

A Case of AML (M3) in Pregnancy

Moon-Jung Shim¹ and Yun-Jung Kang²

¹Department of Clinical Laboratory Science, Ansan University, Ansan 426-701, Korea

²Department of Laboratory Medicine, St. Vincent Hospital, The Catholic University of Korea, Suwon 442-723, Korea

Leukemia in pregnancy was first reported by Virchow in 1845, and acute Leukemia that occurs with pregnancy is extremely rare. About 350 pregnancies with leukemia have been reported in literature. The incident of acute leukemia during pregnancy has been reported in one case per 100,000 pregnancies case. A 40-year-old patient with 30 weeks of pregnancy, (by promyelocyte which is contained granules and auer rods in the bone marrow and biopsy) was diagnosed with acute promyelocyte leukemia WITH t (15;17) (q22;q12); PML-RARA. (M3) in peripheral blood and bone marrow examination, and gave a birth to the fetus normally, January 24, 2013, after receiving the complete remission decision from the bone marrow, complete blood cell count, PML-RARA PCR test, showed normal findings until March 2013. The treatment of acute leukemia during pregnancy should be considered as treatment of a pregnant mother and the impact on the fetus. Decisions about when and how birth takes place is difficult and has to consider both mother and fetus. It is preferable to start immediate treatment without delay so that the treatment time to achieve complete remission or full recovery of the pregnant mother is longer.

Keywords: AML (M3), Pregnancy, PML-RARA

Corresponding author: Yun-Jung Kang
 Department of Laboratory Medicine,
 St. Vincent Hospital, The Catholic University
 of Korea, Suwon 442-723, Korea
 Tel: 82-31-683-2657
 E-mail: yun_jung83@hanmail.net

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.

Copyright © 2013 The Korean Society of Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

Received: July 28, 2013
 Revised: August 30, 2013
 Accepted: August 30, 2013

서론

임신 중 백혈병은 1845년 Virchow에 의해서 최초로 보고 되었으며 급성 백혈병이 임신과 동반하여 발생하는 경우는 극히 희유한 것으로서, 약 350예의 임신과 동반된 백혈병이 문헌상 보고되어 왔다(Caligiuri와 Mayer, 1989). 임신 중 급성백혈병의 빈도는 100,000 임신 당 1건으로 보고되고 있다(Harrison 등, 1994). Earl과 May (1965)는 임신한 백혈병 환자중 2/3가 만성형이고, 그 중 95%가 골수성이라고 하였고 Coopland (1969)의 보고에서는 실제 임신 중에 있는 급성 백혈병의 모든 환자가 골수성이라고 하였다. 임신은 부계기원의 태아 항원에 대한 면역 반응을 막기 위하여 모체 면역 상태가 억제되어 있는 상태로 볼 수 있으나 임신에 의해 백혈병의 경과에는 변하지 않는다(Juarez 등, 1988). 그러나 태아를 보호하기 위하여 치료를 늦추거나 부적절하게 하였을 경우 모체의 백혈병을 완치하거나 관해에 이를 수 있는 기회를 놓칠 수 있으므로 Pizzuto 등(1980)은 임신 중 백혈병이 진단되었을 경우 임신 제 1 삼분기라 하더라도 항암화학요법이 추천되고 있으며 치료를 하지 않았을 경우 생존 기간은 2~3개월 미만으로 알려져 있다

(Peleg와 Ben-Ami, 1998). 임신 시 진단된 경우 치료 시행의 가장 중요한 인자는 임신주수이다. 임신 제1삼분기 이후의 치료가 태아에 영향을 준다는 명백한 증거는 없으므로, 적극적인 약물요법이 권장되고 있으며, 치료를 늦추어서는 안된다. 그러나 자연유산, 자궁 내 태아 발육지연, 태아 기형 유발, 자궁 내 태아사망, 태아 면역억제, 조기 진통 등의 영향을 배제할 수 없기 때문에 주의를 요한다. 임신 중 급성 백혈병을 경험하는 것은 매우 드물기 때문에 태아의 생존 가능성이 있는 임신 제24주 이후에 진단 받은 백혈병 산모의 관리 및 처치에 대해서는 아직까지 정립 된 바 없다.

이에 저자는 40세의 임신부에서 임신 제30주에 진단된 급성백혈병 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고 하는 바이다.

