

# 심부전과 과다호산구증가증으로 내원한 *PDGFRB* 유전변이가 동반된 골수성 종양

권재우,<sup>1</sup> 권지현,<sup>2</sup> 허애영<sup>3</sup><sup>1</sup>강원대학교 의학전문대학원 알레르기내과학교실, <sup>2</sup>충북대학교 의과대학 내과학교실, <sup>3</sup>강원대학교 의학전문대학원 심장내과학교실

## Myeloid and lymphoid neoplasm with eosinophilia and abnormalities of *PDGFRB* presenting as congestive heart failure and hypereosinophilia

Jae-Woo Kwon,<sup>1</sup> Ji-Hyun Kwon,<sup>2</sup> Ae-Young Her<sup>3</sup><sup>1</sup>Department of Allergy and Clinical Immunology, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon; <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Chungbuk National College of Medicine, Cheongju; <sup>3</sup>Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon, Korea

Hypereosinophilic syndrome (HES) is a heterogeneous disorder characterized by persistent hypereosinophilia with the evidence of organ dysfunction caused by eosinophilic involvement. HES can be induced by various secondary causes, including helminthic infections, adverse drug reactions, and allergic diseases. Primary/clonal bone marrow disease, including genetic mutations in platelet driven growth factor receptor alpha (*PDGFRA*), platelet driven growth factor receptor beta (*PDGFRB*), and fibroblast growth factor receptor 1 (*FGFR1*) could be its causes. Although corticosteroids are the mainstay of therapy in confirmed HES, imatinib is considered a definitive treatment for HES with these mutations. However, there have been few reports about HES with these genetic mutations in Korea. Here, we report a patient who presented with sudden onset of congestive heart failure and hypereosinophilia, proved to have *PDGFRB* rearrangement, and was controlled successfully with imatinib after left ventricle thrombectomy. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:232-236)

**Keywords:** Hypereosinophilic syndrome, *PDGFRB*, Imatinib, Eosinophilia

### 서론

호산구증가증(eosinophilia)은 말초혈액 내 호산구가 500 cells/ $\mu$ L 이상인 경우로 정의한다. 특히 1,500 cells/ $\mu$ L 이상인 경우 호산구의 조직 침범이 증가하는 것으로 알려져 있으며 과다호산구증가증(hypereosinophilia)이라 한다. 또한 과다호산구증가증이 있으면서 단일 장기에만 국한되지 않는 명확한 조직 침범이 발생하는 경우를 과다호산구증가증후군(hypereosinophilic syndrome, HES)이라 한다. 호산구증가증의 원인은 기생충, 약물, 알레르기 질환에 의한 이차적인 반응이 가장 흔한 것으로 알려져 있어, 호산구증가증이 관찰된 경우는 병력 청취와 이학적 검사, 영상학적 검사 등을 통하여 이차적 호산구증가증 여부를 먼저 확인해야 한다. 그러나 이러한 원인이 뚜렷하지 않으면서 6개월 이상 과다호산구증가증이

지속되는 경우 특발성 과다호산구증가증후군(idiopathic HES)이라 하며 골수검사 및 염색체검사 등을 고려할 수 있다.

최근의 연구를 통하여 호산구증가증과 연관된 염색체 이상 및 새로운 유전자변이가 밝혀지고 있으며, 대표적인 유전자로는 platelet driven growth factor receptor alpha (*PDGFRA*), platelet driven growth factor receptor beta (*PDGFRB*), fibroblast growth factor receptor 1 (*FGFR1*) 등이 있다. 2008년 World Health Organization에서는 조혈 세포종양의 분류에서 이러한 유전자 이상과 연관된 클론성 호산구증가증을 “*PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* 유전자 변이와 호산구증가증이 동반된 골수성/림프구성 종양”이라는 새로운 범주로 추가하였다. 그러나 실제 과다호산구증가증후군 환자에서 이러한 유전자 변이가 발견되는 경우는 매우 드물다.

저자들은 갑작스러운 호흡곤란, 기좌호흡 등을 주소로 내원한

Correspondence to: Jae-Woo Kwon <https://orcid.org/0000-0003-1639-3606>  
Department of Internal Medicine, Kangwon National University Hospital Kangwon National University School of Medicine, 156 Baengnyeong-ro, Chuncheon 24289, Korea  
Tel: +82-33-258-9370, Fax: 82-33-258-2404, E-mail: legent@hanmail.net  
Received: January 4, 2017 Revised: January 22, 2017 Accepted: April 26, 2017

© 2017 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
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/>).

