

## 고IgM증후군환자에서 신경내분비암과 소아 골수형성이상증후군이 발생된 1예

원광대학교 의과대학 <sup>1</sup>진단검사의학교실, <sup>2</sup>소아청소년과학교실, <sup>3</sup>영상의학교실, <sup>4</sup>원광의과학연구소  
이영진<sup>1,4</sup> · 윤귀현<sup>1</sup> · 이기은<sup>1</sup> · 최두영<sup>2,4</sup> · 이영환<sup>3,4</sup>

### A Case of Neuroendocrine Carcinoma and Childhood Myelodysplastic Syndrome in Hyper-IgM Syndrome

Young-Jin Lee, M.D.<sup>1,4</sup>, Kui-Hyun Yoon, M.D.<sup>1</sup>, Key-Eun Lee, M.D.<sup>1</sup>,  
Du-Young Choi, M.D.<sup>2,4</sup> and Young-Hwan Lee, M.D.<sup>3,4</sup>

*Departments of <sup>1</sup>Laboratory Medicine, <sup>2</sup>Pediatrics and <sup>3</sup>Radiology, <sup>4</sup>Institute of Wonkwang Medical Science,  
Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea*

Congenital immunodeficiency is one or combined immune defect in immunoglobulin, leukocyte, and complement. These patients have increased susceptibility to respiratory infection. Hence, their infection must be taken care of, tried to gene therapy and stem cell transplantation. We present here a case of hyper-IgM syndrome in an 11-year-old male patient who complained of abdominal distension and abdominal pain. Multiple abdominal masses were detected by abdominal computed tomography (CT) and he was diagnosed with neuroendocrine carcinoma by mass biopsy. There was no evidence of metastasis of cancer cells to the bone marrow, but a dysgranulopoietic feature was noted and he was diagnosed with childhood myelodysplastic syndrome. This is the first report that neuroendocrine carcinoma is associated with childhood myelodysplastic syndrome in hyper-IgM syndrome. (*Korean J Hematol 2009;44:330-335.*)

**Key Words:** Hyper-IgM syndrome, Neuroendocrine carcinoma, Childhood myelodysplastic syndrome

### 서 론

선천성면역결핍증은 면역 체계의 이상으로 세균, 진균, 바이러스, 기생충 등의 감염에 효과적으로 대항하지 못하는 질환이다.<sup>1,2)</sup> 면역체계결핍 원인에 따라 체액면역결핍증, 세포면역결핍증, 복합면역결핍증, 식세포이상, 보체결핍증 등으로 분류된다. 선천성면역결핍증은 과거에 비하여 발병 빈도가 높아진 것은 향상된

검사, 면역 및 분자유전 진단기법 등이 도입되었기 때문이다.<sup>3-5)</sup> 면역결핍증의 치료는 감염예방을 위한 항생제 복용 및 반복적인 감염에 따른 적절한 항생제 치료와 보전적 면역치료 등이 시행되어 수명이 연장되고 있으나, 근본적인 치료로 줄기세포이식 및 유전자치료가 시도되고 있다.<sup>6,7)</sup> 고 IgM증후군은 대부분 활성화된 T림프구의 CD40리간드(CD40L, CD154) 변이로 B림프구의 CD40에 작용하지 못하여 B림프구에서 만들어진 IgM이 IgG, IgA, IgE의 면역글로불린으로 전환되지

접수 : 2009년 10월 16일, 수정 : 2009년 11월 25일

승인 : 2009년 11월 25일

교신저자 : 이영진, 전북 익산시 신용동 344-2

⑨ 570-711, 원광대학교 의과대학병원

진단검사의학과

Tel: 063-859-1862, Fax: 063-842-3786

E-mail: jin20@wku.ac.kr

본 논문은 2007년 원광대학교 교내연구비 지원에 의해 연구되었음.

Correspondence to : Young-Jin Lee, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Wonkwang University School of Medicine, Wonkwang University Hospital 344-2, Shinyong-dong, Iksan, 570-711, Korea  
Tel: +82-63-859-1862, Fax: +82-63-842-3786  
E-mail: jin20@wku.ac.kr

못하여 IgM은 증가되지만 IgG, IgA, IgE은 감소되며, 호중구 및 혈소판 감소가 동반될 수 있는 복합면역결핍질환이다.<sup>8)</sup> 이들은 생후 6개월에서 2세 사이에 빈번한 감염이 발생되어 선천성면역결핍증으로 진단되며 주기적으로 면역글로불린 주사치료와 감염예방 및 감염에 대하여 항생제로 복합치료를 한다. 선천성면역결핍증은 항원인지에 장애가 있어 감염, 자가면역질환, 림프구증식증 또는 고형암 발생 빈도가 높음이 보고되고 있다.<sup>9)</sup> 그러나 골수형성이상증후군이 동반된 경우는 없었다.

