

REVIEW ARTICLE

다운증후군 환자의 혈액종양학적 동반질환

박경배, 이동환

순천향대학교 소아청소년과학교실

A Concomitant Hemato-Oncologic Disorder of Patient with Down Syndrome

Kyeong Bae Park, Dong-Hwan Lee

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

A patient with Down syndrome has hematologic and oncologic disorders of medical complication. Down syndrome shows that characteristic hematologic and oncologic abnormalities and developments of disorders are different at ages. Many hematologic disorders were related to Down syndrome. There are diseases of red blood cells, white blood cell disorders, platelet and bleeding disorders, aplastic anemia, and transient myeloproliferative disease. Acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, and rarely solid tumors (Neuroblastoma, Wilm’s tumor, Hodgkin’s lymphoma) are also associated with Down syndrome. We checked clinical manifestations of each disorder and we should make standard hematologic index of different age groups. In addition, the relations between chromosome 21 and hemato-oncologic disorders should be found. We need to investigate potential therapeutic interventions that can improve quality of life and life expectancy in patients with Down syndrome.

Keywords: Down syndrome; Lymphoblastic leukemia; Acute myeloid leukemia; Myeloproliferative disorders

서론

다운증후군(Down syndrome, DS)에서 나타나는 혈액종양학적 질환이 1%~2% 정도 된다. DS 환자들은 정상인에 비해 연령대에 따라 특징적인 혈액종양학적 이상이 나타날 수 있으며 질환의 발생도 특이하다. 신생아 시기에는 호중구증가증, 혈소판감소증, 적혈구증가증과 같은 일시적인 무증상 혈구 이상들이 발생할 수 있다.

일과성골수증식질환(transient myeloproliferative disorder, TMD)이 생후 3개월 미만의 환자들의 5%~30%에서 발병된다. 대부분 자연적으로 퇴행되지만, 치명적 양상이거나 약 30%에서 급성 골수구백혈병(acute myelocytic leukemia, AML)으로 진행될 수 있다. 환자들의 적혈구평균체적량(mean corpuscular volume, MCV)은 증가되어 있고, 3분의 2에서 평생 증가하여 영양결핍이나 골수장애의 진단을 위한 검사의 해석에 주의가 필요하다. 백혈병의 발병위험이 림프모구성과 골수구성 모두 일반인에 비해 10~20배 높

다. AML 중에서 일반인 빈도로서는 드문 급성거핵모구백혈병(acute megakaryoblastic leukemia, AMKL; FAB M7)이 DS 환자에게는 가장 흔한 형태로 발병한다. 조혈모세포 성장인자 GATA1을 코딩하는 유전자의 체세포 돌연변이가 환자에게 TMD와 AMKL에 특이적인 것으로 나타났다. 골수이형성증후군(myelodysplastic syndrome, MDS)이 AML의 발병 전에 선행 발병할 수 있다. 백혈병 치료에서는 비 DS 환자들보다 methotrexate와 같은 일부 화학치료제에 더 민감하다. 생식세포종양, 망막모세포종, 림프종 등을 제외하고는 고형 종양이 발생할 위험은 상대적으로 더 낮다[1-3]. 본 저자들은 DS를 가진 환자에서 혈액종양학적 질환에 대해 논의해보고자 한다.

혈액학적 양상

DS 환자들은 비 DS 아이들보다 혈액학적 장애를 일으킬 확률이

Correspondence to: Kyeong Bae Park
 Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, 31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 31151, Korea
 Tel: +82-41-570-2164, Fax: +82-41-572-4996, E-mail: kbpark@schmc.ac.kr
 Received: Jun. 1, 2018 / Accepted after revision: Jun. 18, 2018

© 2018 Soonchunhyang Medical Research Institute
 This is an Open Access article distributed under the terms of the
 Creative Commons Attribution Non-Commercial License
 (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

높다. 비정상적인 혈액학적 소견은 흔히 동반되는 다른 의학적 질환과 관련될 수 있다. 예를 들어 청색증성 심장질환에서 산소 운반 능력을 증가시키는 보상기전으로 적혈구증가증이 나타나며, 말초 혈소판 파괴가 증가되어 혈소판 감소증이 발생할 수 있다. 그러나 혈액학적 변이는 다른 병적인 요인 없이 나타날 수 있다. 또한 백혈병과 TMD의 발병위험도 높다, 미국소아과학회와 DS의 의학적 이익을 위한 모임(Down Syndrome Medical Interest Group, DSMIG)은 DS 신생아와 소아에게 정기적인 전체혈구계산(complete blood cell count, CBC) 검사를 권장하고 있다[4].

