

## 선천성 적혈구 생성 이상 빈혈과 관련되어 발생한 골수 외 조혈 증례 보고

한원호, 오채연, 한지원, 윤중기, 김현영, 정성은

서울대학교 어린이병원 소아외과

### A Case of Extramedullary Hematopoiesis Associated with Congenital Dyserythropoietic Anemia

Won-Ho Han, Chaeyoun Oh, Ji-Won Han, Joong-Kee Youn, Hyun-Young Kim, Sung-Eun Jung

Department of Pediatric Surgery, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, Korea

It has been known that extramedullary hematopoiesis occurring after birth can be developed in various diseases, and it is often found in hematologic diseases. Among these, congenital dyserythropoietic anemia is a rare disease characterized with increase of ineffective hematopoiesis and morphological abnormalities of erythroblasts. In congenital dyserythropoietic anemia, extramedullary hematopoiesis is very rare and only a few cases have been reported. Although treatment is not required if there is no symptom in extramedullary hematopoiesis, surgery or radiation therapy is effective in case that there is symptom or unresponsive anemia despite blood transfusion. This case report is about surgical treatment for extramedullary hematopoiesis in 23-year-old patients diagnosed of congenital dyserythropoietic anemia.

**Keywords:** Extramedullary hematopoiesis, Congenital dyserythropoietic anemia, Anemia

#### 서 론

골수 외 조혈(extramedullary hematopoiesis)은 태생기에는 정상적으로 간, 비장에서 이루어지는데 출생 후에는 여러 가지 병적인 상태로 나타날 수 있다. 대표적인 질환으로 유전성 구형 적혈구증, 겸상 적혈구 빈혈증, 선천성 적혈구 생성 이상 빈혈(congenital dyserythropoietic anemia), 특발성 혈소판 감소성 자반증 등이 알려져 있다[1]. 이 중 선천성 적혈구 생성 이상 빈혈은 다른 선천성 적혈구 생성 이상의 원인이 배제되며 무효조혈(ineffective erythropoiesis)의 증가와 적혈구 생성 과정의 형태적 이상의 증거가 있을 때 진단할 수 있다[2].

선천성 적혈구 생성 이상 빈혈의 증상은 빈혈 이외에 간비종대, 황달 등의 증상이 있으나 골수 외 조혈은 매우 드물며 몇몇 증례만이 보고되어 있다[3]. 본 증례에서는 선천성 적혈구 생성 이상 빈혈 환자에서 발견된 척추 주위의 골수 외

조혈의 1예를 보고하고자 한다.

#### 증례 보고

23세 남자가 한 달 전부터 발생한 하복부 통증으로 내원하였다. 혈액질환 가족력은 없었고, 출생 시부터 심한 빈혈(hemoglobin 4-5 g/dL) 및 간비종대가 있어 생후 2개월에 시행한 골수 검사에서 적혈구 생성이 증가되어 있었으며, 경한 적혈구 형성 이상이 있었으나 모세포(blast cell)가 1% 미만이고 과립구 조혈의 좌측 이동 소견이 있어 백혈병 유사 반응(leukemoid reaction)으로 진단하였다. 원인이 될 만한 감염성 질환은 없어서 경과 관찰을 하였고, 약 4주 간격으로 혈액 검사를 시행하여 hemoglobin 5 g/dL 이상으로 유지하기 위해 수혈을 하였다. 수혈 치료를 유지하면서 6세부터 혈청 페리틴의 증가(>1,000 ng/mL) 소견으로 철 킬레이트(desferrioxamine)를 최근까지 투여하였다. 7세 때에는 매 2

Received: July 21, 2016, Revised: November 4, 2016, Accepted: December 27, 2016

Correspondence: Chaeyoun Oh, Department of Pediatric Surgery, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea.

