

# 난소의 배아세포종 치료 후 발생한 공격성 전신성비만세포종 1예

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실<sup>1</sup>, 병리학교실<sup>2</sup>, 진단검사의학교실<sup>3</sup>

허은주<sup>1</sup> · 박소영<sup>1</sup> · 최상림<sup>1</sup> · 정승연<sup>1</sup> · 강진한<sup>1</sup> · 김경미<sup>2</sup> · 이제훈<sup>3</sup> · 정대철<sup>1</sup>

## Aggressive Systemic Mastocytosis Following Ovarian Germ Cell Tumor

Eun Ju Huh, M.D.<sup>1</sup>, So Young Park, M.D.<sup>1</sup>, Sang Rhim Choi, M.D.<sup>1</sup>, Seung Yeon Chung, M.D.<sup>1</sup>, Jin Han Kang, M.D.<sup>1</sup>, Kyoung Mee Kim, M.D.<sup>2</sup>, Je Hoon Lee, M.D.<sup>3</sup> and Dae Chul Jeong, M.D.<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Pediatrics, <sup>2</sup>Pathology, <sup>3</sup>Laboratory Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Incheon, Korea

A 4 years-old girl was diagnosed with aggressive systemic mastocytosis at 2 months after the end of chemotherapy including cisplatin, bleomycin and etoposide for an ovarian germ cell tumor (GCT). She was shown pigmented skin lesion, hepatosplenomegaly, thrombocytopenia and increased mast cells with positive toluidine blue staining on the bone marrow examination. Immunohistochemical staining for c-kit was highly expressed in the bone marrow and skin, but not in the GCT specimen. However, c-kit point mutation was detected in the bone marrow, peripheral blood and GCT tissue when performing PCR via oligonucleotide sequencing. We report here on one case of aggressive systemic mastocytosis following ovarian germ cell tumor with c-kit point mutation. (*Korean J Hematol* 2005;40:129-133.)

**Key Words:** Germ cell tumor, Aggressive systemic mastocytosis, c-kit point mutation

### 서 론

비만세포증(mastocytosis)은 크게 표재성(cutaneous)과 전신성(systemic)으로 분류된다. 소아에서는 피부에 국한되는 색소성 담마진(urticaria pigmentosa)으로 표재성이며 사춘기에 접어들면서 없어지는 양호한 예후를 보인다.<sup>1,2)</sup> 전신성비만세포증은 소아에서는 드물고, 주로 성인에서 발생하며 피부 이외의 하나 이상의 다른 장기에 비만세포가 비정상적으로 증식 및 축적되어 임상증상 및 징후를 나타내며 비만세포에서 분비되는 물질에 의한 증상을 동반한다.<sup>2-4)</sup> 다양한 임상양상과 치료에 따른 예후 등을 정리하여 2001년 세계보건기구에 서는 비만세포증의 진단 기준을 정립하였다.<sup>5)</sup> 비만세

포증의 병리기전에 대하여 아직 정확하게 알려지지 않았으나, 전암유전자(proto-oncogene)인 c-kit의 변이로 인하여 질환이 발생하는 것으로 생각하고 있다.<sup>1-3,6)</sup>

배아세포종양과 연관된 비만세포증의 발생은 1991년 처음 기술된 바 있으며,<sup>7)</sup> 그 이후 배아세포종과 연관된 전신성 및 표재성비만세포증에 대한 증례가 보고되었다.<sup>7-9)</sup> 배아세포종과 혈액암(hematologic malignancies)과의 관련성에 대하여 항암치료로 인한 것보다는 배아세포종 내에 존재하는 혈액전구세포로 인하여 발생하는 것으로 알려져 있다.<sup>10,11)</sup>

이에 저자들은 소아에서 난소에서 발생한 배아세포종을 수술하고 항암치료한 후 진단된 전신성비만세포증 1예를 경험하였기에 기술하는 바이다.

접수 : 2005년 4월 20일, 수정 : 2005년 5월 30일  
승인 : 2005년 6월 10일  
교신저자: 정대철, 인천시 부평구 부평 6동 665번지  
☎ 403-720, 성모자애병원 소아과  
Tel: 032-510-5687, Fax: 032-503-9724  
E-mail: dcjeong@catholic.ac.kr

Correspondence to : Dae Chul Jeong, M.D.  
Department of Pediatrics, The Catholic University of Korea College of Medicine  
665 Bupyeong 6-dong, Bupyeong-gu, Incheon 403-720, Korea  
Tel: +82-32-510-5687, Fax: +82-32-503-9724  
E-mail: dcjeong@catholic.ac.kr

