

## 신경모세포종 환아에서 레티노익산 치료 중 발생한 급성 췌장염 1례

계명대학교 의과대학 소아과학교실, 진단방사선학교실\*

정유진 · 서연경 · 김흥식 · 이희정\*

### A Case of Acute Pancreatitis in a Neuroblastoma Patient after Retinoic Acid Therapy

Yoo Jin Jeong, M.D., Yeon Kyong Seo, M.D., Heung Sik Kim, M.D.  
and Hee Jung Lee, M.D.\*

*Department of Pediatrics, Diagnostic Radiology\*, School of Medicine,  
Keimyung University, Taegu, Korea*

Retinoic acid has been used successfully as a differentiating agent in acute promyelocytic leukemia and neuroblastoma. However, some adverse effects have been recognized, such as headaches, dry skin and retinoic acid syndrome, a life threatening acute cardiorespiratory disorder. Acute pancreatitis with hyperlipidemia has rarely been reported. We experienced a case of acute pancreatitis with hyperlipidemia in a neuroblastoma patient after retinoic acid therapy for 21 months. Although the patient was ordered nothing by mouth and total parenteral nutrition was administrated, she died of disseminated intravascular coagulopathy and pulmonary hemorrhage, possibly because of oral intake during her recovery period. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:1128-1130)

**Key Words :** Retinoic acid, Acute pancreatitis, Hyperlipidemia, Neuroblastoma

#### 서 론

레티노익산(retinoic acid)은 분화유도체로 신경모세포종과 급성 전골수구성 백혈병에서 유지 요법으로 사용되고 있다<sup>1,2)</sup>. 그러나 그 부작용으로 경하게는 두통, 피부 건조증, 고지혈증으로부터 심한 심폐 기능 이상을 나타내는 “레티노익산 증후군(retinoic acid syndrome)”<sup>2)</sup>도 있으며 고지혈증으로 인해 초래되는 급성 췌장염은 드물고<sup>3,4)</sup> 국내에서는 아직 문헌에 보고된 바 없다. 저자들은 신경모세포종 환아에서 레티노익산 사용 도중 나타난 고지혈증을 동반한 급성 췌장염이 발생되어 사망한 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

#### 증 례

**환 아 :** 도○○, 9세, 여자

**주 소 :** 하루 동안의 심한 상복부 동통

접수 : 2003년 7월 11일, 승인 : 2003년 9월 5일  
책임저자 : 김흥식, 계명대학교 동산의료원 소아과  
Tel : 053)250-7516 Fax : 053)250-7783  
E-mail : kimhs@dsmc.or.kr

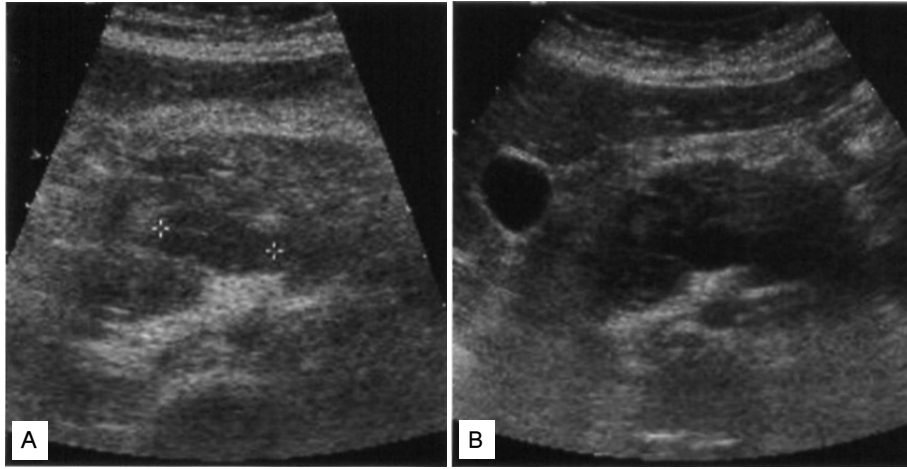
**현병력 :** 내원 1일 전부터 심한 상복부 동통을 호소하여 외래에서 시행한 복부 초음파 검사상에 췌장이 커진 소견을 보이고 혈청 아밀라제와 리파제가 증가되어 입원하였다.

