

피부 백혈병을 동반한 선천성 급성 골수성 백혈병 1례

홍유라, 김미향¹⁾

고신대학교 의과대학 소아과학교실, 진단검사학과학교실¹⁾

Leukemia cutis with congenital acute myeloid leukemia

Yoo Rha Hong, Mi Hyang Kim¹

Department of Pediatrics and Department of Laboratory Medicine,¹⁾
Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Congenital leukemia is a rare disease developing within the first 4 to 6 weeks of life. Specific cutaneous leukemic infiltrates occur in 25% to 30% of infants with congenital leukemia and usually appear as firm blue, red, or purple nodules in a generalized distribution.

We report a male term leukemic patient who presented with multiple skin nodules of reddish to purple color on the trunk and extremities. Skin biopsy revealed hematopoietic cells and acute monoblastic leukemia(M5 in FAB) was diagnosed by subsequent bone marrow aspiration. The skin lesion was completely disappeared after one cycle of chemotherapy with cytarabine, daunorubicin, etoposide, and dexamethasone, while the fraction of blasts remain unchanged.

Key words : Congenital leukemia, Leukemia cutis

서론

선천성 백혈병은 생후 4-6주에 발생하는 드문 질환으로 백만명 출생 당 4.7명의 빈도를 보인다.^{1,2)} 림프구성보다는 골수구성 계열이 많고 전반적으로 예후가 불량하여 급격히 사망하는 경우가 많으나 일부에서는 자연 완화가 일어날 수 있으므로³⁾ 소아기나 영아기에 발생하는 백혈병과는 구분되어야 한다.⁴⁾ 선천성 백혈병의 증상은 창백, 처짐, 간비종대, 백혈구증다증 또는 피부결절이 특징적이다.¹⁾ 피부 백혈병은 선천성 백혈병의 유일한 증상일 수도 있으며 전신적인 백혈병 또는 골수 부전이 발생하기 수 주 또는 수 개월 전의 선행 증상으로 올 수도 있는데²⁾ 거의 대부분 급성 골수성 백혈병(acute myeloid

leukemia, AML)과 관련되며 특히 단핵구 모세포(monoblastic) 또는 골수 단핵구 모세포(myelomonoblastic) 기원에서 나타난다.⁵⁾ 선천성 백혈병은 전세계적으로 200례 미만으로 그 중에서도 피부를 침범한 경우는 60례 정도만이 문헌상 보고되었으며⁶⁾, 국내에서는 23례의 선천성 백혈병으로 보고된 환자 중 9례에서 피부 병변에 대한 기술이 있으나 피부 생검을 통해 조직학적으로 증명된 선천성 피부 백혈병은 4례만이 있을 뿐이다.³⁾

저자들은 생후 첫날에 피부 결절이 발견되었고 피부 조직 검사에서 선천성 백혈병이 의심되어 골수 검사를 통해 선천성 급성 골수성 백혈병(FAB M5)으로 진단하였던 환자 1례를 경험하고 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

교신저자 : 홍 유 라
주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 복음병원 소아과
TEL. (051) 990-6278 FAX. (051) 990-3005
E-mail : pondhong@gmail.com

증 례

환아 : 김O운, 생후 1일, 남아

주소 : 출생 수시간 췌부터 발견된 전신의 다발성 자반성 병변

출생력 및 가족력 : 환아는 개인 산부인과에서 재태연령 38주 6일, 출생체중 3,400 g으로 제왕절개분만으로 태어났으며 Apgar 점수는 1분에 8점, 5분에 9점이었다. 환아의 가족으로 30개월된 형이 있었다. 환아의 외할머니와 외할머니의 형제들이 위암 등의 암으로 사망한 가족력이 있었다.

현병력 : 환아는 출생 수시간 췌부터 얼굴과 체간 및 사지의 자반성 병변이 발견되어 출혈성 질환에 대한 검사를 위해 고신대학교 복음병원 신생아중환자실에 입원하였다.

임신력 : 산모는 41세로 유산력은 없고 두 번째 분만이었으며 산전 진찰에서 비정상 소견은 없었다.

진찰 소견 : 출생 체중은 3,400 g (75-90백분위수), 신장 50 cm (75-90백분위수), 두위 35 cm (75-90백분위수)이었다. 환아는 건강하고 활발하였으며 외형적으로 정상적인 남아였다. 얼굴과 가슴, 배, 등과 사지에 출생 당일 발견된 여러 개의 자반성 피부 병변들이 관찰되었으며 각각의 직경은 0.5-2 cm 범위에 있었다. 특히 좌측 손목 안쪽(1.5 x 2 cm)과 좌측 서혜부(0.5 x 2 cm) 및 우측 종아리 부위(0.5 cm)에서 보라색의 단단한 결절이 쉽게 촉진되었다(Fig. 1). 아랫 입술 점막에도 직경 1 cm 정도의 자반이 관찰되었다. 간비종대는 없었으며 경부, 액와부, 서혜부 림프절의 비대도 없었다.



