

## t(11;17)(q23;q21)과 혼합직계성백혈병 유전자 재배열을 동반한 급성단구성백혈병

김경은<sup>1</sup> · 김성현<sup>2</sup> · 한진영<sup>1</sup>

동아대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>1</sup>, 내과학교실<sup>2</sup>

### Acute Monocytic Leukemia with t(11;17)(q23;q21) Involving a Rearrangement of *Mixed Lineage Leukemia* Gene

Kyong-Eun Kim, M.D.<sup>1</sup>, Sung-Hyun Kim, M.D.<sup>2</sup>, and Jin-Yeong Han, M.D.<sup>1</sup>

Departments of Laboratory Medicine<sup>1</sup> and Internal Medicine<sup>2</sup>, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

A case of acute monocytic leukemia (AMoL) by French-American-British (FAB) classification in a 63-year-old male showed the abnormal karyotype 46,XY,t(11;17)(q23;q21), previously reported as a variant translocation in acute promyelocytic leukemia (APL). Fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis identified a *mixed lineage leukemia* (*MLL*) gene rearrangement, but not visible disruptions of *promyelocytic leukemia* (*PML*) or *retinoic acid receptor alpha* (*RARA*) genes. We suggest that a certain gene proximal to *RARA* was rearranged in this case onto a gene close to *MLL* on chromosome 11q. Now, a few cases of AMoL with a similar translocation have been reported in the literature, and these cases emphasize the importance of cytogenetic and FISH studies in addition to morphology, cytochemistry, and immunophenotype in classifying acute myeloid leukemia (AML). (*Korean J Lab Med* 2006;26:329-33)

Key Words : t(11;17)(q23;q21), *Mixed lineage leukemia*, *Acute monocytic leukemia*

### 서 론

급성골수성백혈병(acute myeloid leukemia, AML)의 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류는 형태학적, 면역학적, 유전학적 및 임상적 종합 조건에 따라 정의된다. 어떤 종류의 세포유전학적 소견은 AML의 특정 아형과 연관되어 치료 방침을 결정하고 예후를 추정하는 데 중요한 역할을 하고 있다[1]. 대표적인 예로 급성전골수성백혈병(acute promyelocytic leukemia, APL)의 70-90%에서는 15q22의 전골수성백혈병(*promyelocytic leukemia*, *PML*) 유전자와 17q21의 *retinoic acid recep-*

*tor alpha* (*RARA*) 유전자 재배열을 특징으로 하며 염색체 분석에서는 t(15;17)(q22;q21)이 관찰된다[2-4].

그러나 이외에도 현재 t(11;17)(q23;q21), t(5;17)(q32;q21) 및 t(11;17)(q13;q21) 등 17q21의 *RARA* 유전자 재배열을 보이는 것을 APL의 변이형으로 분류하고 있다[1]. 17q21의 *RARA*와 재배열되는 결합파트너로서 11q23, 5q32, 11q13 위치의 *promyelocytic leukemic zinc finger* (*PLZF*), *nucleophosmin* (*NPM*) 및 *nuclear matrix associated* (*NuMA*) 유전자가 각각 보고되고 있다[1]. 특히 t(11;17)(q13;q21)는 그 보고되는 증례의 대부분이 APL에서 관찰되고 형태학적으로 French-American-British (FAB) 분류상 AML M2와 M3의 중간 형태로 골수와 말초혈액에서 이형성 전골수구가 증가된다[5].

급성단구성백혈병(acute monocytic leukemia, AMoL)의 50%에서 11q23 염색체 이상이 관찰되고 11q23에 위치한 혼합직계성백혈병(*mixed lineage leukemia*, *MLL*) 유전자는 유아나 치료 관련 AML에서 주로 관찰된다[6-8]. *MLL* 유전자는 단구 전구

접 수 : 2006년 5월 3일                      접수번호 : KJLM1946  
수정본접수 : 2006년 6월 20일  
게재승인일 : 2006년 8월 17일  
교신저자 : 한진영  
우 602-715 부산광역시 서구 동대신동 3-1  
동아대학교병원 진단검사의학과  
전화 : 051-240-5323, Fax : 051-255-9366  
E-mail : jyhan@dau.ac.kr

세포의 복제와 분화를 조절하는 것으로 밝혀져 있고 약 60개의 전좌 형태가 염색체 분석으로 확인되었으며 약 30개의 *MLL* 결합파트너 유전자가 밝혀졌다[9]. 이중 4개의 *MLL* 결합파트너 유전자가 17번 염색체 장완에 존재하는 것으로 보고되었는데 *ALL1 fused gene from chromosome 17 (AF17* 혹은 *MLLT6, 17q21*에 위치), *LIM* and *SH3 protein (LASP1* 혹은 *MLN50, 17q21*에 위치), *MLL septin-like fusion (MSF* 혹은 *SEPT9, 17q25*에 위치) 및 *RARA (17q21*에 위치) 유전자이다[10-13].

