

베체트병에 동반된 골수형성이상 증후군 1예

경북대학교 의과대학 내과학교실

김경훈 · 김지민 · 한승우 · 남언정 · 강영모

A case of Behçet's disease complicated with myelodysplastic syndrome

Kyung Hoon Kim, M.D., Ji Min Kim, M.D., Seung Woo Han, M.D., Eon Jeong Nam, M.D. and Young Mo Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Behçet's disease (BD) is a chronic systemic inflammatory vasculitis. Its pathogenesis includes neutrophil hyperfunction and the overproduction of inflammatory cytokines, including TNF- α . BD is often accompanied by leukocytosis, but is rarely associated with myelodysplastic syndrome (MDS). MDS is an acquired clonal hematopoietic stem cell disorder, characterized by ineffective, dysplastic hematopoiesis with peripheral cytopenia. The development of MDS is associated with genetic abnormalities, abnormal microenvironmental and immunological influences, and drugs. A few cases of BD complicated with MDS have been reported, many of which have intestinal ulcers, refractory anemia (RA), and a cytogenetic abnormality of trisomy 8. We present a case of BD complicated with MDS, which had intestinal ulcers unresponsive to immunosuppressive agents, and a subtype of RA with the double karyotypic abnormalities 1q duplication and Y deletion, instead of trisomy 8. (Korean J Med 75:S921-S925, 2008)

Key Words: Behçet's disease; Myelodysplastic syndrome

서 론

베체트병은 재발성 구강궤양, 외음부 궤양, 눈의 염증, 그리고 피부 병변 등의 증상을 나타내는 전신 혈관염의 일종으로서, 비정상적으로 항진된 중성구 활성화, TNF- α 를 포함한 염증성 시토카인의 과도한 생성 등의 이상소견을 동반한다¹⁻³⁾. 베체트병에 동반되는 혈액학적 이상소견으로는 백혈구증가증이 가장 흔하지만 혈구감소증이 관찰되기도 하며⁴⁾ 드물게 골수형성이상증후군(Myelodysplastic syndrome)이 동반된다⁵⁻⁹⁾. 골수형성이상증후군은 조혈 전구세포의 기능 장애로 인한 비효율적인 조혈작용 및 조혈세포의 이형성(dysplasia), 그리고 말초혈액의 혈구감소증을 특징으로 하는 질환군으로서, 일부에서는 급성 백혈병으로 진행된다¹⁰⁻¹²⁾.

조혈전구세포에 대한 손상이나 조혈전구세포 내에 발생한 돌연변이, 그리고 이와 동반된 면역학적 이상소견이 관련되어 있는 것으로 추정되며^{10, 11)}, 20~30%에서 약물이나 이온화 방사선 등에 의하여 이차적으로 발생한다¹³⁻¹⁶⁾.

베체트병과 골수형성이상증후군이 동반되는 경우는 전 세계적으로 약 50예가 보고되어 있는데, 임상적으로는 안질환의 빈도가 낮고 장궤양 발생의 빈도는 높은 특성을 보이고 85% 이상에서 8번 세염색체증(trisomy 8)의 세포유전학적 이상소견을 동반한다⁵⁻⁹⁾. 골수형성이상증후군이 선행한 경우에는 베체트병이 약 5년 이내에 발생하였고, 고령 환자 들인 반면, 베체트병이 선행한 경우에는 두 질환의 발생 시기의 시간간격이 1년 4개월부터 28년까지 다양하였고, 발병 연령도 낮았다⁵⁻⁹⁾. 베체트병이 선행하는 경우, 조절되지 않

• Received: 2007. 9. 3

• Accepted: 2007. 10. 1

• Correspondence to: Young Mo Kang, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital, Samduk 2-Ga, Junggu, Daegu 700-721, Korea E-mail: ymkang@knu.ac.kr