**과거력 :** 5년 전 우측 부신의 신경모세포종과 동측 간, 신장, 복부 동맥 주변의 림프절 전이로 수술과 방사선 치료 및 항암요법(CCG 3891)을 시행하였다. 치료를 종료하고 19개월 후에 좌측 부신과 복부 동맥 주변 림프절에 재발하여 항암요법(POG 9340)을 다시 시행하였으며 치료를 종료하고 난 이후 21개월 동안 레티노익산(Roacutane<sup>®</sup> 2.5 mg/kg/day)를 사용하면서 외래 추적 관찰 중이었다.

**진찰 소견 :** 내원 당시 체온 36.8°C, 맥박 120회/분, 호흡수 20회/분이었고 환아는 급성 병색을 나타내었다. 복부 청진상 장음이 감소되어 있었고 촉진시 심한 상복부 압통을 나타내었다.

**검사 소견 :** 말초 혈액 총백혈구수 4,380/ $\mu$ L, 혈색소 11.2 g/dL, 혈소판 207,000/ $\mu$ L, 적혈구 침강 속도 25 mm/hr이었다. 혈액화학 검사소견은 아밀라제 743 U/L, 리파제 3,495 U/L로 증가되어 있었고 콜레스테롤은 118.8 mg/dL로 5 백분위수 미만이었으나 중성지방(triglyceride) 149.3 mg/dL, 고밀도지단백질(HDL) 26.3 mg/dL로 증가되어 있었다.

**방사선학적 소견 :** 복부 초음파 검사 소견은 췌장이 커져 있



**Fig. 1.** Ultrasonogram of upper abdomen reveals multiple peripancreatic lymphadenopathies with some tiny internal calcifications(A). There shows diffuse swelling of the pancreas(B).

**Table 1.** Laboratory Findings

	Admission	4th hospital day	7th hospital day
Hb(gm/dL)	11.2	11.6	12.1
WBC(/ $\mu$ L)	4,380	5,430	1,660
Platelet(/ $\mu$ L)	207,000	213,000	27,000
Amylase(30-100 U/L)	743	367	432
Lipase(3-32 U/L)	3,495	1,611	2,704

으면서 부종이 동반되었고 췌장 주변에 크기가 커진 다수의 림프절들이 있었으며 내부가 석회화 되어 있었다(Fig. 1).

**치료 및 경과 :** 입원 당일 레티노익산 사용을 중지하고 음식 및 총정맥 영양을 투여하였으며 제 4병일 상복부 동통이 호전되었고 혈액 화학 검사상에서 아밀라제 367 U/L, 리파제 1,611 U/L으로 감소되는 소견을 보였다(Table 1). 지속적인 음식을 하게 하였으나 제 5병일 환아가 의료진 몰래 껌을 씹고 아이스크림을 먹었다. 제 6병일 저녁부터 고열이 발생하여 항생제를 사용하였고 제 7병일 고열이 지속되면서 상복부 동통이 심해지고 아밀라제 432 U/L, 리파제 2,704 U/L로 증가되었으며 혈소판 27,000/ $\mu$ L, PT 15.8초, aPTT 74.7초, 섬유소원(fibrinogen) 130 mg/dL로 범발성 혈관내 응고 증후군 소견을 보여 신신 냉동혈장과 gabexate mesilate(Foy<sup>®</sup>)를 투여하였다. 출혈성 췌장염의 의심되어 복부 방사선 단층 촬영을 시행하려 하던 중 갑자기 청색증이 심해지면서 객혈이 시작되었고 혈압과 심박수가 떨어져 심폐소생술을 시행하였으나 사망하였다.

## 고 찰

식이로 섭취한 레티노이드(retinoid)는 간에서 레티놀(retinol)로 전환되고 이는 다시 산화를 거쳐 trans-, 9-cis-, 11-cis-

13-cis-retinoic acid로 전환된다. 이들은 세포의 핵수용체에 작용하여 세포의 전사 과정을 조절하여 세포의 증식을 방해하고 정상 혹은 악성 세포의 분화를 촉진한다<sup>5-7</sup>.