1. 적혈구 질환

일반소아와 같이 출생 직후의 높은 혈색소와 적혈구용적률의 혈액에서 생후 10주까지 생리적 빈혈의 경과를 보낸다. DS 신생아의 20%에서 적혈구용적률 65% 이상의 적혈구증가증이 있고, 청색증성 심장병과 동반이 없는 경우에도 흔하며 2개월 이상 지속되기도 한다[4]. 신생아기 적혈구증가증은 만성 태아 저산소혈증에 대해 적혈구생성소가 증가되어 나타나는 것으로 추정되고 있다[5]. 적혈구증가증의 자연 경과는 일반적으로 양성이며 증상이 있는 경우 치료는 논란의 여지가 있으나, 적혈구용적률 70% 이상이고 증상이 나타나면 적혈구 부분교환수혈이 필요할 수 있다. DS 신생아는 MCV 수치가 비정상적으로 높아, 큰적혈구증(macrocytosis)으로서 계속 지속된다. DSMIG에서는 출생 전에 DS 태아로 진단된 경우 출생 시 탯줄 결찰이 지연되어서는 안 된다고 권하고 있다. 태아 혈색소, 혈색소전기영동, 비타민 B12 및 엽산 수치 등이 정상이로서 기타 큰적혈구증의 원인이 없이 나타난다[2-4]. 높은 MCV 수치는 철결핍빈혈, 납중독 또는 탈라세미아 등과 같은 작은적혈구 질환을 놓칠 수 있다. 철분 부족은 혈액학적 이상과 중추신경계의 발달에 불리하므로 조기진단이 매우 중요하다. 혈청페리틴, 혈청철, 총철결합 능력, 트랜스페린포화도 및 적혈구 프로토포르피린 등의 추가선별검사가 필요하다[4,5].

2. 혈소판 질환과 출혈성 장애

50% 환자에서 혈소판감소증이 있으며, 10%는 혈소판 수 50,000/mm³ 미만으로 중하다. 원인은 불분명하나 DS 환자들에서 자궁 내 발육지연과 패혈증의 빈도가 높은 이유도 된다. 청색증성 선천심장질환이 있는 아이는 적혈구용적률이 65% 이상일 때 혈소판감소증 발병률이 증가한다[6,7]. DS 환자에게 선천심장병은 40%-50%(청색증성 심장병은 적다)인데 혈소판 감소증은 심장병이 없는 환자에게도 발생하는데 이는 적혈구 증가증의 중증도와 관련이 있다. 과점도(hyperviscosity)가 조직의 저산소혈증을 유발하고, 혈소판의 생존기간을 단축시키고 파괴과정을 촉진한다고 추정할 수 있다. 골수에서 혈소판 생성은 정상이다. 대부분의 경우 혈소판감소증은 일시적이며 혈소판 수치는 2-3주까지 정상범위로 상승한다. DS 영

아는 6주에서 생후 1세까지 현저한 혈소판증가증이 나타날 수 있다[8]. 그러나 혈전증과 출혈 경향 등 임상적 위험성에 관한 보고는 없다. 적혈구증가증으로 프로트롬빈시간과 활성화 부분 트롬보플라스틴시간이 연장되어 보이나, 이는 적혈구증가증으로 상대적으로 혈장이 적은 상태에서 채혈 시 첨가 항응고제인 구연산(citrate)의 농도가 과농도가 되므로 거짓 연장으로 나타난다.

3. 백혈구 질환

DS 환자의 백혈구 수치는 연령 대조군에 비해 1/3에서 약간 떨어지는 경향이 있다[8,9]. 생후 2개월 내에 심한 백혈병모양 반응을 보이는 경우, 외형적으로 정상 신생아도 모자이크 DS를 확인하기 위해 말초혈액 염색체검사를 시행해야 한다. 이러한 백혈병모양 반응은 일반적으로 자연 관해가 된다. 정상적인 백혈구 수치에도 불구하고 일반적인 소아와 비교하여 감염, 주로 호흡기감염으로 인한 사망률이 증가한다. 생후 1년의 사망률이 가장 높아 수명 기간에 비해 5배나 높다. 세포학적 특징으로 순환과립구와 단핵구 기능의 이상, 호중구의 적은 분엽 수, 적은 수의 성염색질(Barr body) 등이 나타난다. 6세 미만에서 혈청 면역글로불린의 수치는 건강한 대조군과 다르지 않지만 6세 이후에 immunoglobulin G (IgG) 및 immunoglobulin A 수치가 높고, immunoglobulin M 수치는 청소년기 이후 감소하여 성인되어서도 정상 수치보다 낮다. 조력 CD4+ 림프구의 정상 또는 약간 감소와 CD4+ 하위집단의 현저한 불균형이 있고, 억제-세포독성 CD8+ 림프구의 비율이 현저하게 증가한다. Mitogen에 의해 유도된 림프구의 증식을 사용하는 T세포 기능평가는 생후 첫 10년 동안 식물-혈구응집소(phytohemagglutinin)와 콘카발린 A에 정상적인 반응을 보이나 이후에는 점진적으로 감소된다[10,11].