는 만성 염증성 면역반응과 치료에 사용된 면역억제제 등이 골수형성이상증후군의 발병과 관련되어 있을 것으로 추정된다. 두 질환 모두 염증성 시토카인의 발현 증가, 비정상적인 중성구 기능^{1, 2, 8, 10, 11)}과 T 세포의 이상소견^{1, 2, 10, 11)}, 그리고 TNF- α 의 증가로 인한 골수세포의 세포자멸사 증가와 이형성 소견^{4, 10, 11)} 등의 면역학적 이상소견을 동반한다. 또한 만성 염증질환 내의 활성화된 염증세포와 면역억제제는 DNA 가닥 손상 (DNA strand break), 자매염색체 교환 (sister chromatid exchange), 그리고 돌연변이 등의 유전체 손상을 유발할 수 있는데^{13, 14, 17, 18)}, 원발성 골수형성이상증후군의 40~70%, 약제에 의한 이차성의 경우에는 95%에서 염색체 이상소견이 관찰된다¹²⁾.

저자들은 장궤양이 동반된 베체트병으로 진단받고 아자티오프린을 포함한 면역억제제를 복용하였으나 증상의 악화와 반복을 반복하던 환자에서 1번 염색체 장완 중복과 Y 염색체 결손의 세포유전학적 이상소견을 가진 골수형성이상증후군 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 조○래, 48세, 남자

주 소: 3개월 간의 어지러움과 노작성 호흡곤란

현병력: 내원 8년 전부터 재발성 구강궤양이 있어왔으며, 4년 전 성기궤양과 하지의 결절성 홍반이 동반되어 본원 피부과에서 International Study Group for Behcet's Disease 진단 기준³⁾에 따라 베체트병으로 진단받았다. 진단 당시 말초혈액검사서 백혈구 $5.08 \times 10^9/L$ (중성구 52.7%, 림프구 37.9%, 단핵구 5%), 혈색소 8.9 g/dL, 혈소판은 $331 \times 10^9/L$ 이었고, 교정한 그물적혈구 계산치는 0.75%이었다. 말초혈액 도말검사서 정적혈구성과 정혈색소성 빈혈, 적혈구 부동증, 그리고 변형적혈구 증가증(poikilocytosis)이 관찰되었으며, 혈청 철분과 페리틴은 각각 32 ug/dL, 14.8 ng/mL으로 감소되어 있었다. 골수 천자검사서 저장철 감소 이외의 조혈형성이상(dyshematopoiesis) 소견은 보이지 않았다(그림 1). 베체트병에 대해서는 콜키신을 복용하였고, 철결핍성 빈혈과 만성 질환과 관련된 빈혈이 동반된 것으로 진단받고 철분제를 복용하였으며 3개월 후에는 혈색소가 10.9 g/dL로 호전되는 양상을 보였다. 내원 3년 전, 우하복부 통증이 동반되어 실시한 대장내시경 검사와 복부 전산화 단층촬영 검사에서 구조변형을 동반한 깊은 궤양 소견이 회장 말단부에서 관찰되었다(그림 2). 환자는 베체트병에 동반된 말단회장 궤양으로

진단받고 콜키신과 함께 프리드니솔론(0.5 mg/kg)과 아자티오프린(1 mg/kg)을 복용하기 시작하였다. 치료에 반응이 좋지 않아, 3개월 후부터는 사이클로스포린을 추가로 복용하였고, 이후에도 장궤양은 호전과 악화를 반복하였다. 외래에서 시행한 추적 말초 혈액검사에서는 백혈구 $4.5 \sim 6.1 \times 10^9/L$, 혈색소 10.1~11.9 g/dL, 혈소판 $120 \sim 151 \times 10^9/L$ 로 유지되었으며, 내원 6개월 전 임의로 약제를 중단할 당시에는 백혈구 $7.3 \times 10^9/L$, 혈색소 11.1 g/dL, 혈소판 $70 \times 10^9/L$ 이었다. 내원 3개월 전부터 무기력감과 어지러움, 노작성 호흡곤란 등의 증상이 발생하기 시작하였으며 최근 증상이 악화되어 내원하였다.

과거력 및 가족력: 특이사항 없음.

신체검사 소견: 내원 당시 혈압 110/60 mmHg, 맥박 92/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.7°C이었다. 만성병색을 보였으며 결막은 창백하였다. 두경부 진찰, 흉부 진찰, 그리고 복부 진찰에서 특이소견이 없었으며 사지에 점상 출혈반이나 피부 병변은 없었다.

