

Di Guglielmo 증후군(Erythroleukemia)의 1예

이화여자대학교 의과대학 소아과학교실

박소경 · 정영진 · 김철규

연세대학교 의과대학 소아과학교실

김 병 수

= Abstract =

A Case of di Guglielmo Syndrome

So Kyung Park, M.D., Young Chin Chung, M.D., Chul Kyu Kim, M.D.

Dept. of Pediatrics, College of Medicine, Ewha Womans University

Byoung Soo Kim, M.D.

Dept. of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University

A case of di Guglielmo syndrome in 9 year old boy was presented. This syndrome is characterized by excessive erythroid precursors with abnormal morphology both in the bone marrow and blood, and rare in childhood.

He visited with the chief complaints of general weakness, weight loss, epistaxis and abdominal distension. Physical examination showed pallor, grade I—II/VI systolic murmur on apical area and marked abdominal distension with hepatosplenomegaly. we confirmed the patient by the peripheral smear and bone marrow aspiration.

서 론

Di Guglielmo 증후군은 골수내외의 적혈구 계통 생성 세포가 중앙성 증식을 일으키는 것으로 일종의 골수증식 증후군에 속한다¹⁾.

이 증후군은 1912년 Copelli²⁾에 의해 처음 기술된 후, 1917년 di Guglielmo¹⁰⁾가 erythremic myelosis란 명칭으로 보고했으며, erythroleukemia 등으로 불리우다가 Dameshek⁹⁾에 의해 di Guglielmo 증후군

으로 부르게 되었다. 이 질환은 대부분이 처음에는 적아구 증식만으로 시작하다가, 적아구 증식과 더불어 골수성 증식의 단계를 거쳐(이 단계를 erythroleukemia라 부름) 마지막에는 골수성 백혈병으로 이행되며³⁾, 말초 혈액에 적혈구 모세포를 나타내고 골수 소견에서 비정상적인 적혈구성 혹은 골수성 세포가 증식하며, 주된 임상 증상인 무력감, 창백, 전신피로감 및 출혈성 경향, 간 및 비장의 비대를 초래한다.

이 질환의 빈도는 매우 드물어서 소아 백혈병의 0.6%

라 했으며²⁰⁾, 우리나라에서는 15년간 186예의 소아백혈병 환자 중 3예(1.6%)가 관찰되었고¹⁹⁾, 조등⁷⁾, 이등²²⁾이 각 1예씩 보고하였으며, 계등²¹⁾, 이등²³⁾은 단핵구성과 과립성 백혈병으로 이행된 각 1예를 보고하였다.

저자들은 전신쇠약 및 체중감소, 비출혈, 부부팽만을 주소로 1978년 10월 이화여자대학 부속병원 소아과에 입원한 9세된 남아가 말초혈액상 및 골수검사등에서 di Guglielmo 증후군으로 밝혀졌기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 병○○, 9세 남아.

주 소: 전신쇠약 및 체중감소, 비출혈, 부부팽만.

가족력 및 과거력: 특기 사항 없음.

현병력: 8개월전 부터 빈번한 무력감 및 전신 쇠약으로 개인 병원에서 며칠간 치료 받았으나 호전이 없이 체중감소, 부부팽만등이 있어 한약을 먹었으며, 비출혈이 심하여 본 병원 응급실을 통해 소아과에 입원하였다.

이학적 소견: 체중 17kg, 체온 37°C, 맥박 140/분, 호흡 30/분, BP 100/60이었고, 영양 및 발육상태가 좋지않고, 심한 전신 창백을 나타냈으며, 출혈반이나 임파선 증대는 없었고, 흉부 청진소견상 호흡음은 정상이었으며, 심첨부에서 grade I—II/VI의 수축기 심잡음이 청취되었다. 심한 부부팽만이 있었으며, 간이 우측누운연하 5cm정도로 축지되었고, 비장은 좌측누운연하 7cm가량으로 축지되었으며, 신경학적반사는 정상이었다.

검사소견: 입원당시 말초혈액 소견은 Table 1에서 보는 바와 같이 Hgb 6.9gm/dl, WBC 36,000/mm³, reticulocyte 6.0%, platelets 14,000/mm³였고, 말초혈액 도말표본에서 segmented neutrophil 52%, neutrophilic band 13%, blast form 1%, myelocyte 3%, lymphocyte 14%, atypical cell 4%, normoblast 13%를 보였다(Fig. 1). 골수검사 소견(Table 2)은 심한 세포 증식상을 보이고 적혈구 계열(erythroid series)의 증가가 심했으며, 임파구와 거핵세포는 극히 소수가 관찰되었다. 적혈구 계열중 polychromatophilic normoblast와 orthochromic normoblast가 대부분이었는데, 특히 pronormoblast는 크기가 매우 크고 염색질이 섬세해, megaloblast 모양을 띄우고 있었으며 세포 분열상은 2극성 혹은 3극성인 양상을 나타내었다(Fig. 2). 그의 Coombs test negative, 혈청 철분은 100μg/dl, 철결합능은 150μg/dl 였으며, Guaiac test positive(++)였다.

