

골수형성이상증후군에 동반된 자가면역용혈빈혈

순천향대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²진단검사의학교실

심광연¹ · 노미오¹ · 김현정¹ · 배상병¹ · 김찬규¹ · 이규택¹
이유경² · 박성규¹ · 원종호¹ · 박희숙¹ · 홍대식¹

Autoimmune Hemolytic Anemia in Myelodysplastic Syndrome

Kwang Yeon Shim, M.D.¹, Mi Oh Roh, M.D.¹, Hyun Jung Kim, M.D.¹, Sang-Byung Bae, M.D.¹,
Chan Kyu Kim, M.D.¹, Kyu Taeg Lee, M.D.¹, You Kyoung Lee, M.D.², Sung Kyu Park, M.D.¹,
Jong Ho Won, M.D.¹, Hee Sook Park, M.D.¹ and Dae Sik Hong, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Laboratory Medicine, College of Medicine, Soonchunhyang University, Bucheon, Korea

Autoimmune paraneoplastic syndromes are encountered in patients with myelodysplastic syndromes. A review of case reports suggested 10% of myelodysplastic syndrome patients may experience various autoimmune syndromes, associated with immunological-mediated hematologic abnormalities, such as Coombs' negative hemolytic anemia. In patients with myelodysplastic syndrome, Coombs' negative hemolytic anemia may be underdiagnosed due to its association with reticulocytopenia. Therefore, the findings from a peripheral blood smear and measurement of haptoglobin level are important. Autoimmune manifestations respond to immunosuppressive agents, including steroids. Herein, a case with Coombs' negative hemolytic anemia, diagnosed with myelodysplastic syndrome from a bone marrow biopsy, is reported, with a review of the previously reported literature. (*Korean J Hematol* 2006;41:317-320.)

Key Words: Myelodysplastic syndrome, Autoimmune, Hemolytic anemia

서 론

골수형성이상증후군은 골수의 부적절한 조혈모세포의 기능장애로 인하여 골수 내 세포과다에도 불구하고 범혈구감소증 유발, 말초혈액에서의 혈구의 감소와 기능장애, 각 조혈세포계의 이형성을 보여 급성백혈병으로 이행할 수 있는 다양한 임상상을 가진 질환군이다. 골수형성이상증후군 환자의 빈혈은 대부분 그물적혈구 감소를 동반하지만 약 3분의 1의 환자에서 그물적혈구 증가를 볼 수 있으며 그물적혈구의 증가 정도는

빈혈의 정도와 골수 내 세포과다에 비해 낮고 10%를 넘는 일이 드물다. 골수형성이상증후군에 동반된 그물적혈구증식증은 용혈빈혈이 있는 환자에서 주로 보고되었으나 원인을 모르는 경우도 있었다. 면역계의 이상으로 인해 환자의 약 7%에서 적혈구 자가항체가 형성되어 자가면역용혈빈혈과 그물적혈구증식이 드물지 않게 동반되는 것으로 되어있다. 골수형성이상증후군에 동반된 용혈빈혈환자에게 prednisolone을 사용하여 말초혈액이 정상화된 예가 외국에서 보고된 바가 있으나^{1,2)} 국내에는 보고된 바 없어 본 저자들은 임상적인 특징과 경과를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수 : 2006년 5월 18일, 수정 : 2006년 10월 12일

승인 : 2006년 11월 24일

교신저자 : 홍대식, 경기도 부천시 원미구 중동 1174

☎ 420-767, 순천향대학교 의과대학 내과학교실

Tel: 032-621-5184, Fax: 032-621-5016

E-mail: dshong@schbch.ac.kr

Correspondence to : Dae Sik Hong, M.D.

Departments of Internal Medicine, College of Medicine, Soonchunhyang University

1174, Jung-dong, Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea

Tel: +82-32-621-5184, Fax: +82-32-621-5016

E-mail: dshong@schbch.ac.kr

증례

환자: 73세, 여자

주소: 어지러움, 질출혈

현병력: 내원 7일 전 시작된 어지러움과 질출혈을 주소로 내원하였다.