4. 재생불량빈혈

DS 환자에서 특발성 재생불량성 빈혈의 사례보고는 거의 없고, 실제 연관성 유무는 확실하지 않다.

5. 일과성골수증식질환

1) 빈도

약 5%-30%에서 생후 3개월 내에 발생하며, 일과성 비정상 골수혈구형성(transient abnormal myelopoiesis)으로 명명하기도 한다. DS 환자의 영아 초기에 발생하는 일과성 선천백혈병이기도 하다. 미성숙 거핵모구(megakaryoblast)가 비정상적으로 혈액과 간에 축적되나, 상대적으로 골수에서의 축적은 덜 하다. 80% 환자는 3개월 안에 자연 관해가 되지만, 20%에서 골수백혈병으로 진행되며, 그 대부분은 AMKL로 발병한다. 따라서 DS 환자의 150명 중에 1명 정도의 빈도로 MDS나 AML이 주로 3세 정도까지 발생된다. 비 DS 소아에 비해 발병위험도는 10-100배 높은 것이다[10-12].

2) 원인과 병태생리

TMD는 하나 이상의 조혈모세포의 이상을 초래한다. 원인은 불명이나, 임신나이 25주 태아에서의 TMD 진단과 DS 태아의 태아 수종 및 간비대의 출생 전 진단 등의 보고가 있어, 태아 시기 조혈기관인 간의 조혈장애의 근거가 되고 있다. 대다수 출생 시 또는 생후 수 주 이내에 발현되며, 자연 관해의 시기는 조혈기관이 간에서 골수로의 전환시기와 관련이 된다[12]. 병태생리는 거핵구계와 적혈구계의 모세포가 조절되지 않은 증식을 특징으로 한다. 조혈모세포 성장인자 *GATA1*을 코딩하는 유전자의 체세포 돌연변이가 DS TMD와 DS AMKL에 특이적인 것으로 나타났다[10,12]. 또한 DS 골수백혈병의 일부 아형에서 *JAK3*과 *FLT3* 유전자 돌연변이도 관련이 있다[13].

3) 임상증상과 진단

임상증상은 말초혈액, 간 및 골수에서 미성숙한 거핵모세포의 축적에 기인한다. 대부분 빈혈, 혈소판감소증 및 말초혈액도말검사에서 모세포가 보인다. 일부 영아는 건강해 보이면서 간비대 또는 피부 증세만을 보일 수 있다. 경과가 항상 양성인 것은 아니며, 심한 빈혈과 백혈병 세포에 의한 조직 침윤 시 태아수종을 유발할 수 있고, 심한 심막, 늑막 또는 복막삼출, 전신부종 및 간비대 등을 초래한다. 다기관 침범, 특히 심한 간염유증을 동반한 경우는 치명적이다. 주로 생후 3개월 이내에 자연 관해되어 선천적급성백혈병과는 감별될 수 있다[14].

4) 치료와 예후

대부분의 경우 TMD의 치료는 화학요법 없이 대증적 및 보조적 치료이다. 총 백혈구 수가 200,000/mm³을 초과하면 고 백혈구증에 의한 합병증을 예방하기 위한 치료를 해야 한다[6,13]. 교환수혈, 백혈구성분채집술(leukapheresis)를 시행하며, 심한 장기 침범 증상이 있는 경우 cytarabine (Ara-C)과 같은 화학요법제 치료를 고려한다. 특히 cytarabine에 감수성이 높아 저용량으로 치료를 권장하며, 비 DS 환자군에 비해 예후가 좋은 편이다. 따라서 치료는 임상적 증상, 장기 기능장애의 정도, 동반질환 및 세포감소증의 진행과 조직비대의 임상 진행, AMKL의 세포유전적 이상 등에 근거하여 개별화되어야 한다. 장기적인 예후는 대다수의 경우에 완전한 치료로 양호하지만, 간염유증, 심장, 폐, 콩팥 등의 장기 질환이 동반되는 경우 15%~23% 환자에서 사망한다. 20%~30%에서는 관해 후 잔존 TMD 모세포가 무증상으로 있는 경우, 생후 4년 이내에 AMKL로 발병이 된다[7].

