

## 베체트 장염에서 발생한 8번과 9번 삼염색체를 동반한 재생불량성 빈혈

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기내과, 혈액내과\*, 진단병리과<sup>†</sup>

정주원 · 천재희 · 이경주 · 김진석\* · 장선정<sup>†</sup> · 양우익<sup>†</sup> · 김태일 · 김원호

### Aplastic Anemia with Trisomy 8 and Trisomy 9 in Intestinal Behçet's Disease

Joo Won Chung, M.D., Jae Hee Cheon, M.D., Ph.D. Kyong Joo Lee, M.D.,  
Jin Seok Kim, M.D., Ph.D.\*, Seon-Jung Jang, M.D.<sup>†</sup>, Woo Ick Yang, M.D., Ph.D.<sup>†</sup>,  
Tae Il Kim, M.D., Ph.D., and Won Ho Kim, M.D., Ph.D.

Division of Gastroenterology and Hematology\*, Department of Internal Medicine and Pathology<sup>†</sup>,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Behçet's disease is a multisystemic inflammatory disease characterized with recurrent oral ulcer, genital ulcer, and multiple organ involvement. Aplastic anemia is one of the rarest complications of Behçet's disease. There were only several reports about Behçet's disease associated myelodysplastic syndrome worldwide. Moreover, aplastic anemia in intestinal Behçet's disease was rarely reported. Here, we present a case of aplastic anemia with trisomy 8 and trisomy 9 in intestinal Behçet's disease and a review of the literatures. To the authors' knowledge, this is the first case ever reported in Korea. (**Korean J Gastroenterol 2010;55:256-260**)

**Key Words:** Intestinal Behçet's disease; Anemia, aplastic; Trisomy 8; Trisomy 9

#### 서 론

베체트병은 반복되는 구강 궤양, 성기 궤양과 더불어 눈 및 피부 등 여러 장기를 침범하는 전신적인 염증반응을 유발하는 질환이다.<sup>1</sup> 베체트병 환자의 약 15%에서 장 병변이 동반되는데, 미만 장 궤양이 있는 경우에는 장출혈 및 장천공과 이로 인한 감염 등의 중증 합병증을 동반하기 때문에 치료가 매우 힘들고 사망률이 높다.<sup>2</sup> 베체트병에서 발생한 혈액 질환이나 림프계 악성질환으로는 골수이형성증후군, 급성 및 만성 백혈병, 다발성 골수종, 림프종 등이 보고되었다.<sup>3-6</sup> 아직 베체트병에서 발생하는 혈액 질환의 원인은 규명되지 않았지만 질병 자체의 연관성, 사용 약제에 의한 이

차적인 혈액 독성 등으로 설명하고 있다. 하지만 이런 혈액 질환의 동반 빈도는 매우 낮다.

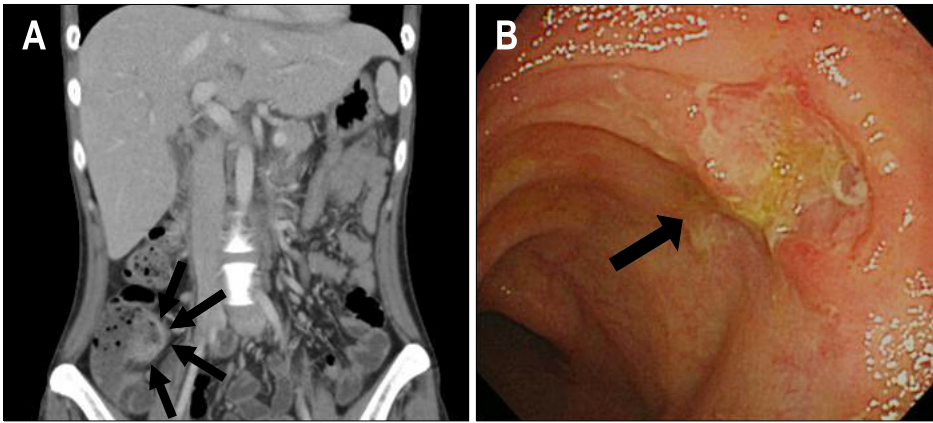
저자들은 반복되는 장천공과 출혈 등으로 수 차례 장절제 수술을 받은 중증의 활동 베체트 장염 환자에서 8번과 9번 삼염색체(trisomy)를 보이는 재생불량성 빈혈이 발생한 증례를 경험하여 국내에서 처음으로 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

