

호염기구양 과립을 함유한 급성전골수구성백혈병 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과¹, 내과²

전경란¹ · 지현숙¹ · 박찬정¹ · 장성수¹ · 이규형²

A Case of Promyelocytic Leukemia with Basophil-like Granules

Kyung-Ran Jun, M.D.¹, Hyun-Sook Chi, M.D.¹, Chan-Jeoung Park, M.D.¹,
Sung-Su Jang, M.D.¹ and Kyoo-Hyung Lee, M.D.²

Departments of ¹Laboratory Medicine and ²Internal Medicine, University of Ulsan
College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

According to the FAB (French-American-British) classification, two main cytological subtypes are recognized: the classical hypergranular and the microgranular variant. However, other morphological variants have been reported in the literature. Therefore, careful examination is needed to diagnose acute promyelocytic leukemia (APL). Herein, the case of an APL variant, with basophil-like granules, occurring in a 65 year-old woman admitted due to high fever is reported. The peripheral blood showed blasts and increased basophils. A bone marrow smear showed leukemic blasts, with irregular nuclei and coarse basophil-like granules, in the cytoplasm. Cytoplasmic vacuoles were also noted, but no Auer rod was found. The blasts showed positivity toward MPO, tryptase and toluidine blue staining. The immunophenotypes revealed a myeloid lineage, with aberrant expression of CD2 and CD7. The karyotype was t(15;17)(q22;q12) in 17 out of 20 metaphases. The RT-PCR was positive for long form PML/RAR α transcripts. Four weeks after chemotherapy, her bone marrow status findings were in complete remission, with the karyotype converted to normal. Basophil-like granules in the blasts and promyelocytes became decreased during the course of all-transretinoic acid (ATRA) treatment. The chimeric transcript of PML/RAR α converted to negative after consolidation chemotherapy. (*Korean J Hematol* 2005;40:120-123.)

Key Words: Leukemia, Promyelocytic, Acute, Variant, Basophils

급성전골수구성백혈병(acute promyelocytic leukemia, APL)은 특징적인 전골수구의 모양, 심한 출혈성 경향, t(15;17), PML/RAR α 융합 mRNA를 가지는 백혈병으로, all-trans-retinoic acid (ATRA)에 의해 완전관해를 이룰 수 있어 감별 진단이 매우 중요하다.¹⁾ French-American-British (FAB) 분류에 의하면, APL은 전골수구의 형태에 따라 전형적인 고과립성 아형과 소과립성

(저과립성) 아형, 두가지로 나누고 있다.²⁾ 그러나 면역표지자 검사, 염색체 핵형 분석법 및 분자생물학적 기법 등의 발전에 힘입어 이 두 가지 아형에 속하지 않는 다른 형태의 APL 변이형이 보고되고 있다. 이들은 PML/RAR α 양성이면서 과염기성이거나 호염기구양 과립을 함유하고 있거나, 혹은 호산성의 형태를 나타내는 경우가 있는가 하면, t(15;17)은 없으면서 APL 세

접수 : 2005년 4월 25일, 수정 : 2005년 5월 23일

승인 : 2005년 6월 13일

교신저자 : 지현숙, 서울시 송파구 풍납 2동 388-1

☎ 38-736, 서울아산병원 진단검사의학과

Tel: 02-3010-4502, Fax: 02-478-0884

E-mail: hschi@amc.seoul.kr

Correspondence to : Hyun-Sook Chi, M.D.

Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center

388-1 Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-4502, Fax: +82-2-478-0884

E-mail: hschi@amc.seoul.kr

포의 모양을 나타내기도 한다.³⁻⁶⁾

국내의 경우 문헌 고찰상 이러한 변이형에 대한 보고가 없었다. 저자들은 전형적인 APL의 형태가 아닌 호염기구양 과립을 함유한 전골수구의 증식을 보인 APL 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

65세에 환자 환자가 폐종괴와 고열을 주소로 2004년 12월에 내원하였다. 환자는 이전에 건강하였으며, 내원 한달 전부터 발생한 속쓰림과 미약한 열감으로 개인병원에서 검사를 시행받았다. 검사결과 흉부방사선상 우상엽에 종괴양 음영이 발견되었고, 혈액검사상 백혈구 수치 $1,600/\mu\text{L}$ 이었으며, 마른 기침과 고열의 증상이 발생하여 본원으로 전원되었다. 내원당시 생체징후는 혈압 159/76 mmHg, 맥박수 84회/분, 호흡수 24회/분이었으며, 당시 체온은 36.9°C 로 정상범위였다. 본원에서 시행한 혈액검사상 헤모글로빈 9.0g/dL , 백혈구 $1,100/\mu\text{L}$, 혈소판 $149\text{k}/\mu\text{L}$, 백혈구 감별검사상 28%의 골수아구와 9%의 호염구(자동혈구계산기상 호염구 23.1%)가 발견되어 골수검사를 시행하였다. 말초혈액에서의 골수아구의 형태는 매우 불규칙적이었으며, 세포의 크기와 과립의 함량(무과립~호염구양과립)이 다양하였고, Auer rod는 관찰되지 않았다. 세포 크기가 작고 굵은 과립으로 핵이 덮힌 세포는 호염구로 분류하였다.