검사 소견: 말초혈액검사서 백혈구 $2.24 \times 10^9/L$ (중성구 36%, 림프구 48%, 단핵구 10%, 골수세포(myelocyte) 1%, 아세포 5%), 혈색소 3.6 g/dL, 혈소판 $23 \times 10^9/L$ 였으며 말초혈액 도말검사서 적혈구 부동증과 변형적혈구의 증가가 현저하였다. 골수 천자검사서 세포충실도는 90~100%로 증가되어 있었으며 아세포는 3.1%이었고, 모든 세포계열에서 다양한 조혈형성이상 소견이 관찰되었다(그림 3). 골수세포의 염색체검사서 46,XY,dup(1q)/45,X,-Y,dup(1q)의 이상소견이 관찰되었다.

치료 및 경과: 환자는 골수형성이상증후군 중에서 불응성 빈혈, WHO 분류기준으로는 다계열 형성이상 불응성 혈구 감소증 (RCMD: refractory cytopenia with multilineage dysplasia)으로 진단받았다. 환자는 타병원으로 전원되어 골수이식수술을 받았으며 현재 타병원에서 추적관찰 중이다.

고 찰

베체트병과 골수형성이상증후군이 동반된 증례보고는 약 50예이며, 대부분 일본에서 보고되어 있고 이외의 나라에서는 증례보고가 드물다^{5,9)}. 이들 환자는 임상적으로 장궤양을 동반한 베체트병을 가진 경우가 많으며, 골수형성이상증후군의 아형으로는 불응성 빈혈을 가장 흔하게 동반한다. 8번 염색체염색체증 염색체 이상이 베체트병과 골수형성이상증후군이 동반된 경우의 약 85%에서 발견되는데^{5,8)}, 이 염색체 이상은 전체 골수형성이상증후군 환자에서는 약 10%에서만

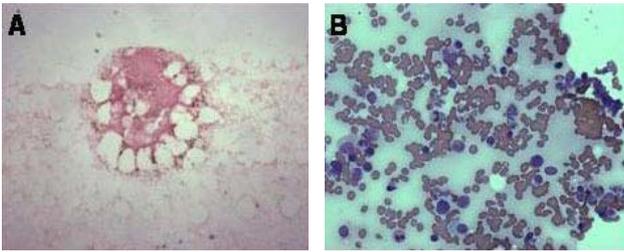


Figure 1. Initial bone marrow findings. Bone marrow aspiration shows (A) decreased stored iron (Iron stain $\times 40$) and a normal distribution of nucleated cells (Wright-Giemsa stain $\times 200$).

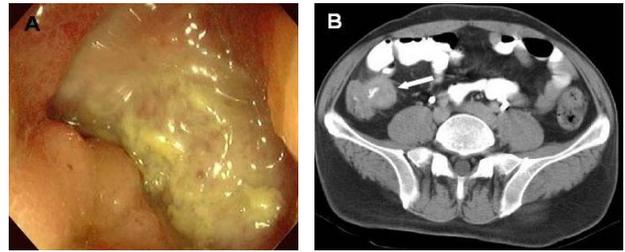


Figure 2. Ulcer in the terminal ileum. (A) Colonoscopy shows a large, deep ulcer in the terminal ileum. (B) Abdominal computed tomography (CT) shows bowel wall thickening of the terminal ileum (arrow).