## 증 례

환 자: 노○영, 3세, 여자

주 소: 7일간의 복부팽만, 전신무력감 및 간헐적인 얼굴 홍조

과거력: 내원 8개월 전 복부 팽만을 주소로 내원하여, 난소에서 기원한 배아세포종(Fig. 1)을 진단받고 외과적 절제를 시행하였다. 이후 cisplatin, etoposide, bleomycin으로 4차례의 항암치료를 하였으며  $\alpha$ -fetoprotein이나  $\beta$ -hCG 및 복부 컴퓨터 단층촬영으로 완전반응을 확인하였다. 치료 종결 후 외래 추적 관찰하던 중 얼굴을 포함한 전신피부에 적갈색 구진성 발진이 관찰되어(Fig. 2) 피부조직검사를 시행하여 색소성 담마진으로 진단되었으며, 당시 혈액학적소견 정상이어서 골수 검사는 시행하지 않았다.

출생력 및 가족력: 특이소견은 없었다.

신체검사소견: 입원당시 체온 37.1°C, 호흡수 분당 30회, 맥박 분당 128회, 혈압 80/50mmHg이었다. 안면과 결막은 창백하였으며, 피부에 약 3~4mm의 적갈색의 구진상 발진소견이 있었다. 복부촉진상 압통은 동반하지 않는 우측골연하 4cm 정도의 간종대와 좌측골연하 5cm 정도의 비장종대가 있었다.

검사소견: 입원당일 시행한 일반혈액검사에서 혈색소 8.8g/dL, 적혈구 용적률 27.4%, 백혈구수 29,000/ $\mu$ L, 망상적혈구 0.8%였으며, 백혈구의 백분율은 호중구 67%, 림프구 29%, 단구 3%였고, 혈소판수 34,000/ $\mu$ L이었다. 24시간 소변의 metanephrine과 5-HIAA의 양은 정상범위이었으나, 혈청 tryptase는 525ng/mL(정상: 1~15ng/mL)로 현저히 증가되어 있었다.

말초혈액도말소견: 적혈구는 정구성 정색소성 빈혈소견을 보였으며, 백혈구는 증가되었고, 혈소판은 현저히 감소되었으나 그 모양은 정상이었고, 미성숙세포나 비만세포는 관찰되지 않았다.

골수검사: 세포충실도는 거의 100%이었고, 골수 내 비만세포는 전 유핵세포의 약 30%로 현저히 증가되어 있었다. 비만세포의 형태는 원형, 나원형, 또는 방추형이었으며, 세포질 내에는 진한 청자색의 과립으로 차있었고 때로는 핵을 거의 덮고 있었다. 그 외에 미성숙세포는 관찰되지 않았으며, Toluidine blue 염색상 비만세포의 과립이 적자색으로 보였고(Fig. 3A), c-kit에 대한 면역화학염색에서 강양성을 보였다(Fig. 3B).

세포유전학 및 c-kit에 대한 분자생물학적 검사: 골수에 대한 염색체 결과에서 46,XX로 정상소견을 보였다.

Nagata 등이 사용한 방법으로 c-kit 유전자의 intron 16과 17의 염기서열에 해당되는 시발체를 이용하여<sup>6)</sup> 골수와 말초혈액 및 배아세포종 조직에 대한 c-kit 점변이의 분자생물학적 검사를 시행하였으며 모든 조직에서 점변이가 확인되었다.

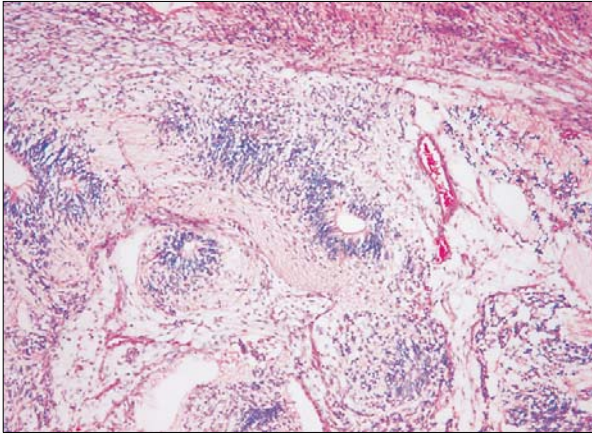
방사선학적 소견: 흉부 촬영상 양측 폐문부에 기관지 폐렴소견이 보였고, 초음파검사상 심한 간비종대가 있었으며 골 방사선 동위원소 주사촬영상 이상소견은 없었다.

