

## 폐쇄성 황달을 주증상으로 한 신생아백혈병 1예

김상범 · 이장훈 · 박준은

아주대학교 의과대학 소아청소년과학교실

### A Case of Neonatal Leukemia Presented with Obstructive Jaundice

Sang Bum Kim, M.D., Jang Hoon Lee, M.D. and Jun Eun Park, M.D.

Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Neonatal leukemia, which develops in first 4 weeks of life, is a rare group of hematologic neoplasm with various symptoms and prognosis. In rare cases, obstructive jaundice can be shown as initial presentation. Therefore, it is often misdiagnosed as cholestatic liver diseases. We report a case of neonatal leukemia with obstructive jaundice which was misdiagnosed as biliary atresia. This case was diagnosed with bone marrow aspirates at the age of 14th day, and the result was given that about 93% of the cells were lymphoblasts.

pISSN 2233-5250 / eISSN 2233-4580  
<http://dx.doi.org/10.15264/cpho.2014.21.1.37>  
**Clin Pediatr Hematol Oncol**  
**2014;21:37~40**

Received on March 17, 2014

Revised on April 3, 2014

Accepted on April 9, 2014

**Corresponding Author:** Jun Eun Park  
 Department of Pediatrics, Ajou  
 University Hospital, San 5,  
 Woncheon-dong, Yeongtong-gu,  
 Suwon 443-721, Korea  
 Tel: +82-31-219-5610  
 Fax: +82-31-219-5919  
 E-mail: pedpje@ajou.ac.kr

**Key Words:** Leukemia, Neonate, Obstructive jaundice

#### 서 론

신생아백혈병은 500만명의 출생아 당 1명, 전체 소아 백혈병에서 1% 이하로 매우 낮은 유병률을 보이는 질환이다[1]. 일반적으로 영아백혈병은 간비비대, 피부침범, 백혈구 증가, 그리고 중추신경계 침범 등의 증상을 내며, 위장관계 침범은 부검을 통해 발견되는 경우들이 있으나, 1차적으로 폐쇄성 황달증상 나타나는 경우는 더욱 더 드물다[2]. 그중에서도 신생아 시기에 진단된 백혈병의 경우에는 그 유병률이 더 낮고, 예후도 더 불량한 것으로 알려져 있다[3]. 일반적으로, 이처럼 신생아백혈병의 경우 피부 및 위장관계 등 초기 진단 시 말초 혈액에 전형적인 혈액학적 소견이 보이지 않으면 다른 질환으

로 오인되는 경우가 종종 있다. 국내 보고에서는 2006년 피하결절, 병적 신경반사, 백혈구 증가와 함께 MLL 유전자 재배열을 동반한 급성림프구성백혈병을 1례 보고한 사례는 있으나 폐쇄성 황달증상을 보이진 않았다[4]. 해외 보고에서도 보고 사례가 드물어, 이에 저자들은 폐쇄성 황달이 주 증상으로, 초기 진단 시 담도폐쇄증으로 오인된 신생아백혈병의 진단 사례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

#### 증 례

**환자:** 7일, 여자

**주소:** 무담즙변과 복부팽만

**현병력 및 과거력:** 환아는 산전 진찰 상 특이소견 없었고,

제태주수 40주 3일, 출생체중 3,100 g, 자연분만으로 출생하였다. APGAR score는 1분에 9점, 5분에 10점이었으며, 분만상 특이소견은 없었다. 출생직후 신체 진찰 결과, 간비비대 동반되어 있었고, 머리, 얼굴, 목에 다발성의 멍이 있었고, 이는 다음날부터 전신으로 번지는 양상 보였다. 또한 환아는 무담즙변 소견을 함께 보였다. 혈액검사에서는 혈소판감소증, 포합성 및 비포합성 고빌리루빈혈증이 동반되어 있었고 시행한 복부초음파 결과, 담관의 확장은 없으나, 간염소견 보여, 골수억제를 동반한 신생아간염으로 진단 하에 직접, 간접 빌리루빈을 감소시키기 위해 ursodeoxycholic acid을 복용하고, 광선치료를 시행하였다. 이러한 치료 지속함에도 불구하고 빌리루빈혈증과 혈소판감소증이 지속되어서, 생후 7일째 담관 폐쇄증 의증으로 개인의원에서 본원으로 전원되었다.