환자에서 PDGFRB 재배열을 동반한 과다호산구증가증의 심근침범을 진단하고, 성공적으로 치료한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환자:** 42세, 남자

**주소:** 1주일 전부터 심해진 호흡곤란

**현병력:** 이전 특이 병력 없던 환자로 6개월 전부터 야간에 기침을 하였으며, 최근 2개월간 7 kg 가량의 체중 감소가 있었다. 1개월 전부터 가슴 답답함과 운동 시 호흡곤란이 있었으며 1주일 전부터 호흡곤란과 기좌호흡이 심해졌고, 누웠을 때 가슴을 누르는 듯한 통증이 있어 응급실로 내원하였다.

**과거력:** 특이병력 없었고, 비염이나 천식, 기타 알레르기 질환의 병력은 없었다. 최근 복용한 약물은 없었고, 생식력은 뚜렷하지 않았다.

**가족력:** 특이 사항 없었다.

**사회력:** 15갑년의 흡연자였으며, 직업은 영업직 사원이었다.

**진찰 소견:** 혈압 130/80 mmHg, 분당 맥박 수 118회, 분당 호흡 수 22회, 체온 36.9°C, 산소포화도(SpO<sub>2</sub>) 91%였으며, 만성병색이었고 의식은 명료하였다. 두경부 검진상 특이 소견 없었고, 흉부청진에서 호흡음은 정상이었고 심음은 규칙적이었으나 이완기 심잡음이 청진되었다. 경부, 액와부 및 서혜부에서 림프절은 촉진되지 않았고, 복부검진에서 장음은 정상이었었고, 압통이나 반발통은 없었으며, 간이나 비장의 비대도 없었다. 피부의 이상 소견은 없었으며 하지의 함요부종이나 늑골척추각 압통은 없었다.

**검사 소견:** 내원 시 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 55,000/ $\mu$ L, 혈색소 10.2 g/dL, 혈소판 40,000/ $\mu$ L였으며, 백혈구 감별계산에서 호중구 41%, 림프구 6%, 단핵구 1%, 호산구 24% (계산된 값: 13,200/ $\mu$ L), 호염구 1%, 모세포 27% (promyelocyte 1%, myelocyte

20%, metamyelocyte 3%, band form 3%)였다. 동맥혈가스분석에서 pH 7.400, PaCO<sub>2</sub> 31.3 mmHg, PaO<sub>2</sub> 72.2 mmHg, HCO<sub>3</sub> 19.6 mmol/L였으며, 아스파르테이트아미노전달효소 16 IU/L, 알라닌아미노전달효소 13 IU/L, 총 빌리루빈 1.3 mg/dL, 혈액요소질소 13.2 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL, 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase) 505 U/L, B형나트륨이뇨펩티드(B-type natriuretic peptide) 914 pg/mL였다. 기생충 분변 검사와 간흡충, 폐흡충, 유구낭미충, 스파르가눔, 개회충 항체검사는 모두 음성이었으며, 혈청검사상 총 혈청 면역글로불린 E는 85.8 IU/mL, 트립신분해효소(trypsinase) 14.6  $\mu$ g/L, 비타민 B<sub>12</sub> >2,000 pg/mL였다. 트로포닌-I 0.179 ng/mL, creatine kinase-myocardial band (CK-MB) 1.12 ng/mL로 정상이었었고, 내원 당시 심전도는 동성서맥 외 이상 소견 없었다. 폐색전증 평가를 위한 흉부 전산화 단층촬영 소견에서 폐색전은 없었으나 호산구의 심장 침범이 의심되었고, 심초음파에서 심박출율은 45% 가량이고, 좌심실 내막을 따라 앞쪽, 중격, 뒤쪽 벽에 걸쳐 유두근을 포함하여 1.5 cm 두께의 고에코(hyperechoic) 병변이 관찰되어 침윤성 심질환이 의심되는 소견과 함께 좌심실의 광범위한 혈전 형성이 관찰되었다(Fig. 1).

