6개월 영아에서 발병한 연소형 골수단구성백혈병 1례

아주대학교 의과대학 임상병리학교실[1], 소아과학교실[2], 해부병리학교실[3], 일반외과학교실[4]

장은아[1] · 김문규[2] · 임영애[1] · 현봉학[1] · 김신원[1] · 박광화[3] · 홍 정[4]

A Case of Juvenile Myelomonocytic Leukemia in a Six Months Old Infant

Eun Ah Chang, M.D.[1], Moon Kyu Kim, M.D.[2], Young Ae Lim, M.D.[1], Bong Hak Hyun, M.D.[1] Shin Won Kim, M.D.[1], Kwang Hwa Park, M.D.[3] and Jeong Hong, M.D.[4]

Departments of Clinical Pathology[1], Pediatrics[2], Anatomical Pathology[3] and General Surgery[4], College of Medicine, Ajou University, Suwon, Korea

Myelodysplastic syndrome (MDS) in childhood is a rare hematologic malignancy and its classification has been the subject of some controversy. Cases of pediatric MDS are subdivided into those with features of adult-type MDS and those with myeloproliferative features occasionally observed in infancy and early childhood. There appears to be an international consensus to rename the disease juvenile myelomonocytic leukemia (JMML), which includes all leukemias of childhood previously classed as chronic myelomonocytic leukemia (CMML), juvenile chronic myelogenous leukemia (JCML), and infantile monosomy 7 syndrome. We experienced a 6-month-old female infant with JMML who developed extensive extramedullary hematopoiesis. The patient developed abdominal distention, hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia, and leukocytosis with significant monocytosis and was found to have a high hemoglobin F level of 30%. Her bone marrow biopsy section and aspirate smears revealed normocellularity with no increment of blast cells and no dysplastic changes. Cytogenetic analysis revealed a normal 46,XX karyotype. Her liver, spleen, lymph nodes, and appendix were found to be heavily infiltrated by partially differentiated myelomonocytic cells. These findings supported the diagnosis of JMML with extensive extramedullary hematopoiesis. *(Korean J Hematol 2000; 35:189~194)*

Key Words : Juvenile myelomonocytic leukemia, Childhood myelodysplastic syndrome, Fetal hemoglobin, Infant, Extramedullary hematopoiesis

서 론

소아기에 발생하는 골수이형성증후군(myelodysplastic syndrome : MDS)은 외국문헌상 악성 혈액종양의 10% 이하를 차지하는 비교적 드문 질환으로 이에 대한 국내의 정확한 빈도 보고는 없으나 낮을 것으로 추정된다.[1)]

접수 : 1999년 8월 26일, 승인 : 2000년 1월 12일
책임저자 : 장은아, 한국건강관리협회 부산지부
Tel : 051)557-3701 Fax : 051)556-1922

연소형 골수단구성백혈병(juvenile myelomonocytic leukemia, JMML), 만성골수단구성백혈병(chronic myelomonocytic leukemia, CMML), 연소형 만성골수성백혈병(juvenile chronic myelogenous leukemia, JCML) 등으로 불리던 질환은 FAB 분류[2)]에 의한 성인형 MDS와 골수증식성질환(myeloproliferative disorder, MPD)의 임상적 특성과 세포형태학적 특징을 함께 지녀 명명에 혼란을 보여온 질환이다.[1)] 그러나, 1996년 International Juvenile Myelomonocytic Leukemia Working Group에서 이러한 질환들을 통털어 JMML로 제안한 뒤 최근에

는 JMML로 정립되고 있는 추세이며 빈도가 매우 드물고 빠른 속도로 임상적 증상이 발현되어 예후가 불량하다는 특징을 갖는다.[3]