과거력: 5년 전 고혈압으로 dichlothiazide 25mg, bisoprolol 2.5mg 복용 중이었다. 4년 전 고관절골절로 좌측 고관절치환술의 병력이 있었다.

가족력: 특이사항은 없었다.

신체검사: 입원 당시 환자는 만성병색소견을 보였으며, 활력징후는 혈압 110/70mmHg, 맥박수 90회, 호흡수 22회/분, 체온 36.5°C였다. 의식은 명료하였으며 결막은 창백하였다. 흉부청진에서 심잡음은 들리지 않았고 복부는 정상 장음이었고 간비장비대는 없었다.

검사실 소견: 입원 당시 시행한 전체혈구검사에서 혈색소 7.8g/dL, 백혈구 6,500/uL (중성구 59.5%, 림프구 27.6%, 호산구 2.8%, 단핵구 9.2%) 혈소판 250,000/uL였다. 평균적혈구용적 98fL, 평균혈구헤모글로빈 35pg, 평균혈구헤모글로빈농도 36g/dL였다. 적혈구분포 폭 16.2% 망상적혈구 5.4%, 혈청 철 83ug/dL, 불포화철 결합능 188ug/dL, 총철결합능 271ug/dL, 페리틴 979 ng/mL, 비타민 B12 681pg/mL, 엽산 11.4mg/mL였다. 총 단백질 8.4g/dL, 알부민 4.2g/dL, 젖산탈수소효소 834IU/L였으며, 특수화학검사에서 항중성구항체 음

성, 류마티스인자 6IU/mL, 면역글로빈G 2,325mg/dL, 면역글로불린A 382mg/dL, 면역글로불린M 139mg/dL, 합도글로불린 <8mg/dL이었다.

말초혈액바른표본에서 구형적혈구의 증가와 유핵적혈구의 출현 등 혈관외용혈을 시사하는 소견이 관찰되었다(Fig. 1). 직접 및 간접 콤스검사 결과는 음성이었다. 요검사에서 혈뇨와 혈철소뇨는 보이지 않았다.

방사선학적 소견: 입원 시 시행한 초음파검사에서 비장비대(15×5.4cm) 소견이 관찰되었다.

진단 및 임상경과: 직접 및 간접 콤스검사상 음성으로 나왔으나 말초혈액바른표본과 합도글로빈소견으로 자가면역용혈빈혈이 의심되었다. 산성화혈청용혈검사(Ham test), 설탕용혈시험(sucrose lysis test)은 시행하지 않았다. 콤스음성자가면역용혈빈혈로 생각하였으나 명백한 원인규명이 되지 않아 골수흡인도말검사를 시행하였다. 검사결과 모세포는 0.9%였고, 정적혈구성정혈색소성 빈혈, 그물적혈구증식증, 구형적혈구증이 관찰되었으며, 적혈구형성 이상의 조혈형성 이상(dyserythropoiesis)을 보여 골수형성 이상증후군(불응성 빈혈)으로 진단하였다 염색체 검사소견은 46, XX였다(Fig. 2).

최종적으로 골수형성 이상증후군에 동반된 콤스음성자가면역용혈빈혈로 진단하였다. Prednisolone 투여 10일 후 혈색소 수치가 7.8g/dL에서 10.9g/dL으로 상승되었고 수혈은 필요하지 않게 되었다. 현재 외래 추적 관찰 중이다.

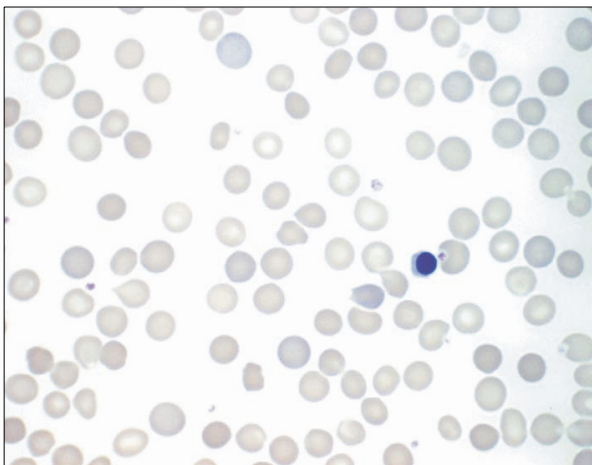


Fig. 1. Spherocytosis, polychromasia and circulating nucleated red cell are shown on peripheral blood smear (Wright-Giemsa stain, ×1,000).