본 환자는 IgM 증가, IgG 감소, IgA 감소, IgE, 감소, 호중구 감소로 생후 6개월에 선천성면역결핍증으로 판정 후 고IgM증후군으로 진단되어 주기적으로 정맥면역글로불린 치료와 감염 치료를 받던 11세 남아에서 신경내분비암과 소아골수형성이상증후군이 동시에 발생된 증례로 국내 및 국외에서 처음으로 보고되는 증례로 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 증례

환자: 11세, 남아

주소: 복통 및 복부팽만

**현병력:** 매달 면역글로불린 주사 치료를 받고 있는 고IgM증후군 환자에서 내원 1주 전부터 복부 팽만과 불편함을 호소하였으며 상복부에서 종괴가 촉지되었다.

**과거력:** 생후 6개월 때 타 종합의료기관에서 선천성면역결핍증으로 진단받고, 4세부터 원광대학교 의과대학병원에서 빈번한 중이염 및 상기도 감염 등으로

자주 입원치료를 받았으며, 4세에 폐농양과 무기폐로 우엽절제술을 받았고, 5세에 우측 무릎관절 염증으로 수술을 받았다.

**투약력:** 4주 간격으로 감염이 동반된 경우 정맥내 면역글로불린 400 g/kg, 감염이 없는 경우 예방적으로 6~9 g 면역글로불린 주사 치료하였으며, 화학요법치료 받은 과거력은 없었다.

**가족력:** 여동생은 면역결핍증상은 없었으며, 외삼촌 등 어머니 친족에 면역결핍증으로 진단된 경우는 없었다.

**신체검사 소견:** 혈압은 80/120 mmHg, 맥박은 분당 70회, 호흡수는 분당 50회, 체온은 39.5°C로 측정되었고 의식은 명료하였다. 복부가 팽대하고 상복부에서 종괴가 만져졌다.

**검사소견:** 원광대학교 의과대학병원에 내원한 4세 이후 4주 간격으로 정맥내 면역글로불린 주사 치료를 받으면서 검사한 면역글로불린과 일반 혈액검사는 Table 1과 같다. 8세 때 8주간 정맥내 면역글로불린 주사 치료를 받지 않아 IgM 증가, IgG 감소, IgA 감소, IgE 감소된 소견이 보였다. 첫 입원하여 검사한 면역표지자에서 림프구  $4.55 \times 10^9/L$ , CD3은 63.18% ( $2.87 \times 10^9/L$ ), CD4은 30.18% ( $0.87 \times 10^9/L$ ), CD8은 29.91% ( $0.86 \times 10^9/L$ ) CD4/CD8 1.01이었다.

최근 환자는 복통과 복부팽만이 발생되어 검사한 일반혈액검사에서 백혈구는  $4.49 \times 10^9/L$  (호중구 57%, 림프구 22%, 단구 20%, 호산구 1%), 혈색소 111 g/L, 혈소판  $312 \times 10^9/L$ , 적혈구침강속도 52 mm/hr이었고, 응고검사 PT 14.8초(68.6%, INR 1.24), aPTT 44.4초 (23~35초)이었다. 말초혈액도말에서 적혈구 대소부

Table 1. The level of serum immunoglobulin and leukocyte from year 2002 to year 2009

Date	Age (yr-mth)	IgM (g/L)	IgG (g/L)	IgA (g/L)	IgE (IU/mL)	WBC ( $\times 10^9/L$ )	Neutrophil ( $\times 10^9/L$ )	Lymphocyte ( $\times 10^9/L$ )
02-6-1	4-2	2.49	<2.12	0.64	<0.1	0.5		
02-8-5	4-4	1.81	3.22	0.43	NT	4.5	1.0	3.4
03-8-4	5-4	2.95	4.32	1.11	<0.1	4.9	1.1	3.1
04-6-2	6-2	3.26	3.63	1.34	<0.1	5.34	0.98	3.21
05-7-21	7-3	3.53	3.95	1.44	<0.1	4.69	0.77	3.19
06-4-12*	8-0	3.76	3.06	0.13	<0.1	NT	NT	NT
06-6-12	8-2	3.74	3.61	1.80	<0.1	4.26	0.49	2.82
07-7-12	9-3	3.68	5.05	1.20	<0.1	3.35	0.38	2.24
09-1-23†	11-7	1.81	3.50	0.86	<0.1	4.49	2.56	1.01

Abbreviations: NT, Not test; yr, year; mth, month.