Tel: +82-2-2072-4252, Fax: +82-2-766-3975, E-mail: chaeyoun.o@gmail.com

Copyright © 2017 Korean Association of Pediatric Surgeons. All right reserved.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

주마다 수혈을 시행해야 할 정도로 빈혈이 심하였다. 이때 시행한 직접 항글로불린 검사(direct coombs test)는 음성(negative)이어서 용혈성 빈혈은 배제되었으며, 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome) 감별을 위해 시행한 5q-, -7/7q-, +8 fluorescence in situ hybridization 검사는 모두 음성으로 골수이형성증후군은 배제할 수 있었다. 환자는 특징적으로 말초 혈액 도말 검사에서 불규칙한 세포질막의 유핵적혈구(nucleated red blood cells with irregular cytoplasmic membrane) 및 대적혈구(macrocytes), 부동변형 적혈구 증가증(anisopoikilocytosis)을 보였으며, 골수 검사에서 적혈구 과증식(erythroid hyperplasia)과 일부 적혈모구(erythroblast)에서 거대적모구성 변화(megaloblastic change)를 보여, 제1형 선천 적혈구 생성 이상 빈혈로 진단되었다. 이후 잘 조절되지 않는 빈혈 때문에 비장 절제술을 시행하였으며, 수술 후에는 hemoglobin 8.0 g/dL 이상으로 유지되어 수혈은 하지 않고, 6개월마다 외래 추적하였다.

이후 환자는 한 달 전부터 발생한 간헐적인 하복부 통증으로 내원하였다. 복부 진찰 소견상 만저지는 종괴 및 압통은 없었다. 혈액학적 검사에서 hemoglobin 8.5 g/dL, MCV (mean corpuscular volume) 125.9 fL, 혈청 페리틴 2,474 ng/mL 및 총 빌리루빈 9.0 mg/dL였다. 복부 초음파에서 총장골동맥 분지부 레벨의 대동맥 주변에서 2.2 cm 크기의 종괴가 발견되어 복부 자기공명영상(MRI) 검사를 시행하였으며, 검사상 제4요추 및 제5요추 레벨의 양쪽 총장골동맥 주변부에 각각 2.2 cm, 2.3 cm 크기의 종괴가 발견되었다(Fig. 1). T2 강조영상에서 고신호를 보여, 골수 외 조혈이나 림프종 또는 신경성 종양의 감별이 필요하여 시행한 technetium-99m 적혈구 스캔(scintigraphy)에서 양쪽 총장골동맥 주변의 섭취를 보이는 골수 외 조혈로 의심되는 병변을 확인하였다(Fig. 2).

복강경을 이용한 절제 수술을 시행하였으며, 수술 소견상 병변은 각각 좌측 총장골동맥의 외측과 우측 장골정맥의

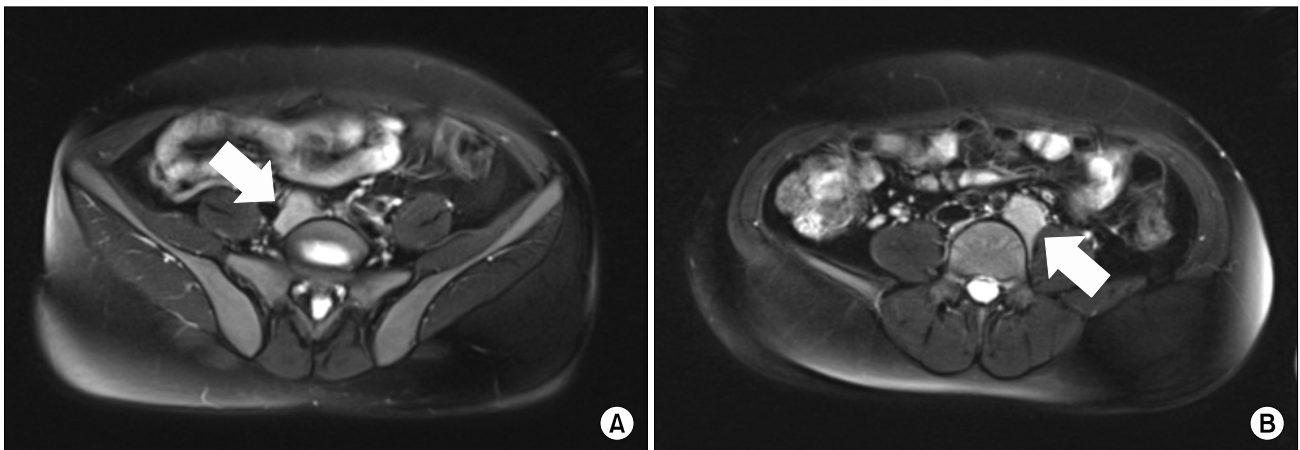


Fig. 1. Abdominal MRI shows two homogeneous enhancing masses in both common iliac area (arrows). (A) Right side. (B) Left side.