#### 증 례

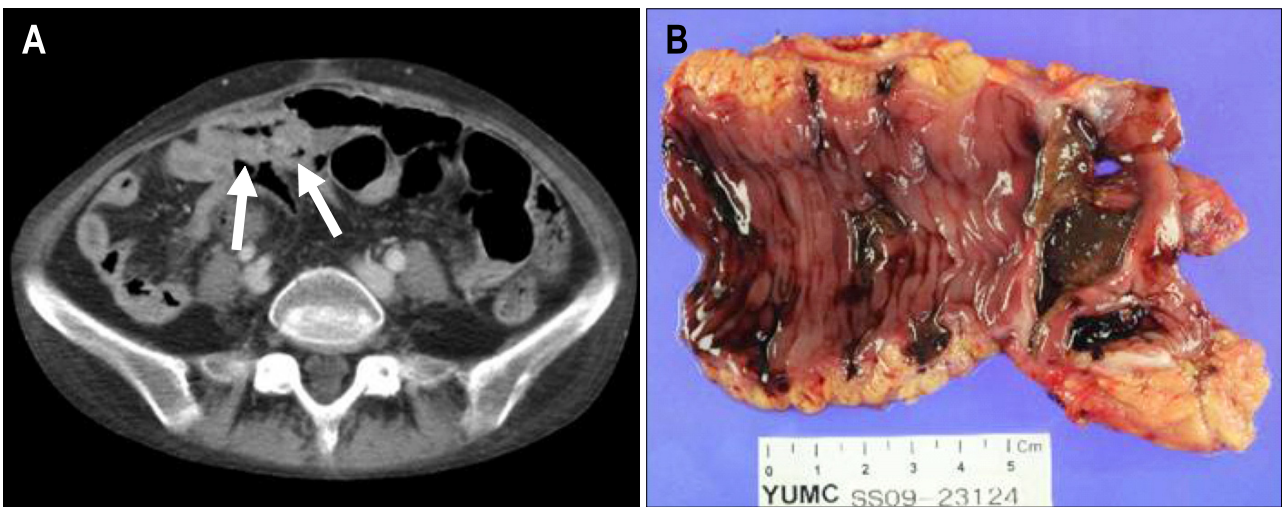
30세 여자가 일주일 전부터 발생한 하복부 통증과 식욕부진을 주소로 내원하였다. 과거력에서 5년 전부터 구강 궤양

접수: 2009년 11월 13일, 승인: 2010년 1월 8일  
연락처: 천재희, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 의과대학 내과학교실 소화기내과  
Tel: (02) 2228-1990, Fax: (02) 393-6884  
E-mail: geniushee@yuhs.ac

Correspondence to: Jae Hee Cheon, M.D.  
Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,  
Yonsei University College of Medicine, 134, Shinchon-dong,  
Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea  
Tel: +82-2-2228-1990, Fax: +82-2-393-6884  
E-mail: geniushee@yuhs.ac



**Fig. 1.** Abdominal CT and colonoscopic findings. (A) Mildly enhanced and thickened wall involving terminal ileum suggests gastrointestinal involvement of Behçet's disease (arrows). (B) An excavating ulcer with discrete margin is noted in the terminal ileum (arrow).

