

Myeloperoxidase 결핍증 1례

계명대학교 의과대학 임상병리과학교실, 동국대학교 의과대학 임상병리과학교실,*
서울대학교 의과대학 임상병리과학교실**

박수진 · 전효진 · 전동석 · 김재룡 · 하경임* · 조한익**

= Abstract =

A Case of Myeloperoxidase Deficiency

Soo Jin Park, M.D., Dong Seok Jeon, M.D., Hyo Jin Chun, M.D.,
Jae Ryong Kim, M.D., Gyoung Yim Ha, M.D.* and Han Ik Cho, M.D.**

Department of Clinical Pathology, School of Medicine, Keimyung University, Taegu, Korea

**Department of Clinical Pathology, School of Medicine, Dong Guk University, Kyungju, Korea*

***Department of Clinical Pathology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

Myeloperoxidase(MPO) has an important role in killing of certain microorganisms, and hereditary myeloperoxidase deficiency has been described as an autosomal recessive leukocyte disorder associated with defective candidacidal activity in leukocytes.

We experienced a case of myeloperoxidase deficiency in 60-year-old male patient with liver abscess and gall bladder stone. He presented with abdominal distension which appeared with fever, jaundice and RUQ pain. His WBC count was 35,640/ μ L with 92% neutrophils.

The neutrophils showed Döhle bodies, hypersegmentation, ring-formed nuclei, hypogranulation, lack of peroxidase activity and higher leukocyte alkaline phosphatase(LAP) score(146).

In spite of intensive therapy with antibiotics for 7 days, he expired just after hopeless discharge.

Key Words: Myeloperoxidase(MPO) deficiency, Leukocyte alkaline phosphatase(LAP)

서 론

미엘로 페르옥시다제(myeloperoxidase, 이하 MPO

박수진: 700-310, 대구광역시 중구 동산동 194
계명대학교 동산의료원 임상병리과
Tel: (053) 250-7220

로 약함)는 호중구와 단구의 일차 과립에 존재하는 리소좀 효소로서 이들 세포의 산소의존성 살균 체계 및 염증반응의 조절에 관여하여 박테리아¹⁾, 진균²⁾, 바이러스³⁾, mycoplasma⁴⁾ 및 포유동물 암세포⁵⁾에 대한 방어작용을 한다

선천성 MPO 결핍증은 1963년 Grignaschi 등⁶⁾이 처음 기술한 이래 산발적인 보고^{7~10)}가 있었으며,

당뇨병을 동반한 환자의 전신성 칸디다증을 제외하면 대부분의 MPO 결핍 환자에서 감염에 의한 임상적 문제가 거의 발생되지 않았기 때문에^{11,12)} 매우 드문 질환으로 생각되었다. 그러나 1970년대 페르옥시다제 염색을 이용하여 백혈구 감별계산이 되는 자동혈구계산기의 사용으로 다수의 인구에 대한 MPO 결핍증의 선별검사가 가능하게 되었다¹³⁾. Parry 등¹¹⁾의 최근의 보고에 의하면 선천성 MPO 결핍증은 상염색체 열성 유전질환으로서 탐식작용세포의 유전성 질환 중 가장 흔하며 MPO의 완전 결핍증은 4,000명당 1명, 부분 결핍증은 2,100명당 1명의 빈도로 발현된다고 하였다. 또한 백혈병, 골수 이형성 증후군, 및 악성종양 등의 환자들 중 30~50%에서 후천성 MPO 결핍증^{14~17)}을 보인다. 후천성 MPO 결핍증은 호중구 감소증과 더불어 세균감염증의 유발 요인이 되며 염색체 이상과 함께 질환의 진행상태, 조기진단 및 감별 진단에 도움이 된다^{14,17,18)}.

저자들은 간 농양을 주소로 내원한 60세 남자 환자에서 세포화학염색을 이용한 말초혈액도말 검사에서 MPO 완전 결핍증을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 60세, 남자

현병력: 이전에 당뇨병이나 간염 병력이 없던 자로 1개월간의 황달, 발열, 오한 및 우상복부 통증을 주소로 모병원을 방문하여 간농양(1cm), 담낭석 및 기관지염 진단하에 간농양을 천자한 다음 항생제로 치료하였으나 간농양이 커지고 복부가 팽만되어 퇴원하였다. 본원에 다시 입원할 당시는 발열(38.4°C), 복부 팽만, 황달 및 이학적 검사상 우상복부의 압통을 보였다.