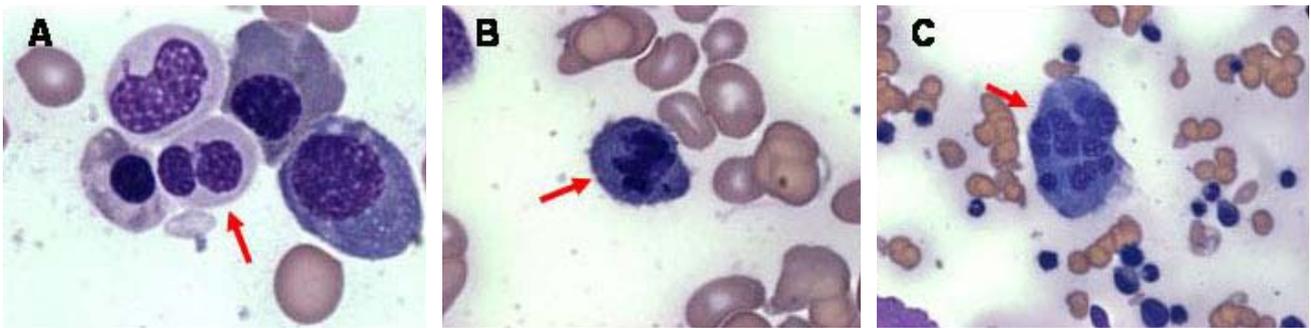


Figure 3. Follow-up bone marrow findings. Bone marrow aspiration shows trilineage dysplasia, including (A) a pseudo-Pelger-Huet anomaly in the myeloid lineage (Wright-Giemsa stain $\times 1000$), (B) karyorrhexis in the erythroid lineage (Wright-Giemsa stain $\times 1000$), and (C) megakaryocytes with multiple widely separated nuclei (Wright-Giemsa stain $\times 400$).

관찰된다¹². 8번 염색체에는 다양한 시토카인 및 시토카인 수용체 유전자가 위치하고 있으며 8번 세염색체증은 이런 염증성 시토카인 및 시토카인 수용체 유전자의 발현을 증가 시킴으로써 베체트병과 같은 자가면역질환 발생에 관계할 것으로 추정된다^{8,9}. 본 증례는 장궤양을 동반한 베체트병으로 진단받은 후 불응성 빈혈 아형의 골수형성이상증후군이 발생한 경우로, 염색체 이상소견으로는 1번 염색체 장완 중복 및 Y 염색체 결손이 동반되었다. 1번 염색체 장완에는 Fas 리간드, TNFSF18, TGF- β , IL-10 등의 유전자가 위치하고 있으므로¹⁹, 1번 염색체 장완 중복은 이러한 유전자들의 발현의 증가와 관련되어 있을 가능성이 있다.

골수형성이상증후군에 동반되는 골수기능 부전은 면역매개성 기전과 관련되어 있다는 연구들이 보고되고 있으며, 골수형성이상 증후군 환자의 약 10%는 자가면역질환을 동반한다^{10,11}. 반면, 본 증례와 같이 베체트병이 선행하는 경우에는 조절되지 않는 만성 염증반응 및 면역억제제 사용 등이 골수형성이상증후군 발생에 미치는 영향에 대하여도 고려해 볼 수 있다.

베체트병은 염증조직 내로 중성구와 T 세포의 침윤, 중성구의 과다반응, T 세포의 이상소견, 항진된 T 세포-매개성 반응 등의 이상면역반응이 관련되어 있는 만성 염증성 질환으로서, 특히 Th1 면역반응에 관련된 시토카인들인 IL-2, IL-12, IFN- γ , 그리고 TNF- α 및 TNF- α 수용체의 발현이 증가되어 있다^{1,2}. TNF- α 는 중성구와 혈관내피세포를 활성화시켜 염증반응을 증폭시키고^{1,2}, 세포자멸사에 중요한 역할을 담당하며, 베체트병을 포함한 자가면역질환에서 골수기능저하와 관련이 있을 것으로 추정된다⁴. 베체트병에서 병의 활성도가 증가하면 혈구감소증이 증가할 수 있고 말초혈액검사에서 정상인 경우에도 약 50%에서 골수이형성 소견과 골수세포 자멸사의 증가가 관찰되었다는 연구보고도 있다⁴. 골수형성이상증후군의 특징은, 골수세포의 증식은 항진되어 있으나 골수세포의 과도한 세포자멸사로 인하여 말초혈액에서는 혈구감소현상이 발생한다는 점이다^{10,11}. 골수형성이상증후군의 골수조직에는 TNF- α 의 발현이 증가되어 있고 CD34+ 세포 표면에 세포자멸사에 관련된 Fas 리간드의 발현이 증가되어 있으며 세포자멸사 기전에 작용하는

caspase의 활성도가 증가되어 있음이 밝혀져 있다^{10, 11)}. 골수 세포의 세포자멸사가 증가될수록 골수형성이상증후군의 치료 반응율이 낮으며 이런 환자들의 혈청에는 TNF- α 를 포함한 염증성 시토카인의 증가가 더욱 저명하였다는 연구보고도 있다¹⁰⁾.

