

일과성 골수증식장애, 간섬유증 및 혈색소증이 동반된 다운증후군 신생아 1례

연세대학교 원주의과대학 소아과학교실, 진단검사의학*, 연세대학교 병리학교실†

이지연 · 임휘규 · 김황민 · 임백근 · 어 영* · 박찬일†

= Abstract =

Down Syndrome with Transient Myeloproliferative Disorder, Hepatic Fibrosis, and Hemochromatosis

Jie Yeon Lee, M.D., Hwi Kyu Im, M.D., Hwang Min Kim, M.D., Baek Keun Lim, M.D., Young Uh, M.D.* and Chan Il Park, M.D.†

Department of Pediatrics, Laboratory Medicine, Wonju Medical College, Yonsei University, Wonju, Korea*

Department of Pathology†, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea.

Transient myeloproliferative disorder (TMD), which may mimic acute leukemia, occurs in neonates with Down syndrome along with hepatic fibrosis. TMD is recognized shortly after birth or in the neonatal period and is characterized by leukocytosis and thrombocytopenia, which resolve spontaneously in four to six weeks. And hepatic fibrosis is characterized by diffuse intralobular sinusoidal fibrosis, extramedullary hematopoiesis and hemochromatosis. A newborn male infant with Down syndrome, atrial septal defect and ventricular septal defect is reported. He showed abnormal myelopoiesis accompanying characteristic hepatic sinusoidal fibrosis. Knowing the cellular mechanism of hepatic fibrosis and its modulation by growth factors, a pathogenetic link between transient myeloproliferative disorder and the development of liver fibrosis in Down syndrome neonates, association of this triad no longer appears to be accidental. (*J Korean Soc Neonatol* 2003;10:83-87)

Key Words : Down syndrome, Transient myeloproliferative disorder, Hepatic fibrosis, Hemochromatosis

서 론

다운증후군 환아에서 1930년 첫 백혈병이 보고된 이래 다수의 보고가 이루어져 현재는 다운증후군에서 백혈병의 발생위험이 10내지 15배 증가한다는 사실이 알려져 있다¹⁾. 또한 다운증후군 환아에서 신생아기에

급성백혈병과 유사한 소견을 보이거나 자연 관해되는 일과성 골수증식장애(transient myeloproliferative disorder)도 1954년이래 꾸준히 보고되고 있다^{2,3)}. 일반적으로 다운증후군과 영아기의 간질환과는 연관이 없어 보이거나 1989년 Witzleben과 Uri⁴⁾가 다운증후군에 동반된 중증 신생아 간질환을 3례 보고하였고, 1991년 Ruchelli 등⁵⁾은 기보고된 8례에 10례를 더하여 주산기에 심한 간질환을 보이는 18례의 다운증후군 환아를 보고하며 이중 11례에서 일과성골수증식장애가 있고 8례에서 최소한 두 개 이상의 장기에서 주산기 혈색소증이 있음을 보고하였다. Schwab 등⁶⁾은

책임저자: 임백근, 강원도 원주시 일산동 162번지
연세대학교 원주의과대학 소아과학교실
Tel : 033)741-1280, Fax : 033)732-6229
E-mail : limbk@kornet.net

다운증후군, 일과성 골수증식장애와 간 섬유증의 삼징(triad)을 보여 1998년까지 보고된 20례에 1례를 추가하여 총 21례를 고찰하면서 이들 삼징이 더 이상 우연한 조합이 아니고 간섬유증과 골수증식장애의 병인에 platelet derived growth factor (PDGF) 등의 성장인자가 연관되어 있을 가능성을 제시하였다. 저자들은 생후 14일된 다운증후군 신생아에서 간기능부전의 소견을 보여 간생검으로 간섬유증, 혈색소증 및 일과성 골수증식장애를 확인하고 국내에서는 보고례가 없어 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 아 : 김○○아기, 1일, 남

주 소 : 저체중, 자궁내 발육지연, 청색증, 전신부종

출산력 및 가족력 : 환아는 재태연령 40주에 산전초음파를 통하여 양수과소증과 자궁내 발육지연이 발견되어 제왕절개를 통하여 출생하였다. 28세인 환아의 어머니는 세 번째 임신과 두 번째 출산이었으며 건강하였다.