검사 소견: 본원 입원시 백혈구수 35,640/ μ L, 중성구 92%, 림프구 7%, 단구 1%, 혈색소 12g/dL 및 혈소판수 154,000/ μ L였으며, 4일후 백혈구수는 42,780/ μ L로 증가하였고, 혈색소는 8.6g/dL, 혈소판 수는 35,000/ μ L로 감소하여 농축적혈구 3단위 수혈

하였다. 혈청 생화학검사에서 혈당치 96mg/dL, 총 빌리루빈 1.4mg/dL, 직접 빌리루빈 0.4mg/dL, ALP 112U/L, AST/ALT 59/51U/L 이었다. HBs Ag 양성, anti-HBc Ab 양성, anti-HBs Ab 음성이었고 입원시 PT는 15초, aPTT 32초였으나 3일후 PT 24초 및 aPTT 143초로 연장되었고 FDP가 250ng/mL 이상이었다. 간농양 천자액에서는 *E. coli*가 분리되었고, 복수에서는 세균이 배양되지 않았다. 간조직검사상 만성 활동성 간염, 간농양과 현저한 담즙율체 등의 소견을 보였다.

환자의 호중구는 정상보다 커져 있었고 Döhle

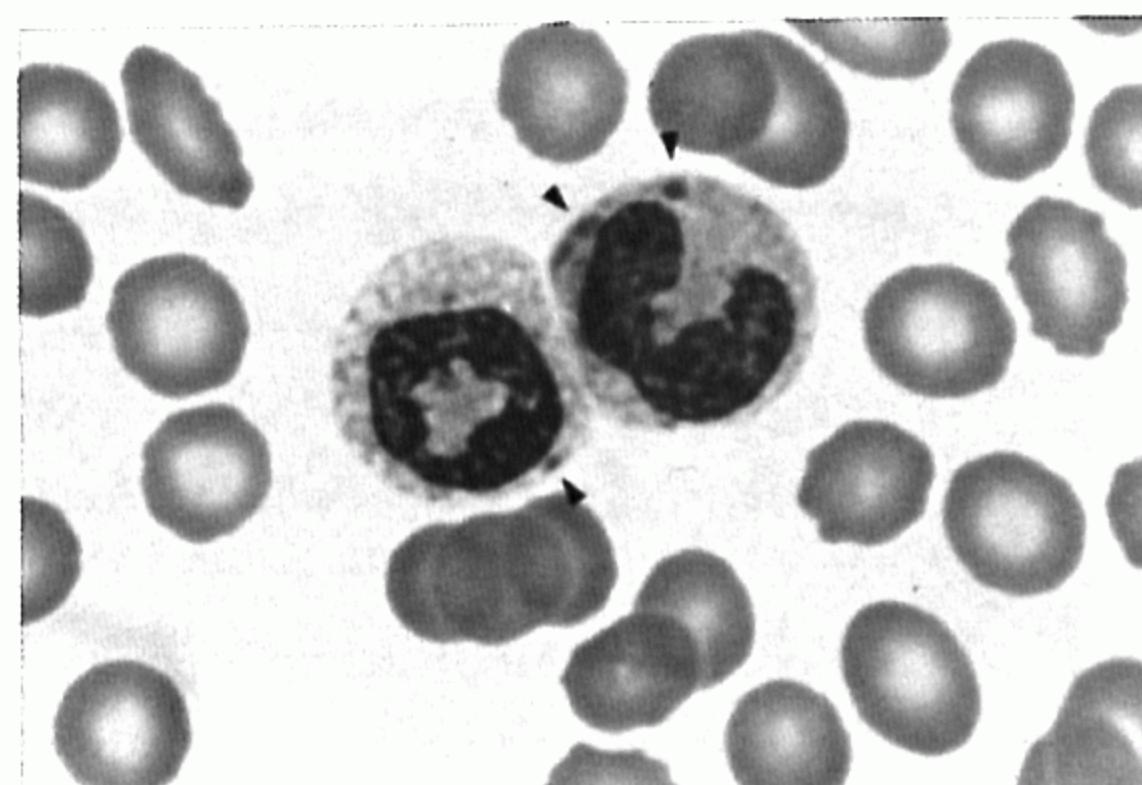


Fig. 1. The neutrophils show Döhle bodies, ring-formed nucleus and hypogranulation in peripheral blood smear(Wright stain, $\times 1,000$).