현재까지 APL의 변이형에서 보이는 t(11;17)(q23;q21)의 염색체 변이를 나타내면서 형태학적으로는 APL이 아닌 AMoL로 진단된 증례가 전 세계적으로 7-8에 정도 보고되고 있다[7, 10-17].

최근 본원에서 t(11;17)(q23;q21)과 *MLL* 유전자 재조합을 동반하지만 *RARA* 유전자 이상은 확인되지 않을 뿐만 아니라 Auer rods 혹은 APL의 특징적인 과립이 형태학적으로 관찰되지 않아 APL이 아닌 AMoL로 진단된 증례를 경험하였고 국내에서는 아직 보고된 적이 없는 것으로 사료되어 이에 보고하는 바이다.

증 례

63세 남자 환자가 흉통을 주소로 타병원을 방문하여 진료 중 말초혈액 소견상 범혈구감소증이 발견되어 본원에 내원하였다. 협심증, 심방 세동, B형 간염으로 치료한 기왕력이 있었으며 입원 후

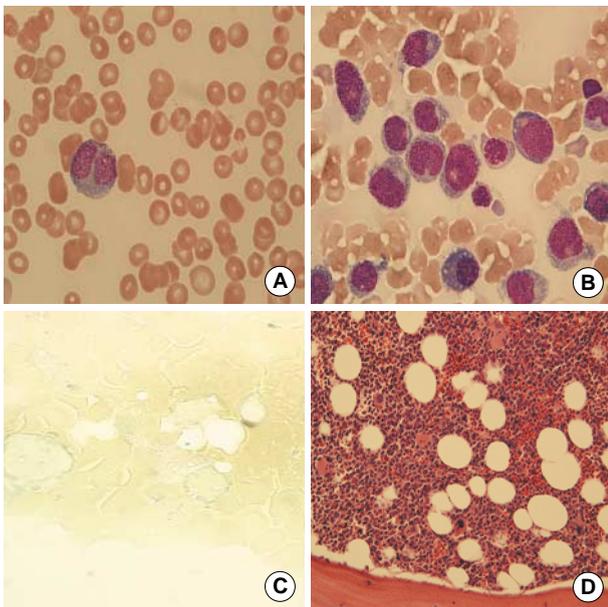


Fig. 1. Peripheral blood smear (A) showing a blast . Bone marrow smear (B) revealed monocytoid blasts (Wright-Giemsa stain, × 1,000) and those cells were positive (brownish black) to alpha-naphthyl butyrate esterase stain (C) (× 1,000). Bone marrow biopsy(D) showing a slightly hypercellular marrow mostly infiltrated with leukemic blasts (H & E stain, × 200).

시행한 상복부 초음파와 복부 단층 촬영상 간암이 의심되었다. 신체 검사 소견상 비장 증대 외에 특이 소견은 관찰되지 않았다. 일반혈액 검사에서 혈색소 10.9 g/dL, 백혈구수  $1.64 \times 10^9/L$ , 혈소판수  $43 \times 10^9/L$  이었으며 말초혈액도말에서 골수아구 3%, 비전형림프구 2%, 호중구 9%, 림프구 78%, 단구 7%, 호산구 1%의 백혈구 감별 검사 결과를 보였다.

골수천자도말에서 세포충실도는 50-60%로 약간 증가하였으나 다소 희석되어 관찰되었으며 관찰된 세포는 과립은 없고 하늘빛의 풍부한 세포질에 비교적 뚜렷한 인과 불규칙한 핵편연을 가진 단구 기원이 의심되는 아세포가 21.8%로 증가되었고 61.6%의 전단구 및 단구의 증식이 관찰되었다. 이들 단구계열의 세포는 비특이 에스테라제 염색상 양성으로 나타났다. 거핵구수, 과립구계와 적혈구계 전구 세포수는 상당히 감소되었다(Fig. 1).