증례

1. 대상환자

경기도 수원시 대학병원에 내원한 40세의 임신 30주인 환자로 임신성 당뇨, 갑상선 기능저하증이 있었으며, 가족력은 없고, 내원 약 2주전부터 구강 내 출혈, 쉽게 멍이 드는 증상을 주소로 타병원

내원하여 혈액검사 상 빈혈, 범혈구 감소증이 관찰되어 본원 외래 경유하여 입원하였다. 이 연구는 IRB (문서번호, VIRB-OE101-001) 승인을 얻어 진행되었다.

2. 초진 소견

의식은 명료하였으며 열이나 어지러움, 두통, 몸무게 감소 등의 증상은 보이지 않았으나 혈뇨와 함께 전신 상태는 급성 병색을 보였다, 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 76/min, 호흡 17/min, 체온은 36.5°C였다. 심장 및 폐는 정상이었다. 태아는 체중 2.187 kg (53.5%), 양수량 정상 NST reactive, 자궁은 수축이 없는 상태였다.

3. 말초혈액학적 검사소견

말초혈액검사에서는 심한 빈혈과 혈소판감소를 보였으며 백혈구는 165,300/mm³, 적혈구 242×10⁶/mm³, 헤모글로빈 7.9 g/dL, 헤마토크리트 22.5%, 평균적혈구용적(MCV) 93.0 fl, 평균적혈구혈색소(MCH) 32.6 pg, 평균적혈구 혈색소농도(MCHC) 35.1%, 혈소판 10,000/mm³였고 감별세포수는 분절 호중구

(segment neutrophil) 1.0%, 림프구(lymphocyte) 6.0 %, 단핵구(monocyte) 0.0%, 모세포(blast cell) 93%이었다(Table 1, Fig. 1A).

4. 생화학적 검사소견

뇨 검사상 색은 노란색이었으며, 비중 1.030, 산도(pH) 5.5, 현미경학적 소견상은 적혈구 다수, 백혈구도 다수로 나타났다. 간기능 검사상 당은 88 mg/dL, 총단백과 알부민은 6.6 g/dL, 3.6 g/dL, GOT/GPT는 22/26 IU/L, BUN/Cr는 5.8/0.5 mg/dL, LDH 297 U/L였다.

5. 골수천자 및 생검 검사소견

골수천자 및 생검에서 골수는 세포체 과립과 아우어 소체(Auer rods)가 포함된 전골수세포에 의해서 거의 대체되어 있어 말초혈액 도말과 골수천자 검사 및 중합효소연쇄반응검사에서도 급성 전골수세포성 백혈병(acute promyelocyte leukemia WITH t(15;17)(q22;q12); PML-RARA. (M3))로 진단받았다(Table 2, Fig. 1B, 2).

Table 1. Peripheral blood findings on admission

CBC	Results
WBC	165,300/mm ³
Neutrophil	1.0%
Lymphocyte	6.0%
Monocyte	0.0%
Eosinophils	0.0%
Basophils	0.0%
Blasts form	93%
Hemoglobin	7.9 g/dL
Hematocrit	22.5%
Platelet	10,000/mm ³

Table 2. Bone marrow findings

Differential count	Results
Normoblast	1
Leukemic cells	97
Promyelocyte	
Myelocyte	
Metamyelocytes	
Band & Seg neutrophil	
Eosinophils	
Basophils	
Lymphocyte	2
Monocytes	
Plasma cells	
Megakaryocytes	
Atypical cells	

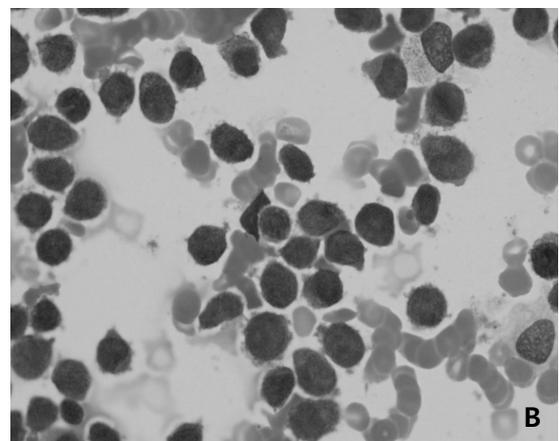
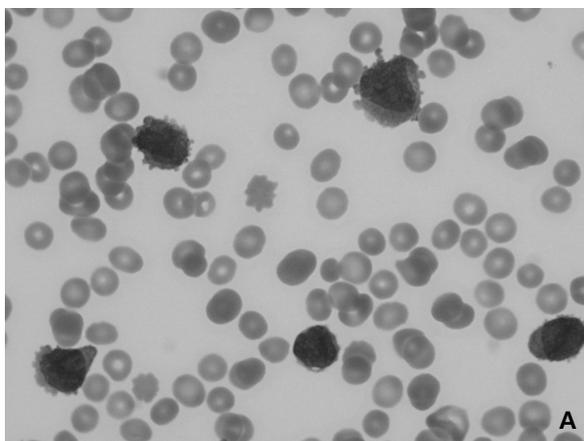