치료 및 경과: 전신성비만세포종 진단 하에 동종조혈 모세포이식을 위해 사람백혈구항원(human leukocyte antigen, HLA)검사를 오빠와 함께 시행하였으나 일치하지 않아 환아는 interferon- $\alpha$  120만 단위를 일주일에 3회 피하주사하고, 스테로이드, leukotriene 억제제, 항히스타민제 및 H2 차단제를 경구 복용하였다. 치료 경과 중 인터페론에 의한 발열, 오심 등의 부작용으로 용량을 증량할 수 없었다. 치료 2개월째 다기관 기능부전으로 갑작스럽게 사망하였다.

## 고 찰

비만세포종과 배아세포종이 관련되어 발생하는 경우는 매우 드물다.<sup>7-9)</sup> 악성 혈액 질환이 배아세포종을 치료한 후 발생하는 경우가 드물게 나타날 수 있고 이러한 기전으로 공통 전구세포로부터 악성 혈액질환과 배아세포종이 같이 또는 연차적으로 발생할 수 있다.<sup>10,11)</sup> 본 증례에서 배아세포종의 항암치료가 종결된 후 3개월이 지나 공격성 전신성비만세포종(aggressive systemic mastocytosis)으로 진단되었다. 항암치료로 인한 이차성 악성 혈액질환은 최소한 2년 이상 지나서 발생한다. 그러나 본 증례에서는 치료 종결 후 2개월 만에 새로운 질환이 발생하였으며 배아세포종 치료 후 악성혈액질환이 발생하는 중앙기간이 5개월이라는 이전의 보고와 비슷하다고 할 수 있다.<sup>11)</sup> 또한, 배아세포종 이후에 발생한 비만세포종도 대부분 2년 이내 또는 동시에 발생하는 것으로 알려져 있어 본 증례도 이전의 증례보고와 차이가 없다.<sup>7-9)</sup>

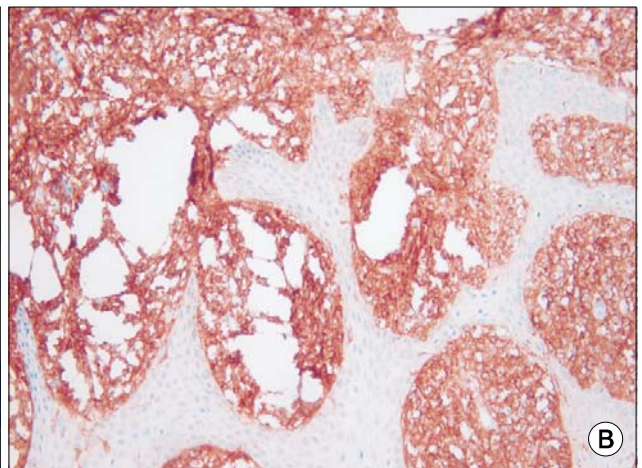
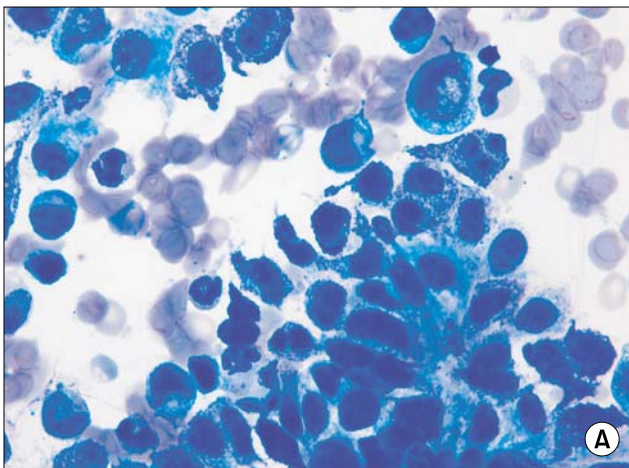
본 환아는 내원 당시 빈혈과 혈소판감소증 및 간비장종대가 있었고 골수천자 검사에서 30% 이상의 비만세포가 확인되었으며 혈장 내 tryptase가 현저히 증가되어 비만세포증으로 진단하였다. 전신성비만세포종의 진단 기준은 WHO에 의해 최근에 성립되었는데,<sup>5)</sup> 골수 혹은 피부 이외의 장기에서 비만세포의 침착을 증명하는 것이 주 진단기준이며, 그 외에 비정상적 비만세포의 모



**Fig. 1.** Germ cell tumor of the ovary. There was shown immature teratoma within the mixed germ cell tumor of the ovary with primitive neuroepithelial components (HE stain,  $\times 100$ ).