환자의 골수세포를 유세포 분석을 이용해서 면역표현형검사를 시행한 결과 CD33과 HLA-DR이 각각 59.9%와 25.0%로 양성이었다. CD2, CD5, CD7, CD10, CD13, CD14, CD19, CD22, CD34, CD41, CD56, CD79a, 골수세포형과산화효소(myeloperoxidase) 및 Tdt 표지자는 모두 음성이었다. 골수를 사용한 염색체 검사는 메토틀렉세이트를 첨가하여 동기화 배양을 시행하였다. 각각 24시간 및 48시간 배양 후 세포를 수확하고, 트립신 처리 후 G-분염법으로 염색하여 관찰하였다. 분석한 20개의 중기세포 핵형은 46,-XY,t(11;17)(q23;q21)[20]이었다(Fig. 2).

형광동소교잡법(fluorescence in situ hybridization, FISH) 검사는 Vysis사(Vysis Inc., Downers Grove, IL, USA)의 사용지침에 따라 시행하였다. LSI *PML/RARA* Dual Color, Dual Fusion 소식자(Vysis Inc.)를 사용하여 *RARA* 유전자 전좌를 확인하였다. *PML*과 *RARA*가 융합된 경우가 0/325 (0.0%)으로 각각 두 개의 정상 오렌지색 및 녹색 형광신호를 모두에서 확인하였다(Fig. 3A). LSI *MLL* Dual Color, Break Apart Rearrangement 소식자(Vysis Inc.)로 *MLL* 유전자의 재배열 검사를 시행한 결과 증기 및 간기세포 분석에서 오렌지색과 녹색 형광신호가 분리되어 관찰된 경우가 280/313 (89.5%)이었다. 증기세포 분석

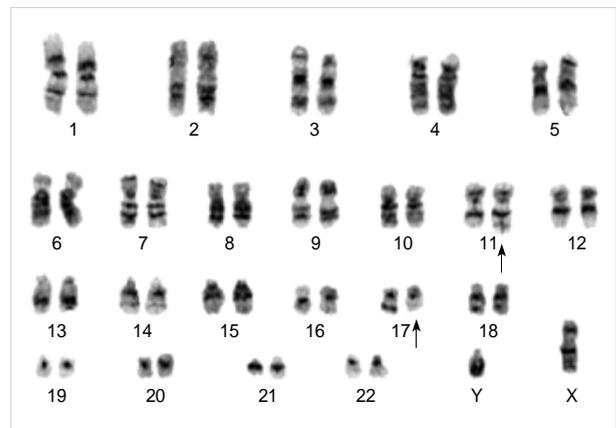


Fig. 2. Giemsa-banded karyotype showing a 46,XY,t(11;17)(q23;q21). The arrows indicate t(11;17)(q23;q21).