골수검사상 골수아구가 35%, 전골수구가 23%이었으며, 골수아구의 형태는 중등도 내지 큰 크기로, 핵모양은 불규칙하였고, 풍부한 세포질은 호염기구와 유사한 과립과 공포를 함유하고 있었으며 Auer rod는 보이지 않았다(Fig. 1). 이 세포들은 peroxidase, toluidine blue

와 tryptase에 양성으로 염색되었고, PAS와 ANBE에는 염색되지 않았다(Fig. 2). 면역표현형은 HLA DR에 57.5%의 양성을 보였으며, CD45, CD13, CD33, CD117에 양성(>20%)을 나타내었고, CD34, TdT, CD3, CD10, CD14, CD19, CD41, CD56에 음성이었으며, CD2와 CD7의 aberrant expression을 보였다. 분자생물학적 검사에서 PML/RAR α 가 양성(long form)이었으며, 골수염색체검사에서는 20개의 분열중기세포 중 17개에서 t(15;17)(q22;q12)의 클론이 관찰되었다. 골수생검에서 세포충실도는 70%이었고, 거핵구는 고배율에서 시야당 평균 2.5개 관찰되었고 섬유화는 보이지 않았다. 환자는 급성전골수구성백혈병으로 진단되었고, all-trans-retinoic acid (ATRA)와 idarubicine 투약을 받았다. 치료 중 말초혈액에서의 호염구는 약간 증가(9~13%)하다가 점차 감소되어 치료 14일 후에는 3%로 되었다. 치료 14일 후의 골수검사상 저세포성 골수소견을 보였고, 28일 후의 골수검사상에는 완전관해를 얻었다. 남아있는 전골수구는 호염기구양 과립이 점차로 사라지고 과립이 없거나 적으면서 분엽성 핵을 가진 전골수구였으며, 골수의 호염기구는 치료 전 13.2%에 비해 점차 감소되어 1.2%로 되었다. 완전관해를 얻은 당시의 염색체검사는 정상핵형으로 되었으나, PML/RAR α 의 RT-PCR 결과는 계속 양성이었다. PML/RAR α 는 1차의 공고요법 시행 후 음성으로 전환되었으며, 폐의 종괴양 음영은 폐렴 치료로 호전되었다.

고 찰

대부분의 APL은 염색체핵형분석상 t(15;17)(q22;

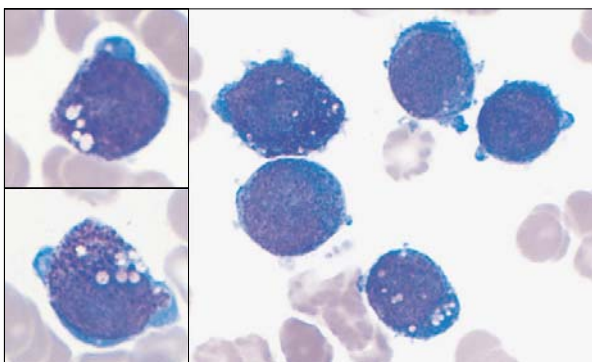


Fig. 1. Bone marrow aspiration smear reveals increased myeloblasts, basophils, and promyelocytes with basophil-like granules in some cells (Wright stain, $\times 1,000$).

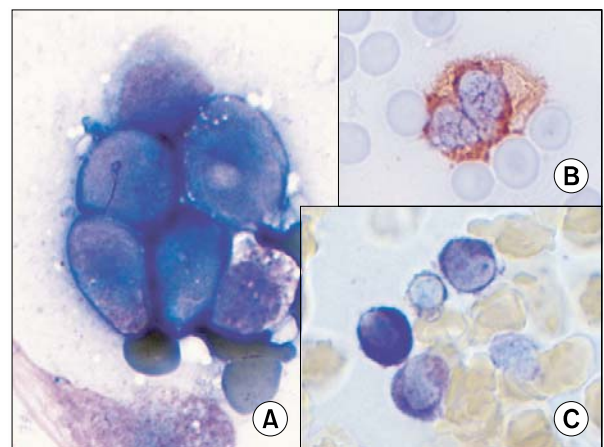


Fig. 2. Cytochemical stains for myeloperoxidase (A, touch print), tryptase (B, aspirate), and toluidine blue (C, aspirate) show positive reaction in promyelocytes ($\times 1,000$).