말초혈액도말검사에서 호산구증가증(37%, 20,272/ $\mu$ L)과 뚜렷한 혈소판감소증이 있었으며, 적혈구부동증이 있는 정적혈구성 정색소성 빈혈(normocytic normochromic anemia with anisocytosis), 백적혈구모세포반응(leukoerythroblastic reaction; myelocyte 7%, metamyelocyte 3%, band form 8%)이 있었다. 이에 골수검사와 함께 염색체 이상과 유전자 변이에 대한 검사를 시행하였다. 골수검사와 유전자 변이 검사 결과에서 골수의 세포 충실도는 90% 이상으로 증가된 소견이었으며, 골수염색체검사에서 분석한 20개 중기 세포 모두에서 t(5; 12)(q33;p13) 염색체 이상이 관찰되었다. 염색체 이상을 200개 세포에서 관찰한 바 86.5%인 173개 세포에서 5q33 (PDGFRB) FISH: nuc ish(PDGFRb  $\times$  2)(3'PDGFRb sep 5'PDGFRb  $\times$  1) 양성으로 확인하여 PDGFRB 재배열을 동반한 골



**Fig. 1.** Transthoracic echocardiography image showing cardiac involvement of hypereosinophilia. (A) Parasternal long-axis view demonstrates a hyperechoic mobile mass (2.0×0.6-cm size) suggesting thrombus (white arrow) at the postero-lateral myocardial wall. (B) Apical 4-chamber view demonstrates a large thrombus filling the left ventricular cavity (yellow arrows) and a hyper-mobile thrombus (white arrow) at the myocardial wall. This view also shows the endomyocardial fibrosis extending along lateral wall of the ventricle (arrowheads). (C) The posterior mitral valve leaflet has suffered tissue injury and it has developed moderate to severe eccentric mitral regurgitation (color doppler).

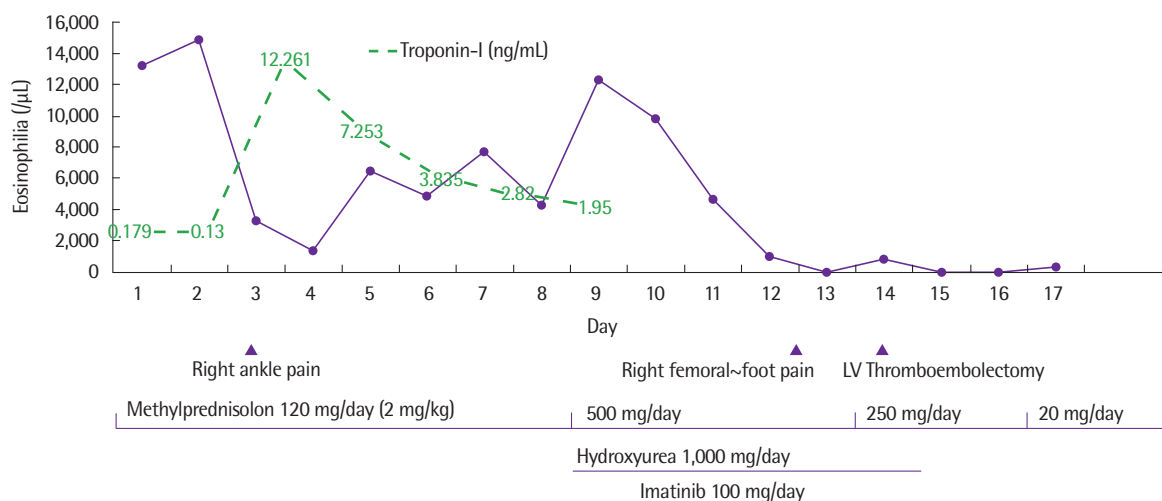


Fig. 2. Clinical course and medications. LV, left ventricle.

수 종양(myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of *PDGFRB*)으로 진단하였다. *PDGFRA* FISH, *BCR-ABL*(9:22) FISH 검사는 모두 음성이었다.