Fig. 1. Wright-Giemsa-stained peripheral blood smear (magnification, ×1,000) (A) and Wright-Giemsa-stained of bone marrow aspiration (magnification, ×1,000) Leukemia promyelocytes showing cytoplasm granules with contained Auer rods (B).

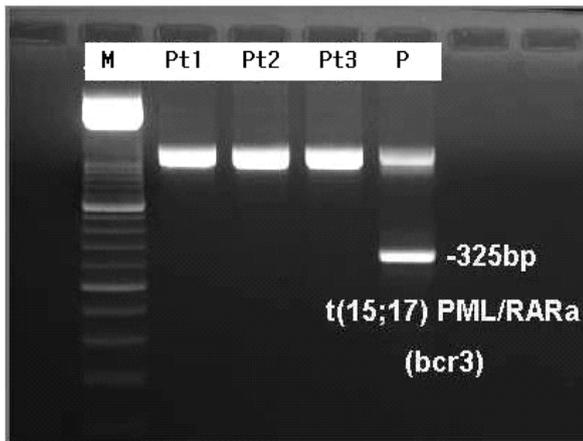


Fig. 2. Agarose gel analysis of fusion transcripts detected by the multiplex RT-PCR. PML/RARa was identified from the patient's sample (P). M, marker; Pt1, Pt2, Pt3, patient's samples in duplicate; P, positive sample.

6. 치료 및 경과

환자는 2012년 8월17일 관해유도 항암치료(induction chemotherapy)를 시작하였으며, 분만을 위해 산부인과로 전과되어 9월 27일 정상아 2.86 kg, Apgar score: 5/8로 출산하였다. 신체적 이상은 없었으며, 예방적 항생제로 cefaxolin, aclofenac을 투여하였다. 그 후 환자는 ATRA를 복용하며 10월 16일 1차적 공고 항암화학요법(consolidation CTx)을 시행함과 동시에 idarubicin과 cytarabine 복합항암화학치료를 받았다. 11월 8일 말초혈액 검사상 Blasts form이 0%가 되었으며 11월 19일 2차적 공고 항암화학요법(consolidation CTx)을 시행, 급성기 합병증없는 상태로 퇴원하였으며 지속적으로 ATRA 유지요법을 실시하였다. 2013년 1월 24일 추적 골수 검사에서 형태학적, 일반혈액검사 및 PML-RARA 중합효소연쇄반응검사서서 완전관해판정을 받은 후, 2013년 3월 까지 모두 정상 소견을 보였다.

고 찰

AML의 분류는 French-American-British group에서 분화와 성숙의 정도를 기초로 일곱가지의 병리학적 아류로 나누었다. 특히 AML(M3)는 전형적으로 백혈양 세포에 의해서 분비되는 영양배엽성(trophoblastic)물질에 의해서 유발되는 DIC와 함께 존재한다. DIC는 진단된 시기에 존재하며 화학요법 중에 현저하게 악화되므로 진단된 즉시 적절한 치료가 우선되어야 하며 치료에도 많은 주의를 요한다. 본 증례의 환자는 DIC가 동반되지 않아 치료에 어려움은 없었다. 급성 백혈병은 급속한 임상경로를 갖고, 효과적인 치료가 없으면 수개월내에 사망한다. 성인에서 급성백혈병은 치료를