Fig. 1 Congenital leukemia cutis. The patient had multiple blue-violaceous nodules on his face, trunk, and extremities.

혈액학적 검사소견 : 출생 당일 말초 혈액 검사에서 백혈구 $6,400/\text{mm}^3$ (중성구 15%, 림프구 74%, 단핵구 2%, 절대 호중구수 $960/\text{mm}^3$), 혈색소 15.3 g/dL, 혈소판 $291,000/\text{mm}^3$ 이었으며 출생 13일째(골수 검사 시행 당일) 백혈구 $5,500/\text{mm}^3$ (중성구 0%, 림프구 89%, 단핵구 2%, 비정형 림프구 9%), 혈색소 12.2 g/dL, 혈소판 $374,000/\text{mm}^3$ 이었으며 말초 혈액 도말표본에서 이상 세포는 관찰되지 않았다. C-반응 단백 정량 검사는 정상이었다. 혈청 생화학검사에서 혈중 요소질소, 크레아티닌, 전해질 농도는 정상이었었고, 총빌리루빈과 직접 빌리루빈은 각각 3.2, 0.4 mg/dL이었으며, AST, ALT는 154, 14 IU/L이었다. 프로트롬빈 시간 15.5초, 부분 프로트롬빈 시간 59.1초로서 다소 증가되어 있었으나 재태기간 및 출생 연령을 고려할 때 정상 범위의 상한선 내에 있었다. 혈액 배양 검사에서는 세균과 진균이 동정되지 않았다. TORCH 감염에 대한 독소플라스마, 거대세포 바이러스, 헤르페스 바이러스, 풍진과 매독 혈청 항체 검사는 음성이었다. 출생 13일째 시행한 골수 검사에서 골수의 세포 충실성이 현저히 증가되어 있었고, 미분화된 단핵구들이 92%를 차지하였으며, non-specific esterase 염색에 강양성, PAS 반응에서도 양성을 보여 FAB 분류상 M5에 속하였다(Fig. 2). 염색체 검사에서 46, XY였고 골수의 세포 유전학적 검사에서 염색체 11q23의 myeloid/lymphoid 또는 mixed-lineage leukemia (MLL) 유전자의 재배열은 관찰되지 않았다.

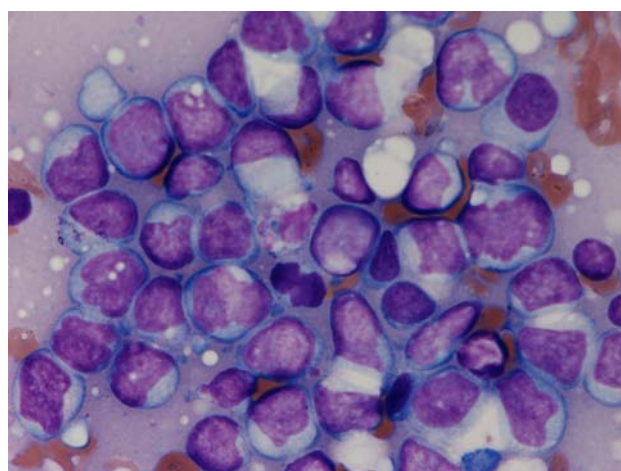


Fig. 2 Touched imprints of bone marrow shows hypercellularity and nearly totally replaced by monocytoid immature cells, instead of normal hematopoietic cells.

뇌척수액 검사소견 : 출생 17일째 시행한 뇌척수액 검사에서 WBC $1/\text{mm}^3$, RBC $3/\text{mm}^3$ 으로 백혈병 모세포는 볼 수 없었다.

방사선학적 검사소견 : 흉부 방사선, 복부 방사선 소견과 뇌 자기공명 영상 검사 소견은 정상이었다.

피하결절의 조직학적 소견 : 출생 6일째 좌측 손목의 손바닥쪽(palmar)과 서혜부에서 조직검사를 시행하였고 Hematoxylin-eosin 염색에서 상부 진피층에서 피하지방층에 걸쳐 미분화세포의 미만성 침윤을 관찰할 수 있었다. 미분화된 세포들은 lysozyme에 양성, myeloperoxidase에 음성이면서 CD 68에 양성으로 염색되어 단핵구성 세포(M5)임을 추정할 수 있었다(Fig. 3).

