

TCL1 유전자 과발현을 보인 CD56 양성 T-세포 전림프구성 백혈병: 중례 및 문헌고찰

¹전남대학교 의과대학 진단검사의학교실 및 화순전남대학교병원 진단검사의학과, ²조혈계질환 유전체연구센터, ³순천성가롤로병원 진단검사의학과

윤형기¹ · 신명근¹ · 김형준² · 김혜란² · 박지영¹ · 조 덕¹
기승정¹ · 김영휴³ · 신종희¹ · 서순팔¹ · 양동욱¹

CD56+ T-cell Prolymphocytic Leukemia Showing a High Expression Level of TCL1 Oncogene: A Case Report with a Review of the Literature

Hyeong-Kee Yun, M.D.¹, Myung-Geun Shin, M.D.¹, Hyeoung-Joon Kim, M.D.², Hye-Ran Kim, M.S.²,
Ji-Young Park, M.D.¹, Duck Cho, M.D.¹, Seung-Jung Kee, M.D.¹, Young-Hyu Kim, M.D.³,
Jong-Hee Shin, M.D.¹, Soon-Pal Suh, M.D.¹ and Dong-Wook Ryang, M.D.¹

¹Department of Laboratory Medicine, Chonnam National University Medical School, Chonnam National University Hwasun Hospital and

²Genome Research Center for Hematopoietic Disease, Chonnam National University Hwasun Hospital,

³Department of Laboratory Medicine, Suncheon St. Carollo Hospital, Hwasun, Korea

T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL) is a rare mature post-thymic T-cell malignancy with infiltration to the blood, bone marrow, lymph node, liver, spleen and skin; this disease has a poor prognosis and an aggressive clinical course. We report here on a case of CD56+ T-PLL that was diagnosed by hematological examination, immunophenotyping and molecular studies including determining the *TCL1* expression by using reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR), and direct sequencing of the RT-PCR product. (*Korean J Hematol* 2006;41:129-133.)

Key Words: T-cell Prolymphocytic Leukemia, *TCL1*, CD56

서론

T-세포 전림프구성 백혈병(T-cell prolymphocytic leukemia, T-PLL)은 성숙 후 흉선단계 T 세포의 표현형을 갖는 전림프구(prolymphocyte)가 증식하여 혈액, 골수, 림프구, 간, 비장 및 피부에 침윤하며 매우 공격적인 임상경과와 불량한 예후를 보이는 드문 질환이다.^{1,2)}

T-PLL의 평균 발생연령은 65세이며, 남성에서 호발한다. 임상적으로 비장종대, 림프종대, 간종대가 흔하

며, 말초혈액에서 빈혈과 혈소판감소증을 보이는 경우가 많다. 림프구 수치는 매우 높아 통상 100,000/ μ L 이상을 보이는데, 이 중 90% 이상이 전림프구 양상을 나타내는 것이 특징이다. 관찰되는 전림프구는 대부분 핵소체가 있는 전형적인 전림프구인 반면, 약 20%는 핵소체가 광학현미경상 관찰되지 않는 변이형이다. 면역표지자 검사에서 세포에 발현하는 항원은 TdT와 CD1a는 음성이고, 통상 CD2, CD3 및 CD7은 양성이며, 세포의 T 림프구 아형검사를 하면 CD4+CD8-인 경우가 65%, CD4+CD8+가 21%, CD4-CD8+가 13% 정도이

접수 : 2006년 4월 12일, 수정 : 2006년 5월 19일

승인 : 2006년 5월 23일

교신저자 : 신명근, 전남 화순군 화순읍 일심리 160

☎ 519-809, 화순전남대학교병원 진단검사의학과

Tel: 061-379-7950, Fax: 061-379-7984

E-mail: mgshin@chonnam.ac.kr

이 논문은 2004년도 한국학술진흥재단의 지원에 의하여 연구되었음(KRF-2004-041-E00273).