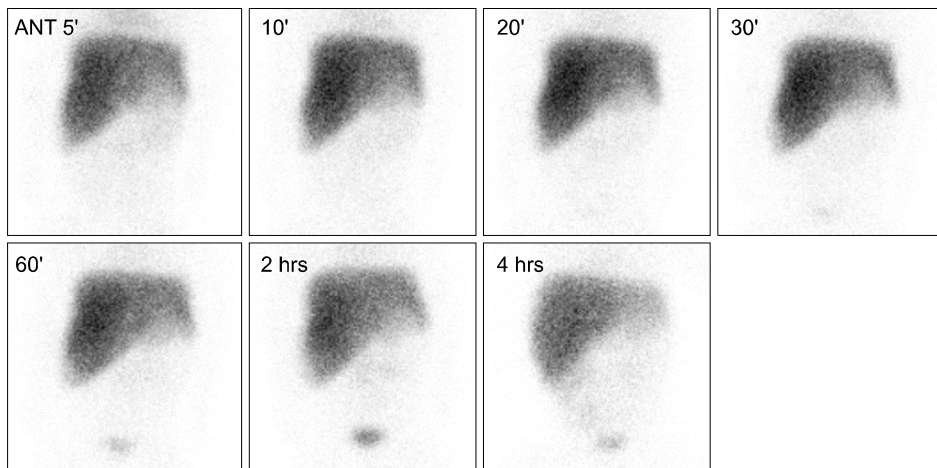
**진찰소견 및 검사소견:** 내원 당시 환아는 전신에 다발성의



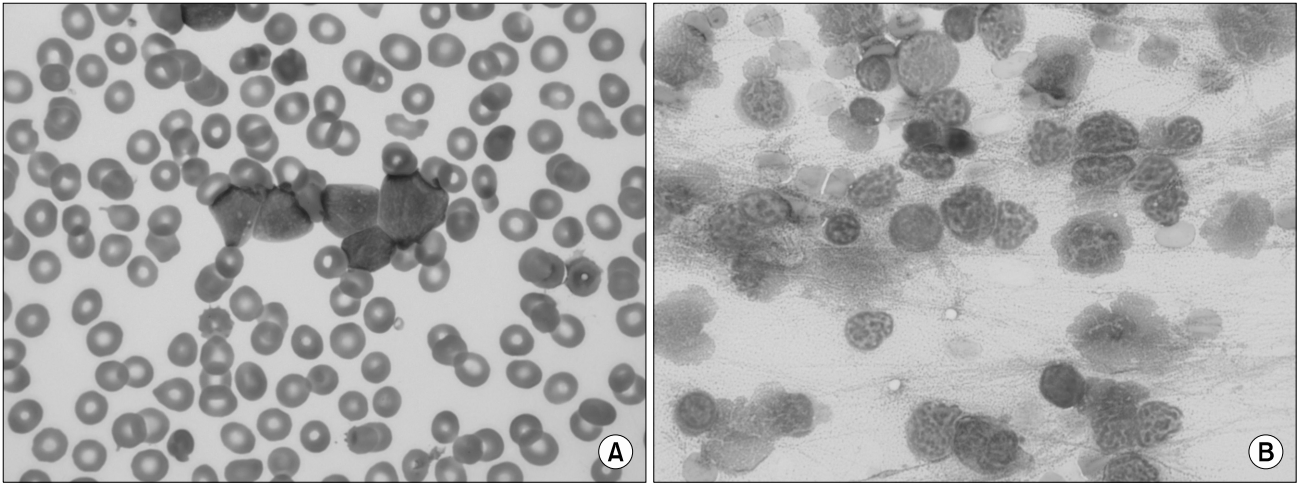
**Fig. 1.** General appearance of the patient. She was referred to us because of icteric skin and extreme hepatosplenomegaly.