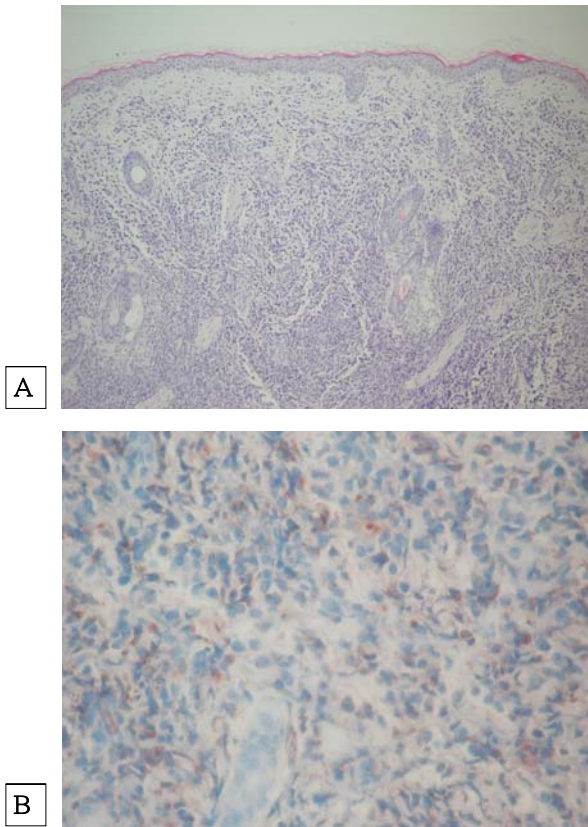


Fig. 3 Hematoxylin-eosin and immunohistochemistry stains on skin biopsy.

- A) diffuse compact infiltration of the leukemic cells into the dermis
B) positive reaction to lysozyme

2007년 7월 30일(입원 53일째) 현재, 환아는 cytarabine, daunorubicin, etoposide, dexamethasone으로 항암약물 치료 중에 있으며 약물투여 5일째 모든 피부병변

은 소실되었다.

고 찰

선천성 백혈병의 진단 기준은 ¹⁾ 생후 4-6주 내에 증상의 출현이 있으면서 ²⁾ 미성숙한 골수계, 림프구계 또는 적혈구계 세포의 증식이 있으며 ³⁾ 이러한 세포들이 간, 비장, 림프절 등 비조혈기관(extrahematopoietic tissue)을 침범하고 ⁴⁾ 선천성 백혈병과 유사한 백혈병양 반응을 일으킬만한 동반질환(선천성 매독, 태아 적아구증, 풍진, 거대세포 바이러스, 독소플라스마, 단순 헤르페스 또는 세균으로 인한 자궁내 감염)이 없는 경우로 정의한다.^{1,2)}

이는 남아에서 호발하며 백만명 출생 당 4.7명의 빈도를 보이고^{1,2)}, 좀 더 나이 많은 소아 AML의 생존율이 40-60%로 향상된데 비해 선천성 AML의 생존율은 26% 이내이다.⁷⁾ 백혈병 세포의 피부 침착은 선천성 백혈병 영아의 25-30%에서 나타나며, 보통 단핵구형(FAB M5)에서 나타나는데¹⁾ 선천성 백혈병에서 피부 백혈병의 존재는 예후에 특별한 영향을 주지는 않는다. 피부 백혈병은, 흔히 백혈병과 동시에 진단되지만 급성 단핵구성 백혈병(acute monoblastic leukemia)이 진단되기 3개월 전부터 선행할 수도 있다.²⁾ 피부 백혈병의 발생 빈도는 선천성 백혈병 환자의 약 50%에서 나타난다고 알려져 있으나 Resnik 등⁸⁾은 선천성 백혈병 175례를 검토한 결과 그 보다 더 낮은 25-30% 정도에서 나타난다고 하였다. 국내에서는 총 22례의 선천성 백혈병 환자 중 8례(36%)에서 피부 병변을 보였는데, 이 중 3례만이 피부 생검을 통해 백혈병 세포의 직접적인 침윤이 증명되었다.³⁾ 최근 2006년에 홍석표 등⁹⁾은 MLL 유전자의 재배열과 피부 백혈병을 동반한 선천성 급성 림프구성 백혈병 환아를 보고한 바 있다.