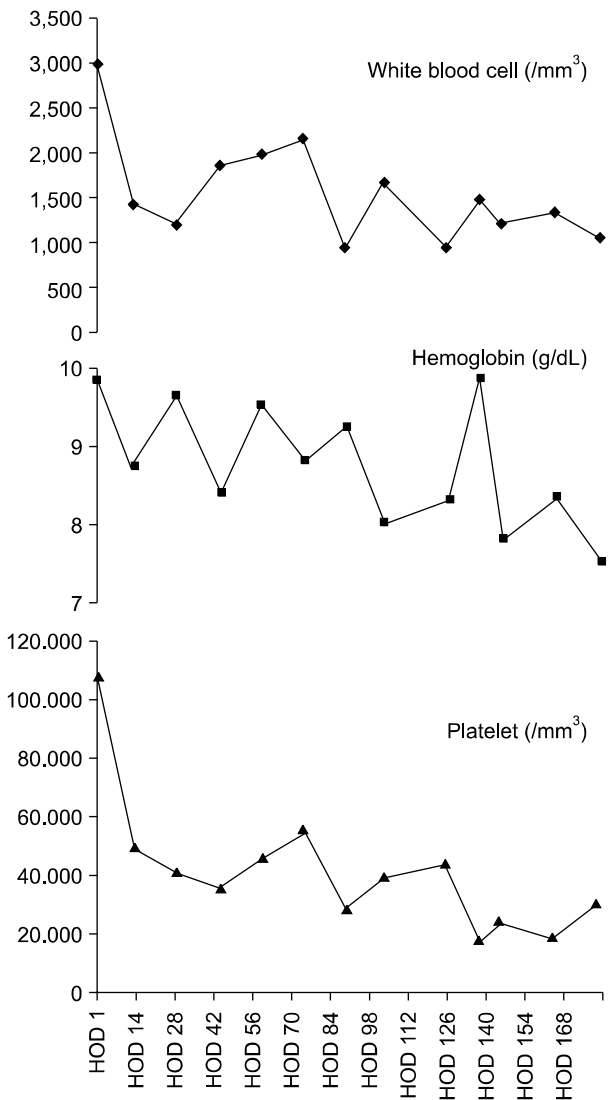


**Fig. 2.** Abdominal CT and surgical pathologic findings. (A) Right extended hemicolectomy status. The inflammatory wall thickening and ulceration of small bowel are aggravated, which is suggestive of disease progression. (B) The one of the surgical specimen is a segment of distal ileum, which is 11 cm in length and 4 cm in average diameter. A penetrating ulcer (3×2 cm) and three ulcerative lesions are noted.

과 성기 궤양이 반복되었고, 복부 통증과 한 달 간 7 kg의 체중감소가 있어 2년 전 본원에 처음 내원하였다. 당시 Pathergy 검사 음성이며 피부 병변 및 안구 병변은 없었으나, 지속되는 복통과 설사가 있어 시행한 전산화단층촬영 및 대장 내시경 결과 회맹부를 침범한 베체트 장염으로 진단하였다(Fig. 1). 치료 시작 후 베체트 장염이 스테로이드 의존성 보여 infliximab을 2차례 투약하였으나 회맹부 천공 발생하여 대장 및 회장 부분 절제 수술(1차)을 받았다. 이후 adalimumab 1차례 투약하였으나 수술 원위부의 대장천공으로 대장 부분 절제술(2차)을 추가로 받았고, thalidomide 및 고농도 스테로이드 치료를 하였으나 소장 및 대장의 천공이 다시 발생하여 장절제 수술(3차)을 실시하였다. 3차례의 장절제 수술 후 prednisolone 10 mg에 증상 조절되어 외래에서 추적 관찰 중이었다.