5) Down Syndrome Medical Interest Group에서의 권장

모든 DS 신생아는 생후 2-3일에 진단을 위한 염색체검사를 하면서 혈액 CBC검사와 말초혈액도말검사를 시행해야 한다. TMD의

임상양상이 있고, 모세포가 10% 이상인 경우 *GATA1* 돌연변이 유무를 확인해야 한다. 임상증상이 있는 경우는 완해가 될 때까지는 세심한 검사와 관찰이 필요하며, 완해 후에는 2세까지는 3개월마다 CBC와 말초혈액도말검사를 해야 하고, 이후 4세까지는 6개월마다 같은 검사를 하도록 한다. TMD 진단은 되었으나 증상이 없는 신생아는 그때부터 2세까지는 3개월마다 CBC와 말초혈액도말검사를 하고, 이후 4세까지는 6개월마다 같은 검사를 하도록 한다. 검사에서 병적 결과가 보이면 즉각적인 추가검사를 실시하여 AMKL의 발병을 조기진단하고 치료를 시행해야 한다.

종양 질환

DS 환자의 더 자주 발생하는 악성 종양은 (1) 백혈병, (2) 성선 및 성선 외 생식세포 종양, (3) 망막모세포종 등이다. 덜 발생하는 종양은 (1) 두개 내 및 말초신경조직 종양, (2) 소아기 콩팥종양, (3) 성인의 기관지, 비인두, 요로, 자궁, 유방 및 피부 암종 등이다.

1. 급성 백혈병

DS 소아의 백혈병 발생위험은 정상인에 비해 10-20배 높으며 이 위험은 성인기까지 이어진다[3]. 백혈병 발병의 경향은 완전한 21번 염색체를 가진 아이뿐만 아니라 모자이크 DS에서도 흔하다. 림프모구와 골수구 백혈병의 발병률은 동일하다. 백혈병 발병은 21번 염색체의 중요한 역할을 암시하며, 관련 있을 수 있는 21번 염색체에 존재하는 유전자에는 ETS (ETS2 및 ERG) 유전자 군, 인터페론 반응유전자, cystathionine 베타합성효소, superoxide dismutase 및 carbonyl reductase가 포함된다. 정상 조혈의 중요한 조절인자인 AML1 유전자는 염색체 21q22에 위치하며, 소아 ALL의 25%와 소아 AML의 15%에 관여한다.

1) 급성골수구백혈병

DS 소아의 1%-2%가 AML이 발병하며 대부분은 5세 이전에 발생하며 중간 연령은 2세로 비 DS 환자에 비해 어린 나이에 발병한다[1]. 선행질환으로 TMD 환자의 20%-23%가 관해 후 AMKL로 발병하며[2], AMKL 발병위험은 500배 높은 것으로 추정된다[3]. 백혈병 모세포는 CD41 또는 CD61과 같은 혈소판 관련 항원이 적어도 하나는 보이며, 이외에 골수표면항원 CD33, CD13 또는 CD11b를 발현한다. t(8; 21), t(15; 17), inv(16), 5q-, 또는 7q-와 같이 AML에 일반적으로 나타나는 세포유전학적 이상은 AMKL을 가진 DS 소아에는 거의 발견되지 않으며, 비 DS 환자의 AMKL에서 발견되는 t(1, 22) (p13; q13)는 DS AMKL에서는 발견되지 않는다[1].

DS TMD와 AMKL의 모든 경우에서 조혈모세포 성장인자 *GATA1*을 코딩하는 유전자의 체세포 돌연변이가 거의 검출된다[3,6,12]. *GATA1*은 거핵구, 적혈구계 세포, 비만세포 및 호산구의

적절한 발달에 필요한 전사인자를 코딩한다. *GATA1* 돌연변이는 DS 환자의 다른 백혈병에서는 발견되지 않지만, DS 환자가 아닌 백혈병 환자의 모세포에서 나타나기는 한다[3,15]. 몇몇 연구에서 이러한 돌연변이는 태아 간의 조혈전구세포에서 발생한다는 이론을 뒷받침하고 있다. 환자의 20%–30%가 결국 AMKL로 진행된다는 것을 감안할 때, *GATA1* 돌연변이는 TMD의 관해 후 미세잔존질환(minimal residual disease, MRD)의 감시와 DS AMKL의 치료 반응을 평가하기 위해 유용한 분자적 표지자로 간주되고 있다.

DS는 소아기 MDS의 발병의 가장 흔한 선행질환이기도 하다. DS AML의 20%–69%에서 MDS가 먼저 발생하며, 주로 혈소판감소증과 대구성 빈혈이 동반되어 나타난다. 골수의 변화는 적혈구계와 거핵구계 전구세포의 이형성 변화와 혈소판감소증이 동반된 거핵구 수의 증가가 보여 혈소판조혈장애를 시사하게 된다. 골수의 현저한 섬유화가 종종 있어 흡입검사는 어려울 수 있으므로 생검이 진단하는 데 매우 중요하게 된다. MDS에서 AML로 진행되는 기간은 수개월에서 수년이 된다[15,16]. 일반적으로 AML이 골수에 20% 이상의 모세포가 기준이지만, DS 소아의 MDS와 AML의 구별은 매우 어려워 보통 두 질환의 영역을 같이 고려한다. MDS 치료로서 AML로 진단되기 전이라도 혈소판 또는 적혈구 수혈을 필요할 때 시작하는 것이 적절하다.