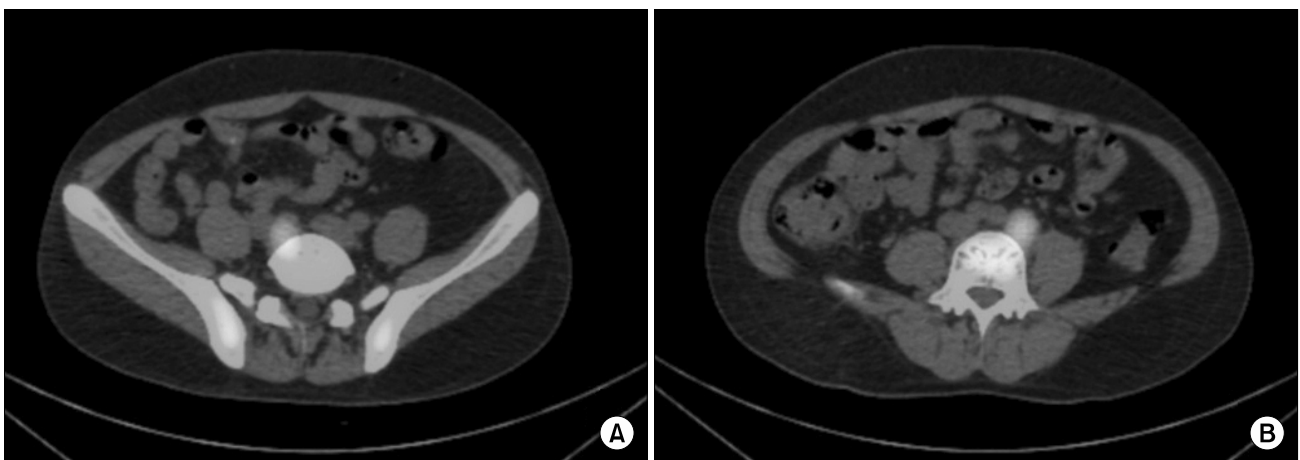


Fig. 2. Technetium-99m RBC scintigraphy shows uptake in both common iliac area masses. (A) Right side. (B) Left side.

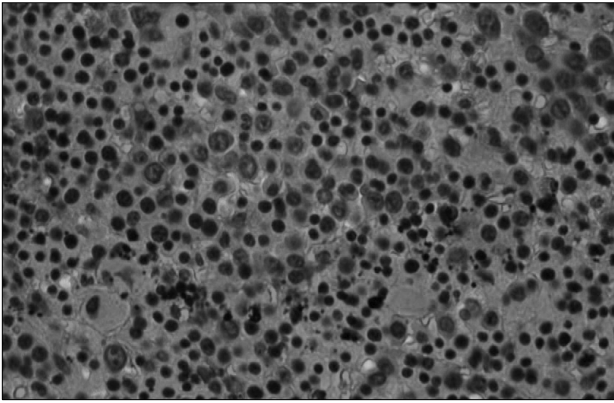


Fig. 3. The photomicrograph shows many polymorphous myeloid cells (H&E, ×400).

분지부에 위치하고 있었고, 주변 조직으로 침윤은 심하지 않아 혈관을 조심하면서 박리하여 절제하였다. 병리 검사에서 다수의 다양한 단계를 보이는 골수 세포와 일부 거핵세포(megakaryocyte)가 관찰되어 골수 외 조혈에 합당하였다(Fig. 3). 수술 후 특별한 합병증은 없었으며 수술 후 4일째 퇴원하였다. 수술 후 6개월째에 초음파 추적관찰에서 재발 소견은 없었으며, 수술 전 hemoglobin 8.5 g/dL에서 수술 1개월 후 8.5 g/dL, 6개월 후 8.6 g/dL로 빈혈 상태는 큰 변화가 없었다.