1996년 이전 상기 질환들에 대한 국내 보고는 명칭이 통일되지 않은 상태에서 산발적으로 있었으나,[4~9] 12개월 이하의 영아에서 발생된 보고로는 3예가 있을 뿐이다.[7~9] 본 증례는 1996년 JMML로 명칭이 정립된 뒤 국내에서 보고하는 예이며, 비장 절제술, 충수돌기 절제술, 간생검, 장간막 림프절 생검을 실시하여 이들 장기 조직에서 골수외 조혈도 확인하였다. 이에 저자들은 최근 6개월 된 환아에서 임상 소견과 말초혈액소견으로 JMML로 진단하고 조직소견으로 골수외 조혈을 확인하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 허○주, 6개월, 여아

주 소 : 기침과 복부 팽만

현병력 : 내원 2주전 발생한 기침과 가래로 개인병원에서 투약치료 받았으나 증상의 개선을 보이지 않다가 내원 5일 전부터 진행된 복부팽만 증상이 두드러져 본원 응급실 통해 입원하였다.

과거력 : 환아는 만삭에 반복성 제왕절개술로 분만되었고 출생시 체중은 3.3 kg으로 주산기 가사나 황달 소견은 없었다.

가족력 : 환아는 2녀중 둘째 아이로서 환아의 부모나 자매에 대해서는 특이 병력 없었다.

이학적 소견 : 입원 당시 체중은 8.5 kg이며, 37.8℃의 미열과 결막의 창백을 보이며, 림프절 종대는 관찰되지 않았다. 복부 진찰상 우측 상복부에 6 cm 크기의 간 및 좌측 상복부에 8 cm 크기의 비장이 촉지되었고, 내원 3주경에는 구진성 발진이 관찰되었다.

검사 소견 : 입원 당시 시행한 말초혈액 검사상 정적혈구성 정색소성 빈혈(6.3 g/dL)에 중등도 이상의 부동세포증과 변형세포증이 보이고, 다염성 적혈구의 증가와 함께 유핵적혈구(10/100 WBCs)가 관찰되었다. 또한, 백혈구증가증(26.7×10^9/L)이 동반되었는데 그 중 34%가 단구성 세포이고 1%의 아세포와 미성숙 과립구가 관찰되며 심한 혈소판감소증(10×10^9/L)도 있었다(Table 1, Fig. 1). 그 당시 시행한 골수천자 도말검사상 M:E 비율이 1:1.2이고 골수아세포는 2%로 정상이나 단구성 세포는 10%로 증가되어 있었다. 골수생검 상 세포충실도는 100%로 연령 대비시 정상 소견을 보이며 백혈병성 침윤세포는 관찰되지 않았으나(Fig. 2), 골수섬유화 소견이 뚜렷했다(Fig. 3). 내원 7일과 21일 후 실시한 추적 골수검사도 특이 소견을 볼 수 없었으나, 말초혈액에는 아세포가 지속적으로 관찰되었다. 내원 당시 시행한 혈색소 전기영동검사 상 Hb F 30%, lactate dehydrogenase 830 U/L, aspartate aminotransferase 47 U/L로 증가되어 있었고, alanine aminotransferase 22 U/L는 정상이었다. 면역글로불린 정량검사시 IgG 1,750 mg/dL, IgA 170 mg/dL, IgM 218 mg/dL로 증가되

Table 1. Peripheral blood findings and hemoglobin levels

	Admission	HD # 7	HD # 21	HD # 35	after 7 months
Hb (g/dL)	6.3	7.6	10.0	9.4	12.1
Hct (%)	18.8	22.8	29.2	29.2	35.6
WBC ($\times10^9$/L)	26.7	12.1	9.9	24.8	11.1
Differential count of peripheral blood (%)					
Blasts	1		2	1	
Promyelocytes	2	1		3	
Myelocytes	2	1	1	4	
Metamyelocytes	2	2	4	3	
Band neutrophils	3		2		
Seg. neutrophils	22	11	11	4	11
Eosinophils		2	2	2	1
Lymphocytes	34	62	50	44	19
Monocytes	34	19	25	39	68
Atypical lymph.		2	3		1
NRBC/100 WBCs	10	9	5	5	7
Platelets ($\times10^9$/L)	10	28	26	16	167
Hb F (%)	30.0			23.0	

