

## 8번 삼염색체를 가진 골수이형성증을 동반한 장베체트병 1예

연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 내과학교실, 임상병리학교실\*

석기태 · 김현수 · 김정민 · 백순구 · 이동기 · 권상옥 · 어 영\*

### A Case of Intestinal Behcet's Disease Associated with Myelodysplastic Syndrome with Chromosomal Trisomy 8

Ki Tae Suk, M.D., Hyun Soo Kim, M.D., Jung Min Kim, M.D., Soon Koo Baik, M.D.,  
Dong Ki Lee, M.D., Sang Ok Kwon, M.D., and Young Uh, M.D.\*

Departments of Internal Medicine and Clinical Pathology\*,  
Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Behcet's disease (BD) is a multisystem disorder with a wide variety of clinical presentation, but myelodysplastic syndrome (MDS) is rarely associated with this disease. Among 18 cases of BD-associated MDS previously reported, only 10 cases showed intestinal involvement. Furthermore, there is no case report of MDS combined with intestinal BD. Herein, we report a patient of intestinal BD who had MDS with chromosomal trisomy 8.  
**(Korean J Gastroenterol 2003;41:229-233)**

**Key Words:** Behcet's syndrome; Intestines; Myelodysplastic syndromes; Trisomy 8

#### 서 론

베체트병은 피부 병변, 눈의 염증 그리고 반복적인 구강 및 성기의 궤양을 특징으로 하며 관절, 소화관 그리고 신경계의 전신을 침범할 수 있는 염증성 질환이다.<sup>1-3</sup> 베체트병에서 장 침범의 빈도는 보고에 따라 1~10%로 보고되고 있으며 드물게는 골수이형성증, C형 간염, 급성 괴사성 근염, 스위트 증후군과 동반되기도 한다.<sup>4,5</sup> 특히 골수이형성증이 동반된 경우는 염색체 이상, 혈전정맥염, 구강 및 성기궤양, 포도막염을 동반하는 특징이 있으며 18예가 문헌에 보고되었다.<sup>5-12</sup> 장베체트병과 동반된 골수이형성증은 11예로 염색체 이상(trisomy 8 등)이

동반된 경우는 7예였으며, 우리 나라에서는 베체트병과 골수이형성증이 동반된 한 예가 보고되었으나<sup>6</sup> 염색체 이상이나 장베체트병은 없었다. 저자 등은 본원에서 5년 전에 베체트병 진단 후 복통과 하지 부종을 주소로 내원하여 골수흡인 및 배액검사에서 염색체 이상을 동반한 골수이형성증과 장베체트병을 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

#### 증례

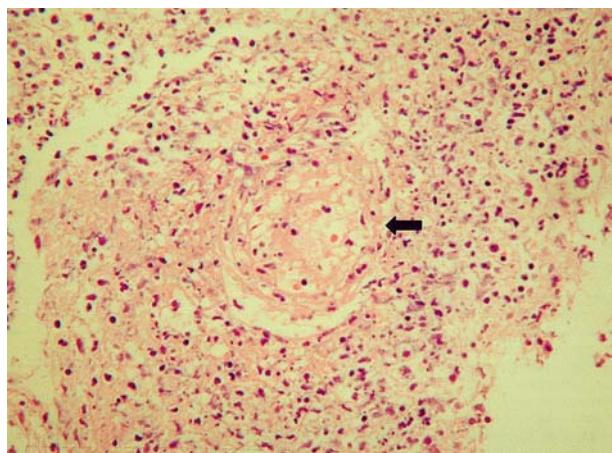
49세 여자 환자가 내원 3일 전부터 우측 하지 부종과 복통 및 소화불량을 주소로 본원에 내원하였다. 과거력에서

접수: 2002년 8월 13일, 승인: 2002년 12월 21일

연락처: 김현수, 220-701, 강원도 원주시 일산동 162번지  
연세대학교 원주의과대학 원주기독병원 소화기내과  
Tel: (033) 741-1229, Fax: (033) 745-6782  
E-mail: hskim@wonju.yonsei.ac.kr