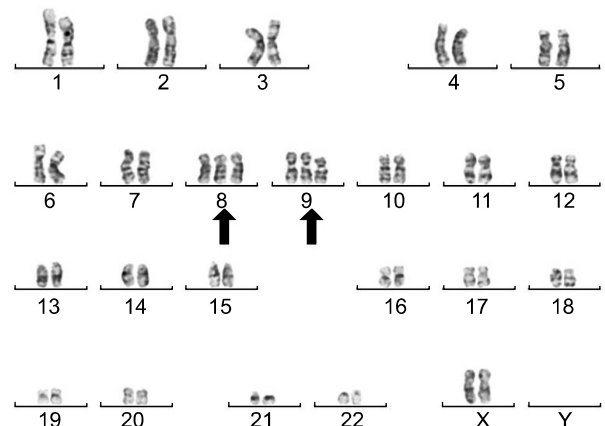
내원 당시 신체 검사 소견은 혈압 140/90 mmHg, 체온

40.2도, 맥박은 100회/min였고, 키 162 cm, 몸무게 35 kg, 체질량지수 13.34 kg/m<sup>2</sup>으로 영양 상태는 매우 불량하였다. 복부는 편평하였고 통증을 호소하였으나 압통은 없었다. 말초 혈액 검사에서 백혈구 3,010/mm<sup>3</sup>, 헤모글로빈 9.8 g/dL, 혈소판 105,000/mm<sup>3</sup>이었고, 총 단백 6.2 mg/dL, 혈청 알부민 3.2 mg/dL, 간기능 검사 AST 15 IU/L, ALT 10 IU/L, 총 빌리루빈 2.4 mg/dL, Na/K/Cl/CO<sub>2</sub> 132/3.4/101/17 mmol/L였다. 혈청 검사에서 ESR 84 mm/hr (정상 0.0-20.0 mm/hr), C 반응 단백 23.6 mg/dL (정상 0.0-0.8 mg/dL)로 증가되어 있었다. 복부 단층 촬영에서 장마비 소견이 관찰되고, 복부 전산화단층 촬영에서 장천공 소견은 보이지 않았으나 심한 염증이 관찰되어 hydrocortisone 및 infliximab 10 mg/kg으로 증량 정맥 투약하였다. 약물 치료에도 불구하고 장천공이 발생하여 두 차례 소장 및 대장 부분 절제 수술(4차, 5차)을 받았고(Fig. 2), 이후 증상 악화가 보이지 않아 prednisolone으로 감량하

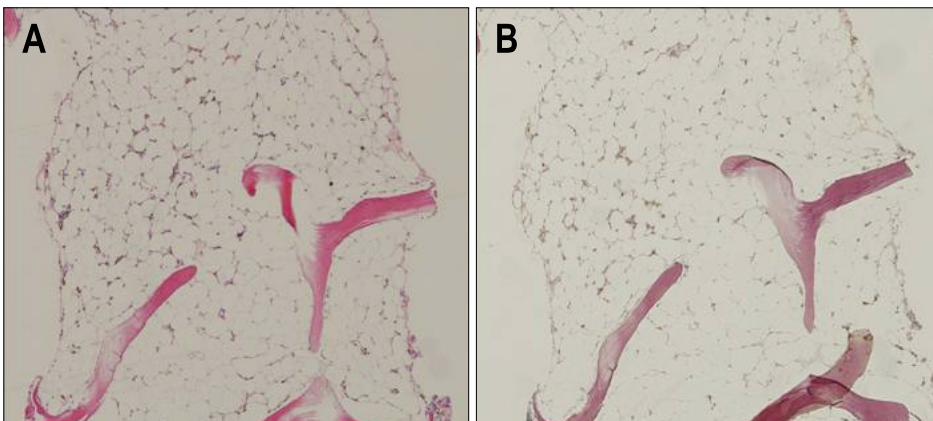


**Fig. 3.** Laboratory findings of complete blood counts. Despite of repetitive transfusion, leukopenia, anemia and thrombocytopenia were progressed. HOD, hospital day.

여 유지하였다. 입원 후 혈액 검사에서 범혈구 감소증이 진행하여(Fig. 3) 시행한 말초 혈액 도말 검사에서 정상색소 적혈구 소견 보이나, 백혈구 수와 혈소판 수가 크게 감소되어 있었다. 혈액 질환에 대한 평가를 위해 골수 흡입 및 배양 검사와 조직검사를 시행하였다. 골수 검사 결과 세포 충실도가 10%로 감소되어 있었고, 거대핵세포는 크게 감소되어 있었으며 조혈모세포는 거의 관찰되지 않았다(Fig. 4). Trilineage panhypoplasia를 보이며 지방조직으로 대체되어 있었으나 골수섬유화는 관찰되지 않았다. 골수 흡입을 통한 염색체 배양 검사에서 일부 8번과 9번 삼염색체 소견을 보이는 이상이 관찰되었으나 CD 59는 정상이었다(Fig. 5). 환자는 베체트 장염과 8번, 9번 삼염색체 이상을 동반한 재생 불량성 빈혈로 진단되어 Danazol 400 mg/day와 oxymetholone 50 mg/day을 추가하였으나 복용 열흘만에 AST 44 IU/L ALT 85 IU/L, 총 빌리루빈 2.4 mg/dL로 증가하는 간기



**Fig. 5.** Cytogenetic study of bone marrow aspiration. This study was performed on Giemsa banded chromosomes obtained from 24 hour-cultured bone marrow cells. Three of twenty seven cells examined, show extrachromosome 8 and 9, karyotype: 48,XX, +8, +9(3)/46,XX(24).



