

급성 골수성백혈병으로 이행한 Monosomy 7 증후군 1례

연세대학교 원주의과대학 소아과학교실, ¹임상병리과학교실,
²연세대학교 의과대학 소아과학교실

조희숙 · 김황민 · 박석원 · 원동일¹ · 유철주² · 김길영²

A Case of Monosomy 7 Syndrome Transformed into Acute Myelocytic Leukemia

Hee Suk Cho, M.D., Hwang Min Kim, M.D., Seok Won Park, M.D.
Dong Il Won, M.D.¹, Chuhl-Joo Lyu, M.D.² and Kir-Young Kim, M.D.²

Departments of Pediatrics and ¹Clinical Pathology, Wonju College of Medicine,
²Department of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University

Monosomy 7 syndrome is a rare myeloproliferative disorder of children, and has a clinical presentation similar to JCML. Both syndromes present in children younger than 2 years of age. Pallor, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, recurrent infection, facial rash and petechial bleeding are frequently present. The hematologic picture is characterized by leukocytosis with monocytosis, anemia, thrombocytopenia. It is important to distinguish these two disorders because of their different natural courses. The course of JCML is brief, with most patients dying within 9 months. Patients with monosomy 7 syndrome often present initially with repeated bacterial infections and develop AML after a latent period of 3~6 years.

We report a case of monosomy 7 syndrome with typical clinical course in a 3-year-old male patient. The patient experienced a malignant transformation into AML. To our knowledge, this is the first case report of malignant transformation in monosomy 7 syndrome of children in Korea. (Korean J Pediatr Hematol Oncol 1999; 6: 352~357)

Key Words: Monosomy 7, Acute myelocytic leukemia, Myelodysplastic syndrome

서 론

Monosomy 7 증후군이란 어린 소아의 골수 증식성 장애(myeloproliferative disorder)의 일종으로 매

책임저자 : 조희숙, 강원도 원주시 일산동 162번지
연세대학교 원주의과대학 소아과, 220-050
Tel: 0371-741-0833

우 희귀한 질환이다. 본 증후군은 남아에서 호발하며 2세 이전에 안면 창백, 림프선 종대, 간비종대, 반복적인 감염, 안면 피부발진, 점상 출혈을 보이고 혈액학적 소견상 백혈구 증가증, 단아구 증가증, 빈혈, 혈소판 감소증을 보여 연소성 만성 골수성백혈병과 비슷한 발병양상을 보인다^{1~3}. 매우 급속한 임상경과를 취하는 연소성 만성 골수성백혈병과는 달리 본 증후군은 수개월 내지

수년에 걸쳐 백혈병으로 전환되는 경과를 보이며 주로 급성 비림프구성 백혈병으로 발전된다²⁾. 국내에서는 홍 등⁴⁾이 골수 이형성 증후군에서 Epstein Barr 바이러스 감염이 동반된 monosomy 7에 대해 보고하였고 하와 안⁵⁾은 골수이형성 증후군 17례 중 1례에서 monosomy 7을 보고하였지만 급성 골수성백혈병으로 이행된 소아의 monosomy 7 증후군 보고는 국내에서는 없었다. 저자들은 monosomy 7 증후군 환자에서 급성 골수성백혈병으로 이행된 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 김○성, 3세, 남아

주 소: 2년간 지속되는 폐렴

과거력 및 가족력: 원주기독병원에서 재태기간 39주로 제왕 절개 수술로 출생하였으며 출생체중은 2.25 kg으로 부당경량이었으나 임신이나 분만 시 특별한 문제는 없었다. 환아는 두 아이중 두 번째 아이이며 형은 건강하였다. 특기할 만한 유전적 질환이나 혈액학적 질환의 가족력은 없었고,

재태기간중 약물, 방사선 노출 등의 특이 사항은 없었다. 1995년 7월부터 폐렴과 모세기관지염으로 서울 모병원에 수차례 입원하였고, 1996년 11월에는 범혈구감소증으로 서울 모 대학병원으로 전원되었다.