Correspondence to: Hyun Soo Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Wonju Christian Hospital, Yonsei University Wonju College of Medicine  
162, Ilsan-dong, Wonju-si, Gangwon-do 220-701, Korea  
Tel: +82-33-741-1229, Fax: +82-33-745-6782  
E-mail: hskim@wonju.yonsei.ac.kr



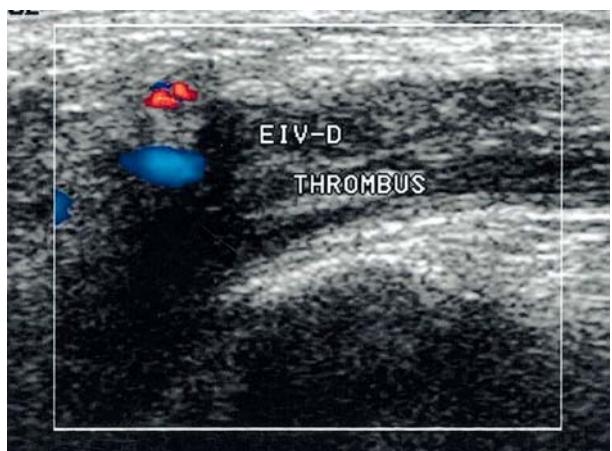
**Fig. 1.** Microscopic finding of vulva biopsy. Many acute and chronic inflammatory cells are infiltrated in the vessel wall with fibrinoid necrotic background (arrow) (H&E stain,  $\times 400$ ).

5년 전에 반복적인 외음부 궤양과 구강궤양(1회/달), 피부 병변이 있어 시행한 외음부 조직검사에서 베체트병으로 진단받고(Fig. 1), 간헐적인 외래치료를 해 왔으며 음주력이나 흡연력은 없었다. 내원 당시 신체검사 소견에서 활력징후는 모두 정상이고, 키 159 cm, 몸무게 44 kg, 체질량지수  $18 \text{ kg/m}^2$ 으로 영양 상태는 불량하였으며 우측 하지 부종은 grade 2~3이었다. 입안 점막은 맑았으며 음부 궤양이나 피부 병변은 없었고 제대부 주변과 우측 하복부의 경한 압통이 있었다. 입원 당시 시행한 말초혈액검사에서 백혈구  $8700/\text{mm}^3$ , 혜모글로빈  $10.6 \text{ g/dL}$ , 혈소판  $182,000/\text{mm}^3$ 이었고, 말초혈액도말검사에서 대적혈구성 빈혈의 소견을 보였다. 간기능검사, 전해질검사, 소변검사, 혈액응고검사에서는 특이 소견 없었다. 혈청학적 검사에서 C 반응성 단백(정상 <0.5 mg/dL)은  $5.7 \text{ mg/dL}$ 로 증가되었고, 하지 정맥의 혈전이 의심되어 시행한 류마チ스 인자, 항핵항체, 항중성구 세포질 항체(ANCA), 루푸스 항응고인자, IgG와 IgM 항지질항체는 모두 음성이었다. 혈액 응고와 관련되는 항트롬빈 III (정상 22~39 mg/dL)은  $25 \text{ mg/dL}$ , D-아이합체 (정상 <0.5  $\mu\text{g/mL}$ )는  $0.5\sim1.0 \mu\text{g/mL}$ , C 단백 항원(정상 0.18~0.39)은 0.24, S 단백 항원(정상 70~140%)은 95.2%로 정상이었다. 흉부 단순촬영과 심전도는 정상이었다. 입원 2일째 시행한 상부위장관 내시경검사에서 만성 위염 외에 특이 소견은 없었고, 반복적인 제대부와 우하복부 통증이 있어 입원 4일째 시행한 대장내시경검사에서 회맹판 부위에 2 cm 크기의 경계가 뚜렷한 심부 궤양(Fig. 2)이 관찰되어 조직검사를 시행하였다. 조직검사에서 급성 및 만성 염증 소견이 관찰되었고, 혈관염 소견은 뚜렷하지 않았다. 우측 하지 부종으로 정맥혈전증 의심하에 입원 5일째 시행한 우측 하지의 도플러 초음파검사에서 우측 대퇴정맥의

