

◆ 증례 6

# Kostmann 증후군과 골수이형성 증후군 환자의 증례보고

현 흥 근

서울대학교 치의학대학원 소아치과학교실

**Abstract**

## KOSTMANN SYNDROME AND MYELODYSPLASTIC SYNDROME WITH DENTAL PROBLEM : A CASE REPORT

Hong-Keun Hyun, D.D.S., M.S.D., Ph.D

*Department of Pediatric Dentistry, School of Dentistry, Seoul National University*

Congenital neutropenia or Kostmann syndrome is an inherited disorder manifesting in infancy and characterized by severe bacterial infections. The myelodysplastic syndromes(MDS) are a group of stem cell disorders characterized by a reduction in one or more elements of the peripheral blood. This paper reports a case of Kostmann syndrome and MDS with oral complications such as generalized gingivitis and periodontitis, oral mucosal ulcer, petechiae. The features of these syndromes are reviewed and their oral manifestations and significance to dental management outlined.

**Key words :** Neutropenia, Kostmann syndrome, Myelodysplastic syndrome, Oral manifestations

### I. 서론

성인의 정상 absolute neutrophil count (ANC)는 1800~8000 cells/ $\mu$ l이며, 호중구 감소증(neutropenia; low ANC)은 일반적으로 말초혈액에서 1500 이하의 ANC를 보일 때를 말한다<sup>1,2)</sup>. 1세 이상의 환자에서, 1000~1500의 ANC를 가질 때를 mild neutropenia로, 500~

1000의 ANC는 moderate neutropenia로, 그리고 500이하의 ANC를 가질 때 severe neutropenia로 정의하며, 후자의 경우 환아는 세균감염 위험성이 매우 높다<sup>3,4)</sup>.

만성 호중구 감소증(chronic neutropenia)은 6개월 이상 낮은 ANC가 지속될 때로 정의되며, 만성 양성 호중구 감소증(chronic benign neutropenia; CBN)과 주기적 호중구 감소증(cyclic neutropenia), 선천성 호중구 감소증(congenital neutropenia) 및 무과립구증(agranulocytosis) 등으로 분류할 수 있다<sup>1)</sup>. CBN은 4세 이하의 어린이에서 가장 흔히 볼 수 있는 호중구 감소증의 형태로, 비주기적 호중구 감소증(noncyclic neutropenia)이 단일한 문제점(sole abnormality)으로서 다른 기저질환과의 연관성이 없으며, 대부분은 정상 수명대로 살 수 있고, 나이가 들에 따

교신저자 : 현 흥 근

서울시 종로구 연건동 28-2

서울대학교 치의학대학원 소아치과학교실

Tel: 02-2072-3819 Fax: 02-744-3599

E-mail: hegemoni@hitel.net

라 감염위험도 감소한다<sup>1,5)</sup>. 주기적 호중구 감소증은 대개의 경우 3~10일간의 severe neutropenia 증상을 보이며, 약 21일 주기를 가지는 반복적인 발병양상을 나타내나 연령의 증가에 따라 호전되는 경향이 있다<sup>1,6,7,8)</sup>. 무과립구증은 과립형 백혈구(granular leukocyte: neutrophil, basophil, eosinophil)가 완전히 없거나 감소된 상태를 의미한다<sup>1,9)</sup>.

선천성 호중구 감소증(congenital neutropenia)은 Kostmann 증후군이라고도 하는데, 상염색체 열성 유전질환으로 보여지며, 골수천자(bone marrow aspiration)시 promyelocyte 혹은 myelocyte 단계에서 성숙과정이 중단된 것으로 보여진다<sup>1,2,8)</sup>. 어린 나이임에도 불구하고, 심한 치은염 뿐만 아니라 심각한 치조골 소실을 동반한 치주염 소견도 보인다<sup>1)</sup>. 선천성 호중구 감소증을 가진 환아는 500이하의 ANC를 가지는데 종종 림프구(lymphocyte)의 증가를 보이게 되어, 15~20% 정도는 급성 골수성 백혈병(acute myelogenous leukemia)으로 전환될 수 있으며, 이 경우 생명을 위협할 정도의 감염 위험 가능성이 증가한다<sup>3,8)</sup>. 주로 신호전달(signal transduction)에 관련된 *HAX1* 유전자에서 돌연변이가 나타난다고 알려져 있으며 200,000명 중 1명의 확률로 발병이 보고되었다<sup>3)</sup>. Kostmann 증후군 환아는 과거에는 생후 1년 이내에 대부분이 사망하였으나, 현재는 적극적인 항생제 치료로 수명이 증가하고 있다<sup>1)</sup>.