Table 1. Hematologic finding

| | |
|--------------------------|-----------|
| R.B.C./mm ³ | 2,400,000 |
| Hgb gm% | 6.9 |
| Hct% | 21 |
| W.B.C./mm ³ | 36,000 |
| seg. neut (%) | 52 |
| band | 13 |
| blast form | 1 |
| myelocyte | 3 |
| lymphocyte | 14 |
| atypical cell | 4 |
| normoblast | 13 |
| Reticulocyte % | 6.0 |
| platelet/mm ³ | 14,000 |

Table 2. Bone marrow finding

| | |
|-------------------------------|-----|
| Myeloblast | 8% |
| Promyelocyte | 4% |
| Myelocyte | 2% |
| Metamyelocyte | 2% |
| Seg. neutrophil | 4% |
| Pronormoblast | 5% |
| Basophilic normoblast | 5% |
| Polychromatophilic normoblast | 49% |
| Orthochromic normoblast | 19% |
| Lymphocyte | 1% |
| Monocyte | 1% |

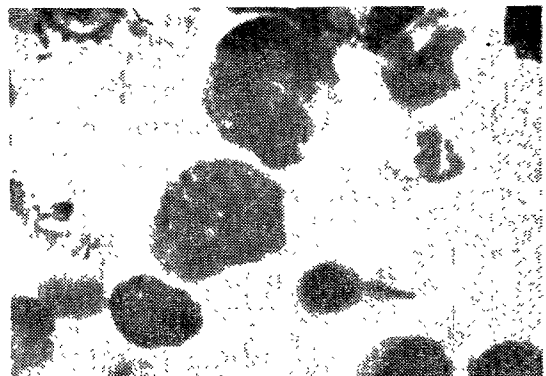


Fig. 1. Peripheral blood finding.

치료 및 경과: 입원후 계속되는 비출혈 및 장관출혈로 두차례의 수혈을 받았으며 입원 3일부터 prednisolone을 투여하였으나 별 호전없이 입원 7일째 사망하였다.

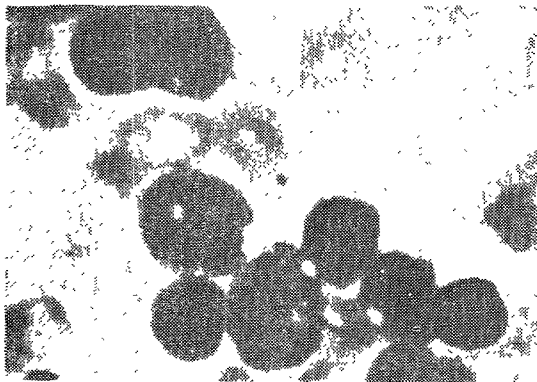


Fig. 2. Bone marrow finding.

고 안

Di Guglielmo 증후군은 급성 백혈병의 일종으로서 골수성 백혈병의 양상을 띄우는 동시에 적혈구의 미성숙 세포들의 과다증식을 보이는 질환이다³⁰⁾.

이 질환은 매우 희귀하여 Pierce 등²⁶⁾은 소아백혈병 중 0.6%로 보고하였고, 우리나라에서는 홍과 김¹⁹⁾이 1957년부터 1971년까지의 소아 백혈병 186예 중 3예(1.6%)를 보고한 바 있다.

발병 원인에 대해서는 여러 학설이 제시되어 있으나 완전한 병인규명은 아직 요원한 것 같다.