현병력: 본 3세된 남자 환아는 범혈구 감소증을 주소로 1996년 11월 서울 모 대학병원 소아과에 입원하여 골수 천자 및 생검을 시행한 결과, 골수의 퇴화, M/E 비의 반전, 거핵구의 감소 및 단아구의 증가소견이 관찰되었고 pseudo-Pelger-Huet anomaly 및 binucleated megakaryocytic dysplasia 소견이 관찰되었다(Fig. 1, 2). 폐렴이 호전되어 퇴원하였으나 그 후 반복적인 폐렴 및 상기도 감염이 지속되어 1997년 6월 16일 본원 소아과로 입원하였다.

진찰 소견: 입원당시 체온은 36.5°C, 맥박 120회/분, 호흡수 26회/분, 혈압 100/60 mmHg(수축기, 50~75백분위수/이완기, 50 백분위수)이었으며 체중 12 kg, 신장 94 cm이었다. 환아는 안면 창백 소견을 보였고 의식은 명료하였고 경부 림프선 비대가 있었으며 청진 소견상 수포음이 양측폐야에서 청진되었고, 복부 촉진상 간과 비장이 각각

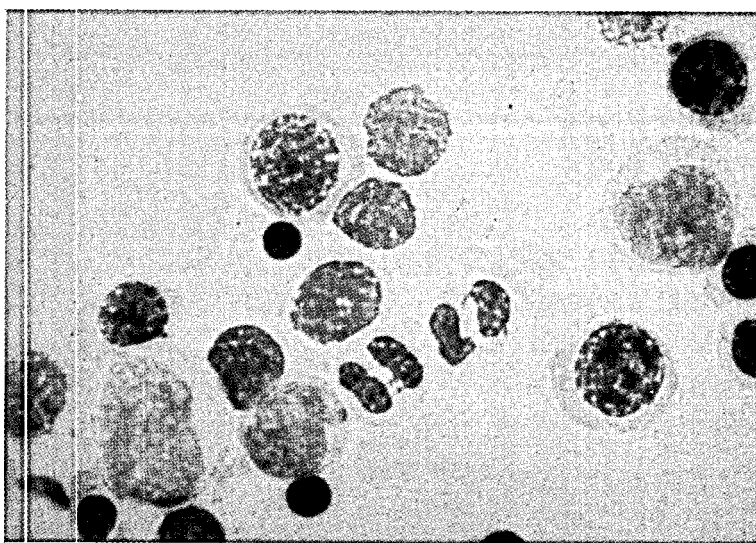


Fig. 1. In the bone marrow aspiration smear, pseudo-Pelger-Huet anomaly is found (Wright Giemsa stain $\times 1,000$).

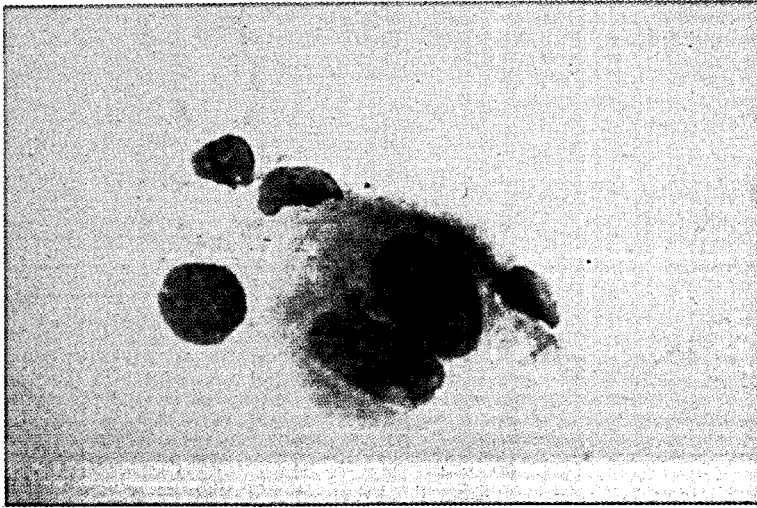


Fig. 2. In the bone marrow aspiration smear, binucleated megakaryocytic dysplasia is found (Wright Giemsa stain $\times 1,000$).