골수형성이상증후군의 병인기전에 자가면역기전이 관련되어 있다는 연구들은 많이 보고되어 있다¹⁰⁾. 골수형성이상증후군의 T 세포가 골수조직의 조혈작용을 저해할 것으로 생각되는데, 항원제시에 대한 T 세포의 비정상적 반응, 비정상적인 B 세포와 T 세포의 상호작용 등과 관련되어 있을 것으로 추정된다. 항-가슴샘세포 글로블린이나 사이클로스포린이 골수형성이상증후군 치료에 효과가 있고, 이러한 치료 전후에 T 세포의 레퍼토리의 변화가 관찰되는 점들은 T 세포기능 이상을 시사하는 점이다¹⁰⁾. 이외에도 단클론성 감마글로블린혈증(monoclonal gammopathy), 자가항체 발현, 감소된 NK 세포 활성도 등의 면역학적 이상소견도 관찰된다¹¹⁾.

만성 염증은 염색체 손상을 유발할 수 있다. 류마티스 관절염 궤양대장염(ulcerative colitis)등과 같은 만성 염증성 질환에서, 활성화된 염증세포들은 reactive oxygen species, 종양유발성 nitrosamine, 그리고 활성화된 발암전구물질들을 분비하여 DNA 가닥 손상, 자매염색체교환, 돌연변이 등의 염색체 이상을 유발할 수 있다^{17, 18)}. 베체트병에서 골수세포의 염색체 손상에 대한 연구가 보고되어 있지는 않지만, 베체트병이 만성적인 전신성 혈관염의 일종임을 고려해 볼 때, 지속적인 염증반응이 골수조직에 영향을 미쳤을 가능성도 있을 것으로 생각된다.

골수형성이상증후군은 베체트병의 치료를 위해 사용된 면역억제제에 의하여 이차적으로 발생할 수 있다. 아자티오프린에 의한 이차성 골수형성이상증후군의 경우, 사용된 아자티오프린의 누적용량 중앙값(median cumulative dose)은 약 140 gm이고, 치료기간 중앙값(median treatment duration)은 약 70개월이었다^{13, 14)}. 그리고 아자티오프린을 복용한 경우 골수형성이상증후군의 발생율이 약 100배 정도 높았다는 연구보고도 있다¹⁴⁾. 아자티오프린에 의해 발생한 골수형성이상증후군에서는 5번 염색체 결손과 7번 염색체 결손이 잘 동반되며 예후가 나쁘다고 알려져 있다^{12, 13, 15)}. 아자티오프린은 돌연변이, 종양유발물질에 의한 종양발생 잠복기의 감소, 자매염색분체 교환 기전 등을 통하여 골수형성이상증후군을 유발할 것으로 추정된다¹³⁾. 사이클로스포린도 골수형성이상증후군과 관련되어 있을 수 있다¹⁶⁾. 본 증례에서는 26개

월간 총 56 gm의 아자티오프린을 복용하였다. 본 증례에서 골수형성이상증후군 발생과 아자티오프린의 관련성을 배제할 수는 없으나, 베체트병에 동반된 장궤양 증상이 면역억제제 치료에도 잘 조절되지 않았던 점, 아자티오프린의 복용기간이나 복용용량이 상대적으로 적었던 점, 1번 염색체 장완 증복과 Y 염색체 결손은 원발성 골수형성이상증후군에서 더 흔하고 1번 염색체 장완 증복이 아자티오프린에 의한 염색체 이상소견으로 보고되어 있지 않다는 점¹²⁻¹⁵⁾, 그리고 약제에 의한 경우의 90%에서 관찰되는 5번 염색체 결손이나 7번 염색체 결손이 없다는 점들은 만성 염증성 면역기전이 골수형성이상증후군의 발생에 관련되어 있을 가능성을 시사하는 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 장궤양을 동반한 베체트병 환자에서 1번 염색체 장완 증복 및 Y 염색체 결손의 핵형 이상소견을 동반한 골수형성이상증후군 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 베체트병; 골수형성이상증후군

