000/mm<sup>3</sup> 이상 또는 백혈구울혈 임상증상이 있으면, 여러 이견에도 불구하고 백혈구성분채집이 가장 좋은 합병증 예방법으로 여겨진다<sup>9)</sup>. 이 기술을 통해, 혈액에서 순환하는 백혈구를 제거한 뒤, 혈액을 다시 체내로 넣어준다. 1회 시행으로 말초혈액 백혈구의 20%-50%를 줄일 수 있어, 2회 이상 시행하는 경우는 드물다<sup>10)</sup>.

이 기술에 수반하는 문제는 다음과 같다. 첫째, 기술에 사용하는 구연산염의 독성, 혈액 및 혈소판 상실 등이 발생한다<sup>2)</sup>. 둘째, 작은 소아(특히, 체중 15 kg 미만)에서 기술에 필요한 혈관의 확보가 기술적으로 어려울 수 있다. 셋째, 기술 직후 백혈구가 다시 증가할 수 있다. 따라서, 기술 후 조기에 화학요법을 시행해야 한다. 백혈구성분채집의 유용성에 대한 논란이 많은데, 백혈구울혈의 임상증상을 개선하지만, 장기간 생존율을 개선하진 못한다고 알려졌다<sup>33)</sup>. 그러나 임상증상이 있으면 시행하는 것이 추천된다<sup>9)</sup>. 주의할 점은, 급성전골수세포백혈병 환자는 출혈로 인한 사망 위험이 커서 백혈구성분채집이 금기라는 점이다<sup>2)</sup>.

#### b. 교환수혈

백혈구 수를 줄이기 위한 목적으로 교환수혈을 시행할 수 있다. 소아는 성인보다 시행하기가 쉬워 백혈구성분채집보다 이점이 있다<sup>34)</sup>. 특히, 백혈구 수를 줄일 수 있을 뿐 아니라, 빈혈 동반 시 이를 교정할 수 있다. 교환수혈은 신선한 전혈 또는 농축적혈구에 혈장을 2-3:1로 섞은 혼합혈액을 사용하는데, 백혈구 수를 50% 이상 줄이려면 70-

80 mL/kg의 양을 교환한다. 이때 출혈을 피하고자 혈소판 수혈을 병행한다.