DS 골수모세포는 cytarabine에 대해 10배 더 민감하고, 세포 내 농도 또한 매우 높다. 정량적 reverse transcription polymerase chain reaction로 측정된 cystathionine-beta-synthetase와 superoxide dismutase 농도는 DS 환자의 모세포에서 각각 12배와 4배 더 높았다. Cystathionine-beta-synthetase 전사 정도는 실험실 내 cytarabine 감수성과 관련이 있고, 증가된 cystathionine-beta-synthetase 활성은 cytarabine을 유도하는 대사에 관여한다. 최근 cytarabine 분해효소인 cytidine deaminase를 코딩하는 유전자의 전사가 DS 환자의 모세포에서 감소된 것이 확인되어 부분적으로 약물 감수성 증가의 이유가 될 수 있다. *GATA1* 돌연변이는 표적유전자의 차별화 조절로 DS AMKL 환자의 cytarabine 감수성 증가와 무사건 생존율(event free survival rate, EFS)의 상승에 기여할 것으로 여겨지며, 그 결과로 일반 AML 환자에 비해 EFS가 매우 높고 재발률이 낮은 것이 특징이다.

최근 미국소아암그룹(Children's Oncology Group)의 연구(A2971)에서 DS AML 환자에게 완해 도입치료로 전통적인 DCTER (dexamethasone, cytarabine, thioguanine, etoposide, rubidomycin/daunomycin)요법에서 dexamethasone과 etoposide를 제외하고도 과거와 차이 없이 양호한 치료성적(EFS 79%)을 보고하였다.

DS AML 환자는 재발보다는 감염에 취약하고, 치료의 의한 부작용에 의한 사망이 더 흔하다. DS AML에게는 1차 관해 후 골수 이식은 독성 부작용이 더 크므로 치료의 이점은 없다[1,3]. 줄기세포 이식은 재발하는 환자에게 고려되며, 이식 전 조건화(condition-

ing) 요법은 약한 강도로 해오고 있다. DS AML의 가장 중요한 예후인자는 진단 시 나이(4세 이상, EFS 33%)였다. 4세 이상의 DS AML 소아는 *GATA1* 돌연변이가 없는 경우가 자주 있고, 일반 AML의 경우만큼 재발빈도와 치료내성이 높다[3]. 백혈병 세포의 핵형이나 진단 시 백혈구수도 예후인자가 아니며, 심지어 일반 AML 환자의 불량인자인 홀 염색체(monosomy) 7의 경우도 DS AML의 홀 염색체 7 핵형의 환자는 치료에 반응이 있다[1]. 따라서 치료에 있어서 나이 기준과 미세잔존암(minimal residual disease)의 여부에 따라 계획을 세우고, 감염에 대한 대비와 보조요법의 세심함으로 치료 관련 독성을 줄이면서 높은 EFS를 유지하기 위한 연구는 지속되고 있다[1].

2) 급성림프구백혈병

DS소아는 ALL의 발병위험도가 20배 되며, 3–6세에 많이 발생한다. 임상적 특징은 1세 이전 발병은 매우 드물고, 진단 시 평균 혈소판 수가 더 낮으며, 비장비대, 임파선병증, 종격동종괴, 중추신경계 침범이 적은 것으로 나타난다. 생물학적 차이점으로서 T세포면역표현형, 50가지 이상 염색체의 과잉 2배수성(hyperdiploidy), *EVT6/RUNX1* B-ALL 등은 거의 없다[2]. 일반 ALL에서의 세포유전학적 이상으로서 가장 흔한, TEL/*AML1* 재배열을 초래하는 t(12; 21)(p13, q22)과 전좌 t(1;19)(q23;p13)는 DS ALL에서는 드물다. DS ALL에게는 일반 ALL 환자의 예후가 좋지 않은 전좌인 t(9;22) 및 t(4;11)가 없는 것으로 밝혀졌다[3]. 오히려 DS ALL의 3분의 1에서 *JAK2* 돌연변이와 유전자 *P2RY8*와 *CRLF2* 사이의 융합이 있고, t(8;14)(q11;32)와 추가 X염색체 등 희귀한 세포유전학적 이상이 더 흔하다.

DS ALL은 methotrexate 치료에 대한 민감성이 증가하는 특이점이 있다. 또한 methotrexate 치료 관련된 독성도 더 심하여 점막염과 심한 골수억제가 나타난다. 이 감수성은 21번 염색체에 대한 유전자 투약효과에서 유래할 수 있다. 푸린신진대사에 관여하는 세가지 효소가 21번 염색체와 관련이 있으며, 이들 유전자의 증가된 활성으로 인한 푸린 합성의 증가된 비율은 테트라하이드로 폴레이트에 대한 높은 요구와 methotrexate와 같은 혈청 제거제에 대한 더 높은 민감성을 부여한다고 가정된다[17].