Abbreviation : HD, hospital day

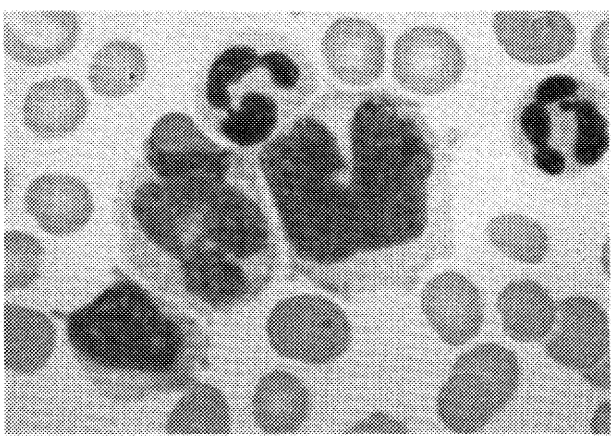

Fig. 1. Peripheral blood demonstrating monocytosis (Wright stain, ×1,000).

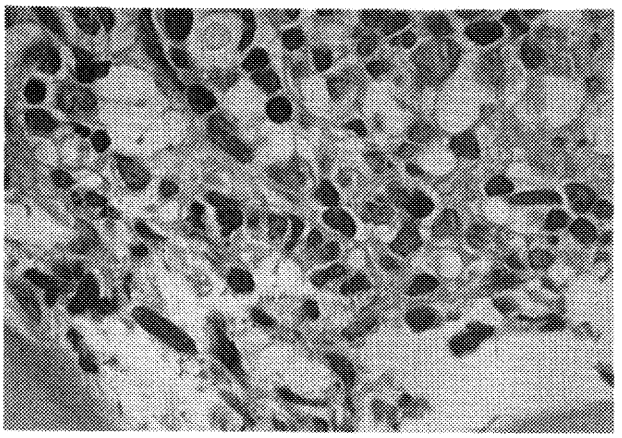

Fig. 2. Bone marrow biopsy revealing myelomonocytic precursor cells with a reduction in the erythroid & megakaryocytic series (H&E stain, ×400).

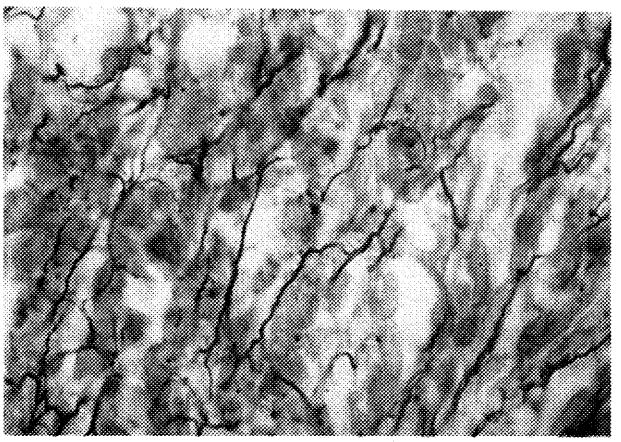

Fig. 3. Bone marrow biopsy shows myelofibrosis (reticulin stain; 3+, ×1,000).

어 있었다. 또한, 혈액 응고검사에서 fibrinogen 143 mg/dL의 감소와 D-dimer 1.5 μg/mL 이상, FDP 10.0 μg/mL 이상으로 파종성 혈관내 응고증 소견이 보였으며 haptoglobin도 5.8 mg/dL 이하로 감소되어 있었다. 바이러스 항체검사에서 herpes simplex virus IgM 항체가 양성이었다가 내원 3주 후 음성으로 전환되었고, T 림프구아형 검사에서 T8의 감소로 T4/T8 비율이 5.7로 증가되었으며, 뇌척수액 검사소견은 정상이었다. 내원 5주 째에 비장 적출술과 충수돌기 절제술을 시행하였고 동시에 간과 장간막 림프절 생검조직 검사도 실시한 바 네 군데 장기 모두에서 골수외 조혈 소견과 백혈병성 세포 침윤이 관찰되었다 (Fig. 4~7). 아울러 이들 세포의 확인을 위해 림프절 생검에 면역조직화학 염색법을 시행한 결과 침윤된 백혈병성 세포는 lysozyme, myeloperoxidase, CD68에 양성을 보