## 고 찰

골수 외 조혈은 골수 이외의 장소에서 발생하는 조혈세포의 발생과 성장으로 정의할 수 있다. 간이나 비장을 제외한 골수 외 조혈이 있는 경우 대부분은 발생 부위와 관련되어 국소적인 통증을 일으킬 수도 있으며, 척추 주변에 발생하는 경우 방사통, 감각이상 등의 증상이 나타나기도 하고, 드물게 피로감, 무력감 등 전신증상이 나타날 수 있다. 약 20%의 환자에서는 진단 당시 무증상인 경우도 있다. 발생 위치는 종격동, 중추신경계, 말초신경계, 중이, 췌장 등 여러 조직에서 발생 가능하지만 척추가 가장 흔한 위치로 알려져 있으며 흉추 부위에서 호발하는 것으로 알려져 있다. 진단은 수술적 생검이 가장 많이 이용되며 세침 흡인 생검, 방사선 핵종 뼈스캔 또는 복수천자로 진단되는 경우도 있다[1].

선천성 적혈구 생성 이상 빈혈은 무효조혈의 증가와 적혈구모세포의 형태학적 이상을 특징으로 하는 질환으로, 적혈구모세포의 형태학적 이상에 따라 크게 3가지 아형(type I, II, III)으로 분류된다[4]. 선천성 적혈구 생성 이상 빈혈 type II가 가장 많은 유형으로 전 세계적으로 약 300예, type I은 약 150예 정도 보고되어 있다[2]. 각 아형에 대한 진단은 혈

액 도말 검사 및 골수 검사를 통해 이루어지며 유전자 검사를 통해 확진할 수 있다. 선천성 적혈구 생성 이상 빈혈 type I은 혈액 도말 검사에서 대적혈구(macrocytes), 눈물 모양의 이형 적혈구(teardrop-shaped poikilocytes) 및 중등도 정도의 부동변형 적혈구 증가증(moderate degree of anisopoikilocytosis)을 보이며, 골수 검사에서는 적혈구 과증식(erythroid hyperplasia)과 일부 적혈모구(erythroblast)에서 비타민 B12와 엽산과는 관계 없는 거대적모구성 변화(vitamin B12 and folate-independent megaloblastic change)를 보이는 것이 특징이다[2]. 또한 유전자 검사에서 CDNA1 gene mutation이 있으면 확진할 수 있다[5]. 본 증례의 환자에서는 2000년 4월, 혈액 도말 검사에서 대적혈구 및 이형적혈구는 보이지 않았으나 중등도 정도의 부동변형 적혈구 증가증을 보였고, 골수 검사에서는 적혈구 과증식과 일부 세포에서 거대적모구성 변화를 보였다. CDNA1 gene mutation은 2002년에 보고된 것으로 당시에는 알려지지 않았을 때이다.

증상은 빈혈 이외에 간비종대, 황달 등이 나타날 수 있으며 수혈은 심한 빈혈이 있을 때만 시행하며 수혈이 필요할 때는 철 킬레이트를 투여하여 철의 과부하를 예방해야 한다. 비장절제가 hemoglobin 수치 상승과 철 과부하를 예방하는 데 도움이 되는 경우도 있으나 효과에 대해서는 아직 논란이 있다[2].

선천성 적혈구 생성 이상 빈혈에서 골수 외 조혈은 매우 드물며 몇몇 증례만이 보고되어 있다. Lugassy 등[3]의 연구에 의하면 선천성 적혈구 생성 이상 빈혈에서 척추 주변에 발생한 골수 외 조혈 2예 모두 흉추에서 발생하였다. 이 중에서 1명의 환자는 좌측 견갑부 통증을 호소하였으나 전신 증상은 없었으며, 다른 환자는 증상은 없었으나 단순 흉부 촬영에서 발견된 흉부 종괴로 진단되었다. 본 증례의 환자에서는 하복부의 간헐적인 복통 이외에 다른 증상은 없었다.

