



급성림프모구성 백혈병의 조기진단 시 구강병변 양상을 통한 감별의 중요성

서미현 · 하지영 · 허경희¹ · 조영아² · 김성민 · 최진영

서울대학교 치의학대학원 구강악안면외과학교실, ¹구강악안면방사선학교실, ²구강병리학교실

Abstract

Differential Diagnosis of Oral Lesions for the Initial Diagnosis of Acute Lymphoblastic Leukemia

Mi Hyun Seo, Ji Young Ha, Kyung Hoe Huh¹, Young Ah Cho², Soung Min Kim, Jin Young Choi

Departments of Oral and Maxillofacial Surgery, ¹Oral and Maxillofacial Radiology,
²Oral Pathology, School of Dentistry, Seoul National University

Careful examination of the oral cavity may reveal findings indicative of an underlying systemic condition, and allow for early diagnosis and treatment. Examination should include evaluation for mucosal changes, periodontal inflammation and bleeding, and general condition of the teeth. A 12-year-old man visited for molar pain during 3 months. He was diagnosed with having a possibility of hematopoietic malignancy, showing the loss of lamina dura, destruction of bony crypt, and high attenuation in the bone marrow. He was referred to department of pediatrics, additional study, including peripheral cell morphology and bone marrow exam, were performed, and diagnosed as acute lymphoblastic anemia. Despite chemotherapy to cure leukemia, he was expired 8 months after initial diagnosis. The purpose of this report is to promote and evoke the awareness regarding an initial examination of the dentist to make an effort to acquire accurate knowledge and information about life-threatening disease in usual dental practice.

Key words: Acute leukemia, Dentists, Early diagnosis, Life-threatening disease

서 론

구강 내 증상이 발견되는 전신 질환에 관해서는 널리 알려져 왔다. 잠재된 전신 질환을 가리키는 임상 증상을 주의 깊게 살펴

서 발견하는 것은, 전신 질환의 조기 진단과 치료를 가능하게 한다. 임상 검사는 구강내 점막 변화, 치주조직의 염증과 출혈 및 치아의 전반적인 상태 등을 검사하는 것을 포함하여 항상 주의 깊게 시행되어야 한다. 전신적인 빈혈(anemia) 환자에서

원고 접수일 2012년 10월 30일, 원고 수정일 2012년 12월 15일,
게재 확정일 2012년 3월 20일

책임저자 김성민
(110-749) 서울시 중로구 대학로 101, 서울대학교 치의학대학원 구강악안면외과학
교실
Tel: 02-2072-0213, Fax: 02-766-4948, E-mail: smin5@snu.ac.kr

RECEIVED October 30, 2012, REVISED December 15, 2012,
ACCEPTED March 20, 2013

Correspondence to Soung Min Kim
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Seoul
National University
101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-749, Korea
Tel: 82-2-2072-0213, Fax: 82-2-766-4948, E-mail: smin5@snu.ac.kr

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

구강 내 창백한 점막(mucosal pallor), 위축성 설염(atrophic glossitis) 및 칸디다증(candidiasis) 등이 나타날 수 있으며, 구강내 궤양은 전신홍반루푸스(lupus erythematosus), 천포창(pemphigus vulgaris) 또는 크론병(Crohn's disease) 등과 같은 다양한 범주에서 나타날 수 있다. 또한, 심한 치주 조직의 염증이나 출혈은 당뇨병(diabetes mellitus), 인간 면역 결핍 바이러스 감염(human immunodeficiency virus infection), 혈소판감소증(thrombocytopenia) 그리고 백혈병(leukemia) 등에서 나타날 수 있다[1].

본 증례보고에서는 원인 모를 치통과 무기력증을 주소로 내원하여 급성 림프모구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia)으로 진단받은 12세 남환의 증례를 통하여, 치과의사들에게 초진 의 중요성에 관하여 일깨우고자 한다. 아울러, 치아 우식과 치주 질환에 관해서만 구강 검진을 할 것이 아니라, 입술, 혀, 구강 점막 등 구강 주위 및 구강 내를 주의 깊게 살펴서 환자가 알지 못하던 잠재된 전신 질환의 가능성도 항상 염두에 두어야 함을 고지시키고자 한다.