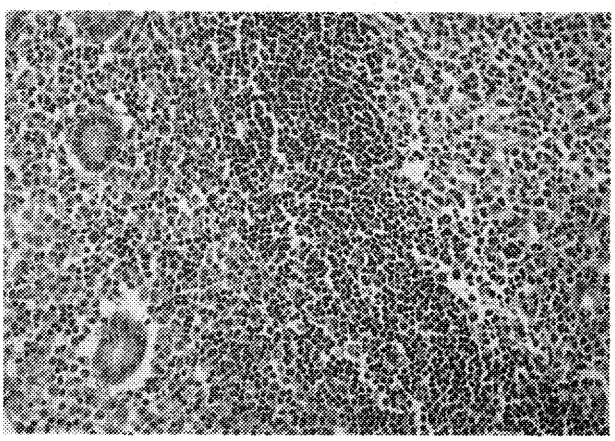

Fig. 4. Appendix, the mucosa is heavily infiltrated by the myelomonocytic cells. The germinal center reveals a reactive hyperplasia and the lymphocytes of the mantle zone are intact (H&E stain, ×100).

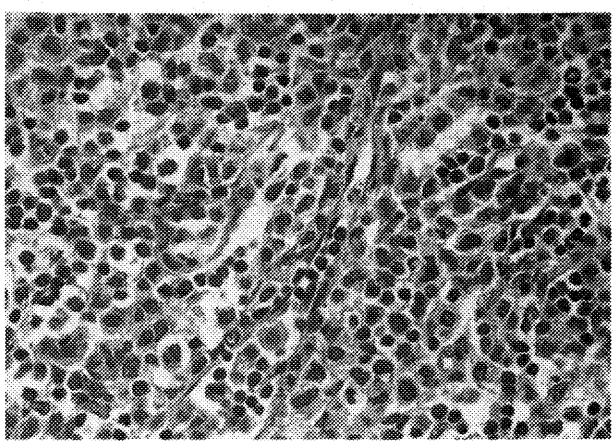

Fig. 5. Lymph node revealing a diffuse infiltration by myelomonocytic cells (H&E stain, ×200).

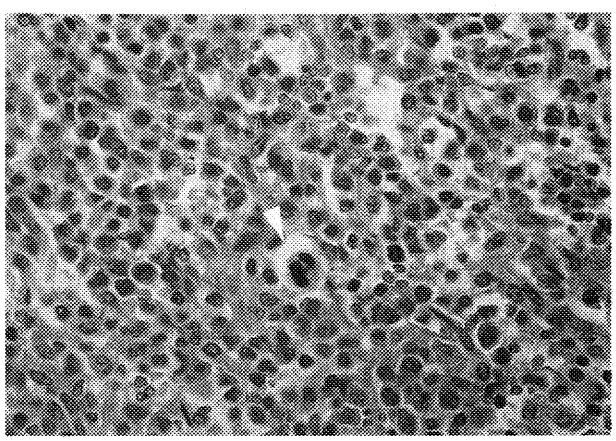

Fig. 6. Spleen showing a heavy infiltration of the sinusoids by myelomonocytic cells and megakaryocyte (arrow, H&E stain, ×200).