REFERENCES

- 1) Marshall SE. Behcet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 18:291-311, 2004
- 2) Suzuki Kurokawa M, Suzuki N. Behcet's disease. *Clin Exp Med* 4:10-20, 2004
- 3) International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 335:1078-1080, 1990
- 4) Arimura K, Arima N, Matsushita K, Akimoto M, Park CY, Uozumi K, Tei C. High incidence of morphological myelodysplasia and apoptotic bone marrow cells in Behcet's disease. *J Clin Immunol* 27:145-151, 2007
- 5) Suk KT, Kim HS, Kim JM, Baik SK, Lee DK, Kwon SO, Uh Y. A case of intestinal Behcet's disease associated with myelodysplastic syndrome with chromosomal trisomy 8. *Korean J Gastroenterol* 41:229-233, 2003
- 6) Kim JH, Kim BS, Nam DG, An JK, Moon TG, Jeong YT, Kim SI, Chung JS, Lee EY, Cho GJ. A case of myelodysplastic syndrome with Behcet's disease. *Korean J Hematol* 36:262-264, 2001
- 7) Tada Y, Koarada S, Haruta Y, Mitamura M, Ohta A, Nagasawa K. The association of Behcet's disease with myelodysplastic syndrome in Japan: a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 24(5 Suppl 42):S115-S119, 2006
- 8) Kawabata H, Sawaki T, Kawanami T, Shimoyama K,

- Karasawa H, Fukushima T, Masaki Y, Ogawa N, Hirose Y, Ozaki K, Shimanaka K, Takase S, Ueno H, Umehara H. *Myelodysplastic syndrome complicated with inflammatory intestinal ulcers: significance of trisomy 8. Intern Med* 45: 1309-1314, 2006
- 9) Oh EJ, Yoon JS, Park YJ, Cho CS, Kim BK. *Behcet's disease associated with myelodysplastic syndrome: a case report. J Korean Med Sci* 14:685-687, 1999
- 10) Liesveld JL, Jordan CT, Phillips GL 2nd. *The hematopoietic stem cell in myelodysplasia. Stem Cells* 22:590-599, 2004
- 11) Voulgarelis M, Giannouli S, Ritis K, Tzioufas AG. *Myelodysplasia-associated autoimmunity: clinical and pathophysiological concepts. Eur J Clin Invest* 34:690-700, 2004
- 12) Olney HJ, Le Beau MM. *Evaluation of recurring cytogenetic abnormalities in the treatment of myelodysplastic syndromes. Leuk Res* 31:427-434, 2007
- 13) Arnold JA, Ranson SA, Abdalla SH. *Azathioprine-associated acute myeloid leukaemia with trilineage dysplasia and complex karyotype: a case report and review of the literature. Clin Lab Haematol* 21:289-292, 1999
- 14) Knipp S, Hildebrandt B, Richter J, Haas R, Germing U, Gattermann N. *Secondary myelodysplastic syndromes following treatment with azathioprine are associated with aberrations of chromosome 7. Haematologica* 90:691-693, 2005
- 15) Menes M, Vakiani E, Keller CE, Ho EK, Colovai A, Nichols G, Diuguid D, Mears JG, Murty VV, Alobeid B, Bhagat G. *The spectrum of myelodysplastic syndromes post-solid organ transplantation: a single institutional experience. Leuk Res* 31:59-65, 2007
- 16) Ryffel B. *The carcinogenicity of ciclosporin. Toxicology* 73:1-22, 1992
- 17) Rosin MP, Anwar WA, Ward AJ. *Inflammation, chromosomal instability, and cancer: the schistosomiasis model. Cancer Res* 54(7 Suppl):1929S-1933S, 1994
- 18) Lee SH, Chang DK, Goel A, Boland CR, Bugbee W, Boyle DL, Firestein GS. *Microsatellite instability and suppressed DNA repair enzyme expression in rheumatoid arthritis. J Immunol* 170:2214-2220, 2003
- 19) Ahmad YA, Bruce IN. *Genetic epidemiology: systemic lupus erythematosus. Arthritis Res* 3:331-336, 2001