DS ALL과 일반 ALL 환자 모두에 대해 염색체 21과 methotrexate 치료 간에는 직접적인 관계가 있다. 염색체 21에 있는 환원 엽산 운반유전자는 methotrexate와 같은 세포 내로 환원 엽산을 운반하는 막 통과 단백질을 코딩한다. 과잉 2배수성 급성림프구세포는 21번 염색체가 추가로 있으므로 환원 엽산 운반유전자의 발현이 더 증가하고 methotrexate의 세포 내 수송을 촉진시켜 더 높은 수준의 활성 methotrexate 대사산물을 생성한다. 환원 엽산 운반유전자의 증가로 DS ALL 환자의 methotrexate 독성 증가를 설명할 수 있고, 위장관을 비롯한 여러 신체조직에서의 증상이 나타난다.

DS AML 환자와 달리 DS ALL 소아 환자는 약물 감수성의 예민성이 오히려 나쁜 결과를 나타낸다. 최근 CCG 연구발표에서 전체적으로 전체생존율(overall survival), EFS 및 무병생존율(disease-free survival)이 낮은 것으로 나타났다. 또한 화학요법의 28일째에 관해 달성 가능성도 적다고 했다[18,19].

DS ALL 환자의 관해 유도시기에 사망위험이 유의하게 높았으며 감염이 주된 원인이다. 표준 위험군 ALL은 1세에서 9세 사이의 진단 시 나이와 50,000/mm³ 미만의 초기 백혈구 수이며, 고위험군 ALL은 1세 미만 또는 10세 이상 진단 시 나이, 또는 초기 백혈구 수는 50,000/mm³ 이상이다. 치료결과는 표준위험군 DS ALL의 소아가 일반 표준위험군 ALL 환자보다 나쁘고, 고위험군의 경우는 비슷하다[20]. DS ALL 환자는 점막염 및 감염과 같은 합병증에 더 심각한 주의가 필요하다. 독성에 대한 우려로 화학요법 제제의 용량 감소는 치료결과에 악영향을 미칠 수 있으므로 화학요법 내성이 없는 경우를 피해야 한다. 일반 ALL과 달리 감염에 더 추가적인 보조요법의 지침으로 (1) 완해도입 시기에 골수기능 회복까지는 입원하며, (2) IgG 수치를 검사하여 저하 시 정맥면역글로불린 주사, (3) 발열성 중성백혈구감소증 기준이 아니어도 임상상황에 따라 혈액배양과 주사 항생제의 적절한 투여를 권장하고 있다.

2. 고형 종양

신경모세포종, 빌름스종양 등의 고형 종양은 DS의 경우 드물다. 신경모세포종의 빈도가 적은 이유는 염색체 21에서 코딩된 S-100b 단백질의 과다생산 때문일 것으로 생각된다. 이 단백질은 시험관 내에서 신경세포의 분화는 유도하고, 신경모세포주는 성장억제를 유도한다[3,19]. 대규모 인구 기반 연구는 DS 환자 개인의 암의 표준 발병률(standardized incidence ratio, SIR)을 조사하여 한 연구에서 망막모세포종의 예상 수치보다 높은 수치를 보였으나 SIR이 통계적으로 유의하게 증가하지는 않았다[20].

DS 환자가 림프종을 포함한 조혈조직의 신생물의 선행질환이 될 수 있으며, 특히 호지킨병이 더 흔히 발생할 수 있다. DS 여성에서의 유방암은 일반 인구보다 거의 10분의 1로 적다. 이유는 조기 폐경으로 설명할 수 있으나, 또 다른 이유는 체계적인 중단연구가 부족하기 때문일 수도 있다. 유방암의 위험은 낮지만 유방암 감시에 대한 일반선별지침은 일반 인구와 동일해야 한다. 18세 이상의 DS 여성에 대한 현재 권장사항은 매년 임상 유방진찰검사이다. 기본지침으로서 유방촬영사진 검사에 대한 연령에 대한 합의가 없으나, 두 가지 권장사항은 있다. 유방촬영사진 검사는 40세 시작하면서 2년마다 받고, 50세 시작하면서 매년 받도록 한다. 다른 권장사항은 유방암에 대한 1도의 친척(first-degree relative: 직계모녀, 자매)이 없으면, 50세부터 시작하여 매년 유방촬영사진 검사를 받는다[20,21].

DS 여자는 생식기 종양 등 부인과 악성 종양의 유병률은 낮다.