Aged-matched Immunoglobulin controls 1~5 years, 5~13 years: IgM 0.5~1.1, 0.6~1.7; IgG 5~12, 7~15; IgA 0.3~1.3, 0.8~2.3.

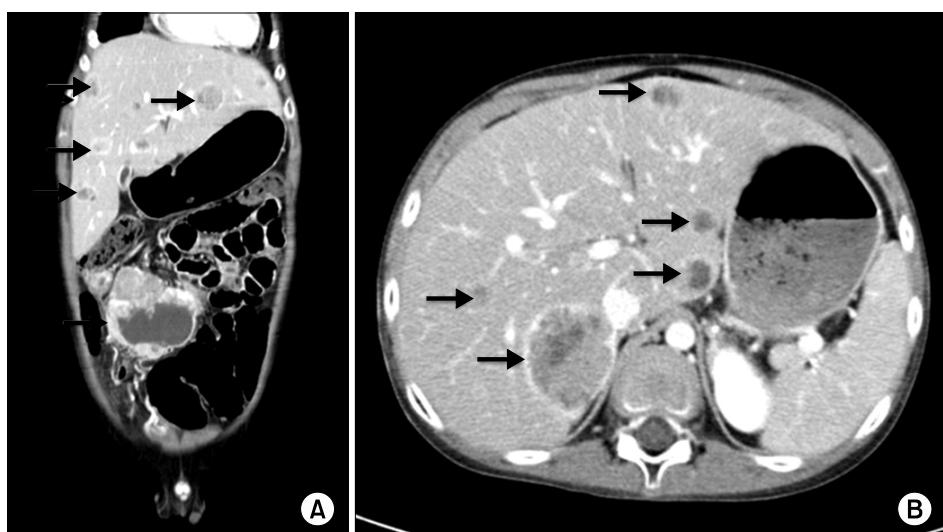
\*Not treat intravenous immunoglobulin for 8 weeks and first bone marrow examination †Second bone marrow examination.

동증(anisocytosis) 소견과 호중구에서 독성파립, 독성공포 및 거대세포변화의 형성이상이 관찰되었으나, 미성숙백혈구는 관찰되지 않았다. 화학검사에서 단백질 56 g/L, 알부민 33 g/L, 총 빌리루빈 8 mg/L, AST 19 IU/L, ALT 9 IU/L, 혈중요소질소 86 mg/L, 크레아티닌 8 mg/L, CRP 407 mg/L이었다. 진단면역검사 IgG 3.50 g/L (7.00~16.00 g/L), IgA 0.86 g/L (0.70~4.00 g/L), IgM 1.81 g/L (0.40~2.30 g/L), IgE <0.1 IU/L (1~100 IU/L)이었다. B형 바이러스의 표면항원(HBsAg)은 양성, e항원 양성(HBeAg)이었고, 표면항체(anti-HBs)는 음성, e항체(anti-HBe) 음성, 중심 IgG 및 IgM 항체(anti-HBc IgG, anti-HBc IgM) 음성이었으며, 거대세포