#### 4) 조기 일차 화학요법

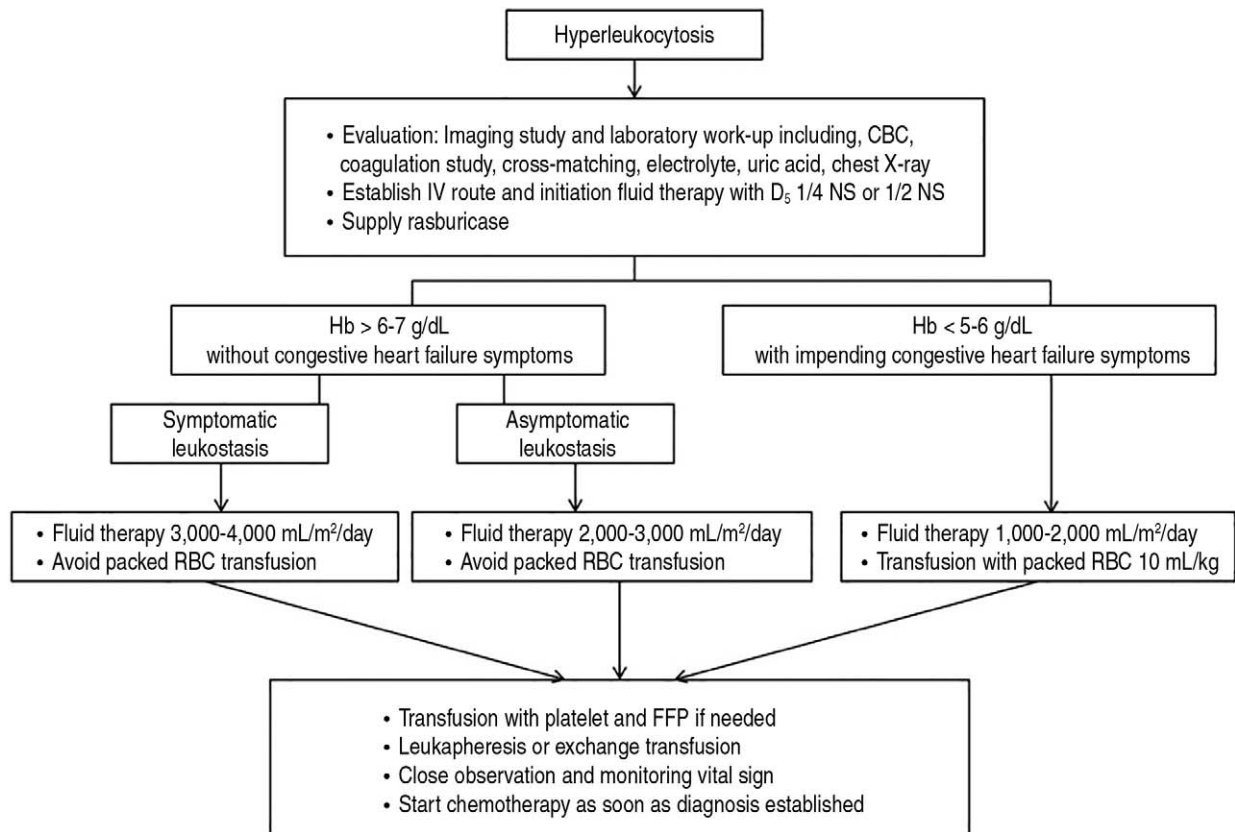
백혈구성분채집 및 교환수혈은 일시적으로 백혈구 수를 줄일 뿐 근본적 치료가 아니다. 이보다 신속한 진단과 조기 일차 화학요법을 시행하는 것이 더 중요하다. 현재까지 추천되는 가장 좋은 치료법은 백혈구성분채집 및 일차 화학요법을 동시에 시행하거나 화학요법을 먼저 시행하는 것이다. 화학요법을 시행하기 전 진단이 확정되지 않으면, 본격적인 화학요법에 앞서 스테로이드를 투여하기도 한다<sup>2)</sup>. 이 치료 방법을 고려하여 Fig. 1과 같이 치료 방침을 결정할 수 있다.

## 결 론

급성백혈병에서 HL에 의한 백혈구울혈은 조기 발견 및 응급처치 없이는 사망을 초래할 수 있다. 백혈구울혈은 병

리학적으로는 HL로 인해 소혈관이 막히고 출혈이 동반하는 것으로 이해할 수 있으나, 비특이적 임상증상으로 이를 의심하지 않으면 조기 발견이 어렵다. 임상증상으로 호흡계 증상(호흡곤란 및 청색증) 및 신경계 증상(의식저하 및 시야결손 등)이 있고, 영상소견으로 흉부 단순방사선사진에서 양측 사이질 및 폐포 침윤, 뇌 CT 및 MRI에서 출혈 및 경색 등이 있다. 백혈구울혈은 AML에서 ALL보다 더 흔히 발생하며, 백혈구 수 100,000/mm<sup>3</sup> 이하에서도 발생할 수 있어 주의해야 한다. AML에서 백혈구 수가 많지 않아도, 골수계 세포가 림프모구보다 크기가 큰 물리학적 특성과 더불어 내피세포와 상호작용을 통하여 발생하는 것으로 알려졌다.