Correspondence to : Myung-Geun Shin, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Chonnam National University Hwasun Hospital

160 Ilsim-ri, Hwasun 519-809, Korea

Tel: +82-61-379-7950, Fax: +82-61-379-7984

E-mail: mgshin@chonnam.ac.kr

다.^{2,3)}

T-PLL은 1973년 Catovsky 등⁴⁾에 의해 처음 보고된 이후 임상적 및 검사실적 특징이 규명되면서 서구인 뿐 아니라 동양인에서도 보고가 있어 왔다.⁵⁾ 국내에서는 최근 박 등⁶⁾이 소세포형 T-PLL 1예를 보고하였다. 그러나 이 보고에서는 대다수 T-PLL에서 관찰되는 분자적 표지자인 T-cell leukemia 1 (*TCL1*) 유전자의 발현^{7,8)}을 검사하지 못하였다. 이에 저자들은 어지러움증을 주소로 내원한 77세 여자 환자에서 임상증상, 말초혈액과 골수검사 소견, 면역표지자 검사 및 *TCL1* 유전자 검출 소견 등을 종합하여 CD56 양성 T-PLL로 진단한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 77세 여자

주 소: 2개월 전부터 발생한 어지러움, 심신 허약, 식욕부진

현병력: 상기 주소로 중소병원을 방문하여 시행한 일반혈액검사(CBC)와 말초혈액도말검사상 만성림프구성백혈병(CLL)이 의심되어 본원에 내원하였다.

과거력 및 가족력: 10년 전부터 고혈압 약물 복용 외에는 특이한 사항은 없었다.

이학적 소견: 환자는 만성 병색을 보였으며, 촉진상 경도의 간비종대와 악하림프절 종대가 관찰되었다.

방사선학적 소견: 흉부 전산화 단층 촬영에서 양쪽 흉막 삼출과 오른쪽 하부 기관염 및 폐문 림프절 종대가 관찰되었고, 복부 전산화 단층 촬영에서는 경도의 간

비종대가 관찰되었으며, 목 전산화 단층 촬영에서는 1.4cm 크기의 악하림프절 종대가 관찰되었다.

검사 소견: 입원 당시 CBC 검사상 백혈구수 80,100/ μ L, 혈색소 8.1g/dL, 혈소판수 228,000/ μ L였고, 백혈구 감별 검사상 분엽 호중구 12%, 림프구 88%였다. 백혈구 중 대다수는 중등도로 농축된 염색질과 비교적 풍부한 연푸른색의 세포질 내에 작은 과립을 갖는 전림프구였고, 핵소체는 관찰되지 않아 T-PLL의 형태학적인 소세포 변이형(small cell variant)이었다(Fig. 1A). 골수 흡인과 생검 검사에서 증가된 세포충실도(50%)를 보였으며, 대부분이 림프구성 세포들로 이루어져 있었다(Fig. 1B, 1C).

면역표지자 검사: 유세포분석기(Coulter Epics XL; Beckman Coulter, Fullerton, CA)를 이용한 면역표지자 검사에서 HLA-DR 78.0%, CD2 100%, CD3 99.0%, CD5 99.3%, CD74.0%, CD10.0%, CD13.0%, CD19 0.2%, CD20 0.2%, CD22 0.2%, CD34 0.02% 및 CD117 0.1%였으며 양성인 세포는 모두 강한 형광강도를 보였다. 림프구 아형검사에는 CD3+ 99.0%, CD3+/CD56+ 98.0%, CD3+/CD4+ 99.0%, CD3+/CD8+ 0.6%, CD3+/CD4+/CD8+ 0%, NK 세포관련 표지자는 CD56 99.0%, CD16 0%, CD158a 0%, CD158b 0%, CD94 0%, NKG2A 0%, NKG2D 0%, NKp30 0% 및 NKp46 0%의 소견을 보여 본 증례의 백혈병 세포는 NK 세포 기원이 아님을 증명할 수 있었다.