하지 않으면 거의 치명적인 질환이나 Antunez 등(1989) 최근에는 강력한 화학요법과 골수이식으로 경과가 많이 호전되었다. 그러나 임신 중 동반된 백혈병의 치료에 관계된 중요한 문제는 모태생존과 태아에 대한 화학요법적 약물이 미치는 효과에 대한 의문으로서 이것은 이환률과 사망률에 밀접한 관계가 있다. Ridvan 등은 문헌고찰을 통하여 모체가 백혈병이 있었던 100예에서 아기에게서도 백혈병이 있었던 경우 3예를 보고하였으며 이 모든 경우에 있어 1세 이하에서 진단되었다고 보고하였다. 또한 태반의 용모에까지 암세포가 있는 경우가 발견되었으나 이것이 암세포가 태아에게까지 전달되었음을 의미하지는 않으며 모체로부터의 백혈병 세포가 아기에게로 전달되는지에 대해서는 확실치 않다고 보고하였다(Ali, 2003). 그러나 백혈병 치료단계인 항암화학요법은 산모나 태아에게 심각한 영향을 줄 수 있으며, 특히 first trimester에 사용 시 태아에게 선천성기형을 초래할 수 있으며, 2nd or 3rd trimester시에는 정상 산모와 비슷하다는 보고가 있으나, 기형이나 독성에 대해서는 지속적인 추적 검사가 필요한 것으로 보인다(Pawlinger, 1971; Golcal 등, 1976; Lilleyman, 1977). 본 증례에서는 산모가 완전 관해를 받을 시기까지도 아기는 건강하였다. 임신 중 급성 백혈병의 치료는 모체의 치료와 태아에 미치는 영향을 모두 고려하여야 하므로 항암 화학요법의 사용 시기를 결정하는 것이 가장 중요하며 분만 시기와 방법에 대한 결정 역시 산모와 태아 모두 고려되어야 한다는 점에서 어려움이 있다. 그러나 치료시기를 늦추게 될 경우 모체의 완치나 완전 관해를 이룰 수 있는 기회를 놓칠 수 있기 때문에 즉각적인 치료를 시작하는 것이 바람직하다. 또한 백혈병으로 인한 증세악화가 분만이나 수술과정의 합병증을 증가시키고 회복을 어렵게 할 수 있다는 점을 고려할 때에도 급성 백혈병의 치료가 우선되어야 할 것이다. 그 예로 26세 임신부에서 AML-M3을 동반한 환자에서 분만 후 수혈 및 항암화학요법을 시행하였으나 다량의 대뇌출혈로 급격히 사망한 보고(한 등, 1994)가 있다.

본 증례는 적절한 분만시기와 치료시기를 놓치지 않아 정상적인 분만과 모체의 완전관해를 이루어 좋은 예후를 보여주었다.

참고문헌

- Ali R, Ozkalemkas F, Ozcelik T, Ozkocaman V, Ozan U, Kimya Y, *et al.* Maternal and fetal outcomes in pregnancy complicated with acute leukemia: a single institutional experience with 10 pregnancies at 16 years. *Leukemia Research.* 2003, 27:381-385.
- Antunez de Mayolo, Ahn YS, Temple JD, Harrington WJ. Spontaneous remission of AML after the termination of pregnancy. *Cancer.* 1989, 63:1621-1623.
- Coopland AT. Acute leukemia in pregnancy. *Am J Ob Gyn.* 1969, 105:1288.
- Caligiuri MA, Mayer RJ. Pregnancy and leukemia. *Semin Oncol.* 1989,

- 63:388-396.
- Earl JM, May RL. Busulfan therapy of myelocytic leukemia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1965, 92:580-581.
- Golcal R, Durrant J, Baum JD, Benett MJ. Successful pregnancy in acute monocytic leukemia. *Br J Cancer.* 1976, 34:299.
- Harrison P, Chipping P, Fothergill GA. Successful use of all trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia presenting during the second trimester of pregnancy. *Br J Haematol.* 1994, 86:681-682.
- Juarez S, Cuadrado Pastor JM, Feliu J, Baron MG, Ordonez A, Montero JM. Association of leukemia and pregnancy: Clinical and obstetric aspects. *Am J Clin Oncol.* 1988, 11:159-165.
- Lilleyman JS, Hill MA, Anderson KJ. Consequences of acute myelogenous leukemia in early pregnancy. *Cancer.* 1977, 40:1300.
- Pawliger DD, McLean FW, Noyes WD. Normal fetus after cytosine arabinoside therapy. *Ann Int Med.* 1971, 74:1012.
- Peleg D, Ben-Ami M. Lymphoma and leukemia complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1998, 25:365-383.
- Pizzuto J, Aviles A, Norlega L, Niz J, Morales M, Romero F. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. *Cancer Treat Rep.* 1980, 64:679-683.
- 한상철, 진형수, 박용환, 한창황, 이근영, 강성완. 임신과 동반된 AML(M3) 1예 보고. *대한산부인과학회지.* 1994, 37:157-170.