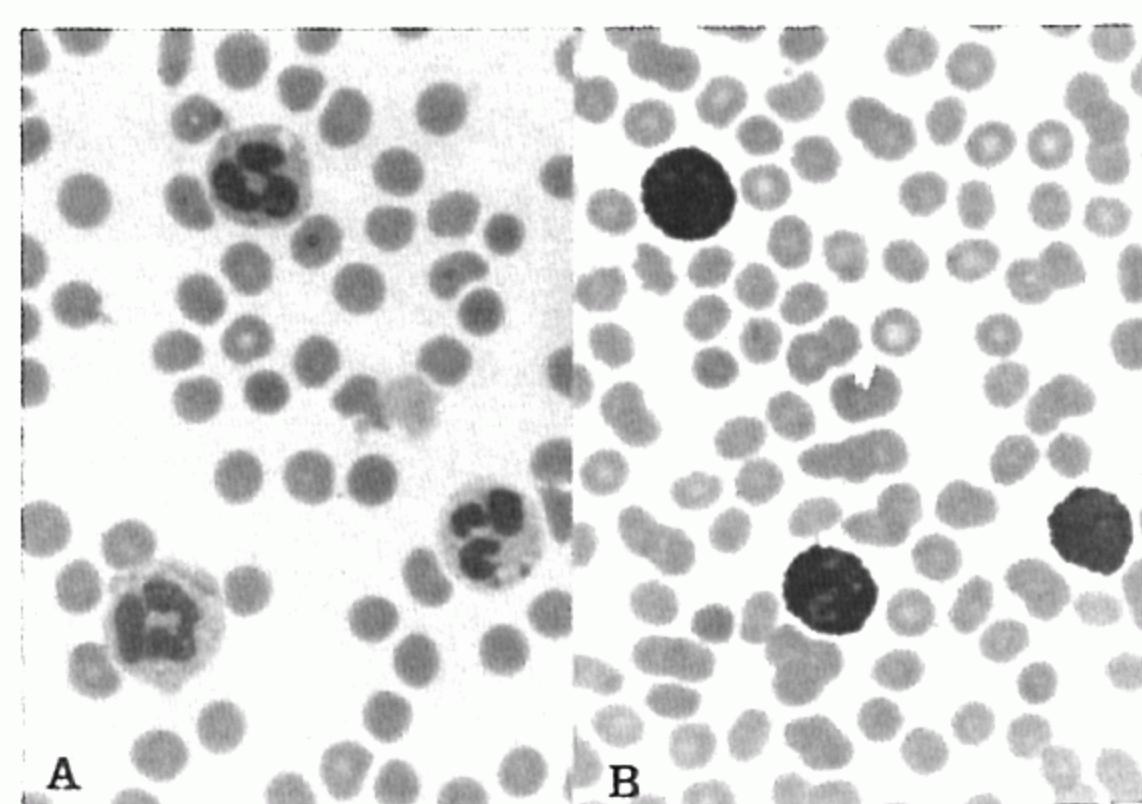


Fig. 2. The neutrophils of patient reveal total lack of peroxidase activity(A) in peripheral blood smear; Normal control neutrophils reveal strong peroxidase activity(B) (Myeloperoxidase stain, $\times 400$).

bodies를 가지고 있었으며 핵은 환형을 이루거나 기괴한 형태를 보였으며 세포질내 과립은 감소되었다 (Fig. 1). 저자들은 호중구의 이차과립 형성에 이상이 있을 것을 의심하고 MPO와 LAP(leukocyte alkaline phosphatase)염색을 시행하여 관찰한 결과 페르옥시다제 양성 과립은 관찰되지 않았고 (Fig. 2), LAP는 146점으로 정상범위보다 증가되어 있었음을 확인하였다.