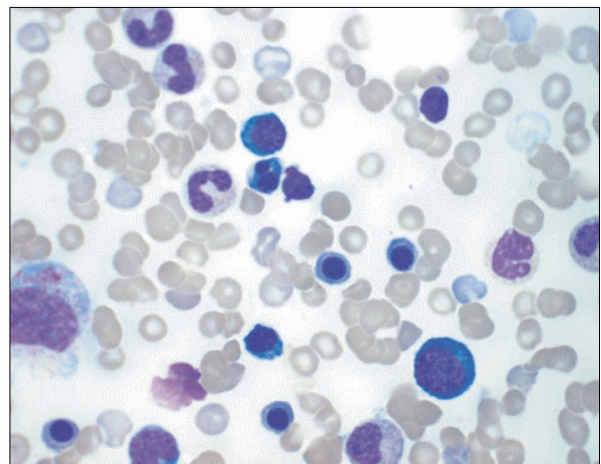


Fig. 2. Erythroid cells are increased and show dyserythropoietic features such as open chromatin pattern and nuclear budding (Wright-Giemsa stain, ×1,000).

고 찰

골수형성이상증후군은 골수의 비효율적 조혈로 인하여 골수 내 세포과다에도 불구하고 말초혈액의 범혈구감소와 혈구 세포의 기능장애, 조혈 세포들의 형태학적 이형성을 관찰할 수 있으며 장기간에 걸쳐 서서히 진행되는 만성적 경과를 보이는 것부터 급속하게 급성백혈병으로 이행하는 경과를 보이는 경우까지 다양한 임상 경과를 갖는 질환군이다. 골수형성이상증후군은 1976년 급성백혈병이 분류될 때 처음으로 소개되었고 1982년에 French-American-British (FAB) 분류법에 의해 5아형으로 분류하고 각각의 진단 기준이 제시되었으며,³⁾ 현재는 세계보건기구(World Health Organizations, WHO) 분류법을 사용 중이다.⁴⁾ 호발 연령은 50대 이후의 고령층에서 주로 발생하나 근래에는 젊은 연령층에서도 보고되고 있다.

골수형성이상증후군 환자의 13~30%에서 자가면역증상이 동반되며,⁵⁾ Saif 등⁶⁾은 1) 급성전신혈관염 혹은 자가면역질환, 2) 만성 자가면역현상들, 3) 결합조직장애, 4) 면역연관 혈액학적 이상, 5) 무증상혈청면역이상의 5가지로 분류하였다. 골수형성이상증후군에서 보고된 자가면역증상들은 콧수염성자가면역용혈빈혈, 면역저혈소판증, 만성염증말이집탈락다발신경병증, 괴저농피증, 혈관염 등을 포함하여 연관관계를 보여줄 뿐 아니라 이러한 증상들은 면역억제제를 사용하면 극적인 효과를 볼 수 있다. 그 외 피부밀호산구성괴사, 쇼그렌증후군, 재발다발연골염, 전신성홍반루프스 등 다양한 증상을 보이기도 한다. 무증상 혈청 면역학적 이상환자에서는 저감마글로불린혈증, 단일클론고감마글로불린혈증, 항중성구항체 양성, 루프스항응고항체 양성, 항미토콘드리아항체 양성, 보체C3, C4의 저하가 동반된다.