증례보고

12세 남환이 3개월 전부터 시작된 구치부 동통을 주소로 서울대학교 치과병원 구강악안면외과에 내원하였다. 내원 3개월 전에 처음으로 동통을 호소하였으며 치과의원에서 유치교환기에 영구치 맹출로 인한 동통이라는 진단을 받고 약물 처방만 받았다고 하였다. 본원 내원 5주 전부터 우측 하악의 구치부 동통이 더욱 심해져서 치과의원을 다시 방문하였고 통증의 경감을 위하여 절개 및 배농, 진통소염제 및 항생제를 처방 받았다고 하였으며, 이후 통증의 범위 및 강도가 확대되어 의과대학병원의 구강악안면외과

에 내원하여 동통 조절 및 원인 평가를 위하여 병원에 입원하여 전산화단층촬영(computed tomography, CT) 및 혈액검사를 시행하였고, 혈액검사상에서 증가된 백혈구 수치를 보였고, CT상에서는 상악동염 및 편도선 비대 등이 관찰되어 이에 대한 증상 완화를 위한 치료만 진행되었다고 하였다.

본원에 내원 후 시행한 치과용 파노라마 사진상에서 치조백선이 소실되고, 다발성으로 치배들의 골와(bony crypt)가 파괴되는 소견이 관찰되었으며(Fig. 1), 혈액검사상에서 백혈구 수가 $16.9 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 로 증가소견을 보였고, 혈색소(hemoglobin) 및 적혈구 용적률(hematocrit)의 감소와 혈소판이 $10^3 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 로 감소하였고, 동시에 단핵구(monocyte)가 증가되는 소견이 관찰되었다(Table 1). 백혈병 또는 림프종과 같은 혈액암 소견이 의심되어 바로 시행한 CT상에서 상악 좌, 우측 제3 대구치의 골와 소실과 함께 상악동 후외측벽의 골침식(erosion)을 동반한 종물이 관찰되고, 다발성의 비대된 림프절 및 인두 아데노이드의 심한 부종, 부비동의 전반적인 점막 비후, 상악동 내측벽의 국소적 소실과 사골동벽의 침식을 동반한 조영 증강(high attenuation)



Fig. 1. Panoramic radiographic view.

Table 1. Changes of complete blood count, first examination was processed on 12th October

	Date (mo/d)							Normal value
	10/12	10/18	10/28	11/5	11/21	11/29	12/6	
WBC	16.90	17.46	2.78	2.28	5.04	4.48	4.78	4.00~10.00
RBC	4.66	3.46	3.59	3.49	3.12	3.49	2.96	4.20~6.30
Hgb	12.20	9.30	10.10	10.00	9.00	10.10	8.60	13.00~17.00
Hct	35.50	28.20	30.10	28.60	25.60	30.10	25.20	39.00~52.00
Platelet	103.00	59.00	110.00	115.00	49.00	348.00	334.00	130.00~400.00
Blast		33.00						0.00
Promyelocyte					1.00			
Myelocyte		2.00			4.00			
Metamyelo		1.00			3.00			
Band neut.		1.00			4.00			2.00~6.00
Seg. neut.	48.00	32.00	81.30	53.10	56.00	62.30	96.50	50.00~75.00
Lymphocyte	16.10	21.00	14.70	37.70	8.00	18.50	2.90	20.00~44.00
Monocyte	34.90	10.00	4.00	9.20	24.00	18.80	0.40	2.00~9.00
Eosinophil	0.20						0.20	1.00~5.00
Basophil	0.80					0.40		0.00~2.00
Normoblast								

WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; Hgb, hemoglobin; Hct, hematocrit; Metamyelo, metamyelocyte; Band neut., band neutrophil; Seg. neut., segmented neutrophil.

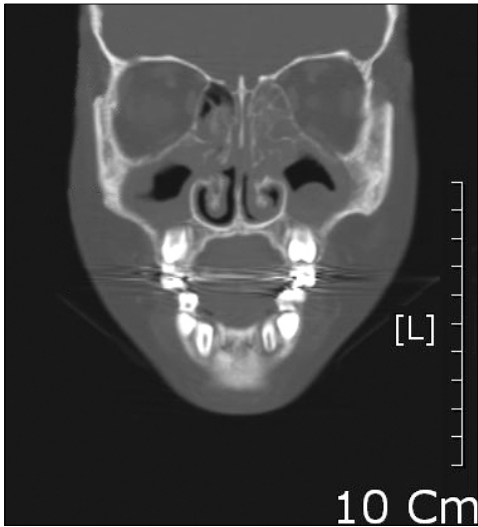


Fig. 2. Enhanced computed tomography view demonstrating high attenuation in bone marrow space, loss of lamina dura and bony crypt, and mucosal thickening in paranasal sinus with partial bony erosion.