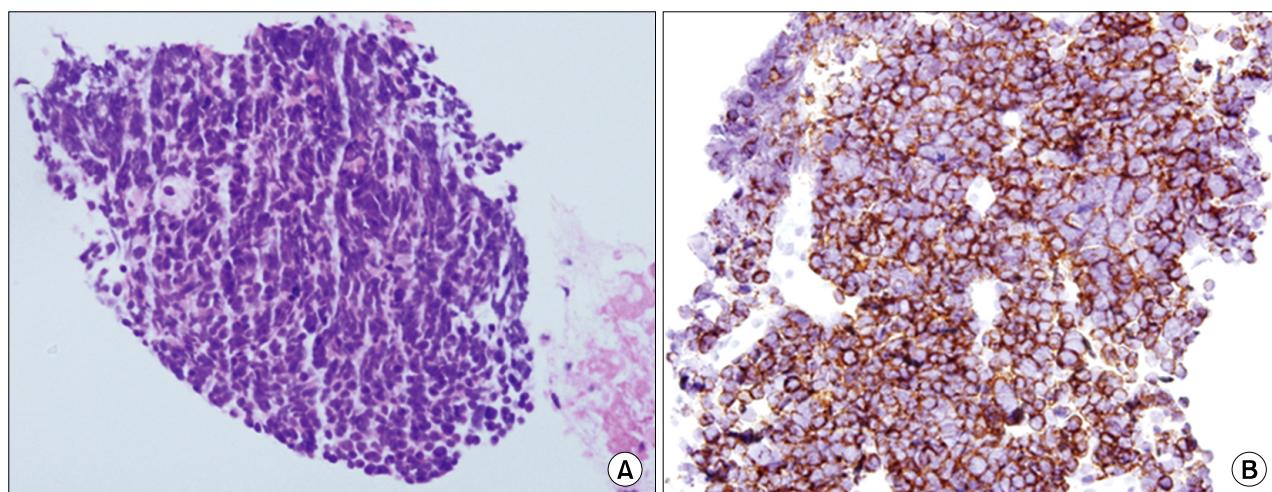
바이러스(CMV) IgM 항체 음성, Epstein-barr 바이러스 (EBV) IgM항체도 음성이었다.

**방사선 소견:** 복부 전산단층촬영(CT)에서 횡행결장 인접된 곳에 약 8.5 cm종괴와 횡행결장 시작부위에 여러 개의 종괴 및 간에서도 다양한 크기의 종괴가 전이되어 관찰되었다(Fig. 1).

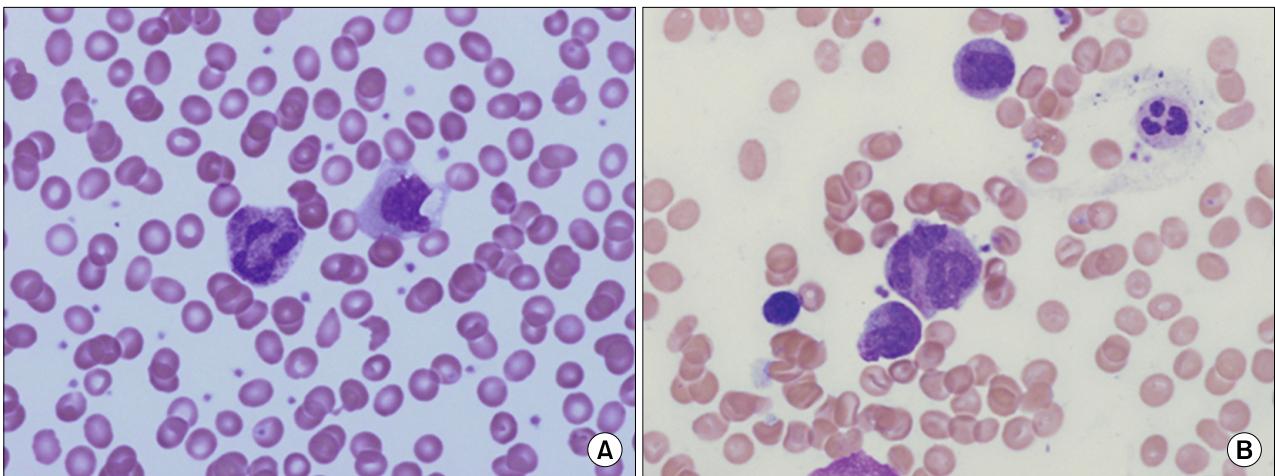
**조직생검 및 골수흡입소견:** 복부초음파를 이용하여 얻은 가는바늘 흡입생검 조직에서 세포들이 뭉쳐서 있는 소세포암이 관찰되었고, 이들은 Ki-67, pan-CK, synaptophysin 면역조직화학염색에서 양성반응을 보였으나, chromatogranin, 신경특이에놀레이즈(NSE), 백혈구공통항원(LCA), T림프구항원(CD3), B림프구항원



**Fig. 1.** Abdominal CT scan findings. (A) Horizontal abdominal CT scan revealed an 85×79 mm cystic change of tumor mass in the transverse colon, multiple enlarged mass around colon, and in the liver. (B) Transversal abdominal CT scan showed multiple variable sized liver lesions.