q12) 전위염색체를 가지며, PML/RAR α 융합 mRNA를 가지고 있어 이들을 검사함으로써 진단뿐만 아니라 치료반응의 예측에도 도움을 주지만 일반적으로 APL의 진단은 세포형태학적 검사와 세포화학적 검사로 가능하다.¹⁾ APL과 다른 AML을 감별하게 했던 특징적인 전골수구의 형태는 신장모양이나 이엽으로 된 핵과 자주색 과립으로 찬 세포질, 세포질 내의 단일 또는 다발성의 Auer rod이다. 이러한 비정상적 전골수구는 myeloperoxidase (MPO), Sudan black, chloroacetate esterase에 강한 양성반응을 나타내며, 이러한 APL을 과과립성 APL, 또는 전형적 APL이라 한다.²⁾ 이 아형은 ATRA로 치료시 다른 아형에 비해 향상된 무병생존율과 낮은 재발률을 보인다.⁷⁾ 또 다른 APL 변이형인 저과립성 또는 소과립성 아형은 미세한 먼지 같은 과립을 함유하는 것으로 광학현미경상 무과립으로 보이기도 한다.²⁾ 이 변이형은 MPO에 대해 전형적인 아형보다 더 약한 양성반응을 나타낸다. 그러나 FAB 분류에 의한 이 두 가지 아형에 해당되지 않으면서 t(15;17)을 나타내거나, 특징적인 비정상적 전골수구의 증가를 보이면서도 t(15;17)는 없는 드문 형태도 보고되고 있다.^{3-6,8)} Liso 등⁵⁾은 형태학적 APL 변이형으로 FAB에 의한 두 가지 아형외에, 3가지를 더 추가하고 있다. 과호염기성 APL, 호산성 APL, 호염기구양 과립 함유 APL, 과호염기성 APL은 높은 핵세포질비와 강한 호염성 세포질을 보이면서 과립은 드물거나 없다. 세포질 외곽모양이 매우 불규칙하여 micromegakaryocyte 처럼 보이기도 하나, MPO에 강한 양성반응을 보인다.^{3,5,9)} 호산성 APL은 골수검사에서 호산성 과립을 가진 골수아구가 증가되면서 PML/RAR α 양성을 보인 경우로, ATRA로 치료 후 호산성과과립을 가진 전골수구는 점차 사라지고, 호산성 골수구, 후골수구, 락토호중구가 되는 것을 볼 수 있다.^{5,10)} 호염기구양 과립 함유 APL은 거친 호염기성 과립을 가진 골수아구와 전골수구가 증가된 백혈병으로, 과립은 toluidine blue 염색에 양성반응을 보이며, 전자현미경으로 특징적인 과립을 관찰할 수 있어 호염기구 계열임을 확인할 수 있다.^{3,5)} 게다가 ATRA 투여로 이들의 호염기구로의 분화를 관찰할 수 있으며,¹¹⁾ 대부분 전형적인 t(15;17)의 전위염색체를 보인다. 이들은 형태학적 차이에도 불구하고 HLA-DR(-), CD13(+), CD33(+)-라는 공통적인 면역표현형을 가지고 있다.^{4,6,12)} 또한 진단시나 ATRA 치료과정에서 정상적 형태의 호염기구가 증가되는 변이형이 보고되기도 하는데 이 같은 현상이 반응성 증식인지 클론성 증식인지는 불명확하다.^{11,13)}

저자들이 경험한 예는 골수아구와 전골수구가 20% 이상 관찰된 골수검사결과, 세포화학적검사, 면역표현형, 분자생물검사, 염색체검사를 종합하여 APL로 진단하였다. 골수아구의 형태는 Liso 등⁵⁾에 의한 분류에 비추어볼 때 호염기구양 과립 함유 APL 변이형으로 생각한다. 그러나 APL임에도 불구하고 매우 드물게 보고되는 HLA-DR(+) APL이었다.

APL의 진단시 세분된 형태학적 분류의 임상적 의의는 아직 명확하지 않다. 본 증례의 경우, ATRA와 idarubicin 치료에 대한 반응은 전형적 APL와는 달리 저세포성 골수의 양상(항암화학요법 시작 후 14일째 세포충실도 10%)을 나타내었고, 전골수구 내 과립의 감소와 호염기구의 감소를 볼 수 있었다. 28일째의 골수검사에서는 완전 관해 상태가 되었으며, t(15;17)의 전위염색체는 소실되었다. PML/RAR α 의 RT-PCR 결과는 28일째의 검사에서는 계속 양성이었으나, 1차 공고요법 후 시행한 검사에서는 음성으로 전환되었음을 확인할 수 있었다.