의 병소가 관찰되었으며, 상하악에서 골수강 가득히 조영 증강이 관찰되어 백혈병과 같은 조혈성 악성종양을 배제할 수 없었다 (Fig. 2). 바로 소아청소년병원의 혈액종양학과로 의뢰하여 제반적인 work up 및 골수검사를 시행한 결과 전구B 급성 림프모세포백혈병(precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia)으로 진단되었다. 환자는 바로 1952 Induction for Standard-Risk ALL (IT MTX 12 mg, IT Ara-C 70 mg)으로 항암치료를 시행하였으며, 항암치료 7일 후 시행한 골수 및 척수액(cerebrospinal fluid) 내 악성종양이 발견되지 않았다. 항암치료 14일 시행 후 퇴원하였으며 최종 진단은 Burkitt 백혈병 변이형 (Burkitt leukemia variant)으로 내려졌으며, COPADM group C (IT MTX 15 mg, IT Ara-C 30 mg, HCS 15 mg) 항암치료를 2회 추가로 시행하여 호전된 양상을 보였으나, 10개월간의 투병 생활 끝에 결국은 사망하였다.

고 찰

백혈병은 골수(bone marrow)와 혈액 내 악성종양으로, 인구 100,000명당 1명으로 발생하고, 10세 이하의 어린이에서 급성 백혈병이 발생할 위험은 1/2,500으로 추정되고 있다. 이는 골수의 미성숙 세포 또는 모세포(blast cell)의 과중성 증식(disseminated proliferation)과 관련되어 있으며, 백혈병의 주요 형태에는 림프구가 증가하는 림프구성 백혈병, 과립구(granulocyte)가 증가하는 골수성 백혈병(myelogenous leukemia)으로 나뉘게 된다. 다른 분류로는 세포 종류와 무관하게 백혈병의 심화도에 따라 나뉘기도 하는데, 그만큼 급성 백혈병은 빨리 진행되어 환자를

사망에 이르는 치명적인 혈액종양으로서 주로 어린이에서 발생함을 항상 명심해야 할 내용이라 생각된다. 성인에서 호발하는 만성 백혈병도 결국 사망에 이르는 경우가 많으나, 많은 종류의 약을 한꺼번에 사용하는 항암요법(multidrug chemotherapy)으로 장기간의 완화기를 가질 수 있는 것으로 보고되고 있다[2].

급성 림프모구성 백혈병은 소아암에서 가장 호발하며 새롭게 진단되는 백혈병의 75%에 이르고 소아암 전체의 25%를 차지한다 [3]. 급성 림프모구성 백혈병은 림프모구(lymphoblast)의 악성종양으로 정상적인 골수 전구세포가 통제되지 않고 변형된 림프모구(transformed lymphoblast)의 형태로 군집성 증식(clonal proliferation)을 보이는 혈액 악성종양으로[4], 정확한 원인적 소인은 아직 밝혀지지 않았으나, 몇몇 알려진 증후군인 다운증후군, Bloom 증후군, 신경섬유종증, Schwachman 증후군, ataxia-telangiectasia 증후군, Klinefelter 증후군, Fanconi's anemia 및 Wiskott-Aldrich 증후군 등과 관련하여 유전적 소인을 보이는 것으로 알려져 있다[5]. 골수흡인검사(bone marrow aspiration)에서 백혈구성 림프모구세포가 25% 이상이고, 70~80%의 환자에서는 B-세포 직계성(B-cell lineage)을 가진다[6]. 일단 급성 림프모구성 백혈병으로 진단되면 세포의 형태, 면역형태학적 특성 및 세포유전학적 연구에 따라서 다시 세분화된다.

초기 증상은 비특이적이어서 특발성 혈소판감소성자색반증(idiopathic thrombocytopenic purpura), Epstein-Barr virus 감염, 소아형 류마티스양 관절염(juvenile rheumatoid arthritis), 재생불량성 빈혈(aplastic anemia) 및 호산구증가 증후군(hypereosinophilic syndrome) 등과 같은 비신생물 또는 신생물에 의한 다양한 질환과 구별되기 어렵다. 그러나, 질환이 진행되면서 빈혈, 중성구감소증(neutropenia) 및 혈소판감소증 등이 생기면서 피로, 발열, 점상출혈(petechiae), 반상출혈(ecchymosis), 비출혈(epistaxis) 및 신체내 출혈과 같은 임상적인 증상이 연관되므로, 초기 증상을 정확히 판단하여 조기진단할 수 있는 노력이 각별하다고 할 수 있다. 또한, 추가적으로 골통증(bone pain), 무균성 골괴사(aseptic bone necrosis), 림프절병증(lymphadenopathy), 간비장비대(hepatosplenomegaly), 호흡곤란, 시력 장애 및 두통, 구토, 신경마비 등과 같은 중추신경 관련 증상이 나타날 수 있다.