선천성 백혈병의 흔한 FAB 유형은 급성 골수 단구성 백혈병(M4) 또는 급성 단구성 백혈병(M5)이다.^{1,2)} 1993년에 Resnik 등⁸⁾이 보고한 41례의 선천성 백혈병 중 25%에서 피부 침범이 있었고, 골수와 침범으로는 신경계 침범이 가장 흔하였으며, 4례에서는 혈액과 골수의 침범없이 피부병변만 있었다. 이 중 35례가 골수성, 2례가 줄기세포형(stem cell type), 3례는 분류를 할 수 없었으며 1례만이 림프구성이었다. 혼합형(FAB M6, M7과

lymphoblastic)도 보고되는데 FAB 분류로는 M4, M5가 80%를 차지하고 M3, M6, M7은 드물다고 알려져 있다. 선천성 피부 백혈병의 경우도 급성 단핵구성 백혈병(M5)이 흔하다고 알려져 있고, 국내에서 조직학적으로 증명된 4례 중 3례는 골수성 백혈병(M4, M5)이었으며, 1례는 전골수구성 백혈병(M3)이었다.^{3,6)}

선천성 백혈병의 정확한 원인은 알려져 있지 않지만 모체의 방사선 조사, bioflavonoid 성분의 섭취, 흡연 및 다운 증후군, Bloom 증후군, neurofibromatosis, Fanconi 빈혈 등이 관련될 수 있다.^{1,2)} 피부 병변의 존재는 자궁내에서 백혈병이 초기에 발생했음을 시사하며⁶⁾ 임신 중에 아세포의 증식이 있는 후 골수로의 침범이 뒤따른다고 생각된다.¹⁾

11q23의 전좌 절단점(translocation breakpoint)에서 MLL 유전자의 이상은 선천성 백혈병과 연관된 가장 흔한 핵형의 이상이며 가장 신뢰할 만한 불량 예후인자이다.^{1,2,9)} 영아 백혈병의 60-70%에서 MLL 유전자의 재배열이 있으며, 특히 M4 또는 M5 아형의 AML에서 더 많이 동반된다. 자연 관해된 선천성 백혈병 20례가 보고되었는데 이 중에는 11q23의 재배열이 진단된 경우는 없었다.⁷⁾

선천성 백혈병은 피부결절을 첫 증상으로 하는 경우도 적지 않다. 피부 백혈병의 경우 두피, 안면, 눈, 코나 체부에서 0.2-5 cm의 단단한 구진이나 결절 또는 종괴로 나타나는 다발성의 전신성 분포를 보이고 색깔은 청색, 자색, 갈색 등 다양하며 자반, 점상출혈과 반상출혈을 동반하기도 하나 구강 또는 안점막 침범의 보고는 드물다. 그러나 이 증례에서는 아랫 입술 점막의 침범이 초기에 있었다.²⁾ 이 결절이 위축되는 경향을 보이는 경우에도 병 자체가 호전되는 것을 의미하지는 않는다.^{3,4)} 감별해야 할 질환은 피부의 조혈이 일어날 수 있는 자궁내 감염(풍진, 거대세포 바이러스 감염) 또는 신생아의 용혈성 질환, 쌍생아간 수혈, 선천성 신경모세포종, Langerhans cell 조직구증이다.¹⁾

선천성 백혈병은 비특이 증상으로 출현할 수 있으므로 철저한 진단 검사가 요구된다. 영아에서 피부 조직에 침윤된 백혈병 세포는 백혈병의 종류에 따라 다르게 나타나서 어느 정도 백혈병의 종류를 추정할 수도 있지만 피부 생검 소견만으로 백혈병의 종류를 정확히 진단하는 데는

어려움이 있으므로 말초 혈액 도말 검사, 골수 검사와 함께 세포유전학적 검사를 시행하는 것이 필수적이다.^{2,3)} 분자 세포 유전학 분석은 이 병의 불량 예후 인자로 알려진 11q23 염색체에서의 전위와 재배열을 알아낼 수 있다.⁵⁾ 이 증례에서는 피부 결절에 대한 피부 조직검사에서 조혈 세포로 추정되어 골수 검사를 시행하게 되었다. 피부 조직 검사에서는 lysozyme에 양성, myeloperoxidase에 음성인면서 CD 68에 양성으로 염색되어 단핵구성 백혈병(M5)을 의심할 수 있었으며, 말초혈액도말 검사에서 아세포는 발견되지 않았으나 골수검사에서 유핵세포의 92%가 단핵구 모세포로 대치되어 피부백혈병을 동반한 선천성 급성 골수성 백혈병(FAB M5)을 진단할 수 있었다. 또한 1차 골수 검사에서는 검체 채취의 어려움이 있어 1차 항암화학요법 시행후 2차 골수 검사에서 채취한 검체에서 MLL 유전자의 재배열은 보이지 않았다.