일반 인구에서 고환종양은 매년 10만 명에 4건의 발생률로 발생한다. 연구에 따라 DS 환자의 고환암 위험은 약 5-50배로 더 높다고 보고하였다. 위험의 증가 기전은 잘 모르지만, 잠복고환과 생식샘 저하증이 위험인자로 여겨지고 있다. 황체형성호르몬과 난포자극호르몬이 증가하고 ETS2 유전자의 과발현이 있는 경우 고환 생식세포 종양의 발병의 선행조건이 될 수 있다. 고환종양은 아주 어린 나이에 발생할 수 있으므로 남아의 경우 고환 진찰을 권장한다. 생식샘 외의 생식세포종양으로서 두개 내의 생식세포종양과 복부 생식세포종양이 있다[19-21].

결론

혈액학적 질환은 DS 소아에게 흔하며 특히 생후 1년간 더 흔하다. 혈소판감소증은 생후 6주 이후 2세 전까지 관찰될 수 있으며 정상적으로 백혈구 수와 호중구수가 낮은 정상범위 내에 있고 MCV가 증가되어 있어서 철결핍성 빈혈, 기타 질환의 평가 시에 유의해야 한다.

DS 환자는 백혈병의 위험이 높아 정기적인 검사와 세심한 관찰이 필요하다. TMD는 형태학적으로 AMKL과 구별할 수 없고 증상이 없는 경우가 있으며 종종 치료 없이 자연 완해된다. DS TMD 환자의 20%-30%에서 AML 형태로 소아기에 나중에 나타날 수 있다. TMD 소아는 발병 후 수년 동안 CBC검사로 매우 세심하게 감시되어야 한다. DS AML의 아형으로는 AMKL이 일반적이며, MDS가 자주 선행된다. 환자의 세포독성 약물 감수성은 일반 인구와 비교할 때 증가하며 화학요법 시작 전에 고려해야 한다. 조혈모세포 성장인자 GATA1 돌연변이는 TMD와 AMKL에서 MRD를 진단 감시하는 데 유용한 분자표지자로서 사용될 수 있다. 새로운 검사도구로서의 임상적 관련성을 평가하고 골수와 말초혈액의 검체 사이의 진단 감수성을 비교하기 위한 전향적 연구가 필요하다. 또한 미래의 연구는 모든 연령의 DS AML 소아에서 아형별로 GATA1 돌연변이의 평가를 제공할 것이다. DS 환자는 소아기의 조혈모세포 악성 질환의 발병위험성은 높으나, 생식세포종양, 망막모세포종, 림프종 등을 제외한 기타 고형 종양의 발병위험성은 모든 연령층에서 매우 낮다. 이러한 유형의 종양 사이에 진정한 연관성을 확립하려면 더 많은 연구가 필요하다. 고형 종양에 대한 보고된 위험은 낮지만, 암 검진은 일반 인구에서와 동일한 표준지침을 따라야 한다. DS 환자의 혈액학 및 종양학 질환의 많은 영역에서 학술적 지식은 부족하다. 21번 염색체와 질환들 사이의 특이한 독특한 상호작용에 대해 더 많이 학습해야 하고, 21번 염색체에 의해 코딩된 유전자들의 기능을 찾음으로써 정상적인 적혈구수치의 차이, TMD의 위험, MDS 및 악성 종양의 선행요인 등의 근본적인 원인을 더 잘 이해할 수 있을 것이다.

다양한 임상적 소견의 병인에 대한 향상된 지식은 DS 환자의 삶

Table 1. Characteristics of hemato-oncologic disorders related to DS

Hemato-oncologic disease	Prevalence	Onset age	Treatment and prognosis
Transient abnormality in newborn	-	At birth	Natural recovery in 1 weeks
Neutrophilia	80%		
Thrombocytopenia	66%		
Polycythemia	33%		
Transient macrocythemia and thrombocytosis	Usually	Infant	Natural recovery in few months
Reduced T lymphocyte and B lymphocyte	60%–80%	Childhood	More susceptible to infection T lymphocyte count gradually become normal range B lymphocyte count continuously lower limit
TMD	3%–10%	Infant: middle age 7 days (1–65 days)	Complete remission in 3 months: 60% Low dose cytarabine treatment: 20% Early death: 15%–20%
MLDS	Compared to non-DS children, less than 5 years old showed 150 times more high-risk in ML in DS AML M7 risk showed 500 times more TMD was pre-existing disease of 20% in DS children	Less than 5 years old	Good prognosis due to selective chemotherapy in DS (80% long-term survival)
ALL	ALL in non-DS children showed 10–20 time more risk	1–10 years old (similar age groups in non-DS ALL)	Prognosis is not better than non-DS ALL (intensive care unit care: 80% long-term survival)

DS, Down syndrome; TMD, transient myeloproliferative disorder; AML, acute myelocytic leukemia; MLDS, myeloid leukemia with Down syndrome; ALL, acute lymphoblastic leukemia.