이 질환의 자연 경과에는 대개 3 단계를 거치는데, 제 1 단계는 골수에 적아구가 증식되는 시기로, 이 시기를 저자들에 따라서는 di Guglielmo's disease 혹은 erythremic myelosis³⁴⁾라고 보고했으며, 제 2 단계는 적아구와 골수아구가 함께 증식되는 시기로 erythro-leukemia라고 불리우는 단계이다. 제 3 단계는 골수아구증식이 적아구보다 더욱 현저해 마치 급성 골수성백혈병의 양상을 띄우는 시기이다. 따라서 각 단계에 해당되는 상이한 소견이나 보고한 저자들에 따라 병명이 다양해서, erythromatosis⁹⁾, erythroleukoplastic-
rinemia¹⁰⁾, erythremic myelosis¹¹⁾²⁹⁾, erythromy-
elosis⁶⁾, erythroblastosis chronique¹²⁾, erythroleuke-
mia²⁴⁾³¹⁾ 등으로 불리워 왔다. 또한 erythremic mye-
losis의 경우 급성과 만성으로 나누일 수가 있는데, 급
성의 경우 급격한 경로를 밟아 수주내지 2개월 정도에
치명적인 결과를 초래하나, 만성의 경우 수년의 경과
를 밟게 된다.

본 증례에서는 적아구와 함께 골수아구의 이상증식
이 말초혈액이나 골수에서 볼 수 있었으며, 적혈구의
미성숙 세포들의 증식이 보다 현저해 아마 제 1 단계에

서 제 2 단계로 진행되는 시기로 사료된다. 임상경과 중,
소아에서 흔히 볼 수 있는 경우는 제 2 단계의 erythro-
leukemia 시기이다. 이는 전형적인 급성 백혈병과 별
로 다른점이 없으며, 무력증, 체중감소, 불명열등이
계속되고, 빈혈이나 감염 상태로 혹은 점상출혈이 나
타남으로써 병원을 찾게 된다. 이학적 소견상, 심한
빈혈과 점상 출혈을 포함한 자반, 심한 거비대와 간비
대를 볼 수 있다³¹⁾.

본 증례에서는 8개월간의 무력감 및 전신쇠약과 심
한 비출혈로 내원하였으며, 간과 비장이 매우 커져있
음을 관찰할 수 있었다.

검사소견은 질환의 단계에 따라 다르나, 초기에는
단기 범혈구 감소증이 있을 수 있고, 망상적혈구가 약
간 증가하는 반면 유핵적혈구가 많이 증가하는 것이진
단에 도움이 될 수 있다. 말초 혈액에서나 골수에서의
적혈구의 이상증식은 대적혈구성 내지는 거대적아구성
모양을 띄우며 이들의 핵 염색질은 조직화 되어 있지
않고, 핵은 불규칙한 모양의 돌기를 내기도 하고, 2개
혹은 3개의 핵이 함께 존재한다. 또한 적혈구 미성숙
세포의 세포질은 PAS염색에 강하게 양성반응을 보인
다¹⁷⁾. 본 증례의 골수소견상도 이들 소견과 일치되며,
매우 hypercellular했고, 특히 거대 적아구의 분열상
에서 2극성 혹은 3~4극성인 양상도 볼 수 있었다.

Gavosto 등¹⁵⁾은 erythremic myelosis 환자 2예에서
DNA 합성이 방해 반응을 보고 하였으며, 따라서 ery-
throleukemia 미성숙 적혈구에서 볼 수 있는 형태의
이상은 DNA합성결손이 아닌가고 제시되었으나, 이러
한 DNA합성결손의 원인은 알려져 있지 않고 있다.
Sheets 등³¹⁾은 Chromium(⁵¹Cr.) labelling으로 적혈
구의 수명을 조사한 결과 정상보다 단축되어 있다고
했으며 여러 저자들은²⁾²⁷⁾ 혈중 erythropoietin이 증가
되어 있다고 보고하였다.

이 질환에서 적혈구의 미성숙 세포들의 이상증식이
파연 autonomous 한가에 대해서는 이론이 있다. 수혈
을 하게 되면, 말초 혈액이나 골수에서 미성숙세포들
이 감소되고, 철분의 turn over가 감소되며 혈청내
erythropoietin이 감소됨으로 인해서 Schwartz 등²⁸⁾은
종양성이 아닌것으로 보고했으나, Nathan과 Oski²⁹⁾
는 적혈구 미성숙 모양의 이상, 태아 혈색소의 증가,
A₂혈색소의 감소⁹⁾, H혈색소의 존재³²⁾³⁵⁾, 적혈구 효소
기능의 이상²⁰⁾, 골수아구들이나 유핵 적혈구들의 염색
체 이상¹⁸⁾ 등은 적혈구 미성숙 세포들의 이상을 의미한
다고 하였다.

한편 Heath 등¹⁸⁾ 관찰한 55예 중 36예에서 aneuplo-
idy, polyploidy, 염색체의 훼손등의 이상을 발견할
수 있었는데 이는 골수증식질환(myeloproliferative
disease)의 하나라는 사실을 뒷받침하는 또하나의 증

거가 될 수 있다고 하였다.