급성 림프모구성 백혈병의 구강내 발현 및 임상적 증상은 질환의 잠재된 병리적 조건과 밀접하게 연관되어 있다. 77%의 환자에서 혈소판감소증과 연관되어 치은 출혈이 나타나고, 중성구결핍성 점막궤양도 49%의 환자에서 나타나며, 1,000개/mm 미만의 중성구 수치를 보인다[8]. 30%에서는 구인두칸디다증(oropharyngeal candidiasis)이 관찰되고 항진균제의 국소적인 도포를 처방하여도 중성구 결핍성 궤양 부위에 칸디다균이 집락화되는 것이 일반적이어서 선택적으로 구강내 칸디다증에서는 Diflucan과 같은 보다 강력한 전신적인 항진균제를 사용해야 한다[9]. 단순포진(herpes simplex virus) 감염도 39%의 환자에서

발견되며, 조혈세포 이식을 받은 환자들은 바이러스의 재활성화에 취약하기 때문에 구순, 부착치은, 구개부 및 혀에 1~2 mm 크기의 등근 궤양으로 보이게 된다.

다른 종류의 백혈병에서도 구강 내 증상 및 발현 양상은 1차, 2차 및 3차 증상으로 나뉘어 알려져 있다. 1차 증상은 구강점막과 악안면 조직에 골수의 종양침윤(extramedullary neoplastic infiltration)으로 야기되어 전반적이면서 동시에 국소적으로 치은 비대, 녹색종(chloroma), 치조골 파괴, 동통 및 치아변위와 함께 골 침윤, 경부 림프절병증, 치수조직에의 백혈구 침윤으로 인한 치통 등이 나타날 수 있다. 치관부를 부분 또는 전체적으로 덮으면서 발생하는 치은 부종은 특히 급성 단핵구성 백혈병(acute monocytic leukemia)에서 흔한데, 구강 내 출혈 경향이 증가하여 구강 내 위생 관리가 어렵게 되어 치태 및 미생물의 침착을 유발하게 된다. 이는 기존 구강 내 존재하는 국소적 인자와 합쳐져서 치태에 대한 반응을 강하게 나타내는 염증성 자극 인자로 작용하게 된다. 안면마비, 삼차신경통, 혀 움직임의 제한, 연하 곤란 및 얼굴과 구순부 및 혀의 감각 저하 또는 무감각은 급성 백혈병의 징후로 볼 수 있으며, 뇌척수액 압력이 증가하여 두개내 출혈(intracranial hemorrhage) 및 중추 신경계의 침윤 등이 1차 증상으로 나타나게 된다.

2차 증상은 정상적인 조혈성 골수의 억제 때문에 나타나는 빈혈, 백혈구감소증 및 혈소판감소증 등의 징후로서 전반적인 점막 창백, 비특이적 구강내 발적 및 청색증 및 미란(erosion)과 통증을 유발하는 괴사성 궤양 등의 증상이 나타나게 된다. 이는 자발적인 점막 출혈에 이어서 구강내 자극이나 외상으로 인한 지속되는 출혈, 점상출혈, 반상출혈 및 혈종 등의 발생을 가져오게 된다. 3차 증상은 항암치료나 방사선치료로 발생하는 독성으로 나타나는 증상으로 점막염, 구강건조증, 세균 및 바이러스나 진균 감염 등을 들 수 있다. 또한, 골수 이식 후에 나타날 수 있는 이식편 대 숙주병(graft versus host disease)으로 구강건조증, 태선양 반응(lichenoid reaction) 등이 나타날 수 있게 된다. 그 밖에 다른 구강 내 증상 및 징후로는 불량한 구강 위생, 인후통(sore throat), 후두인후염, 연하곤란, 마르고 갈라진 입술, 모설(hairy tongue), 구취, 양성이동성설염, 정중능형설염 및 부신생물성 천포창(para-neoplastic pemphigus) 등을 들 수 있다[10].

이번 증례에서는 최종적으로, Burkitt lymphoma variant로 진단되었으며, 구강 증상은 과증식된 치은, 치아 동요, 턱의 종창, 영구치의 조기 맹출 등이 있다. 구강 주위의 감각 이상도 산발형(sporadic type)에서는 흔히 발생할 수 있다. 방사선 조건에서는 치조 백선의 소실, 치배와의 확장 및 소실, 치아 변위, 상악동의 불투과성(haziness) 등이 관찰된다. 이는 Langerhans cell histiocytosis, Wilms tumour, retinoblastoma, embryonal rhabdomyosarcoma, fibro-osseous lesion 등과 감별해야 하며, 흔히 급성 농양(acute dental abscess)이나 골수염으로 오진될 수

있다.