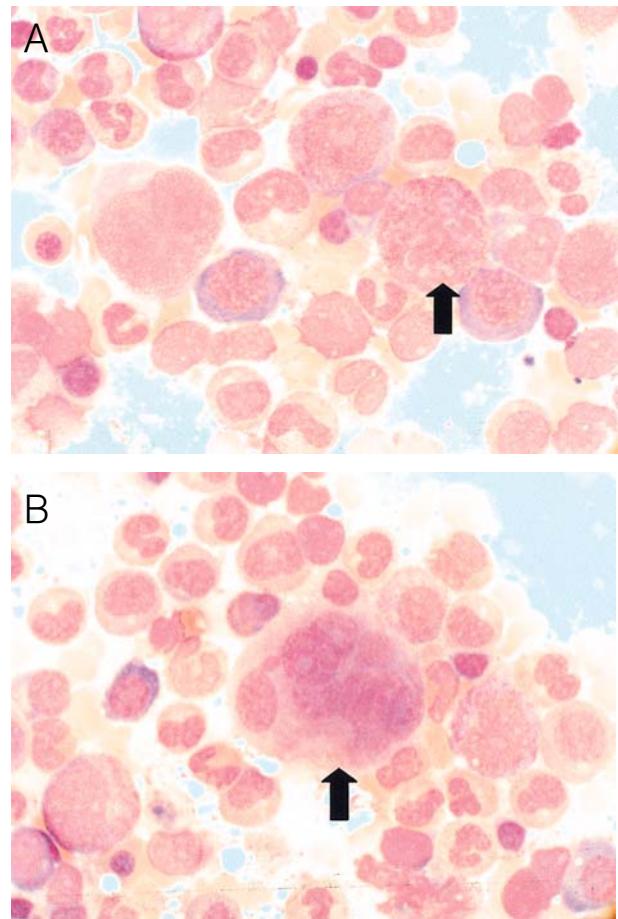
완전 폐색이 관찰되었으며(Fig. 3) 폐스캔 검사는 정상이었다. 입원 후 환자는 말초혈액도말검사에서 대적혈구성 빈혈을 보이고 적혈구감소증이 진행되어 골수흡인 및 배양 검사와 조직검사를 시행하였다. 골수흡인검사에서 비정상적인 과분엽화된 거핵세포와 골수세포의 거대증 및 세포 내 증가된 과립들이 관찰되어 골수이형성증에 합당한 소견을 보였다(Fig. 4). 골수 흡인을 통해 시행한 염색체 배양 검사에서 8번 염색체가 세 개인 염색체 이상이 관찰되었다(Fig. 5). 이후 환자는 장베체트병과 동반된 8번 삼염색체를 가진 골수이형성증과 정맥혈전증으로 진단되어 coumadin 2.5 mg/day와 prednisolone 30 mg/day 및 mesalazine 2 g/day를 복용하였고 증상이 다소 호전되어 현재 외래 추적관찰 중이다.