또한 최근에는 Granulocyte colony stimulating factor(G-CSF)를 투여해 환자의 수명을 연장하는 방법이 사용되고 있다<sup>3,8)</sup>. G-CSF는 혈액내에서 과립성 백혈구(granulocyte)와 단핵백혈구(monocyte)를 조절할 수 있는 혈액형성 성장인자(hematopoietic growth factor)로 기능하는 특별한 당단백질(glycoprotein)이다<sup>8)</sup>. 이것은 골수로부터 말초혈관으로 호중구 공급원(neutrophil reservoir)을 방출시켜 호중구의 수를 10배에서 12배까지 증가시킨다<sup>10)</sup>. Human G-CSF를 위한 유전자가 복제되어 재조합의 형태로 현재 사용되고 있다<sup>9)</sup>.

골수이형성 증후군(Myelodysplastic syndrome; MDS)은 혈액형성 줄기세포(hematopoietic stem cell)의 clone 상에 장애를 보이는 흔하지 않은 질환으로, 비정상적 혈액형성 분화 및 성숙과정에 기인하여 말초에서의 혈구감소(cytopenia)가 특징적으로 나타난다<sup>11)</sup>. 혈구감소증은 삼계열 이형성증(trilineage dysplasia) 및 급성 백혈병으로의 다양한 진행을 가진 증식성 골수(hyperplastic marrow)와 흔히 관련되어 있다<sup>12)</sup>. 이 질환의 시작 단계에 90%의 환자에서 빈혈이 관찰되지만 호중구 감소증 및 혈소판 감소증(thrombocytopenia) 또한 흔한 증상이며 종종 수혈 및 항생제 요법이 필요하다<sup>13)</sup>.

본 증례를 통해 Kostmann 증후군 및 MDS를 가진 환자의 특징적인 치과소견 및 치료요법 고려해야 할 점들을 살펴보고자 이에 보고하는 바이다.

## Ⅱ. 증례

환아는 4세 5개월의 여자 어린이로 위의 앞니 두 개가 심하게 흔들리고, 잇몸이 전체적으로 부었다는 주소로 서울대학교병원 소아청소년과에서 서울대학교치과병원 소아치과로 의뢰되었다. 환자에게는 이번이 생후 첫 번째 치과방문이었다.

환아는 출생시 2.48kg의 체중이었고, 생후 1개월 때 영덩이, 복부, 회음부에 다수의 수포를 보여 herpes simplex 감염이 의심되었고 ANC는 128이었다. 생후 2개월에 구강칸디다증과 급성 중이염 증세를 보였으며 ANC는 100이하의 값이 나왔다.

생후 3개월 때 골수 생검을 통해 선천성 호중구 감소증 및 선천성 MDS 진단을 받았다. 2주간의 G-CSF 투여를 시행하여 ANC가 4553까지 증가하였으나, 그 이후에 다시 수치가 떨어지고 회복되지 않아, G-CSF 투여를 중단하였다.

생후 7개월에 요로감염 및 폐렴 증상이 있었고, 생후 1세 11개월에는 발열 및 항문주위 농양 증상이 있었으며, 그 후로 매년 한 번 혹은 두 번은 심각한 발열 증상으로 입원치료 병력이 있었다. 생후 4세 6개월 이후로는 ANC값이 0이 나오는 무과립구증의 증상이 보여지고 있다. 환자병력의 CBC 상에서 헤모글로빈, 백혈구, 혈소판 수치 등은 정상범위내에 있었으나, 염증수준을 나타내는 CRP(C-reactive protein; 정상값은 거의 0)는 10이상의 값을 자주 보이고 있었다.