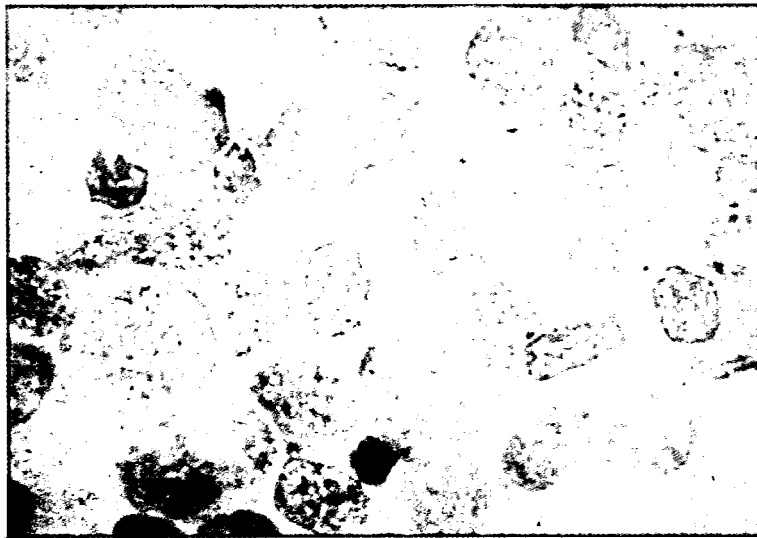


Fig. 3. Myeloblasts are increased upto 60% of all nucleated cells in marrow (Wright Giemsa stain $\times 1,000$).

늑골하 2 cm, 5 cm 아래서 촉진되었다. 장음은 정상이었고 하지에는 부종이 없었으며 신경학적 이상은 없었다.

검사 소견: 1996년 11월 서울 모 대학병원에 입원하여 시행한 말초 혈액 검사에서 백혈구수 3,600/

mm³, 혈색소 8.9 g/dL, 혈소판수 63,000/mm³이었으며 백혈구 감별계산상 절대호중구수 216/mm³였다. 일반 생화학 검사는 AST 32 IU/L, ALT 16 IU/L, BUN 10 mg/dL, Creatinine 0.6 mg/dL이었다. 혈청 면역글로불린(Ig)치는 Ig G, A, M이 각각 1,160

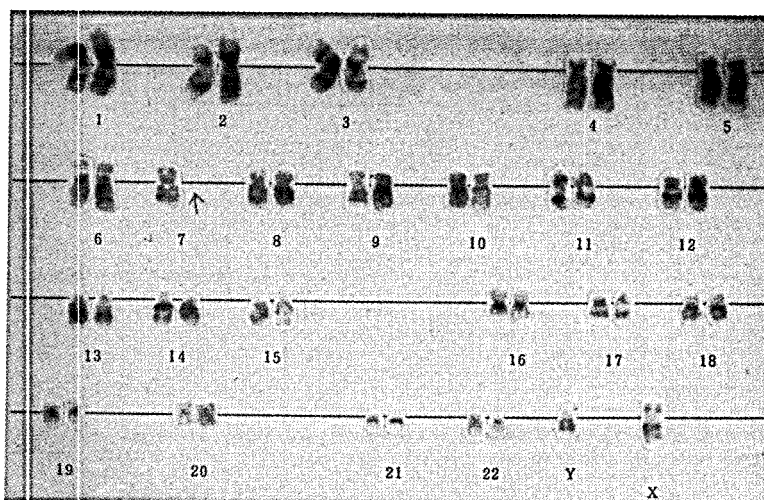


Fig. 4. Chromosomal study shows monosomy 7.

mg/dL(정상치 345~1,236 mg/dL), 205 mg/dL(정상치 43~207 mg/dL), 318 mg/dL(정상치 14~159 mg/dL)로 Ig M이 증가되어 있었고 항혈소판 항체는 양성, 항핵항체, 항 DNA 항체, 루푸스 세포 음성, 소변, 대변, 혈액 배양 검사는 모두 음성이었다. 1997년 6월 본원에 입원하여 시행한 말초 혈액 검사는 백혈구수 $13,390/\text{mm}^3$, 혈색소 7.3 g/dL, 혈소판수 $13,000/\text{mm}^3$ 이었고 백혈구 감별계산상 절대호중구수 $2,811/\text{mm}^3$, 미성숙 백혈구 16%였다. 일반 생화학 검사는 AST 29 IU/L, ALT 10 IU/L, BUN 6.6 mg/dL, Creatinine 0.5 mg/dL, 혈청 LDH는 1,225 U/L로 증가되어 있었다. bcr/abl 중합 연쇄 반응과 항혈소판 항체는 음성이었고 혈색소 전기영동 검사상 이상 소견은 없었다.