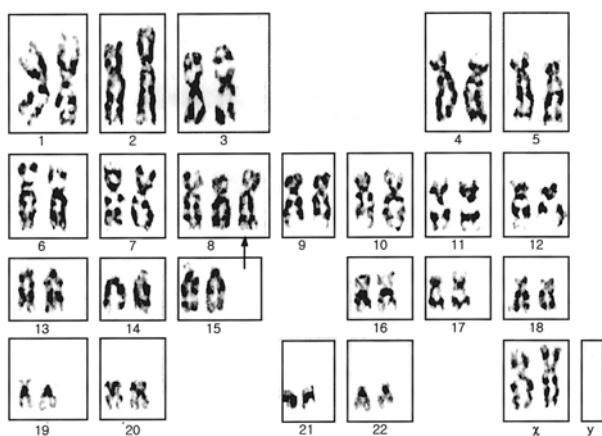
**Fig. 2.** Colonoscopic finding of the ileocecal valve. Colonoscopy shows a 2 cm sized deep penetrating ulceration at the iliocecal valve.



**Fig. 3.** Finding of leg doppler sonography. Doppler sonography illustrates total obstruction of the external iliac vein due to thrombosis.



**Fig. 4.** Microscopic findings of bone marrow aspiration.  
 (A) Abnormal hypersegmented megakaryocyte (arrow) is noted (Wright-Giemsa stain,  $\times 1000$ ). (B) Gigantism and abnormal granulations of myeloid cells (arrow) are noted (Wright-Giemsa stain,  $\times 1000$ ).



**Fig. 5.** Cytogenetic study of bone marrow aspiration. This study was performed on Giemsa banded chromosomes obtained from 24 hour-cultured bone marrow cells. All of twenty cells examined, show extrachromosome 8, karyotype: 47, XX, 8(20).

## 고 찰

장베체트병은 점막을 포함하고 있는 피부, 성기, 눈, 관절, 부고환, 혈관, 장 등 여러 기관을 침범하여 혈관염을 일으키는 질환이다.<sup>1-3</sup> 모든 연령대에서 발병 가능하지만 대부분은 15~40세에 발병하며, 20대의 남자에게 많고 일본과 중동지방에 호발한다.<sup>1-3</sup> 인종간 발생 빈도의 차이를 보이는 원인으로는 조직 적합 항원형이 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>1-3</sup> 베체트병은 침범한 장기의 수와 위치에 따라 완전형, 불완전형, 그리고 용의형으로 분류하며 1990년 ISGKD (International Study Group of Behcet's Disease)에서 제정한 기준에 따르면 구강궤양이 있고 음부궤양, 눈의 병변, pathergy test, 피부 병변의 네 가지 중 두 가지를 만족하면 진단이 가능하다.<sup>2</sup> 베체트병 환자 중에서 소화기 증상을 호소하는 빈도는 0~25%이나 소화기 병변이 확인된 장베체트병의 빈도는 1~10%이다.<sup>1-3</sup> 장베체트병의 병리 소견으로는 만성적인 혈관염과 급성 호중구성 염증을 보이며, 혈관을 침범하므로 비교적 경계가 분명한 궤양을 형성하는 것이 특징이다.<sup>1,13,14</sup> 대부분의 장베체트병 환자들은 불완전형이며 입에서 항문까지 모든 점막을 침범할 수 있으나 말단 회장 부위, 회맹판, 그리고 맹장에 호발하며 병변은 궤양의 형태를 취한다.<sup>13,14</sup>