**임상 경과 및 치료:** 환자는 중환자실에서 심부전에 대한 치료와 해파린 정주를 시작하였으며, 전신 스테로이드 methylprednisolone 2 mg/kg/day를 투약하였다. 전신 스테로이드 투약 다음 날, 말초혈액 호산구는 백혈구 65,300/ $\mu$ L, 호산구 5% (3265/ $\mu$ L)로 감소하였으나 Troponin-I와 CK-MB 수치가 상승하여 3일 후 감소하였고, 심전도의 변화는 뚜렷하지 않았다(Fig. 2). 환자의 호흡곤란은 비슷하였고 가슴통증은 없었으나, 원인이 뚜렷하지 않은 오른쪽 발목 부위의 심한 통증을 갑작스럽게 호소하였는데, 부종이나 피부 변화 등은 없었으며, 신체검진과 방사선사진에서도 이상 소견을 찾을 수 없었다. 해파린 정주 지속하며 보던 중 오른쪽 다리의 저린 양상의 통증을 호소하여 시행한 혈관조영 방사선 단층촬영에서 복부 대동맥과 슬와동맥의 혈전 소견이 관찰되어 좌심실 혈전제거술과 복부대동맥, 우측 신동맥과 슬와동맥 혈전제거술을 시행하였다. 골수검사에서 *PDGFRB* 재배열 확인 후 imatinib 100 mg/day 투약을 시작하였고, 전신 스테로이드는 서서히 감량하여 2개월 가량 사용 후 중단하였다. 이후에는 imatinib 100 mg/day 투약만으로 말초 호산구 수치가 정상범위로 유지되고 있으며, 1년마다 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 통해 *FIP1L1-PDGFRB* 돌연변이가 음전됐음을 확인하고 있다.

## 고 찰

과다호산구증은 대부분 이차적 호산구증이며, 원인을 알 수 없는 호산구증 환자에서도 실제 *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* 유전자 변이는 매우 드문 것으로 알려져 있다. 이

중 비교적 가장 흔한 것으로 알려진 염색체 이상은 염색체 4q12의 결손에 의한 *FIP1L1-PDGFRB*(F/P) 융합이며, 이 외 *PDGFRB*와 *FGFR1*의 유전자 변이는 보다 희귀한 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 국내 사례로는 *PDGFRA* 재배열 호산구증가증이 5건,<sup>2</sup> *PDGFRB* 재배열 호산구증가증이 본 사례를 포함하여 3건,<sup>3,4</sup> *FGFR1* 변이가 4건 보고되어 있다.<sup>5</sup>

*PDGFRB* 재배열에 의한 호산구증가증은 1987년 Keene 등<sup>6</sup>에 의해 처음 보고된 이후, Golub 등에 의하여 *ETV6-PDGFRB* 융합 유전자가 밝혀졌다.<sup>7,8</sup> 발생 연령은 다양하지만 중년값으로는 매우 젊은 나이에 나타나며, 남성에서 훨씬 호발하는 것으로 알려져 있다.<sup>8</sup> 말초혈액의 호산구증가증의 정도는 다양한 것으로 알려졌으며 빈혈이나 혈소판감소를 동반하기도 한다.<sup>8</sup> 또한 호산구의 심장 침범으로 인한 심부전도 보고되고 있다.<sup>9,10</sup> 국내 사례의 경우 이번 증례의 43세 남자 외에, 피로감을 주소로 내원한 82세 여자와 심부전과 뇌경색을 보여 사망한 50세 남자의 사례가 각각 보고되었다.<sup>3,4</sup> 국내 사례에서 호발하는 연령이나 성별은 해외 문헌에 알려진 것과는 다소 차이가 있는 것처럼 보이는 반면,<sup>5</sup> 심장침범은 비교적 흔한 것으로 생각된다. 이러한 *PDGFRB* 재배열에 의한 클론성 호산구증가증의 진단은 호산구가 증가된 상태의 만성 골수성 종양에서 t(5;12)(q31-q33;p12) 혹은 다양한 전위가 존재하거나, *ETV6-PDGFRB* 융합 유전자 혹은 *PDGFRB* 재배열을 증명하여 진단한다.<sup>4,8</sup> 이러한 진단이 중요한 이유는 *PDGFRA* 재배열과 마찬가지로<sup>11</sup> *PDGFRB* 재배열에 의한 골수종양도 imatinib 치료가 매우 성공적이기 때문이다.<sup>12</sup> Imatinib 사용 전에는 중앙생존기간(median survival time)이 2년 이내였으나 imatinib 도입 이후에는 중앙 생존 기간이 65개월로 보고된 바 있다.<sup>12</sup> *PDGFRB* 유전 변이가 동반된 골수성 종양은 드문 질환으로 아직 치료와 평가 방법이 표준화되어 있지 않다. 그러나 호산구증가증을 동반한 만성 골수증식성 종양