경과: 1주일간의 sulperazone, tobramycin, flagyl 치료에도 증상의 호전이 없고, 패혈증과 질소혈증이 동반되어 자의로 퇴원하였다.

고 찰

MPO 결핍증은 1963년 Grignaschi 등⁶⁾이 남매에서 처음 발견한 이래 감염 등의 임상증상 유발이 적어 만성 육아종성 질환에 비해 훨씬 드문 질환으로 생각되었으나, Parry 등¹¹⁾과 Kitahara 등¹²⁾의 보고에 의하면 완전 결핍증은 4,000명당 1명, 부분 결핍증은 2,100명당 1명 정도의 비교적 높은 빈도로 발현된다고 하였다. 이것은 1970년대부터 전기 광학적 측정과 더불어 페르옥시다제를 이용한 세포화학적 염색을 이용한 자동혈구계산기로 백혈구 감별계산을 함에 따라 MPO 활성을 대한 선별검사가 가능해진 때문으로 생각된다¹³⁾. 자동혈구계산기로 백혈구 감별계산시 MPO 결핍 호중구는 거대 비염색 세포 (large unstained cell, LUC)로 인지되어 정상 호중구의 수는 감소하는 반면 LUC는 증가된다. 말초혈액 도말염색에서는 호중구의 수와 모양은 정상적으로 나타나므로 MPO 결핍증을 확진하고 부분 또는 완전 결핍증으로 분류하기 위해서는 다양한 방법으로 페르옥시다제 세포화학 염색을 시행하여야 한다¹⁹⁾.

MPO 결핍증을 진단하기 위해서는 선별검사로 페르옥시다제 염색을 이용한 자동혈구계산기로 백혈구 감별계산을 하거나¹³⁾, 확진검사로 말초혈액 또는 골수도말표본의 세포화학적 염색검사¹⁹⁾, 세포음파 처리후 총 MPO 활성을 측정하는 생화학적 정량법²⁰⁾, 유세포 분석법을 이용하는 법²¹⁾ 및 MPO 염색 후 전자현미경 관찰법^{22,23)} 등이 있으며, 특히 가계

조사에는 유세포 분석법이 가장 유용하다고 하였다¹¹⁾. Salmon 등²⁴⁾은 호중구와 단구에서 MPO 결핍이 있더라도 호산구의 페르옥시다제 활성은 정상적인 것으로 보아 호산구와 호중구는 동일한 조혈모세포에서 분화되지만 페르옥시다제 활성은 서로 다르게 분리된 유전자 조절을 받는다고 하였다. MPO 유전자는 17번 염색체의 17q21.3-q23 위치에 국한되어 있으나²⁵⁾, 선천성 MPO 결핍증에서 다양한 종류의 mRNA가 발견되는 것으로 보아 후전사과정이나 전사의 시작/종결에 관여하는 구조적 또는 조절 유전자 부위의 결함이 추정된다²⁶⁾. MPO 결핍 증성구는 정상적으로 포도상구균을 탐식하지만 탐식된 포도상구균의 제거능력에는 경미한 결함을 보이나 칸디다에 대해서는 탐식작용은 정상이나 탐식후 제거 능력은 상당히 감소되어 있다^{11,22)}. Parry 등¹¹⁾은 심한 진균 감염을 가진 당뇨병환자는 MPO 결핍증의 선별검사를 받아야 하며, MPO 결핍증 환자가 당뇨병을 가지거나 광범위 항생제 치료를 받는 경우에 전신성 칸디다증의 발생을 주의깊게 관찰해야 한다고 주장하였다.

후천성 요인에 의한 MPO 결핍증은 주로 골수이형성 증후군, 급성 골수성백혈병, 만성 골수성백혈병, 호지킨병과 파종성암 등의 30~50%에서 보고되었으나, 이때는 대개 MPO의 부분 결핍증으로 나타나며 LAP 등의 감소 및 과립형성 장애가 흔히 동반된다고 한다^{15~17,27)}. 특히 급성 전골수구성 백혈병에서는 15번과 17번 염색체전위 t(15:17)로 인한 MPO 유전자의 이상으로 MPO 활성이 높게 나타난다고 하며¹⁸⁾, 골수이형성 증후군에서 다른 형으로 전환이나 만성골수성 백혈병 환자의 blast crisis시 MPO 결핍이 관련되는 것으로 보아 MPO 결핍상태를 파악함으로써 염색체 변형에 의한 표현형의 전이 또는 악성전환 등을 예견할 수도 있을 것이다^{14,17,28)}.