**Fig. 2.** Microscopic finding of the abdominal mass. (A) Compact tumor cells and sheaths proliferations consistent with small round cell cancer (H&E stain,  $\times 200$ ). (B) Immunohistochemically tumor cells show strong positivity for the synaptophysin (synaptophysin stain,  $\times 200$ ).



**Fig. 3.** Microscopic finding of peripheral blood and bone marrow aspiration. (A) Neutrophil showed megaloblastic change (PB, Wright stain,  $\times 1,000$ ). (B) Megaloblastic change and abnormal lobulated neutrophils (BM, Wright stain,  $\times 1,000$ ).

(CD20) 및 desmin에서 음성반응을 보여 신경내분비암으로 진단하였다(Fig. 2).

복부내 암세포의 전이가 관찰되어 골수로 전이여부를 확인하기 위하여 시행한 골수흡입도말에서 세포총실도는 정상이었으며, 적혈모구 수, 골수구세포, 및 거핵모세포 수는 정상이었다. 골수흡입도말에서 30% 이상의 과립구에서 거대세포변화 및 비정상적인 분엽 등의 형성이상 소견이 보였으며 말초혈액에서 호중구는 거대세포 변화가 관찰되었다. 골수흡입도말에서 10% 이하의 적혈모구 및 거핵모세포에서 형성이상 소견이 관찰되었고, 모세포는 3.5%가 관찰되어 소아 골수형성이상증후군으로 진단을 하였다(Fig. 3).

**치료 및 경과:** 환아에게 신경내분비암에 대한 복합화학요법이 시도되었으나 종괴는 화학요법에 반응하지 않고 크기가 커지면서 여러장기로 전이되어 다기관기능상실이 발생되어 사망하였다.

## 고 찰

면역결핍질환은 면역항체, 백혈구, 보체 등에 하나 또는 복합적 결함이 있어 세균, 바이러스, 진균, 기생충 등의 미생물에 의한 높은 빈도의 감염이 발생되며 비정상적인 세포에 대해 적절하게 반응을 하지 못하기 때문에 자가면역질환 및 암 발생이 동반된다.<sup>1,9)</sup> 면역결핍증에서 흔히 발생되는 종양은 Wiskott-Aldrich증후군에서 EBV감염된 B세포에서 림프종, 공통변이면역결핍증 및 다른 면역결핍증에서 *H. pylori*와 관련된 위암 발생이 보고되고 있다. 면역결핍은 유전자 및 염

색체 이상, 불명의 유전자 등에 의한 선천성 원인과 약물, 호르몬, 감염, 지속되는 질환 등에 의한 후천성 원인으로 분류된다. 생후 3~6개월 신생아는 면역글로불린이 모두 감소된 생리적 면역글로불린감소증이 나타나기 때문에 선천성면역결핍증으로 오인되기 쉬어 주의 깊은 판독이 요구된다. 선천성면역결핍증은 증상이 주로 유년소아기에 발생되며, 다양한 유전자 이상으로 발생된다.<sup>2-4)</sup> 선천성면역결핍증은 B세포 결함에 의해 발생되는 체액면역결핍증, T 세포결함에 의해 발생되는 세포면역결핍증, B세포 및 T 세포 이상으로 발생하는 복합면역결핍증. 식세포이상 면역결핍증으로 분류된다. 선천성면역결핍증의 발생빈도는 체액면역결핍 질환, 세포면역결핍질환, 식세포면역결핍질환, 복합면역결핍질환 순이며, 진단을 위하여 병력 및 가족력 조사가 필요하며, 전체혈구계산(CBC), 말초혈액도말, 혈청 면역글로불린, B림프구 및 T림프구, 보체 등의 기본적인 검사와 확진을 위하여 유전자검사가 필요하다. 특정 유전자변이 검사가 유용한 진단법이나 일부 질환에서는 유전자 이상이 발견되고 있지 않음에 따라 복합적 소견을 이용하여 진단해야 한다.<sup>2,4)</sup> 고 IgM증후군은 복합면역결핍질환으로 질환을 유발하는 유전자변이는 CD40L, CD40, 활성유도시스티딘 탈아민효소(activation-induced cytidine deaminase, AICDA), 유라실-DNA 글리코실효소(uracil-DNA glycosylase, UNG), 핵산인자 kB 필수중재유전자(NF- $\kappa$ B essential modulator gene, NEMO) 등에 의해 발생되기 때문에 고 IgM증후군이 의심될 때는 해당 유전자를 분석해야 한다.<sup>5,7,8,10)</sup>