의 경우 imatinib 중단하면 많은 수에서 재발(molecular relapse)한다고 알려져 있어 반응을 유지할 수 있는 최소 용량을 지속적으로 투약하는 것이 일반적이다.<sup>13,14</sup> 또한 치료의 평가는 일반혈액검사와 PCR를 통한 *FIP1L1-PDGFRB* 음전을 확인하는 것으로 평가 주기 등은 환자 개개인의 상태에 따라 다를 수 있다.<sup>12</sup>

과다호산구증가증후군의 장기 침범은 보고마다 차이를 보이지만, 피부, 심장, 신경, 호흡기, 비장, 간, 소화기 등의 순으로 보고되었다.<sup>15</sup> 특히, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* 등의 유전자 변이를 동반한 클론성 호산구증가증 및 골수증식형 과다호산구증가증후군(myeloproliferative HES)에서 심장침범을 잘 하는 것으로 알려져 있으며, 과다호산구증가증후군에 의한 사망의 가장 중요한 원인으로 알려져 있다.<sup>15</sup> 호산구에 의한 심장 손상은 3단계로 나타나는 데,<sup>16</sup> 급성 과사성 단계는 초기 수 주 간에 발생하며 심내막 손상, 호산구 및 림프구의 심근 침윤, 심근 괴사, 호산구 탈과립과 미세 농양 형성이 나타난다. 급성기에는 환자가 정상적인 심장 소견을 보이거나 심장초음파검사가 정상일 수 있다. 반면, 혈청 트로포닌 상승은 심근 병증을 초기에 발견할 수 있는 방법이며 심근 괴사의 발생의 지표로 알려져 있다.<sup>17</sup> 두 번째 단계는 손상된 심실 내막을 따라 혈전이 형성되는 단계이며, 세 번째 단계는 섬유화 단계로 힘줄끈(chordae tendineae)의 섬유화에 따른 움직임 제한으로 판막 역류증이 나타나고, 심내막의 섬유화로 제한성 심근병증이 나타난다. 과다호산구증가증후군 환자는 종종 혈전이 형성되고 섬유화된 단계로 내원하는데, 주로 호흡곤란, 가슴통증, 심부전 증상, 심잡음, 심비대 등의 임상 증상을 보이며, 심초음파와 심장 자기공명영상을 통하여 심내 혈전과 심내막의 섬유화를 관찰할 수 있다. 후기 단계 호산구성 심질환 환자는 심부전에 대한 치료와 필요 시 밸브 교체 수술 등을 시행한다. 이번 증례의 환자의 경우 내원 당시 급성기를 지나 혈전이 형성된 상태로 트로포닌이 정상범위였던 것으로 생각하며, 이후 치료 과정에서 단기간의 상승을 보였다.

심장 침범 외 좋지 않은 예후를 시사하는 인자로는 높은 백혈구 수(> 90,000 cells/ $\mu$ L), 빈혈 및 혈소판감소증 등이 있으며 이는 골수증식성 질환을 시사하고,<sup>18</sup> 혈중 비타민 B<sub>12</sub>, 트립신분해효소의 증가도 나쁜 예후 인자로 알려져 있다.<sup>5</sup> 한편, 혈관부종과 스테로이드에 대한 반응, 혈중 IgE 증가는 좋은 예후 인자로 알려져 있다.<sup>19,20</sup>