결론적으로 비정상적인 APL 변이형의 조기진단을 위해서 뿐만 아니라, 변이형의 임상경과에 대한 더 많은 연구를 위해서 세분된 형태학적 분류가 필요하다고 생각한다.

요 약

FAB 분류에 의하면, APL은 전골수구의 형태에 따라 전형적인 과과립성 아형과 소과립성(저과립성) 아형, 두 가지로 나누고 있다. 그러나 이 두 가지 아형에 속하지 않는 다른 형태의 APL 변이형도 보고되고 있어 진단 시 주의를 요한다. 저자들은 호염기구양 과립을 함유한 APL 변이형 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다. 환자는 고열을 주소로 입원한 65세 여자, 말초혈액에서 골수아세포와 호염기구의 증가를 보였다. 골수검사상 불규칙한 핵과 호염기구양 과립, 공포를 함유한 골수아세포와 전골수구의 증가를 볼 수 있었고, 세포질 내 공포도 관찰되었으나, Auer rod는 관찰되지 않았다. 이들 세포는 MPO, tryptase, toluidine blue에 양성반응을 나타내었다. 면역표지자는 골수구 계열이었고, CD2와 CD7의 표현이 있었으며, t(15;17)(q22;q12)의 전위염색체가 20개의 분열중기세포 중 17개에서 발견되었고, PML/RAR α 융합 mRNA 양성이었다. 환자는 ATRA와 idarubicin으로 치료를 시작하여, 한달째 골수검사상 완전 관해 상태를 얻었으며, 전위염색체도 관찰되지 않았다. 당시 남아있던 전골수구

의 호염기구양 과립은 감소되는 양상이었다. PML/RAR α 의 RT-PCR 결과는 28일째 검사에서는 양성이었으나, 1차공고요법 후 음성으로 전환되었다.

참 고 문 헌

- 1) Brunning RD, Matutes E, Flandrin G, et al. Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC press, 2001:84-6.
- 2) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103: 620-5.
- 3) Castoldi GL, Liso V, Specchia G, Tomasi P. Acute promyelocytic leukemia: morphological aspects. *Leukemia* 1994;8:1441-6.
- 4) Neame PB, Soamboonsrup P, Leber B, et al. Morphology of acute promyelocytic leukemia with cytogenetic or molecular evidence for the diagnosis: characterization of additional microgranular variants. *Am J Hematol* 1997;56:131-42.
- 5) Liso V, Bennett J. Morphological and cytochemical characteristics of leukaemic promyelocytes. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:349-55.
- 6) Sainty D, Liso V, Cantu-Rajnoldi A, et al. A new morphologic classification system for acute promyelocytic leukemia distinguishes cases with underlying PLZF/RARA gene rearrangements. *Blood* 2000;96:1287-96.
- 7) Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood* 2002;100:4298-302.
- 8) Grimwade D, Biondi A, Mozziconacci MJ, et al. Characterization of acute promyelocytic leukemia cases lacking the classic t(15;17): results of the European Working Party. Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique, Groupe de Francais d'Hematologie Cellulaire, UK Cancer Cytogenetics Group and BIOMED I European Community-Concerted Action Molecular Cytogenetic Diagnosis in Haematological Malignancies. *Blood* 2000;96:1297-308.
- 9) McKenna RW, Parkin J, Bloomfield CD, Sundberg RD, Brunning RD. Acute promyelocytic leukaemia: a study of 39 cases with identification of a hyperbasophilic microgranular variant. *Br J Haematol* 1982;50:201-14.
- 10) Yu RQ, Huang W, Chen SJ, Jiang SD, Chen Z. A case of acute eosinophilic granulocytic leukemia with PML-RAR alpha fusion gene expression and response to all-trans retinoic acid. *Leukemia* 1997;11: 609-11.
- 11) Tallman MS, Hakimian D, Snower D, Rubin CM, Reisel H, Variakojis D. Basophilic differentiation in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1993;7: 521-6.
- 12) Kaleem Z, Crawford E, Pathan MH, et al. Flow cytometric analysis of acute leukemias. Diagnostic utility and critical analysis of data. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:42-8.
- 13) Gotoh H, Murakami S, Oku N, et al. Translocations t(15;17) and t(9;14)(q34;q22) in a case of acute promyelocytic leukemia with increased number of basophils. *Cancer Genet Cytogenet* 1988;36:103-7.