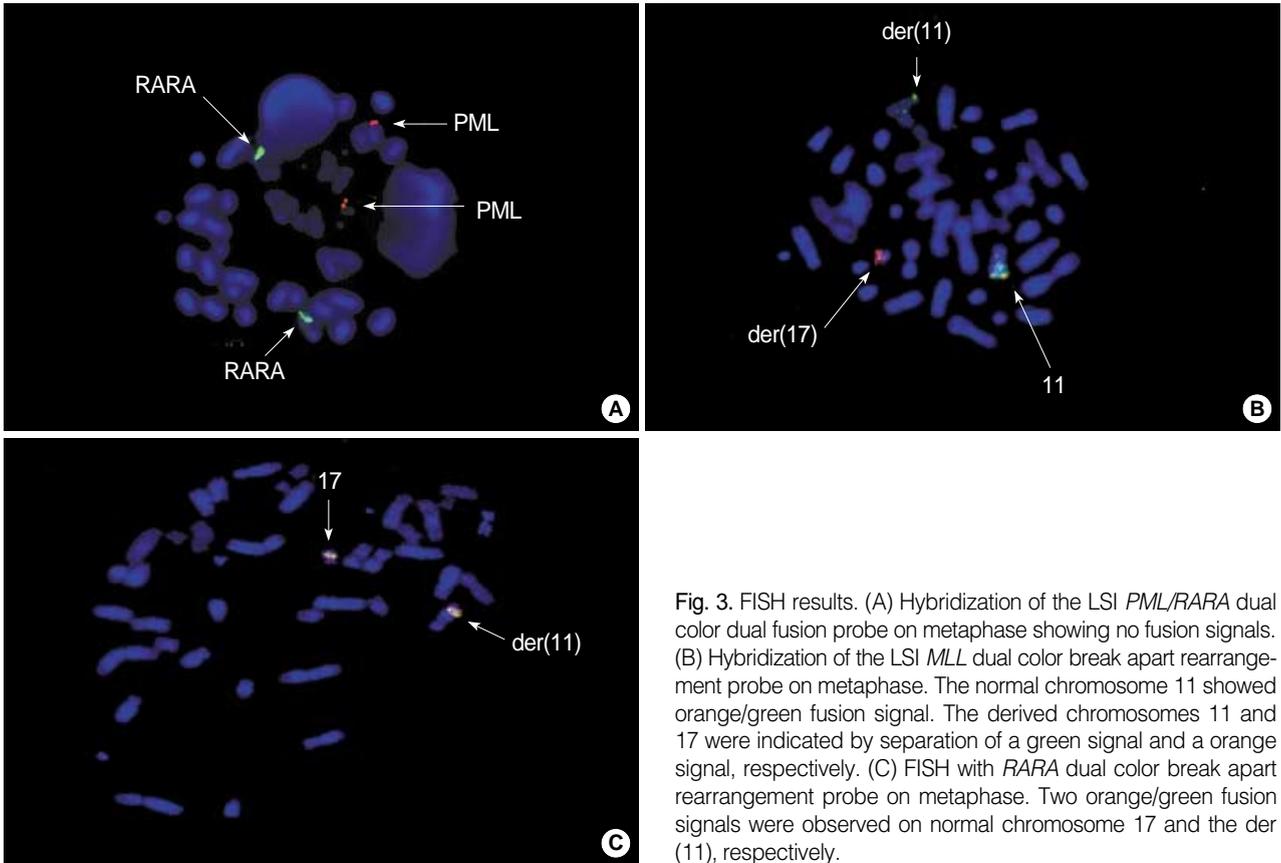


Fig. 3. FISH results. (A) Hybridization of the LSI *PML/RARA* dual color dual fusion probe on metaphase showing no fusion signals. (B) Hybridization of the LSI *MLL* dual color break apart rearrangement probe on metaphase. The normal chromosome 11 showed orange/green fusion signal. The derived chromosomes 11 and 17 were indicated by separation of a green signal and an orange signal, respectively. (C) FISH with *RARA* dual color break apart rearrangement probe on metaphase. Two orange/green fusion signals were observed on normal chromosome 17 and the der(11), respectively.

에서 정상 염색체 11q에 오렌지색/녹색 융합 형광신호로 관찰되고 재배열된 염색체 11q에 녹색 형광신호, 재배열된 염색체 17q에 오렌지색 형광신호가 각각 분리되어 관찰되었다(Fig. 3B). 그리고 *RARA*의 재배열 여부를 확인하기 위해 LSI *RARA* Dual Color, Break Apart Rearrangement 소식자로 FISH를 시행하였는데 중기세포 분석에서 *RARA* 유전자가 두 개의 오렌지색 및 녹색 형광신호로서 염색체 17q와 재배열된 염색체 11q 위치에 존재하였다(Fig. 3C). 역전사 중합효소연쇄반응(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)으로 *PML/RARA* 유전자 재배열을 확인한 결과도 음성이었다.

따라서 WHO 분류에 의해 '염색체 11q23 이상을 동반한 AML', 그리고 FAB 분류는 'AMoL (M5b)'로 진단하였다. 환자는 입원 기간 중 도관을 통한 동맥색전술(transarterial embolization) 1회 시행하였으나 고령, 전신 상태 악화 등을 이유로 백혈병 항암치료를 거절하고 퇴원하였다. 한 달 뒤 발열을 주소로 재입원 후 사망하였다.