골수 검사: 골수 천자도말 검사상 이형성을 보이는 적아구계 세포가 증가되어 M:E비가 감소되었으며, 미성숙 과립세포와 아세포가 증가되었고(Fig. 3), 세포화학적 염색에서 아세포는 myeloperoxidase (MPO) 염색 양성, periodic acid-Schiff (PAS) 염색 음성이었다. 골수 생검상, 세포충실도는 거의 100%였고 II내지 III등급의 골수 섬유화가 관찰되었다. 면역포현형 검사에서 CD2, CD5, CD10, CD20은 음성이었고 HLA-DR, CD19, CD13, CD 33은 각각 68%, 95%, 66%, 37%의 양성반응을

보여 급성 골수성백혈병으로 진단되었다. 세포유전학 검사에서 45, XY, -7 (monosomy 7)의 핵형을 보였다(Fig. 4).

치료 및 경과: 본원에 입원하여 골수 검사상 급성 골수성백혈병으로 확진된 후 보호자가 치료를 거부하고 자의 퇴원하였으며, 그 후 집에서 폐렴에 대한 치료만 간헐적으로 시행되었고 13개월 후 사망하였다.

고 찰

Monosomy 7은 1974년 Macdougall 등⁶⁾이 골수 증식성 장애 환자에서 처음 기술한 이래, 골수 이형성 증후군이나 치료와 연관된 급성 백혈병에서 흔히 나타나며, 최근에는 지속적인 바이러스 감염이 동반된 증례들에서 monosomy 7 염색체 이상이 보고 되는 등 여러 가지 혈액질환에서 많이 발견되는 염색체 이상이다.

Fineman 등¹⁾은 monosomy 7과 관련된 골수 증식성 장애를 1) de novo, 2) 이차적(secondary), 3) 체질성(constitutional)으로 분류하였다. de novo란 뚜렷한 선행사인 없이 발병하는 경우를 말하며 급성 골수성백혈병, 골수 이형성 증후군, 연소성 만성 골수성백혈병, 재생불량성 빈혈 등에서 발생

하며 소아 급성 골수성백혈병의 경우 5~7%에서 monosomy 7이 발견된다⁷⁾. Monosomy 7과 관련된 급성 골수성백혈병의 유형은 FAB 분류법의 myelomonocytic (M4)과 erythroleukemia (M6)이며 소아에서 골수 증식성 장애가 골수 이형성보다 더욱 뚜렷하다^{8~11)}. 이차적 monosomy 7은 돌연변이 유발요인 중 특히 유기 용매, 살충제, 석유 유도체나 화학 독소 등에 직업적으로 노출된 경우에 발생하며 항암 요법으로 사용하는 알킬화 약물과 방사선 치료와도 관련이 있어 치료후 3~7년 사이에 발생 빈도가 높고 사용한 용량과도 비례한다^{12,13)}. 체질성이란 백혈병에 대한 유전적 소인이 있는 경우로 Fanconi 빈혈이 대표적인데 상염색체 열성으로 유전되는 이 병은 자연적으로 염색체가 파괴되고 DNA 교차결합약제(cross-linking agent)에 과민성을 보이는 것이 특징이다. 이런 Fanconi 빈혈 환자의 10%에서 백혈병이 발병하며 약 5%의 환자가 monosomy 7을 보인다고 한다. 그 외에도 선천성 호중구 감소증, Schwachman-Diamond 증후군, 신경섬유종증, 다운 증후군 등이 관련있다^{14~16)}.