**Fig. 2.** Widespread brown maculopapular skin lesion on the abdomen with visible oophorectomy scar.



**Fig. 3.** There were shown a cluster of large atypical mast cells with metachromatic granules in Toluidine blue staining ( $\times 1,000$ , A), and strong positive findings of c-kit by immunohistochemical staining in bone marrow ( $\times 100$ , B).

양, 혈액 내 tryptase 수치의 증가, c-kit 돌연변이 증명, 비만세포 표면의 비정상적 면역표현형 등이 부수진단 기준이다. 주 진단기준 및 하나이상의 부수진단기준을 만족하는 경우 혹은, 3개 이상의 부수진단기준을 만족시키는 경우 전신성비만세포증으로 진단하게 된다. 본 증례는 골수와 피부의 조직소견과 혈액 내 tryptase 수치의 증가와 c-kit 돌연변이 등의 소견으로서 전신성비만세포증으로 진단할 수 있었다. WHO의 분류에 따른 비만세포증은 7가지의 아형이 존재하는데 ① 색소성 담마진(urticaria pigmentosa), ② 비활동성 전신성비만세포증(indolent systemic mastocytosis), ③ 비만세포 이외의 혈액학적 질환을 동반하는 전신성비만세포증(systemic mastocytosis with an associated clonal hematologic non-

mast cell lineage disease), ④ 공격성 전신성비만세포증(aggressive systemic mastocytosis), ⑤ 비만세포백혈병(mast cell leukemia), ⑥ 비만세포육종(mast cell sarcoma), ⑦ 비표재성비만세포증(extracutaneous mastocytoma)으로 분류된다.<sup>2,3,5)</sup>

본 환아는 범혈구감소증과 간비장 종대를 보이면서 얼굴의 홍조를 보였다. 범혈구감소증은 비만세포의 골수침착으로 인하여 발생하였고, 간비장종대에 동반된 복부팽만증은 비만세포가 침착되어 발생하였다고 생각된다. 비만세포에는 세포질 내에 전구염증 매개 물질인 heparin, histamine, hyaluronic acid, serotonin, mucopolysaccharides 등을 포함하는 다양한 과립을 함유하고 있어 질환에 따라 이들 물질을 분비함으로써 증상이 나타

난다. 본 환자에서 얼굴의 홍조도 비만세포에서 분비되는 물질로 인하여 발생하였다고 생각된다.<sup>2-5)</sup>

본 증례에서 배아세포종 조직뿐만 아니라, 비만세포종의 증상이 발현 당시의 골수와 말초혈액 모두에서 같은 c-kit의 점변이가 확인되어 비만세포의 기원이 배아세포종이었다고 생각된다. 그러나 배아세포종 진단 시 배아세포종 세포에서 c-kit 면역화학염색은 음성이었지만 추후 전신성배아세포종이 발생한 다음 시행한 골수에서는 강양성을 보였다. 이러한 결과로써 배아세포종에 미세하게 존재하였던 비만세포가 골수로 이동하여 수술과 항암치료를 종결한 후에 전신성비만세포종으로 발전되었다고 생각된다. 이러한 결과는 배아세포종의 혈관에 분포하는 조혈전구세포들이 골수로 이동하여 혈액질환이 나타난다는 보고와 정상적인 혈구 세포들이 배아조직에서 다른 조혈기관으로 이동하는 기전으로 이해할 수 있다.<sup>11,12)</sup>

비만세포의 증식에 대한 원인은 아직도 명확히 밝혀지지 않았으나, c-kit 및 리간드가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. c-kit (codon 816 and 560) 점 돌연변이는 표재성 혹은 전신성비만세포종 환자들에게서 발견되고 있으며,<sup>4-6)</sup> 본 증례의 환자 골수, 말초혈액 및 배아세포종 조직에서 모두 동일한 양상의 c-kit 점 돌연변이가 확인되었다. c-kit가 배아세포종과 전신성비만세포종의 중요한 병리기전에 관여한다는 결과로서,<sup>7,8)</sup> 환자의 전신성비만세포종의 전구세포가 배아세포종에서 기원하였으리라 생각된다. 배아세포종 치료 후 혹은 치료 중 발생한 비만세포종에 대해서는 이전에 보고된 바 있으나,<sup>7-9)</sup> 그 연관성에 대해서는 뚜렷이 밝혀진 바는 없다. 소아에서 발생한 전신성비만세포종은 그 환자수가 적고, 배아세포종 치료와 전신성비만세포종 이행간의 관련성을 찾기에는 어려움이 있다.