질환이 경과함에 따라 골수아구와 단핵아구들이 출현하여 백혈구계열 세포들이 골수와 말초혈액에 증가되며, Auer rods도 발견된다. 때로는 과립세포성 alkaline phosphatase가 감소한다.¹⁷⁾

거핵구는 질환초에서는 별로 발견할 수 없으며 병이 경과함에 따라 더욱 감소된다.

면역학적 이상은 erythroleukemia 환자의 약 1/3에서 hypergammaglobulinemia를 보이며, rheumatoid factor양성, LE factor양성¹⁴⁾, 매독반응검사 양성, 적혈구의 자가항체나 동중항체에 양성을 보일 수 있으나, 이러한 면역학적 이상이 주는 의미는 아직 불분명하다¹⁴⁾. 또한 di Guglielmo 증후군에서는 일반적으로 hyperferrinemia를 보이고 다수의 적아구세포가 철과립을 함유하므로, 이를 sideroblast라고도 한다. 철대사에 대한 radio-iron study에서 iron clearance는 잘 이루어지나, 무핵 적혈구에의 이용은 매우 서서히 이루어져, ineffective erythropoiesis를 추측할 수 있다¹⁹⁾.

Scott 등은, 다음과 같은 혈액학적 소견을 나타내는 질환군과 di Guglielmo 증후군과의 감별이 필요하다고 하였다.

1) 말초 혈액내에 유핵적혈구가 나타나는 질환군으로 여러종류의 용혈성 빈혈, thalassemia와 myelophthitic anemia 등이 있을 수 있는데 이들은 말초혈액과 골수검사 소견으로 쉽게 감별된다. 2) 골수에 적혈구 계열의 증식을 동반하는 빈혈군으로 용혈성빈혈, refractory normoblastic anemia 혹은 sideroachrestic anemia 등이 있다. sideroachrestic anemia 때는 혈장내 유리철치가 높고, 총철결합능이 낮으며 정상보다 많은 유리철을 함유하는 이상 sideroblast가 나타난다. 3) 골수에 거대적아구성 적혈구 조혈을 보이는 질환군인 거대적아구성 빈혈과의 형태적 감별은 어려우나, di Guglielmo 증후군에서는 vit. B₁₂가 정상이거나 증가되어 있고, vit. B₁₂와 folic acid를 치료 목적으로 투여하여 그 반응을 보아 감별할 수 있다.

치료는 급성 골수성 백혈병 치료에 준하나, 별 효과가 없다. 그러나 최근 cytosine arabinoside와 thioguanine의 복합요법으로써 완전완해를 몇몇에서 보았다는 보고가 있으며¹⁶⁾, 급성인 경우 대개 수주일내지 수개월이내에 사망에 이르는 결과를 초래하나, 만성인 경우에는 10년까지 생존한 예의 보고¹⁾가 있기도 하다.

본 증례의 경우는, 8개월 전부터 서서히 증상이 나타나다가, 수주간의 사망에 이르는 급성경과를 취한 것으로 사료된다.

결 론

저자들은 9세된 남아에서 전신쇠약 및 체중감소, 비출혈, 복부팽만, 간과 비장의 비대 등 임상증상과 말초혈액 및 골수검사상 di Guglielmo 증후군(erythroleukemia)으로 진단된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

—References—

- 1) Adams, J.F. and Seaton, D.A.: Pathogenesis of megaloblastic anemia in di Guglielmo's disease. *Scottish Med. J.* 5 : 145, 1960.
- 2) Adamson, J.W., and Finch, C.A.: Erythropoietin and regulation of erythropoiesis in di Guglielmo's syndrome. *Blood*, 36 : 590, 1970.
- 3) Aksoy, M., and Erdem, S.: Decrease in the concentration of haemoglobin A₂ during erythroleukemia. *Nature (lond.)*, 213 : 522, 1967.
- 4) Baldini, M., Fudenberg, H., et al.: The anemia of the di Guglielmo syndrome. *Blood*, 14 : 334, 1959.
- 5) Beaven, G.H., Ellis, M.J., et al.: Studies on human foetal haemoglobin. H. Foetal haemoglobin levels in healthy children and adults and in certain haematological disorders. *Br. J. Haematol.*, 6 : 201, 1960.
- 6) Chevallier, P. and Ely, Z. Erythromyelose aigue. *Sang*, 13 : 106, 1939.
- 7) 조의현, 박수하, 신상만, 이상주 : Erythroleukemia(di Guglielmo syndrome)의 1례, *소아과*, 17 : 307, 1974.
- 8) Copelli, M.: Di una emopatia sistemizzata rappresentata da una imperplasia eritroblastica(eritromatosis). *Pathologica*, 4 : 460, 1912.
- 9) Dameshek, W.: The di Guglielmo syndrome. Revisited. *Blood*, 34 : 567—572, 1969.
- 10) Di Guglielmo, G.: Ricerche di ematologia. I. Un caso di eritroleucemia. *Folia med.*, 3 : 386, 1917.
- 11) Di Guglielmo, G.: Acute erythremic disease. In: *Proceedings of the sixth International Society of Hematology*, p.33. New York 1958. Grune & Stratton, Inc.
- 12) Emil-Weil, P. and Perles, S.: La maladie