첫 번째 치과방문시 구강내 임상검사를 시행한 결과, 전반적인 치은염(Fig. 1)과 편도염(Fig. 2), 하순의 점상출혈(Fig. 3) 소견이 보였고, 우측 협점막의 부종(Fig. 4) 및 불편감을 호소하였으며, 모든 치아가 중등도 이상의 동요도를 나타내고 있었다. 방사선 사진상에서 전반적인 치조골 소실을 보였으며(Fig. 5), 상악 우측 유중절치는 특히 심한 골소실 및 치아동요도를 보이고 자발적 탈락의 가능성이 높아 항생제 전투약 및 국소마취하에 상기치아를 발거하였다. 환자 보호자에게는 부드러운 모를 가진 칫솔로 자주 잇솔질을 할 것과 0.2% chlorhexidine gluconate로 가글할 것을 지시하였다.

발치 1개월 후 본원에 발열 소견으로 입원한 환아를, 소아치과 외래에서 구강검사를 시행하였다. 이전의 방문 때보다 치은의 염증정도가 감소하였고, 치태나 음식물 잔사도 잘 제거되어 있었으나(Fig. 6), 우측 협점막은 궤양이 진행되어 있었다(Fig. 7). 소아청소년과에서는 적극적인 항생제 투여를 시행하고 있었다. 보호자에게 계속적인 구강위생관리를 당부하고, 향후 정기적 치과검진을 계획하였다.



**Fig. 1.** Generalized gingival inflammation.



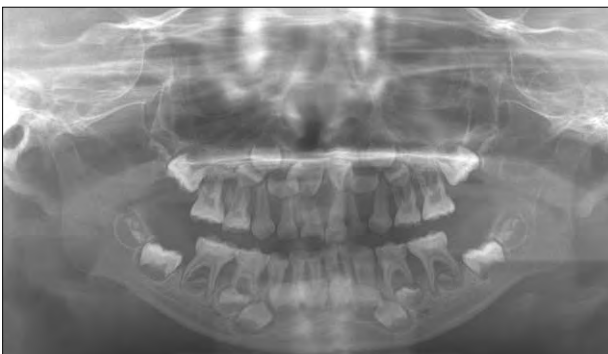
**Fig. 2.** Tonsillitis.



**Fig. 3.** Lower lip petechiae.



**Fig. 4.** Buccal mucosal swelling.



**Fig. 5.** Generalized alveolar bone loss.



**Fig. 6.** Gingiva during oral hygiene instruction.



Fig. 7. Buccal mucosal ulceration.

### Ⅲ. 고 찰

환아는 이미 확립되어 있는 치주질환 기준에 적용하면 generalized prepubertal periodontitis(GPP)로 진단된다<sup>14)</sup>. 이 질환에서는 전반적인 부착소실 및 중등도에서 고도로 퍼져있는 치은염의 임상적 소견과, 방사선학적으로는 여러부위의 치간 및 치근분지부에서 치조골 소실 소견을 볼 수 있다. 이환된 유치열에 대한 예후는 불량하며, 불충분한 호중구의 수로 볼 때 영구치열에서도 완전히 이환될 것으로 보여진다<sup>8)</sup>.

Kostmann 증후군이나 MDS 모두에서 점막치는 수술은 효과적이지 않은 것으로 알려져 있는데, 이것은 환아의 치은 조직이 임상적으로 약하여 봉합 등 수술과정에 있어 처치가 어려우며, 이처럼 만성 면역억제 상태에 있는 환아에게는 작은 수술이라도 수술후 회복기에 큰 위험성이 남아있고, 실패할 가능성이 높기 때문이다<sup>2)</sup>.