이렇게 여러 가지 혈액질환에서 발견되는 monosomy 7과 달리 소아에서 monosomy 7을 동반하는 골수증식 증후군은 특이한 임상 경과를 보여 별개의 질환으로 취급되고 monosomy 7 증후군으로 불리운다. 본 증후군은 골수 이형성 증후군의 한 이형이다. 어른에서 골수 이형성 증후군은 FAB (French-American-British) cooperative group에 의해 1) refractory anemia, 2) refractory anemia with ringed sideroblast, 3) refractory anemia with excess of blast, 4) refractory anemia with excess of blast in transformation, 5) chronic myelomonocytic leukemia (이하 CMMoL)로 분류되며¹⁷⁾, 소아 연령층에서는 위에 기술된 다섯 가지 형태 외에도 “연소성 만성 골수성 백혈병”과 “monosomy 7 증후군”이 포함된다.

Monosomy 7 증후군은 90%가 5세 이전에 발병하고, 전체 환자의 70%가 남아이며, 골수검사상 골수의 이형성보다 골수증식의 소견이 더욱 현저하다¹⁸⁾. 본 증후군은 만성 연소성 골수성백혈병과

유사한 발병양상을 보여 어린 남아에 호발하고, 제1형 신경섬유종증과 병발하는 경우가 많고, 불량한 예후를 보이며, 안면창백, 림프절종대, 간비장 종대, 감염, 안면 발진, 점상 출혈, 백혈구 증가증, 단핵구 증가증, 빈혈, 혈소판 감소증이 발생한다. 연소성 만성 골수성백혈병에서는 LAP score와 태아 혈색소치가 증가되어 있으나, monosomy 7 증후군에서는 다양한 결과를 보인다. 이런 이유로 이들 두 질환을 감별 진단하는 가장 좋은 방법은 임상 경과와 차이를 확인하는 것이다. 연소성 만성 골수성백혈병의 임상 경과는 매우 급격하여 대부분의 환자들이 9개월 이내에 사망하지만, monosomy 7 증후군 환자의 대부분은 처음에는 반복적인 세균감염으로 내원하였다가 3~6년의 휴지기를 거쳐 급성 골수성백혈병으로 악성 변성하는 특징적인 경과를 취한다¹¹⁾. 본 증례의 경우에서도 이런 monosomy 7의 특징적인 경과를 취하는 것으로 볼 때 monosomy 7 증후군으로 진단할 수 있었다.

Monosomy 7이 백혈병의 발병에 관여하는 기전은 아직 확실치 않으나, 암억제 유전자의 소실에 의한 것으로 추정되고 있다. 아직 어떤 암억제 유전자가 관련되는지는 알려지지 않았으나 monosomy 7을 동반한 골수 이형성 증후군, 급성 골수성백혈병, 연소성 만성 골수성백혈병, monosomy 7 증후군에서 RAS 암유전자의 돌연변이가 발견되고, 제1형 신경섬유종증시 monosomy 7과 연소성 만성 골수성백혈병이 호발하는데, 제 1형 신경섬유종증(NF-1) 단백질은 Ras 단백질의 활성을 억제하는 GTPase activating protein (GAP)과 유사한 구조를 가지는 것을 볼 때, monosomy 7과 RAS 유전자의 변이는 매우 밀접한 관계를 가지면서 백혈병 발병에 관여할 것으로 사료된다.

이 질환의 치료에 대해서는 보존적 요법의 중요성이 강조되며 화학요법과 골수이식이 제시되고 있다. Evans 등⁸⁾은 monosomy 7을 보이는 4명의 급성 골수성백혈병 환자들에게 강력한 화학요법을 시행하여 3명의 환자들에서 관해를 보였지만 9개월 후 모두 재발하였고 나머지 한 환자는

골수이식을 성공적으로 마쳤다는 보고를 하였다. 이때 사용한 화학요법 제제로는 doxorubicin, cytosine arabinoside, 6-thioguanine, VP 16 등이다. Monosomy 7을 보이는 급성 골수성백혈병 환자의 3년 생존율은 약 13%이며 이것은 다른 염색체 이상을 동반한 급성 골수성백혈병에서 3년 생존율이 44%인데 비해 매우 낮은 성적이다. 드물게 monosomy 7의 자연퇴화(spontaneous regression)도 보고되고 있는데 Benaim 등¹⁹⁾은 Epstein-Barr virus 감염과 monosomy 7을 보이는 8개월된 급성 골수성백혈병 환자에서 6년 이상 생존하며 골수 생검상 아구가 감소한 증례를 보고한 바 있다.