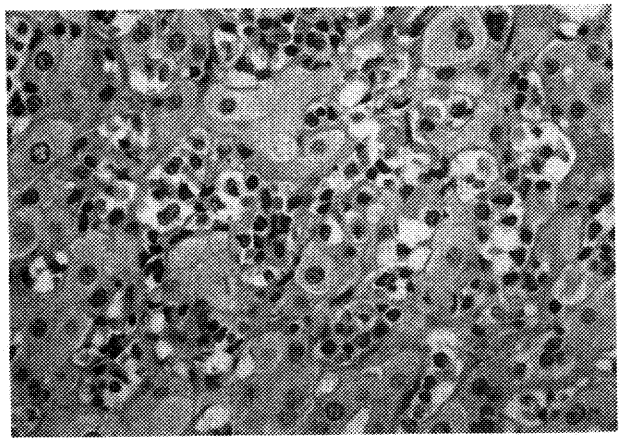

Fig. 7. Liver revealing sinusoidal infiltration by myelomonocytic cells (H&E stain, ×200).

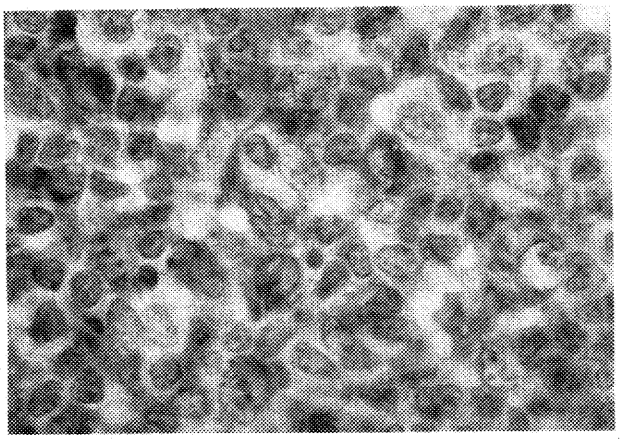

Fig. 8. Lymph node, many myelomonocytic cells are positively stained (lysozyme stain, ×1,000).

여 골수단구성 세포임이 확인되었다(Fig. 8). 또한 세포유전학적 검사에서는 정상 핵형인 46, XX로 이상 염색체는 발견되지 않았다.

치료 및 경과 : 환아는 임상적으로 연소형 골수단구성백혈병이 의심되어 내원 7일부터 13-cis-retinoic acid 100 mg/m^{2}를 경구로 투여하기 시작하였으며 내원 시부터 동반되어 있던 파종성혈관내응고증의 치료를 위해 FOY (gabexate methylate)를 정맥 주입하였다. 그러나 3~4일 간격으로 혈소판감소증으로 인한 혈소판 수혈이 지속적으로 필요하였으며 빈혈로 인한 농축적혈구 수혈은 약 10일마다 시행되었다. 13-cis-retinoic acid를 21일간 투여하여도 혈소판감소증이 호전되지 않고 비장종대가 더 심해지는 경향이 있어 비장적출술을 시행하였다. 비장적출술을 받은 후에도 계속적인 수혈이 필요하였으며 수술 2주 후에 항암화학요법을 시작하였다. 급성골수성백혈병의 관해유도와 유사하게 daunomycin 60 mg/m^{2}을 1일간, cytosine arabinoside 100 mg/m^{2}을 5일간, etoposide 100mg/m^{2}을 3일간 정맥 주사하였다. 이후 유지요법으로 6-mercaptopurine 60mg/m^{2}과 methotrexate 15 mg/m^{2}를 경구로 투여하면서 4~6주마다 cytosine arabinoside 100 mg/m^{2}와 etoposide 150 mg/m^{2}를 각각 2일간 정맥주사를 하고 있다.[10] 현재 환아는 조직적합성 항원이 일치하는 혈연 혹은 비혈연 관계의 공여자가 없으며, 항암화학요법을 시작한지 4주가 되어서야 혈소판 수혈을 중단할 수 있었다. 이 후로 점차 혈소판의 증가가 있어 최근 시행한 말초혈액 검사상 혈소판수치가 167×10^9/L으로 정상이나 단구증은 여전히 지속되고 있다(Table 1). 환아는 현재 계속 유지요법을 받으며 건강이 양호한 상태로 8개월째 치료받고 있으며 적합한 공여자를 검색하고 있다.