백혈구울혈이 의심되면 응급처치가 필요하다. 환자 상태에 따라, 먼저 충분한 수액요법을 시행해야 한다. 농축적혈구 수혈은 아주 심한 빈혈 또는 울혈심부전을 제외하면 금기이다. 혈소판 및 신선냉동혈장은 백혈구울혈을 악화하지 않으므로, 필요하면 수혈해야 한다. 백혈구성분채집 또는 교환수혈은 시술의 이점에 대한 논란에도 불구하고, 백혈구 수 200,000-300,000/mm<sup>3</sup> 이상 또는 임상



**Fig. 1.** Flow sheet for the management of leukostasis by hyperleukocytosis in childhood acute leukemia. CBC: complete blood count, IV: intravenous, NS: normal saline, Hb: hemoglobin, RBC: red blood cell, FFP: fresh frozen plasma.

증상이 있을 때 시행하는 것이 원칙이다. 주의할 점은 조기에 화학요법을 시작해야 한다는 것이다. 이상적으로, 백혈구성분채집 또는 교환수혈 직후에 화학요법을 시작해야 한다.

## 이해관계

본 저자는 이 논문과 관련된 이해관계가 없음.

## References

1. Zuckerman T, Ganzel C, Tallman MS, Rowe JM. How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia. *Blood* 2012;120:1993-2002.
2. Porcu P, Cripe LD, Ng EW, Bhatia S, Danielson CM, Orazi A, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma* 2000;39:1-18.
3. Cortes JE, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia. A comprehensive review with emphasis on biology and therapy. *Cancer* 1995;76:2393-417.
4. Eguiguren JM, Schell MJ, Crist WM, Kunkel K, Rivera GK. Complications and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis. *Blood* 1992;79:871-5.
5. Abba O, Angelini P, Di Giuseppe G, Kanani MF, Lau W, Hitzler J, et al. Early complications of hyperleukocytosis and leukapheresis in childhood acute leukemias. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38:111-7.
6. Kaneko Y, Maseki N, Takasaki N, Sakurai M, Hayashi Y, Nakazawa S, et al. Clinical and hematologic characteristics in acute leukemia with 11q23 translocations. *Blood* 1986; 67:484-91.
7. Lowe EJ, Pui CH, Hancock ML, Geiger TL, Khan RB, Sandlund JT. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:10-5.
8. Cavenagh JD, Gordon-Smith EC, Gibson FM, Gordon MY. Acute myeloid leukaemia blast cells bind to human endothelium in vitro utilizing E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1). *Br J Haematol* 1993;85: 285-91.
9. Korkmaz S. The management of hyperleukocytosis in 2017: do we still need leukapheresis? *Transfus Apher Sci* 2018;57:4-7.
10. Ganzel C, Becker J, Mintz PD, Lazarus HM, Rowe JM. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management. *Blood Rev* 2012;26:117-22.

## ORCID

Ki Lyong Nam, <https://orcid.org/0000-0003-0950-6094>  
 Gyeong Yoon Baek, <https://orcid.org/0000-0002-4906-0843>  
 In-sang Jeon, <https://orcid.org/0000-0001-8714-9403>

## 재정지원

본 저자는 이 논문과 관련된 재정지원을 받지 않았음.

11. Thapa N, Pham R, Cole C, Meinershagen M, Bowman PW, Ray A. Therapeutic leukocytapheresis in infants and children with leukemia and hyperleukocytosis: a single institution experience. *J Clin Apher* 2018;33:316-23.
12. Fizzotti M, Cimino G, Pisegna S, Alimena G, Quartarone C, Mandelli F, et al. Detection of homozygous deletions of the cyclin-dependent kinase 4 inhibitor (p16) gene in acute lymphoblastic leukemia and association with adverse prognostic features. *Blood* 1995;85:2685-90.
13. Sung L, Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB, Gamis AS, Group AP. Predictors and short-term outcomes of hyperleukocytosis in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Haematologica* 2012;97:1770-3.
14. Aquí N, O'Doherty U. Leukocytapheresis for the treatment of hyperleukocytosis secondary to acute leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014: 457-60.
15. De Santis GC, de Oliveira LC, Romano LG, Almeida Prado Bde P Jr, Simoes BP, Rego EM, et al. Therapeutic leukapheresis in patients with leukostasis secondary to acute myelogenous leukemia. *J Clin Apher* 2011;26:181-5.
16. McKee LC Jr, Collins RD. Intravascular leukocyte thrombi and aggregates as a cause of morbidity and mortality in leukemia. *Medicine (Baltimore)* 1974;53:463-78.
17. Lichtman MA. Rheology of leukocytes, leukocyte suspensions, and blood in leukemia. Possible relationship to clinical manifestations. *J Clin Invest* 1973;52:350-8.
18. Stucki A, Rivier AS, Gikic M, Monai N, Schapira M, Spertini O. Endothelial cell activation by myeloblasts: molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination. *Blood* 2001;97:2121-9.
19. Rollig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;125:3246-52.
20. Gartrell K, Rosenstrauch W. Hypoxaemia in patients with hyperleukocytosis: true or spurious, and clinical implications.