조기 진단과 치료는 좋은 예후에 필수적으로 알려져 있으며, Burkitt lymphoma는 항암 치료에 민감하며, tumor lysis syndrome이 흔한 합병증이다. 임상적인 regression은 2주 내에 달성될 수 있다. 두경부 영역에 국한된 질환은 좋은 예후를 가지고 있으며 90% 이상에서 무병생존율(disease-free survival)이 약 2년 정도로 보고된 바 있다[11].

백혈병과 같은 혈액 질환을 포함하여 많은 전신 질환이 구강악안면 영역에 초기 증상이 발현되는 것으로 알려져 있다. 따라서, 치과의사들은 잠재된 전신 질환을 발견하여, 전문과로 의뢰할 수 있는 일차적인 역할과 사명감을 지닌다고 할 수 있다. 본 증례에서도 환자의 초기 증상은 일반적인 치통과 감별하기 어렵고 증상이 비특이적이어서 감별 진단의 어려움을 가지고 있었다고 할 수 있다. 그러나, 초기에 치과의사들이 혈액성 질환을 의심하여, 조금이라도 먼저 골수검사 및 항암치료를 시작하였다면, 12세 환자는 10개월 만에 사망하지는 않았을 것으로 충분히 짐작할 수 있다. 특히, 이번 증례와 같이 골괴괴가 충분히 일어나지 않은 Burkitt 백혈병 변이형의 경우, 조기 발견을 위해서는 골수의 조영 강도가 증가하고 치배들의 골와(bony crypt)가 파괴되는 소견을 절대 놓치지 않아야 하겠다. 면밀한 구강 내 검사, 혈액검사, 그리고 CT나 자기공명영상(magnetic resonance imaging) 등의 영상 진단 도구들을 통하여 실제 임상에서 흔히 접하지는 않지만, 환자의 잠재된 전신 질환 가능성을 항상 염두에 두는 태도가 필요하겠다.

본 증례에서와 같이 환자가 알지 못하는 전신 질환이 구강 증상으로 발현되는 경우가 종종 있으며, 연관성에 관한 보고들도 많이 있다. 치과의사 및 구강악안면외과 전문의들은 치아 우식이나 치주 질환과 같이 치아와 관련해서만 임상 검사를 시행할 것이 아니라, 구강내 점막, 구순부, 혀 등의 구강 내를 보다 면밀히 검사하고 통상적으로 시행하는 치근단 촬영이나 파노라마 사진을 판독할 때에도 좀 더 주의를 기울여야 한다. 때로는 치명적일 수 있는 전신 질환에 대하여 초진 시 의심하여 즉각적인 확진 검사와 필요한 처치를 진행하고, 환자가 적절한 조기 처치를 받도록 하는 것은 치과의사 및 구강악안면외과 전문의로서 중요한 역할이라고 할 수 있다.

Acknowledgements

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology (2012-0002538).

References

1. Chi AC, Neville BW, Krayer JW, Gonsalves WC. Oral manifestations of systemic disease. *Am Fam Physician* 2010;82:1381-8.
2. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP, editors. *Contemporary oral & maxillofacial pathology*. St. Louis: Mosby; 1998.
3. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995;75:2186-95.
4. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001. p.489.
5. Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest* 2005;23:60-75.
6. Brunning RD, Flandrin G, Borowitz M, *et al*. Precursor B lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (precursor B cell acute lymphoblastic leukemia). In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, *et al*; World Health Organization Classification of Tumors, editors. *Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press; 2001. p.111.
7. McKenna SJ. Leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89:137-9.
8. Aster J, Kumar V. White cells and lymph nodes. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, editors. *Robbins pathologic basis of disease*. 6th ed. Kidlington, Oxford: WB Saunders; 1999. p.657-8.
9. Barrett AP. A long-term prospective clinical study of oral complications during conventional chemotherapy for acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63:313-6.
10. Adeyemo TA, Adeyemo WL, Adediran A, Akinbami AJ, Akanmu AS. Orofacial manifestation of hematological disorders: hemato-oncologic and immuno-deficiency disorders. *Indian J Dent Res* 2011;22:688-97.
11. Lund DI, Rodd H, Craig GT. Burkitt's lymphoma presenting with jaw lesions in a young white girl. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1997;35:438-41.