본 증례의 경우 간농양을 주소로 내원한 60세 남자 환자의 말초혈액 도말 검사에서 심한 호중구 증가와 Döhle body가 나타났으나 독성과립은 관찰되지 않았고, 호중구에서 환형 핵모양, 핵분엽의 증가, 세포질내 과립의 부족 등 이형성 변화가 관찰되었지만 이 소견을 골수이형성 증후군이나 백혈병 등

의 악성전환에 의한 이형성 변화로 보기에는 부적합하였다. 왜냐하면, 호중구의 이형성 변화는 심한 감염증에서도 관찰되며 내원 당시 염증반응을 의심할 만한 호중구 증가는 있었으나 혈색소치 및 혈소판수가 모두 정상 범위에 속하였고 장기 비대도 없었다. 호중구의 MPO는 완전히 결핍되어 있었으나 LAP score가 146점으로 증가되었으므로 이차성 MPO 결핍증보다는 선천성 MPO 결핍증에 더 부합되었다. 또한 본 환자의 간농양에서 *E. coli*가 분리된 것은 탐석이 감염요인으로 작용하였고, MPO 결핍으로 인하여 박테리아의 탐식 후 제거가 원활히 이루어지지 않아서 패혈증이 동반된 것으로 생각되며, 칸디다증의 소견이 관찰되지 않은 것은 당뇨가 합병되지 않았기 때문으로 생각된다. 골수검사, 가계조사, MPO 활성측정 및 분자유전학적 검사 등을 시행하지 못하여 미흡하지만 심한 감염증 환자에서 MPO 결핍증을 국내 처음으로 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

요약

저자들은 간농양을 주소로 내원한 60세 남자 환자의 말초혈액 도말검사에서 페르옥시다제 염색을 시행하여 미엘로 페르옥시다제가 결핍된 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- McRipley RJ, Sbarra AJ: *Role of the phagocyte in host-parasite interactions: XII, Hydrogen peroxide-myeloperoxidase bactericidal system in the phagocyte*. *J Bacteriol* 94:1425-1430, 1967
- Lehrer RI: *Antifungal effects of peroxidase systems*. *J Bacteriol* 99:361-365, 1969
- Belding ME, Klebanoff SJ, Ray CG: *Peroxidase-mediated viricidal systems*. *Science* 167: 195-196, 1970
- Jacobs AA, Low IE, Paul BB, Strauss RR, Sbarra AJ: *The mycoplasmacidal activity of leukocyte peroxidase-H₂O₂-halide systems*. *Infect Immun* 5:127-131, 1972
- Lehrer RI, Cline MJ: *Leukocyte candidacidal activity and resistance to systemic candidiasis in patients with cancer*. *Cancer* 27:1211-1217, 1971
- Grignaschi UI, Sperperato AM, Etcheverry MJ, Macario AJL: *A new cytochemical disorder: Spontaneous negative reaction to peroxidase, oxidase and lipids from two siblings*. *Rev Assoc Med Argent* 77:218-221, 1963
- Jimenez Herraez MC, Larrocha Rabanal C, Viloria Vicente A, Fernandez de castro M, Fernandez-Chacon JL: *Alius-Hrignasche anomaly: assessment of granulocyte function and lysosomal enzymes*. *Sangre* 25:601-612, 1980
- Klebanoff SJ, Clark RA: *The neutrophil: Function and clinical disorders*. North Holland Biomedical Press, Amsterdam 711-712, 1978
- Lehrer RI, Hanifin J, Cline MJ: *Defective bactericidal activity in myeloperoxidase-deficient human leukocytes*. *Nature* 223:78-79, 1969
- Robertson CF, Thong YH, Hodge GL, Cheney K: *Primary myeloperoxidase deficiency associated with impaired neutrophil margination and chemotaxis*. *Acta Pediatr Scand* 68:915-919, 1979
- Parry MF, Root RK, Metcalf JA, Delaney KK, Kaplow LS, Richar WJ: *Myeloperoxidase deficiency*. *Ann Intern Med* 95:293-301, 1981
- Kitahara M, Simonian Y, Eyre HJ: *Neutrophil myeloperoxidase: A simple reproducible technique to determine activity*. *J Lab Clin Med* 93: 232-237, 1979
- Simmons A, Elbert G: *Hemalog-D and manual differential counts: A laboratory comparison of results obtained with blood of hospitalized patients*. *Am J Clin Pathol* 64:512-517, 1975
- Bendix-Hansen K, Kerndrup G, Pedersen B: *Myeloperoxidase-deficient polymorpho-nuclear leukocytes(VI): Relation to cytogenetic abnorma-*