이러한 성질 때문에 레티노익산은 종양의 화학적 예방과 치료에 널리 연구되어 왔고<sup>8,9</sup> 이 중에서도 급성 전골수구성 백혈병과 신경모세포종에서 악성 세포의 분화를 촉진하여 악성 세포의 증식을 막고 세포고사를 조장하는 것으로 알려져 있다<sup>1</sup>.

신경모세포종은 병합 화학요법에도 반응하지 않고 빠르게 진행되는 경우에서부터 자연적으로 퇴행하는 경우도 있고 자연적으로 성숙하여 양성 종양이 되는 신경절신경종(ganglioneuroma)까지 그 임상 양상이 다양하다<sup>10-13</sup>.

신경모세포종의 60%는 1세 이후이고 제 4병기이거나 세포병리학적으로 분화도가 낮은 제 3병기 혹은 N-myc 유전자의 증식이 심한 고위험군이며 이들은 통상적인 세포 독성 항암 화학요법과 수술 등에 반응이 나쁘다<sup>3</sup>. 이러한 이유로 고위험군의 신경모세포종에서 수술과 고식적 항암치료 이후에 레티노익산을 이용한 연구들이 이루어졌으며<sup>14</sup> Villablanca 등<sup>2</sup>에 의하면 대부분의 환자에서 완전 관해가 지속되었다고 하였다.

레티노익산의 부작용으로 가장 흔한 것은 두통으로 약의 복용 후 수 시간 이내에 발생한다고 하고 pseudotumor cerebri는 어른에서 보다 아이에서 자주 발생하며 치료에는 스테로이드와 진통제가 도움이 된다<sup>15-17</sup>.

피부 건조증과 가려움, 고콜레스테롤혈증과 고중성지방혈증은 비교적 흔한 합병증이고 일시적인 transaminase의 증가가 있었으나 지속되는 간질환에 대한 보고는 없었고 치료 초기에 골통(bone pain)이 있었다는 보고도 있다.

Stanley 등<sup>18</sup>에 따르면 All-trans-retinoic acid(ATRA)로 치료받은 35명의 환자 중 9명에서 고열과 호흡부전을 주증상으로 하는 “레티노익산 증후군”이 나타났다고 하였다. 이들은 치료 시작 2-21일 사이에 증상이 나타났고 울혈성 심부전을 나타내었으

며 이중 3명은 사망하였다.

ATRA의 부작용 중 비교적 흔한 합병증으로 고지혈증이 있는데 William 등<sup>4)</sup>은 10년간 결절낭 여드름을 앓아 온 43세의 환아에서 ATRA를 2.0 mg/kg/day로 7주간 사용한 후 췌장염이 발생하였고 혈청학적 검사상에서 고지혈증이 있었으며 혈장 분리 반출술을 시행하고 회복되었다고 하였다. Yutsudo 등<sup>19)</sup>에 의하면 ATRA를 45 mg/m<sup>2</sup>/day로 사용해온 49세의 급성 전골 수구성 백혈병 환아에서 20주 후에 심한 고지혈증으로 인한 췌장염이 발생한 경우를 보고하였다. 저자들의 예에서는 췌장염을 일으킬 수 있는 다른 원인이 없어 정도는 심하지 않지만 고지혈증이 췌장염의 원인으로 추정되나 ATRA를 21개월간 사용하는 동안 혈중 지질에 대한 적절한 평가는 이루어지지 않았다. 이러한 고지혈증은 뇌혈관 경색 등의 더욱 심각한 부작용도 초래할 수 있으므로<sup>20)</sup> 레티노익산을 사용하는 환아에서 치료 시작하기 전과 치료 도중에 지속적인 혈중 지질에 대한 추적 검사가 반드시 필요할 것으로 생각된다. 이 환아에서 경과가 호전을 보이다가 다시 나빠진 것은 혈액 배양 검사에서는 음성이면서 폐렴증이 진행되었을 수도 있으나 자의로 음식을 섭취하여 췌장염이 악화되고 출혈성 췌장염으로 진행하였을 가능성이 더 큰 것으로 생각되었다. 환아의 상태가 위중하여 당시 전산화 단층촬영 등의 방사선학적 검사는 이루어지지 못하였다. 앞으로 췌장염 치료 중 급식을 하는 환아에 대한 철저한 감시 감독이 있어야 할 것으로 생각된다.