현병력 : 출생시 환자는 저체중이었고 청색증과 흉벽함몰을 보여 본원으로 전원되었다.

진찰 소견 : 환자의 출생체중은 1.76 kg이었고 Apgar score는 1, 5, 10분에 각각 4, 6, 8점이었다. 입원 당시 체온 36.3℃, 심박수 134회/분, 호흡수 70회/분이

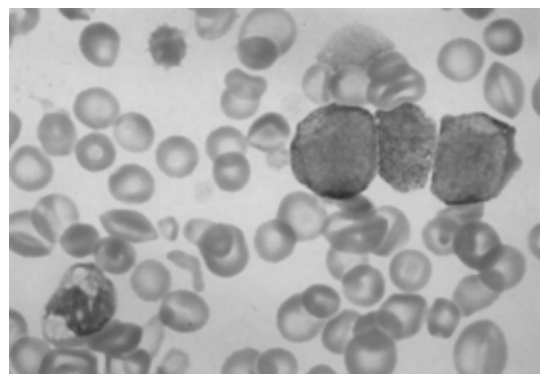


Fig. 1. Peripheral blood cells of patient at birth. The blasts show a large nucleus with homogeneous chromatin (Wright-Giemsa stain $\times 1,000$).

었다. 환자는 전형적인 다운증후군의 외형을 보였으며 간은 오른쪽 늑골하연에서 3 cm 비장은 왼쪽 늑골하연에서 2 cm 축진되었다. 흉골좌연에서 수축기 잡음이 청진되었다.

검사 소견 : 말초혈액검사상 혈색소 12.6 g/dL, 적혈구용적률 38.5%, 혈소판 수치 $187 \times 10^6/L$, 백혈구 수치 $69 \times 10^6/L$ 이었다. 말초혈도말검사 상 모세포는 14%, 전골수세포(promyelocyte)는 10%, 골수세포(myelocyte)는 27%를 보였다. 다수의 유핵적혈구가 관찰되었으며 모세포의 모양은 전반적으로 핵이 크고 염색질은 고왔으며 다수의 핵인이 관찰되었다(Fig. 1). 일반생화학검사 상 알부민치 2.4 g/dL, LDH 1112 mg/dL, 총 빌리루빈 3.3 mg/dL, 직접 빌리루빈 1.9 mg/dL, GOT 81 U/L, GPT 93 U/L였다. TORCH는 음성이었고 염색체 분석은 21번 염색체의 삼체성(47,XY,+21)이었다.

경과 및 치료 : 환아의 입원시 동맥혈가스분석 상 pH 7.24, PO₂ 43.6 mmHg, PCO₂ 43.3 mmHg 로 저산소증을 보여 인공환기요법을 시행한 후 pH 7.32, PO₂ 180 mmHg, PCO₂ 37.7 mmHg 로 회복되었으나 입원 10일째부터 인공환기요법에 불구하고 PO₂가 60 mmHg 미만의 소견을 보였다. 환아는 출생 후 3일째 백혈구 수치는 $69.36 \times 10^6/L$, 모세포는 14%, 전골수구(promyelocyte)는 2%, 골수구(myelocyte)는 8%로 감소된 소견을 보였다. 10일째 백혈구 수치는 $64.86 \times 10^6/L$ 이었으며 말초혈액에서 모세포가 소실되었고 중성구가 76%를 차지하였다. 출생시부터 보였던 저알부민혈증의 지속으로 반복적인 알부민 투여가 필요하였다. 입원 11일째 총빌리루빈이 10.3 mg/dL, 직접빌리루빈이 6.7 mg/dL로 증가되었으며 GOT/GPT는 46/58 U/L로 정상화되었다. 입원 13일째 출혈소인이 있어 시행한 혈액응고검사 상 PTT 68 초(정상:30-45초), PT 27초(정상:13-20초)로 증가되었다. Anti-thrombin 20%, Factor VIII 92%, FactorVII 8%, FactorV 7%, FactorXI 29%이었으며 혈액 내 섬유소원 분해산물(fibrinogen degradation product)은 관찰되지 않았다. 환자는 14일째 시행한 심초음파상 심실 및 심방중격결손증이 관찰되었다. 환자의 모세포에 대한 표현형 분석을 위해 면역화학염색을 시행하였고 CD13, CD71, CD45, CD38 및 myeloperoxidase 반응에 양성을 보여 적모세포 계열로 진단하였다. 지속적인 전신부종, 간