염색체검사 소견: 골수검사 시 채취한 골수검체를 24시간 및 48시간 배양하여 실시한 염색체 검사상 분석한 20개 중기세포에서 모두 46,XX의 핵형이 관찰되었으며, 클론의 정의를 만족시키는 비정상 소견은 검출

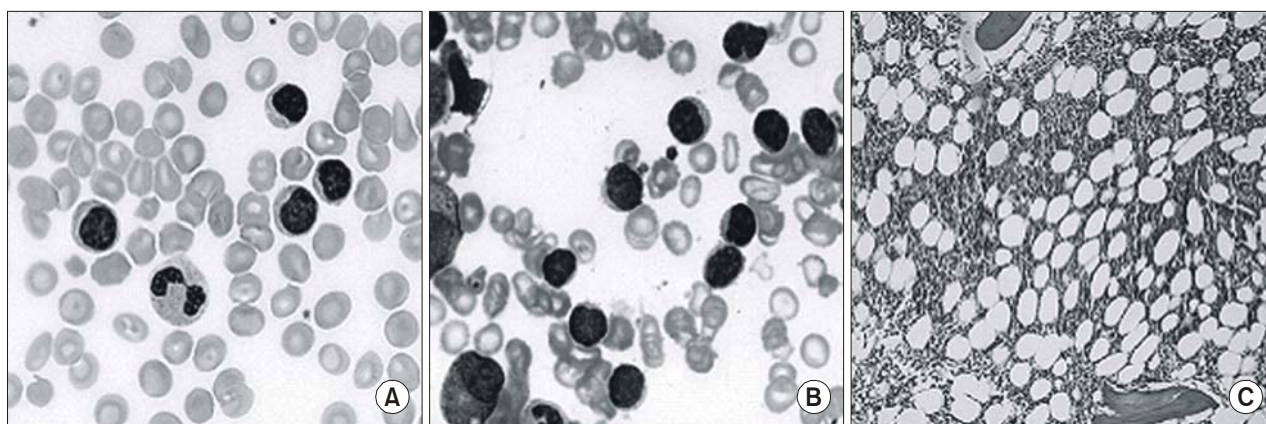


Fig. 1. Morphology of T-PLL cells. Peripheral blood (A) and bone marrow aspirate (B) show many small variants of polymorphocytes (Wright stain, $\times 1000$). Bone marrow section (C) shows infiltration of monotonous leukemic cells and hypercellular marrow for age (50%) (H-E stain, $\times 100$).

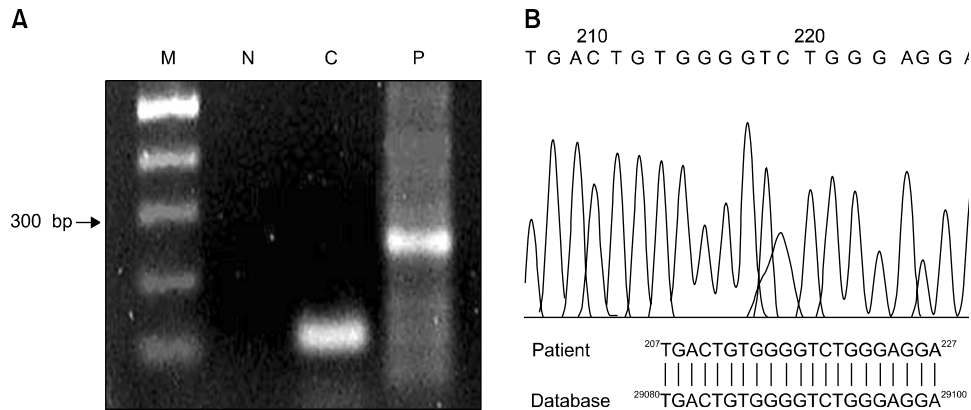


Fig. 2. Expression of the *TCL1* gene. The *TCL1* gene was abnormally expressed (A) in patient leukemic cells (P), but not in normal blood cells (N); C, β -actin expression; M, marker (100 bp ladder). Partial sequencing chromatogram (B) of RT-PCR products from the patient and NCBI BLAST search show the identical results for the T-cell receptor alpha delta locus (accession No. 000662.1) that juxtapose *TCL1* gene. The *TCL1* gene maps at chromosome 14q32.1 and is activated in T cell leukemia and lymphomas by either chromosome translocations or inversions that juxtapose the *TCL1* gene to the alpha/delta or the beta locus of the T cell receptor.