멍이 관찰되었으며, 간비대가 늑골 하방 5 cm, 비장비대가 늑골 하방 3 cm까지 측정되었다(Fig. 1). 출생 직후 시행한 혈액 검사에서 백혈구 19,670 / $\mu$ L (호중구 25%, 림프구 66%, 단핵구 6%), 혈색소 12.4 g/dL, 혈소판 29,000 / $\mu$ L로 혈소판감소증 소견이었고, 혈청 아스파르테이트 아미노전달효소(AST) 71 IU/L, 알라닌 아미노전달효소(ALT) 18 IU/L, 총 빌리루빈 8.04 mg/dL, 직접 빌리루빈 1.39 mg/dL로 증가되어 있는 소견 보였다. 내원 당시 시행한 혈액검사 결과, 백혈구 3,300 / $\mu$ L (호중구 10%, 림프구 71%, 모세포 0%), 혈색소 9.4 g/dL, 혈소판 65,000 / $\mu$ L로 범혈구 감소증을 보이고, 간기능은 혈청 AST 44 U/L, ALT 25 U/L로 정상범위에 있으나 총 빌리루빈 7.0 mg/dL, 직접 빌리루빈 4.1 mg/dL로 이전보다 증가된 양상 보였다. 원인 감별 위해 시행한 혈청 TORCH panel, HBs Ag, parvovirus-B19 PCR, VDRL은 음성으로 확인되었으며, 담즙체액의 원인 감별을 위해 시행한 Tc-99m DISIDA 간담도 조영술에서 담낭과 간내담관이 24시간 후에도 관찰되지 않았으나(Fig. 2), 본원에서 다시 시행한 복부초음파에서 간비비대, 간염과 관련된 담낭확장소견 외 다른 소견은 보이지 않았다. Tc-99m DISIDA 간담도 조영술의 낮은 민감도를 고려하여, 담관폐쇄증 확인을 위해 간생검을 시행하려 하였으나 지속되는 혈소판 감소증으로 시행하지 못하였다. 지속된 보존적 치료에도 불구하고, 증상 호전 보이지 않았으며, 생후 14일째 말초혈액검사에서 백혈구 1,600 / $\mu$ L, 모세포 15%로 확인되어, 생후 15일째 골수검사를 시행하였고, 93%의 모세포가 확인되었고, 면역표현형은 CD10, CD19, CD22, HLA-DR와 cCD79a에서 양성으로, B 림프구성백혈병으로 진단되었다(Fig. 3). 실시한 뇌척수액 검사에서 중추신경계침범소견은 없었으며 염색체 이상 및 MLL 유전자변이는 없었다.

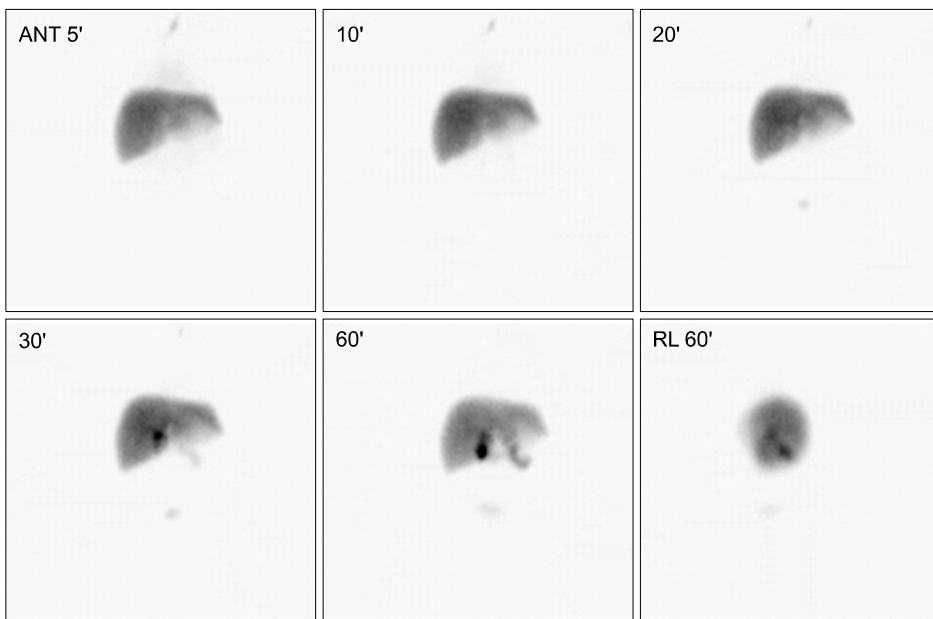
**임상경과 및 치료:** 환아는 vincristine, daunomycin, cyclo-



**Fig. 2.** Before chemotherapy, Tc-99m DISIDA hepatobiliary scintigraphy showed prompt uptake into the liver and mild delayed excretion into the gastrointestinal tract. And gall bladder and bile duct were not visualized within 4 and 24 hours.