선천성면역결핍증 진단을 위한 간단하고 객관적이며 명확한 진단기준을 마련하기 위하여 확실한(definitive), 확실한 듯한(probable), 가능한(possible) 단계로 나누고 있다. X염색체연관 고 IgM증후군(X-linked hyper-IgM syndrome, XLHIM)의 확실한(definitive), 확실한 들판(probable), 가능한(possible) 진단기준은 아래와 같다.<sup>3)</sup> 확실한(definitive) 기준은 남자환자에서 혈청 IgG는 감소하고 CD40L 유전자 변이가 있거나 모성 친족의 남자에서 XLHIM로 진단된 경우이다. 확실한 들판(probable)한 진단기준은 남자환자에서 혈청 IgG는 감소하고 아래 네가지가 모두 포함된 경우이다. 첫째 정상 T 림프구 수 및 자극제에 정상으로 증식하며, 둘째 정상 또는 증가된 B림프구 수가 있으나 항원특이 IgG항체가 없으며, 셋째 다음의 하나 또는 그 이상 감염 또는 합병증이 있을 때 1) 생후 5세에 반복되는 세균감염, 2) 생후 1년에 *Pneumocystis carinii* 감염, 3) 호중구 감소, 4) *Cryptosporidium*관련 설사, 5) 경화쓸개관염, 6) 파보바이러스에 의한 무형성빈혈 중, 넷째 활성화된 CD4 세포의 표면에 CD40L이 없는 경우이다. 가능한(possible) 진단기준은 남자환자에서 IgG는 감소하고 T 림프구와 B림프구 수는 정상이면서 아래 조건이 한 가지 이상인 경우이다. 첫째 혈청 IgM은 증가, 둘째 생후 1년에 *P. carinii* 감염, 셋째 파보바이러스에 의한 무형성빈혈, 넷째 *Cryptosporidium*관련 설사, 다섯째 심한 간질환(경화쓸개관염) 증상이 있는 경우이다. 본 증례 환아에서 고 IgM증후군의 가능한 진단기준으로 남자환자에서 혈청 IgG 감소하고 T 림프구와 B 림프구 수는 정상이면서 혈청 IgM 증가가 되어 진단기준을 충족하였다. 그러나 가능한 진단기준에 해당하는 다른 경우는 확인되지 않았기 때문에 알 수 없었고 확실한(definitive) 진단을 위하여 CD40L 등의 유전자 검사를 하지 못한 아쉬운 점이 있다. 또한 Table 1에서 8세를 제외하고 고 IgM 증후군의 특징적인 소견인 IgM 정상 또는 증가, IgG 감소, IgA 감소, IgE 감소의 특징적인 소견이 보이지 않은 것은 정맥 면역글로불린을 감염시 400 mg/kg을 주사하였고, 감염예방을 위해 6~9 g을 주사하였기 때문으로 추정된다.

고 IgM증후군에서 신경내분비암이 발생은 Hayward 등에 의해 처음 발표되었고 이후 10여 증례가 보고되었다.<sup>11-14)</sup> 위장췌장계 신경내분비종양은 모든 소화기 종양의 2%를 차지하는 빈도가 낮은 종양이다. CD40L 결핍된 고 IgM증후군에서 *Cryptosporidium* 감염 등에 의해 만성담관염, 간경화가 발생되며 감염과 다른 요소가 관여하여 신경내분비암이 발생되는 것으로 추정