이 증례는 심장을 침범한 과다호산구증가증후군으로 내원한 환자에서 골수검사와 유전자 변이 검사를 통하여 *PDGFRB* 재배열을 동반한 골수 종양으로 진단하고, 심실 혈전절제술과 판막 치환술을 시행하였으며 imatinib 치료를 통하여 잘 조절된 사례이다. *PDGFRB* 변이를 동반한 과다호산구증가증은 매우 드물며, 심장을 침범한 환자에서 심장 수술과 imatinib 치료를 통하여 잘 조절된 첫 번째 국내 사례로서 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- Haferlach T, Bacher U, Kern W, Schnittger S, Haferlach C. The diagnosis of BCR/ABL-negative chronic myeloproliferative diseases (CMPD): a comprehensive approach based on morphology, cytogenetics, and molecular markers. *Ann Hematol* 2008;87:1-10.
- Kim TH, Gu HJ, Lee WI, Lee J, Yoon HJ, Park TS. Chronic eosinophilic leukemia with FIP1L1-PDGFR $\alpha$  rearrangement. *Blood Res* 2016;51:204-6.
- Kim M, Lim J, Lee A, Park G, Kim Y, Han K, et al. A case of chronic myelomonocytic leukemia with severe eosinophilia having t(5;12)(q31;p13) with t(1;7)(q10;p10). *Acta Haematol* 2005;114:104-7.
- Jang SE, Kang HJ, Chang YH, Lee DS, Kim HT, Koh KW, et al. A case of myeloid neoplasm with the PDGFRB rearrangement and eosinophilia. *Korean J Med* 2010;78:386-90.
- Shin SY, Jung CW, Choi DC, Lee BJ, Kim HJ, Kim SH. Chronic eosinophilic leukemia with a FIP1L1-PDGFR $\alpha$  rearrangement: Two case reports and a review of Korean cases. *Blood Res* 2015;50:58-61.
- Keene P, Mendelow B, Pinto MR, Bezwoda W, MacDougall L, Falkson G, et al. Abnormalities of chromosome 12p13 and malignant proliferation of eosinophils: a nonrandom association. *Br J Haematol* 1987;67:25-31.
- Golub TR, Barker GF, Lovett M, Gilliland DG. Fusion of PDGF receptor beta to a novel ets-like gene, tel, in chronic myelomonocytic leukemia with t(5;12) chromosomal translocation. *Cell* 1994;77:307-16.
- Bain BJ, Fletcher SH. Chronic eosinophilic leukemias and the myeloproliferative variant of the hypereosinophilic syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:377-88.
- Walz C, Metzgeroth G, Haferlach C, Schmitt-Graeff A, Fabarius A, Hagen V, et al. Characterization of three new imatinib-responsive fusion genes in chronic myeloproliferative disorders generated by disruption of the platelet-derived growth factor receptor beta gene. *Haematologica* 2007;92:163-9.
- Wittman B, Horan J, Baxter J, Goldberg J, Felgar R, Baylor E, et al. A 2-year-old with atypical CML with a t(5;12)(q33;p13) treated successfully with imatinib mesylate. *Leuk Res* 2004;28 Suppl 1:S65-9.
- Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1201-14.
- David M, Cross NC, Burgstaller S, Chase A, Curtis C, Dang R, et al. Durable responses to imatinib in patients with PDGFRB fusion gene-positive and BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2007;109:61-4.
- Jovanovic JV, Score J, Waghorn K, Cilloni D, Gottardi E, Metzgeroth G, et al. Low-dose imatinib mesylate leads to rapid induction of major molecular responses and achievement of complete molecular remission in FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -positive chronic eosinophilic leukemia. *Blood* 2007;109:4635-40.
- Klion AD, Robyn J, Maric I, Fu W, Schmid L, Lemery S, et al. Relapse following discontinuation of imatinib mesylate therapy for FIP1L1/PDGFR $\alpha$ -positive chronic eosinophilic leukemia: implications for optimal dosing. *Blood* 2007;110:3552-6.
- Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp J, Kahn JE, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1319-25.e3.
- Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994;83:2759-79.

17. Pitini V, Arrigo C, Azzarello D, La Gattuta G, Amata C, Righi M, et al. Serum concentration of cardiac Troponin T in patients with hypereosinophilic syndrome treated with imatinib is predictive of adverse outcomes. *Blood* 2003;102:3456-7.
18. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:1-27.
19. Lefebvre C, Bletry O, Degoulet P, Guillevin L, Bentata-Pessayre M, Le Thi Huong Du, et al. Prognostic factors of hypereosinophilic syndrome. Study of 40 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1989;140:253-7.
20. Podjasek JC, Butterfield JH. Mortality in hypereosinophilic syndrome: 19 years of experience at Mayo Clinic with a review of the literature. *Leuk Res* 2013;37:392-5.