- erythroblastique de Padulte. *Ann. med.*, 43 : 1, 1938.
- 14) Finkel, H.E., Brauer, M.J., et al.: Immunologic aberrations in the di Guglielmo syndrome. *Blood*, 28 : 634, 1966.
 - 15) Gavosto, F., Maraini, G., et al.: Radiographic investigations on DNA and protein metabolism in 2 cases of the di Guglielmo's disease. *Blood*, 16 : 1122, 1960.
 - 16) Gunz, F.W.: Erythroleukemia in Williams, J.W.: *Hematology*, p.699, 1972.
 - 17) Hayhoe, F.G.J., Quaglino, D., et al.: The cytology and cytochemistry of acute leukemias. A study of 140 cases. London, Her Majesty's Stationary Office, 1964.
 - 18) Heath, C.W., Jr., Bennett, J.M. et al.: Cytogenetic findings in erythroleukemia. *Blood*, 33 : 453, 1969.
 - 19) 홍창희, 김상우 : 소아 백혈병의 임상적 연구. *소아과*, 15 : 10, 1972.
 - 20) Kahn, A., Vroclans, M., et al.: Differences in the two red-cell populations in erythroleukemia, *Lancet*, 2 : 933, 1971.
 - 21) 계획순, 서홍준, 김충식, 박태규, 이근수 : 단핵구성 백혈병으로 이행된 di Guglielmo syndrome의 1례. *소아과*, 16 : 335, 1973.
 - 22) 이기호, 김종규, 김성택 : Di Guglielmo syndrome의 1례. *소아과*, 18 : 518, 1975.
 - 23) 이종국, 김순자, 이경수 : 과립성 백혈병으로 진행된 di Guglielmo syndrome의 1례. *소아과*, 19 : 213, 1976.
 - 24) Moeschlin, S.: Erythroblastosen, Erythroleukämien und Erythroblastämien. *Folia haemat.*, 64 : 262, 1940.
 - 25) Nathan and Oski: *Hematology of infancy and childhood*, p.706, 3rd ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1974.
 - 26) Pierce, M.I., Borges, W.H. et al.: Epidemiological factors and survival experience in 1770 children with acute leukemia. *Cancer*, 23 : 1296, 1969.
 - 27) Roloff, J.N., and Lukens, J.N.: Dissociation of erythroblastic and myeloblastic proliferation in erythroleukemia. *Am. J. Dis. Child.*, 123 : 11, 1972.
 - 28) Schwartz, A.D., Zelson, J.H., et al.: Acute myelogenous leukemia with compensatory but ineffective erythropoiesis: di Guglielmo's syndrome. *J. Pediatr.*, 77 : 653, 1970
 - 29) Schwartz, S.O. and Critchlow, J.: Erythremic myelosis(di Guglielmo's disease) *Blood*, 7 : 765, 1952.
 - 30) Scott, R.B., Ellison, R.R. et al.: A clinical study of 20 cases of erythroleukemia (di Guglielmo's syndrome). *Am. J. Med.*, 37 : 162, 1964.
 - 31) Sheets, R.F., Drevets, C.C. et al.: Erythroleukemia (di Guglielmo's syndrome). A report of clinical observations and experimental studies in 7 patients. *Arch. Intern. Med.*, 111 : 295, 1963.
 - 32) Staven, P., Hjort, P.F., et al.: Ring-shaped nuclei of granulocytes in a patient with acute erythroleukemia. *Scand. J. Haematol.*, 6 : 31, 1969.
 - 33) White, J.C., Ellis, M. et al.: Immunologic aberrations in the di Guglielmo syndrome. *Blood*, 28 : 634, 1966.
 - 34) Wintrobe, M.M.: *Clinical hematology*, p.942, Philadelphia, 1961. Lea & Febiger.