- lities in primary myelodysplastic syndromes. *Scand J Haematol* 36:3-7, 1986
- 15) Knud Bendix-Hansen: *Myeloperoxidase-deficient polymorphonuclear leukocytes(VII): Incidence in untreated myeloproliferative disorders.* *Scand J Haematol* 36:8-10, 1986
- 16) Lehrer RI, Goldberg LS, Apple MA, Rosenthal NP: *Refractory megaloblastic anemia with myeloperoxidase-deficient neutrophils.* *Ann Intern Med* 76:447-453, 1972
- 17) Catovsky D, Galton DAG, Robinson J: *Myeloperoxidase-deficient neutrophils in acute myeloid leukaemia.* *Scand J Haematol* 9:142-148, 1972
- 18) Liang JC, Chang KS, Schroeder WT, Freireich EJ, Stass SA, Trujillo JM: *The myeloperoxidase gene is translocated from chromosome 17 to 15 in a patient with acute promyelocytic leukemia.* *Cancer Genet Cytogenet* 30:103-107, 1988
- 19) Kaplow LS: *Substitute for benzidine in myeloperoxidase stains.* *Am J Clin Pathol* 63:425-431, 1975
- 20) Kimball HR, Ford GH, Wolff SM: *Lysosomal enzymes in normal and Chediak-Higashi blood leukocytes.* *J Lab Clin Med* 86:616-630, 1975
- 21) Kaplow LS, Soman S: *Flow cytometric studies of human leukocyte enzymes: Non-fluorescent methods and application.* *Acta Pathol Microbiol Scand(Suppl)* 274:70-73, 1981
- 22) Lehrer RI: *Inhibition by sulfonamides of the candidacidal activity of human neutrophils.* *J Clin Invest* 50:2498-2505, 1971
- 23) Selsted ME, Miller CW, Novotny MJ, Morris WL, Koeffler HP: *Molecular analysis of myeloperoxidase deficiency shows heterogeneous patterns of the complete deficiency state manifested at the genomic, mRNA, and protein levels.* *Blood* 82:1317-1322, 1993
- 24) Lehrer RI, Cline MJ: *Leukocyte myeloperoxidase deficiency and disseminated candidiasis: the role of myeloperoxidase in resistance to *Candida* infection.* *J Clin Invest* 48:1478-1488, 1969
- 25) Cech P, Stalder H, Widmann JJ, Rohner A, Miescher PA: *Leukocyte myeloperoxidase deficiency and diabetes mellitus associated with *Candida albicans* liver abscess.* *Am J Med* 66: 149-153, 1979
- 26) Salmon ES, Cline MJ, Schultz J, Lehrer RI: *Myeloperoxidase deficiency: Immunologic study of a genetic leukocyte defect.* *N Engl J Med* 282:250-253, 1970
- 27) Inazawa J, Inoue K, Nishigaki H, Tsuda S, Taniwaki M, Misawa S, et al: *Assignment of the human myeloperoxidase gene(MPO) to bands q21.3—q23 of chromosome 17.* *Cytogenet Cell Genet* 50:135-136, 1989
- 28) Chang KS, Trujillo JM, Cook RG, Stass SA: *Human myeloperoxidase gene: Molecular cloning and expression in leukemic cells.* *Blood* 68: 1411-1414, 1986