골수형성이상증후군에서는 면역저혈소판증, 면역용혈빈혈을 포함하는 면역학적으로 연관된 혈구감소증이 발생한다.⁷⁾ 골수형성이상증후군의 7%에서 적혈구자가항체와 콧수염성반응을 보이거나 임상증상을 보이는 경우는 2.9%에 불과하며, 콧수염성자가면역용혈빈혈을 동반된 예가 보고되었다.^{1,2)} 골수형성이상증후군 환자는 그물적혈구감소증과 콧수염성자가면역용혈빈혈을 나타내기 때문에 진단을 내리지 못할 수 있다. 그래서 이런 환자에서는 합토클로빈과 말초혈액바른표본검사의 중요성이 강조된다.⁶⁾ 콧수염성자가면역용혈빈혈 진단 과정에서 발작야간혈색소증(paroxysmal no-

ctural hemoglobinuria, PNH)의 감별진단이 중요한데, 본 예에서는 산성화혈청용혈검사, 설탕용혈검사를 시행하지 않아 PNH의 동반 여부를 감별할 수 없었다.

골수형성이상증후군의 환자는 골수 재생능의 결함으로 대부분 그물적혈구감소를 동반하지만 소수의 환자에서 그물적혈구 증가를 볼 수 있으며, 본 증례에서도 그물적혈구증가가 관찰되었다.

Enright 등⁵⁾은 자가면역증상을 동반한 골수형성이상증후군 27명의 환자에서 prednisolone (1~2mg/kg/day) 혹은 methylprednisolone (1~2g bolus doses)을 사용하여 그 중 23명의 환자에서 관해를 보였으며, 관해가 되었던 환자 중 6명은 완전관해를 보였다. 그리고 cyclophosphamide, azathioprine 등 면역억제제를 이용한 치료에도 반응을 보였다. Bagby 등⁸⁾은 prednisolone의 사용으로 5명의 환자 중 1명에서 말초혈액바른표본 및 혈색소 수치가 정상화됨을 보고하였으며, Tamura 등²⁾은 골수형성이상증후군환자에서 발견된 콧수염성자가면역용혈빈혈에서 prednisolone 50mg을 사용하여 수혈받는 횟수가 줄어들었으며 적혈구수명도 10.4일에서 27일로 증가되었다고 보고하였다. 본 증례에서도 prednisolone을 사용하여 혈색소 수치의 회복을 보였다.

요 약

골수형성이상증후군 환자의 10%에서 용혈빈혈과 같은, 면역연관 혈액학적 이상과 관련된 다양한 자가면역질환들을 보인다. 그러나 골수형성이상증후군에서는 그물적혈구감소증이 보이므로 콧수염성자가면역용혈빈혈을 간과할 수 있다. 그래서 말초혈액바른표본검사와 합토클로빈의 측정이 중요하다. 자가면역증상들은 스테로이드와 같은 면역억제제에 반응한다. 본 저자들은 콧수염성자가면역용혈빈혈에 동반된 골수형성이상증후군과 스테로이드를 이용한 치료를 경험하였기에 임상적인 특징과 경과를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Van Rhee F, Abela M. Coombs negative haemolytic anaemia responding to intravenous immunoglobulins in a patients with myelodysplastic syndrome. Clin Lab Haematol 1991;13:99-101.
- 2) Tamura S, Konya H, Miyazaki E, et al. Coombs

- negative autoimmune hemolytic anemia in a patient with myelodysplastic syndrome. *Rinsho Ketsueki* 1991;32:132-6.
- 3) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-99.
- 4) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization Classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting - Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17:3835-49.
- 5) Enright H, Jacob HS, Vercellotti G, Howe R, Belzer M, Miller W. Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 1995;91:403-8.
- 6) Saif MW, Hopkins JL, Gore SD. Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2002;43:2083-92.
- 7) Sokol RJ, Hewitt S, Booker DJ. Erythrocyte autoantibodies, autoimmune haemolysis, and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Pathol* 1989;42:1088-91.
- 8) Bagby GC Jr, Gabourel JD, Linman JW. Glucocorticoid therapy in the preleukemic syndrome (hemopoietic dysplasia): identification of responsive patients by in-vitro techniques. *Ann Intern Med* 1980; 92:55-8.
-