골수 외 조혈은 약 40%의 환자에서는 특별한 치료가 필요 없다. 하지만 수혈에도 효과가 없는 불응성(refractory) 빈혈인 경우 저용량 방사선 치료가 효과적이며 압박증상이나 혈액 응고를 제거하기 위한 방법으로 수술적 절제도 치료로 가능하다[1,6]. 골수 화생(myeloid dysplasia)이 동반된 골수 섬유증이 아닌 골수 외 조혈의 경우에는 수술이 우선적인 치료이며 방사선 치료 후 약 70%에서 완전 관해되었으며, 수술적 절제로 약 80%에서 완전 관해되었다고 보고되어 있다[1].

골수 외 조혈이 많이 보고된 골수 섬유증의 일부 환자에서 비장 절제술을 시행하면 골수 외 조혈이 촉진되는 것으로 알려져 있는데, 한 이론에 의하면 비장이 조혈세포를 여과하는 기능이 있기 때문인 것으로 설명된다(splenic filtration

theory) [7]. 비장절제 후에는 이러한 여과 기능이 소실되어 골수 외 다른 조직에서도 조혈작용이 발생할 수 있다[8]. 이 증례에서 비장 절제 후 비장의 조혈세포를 여과하는 기능이 소실되었기 때문에 골수 외 조혈이 발생하였을 가능성이 있다. 척추 주변에서 발생하는 원인으로는 아직 여러 이견이 있으나 한 가지 가설은 척추를 감싸고 있는 근위부 갈비뼈의 끝 부위의 섬유뼈(trabecular)가 얇아 조혈세포가 쉽게 침투할 수 있다는 가설과 태아기 때 형성되어 경막 외에 남아 있는 조혈세포가 만성 빈혈이 지속되면서 자극을 받기 때문이라고 설명하는 가설이 있다[9].

국내에서는 성인 환자에서 흉강경하 절제술로 10번 흉추 주변의 골수 외 조혈 종괴를 제거한 증례가 보고되어 있다 [10]. 본 증례는 국내에서 선천성 적혈구 생성 이상 빈혈 환자에서 발생한 골수 외 조혈에 대해 보고한 첫 증례로 좌측 흉 장골 동맥의 외측과 우측 장골 정맥의 분지부에 위치하고 있었기 때문에 미세침흡인 생검술을 시행하기 어려워 진단 및 치료를 동시에 할 수 있는 복강경하 절제술을 이용하여 부작용 없이 치료할 수 있었다.

## CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## REFERENCES

1. Koch CA, Li CY, Mesa RA, Tefferi A. Nonhepatosplenic extramedullary hematopoiesis: associated diseases, pathology, clinical course, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1223-33.
2. Wickramasinghe SN, Wood WG. Advances in the understanding of the congenital dyserythropoietic anaemias. *Br J Haematol* 2005; 131:431-46.
3. Lugassy G, Michaeli J, Harats N, Libson E, Rachmilewitz EA. Paravertebral extramedullary hematopoiesis associated with improvement of anemia in congenital dyserythropoietic anemia type II. *Am J Hematol* 1986;22:295-300.
4. Wickramasinghe SN. Congenital dyserythropoietic anaemias: clinical features, haematological morphology and new biochemical data. *Blood Rev* 1998;12:178-200.
5. Dgany O, Avidan N, Delaunay J, Krasnov T, Shalmon L, Shalev H, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type I is caused by mutations in codanin-1. *Am J Hum Genet* 2002;71:1467-74.
6. Kupferschmid JP, Shahian DM, Villanueva AG. Massive hemothorax associated with intrathoracic extramedullary hematopoiesis involving the pleura. *Chest* 1993;103:974-5.
7. Wolf BC, Neiman RS. Hypothesis: splenic filtration and the pathogenesis of extramedullary hematopoiesis in agnogenic myeloid metaplasia. *Hematol Pathol* 1987;1:77-80.
8. Wolf BC, Neiman RS. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: pathophysiologic implications of the correlation between bone marrow changes and progression of splenomegaly. *Blood* 1985;65: 803-9.
9. Haidar R, Mhaidli H, Taher AT. Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia. *Eur Spine J* 2010; 19:871-8.
10. Chang JW, Maeng YH. VATS resection for a posterior mediastinal extramedullary hematopoietic mass: resection of extramedullary hematopoiesis. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;43:542-5.