Table 2. Criteria for the diagnosis of JMML[12]

Category	Item
Suggestive clinical features	1. Hepatosplenomegaly (97%) 2. Lymphadenopathy (76%) 3. Pallor (64%) 4. Fever (54%) 5. Skin rash (36%)
Minimal laboratory criteria (all 3 have to be fulfilled)	1. No Ph chromosome, no bcr-abl rearrangement 2. Peripheral blood monocyte count >1×10^9/L 3. Bone marrow blasts <20%
Criteria requested for definite diagnosis (at least 2)	1. Hemoglobin F increased for age 2. Myeloid precursors on peripheral blood smear 3. White blood count >10×10^9/L 4. Clonal abnormality (including monosomy 7) 5. GM-CSF hypersensitivity of myeloid progenitors in vitro

Numbers in parenthesis refer to the percentage of patients with the particular clinical features.[1]
Abbreviation : Ph, Philadelphia

고 찰

1982년 French-American-British (FAB)에 의한 골수이형성 증후군의 5가지 아형[2]은 성인의 분류기준에는 잘 적용되어 왔지만 소아의 경우에는 적합하지 않는 분류기준으로 논란이 되어 왔으며, 1996년 프랑스의 다기관 연구에

의하면 소아 MDS 환아의 47%가 FAB 분류기준에 맞지 않는다고 보고하였다.[11]

특히 그 동안 소아 CMML과 혼동되어 정의되고 있는 질환으로 연소형 만성골수성백혈병을 들 수 있고, 이들의 명명은 보고자에 따라 JCML, infantile monosomy 7 syndrome, CMML 등으로 다양하게 정의되고, 이들의 공통적인 특징으로 미성숙 골수계와 단구계 세포를 포함한 백혈구증다증, 혈소판감소증, 피부발진과 간비장종대 들이다.[1, 3] 따라서, 1995년 Passmore 등[12]은 이러한 질환을 세포유전학적 소견과 Hb F 증가에 따라 두 형태로 재분류하였는데, JCML은 CMML과 같은 형태학적 특징과 Hb F치의 10% 이상 상승에 monosomy 7이 없는 경우로 하였고, infantile monosomy 7 증후군은 진단시 나이가 4세 이하면서 골수이형성증을 보이는 경우로 정의하였다. 그러나 1996년 International Juvenile Myelomonocytic Leukemia Working Group에서 이러한 질환들을 JMML로 명명하기로 제안하였고, 최근의 외국문헌에서는 JMML의 진단명이 널리 사용되는 추세이다.[3, 13~15] 또한, 1998년 Niemeyer 등[13]은 CMML, JCML, 또는 infantile monosomy 7 syndrome도 JMML과 임상적, 생물학적으로 유사성을 가지므로 같은 질환에 포함해서 이에 대한 진단적 기준을 제시하였다(Table 2).[13]

본 환아의 경우 말초혈액 소견으로는 JMML이 강력히 의심이 되었으나 골수도말과 생검검사에서 그에 합당한 소견을 보이지 않아 진단시 어려움을 겪었었다. 그러나, Hb F의 상승, 고감마글로불린혈증, 염색체 핵형이 정상인 점, 추후에 발생한 피부발진의 동반 등으로 미루어 JMML로 진단내릴 수 있었으며 내원 5주 째에 실시한 비장절제술 시행시 림프절, 간, 충수돌기 조직절편 검사에서 골수단구성백혈병성 세포침윤의 확인으로 JMML을 확진할 수 있었다.

JMML은 아직까지 정확한 빈도가 보고되지 않은 질환으로 4세 이하의 남아에서 호발하고 이 질환의 7% 정도가 신경섬유종증 제1형과 동반이 된다. 대개 고열과 인두편도염, 기관지염을 호소하며 50%에서 출혈증상을 보이고, 대표적 이학적 소견으로는 증식성 질환에서 나타나는 간비장종대, 림프절종대와 반점구진성 발진, 황색종, 또는 신경섬유종증 제1형에서 볼 수 있는 밀크커피색 반점 등의 피부병변도 흔히 동반되는 소견이다.[1, 3]