**요 약**

신경모세포종 환아에서 레티노익산 치료 중 급성 췌장염이 합병되어 사망한 1례를 경험하여 보고하는 바이다. 레티노익산을 사용하는 환아에서 췌장염을 예방하기 위해서는 지속적인 혈중 지방 수치 추적이 필요할 것으로 생각되고 치료 중 호전을 보더라도 지속적인 감시와 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

**참 고 문 헌**

- 1) Fenaux P, Chomienne C, Degos L. All-trans retinoic acid and chemotherapy in treatment of acute promyelocytic leukemia. *Semin Hematol* 2001;38:13-25.
- 2) Villablanca JG, Khan AA, Avramis VI, Seeger RC, Matthay KK, Ramsay NKC, et al. Phase I trial of 13-cis-retinoic acid in children with neuroblastoma following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995;12:894-901.
- 3) Reynolds CP, Lemons RS. Retinoid therapy of childhood cancer. *Pediatr Oncol* 2001;15:867-910.

- 4) Flynn WJ, Freeman PG, Wickboldt LG. Pancreatitis associated with isotretinoin-induced hypertriglyceridemia. *Ann Intern Med* 1987;107:63.
- 5) Breitman TR, Collins SJ, Keene BR. Terminal differentiation of human promyelocytic leukemic cells in primary culture in response to retinoic acid. *Blood* 1981;57:1000-4.
- 6) Breitman TR, Selonick SE, Collins SJ. Induction of differentiation of the human promyelocytic leukemia cell line (HL-60) by retinoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;17:2936-40.
- 7) Gratas C, Menot ML, Dresch C, Chomienne C. Retinoid acid supports granulocytic but not erythroid differentiation of myeloid progenitors in normal bone marrow cells. *Leukemia* 1993;7:1156-62.
- 8) Hong WK, Sporn MB. Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science* 1997;278:1073-7.
- 9) Smith MA, Parkinson DR, Cheson BD, Friedman MA. Retinoids in cancer therapy. *J Clin Oncol* 1992;10:839-64.
- 10) Everson TC. Spontaneous regression of cancer. *Ann NY Acad Sci* 1964;114:721-35.
- 11) Alterman K, Schueller EF. Maturation of neuroblastoma to ganglioneuroma. *Am J Dis Child* 1970;120:217-22.
- 12) McLaughlin JE, Urich H. Maturing neuroblastoma and ganglioneuroblastoma: a study of four cases with long survival. *J Pathol* 1977;121:19-26.
- 13) Sitarz AL, Santulli TV, Wigger HJ, Berdon WE. Complete maturation of neuroblastoma with bone metastases in documented stages. *J Pediatr Surg* 1975;10:533-6.
- 14) Seeger RC, Reynolds CP. Treatment of high-risk solid tumors of childhood with intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *Pediatr Clin North Am* 1991;38:393-424.
- 15) Mahmoud HH, Huriwitz CA, Roberts WM, Santana VM, Ribeiro RC, Krance RA. Tretinoin toxicity in children with acute promyelocytic leukemia. *Lancet* 1993;342:1394-5.
- 16) Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood* 2000;95:90-5.
- 17) Visani G, Manfroi S, Tosi P, Martinelli G. All-trans-retinoic acid and pseudotumor cerebri. *Leuk Lymphoma* 1996;23:437-42.
- 18) Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M, Warrel RP. The "Retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1992;117:292-6.
- 19) Yutsudo Y, Imoto S, Ozuru R, Kajimoto K, Itoi H, Koizumi T, et al. Acute pancreatitis after all-trans-retinoic acid therapy. *Ann Hematol* 1997;74:295-6.
- 20) Fujiwara H, Umeda Y, Yonekura S. Cerebellar infarction with hypertriglyceridemia during all-trans retinoic acid therapy for acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1995;9:1602-3.