의 질 향상과 생존에 기여할 수 있는 잠재적인 치료적 중재를 제공할 수 있다.

다운증후군과 관련된 주요 혈액학적 질환의 특징을 Table 1에 요약하였다. 다운증후군 환자의 다양한 임상적 소견의 병인에 대한 향상된 지식은 DS 환자의 삶의 질 향상과 생존에 기여할 수 있는 잠재적인 치료적 중재를 제공할 수 있으므로 중요하다.

REFERENCES

- Dixon N, Kishnani PS, Zimmerman S. Clinical manifestations of hematology and oncologic disorders in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C:149-57.
- Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology*. Amsterdam: Academic Press; 2016.
- Bruwier A, Chantraine CF. Hematological disorders and leukemia in children with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2012;171:1301-7.
- Sorrell AD, Alonzo TA, Hilden JM, Gerbing RB, Loew TW, Hathaway L, et al. Favorable survival maintained in children who have myeloid leukemia associated with Down syndrome using reduced-dose chemotherapy on Children's Oncology Group trial A2971: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2012;118:4806-14.
- Bull MJ; Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2011;128:393-406.
- Ahmed M, Sternberg A, Hall G, Thomas A, Smith O, O'Marcaigh A, et al. Natural history of GATA1 mutations in Down syndrome. *Blood* 2004;

- 103:2480-9.
- Zipursky A. Transient leukaemia: a benign form of leukaemia in newborn infants with trisomy 21. *Br J Haematol* 2003;120:930-8.
- Down Syndrome Medical Interest Group. Basic medical surveillance essentials for children with Down syndrome: neonatal best practice guidance [Internet]. Nottingham: Down Syndrome Medical Interest Group; 2018 [cited 2018 Jan 20]. Available from: <https://www.dsmig.org.uk/information-resources/guidance-for-essential-medical-surveillance/>.
- Roberts I, Alford K, Hall G, Juban G, Richmond H, Norton A, et al. GATA1-mutant clones are frequent and often unsuspected in babies with Down syndrome: identification of a population at risk of leukemia. *Blood* 2013;122:3908-17.
- Henry E, Walker D, Wiedmeier SE, Christensen RD. Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with Down syndrome: data from a multihospital healthcare system. *Am J Med Genet A* 2007;143A:42-50.
- James R, Johnston T, Lightfoot T, Painter D, Ansell P, Roman E, et al. A comprehensive report of blood cell morphology for neonates with Down's syndrome in the UK: a report from the children with Down's syndrome study. Washington (DC): American Society of Hematology; 2010.
- Wechsler J, Greene M, McDevitt MA, Anastasi J, Karp JE, Le Beau MM, et al. Acquired mutations in GATA1 in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Nat Genet* 2002;32:148-52.
- Rainis L, Bercovich D, Strehl S, Teigler-Schlegel A, Stark B, Trka J, et al. Mutations in exon 2 of GATA1 are early events in megakaryocytic malignancies associated with trisomy 21. *Blood* 2003;102:981-6.
- Hitzler JK, Cheung J, Li Y, Scherer SW, Zipursky A. GATA1 mutations in transient leukemia and acute megakaryoblastic leukemia of Down syn-

- drome. *Blood* 2003;101:4301-4.
15. Pine SR, Guo Q, Yin C, Jayabose S, Druschel CM, Sandoval C. Incidence and clinical implications of GATA1 mutations in newborns with Down syndrome. *Blood* 2007;110:2128-31.
 16. Massey GV, Zipursky A, Chang MN, Doyle JJ, Nasim S, Taub JW, et al. A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood* 2006;107:4606-13.
 17. Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Jorch N, Langebrake C, et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood* 2008;111:2991-8.
 18. Al-Kasim F, Doyle JJ, Massey GV, Weinstein HJ, Zipursky A; Pediatric Oncology Group. Incidence and treatment of potentially lethal diseases in transient leukemia of Down syndrome: Pediatric Oncology Group Study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:9-13.
 19. Kojima S, Kato K, Matsuyama T, Yoshikawa T, Horibe K. Favorable treatment outcome in children with acute myeloid leukemia and Down syndrome. *Blood* 1993;81:3164.
 20. Taub JW, Matherly LH, Stout ML, Buck SA, Gurney JG, Ravindranath Y. Enhanced metabolism of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine in Down syndrome cells: a contributing factor to the superior event free survival of Down syndrome children with acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;87:3395-403.
 21. Rao A, Hills RK, Stiller C, Gibson BE, de Graaf SS, Hann IM, et al. Treatment for myeloid leukaemia of Down syndrome: population-based experience in the UK and results from the Medical Research Council AML 10 and AML 12 trials. *Br J Haematol* 2006;132:576-83.