**Fig. 3.** PB smear (A) and bone marrow aspirate smear (B) showed that markedly increased variable sized lymphoblasts which has round or indented nucleus with nucleoli and scanty cytoplasm were seen.



**Fig. 4.** After chemotherapy, there were normal hepatic extraction and mild delayed parenchymal transit time without significant interval change. Gall bladder and bile duct were visualized within 60 min, it can be ruled out of biliary atresia.

phosphamide, L-asparaginase, prednisone, methotrexate로 항암을 시작하였다(ALL-infant-POG P 9407). 치료 28일 시행한 골수검사에서 완전 관해 확인되었으며, 치료 30일 다시 시행한 Tc-99m DISIDA 간담도 조영술에서는 이전과 달리 담낭과 담도에서의 배설이 확인되었으며(Fig. 4), 다발성의 명과 간 비비대도 점차 호전 양상을 보였다. 출생 70일 현재 환자 총 빌리루빈 1.6 mg/dL, 직접 빌리루빈 1.0 mg/dL로 감소 추세 보이고 있으며, 유지치료를 시행 중이다.

## 고 찰

신생아백혈병의 경우 출생 4주 이내 발현, 미성숙 골수성, 림프구성, 혹은 적혈구성 세포의 증식, 모세포의 골수 외 침범, 백혈병 모양반응(leukemoid reaction)을 나타내는 다른 질환을 배제하여야 진단할 수 있다[5]. 백혈병 모양반응은 선천성 감염(TORCH 증후군 등), 패혈증, 유전구형적혈구증, 특발성 골수섬유증, 태아적모구증, 신경모세포종, 선천성 레터러-시웨병(congenital Letter-Siwe disease), 선천성 골수증식증후군 등

에서 나타날 수 있으며[6], 우리 사례에서는 모두 음성이었다.

신생아백혈병은 유병율이 매우 낮을 뿐만 아니라, 다양한 증상을 보이고 그중에서도 폐쇄성 황달증상이 나타나는 경우는 극히 드물다. 2002년 Izumi 등은 폐쇄성 황달로 나타난 신생아백혈병 1례에 대해 발표하였다. 당시의 환아에서도 무담즙변과 폐쇄성 황달을 주소로 내원하였고, 시행한 간담도 조영술에서는 소장으로의 배설은 관찰되지 않았으나, 복부초음파 상에서는 담도의 확장이나 폐쇄소견은 관찰되지 않았다[7]. 2001년 D.R.Rausch 등도 생후 2주부터 황달과 무담즙변을 보인 급성림프구성백혈병 1례를 보고하였다. 혈액검사상 범혈구 감소증, 모세포출현, 복부초음파 상에서 간비비대와 함께, 담낭과 담도의 확장소견을 보였으며, 또한 췌장이 매우 확장되어 있었다. 환아는 항암치료중 사망하였다[8]. 이외에도 담즙정체가 동반된 신생아백혈병에 대한 증례들이 몇몇 보고되었지만, 그 빈도가 매우 적으며, 대부분 사망하였다. 또한 발표된 증례들 중 많은 경우에서 패혈증, 담도폐쇄증 등 다른 질환으로 오인되어 진단이 늦어졌다[9,10]. 본 증례에서도 마찬가지로, 말초혈액 내에서 모세포가 확인되지 않고, DISIDA 스캔에서 담도의 배설이 확인되지 않아 진단을 어렵게 하였다.