전신성비만세포종의 치료는 인터페론- $\alpha$ 를 사용하며 그 효과는 히스타민의 분비와 연관된 증상의 빈도를 줄이면서, 골수나 간 등에 침착된 비만세포를 줄이고 결과적으로 소변에서 히스타민 대사물질의 분비를 억제하여 치료효과를 알 수 있다.<sup>13)</sup> 또한, 전구 염증성 매개물질로 인한 증상을 완화시키기 위하여 항히스타민제, leukotriene 억제제 등을 보조적으로 사용하면서 스테로이드를 병용투여한다.<sup>2,3)</sup> 또한, 본 증례에서는 c-kit의 점변이가 확인되어 사용하지 못하였지만, c-kit에 대한 점변이가 없다면 티로신키나제 억제제인 imatinib을 사용할 수도 있다.<sup>2,3,14)</sup> 이상의 약제에 반응이 없으면 항암제로서 cladribine을 단독으로 사용하여 성공적인 치료가 가능하다.<sup>15)</sup> 보다 적극적인 치료로서 동종조혈모세

포이식도 환자의 상태에 따라 고려하여야 한다.<sup>2-5)</sup> 본 증례에서는 환자의 HLA와 일치하는 공여자가 없어 항히스타민제 등의 보조 치료와 함께 스테로이드와 인터페론으로 치료하여 간비대 및 안면 홍조 등의 소견이 소실되었으나 갑작스러운 다기관 부전으로 사망하였다.

배아세포종을 치료하거나 치료한 후에 전신성비만세포종이 발생할 수 있으며 조혈모세포이식과 같은 치료와 함께 c-kit의 점변이를 확인하여 비만세포종에 대한 보다 적극적인 치료가 필요하다고 생각되고 저자들은 배아세포종을 치료한 후 발생한 공격성 전신성비만세포종 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 요 약

4세 여아가 난소에 발생한 배아세포종에 대한 완전적출술과 cisplatin, bleomycin, etoposide로 항암치료 후 공격성 전신성비만세포종으로 진단되었다. 환자는 색소침착을 보이는 피부병변, 간비장종대, 혈소판감소증을 보이고 있었으며 골수천자 검사에서 toluidine blue 양성의 다량의 비만세포를 확인하였다. 골수와 피부에서는 c-kit의 발현이 현저하였으나 배아세포종 조직에서는 음성이었다. 그렇지만, c-kit 점변이에 대한 연구를 통하여 골수, 말초혈액, 배아세포종 모두에서 c-kit의 점변이가 확인되었다. 이에 저자들은 c-kit 점변이를 가진 난소 배아세포종 치료 후 공격성 전신성비만세포종 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Heide R, Tank B, Oranje AP. Mastocytosis in childhood. *Pediatr Dermatol* 2002;19:375-81.
- 2) Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymphoma* 2005;46:35-48.
- 3) Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art. *Br J Haematol* 2003;122:695-717.
- 4) Valent P, Sperr WR, Schwartz L, Horny HP. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:3-11.
- 5) Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001;25:603-25.
- 6) Nagata H, Worobec AS, Oh CK, et al. Identification

- of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10560-4.
- 7) Chariot P, Monnet I, LeLong F, Chleq C, Droz JP, de Cremoux H. Systemic mast cell disease associated with primary mediastinal germ cell tumor. *Am J Med* 1991;90:381-5.
  - 8) Miyagawa S, Hirota S, Park YD, et al. Cutaneous mastocytosis associated with a mixed germ cell tumour of the ovary: report of a case and review of the literature. *Br J Dermatol* 2001;145:309-12.
  - 9) Teitell M, Rowland JM. Systemic mast cell disease associated with primary ovarian mixed malignant germ cell tumor. *Hum Pathol* 1998;29:1546-7.
  - 10) Nichols CR, Roth BJ, Heerema N, Griep J, Tricot G. Hematologic neoplasia associated with primary mediastinal germ-cell tumors. *N Engl J Med* 1990;322:1425-9.
  - 11) Orazi A, Neiman RS, Ulbright TM, Heerema NA, John K, Nichols CR. Hematopoietic precursor cells within the yolk sac tumor component are the source of secondary hematopoietic malignancies in patients with mediastinal germ cell tumors. *Cancer* 1993;71:3873-81.
  - 12) Tavassoli M. Embryonic and fetal hematopoiesis: an overview *Blood Cells* 1991;17:269-81.
  - 13) Butterfield JH. Response of severe systemic mastocytosis to interferon alpha. *Br J Dermatol* 1998;138:489-95.
  - 14) Pardanani A, Elliott M, Reeder T, et al. Imatinib for systemic mast-cell disease. *Lancet* 2003;362:535-6.
  - 15) Kluin-Nelemans HC, Oldhoff JM, van Doormaal JJ, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood* 2003;102:4270-6.