비종대, 출혈소인 및 황달이 있어 시행한 간생검상 간 실질세포내의 심한 철 축적, 정맥동 주위의 섬유화 및 담관의 증식, 거대세포변형과 골수의 조혈이 관찰되어

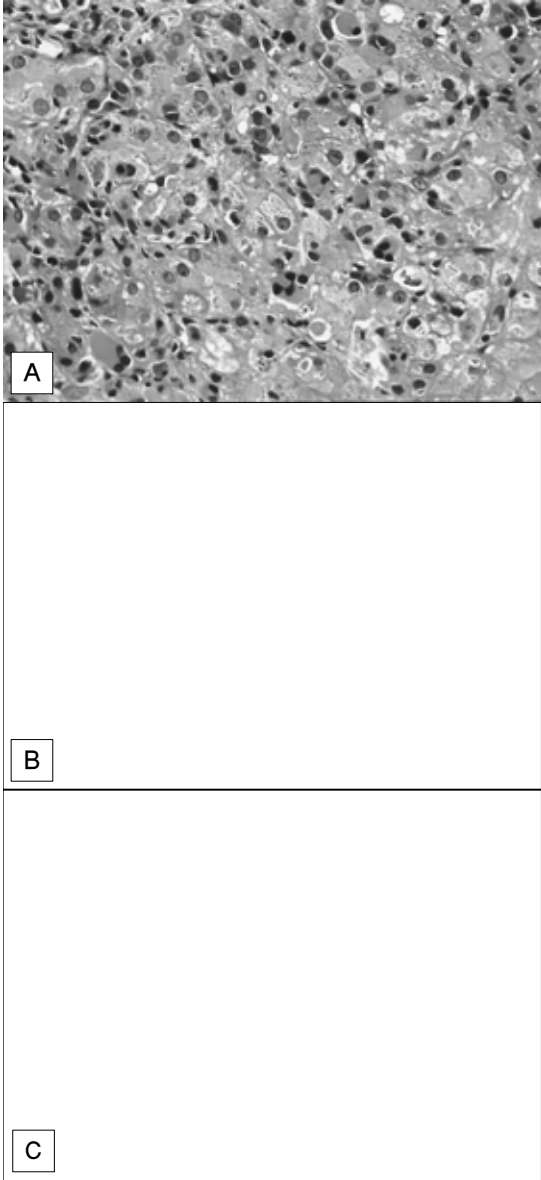


Fig. 2. A) Histology of the liver showing megakaryocyte in sinusoid and bile stasis in the bile canaliculi and hepatocyte (Hematoxylin-eosin stain $\times 400$). B) Fibrosis of liver showing disarrangement and disassembly of hepatic cell cords with diffuse periportal fibrosis (Masson trichrome stain $\times 100$). C) Iron staining of liver showing multiple hemosiderin deposits in liver parenchyma (Prussian-blue stain $\times 400$).

일과성골수증식장애에 동반된 간성유증 및 간혈색소증을 진단하였다(Fig. 2).