**Fig. 4.** Bone marrow biopsy findings. (A) Nearly fatty marrow shows trilineage panhypoplasia with scattered hemosiderin-laden macrophages (H&E stain,  $\times 40$ ). (B) No myelofibrosis is observed on reticulin stain ( $\times 40$ ).

능 장애 소견을 보여 중단하였으며 현재 적혈구와 혈소판 수혈 및 prednisolone 5 mg/day으로 유지 중이다.

## 고 찰

베체트병과 관련된 골수부전과 관련하여 전세계적으로 약 60예의 골수이형성증후군과 5예의 재생불량성빈혈이 보고되었다.<sup>7-10</sup> 베체트병과 골수부전의 관계에 대해 현재까지 명확하게 밝혀지지 않았으나 반응 산소기(reactive oxygen species)가 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있다. 베체트병에서 증가되어 있는 TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IL-6, IL-8 등의 염증 사이토카인(cytokines)에 의해 CD 34+세포에서 반응 산소기가 증가된다. 실제로 골수이형성증후군 환자의 골수에서도 TNF- $\alpha$ 가 증가되어 있어, 골수이형성증후군과 재생불량성빈혈 발병에 반응 산소기가 주요한 역할을 하는 것으로 생각된다.<sup>11,12</sup> 베체트병과 골수부전은 Th<sub>1</sub>-cytokines이 관여하는 병인을 공유하며, 따라서 베체트병의 활동성과 골수부전이 유의한 관계를 가진다고 여겨진다. 실제로 골수이형성증후군의 약 10-12%에서 전신 혈관염, 피부 혈관염, 염증성 장질환과 교원성 질환 등의 자가면역 질환이 동반된다는 보고가 있다.<sup>11</sup> 다른 보고에 따르면 베체트병에서 발생한 골수부전의 61.5%에서 베체트 장염을 동반하고, 진단 당시 C 반응 단백질이 높으며, 스테로이드와 면역억제제 치료에 반응이 좋지 않은 활동 베체트병인 경우가 유의하게 많았다.<sup>9</sup> 그 외에도 환자에게 사용하는 약제(azathioprine, infliximab, adalimumab)가 모두 골수억제를 유발할 수도 있다.<sup>13,14</sup>

자가면역질환에서 동반된 비정상적인 조혈모세포 클론은 재생불량성빈혈 발생에 관계하고, 재생불량성빈혈이 골수이형성증후군으로 진행하는데 관련이 있다.<sup>15</sup> 재생불량성빈혈과 관련된 염색체 이상으로 8번 삼염색체와 7번 염색체의 손실(40%)이 가장 흔하며,<sup>16</sup> 재생불량성 빈혈에서 골수이형성증후군으로 진행한 경우 6번, 7번과 8번 염색체의 이상이 가장 흔하다.<sup>15</sup> 베체트병에서 동반된 골수이형성증후군에서도 염색체 이상이 약 92%에서 관찰되었고, 이 중 약 64-86%에서 8번 삼염색체가 동반되어 있다고 한다.<sup>7,8,10</sup> 그 원인에 대해서는 아직 명확하게 밝혀진 바가 없지만, CD34 양성인 8번 삼염색체를 가진 조혈모세포에서는 TGF- $\alpha$ , TGF- $\alpha$  receptor, IL-6, IL-7, 그리고 VCAM-1과 같은 면역 및 염증 반응을 일으키는 물질의 발현이 증가되어 있고 세포자멸사(apoptosis)를 유도하는 물질은 억제되어 있어,<sup>17</sup> 베체트병의 발생과 연관이 있을 것으로 추측하고 있다.