되고 있다. 본 증례에서 이전에 *Cryptosporidium*의 감염이 발생되었는지는 검사되지 않았지만 신경내분비암이 결장 주위 및 간에 다발적으로 발생되었다. 고 IgM 증후군 50% 환자에서 호중구 감소가 본 증례 환아에서도 관찰되어 호중구 감소의 여러 원인을 조사하기 위하여 신경내분비암이 발생 2년 6개월 전에 골수검사를 시행하였다. 이때 골수흡입도말에서는 과립구세포가 감소하여 말초혈액에 호중구가 감소됨을 알 수 있었으나 골수형성이상증은 관찰되지 않았다. 이후 환아에서 신경내분비암이 진단된 후 골수로의 암세포 전이여부를 확인하기 위하여 시행한 두번째 골수흡입도말에서 저명한 과립구형성이상 소견인 거대세포변화 및 비정상적인 분엽의 과립구와 일부 적혈모세포 및 거핵모세포에서 형성이상소견이 관찰되어 2008년 혈액종양의 WHO분류법에 추가된 소아 골수형성이상증후군으로 진단되었다.<sup>15)</sup> 소아 골수형성이상증후군을 진단하기 위하여 감염에 대한 이차적인 소견을 배제 할 수 있었던 것은 첫번째 골수검사를 시행할 당시에도 감염으로 입원하여 검사하였으며, 이때는 골수형성이상증후군 소견이 없었고, 두번째 골수검사 당시에는 감염보다 복부에 종괴가 있어 골수로의 암세포 전이여부를 확인하기 위하여 골수검사를 하였는데 저명하게 골수형성이상소견이 관찰되어 소아 골수형성이상증후군으로 진단 할 수 있었다.

이에 저자들은 고 IgM증후군에서 신경내분비암과 소아골수형성이상증후군이 동반된 증례가 국내 및 국외에 처음으로 발생되었기에 이를 보고 하고자 한다.

## 요약

선천성면역결핍증은 면역글로불린, 백혈구, 보체의 하나 또는 그 이상이 있다. 이들 환자는 호흡기 감염율이 높아 감염에 대한 치료를 해야 하며, 치료로 유전자 또는 줄기세포가 시도되고 있다. 저자들은 고 IgM증후군의 질환을 앓는 11세 남아에서 복부팽만과 복통을 주소를 한 증례를 경험하였다. 복부컴퓨터단층촬영에서 여러 개의 복부 종괴가 관찰되었고, 조직검사에서 신경내분비암으로 진단되었다. 골수검사에서 암세포는 관찰되지 않았으나 과립구형성이상소견이 관찰되어 소아 골수형성이상증후군으로 진단되었다. 본 증례는 고 IgM증후군에서 신경내분비암과 소아 골수형성이상증후군이 동반된 국내외 첫 증례이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Carneiro-Sampaio M, Coutinho A. Immunity to microbes: lessons from primary immunodeficiencies. *Infect Immun* 2007;75:1545-55.
- 2) Hahn YS. Detection and diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Korea J Pediatr* 2004;47: 475-9.
- 3) Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999;93:190-7.
- 4) Lim MS, Elentitoba-Johnson KS. The molecular pathology of primary immunodeficiencies. *J Mol Diagn* 2004;2:59-83.
- 5) Lee WI, Torgerson TR, Schumacher MJ, Yel L, Zhu Q, Ochs HD. Molecular analysis of a large cohort of patients with the hyper immunoglobulin M (IgM) syndrome. *Blood* 2005;105:1881-90.
- 6) Puck JM, Malech HL. Gene therapy for immune disorders: good news tempered by bad news. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:865-9.
- 7) Al-Ghonaium A. Stem cell transplantation for primary immunodeficiencies: king faisal specialist hospital experience from 1993 to 2006. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:S53-6.
- 8) Lougaris V, Badolato R, Ferrari S, Plebani A. Hyper immunoglobulin M syndrome due to CD40 deficiency: clinical, molecular, and immunological features. *Immunol Rev* 2005;203:48-66.
- 9) Knowles DM. Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. *Mod Pathol* 1999;12:200-17.
- 10) Revy P, Muto T, Levy Y, et al. Activation-induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell* 2000;102:565-75.
- 11) Hayward AR, Levy J, Facchetti F, et al. Cholangiopathy and tumors of the pancreas, liver, and Biliary tree in boys with X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *J Immunol* 1997;158:977-83.
- 12) Erdos M, Garami M, Rákóczi E, et al. Neuroendocrine carcinoma associated with X-linked hyper-immunoglobulin M syndrome: report of four cases and review of the literature. *Clin Immunol* 2008;129:455-61.
- 13) Malhotra RK, Li W. Poorly differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma associated with X-linked hyperimmunoglobulin M syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:847-50.
- 14) Zirkin HJ, Levy J, Katchko L. Small cell undifferentiated carcinoma of the colon associated with hepatocellular carcinoma in an immunodeficient patient. *Hum Pathol* 1996;27:992-6.
- 15) WHO. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. In: Baumann I, Niemeyer CM, Bennett JM, Shannon K, eds. *Childhood Myelodysplastic syndrome*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008: 104-7.