하지 못하였다.

***TCL1* 유전자 검출 및 직접염기서열 분석:** *TCL1* 유전자 발현의 검출은 Virgilio 등⁹⁾이 발표한 역전사중합효소연쇄반응법(reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR)을 이용하였다. 환자의 골수검체에서 총 RNA를 추출하고 cDNA를 합성한 후 *TCL1* 유전자에 특이한 5'agggcctatgacccccacc3' 및 5'cattcctcccagaccca3' 시발체 쌍을 이용하여 94°C 1분, 58°C 1분, 72°C 1분의 조건으로 30주기 중합효소연쇄반응을 실시하여 *TCL1* 유전자의 발현을 검출하였다(Fig. 2A). 환자의 백혈병 세포에서 *TCL1* 유전자의 뚜렷한 발현을 확인할 수 있었다(Fig. 2B).

RT-PCR산물의 직접염기서열분석은 PCR 산물정제 키트(General Biosystem, Seoul, Korea)로 정제한 후 Big-dye반응(BigDye Terminator v3.1 Ready Reaction Kit; Applied Biosystems, Foster, CA)에 이용하였다. Big-dye 반응은 순방향 및 역방향 두 방향으로 모두 진행하였으며, 반응 조건은 시발체 5 pmole, Big-dye반응액 0.25 μ L, SEQrooge dilution buffer 0.75 μ L, SEQroose (Sol-Gent, Daejeon, Korea) 2 μ L, PCR 산물 10~15ng, 남은 양은 멸균증류수로 총 10 μ L가 되도록 한 후 30회 주기의 96°C 5초, 50°C 10초 및 60°C 4분 조건으로 Big-dye반응을 시행하였다. 반응 후 에탄올 침전과정을 거친 정제된 산물은 56°C heat block을 이용하여 20분간 건조시키고 formamide 20 μ L에 녹인 후 ABI PRISM 3,100 (Applied Biosystems)을 이용하여 염기서열을 분석하였다. 이상과 같이 RT-PCR 산물의 직접염기서열

분석에 의해 *TCL1* 유전자의 삽입 위치를 확인할 수 있었다.

치료 및 경과: T-PLL로 진단 후 소장 출혈로 환자 상태가 악화되어 항암화학요법은 시도하지 못하였고 다량의 혈변의 발생 등 전신상태가 악화되어 진단 11일 후 사망하였다.

고 찰

T-PLL의 빈도는 30세 이상 성인의 소림프구성 백혈병의 약 2%로 매우 드문 질환이다.¹⁾ 한국인에서는 최근 박 등⁶⁾에 의해 소세포형 T-PLL 1예가 보고되었다. 전술한 T-PLL 증례보고는 이 질환의 대다수에서 표현되는 *TCL1* 유전자 발현을 검사하지 못하였다. 한편 본 증례의 경우 전형적인 T-PLL 면역표지자 소견 외에 CD56 양성을 보였다.

T-PLL의 전립프구의 형태학적 특징은 크기는 정상 림프구 정도로 작거나 중간크기이며, 핵은 중등도로 농축되어 있고 세포질이 비교적 풍부하며 푸른색을 띠고 하나의 뚜렷한 핵소체를 갖는 것이 특징인데, 약 20% 정도는 핵소체가 없는 소세포 변이형(small cell variant)이다.^{2,3)} 본 증례는 핵소체가 없는 소세포 변이형이었기 때문에 CBC, 말초혈액도말검사, 임상정보로는 CLL과 감별할 수 없었는데, 면역표지자 검사 및 *TCL1* 유전자 검사 소견을 종합하여 T-PLL로 진단할 수 있었다.