G-CSF는 피하로 초기에는 매일 kg당 5 $\mu$ g씩 투여할 수 있고, 1주일 후에도 반응이 없을 시에는 용량을 kg당 100  $\mu$ g까지는 반복적으로 두 배씩 증량할 수 있다<sup>3)</sup>. 대부분의 환자에서 ANC를 1000이상 증가시켜줄 수 있으나, 이것은 증상을 개선시켜주는 것이지 치료하는 것은 아니며, 많은 환자에게서 호중구 수치의 재발을 가져오는 것으로 보여지고 있다<sup>1)</sup>. 본 증례에서도 G-CSF 투여 후 일시적 ANC의 개선이 보여졌다가 다시 감소하였다. Quinn 등<sup>8)</sup>은 말초혈액에서 호중구 수치의 증가가 있을 지라도 성숙한 세포들 모두가 완전히 기능하는가에 대해서는 명확하지 않다고 하였다.

MDS 분류법으로는 French-American-British(FAB)

분류법이 많이 쓰이는데, 이는 평균 생존율이 점차 감소하고 급성 골수성 백혈병으로 진행할 위험이 증가하는 순서로 5가지의 아형(subtype)을 제시한 것이다. 이들 아형은 각각 RA(refractory anemia), RARS(RA with ringed sideroblasts), RAEB(RA with excess(5~20%) blasts), RAEB-t(RAEB in transformation; 21~30% marrow blasts), 그리고 CMML(chronic myelomonocytic leukemia)이다<sup>15,16)</sup>.

Kostmann 증후군을 가진 환자는 중이염 및 호흡기, 피부 감염과 같은 재발성 감염에 감수성이 높고, 구강내 증상은 타액양의 증가, 점막의 궤양과 함께 심각한 치은염, 그리고 현저한 치조골의 소실을 동반한 치주염 등을 들 수 있다<sup>1,8,17,18)</sup>. MDS 환자의 구강 증상 또한 유사하여 지각이상, 점상출혈, 구강 작열증, 치은 증식 및 궤양, 출혈, hairy leukoplakia, 지속적인 herpes labialis, 점막염(mucositis), 감염, 미각 이상 혹은 소실, 구강건조증, 통증, 그리고 관련된 식이 및 영양 문제등을 들 수 있다<sup>11)</sup>. 환자의 심각한 치은염과 골지지의 소실은 치은구내에서 호중구가 질적 및 양적으로 감소하는 것에 기인한다<sup>2)</sup>. 이로 인해 치주염을 비롯한 모든 종류의 감염에 높은 감수성을 가지게 되는 것으로 보여진다. 또한, 구강은 면역억제 상태에 있는 환자들에게 있어 전신적 감염의 통로가 될 수 있는 부위이기에 편도염, 구강내의 궤양이나 재발성 헤르페스 감염 등이 더욱 호발할 수 있다<sup>11)</sup>.

조혈모세포 이식(Hematopoietic stem-cell transplantation: HSCT)은 Kostmann 증후군과 대부분 형태의 MDS 모두에서 선택할 수 있는 치료법이다<sup>19)</sup>. 하지만, 악성 및 정상 세포 모두를 제거하는 화학 요법 및 HSCT와 같은 현재의 방법은 치료에 한계가 있고 결과가 만족스럽지 못하므로, 향후 질병 병태생리학에 기초하는 보다 정교하고 목표화된 치료법이 필요하다<sup>20)</sup>.

본 증례에서 극도의 골소실이 있어 흡인가능성이 있는 치아를 발거하고 구강위생교육을 보다 강조한 것 외에는 특별한 치과적 처치를 하지 못했다. 1개월 후 재내원시 환자의 전신상태는 악화되었으나, 치은염과 치주염은 개선된 구강 위생으로 인해 다소 회복된 양상을 보였다. 하지만, 부종이 있었던 우측 협점막은 궤양으로 진행되었다. 이처럼 호중구 감소를 보이는 환아에 있어서도 치아 주변 조직에 대해서는 지속적인 구강위생관리를 통해, 건강한 상태로 되지 않더라도 염증의 정도를 줄여주고 환자의 불편감을 개선시켜 줄 수 있을 것으로 사료된다. 또한, 일상의 환자를 검사할 때 통상적 구강위생관리에도 불구하고 본 증례와 같은 반복적인 치은염이나 치주염 혹은 구강내 궤양 등이 발견되면, 치과 의사는 혈액학적 질환의 가능성을 염두해 두고 적절한 의뢰와 검사를 시행해야 할 것으로 생각한다.