선천성 백혈병은 일반적으로 빠르게 악화일로로 진행한다. 성인에서 피부 백혈병은 피부 침범이 없는 백혈병보다 예후가 나쁘지만 선천성 백혈병은 피부 침범 유무에 관계없이 예후가 불량하여 치료를 받지 않은 경우 대개 2개월 내에 감염 및 출혈로 사망해서³⁾ 2년 생존율이 20%정도로 예후가 불량하다.²⁾ 이 질환 자체가 드물기 때문에 보존적 치료와 적극적 항암화학요법 치료를 비교할 만한 근거 자료는 없지만, MLL 유전자를 포함한 염색체 이상이 있거나 골수 침범이 있는 경우 그리고 질병이 악화과정에 있다면 보존적 치료보다는 적극적 치료가 권장된다.¹⁾ 그러나 적극적인 항암화학요법과 골수이식이 오히려 높은 사망률과 유병률을 초래할 수 있고, 영아기에 항암제 투여는 심각한 독성을 초래할 수 있기 때문에 대부분의 경우 기본 용량에서 줄여서 사용하고 있다. 특히 혈액이나 골수에 침범이 없는 환자에서는 신생아 시기에 반드시 치료할 이유는 없다. 이러한 환자에서 실제 백혈병으로 발전한다면 적어도 1세에 도달하여, 약물의 부작용이 덜하며 약물 용량의 감량이 필요하지 않은 시기까지, 약물치료 시기를 늦출 수 있을 것이다. 결론적으로 선천성 백혈병에서의 항암화학요법은 진행하는 질환이 있거나 재발의 경우에서 제한적으로 시행하는 것이 바람직하다.⁶⁾ 그러나 신생아기에 자연관해가 있는 후예라도 재발이 보고되고 있으므로 장기적인 경과 관찰이 필요하다.⁵⁾ 이 증례에서는 출생 13일째 절대 호중구수가 $0/\text{mm}^3$

으로 감소하면서 골수 검사에서 92%의 단핵구 모세포의 침윤을 확인하였기에 항암화학요법을 시작하였으며 신생아기의 사구체 여과율을 감안하여 약물의 용량을 조정하여 투여하였다. 투여 시작 5일째에는 모든 피부병변이 소실되었다.

이상으로 **저**자들은 생후 첫날 피부 결절을 보였던 환아에서 피부 조직 검사로 선천성 피부 백혈병을 추정하였고 말초혈액에서 백혈구 아세포가 관찰되지 않았으나 골수 흡인 검사로 확인된 선천성 급성 골수성 백혈병(M5)을 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Bayoumy M, Wynn T, Jamil A, Kahwash S, Klopfenstein K, Ruymann F : Prenatal presentation supports the in utero development of congenital leukemia: a case report. J Pediatr Hematol Oncol 25:148-152, 2003
2. Landers MC, Malempati S, Tilford D, Gatter K, White C, Schroeder TL : Spontaneous regression of aleukemia congenital leukemia cutis. Pediatr Dermatol 22:26-30, 2005
3. 노영석, 문득곤, 이창우, 한형곤, 이 항, 최재경 : 선천성 피부 백혈병 1예. 대한피부과학회지 38:1089-1093, 2000
4. 김규래, 한은경, 최인준, 양창현, 김길영 : 선천성 급성 골수성 백혈병: 1 부검예 보고. 대한병리학회지 22:308-316, 1988
5. Grundy RG, Martinez A, Kempinski H, Malone M, Atherton D : Spontaneous remission of congenital leukemia: a case for conservative treatment. J Pediatr Hematol Oncol 22:252-255, 2000
6. van den Berg H, Hopman AH, Kraakman KC, de Jong D : Spontaneous remission in congenital leukemia is not related to (mosaic) trisomy 21: case presentation and literature review. Pediatr Hematol Oncol 21:135-144, 2004
7. Zhang IH, Zane LT, Braun BS, Maize J, Zoger S, Loh ML : Congenital leukemia cutis with subsequent development of leukemia. J Am Acad Dermatol 54(2 Suppl):S22-27, 2006
8. Resnik KS, Brod BB : Leukemia cutis in congenital leukemia. Analysis and review of the world literature with report of an additional case. Arch Dermatol 129:1301-1306, 1993
9. 홍석표, 최병규, 김홍식, 김천수, 이상락, 하정숙 : 선천성급성 림프구성백혈병 1례. 대한소아혈액종양학회지 13:60-65, 2006