### 고 찰

본 증례는 염색체 분석에서 t(11;17)(q23;q21)가 관찰되었으나 FISH 분석에서 *MLL* 유전자 재배열을 동반하였고 *RARA* 유

전자의 전좌는 관찰되지 않았다. *PML/RARA* FISH에서도 미세 재배열(cryptic rearrangement)은 관찰되지 않았다. 단지 *RARA* FISH의 중기세포 분석에서 *RARA* 융합 형광신호가 전좌된 염색체 11번 장완 위치에서 검출되어 *RARA* 유전자의 근위부에서 *MLL* 유전자의 재배열이 발생하였음을 추측할 수 있었다.

t(11;17)(q23;q21)와 *MLL* 재배열을 보고한 8예 중에서[7, 10-17], 본 증례와 같이 *MLL*과 *RARA*의 근위부에서 재배열된 경우가 7예이고[7, 12, 14-17] 그 중 *MLL*의 결합파트너로 *AF17* (*MLL26*), *LASP1* (*MLN50*) 유전자가 밝혀졌다[12, 13]. Moore 등은 *MLL*과 *AF17* 소식자를 이용하여 FISH로 재배열되었음을 확인하였다[14]. 또한 Shekhter-Levin 등은 *RARA* 유전자를 *MLL*의 재배열 파트너로 추정하였으나 융합단백질을 확인하지는 못하였고 FISH 소식자를 이용하였기 때문에 위치적으로 인접해서 존재하는 것 외에는 증명하지 못하였다[10]. 보고된 모든 증례는 FAB 분류상 급성골수단구성백혈병(acute myelomonocytic leukemia, AMMoL) (M4)이거나 AMoL (M5)이었고 거의 모든 연령층에서 관찰되었으나 소아에서 더 빈번하였다. 그의 염색체 17q에서 *MLL* 재배열 파트너로 보고된 *MSF* 유전자는 17q25에 위치하므로 *RARA* 원위부로 본 증례의 경우에 추정되는 *AF17* (*MLL26*) 혹은 *LASP1* (*MLN50*) 유전자와는 다른 위치의 전좌이다.

WHO 분류는 종래의 FAB 분류에 급성백혈병의 발병기전에

대한 연구로 축적된 분자생물학적 지식을 더하였다. 이것은 세포 유전학적 소견 및 분자 유전학적 특성과 임상 및 형태학적 소견과의 상관성이 높다는 것을 의미하며 이로 인해 급성백혈병의 진단, 치료 및 예후 추정에 유전적 변이의 중요성이 대두되었다. 또 유전적 변이는 특정 아형에서 일정하게 관찰되고 있어서 의미가 더 크다고 할 수 있겠다.

t(11;17)(q23;q21) 이상은 과거 APL 변이형과 동반된다고 보고되었으나 최근 드물지만 본 증례와 같이 AMoL에서 보고되고 있다. 이번 환자에서처럼 APL 변이형과 동일한 핵형분석 결과를 보이거나 형태학적으로 FAB 분류상 각각 AMoL (M5b) 및 APL로 서로 상이하게 나타날 수 있다. 그리고 FISH 검사로 RARA 유전자의 근위부와 MLL 유전자가 재배열되었음을 확인할 수 있었다. 그러므로 본 증례와 같이 염색체 검사에서 더 나아가 FISH 등의 방법으로 유전자 수준에서 재배열을 확인하여 더 정확한 진단을 시행할 수 있을 것이다.

결론적으로 염색체 검사상 동일한 핵형결과를 보이는 군 내에서도 형태 및 임상적으로 다른 경과를 보이므로 보다 더 정확한 진단을 위해 FISH 등의 검사를 통상적으로 시행해야 할 것이다. 그리고 MLL 유전자의 재배열 파트너에 대해서는 상기에 언급한 유전자들을 대상으로 각각에 특이적인 분자유전학적 연구를 시행한다면 백혈병의 병인을 이해하는 데에 더욱 이바지할 수 있을 것이다.

## 요 약

63세 남자 환자에서 French-American-British (FAB) 분류상 급성단구성백혈병(acute monocytic leukemia, AMoL)으로 분류되나 급성전골수성백혈병(acute promyelocytic leukemia, APL) 변이형에서 관찰되는 46,XY,t(11;17)(q23;q21)이 동반되었다. 형광동소교잡법(fluorescence in situ hybridization, FISH) 분석상 혼합직계성백혈병(mixed lineage leukemia, MLL) 유전자 재배열은 관찰되었으나 전골수성백혈병(promyelocytic leukemia, PML) 및 retinoic acid receptor alpha (RARA) 유전자의 이상은 관찰되지 않았다. 단지 전좌된 염색체 11q 위치에 RARA 형광이 관찰되어 RARA 근위부 유전자와 염색체 11 장완의 MLL 유전자가 재배열된 것으로 추정할 수 있었다. 최근 드물지만 본 증례와 유사한 전좌를 가진 AMoL이 보고되고 있어 급성백혈병 진단에 형태학적, 세포화학적, 면역표현형적 특징 외에 염색체 검사와 FISH 검사가 중요하다고 생각되는 바이다.