- Leuk Res 1993;17:915-9.
21. Karesh JW, Goldman EJ, Reck K, Kelman SE, Lee EJ, Schiffer CA. A prospective ophthalmic evaluation of patients with acute myeloid leukemia: correlation of ocular and hematologic findings. *J Clin Oncol* 1989;7:1528-32.
  22. Murray JC, Dorfman SR, Brandt ML, Dreyer ZE. Renal venous thrombosis complicating acute myeloid leukemia with hyperleukocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:327-30.
  23. Novotny JR, Muller-Beissenhirtz H, Herget-Rosenthal S, Kribben A, Duhrsen U. Grading of symptoms in hyperleukocytic leukaemia: a clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the development of leukostasis syndrome. *Eur J Haematol* 2005;74:501-10.
  24. van Buchem MA, Wondergem JH, Kool LJ, te Velde J, Kluin PM, Bode PJ, et al. Pulmonary leukostasis: radiologic-pathologic study. *Radiology* 1987;165:739-41.
  25. Piro E, Carillio G, Levato L, Kropp M, Molica S. Reversal of leukostasis-related pulmonary distress syndrome after leukapheresis and low-dose chemotherapy in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:e725-6.
  26. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Sary J, Lehrnbecher T. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2004;22:4384-93.
  27. Nan X, Qin Q, Gentile C, Ensor J, Leveque C, Pingali SR, et al. Leukapheresis reduces 4-week mortality in acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis: a retrospective study from a tertiary center. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1-11.
  28. Inaba H, Fan Y, Pounds S, Geiger TL, Rubnitz JE, Ribeiro RC, et al. Clinical and biologic features and treatment outcome of children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis. *Cancer* 2008;113:522-9.
  29. Jain R, Bansal D, Marwaha RK. Hyperleukocytosis: emergency management. *Indian J Pediatr* 2013;80:144-8.
  30. Nowacki P, Zdziarska B, Fryze C, Urasinski I. Co-existence of thrombocytopenia and hyperleukocytosis ('critical period') as a risk factor of haemorrhage into the central nervous system in patients with acute leukaemias. *Haematologia (Budap)* 2002;31:347-55.
  31. Grund FM, Armitage JO, Burns P. Hydroxyurea in the prevention of the effects of leukostasis in acute leukemia. *Arch Intern Med* 1977;137:1246-7.
  32. Bunin NJ, Kunkel K, Callihan TR. Cytoreductive procedures in the early management in cases of leukemia and hyperleukocytosis in children. *Med Pediatr Oncol* 1987;15:232-5.
  33. Giles FJ, Shen Y, Kantarjian HM, Korbling MJ, O'Brien S, Anderlini P, et al. Leukapheresis reduces early mortality in patients with acute myeloid leukemia with high white cell counts but does not improve long-term survival. *Leuk Lymphoma* 2001;42:67-73.
  34. Barrett CL, Louw VJ, Webb MJ. Exchange transfusion as a life-saving intervention in three patients with different haematological malignancies with severe hyperleukocytosis where leukapheresis was not available. *Transfus Apher Sci* 2013;49:397-402.