재생불량성빈혈이 동반된 베체트병의 효과적인 치료에 대해서는 아직 확립된 바가 없다. 증상 완화를 위해 5-ASA, 스테로이드나 면역억제제, TNF- $\alpha$  저해제인 infliximab을 투여해 볼 수 있고,<sup>7</sup> 일부에서 조혈모세포이식을 통해 두 질환

의 완전관해를 이루었다는 보고가 있다.<sup>9,18</sup>

이번 증례는 활동 베체트 장염으로 고농도 스테로이드 요법과 infliximab, adalimumab과 thalidomide 치료에도 조절이 잘 되지않아 장천공으로 다섯 차례 장절제 수술을 받았고, 진단 후 약 2년이 경과한 시점에서 재생불량성 빈혈을 진단 받은 예이다. 간기능 이상으로 danazol, oxymetholone은 치료 열흘 만에 중단하였고, 현재 수혈 및 저용량 prednisolone 유지 중이나, 범혈구감소증으로 인한 출혈이 지속되어 근본적인 치료를 위해 동종골수이식도 고려해봐야 할 것이다.

## 참고문헌

1. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284-1291.
2. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990;335:1078-1080.
3. Kaklamani VG, Tzonou A, Kaklamani PG. Behçet's disease associated with malignancies. Report of two cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(4 suppl 38):S35-S41.
4. Kaloterakis A, Stavrianeas NG, Karagianni IN, et al. Adamantiades-Behçet's disease coexisting with acute myeloblastic leukaemia. *Br J Dermatol* 1997;137:317-318.
5. Tassies D, Cervantes F, Feliu E, Cabal G, Martinez Orozco F, Rozman C. Behçet's disease with an onset prior to the appearance of chronic myeloid leukemia. *Med Clin (Barc)* 1992;99:67-68.
6. Abe T, Yachi A, Yabana T, et al. Gastric non-Hodgkin's lymphoma associated with Behçet's disease. *Intern Med* 1993;32:663-667.
7. Kawabata H, Sawaki T, Kawanami T, et al. Myelodysplastic syndrome complicated with inflammatory intestinal ulcers: significance of trisomy 8. *Intern Med* 2006;45:1309-1314.
8. Suk KT, Kim HS, Kim JM, et al. A case of intestinal Behçet's disease associated with myelodysplastic syndrome with chromosomal trisomy 8. *Korean J Gastroenterol* 2003;41:229-233.
9. Ahn JK, Cha HS, Koh EM, et al. Behçet's disease associated with bone marrow failure in Korean patients: clinical characteristics and the association of intestinal ulceration and trisomy 8. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1228-1230.
10. Tada Y, Koarada S, Haruta Y, Mitamura M, Ohta A, Nagasawa K. The association of Behçet's disease with myelodysplastic syndrome in Japan: a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(5 suppl 42):S115-S119.
11. Voulgarelis M, Giannouli S, Ritis K, Tzioufas AG. Myelodysplasia-associated autoimmunity: clinical and pathophysiologic

- concepts. *Eur J Clin Invest* 2004;34:690-700.
12. Hsu HC, Lee YM, Tsai WH, et al. Circulating levels of thrombopoietic and inflammatory cytokines in patients with acute myeloblastic leukemia and myelodysplastic syndrome. *Oncology* 2002;63:64-69.
  13. Hadda V, Pandey BD, Gupta R, Goel A. Azathioprine induced pancytopenia: a serious complication. *J Postgrad Med* 2009;55:139-140.
  14. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:757-790.
  15. Maciejewski JP, Selleri C. Evolution of clonal cytogenetic abnormalities in aplastic anemia. *Leuk Lymphoma* 2004;45:433-440.
  16. Maciejewski JP, Risitano A, Sloand EM, Nunez O, Young NS. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. *Blood* 2002;99:3129-3135.
  17. Chen G, Zeng W, Miyazato A, et al. Distinctive geneexpression profiles of CD34 cells from patients with myelodysplastic syndrome characterized by specific chromosomal abnormalities. *Blood* 2004;104:4210-4218.
  18. Nonami A, Takenaka K, Sumida C, et al. Successful treatment of myelodysplastic syndrome (MDS)-related intestinal Behçet's disease by up-front cord blood transplantation. *Intern Med* 2007;46:1753-1756.
-