## 참고문헌

- Brunning RD, Matutes E, Harris NL, Flandrin G, Vardiman J, Bennett J, et al. Acute myeloid leukaemia. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds, Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues, Lyon: International Agency for Research on Cancer Press 2001:75-108.
- Grimwade D, Biondi A, Mozziconacci MJ, Hagemeijer A, Berger R, Neat M, et al. Characterization of acute promyelocytic leukemia cases lacking the classic t(15;17): results of the European Working Party. Blood 2000;96:1297-308.
- Chen SJ, Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from clinic to molecular biology. Stem Cells 1995;13:22-31.
- Fenaux P, Chomienne C, Degos L. Acute promyelocytic leukemia: biology and treatment. Semin Oncol 1997;24:92-102.
- Viguie F. t(11;17)(q13;q21). Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. May 1998, <http://www.infobiogen.fr/services/chromcancer/Anomalies/t1117ID1126.html>.
- Sorensen PH, Chen CS, Smith FO, Arthur DC, Domer PH, Bernstein ID, et al. Molecular rearrangements of the MLL gene are present in most cases of infant acute myeloid leukemia and are strongly correlated with monocytic or myelomonocytic phenotypes. J Clin Invest 1994;93:429-37.
- Rubnitz JE, Behm FG, Downing JR. 11q23 rearrangements in acute leukemia. Leukemia 1996;10:74-82.
- Huret JL. 11q23 rearrangements in leukemia. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol August 2003. <http://www.infobiogen.fr/services/chromcancer/Anomalies/11q23ID1030.html>.
- Meyer C, Schneider B, Jakob S, Strehl S, Attarbaschi A, Schnittger S, et al. The MLL recombinome of acute leukemias. Leukemia 2006;20:777-84.
- Shekhter-Levin S, Gollin SM, Kaplan SS, Redner RL. Involvement of the MLL and RAR $\alpha$  genes in a patient with acute monocytic leukemia with t(11;17)(q23;q12). Leukemia 2000;14:520-2.
- Dube S, Fetni R, Hazourli S, Champagne M, Lemieux N. Rearrangement of the MLL gene and a region proximal to the RAR $\alpha$  gene in a case of acute myelocytic leukemia M5 with a t(11;17)(q23;q21). Cancer Genet Cytogenet 2003;145:54-9.
- Prasad R, Leshkowitz D, Gu Y, Alder H, Nakamura T, Saito H, et al. Leucine-zipper dimerization motif encoded by the AF17 gene fused to ALL-1 (MLL) in acute leukemia. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:8107-11.
- Strehl S, Borkhardt A, Slany R, Fuchs UE, Konig M, Haas OA. The human LASP1 gene is fused to MLL in an acute myeloid leukemia with t(11;17)(q23;q21). Oncogene 2003;22:157-60.
- Moore SD, Strehl S, Dal Cin P. Acute myelocytic leukemia with t(11;17)(q23;q12-q21) involves a fusion of MLL and AF17. Cancer Genet Cytogenet 2005;157:87-9.
- Kang LC, Smith SV, Kaiser-Rogers K, Rao K, Dunphy CH. Two cases of acute myeloid leukemia with t(11;17) associated with varying

- morphology and immunophenotype: rearrangement of the MLL gene and a region proximal to the RARalpha gene. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;159:168-73.
16. Reeves BR, Kempinski H, Jani K, Borrow J, Howe K, Solomon E, et al. A case of acute monocytic leukemia with t(11;17) involving a rearrangement of MLL-1 and a region proximal to the RARA gene. *Cancer Genet Cytogenet* 1994;74:50-3.
17. Classen CF, Teigler-Schlegel A, Rottgers S, Reinhardt D, Dohner K, Debatin KM. AML bearing the translocation t(11;17)(q23;q21): involvement of MLL and a region close to RARA, with no differentiation response to retinoic acid. *Ann Hematol* 2005;84:774-80.