혈액학적 검사 소견으로는 백혈구 수치가 대개 50×10^9/L 이하면서 5×10^9/L 이상의 단구증가증을 동반하고 말초혈액에 미성숙 과립구, 유핵적혈구와 3% 이하의 아세포 출현이 전형적인 소견이며, 중등도의 빈혈과 심한 혈소판감소증을 초래한다. 대개 골수도말 검사보다는 말초혈액 도말검사가 진단에 더욱 유용하며, 일반적으로 환아의 골수내 세포충실도는 증가하고 거의 모든 세포는 골수계 세포가 차지한다. 이 중 단구는 5~10%이며 골수아세포 수치는 급성백혈병보다 훨씬 감소된 상태로 추적 골수검사를 시행해도 별 다른 진단적 가치를 얻을 수 없다. 간혹 골수섬유화증을 동반할 수도 있으며 이는 환아의 예후 불량과 관련이 있을 수 있다.[3, 12, 16] 생화학적 검사상 혈색소의 변화된 양상이 진단에 도움을 줄 수 있는데 진단시 Hb A2는 감소하고 Hb F는 환아의 2/3에서 10% 이상으로 증가하여 태아 적혈구와 유사한 상태가 되며, 다클론성 고감마글로불린혈증(polyclonal hypergammaglobulinemia)과, 혈청내 라이소자임(lysozyme)의 상승도 동반한다.[3, 12, 17] 또한 JMML은 다른 분류의 소아 백혈병과는 달리 구조적 또는 클론성 염색체 이상이 드문 것으로 보고되어 있다.[3]

병인론적으로는 JMML의 30% 정도에서 관찰되는 RAS 암유전자의 점돌연변이 발생과 암억제유전자인 *NF1*의 불활성화로 설명된다.[15] 세포배양법도 JMML의 병인론을 이해하는데 도움을 줄 수 있는데 Emanuel 등[18]은 JMML 세포들이 특이하게 선택적으로 GM-CSF (granulocyte monocyte-colony stimulating factor)에 과민반응을 보인다고 하였다. 또한, Estrov 등[19]은 성장 촉진인자를 전혀 가하지 않은 상태에서 환자와 정상인의 말초혈액과 골수세포를 생체외 배양한 결과 정상인의 세포는 성장이 둔화되고 환자의 경우 과립구와 단구 계열의 세포가 현저히 증식함을 관찰하여 이 계열의 악성질환임을 주장하였다.

이 질환의 진행경로는 다양하고 치료선택의 범위도 광범위하기 때문에 질환의 예후에 대해서도 논란이 많다. Arico 등[3]은 질환이 발생한 연령에 따라 생존율을 예측하였는데 12개월 영아에서 가장 생존율이 높은 것으로 보고하였고, Passmore 등[12]은 FPC (Hb F, platelet count, cytogenetic results) 점수를 정하여 Hb F 치가 높고, 혈소판 수치가 낮으며, 염색체 이상을 동반할수록 예후가 나쁘다고 보고하였다. 또한 치료방침에 있어서도 여러 지침이 소개되고 있으나 현재까지 관해를 유도할 수 있는 완전하고 효과적인 치료법은 개발되지 못한 상태이며 항암요법만으로는 결코 지속적 완전관해에 도달할 수 없기 때문에 최선의 치료법은 골수 이식술인 것으로 알려져 있다.[10]