#### Ⅳ. 요약

본 증례에서 나타난 Kostmann 증후군 및 MDS의 치과적 소견을 정리해 보면, 전반적인 치주염(GPP), 고도의 치조골 소실 및 치아동요도, 협점막의 궤양, 편도염, 구강내 동통, 하순의 점상 출혈 등을 들 수 있다.

적극적인 항생제 투여와 G-CSF 피하 주사가 환자의 전신적 상태 향상에 도움을 줄 수 있으나 완치가 어렵기에 치과 치료시 주의가 필요하며, 구강위생관리를 철저히 잘 할 수 있도록 환자 및 보호자에게 지속적인 관심을 가지고 교육해야 할 것이다.

#### 참고문헌

- Rose LF, Mealey B, Genco R: Periodontics: Medicine, Surgery and Implants. Mosby, St. Louis, 807-808, 2004.
- Defraia E, Marinelli A: Oral manifestations of congenital neutropenia or Kostmann syndrome. J Clin Pediatr Dent 26(1):99-102, 2001.
- Segel GB, Halterman JS: Neutropenia in pediatric practice. Pediatr Rev 29(1):12-23, 2008.
- Otsuka Y, Matsuyama J, Iwano F, et al.: Chronic benign neutropenia diagnosed due to severe stomatitis: a case report. Pediatr Dent J 15(1):134-138, 2005.
- Reichart PA, Dornow H: Gingivo-periodontal manifestations in chronic benign neutropenia. J Clin Periodontol 5(1):74-80, 1978.
- Rylander H, Ericsson I: Manifestations and treatment of periodontal disease in a patient suffering from cyclic neutropenia. J Clin Periodontol 8:77-87, 1981.
- da Fonseca MA, Fontes F: Early tooth loss due to cyclic neutropenia: long-term follow-up of one patient. Spec Care Dentist 20(5):187-190, 2000.
- Quinn J, Shusterman S, Garcia R: Gingival response to G-CSF in a patient with congenital agranulocytosis: case report. Pediatr Dent 15(2):123-125, 1993.
- Davey KW, Konchak PA: Agranulocytosis: Dental case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 28(2):166-71, 1969.
- Goultschin J, Attal U, Goldstein M, et al.: The relationship between peripheral levels of leukocytes and neutrophils and periodontal disease status in a patient with congenital neutropenia. J Periodontol 71(9):1499-1505, 2000.
- Pereira CM, Gasparetto PF, Coracin FL, et al.: Severe gingival bleeding in a myelodysplastic patient: management and outcome. J Periodontol 75(3):483-486, 2004.
- 김지명, 서울주, 박찬정 등: 급성골수성백혈병에서 삼계열 이형성의 의의. 대한임상병리학회지 20(5):442-448, 2000.
- Flint SR, Sugerman P, Scully C, et al.: The myelodysplastic syndromes. Case report and review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 70(5):579-583, 1990.
- Oh TJ, Eber R, Wang HL: Periodontal diseases in the child and adolescent. J Clin Periodontol 29(5):400-410, 2002.
- Greenberg PL, Young NS, Gattermann N: Myelodysplastic syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 136-161, 2002.
- Hellström-Lindberg E, Willman C, Barrett AJ, et al.: Achievements in understanding and treatment of myelodysplastic syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 110-132, 2000.
- Mishkin DJ, Akers JO, Darby CP: Congenital neutropenia. Report of a case and a biorationale for dental management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 42(6):738-745, 1976.
- Pinkham J, Casamassimo P, Fields HW, et al.: Pediatric dentistry: infancy through adolescence. 4th ed., Mosby, St. Louis, 421, 2005.
- Hasle H: Myelodysplastic and myeloproliferative disorders in children. Curr Opin Pediatr 19:1-8, 2007.
- Ogata K: Myelodysplastic syndromes: recent progress in diagnosis and understanding of their pathophysiology. J Nippon Med Sch 73(6):300-307, 2006.