신생아 담즙 정체를 유발하는 원인은 선천기형 외에도 매우 다양하다. 특발성 간염, TORCH syndrome, parvovirus 등의 감염, 패혈증,  $\alpha$ 1-항트립신결핍증 등의 대사장애, 태아알코올중후군등의 독소, 터너중후군, trisomy 18,21,13 등의 염색체 이상, Budd-chiari 증후군 등의 혈관성 질환, 그리고 신생아백혈병, 신경모세포종 등의 종양성질환 등을 감별하여야 한다. 이를 위해 철저한 문진과 신체진찰이 선행되어야 하며, 그 외에도 TORCH, 갑상선기능검사, 소변과 혈액의 단백질분석 등이 필요하며, 구조적 기형을 감별하기 위해 복부 초음파와 DISIDA 스캔 등을 시행할 수 있다[11]. 일반적으로 대변의 색 같이나, 각각의 간 기능 혈액검사는 담도폐쇄증과 신생아간염 증후군 등을 감별하기 어려운 것으로 알려져 있으며[12], 여러 문헌에서 DISIDA 스캔은 담도폐쇄증을 진단하는데 있어 민감도는 높으나 특이도가 매우 낮아, 장관 내 조영제 배설이 확인될 경우에는 담도폐쇄증이 아님을 확신할 수 있으나, 장관 내에 조영제 배설이 24시간 후 보이지 않는 경우에도 담도폐쇄를 확진할 수 없으므로, 간 조직검사를 시행해야 확진할 수 있다고 보고하였다[13]. 환아의 경우 DISIDA 스캔에서 장관 내 조영제 배설이 확인되지 않았고, 지속적인 혈소판 감소증으로 간생검을 시행하지 못하여 담도폐쇄증을 확진하지 못하였지만, 초음파상에서 담낭이 오히려 커져 있어, 이차적인 담즙정체성 질환들을 고려하였고, 입원 14일째 말초혈액검사에서 범혈구 감소증과 함께 모세포가 확인되어, 골수검사를 함

께 시행하여 급성림프구성백혈병을 진단할 수 있었다.

신생아백혈병은 유병율이 낮고, 임상증상이 다양하여 진단하기 까다로운 뿐 아니라 그 예후도 나빠, 빠른 진단과 치료를 요하는 질환이다. 따라서, 신생아에게 있어서 동반된 간염 및 폐쇄성 황달에서, DISIDA scan 상에서 조영제 배설이 확인되지 않는다고 하더라도, 초음파상에서 명확한 구조적 이상 병변이 발견되지 않을 경우에는, 다양한 담즙정체의 원인을 감별해야 할 것이며, 그중에는 반드시 신생아백혈병도 포함되어야 할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- Lampkin BC. The newborn infant with leukemia. *J Pediatr* 1997;131:176-7.
- Badhe PB, Sane SY. Congenital leukemia--organ involvement in six autopsy cases. *J Postgrad Med* 1992;38:127-9.
- Ishii E, Oda M, Kinugawa N, et al. Features and outcome of neonatal leukemia in Japan: experience of the Japan infant leukemia study group. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:268-72.
- Hong SP, Choi BK, Kim HS, Kim CS, Lee SL, Ha JS. A case of congenital acute lymphoblastic leukemia. *Clin Pediatr Hematol Oncol* 2006;13:60-5.
- Sande JE, Arceci RJ, Lampkin BC. Congenital and neonatal leukemia. *Semin Perinatol* 1999;23:274-85.
- Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med* 1998;338:1663-71.
- Izumi K, Yun C, Miyake N, Okada M, Kamitamari A, Moriuchi H. Congenital acute lymphoblastic leukemia presenting as obstructive jaundice. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:72.
- Rausch DR, Norton KI, Glass RB, Kogan D. Infantile leukemia presenting with cholestasis secondary to massive pancreatic infiltration. *Pediatr Radiol* 2002;32:360-1.
- Wu X, Du L, Wang X. Congenital monoblastic leukemia presenting as jaundice, pleural effusion, and ascites: case report and literature review. *Fetal Pediatr Pathol* 2011;30:27-31.
- Ito M, Nishimaki S, Nakano Y, Tanaka F, Goto H, Yokota S. A case of fetal leukemia with intracranial hemorrhage and early-onset jaundice. *Fetal leukemia with intracranial hemorrhage and jaundice. Arch Gynecol Obstet* 2009;279:599-601.
- Venigalla S, Gourley GR. Neonatal cholestasis. *Semin Perinatol* 2004;28:348-55.
- Burton EM, Babcock DS, Heubi JE, Gelfand MJ. Neonatal jaundice: clinical and ultrasonographic findings. *South Med J* 1990;83:294-302.
- Kim JM, Choi BH, Jang YC, et al. Diagnostic limitation and usefulness of  $^{99m}Tc$ -DISIDA hepatobiliary scanning on neonatal cholestasis. *Korean J Pediatr* 2006;49:737-44.