환아는 계속적인 인공환기요법 및 지지요법에도 불구하고 호흡부전과 간부전으로 출생 14일에 사망하였다.

고 찰

다운증후군에서 잘 동반되는 혈액학적 이상소견으로 백혈병과 함께 신생아의 일과성 골수증식장애가 있으며 다운증후군 신생아의 적어도 10%에서 일과성 골수증식장애가 나타난다⁷⁾. 다운증후군 신생아의 일과성골수증식장애는 말초혈액에서 모세포가 관찰되고 치료를 하지 않아도 몇 주 혹은 몇 개월 후 자연관해되며 말초에서 관찰되는 모세포의 수에 비해 골수에는 모세포가 적은 것이 특징이다⁸⁾. 또한 일과성골수증식장애에서는 골수 외 조혈이 간에서 자주 일어난다⁵⁾. 다운증후군 신생아의 일과성 골수증식장애에서 나타나는 이러한 모세포는 거핵세포 혹은 적모세포 계통의 표현형을 보이며⁹⁾ 본 증례의 경우는 적모세포의 표현형이 나타났다. Zipursky 등⁷⁾에 따르면 이러한 모세포가 완전관해 된 후 10-20%에서 1-3세 사이에 급성거핵세포성 백혈병이 발생한다. 이처럼 다운증후군에서 급성백혈병 및 신생아의 일과성 골수증식장애와 같은 혈액학적 이상소견이 자주 동반되는 원인으로 1984년 Seibel 등¹⁰⁾은 21 삼염색체 모자이크증 다운증후군의 일과성골수장애에서 모세포는 모두 21번 삼염색체를 가진 점에 주목하여 21번 염색체의 삼배수성이 일과성골수증식장애와 관련이 있을 것이라고 보고하였고, 1991년 Niikawa 등¹¹⁾은 일과성골수증식장애가 있는 다운증후군 환자 20례에서 21번 염색체 장완 11좌위의 다형성을 조사하여 19례에서 aab, 1례에서 aaa의 표현형을 갖는 것을 밝히며 aa가 일과성골수증식장애의 발생에 중요한 역할을 할 것이라는 ‘disomy homozygosity’ 가설을 제시하였다. 또한 일과성골수증식장애가 있는 환자에서 21번 염색체 내의 결손, 역위와 같은 이상들도 발견되고 있다^{12, 13)}. 따라서 21번 염색체의 수적 혹은 내적 이상들이 일과성골수증식장애와 관련이 있을 것으로 생각된다.

한편 일과성골수증식장애가 자연관해되어 양호한

예후를 보이는 데 반해 심한 간질환이 동반되어 수주 혹은 수개월 내에 사망한 다운증후군 신생아에 대한 보고가 드물지만 계속되고 있다. 1955년 Dalgaard와 Kass¹⁴⁾는 일과성 골수증식장애가 있는 다운증후군 신생아에서 출생 시부터 심한 간비종대 및 황달, 저알부민혈증, 출혈소인, 빈혈, 복수 등의 간부전 소견이 나타난 경우를 보고하였고 Schwab 등⁶⁾은 1998년까지 다운증후군 신생아에서 일과성골수증식장애와 간질환이 있었던 21례를 문헌고찰과 함께 정리하여 발표하였다. 일과성골수증식장애와 동반된 간질환에서 간의 병리소견은 대체로 일관된 양상을 보여^{4-6, 15, 16)} 간조직내의 정맥동주위의 섬유화 및 담관의 증식이 나타나며, 거대세포변형과 다양한 정도의 골수 외 조혈 및 혈색소증을 보이고 또 Schwab 등⁶⁾에 의하면 18례중 14례에서 간조직내에서 거핵세포가 발견되었다. 이러한 간조직소견을 갖는 간질환은 대체로 일과성골수증식장애와 함께 나타나므로 두 질병은 서로 연관성이 있을 것으로 보인다. 일과성골수증식장애의 말초혈 및 간조직에서 발견되는 거핵세포는 이러한 간 섬유화에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 다운증후군에서는 거핵세포가 이상 증식하는 급성거핵세포성 백혈병 발생빈도가 정상군 보다 높으며⁷⁾ 급성거핵세포성 백혈병에서는 골수의 섬유화가 주요한 특징으로 나타난다¹⁷⁾. 이는 거핵세포에서 분비되는 PDGF와 Transforming growth factor- β (TGF- β)의 강력한 섬유화 촉진 작용에 기인한다¹⁸⁾. Becroft와 Zwi¹⁵⁾과 Miyauchi 등¹⁶⁾은 일과성골수증식장애에서는 골수가 아닌 간조직내에 거핵세포가 존재하므로 간에서 섬유화가 일어날 것이라고 보고하였고, Arai 등¹⁹⁾과 Hiroyoshi 등²⁰⁾은 일과성골수증식장애와 간섬유화를 보인 다운증후군 신생아에서 간조직내의 증가된 PDGF와 TGF- β 를 증명하였다. 따라서 다운증후군신생아의 일과성골수증식장애와 간섬유화는 별개의 질병이 우연히 동반된 것이 아니라 거핵세포의 이상증식과 관련되어 나타난 일련의 증상들로 생각된다.