결 론

저자들은 3세 남자 환자에서 염색체 검사상 monosomy 7을 보이고 골수 검사상 골수의 퇴화, 단아구 증가로 골수 증식성 장애로 진단된 후 급성 골수성백혈병으로 이행된 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Fineman SL, Shannon KM, Lange BJ. Childhood monosomy 7; epidemiology, biology and mechanistic implications. *Blood* 1995; 85: 1985-99
2. Sieff CA, Chessells JM, Harvey BA, Pickthall VJ, Lawler SD. Monosomy 7 in childhood; a myeloproliferative disorder. *Br J Haematol* 1981; 49: 235-49
3. Gyger M, Bonny Y, Forest L. Childhood monosomy 7 syndrome. *Am J Hematol* 1982; 13: 329-34
4. 홍혜림, 임영애, 채석래, 차영주, 유병훈. Epstein-Barr 바이러스 감염과 monosomy 7이 동반된 소아 골수 이형성 증후군 1례. *대한혈액학회지* 1994; 29: 235-40
5. 하성훈, 안효섭. 소아기에서의 골수 이형성 증후군의 임상적 고찰. *소아과* 1993; 36: 556-66
6. Macdougall LG, Brown JA, Cohen MM, Judisch JM. C-monosomy myeloproliferative syndrome; a case of 7 monosomy. *J Pediatr* 1974; 84: 256-9
7. Weh HJ, Kuse R, Hoffmann R, Seeger D, Suciu S, Kabisch H, et al. Prognostic significance of chromosome analysis in de novo acute myeloid leukemia

- (AML). *Blut* 1988; 56: 19-26
8. Evans JP, Czepulkowski B, Gibbons B, Swansbury GJ, Chessells JM. Childhood monosomy 7 revisited. *Br J Haematol* 1998; 69: 41-5
9. Weiss K, Stass S, Williams D, Kalwinsky D, Dahl GV, Wang W. Childhood monosomy 7 syndrome, clinical and in vitro studies. *Leukemia* 1987; 1: 97-104
10. Schiffer CA, Lee EJ, Tomiyasu T, Wiernik PH, Testa JR. Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in patients with de novo acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1989; 73: 263-70
11. Brandwein JM, Horsman DE, Eaves AC, Eaves CJ, Massing BG, Wadsworth LD. Childhood myelodysplasia; suggested classification as myelodysplastic syndromes. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 63-70
12. Cuneo A, Fagioli G, Pazzi I, Tallarico A, Prevati R, Diva N. Morphologic, immunologic and cytogenetic studies in acute myeloid leukemia following occupational exposure to pesticides and organic solvents. *Leukemia Res* 1992; 16: 789-96
13. LeBean M, Albain KS, Larson RA, Vardiman J, Davis E, Blough R. Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia; further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes 5 and 7. *J Clin Oncol* 1986; 3: 325-32
14. Rosen R, Kang S. Congenital agranulocytosis terminating in acute myelomonocytic leukemia. *J Pediatr* 1979; 94: 406-8
15. Gilman PA, Jackson DP, Guild H. Congenital agranulocytosis; prolonged survival and terminal acute leukemia. *Blood* 1970; 36: 576-85
16. Shannon KM, O'Connell P, Martin GA, Paderanga D, Olson K, Dinndorf P. Loss of the normal NF 1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and malignant myeloid disorders. *N Engl J Med* 1994; 330: 597-601
17. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT. Proposal for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51: 188-99
18. Tuncer MA, Pagliuca A, Hicsonmez G, Yetgin S, Ozsoylu S, Mufti GJ. Primary myelodysplastic syndrome in children; the clinical experience in 33 cases. *Br J Haematol* 1992; 82: 347-53
19. Benaim E, Hvizdala EV, Papenhausen P, Moscinski LC. Spontaneous remission in monosomy 7 myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1995; 89: 947-8