요 약

저자들은 6개월 영아에서 임상증상, 말초혈액 및 골수검사, 태아 혈색소 정량, 세포유전학적검사 및 조직 생검을 통하여 확진된 연소형 골수단구성백혈병 1례를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1) Niemeyer CM, Arico M, Basso G, Biondi A, Cantu Rajnoldi A, Creutzig U, Hass O, Harbott J, Hasle H, Kerndrop G, Locatelli F, Mann G, Stollmann-Gibbels B, Th Van't Veer-Korthof E, van Wering E, Zimmermann M, Members of the European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MDS) : *Chronic myelomonocytic leukemia in childhood : A retrospective analysis of 110 cases. Blood 89:3534- 3543, 1997*
2) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C : *Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 51:189-199, 1982*
3) Arico M, Biondi A, Pui C-H : *Juvenile myelomonocytic leukemia. Blood 90:479-488, 1997*
4) 이채화, 주신행, 김학기, 이경수 : 소아기의 만성 골수성 단핵구성 백혈병 *1*례. 최신의학 *30:47-50, 1987*
5) 노주영, 박향준, 신용우, 김수남, 김순겸 : 소아형 만성 골수성 백혈병과 신경섬유종증을 동반한 연소성 황색 육아종. 대한피부과학회지 *25:404-409, 1987*
6) 하성훈, 안효섭 : 소아기에서의 골수이형성 증후군의 임상적 고찰. 소아과 *36:556-566, 1993*
7) 김성철, 김문연, 송경은, 서장수, 이원길, 김재식 : 유아에서 발생한 연소기형 만성 골수성 백혈병. 대한혈액학회지 *24:41-47, 1989*
8) 윤혜령, 최성숙, 김은영, 김진주, 김순기 : *6*개월 영아에서 발병한 만성 골수단구성 백혈병 *1*예. 대한임상병리학회지 *15:526-536, 1995*
9) 이 순, 이석규 : 유아에서 발생한 연소기형 만성 골수성 백혈병 *1*예. 임상병리와 정도관리 *18:217-223, 1996*
10) Diaz de Heredia C, Ortega JJ, Coll MT, Bastida P, Olive T : *Results of intensive chemotherapy in children with juvenile chronic myelomonocytic leukemia: a pilot study. Med Pediatr Oncol 31: 516-20, 1998*
11) Bader-Meunier B, Mielot F, Tchernia G, Buisine J, Delsol G, Duchayne E, Lemerle S, Leverger G, De Lumley L, Manel A-M, Nathanson M, Plantaz D, Robert A, Schaison G, Sommelet D, Vilmer E : *Myelodysplastic syndromes in childhood : report of 49 patients from a French multicenter study. Br J Haematol 92:344-350, 1996*
12) Passmore SJ, Hann IM, Stiller CA, Ramani P, Swansbury GJ, Gibbons B, Reeves BR, Chessells JM: *Pediatric myelodysplasia : A study of 68 children and a new prognostic scoring system. Blood 85:1742-1750, 1995*
13) Niemeyer CM, Fenu S, Hasle H, Mann G, Stary J, van Wering E : *Differentiating juvenile myelomonocytic leukemia from infectious disease [letter, comment]. Blood 91:365-367, 1998*
14) Side LE, Emanuel PD, Taylor B, Franklin J, Thompson P, Castleberry RP, Shannon KM : *Mutations of the NF1 gene in children with junenile myelomonocytic leukemia without clinical evidence of neurofibromatosis, type 1. Blood 92:267-272, 1998*
15) Flotho C, Valcamonica S, Mach-Pascual S, Schmahl G, Corral L, Ritterbach J, Hasle H, Arico M, Biondi A, Niemeyer CM : *RAS mutations and clonality analysis in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). Leukemia 13:32-37, 1999*
16) Lambertenghi-Deliliers G, Orazi A, Luksch R, Annaloro C, Soligo D : *Myelodysplastic syndrome with increased marrow fibrosis:A distinct clinicopathological entity. Br J Haematol 78:161-166, 1991*
17) Cannat A, Seligmann M : *Immunological abnormalities in juvenile myelomonocytic leukemia. Br J Med 1:71-74, 1973*
18) Emanuel P, Bates LJ, Castleberry RP, Gualtieri RJ, Zuckerman KS : *Selective hypersensitivity to granulocyte macrophage colony stimulating factor by juvenile chronic myeloid leukemia hemopoietic progenitors. Blood 77:925-929, 1991*
19) Estrov Z, Grunberger T, Chan HSL, Freedman MH : *Juvenile chronic myelogenous leukemia : Characterization of the disease using cell cultures. Blood 67: 1382-1387, 1986*