한편 간섬유화와 함께 다양한 정도의 혈색소증이 동반되며 본 증례의 경우도 간질내의 철축적이 심하게 관찰되었다. Ruchelli 등⁵⁾은 다운증후군에서 간질내 혈색소증이 나타나는 이유로서 다운증후군에서의 과산화수소 과잉생성과 카탈라제의 부족으로 인한 자유산소기 축적 때문이라고 보고하였다. 본 증례

와 함께 Schwab 등⁶⁾이 고찰한 21례 중 14례에서 간섬유화와 함께 혈색소증이 나타나므로 일과성골수증식장애와 간섬유화 및 혈색소증은 서로 연관성이 있을 것으로 생각된다. 다운증후군 신생아의 일과성골수증식장애는 수주에서 수개월의 추적관찰 도중 완전관해된다. 그러나 간섬유화가 동반된 경우는 Schwab 등⁶⁾의 보고에서 21례 중 1례를 제외한 모든 환아에서 수주만에 사망한 것과 같이 불량한 예후를 보이며 본 증례의 환아도 출생후 14일에 사망하였다.

다운증후군신생아의 일과성골수증식장애와 간섬유화 및 혈색소증은 우연한 조합이 아니라 공통된 병인에 의해 나타나는 일련의 결과들로 생각되며 이러한 증상들을 모두 보이는 경우는 매우 드물어 국내에는 이에 대한 보고가 없었다. 앞으로 일과성골수증식장애를 보이는 다운증후군 신생아에서 간질환의 소견이 있을 경우 간생검을 통하여 간섬유화와 혈색소증을 확인하는 것이 필요하며 이러한 증례들에 대한 보고가 계속되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 저출생체중, 간종대, 부종, 황달, 호흡부전으로 입원하였던 다운증후군 신생아에서 간생검과 말초혈액 내 모세포의 면역화학염색을 통해 일과성골수증식장애, 간섬유화, 혈색소증으로 진단하였으며 국내에는 이에 대한 보고가 없어 문헌고찰과 함께 보고한다.

참 고 문 헌

- 1) Fong C, Brodeur GM. Down's syndrome and leukemia: epidemiology, genetics, cytogenetics and mechanisms of leukemogenesis. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;28:55-76.
- 2) Avet-Loiseau H, Mechinaud F, Harousseau J. Clonal hematologic disorder in Down syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995;17:19-24.
- 3) Schunk GJ, Lehman WL. Mongolism and congenital leukemia. *JAMA* 1954;155:250-1.
- 4) Witzleben CL, Uri A. Perinatal hemochromatosis:

- Entity or end result? *Hum Pathol* 1989;20:335-40.
- 5) Ruchelli ED, Uri A, Dimmick JE, Bove KE, Huff DS, Dunkan LM, et al. Severe perinatal liver disease and Down syndrome: Apparent relationship. *Hum Pathol* 1991;22:1274-80.
 - 6) Schwab M, Niemeyer C, Schwarzer U. Down Syndrome, transient myeloproliferative disorder, and infantile liver disease. *Med Pediatr Oncol* 1998;31:159-65.
 - 7) Zipursky A, Brown E, Christensen H, Sutherland R, Doyle J. Leukemia and/or myeloproliferative syndrome in neonates with Down syndrome. *Semin Perinatol* 1997;21:97-101.
 - 8) Nagao T, Lampkin BC, Hug G. A neonate with Down syndrome and transient abnormal myelopoiesis. *Serial blood and bone marrow studies. Blood* 1970;36:443-7.
 - 9) Yasuihide H, Mitsuoki E, Kanji S, Shinpei N, Takeyuki S, Keiko Y, et al. Cytogenetic findings and clinical features in acute leukemia and transient myeloproliferative disorder in Down's syndrome. *Blood* 1988;72:15-23.
 - 10) Seibel NL, Sommer A, Miser J. Transient neonatal leukemoid reactions in mosaic trisomy 21. *J Pediatr* 1984;104:251-4.
 - 11) Niikawa N, Deng HX, Abe K, Harada H, Okada T, Tsuchiya H, et al. Possible mapping of the gene for transient myeloproliferative syndrome at 21q11.2 *Hum Genet* 1991;87:561-6.
 - 12) Kempinski HM, Craze JL, Chessels JM, Reeves BR. Cryptic deletions and inversions of chromosome 21 in a phenotypically normal infant with transient abnormal myelopoiesis: a molecular cytogenetic study. *Br J Haematol* 1998;103:473-9.
 - 13) Ohta T, Nakano M, Tsujita T, Abe K, Osoegawa T, Yamagata T, et al. Isolation of a cosmid clone corresponding to an inv(21) breakpoint of a patient with transient abnormal myelopoiesis. *Am J Hum Genet* 1996;58:544-50.
 - 14) Dalgaard JB, Kass A. Congenital leukemia with cirrhosis of liver: case and survey. *APMIS* 1955;37:465-82
 - 15) Becroft DM, Zwi LJ. Perinatal visceral fibrosis accompanying the megakaryoblastic leukemoid reaction of Down syndrome. *Pediatr Pathol* 1990; 10:397-406
 - 16) Miyauchi J, Ito Y, Kawano T, Tsunematsu Y, Shimizu K. Unusual diffuse liver fibrosis accompanying transient myeloproliferative disorder in Down's syndrome: a report of four autopsy cases and proposal of a hypothesis. *Blood* 1992; 80:1521-7.
 - 17) Lewis DS, Thompson M, Hudson E. Liberman MM, Samson D. Down's syndrome and acute megakaryoblastic leukemia. *Acta Haematol* 1983; 70:236-42.
 - 18) Terui T, Niitsu Y, Mahara K, Fujisaki Y, Urushizaki Y, Mogi Y et al. The production of transforming growth factor- β in acute megakaryoblastic leukemia and its possible implication in myelofibrosis. *Blood* 1990;75:1540-8.
 - 19) Arai H, Ishida A, Nakajima W, Nishinomiya F, Yamazoe A, Takada G. Immunohistochemical study on transforming growth factor-beta1 expression in liver fibrosis of Down's syndrome with transient abnormal myelopoiesis. *Hum Pathol* 1999;30:474-6.
 - 20) Hattori H, Matsuzaki A, Suminoe A, Ihara K, Nakayama H, Hara T. High expression of platelet-derived growth factor and transforming growth factor- β 1 in blast cells from patients with Down syndrome suffering from transient myeloproliferative disorder and organ fibrosis. *Br J Haematol* 2001;115:472-5.