베체트병은 드물게 골수이형성증, C형 간염, 급성 괴사성 근염, 스위트 증후군 등과 동반되며 최근까지 보고된 문헌에 의하면 골수이형성증이 동반된 증례가 일본 16예, 스페인 1예, 국내 1예로 보고되었다.<sup>4-12</sup> 특히 장베체트병이 동반된 골수이형성증은 10예에 불과하였다. 염색체검사가 시행된 16예 중 15예에서 염색체 이상 소견을 보였으며 trisomy 8은 7예에서 동반되었다(Table 1).<sup>7,8,10</sup> 베체트병과 골수이형성증 간의 병인론적 연관 관계는 아직 명확하게 알려지지 않았으나 반응성 산소기(ROS, reactive oxygen species)의 역할이 중요한 것으로 알려지고 있다. 골수이형성증이 동반된 장베체트병 환자에서 박테리아 감염에 따른 면역반응의 활성화로 호중구에서 반응성 산소기가 유리되어 점막 손상을 증가시킨다는 연구 결과가 있다.<sup>10</sup> 골수이형성증은 백혈병의 전 단계로 골수의 조혈기능의 장애를 초래하며 호중구의 기능장애로 감염과 면역 이상을 초래한다.<sup>5-7,10</sup> 베체트병에서는 호중구에 의해서 생성되는 반응성 산소기가 증가하는 반면 골수이형성증에서는 반응성 산소기의 감소를 보여 두 질환의 동반은 매우 드물다. 그러나 골수이형성증과 베체트병이 동반된 환자에서는 염색체 이상이 있는 경우 반응성 산소기가 의미 있게 증가하여 베체트병과 골수이형성증의 병인에 관여한다.<sup>5-7</sup> 골수이형성증에서 염색체 이상은 37~51%에서 발견되며, 8번 삼염색체 소견은 모든 염색체 이상 중에서 10~30%를 차지한다.

**Table 1.** Clinical Characteristics of 11 Patients with Intestinal Behçet's Disease Associated with Myelodysplastic Syndrome

Ref	Age/sex	Symptom	Karyotype	Type	Treatment	Prognosis
7	40/M	I,O,S	47,XY,+8	RA	P-1 40 mg	Recurrent intestinal ulcer
7	40/F	I,G,S,T	49,XX,+8,+9,+12	RA	P-1 10 mg	No improvement
7	23/F	I,O,G,S	47,XX,+8	RA	-	-
8	57/M	I,O,G	47,XY,+8	RA	-	-
8	41/F	I,O,S	47,XX,+8	RARS	-	-
8	74/M	I,O,T	45,X,-X,+i(5)(p10),i(7)(q10),+del(7)(q21.2q32),+del(7)(q21.2q32),+8,-9,+13,-17,-18,-20,-22,+mar.	RA	G-CSF 100 µg P-1 50 mg	Death: 6 months (intestinal ulcer bleeding)
8	36/F	I,S,T	47,XX,dup(1)(q12;q44),+8	RA	P-1 10 mg G-CSF 75 µg	Death: 5 years (AMI)
8	31/F	I,T	47,XX,+8	RA	P-1 12.5 mg sulfasalazine	Death: 5 years (obstructive jaundice)
8	56/M	I	-	RAEB	-	-
10	34/F	I,O,G,U,A	47,XX,+8	RA	Antiinflammatory drug	Sx free: 7 months recurrent oral aphtha
Current case	49/F	I,G,S,T	47,XX,+8	RA	P-1 30 mg mesalazine 2 g	Improvement

Ref, reference number; M, male; F, female; I, intestinal ulcer; O, oral aphtha; G, genital ulcer; T, thrombosis; U, uveitis; S, skin lesion; RA, refractory anemia; RARS, refractory anemia with ringed sideroblasts; RAEB, refractory anemia with excess of blasts; AMI, acute myocardial infarction; P-1, prednisolone.

한 보고<sup>9</sup> 에서는 8번 삼염색체를 가진 골수이형성증 환자에서 감염에 대한 면역기능 저하와 과민성 반응이 베체트 병의 원인인자와 연관이 있다고 주장하였다.

본 예는 베체트병을 먼저 진단받고 5년 후에 골수이형성증을 진단받았으나, 이전 문헌 보고의 대부분은 골수이형성증 진단 후에 평균 2.3년이 경과하여 베체트병으로 진단되었다.<sup>10</sup> 따라서 이전에 주장된 골수이형성증에 동반된 염색체 이상이 베체트병의 원인이라기보다는 본 예에서처럼 베체트병과 골수이형성증 간의 인과관계는 추후 연구가 필요하리라 생각된다. 또한 8번 염색체의 이상이 있는 환자들에게서 정맥 혈전의 빈도가 높다는 보고<sup>8</sup>가 있는데, 본 증례에서도 우측 하지정맥의 혈전이 확인되었다.

베체트병의 치료 목표는 증상 호전에 있으며 소염진통제와 스테로이드가 초기에 사용된다. 자주 재발하고 만성적인 병임에도 불구하고 스테로이드 치료에 빠른 반응을 보인다. 스테로이드는 궤양의 크기를 줄이고 급성기에 사용할 수 있는 효과적인 치료제이나 오래 사용할 시에 부작용이 있어 용량을 줄인 후 유지시 용법으로 면역억제제가 사용된다.

Azathioprine, chlorambucil, cyclosporine, 6-mercaptopurine, FK506, interferon 등의 면역억제제가 치료에 이용되나 각 약제 간의 치료 효과를 비교한 무작위 비교 연구는 없는 실정이다. 최근 부작용으로 사용이 금지되었던 thalidomide가 다른 치료에 효과 없는 경우에 사용되기도 한다.<sup>5</sup> 또한 최근 골수이형성증이 동반된 경우 골수이식과 자가모세포이식이 시도되고 있으나 치료 효과를 검증할 자료가 없어 향후 이와 관련된 연구 결과가 기대된다.

## 참 고 문 헌

1. Gürler A, Boyvat A, Türsen Ü. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. Yonsei Med J 1997;38:423-427.
2. No author listed. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. Lancet 1990;335:1078-1080.
3. Barnes CG, Yazici H. Behçet's syndrome. Rheumatology 1999;38:1171-1174.

4. Zen-nyoji M, Okamura S, Harada K, et al. Intestinal behçet's disease associated with generalized myositis. Gastrointestinal endoscopy 2000;51:359-361.
5. Karuvannur S, Lipstein E, Brennessel D, Rosner F. Atypical Behçet's syndrome in a patient with myelodysplastic syndrome. Mt Sinai J Med 2001;68:403-405.
6. Oh EJ, Yoon JS, Park YJ, Cho CS, Kim BK. Behçet's disease associated with myelodysplastic syndrome: a case report. J Korean Med Sci 1999;14:685-687.
7. Ogawa H, Kuroda T, Inada M, et al. Intestinal Behçet's disease associated with myelodysplastic syndrome with chromosomal trisomy 8 - a report of two cases and a review of the literature. Hepatogastroenterology 2001;48:416-420.
8. Kimura S, Kuroda J, Akaogi T, Hayashi H, Kobayashi Y, Kondo M. Trisomy 8 involved in myelodysplastic syndromes as a risk factor for intestinal ulcers and thrombosis - Behçet's syndrome. Leuk Lymphoma 2001;42:115-121.
9. Yano K, Eguchi K, Migita K, et al. Behçet's disease complicated with myelodysplastic syndrome: a report of two cases and review of the literature. Clin Rheumatol 1996;15:91-93.
10. Ohno E, Ohtsuka E, Watanabe K, et al. Behçet's disease associated with myelodysplastic syndrome: a case report and a review of the literature. Cancer 1997;79:262-268.
11. Uziel Y, Lazarov A, Cordoba M, Wolach B. Paediatric Behçet's disease manifested as recurrent myositis: from an incomplete to a full-blown form. Eur J Pediatr 2000;159:507-508.
12. Iwabuchi A, Ohyashiki K, Ohyashiki JH, et al. Trisomy of chromosome 8 in myelodysplastic syndrome. Cancer Genet Cytogenet 1992;62:70-74.
13. Masugi J, Matsui T, Fujimori T, Maeda S. A case of behçet's disease with multiple longitudinal ulcers all over the colon. Am J Gastroenterol 1994;89:778-780.
14. Naganuma M, Iwao Y, Inoue N, et al. Analysis of clinical course and long-term prognosis of surgical and nonsurgical patients with intestinal Behçet's disease. Am J Gastroenterol 2000;95:2848-2851.