T-PLL은 성숙 후 흉선단계 T 세포의 표현형을 갖는

전림프구(prolymphocyte)가 비정상적인 증식으로 인해 발생된 질환이므로 조혈모세포 표지자인 TdT는 음성이고, 성숙한 T 림프구 표지자인 CD2, CD3, 그리고 CD7은 양성인 그 특징이다.^{2,3)} 본 증례에서는 TdT는 실시하지 않았으나 다양한 반응을 보인다고 보고된 HLA-DR은 양성이었으며, 성숙한 T 림프구 표지자인 CD2, CD3, CD5는 양성이었다. 본 증례에서 특이한 것은 보고된 대부분이 NK 세포 표지자인 CD56에 음성이었으나 본 증례에서는 99%의 세포가 양성이었다. 그런데 CD3+과 동시에 시행하였더니 전림프구는 99%의 세포가 모두 CD3+/CD56+세포로 NK/T 세포의 표현형을 보였으며, NK 세포의 표지자인 CD3-/CD56+은 관찰되지 않았다. 저자들은 CD56을 발현했으나 NK 세포가 아니라 성숙 후 흉선단계 T 세포에서 기원한 전림프구세포임을 증명하기 위해 CD16과 NK 세포의 수용체표지자인 CD158a, CD158b, CD94, NKG2A, NKG2D, NKp30, NKp46, NKp44를 추가로 검사하였는데 모두 음성을 보여 NK 세포에서 기원한 세포가 아님을 증명할 수 있었다.

본 증례에서는 골수검체를 24시간 및 48시간 배양 후 얻은 중기세포 염색체검사서 46,XX를 보여 클론의 정의에 부합되는 염색체 이상은 발견되지 않았다. 최근 국내의 박 등⁶⁾의 보고에서도 본 증례와 마찬가지로 클론의 정의를 만족시키는 염색체 이상을 발견하지 못하였다. 그러나 구미의 보고의 경우 T-PLL환자에서 가장 흔한 염색체 이상은 inv(14)(q11;q32)이고 두번째로 흔한 염색체 이상은 Trisomy 8q이다.^{2,3)}

대부분 T-PLL에서 나타나는 분자생물학적 표지자는 염색체 14q32.1에 존재하는 *TCL1* 유전자의 과발현이다.^{7,8)} 이의 기능은 잘 알려져 있지 않으나 AKT family 전사인자와 결합하여 AKT kinase를 활성화시켜 림프구의 분화 및 발달 과정에 그 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ T-PLL에서 *TCL1* 유전자의 과발현은 흔히 염색체 14q11에 위치하는 T세포 수용체 alpha/delta 유전자와 재배열을 통하여 흔히 발생한다.⁸⁾ 본 증례의 경우 *TCL1* 유전자 RT-PCR산물을 직접염기서열 분석하여 *TCL1* 유전자 위치에 붙어있는 T세포 수용체 alpha/delta 유전자를 확인할 수 있었다(Fig. 2B).

T-PLL은 공격적인 경과를 지니며 Matutes³⁾의 보고에 따르면 평균 생존 기간은 7.5개월로 adult T-cell lymphocytic leukemia와 유사하고 치료에 대한 반응은 alkylation agent가 완전관해(complete response, CR) 0%, 부분관해(patial response, PR) 28%로 가장 낮았으며 CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine 및

prednisone)는 CR 6%, PR 27%였고 2'-deoxycofomycin은 CR 9%, PR 36%였으며 CAMPATH-1H (alemtuzumab)가 CR 57%, PR 14%로 가장 높았다. 2001년 Dear-den 등¹¹⁾은 1993년 3월부터 2000년 5월까지 CAMPATH-1H로 치료한 38명을 후향적으로 조사한 결과 CR 60%, PR 16%로 높은 반응을 보여 T-PLL의 첫 치료로 CAMPATH-1H를 고려해야 하며 혈액이나 골수에만 침범한 경우에 반응이 좋고 림프절이나 간, 또는 중추신경계 등의 다른 장기 침범이 있는 경우에는 저항성을 나타낸다고 보고하였다. 본 증례의 경우 내원하여 진단 후 환자의 전신상태가 급속히 악화되어 항암화학요법을 시행하지 못하였고 11일만에 사망하였다.

요 약

전림프구성 백혈병은 전림프구가 증식하여 혈액, 골수, 림프절, 간, 비장 그리고 피부에 침윤하고 기존 CLL과 달리 공격적인 임상경과를 지녀 예후가 불량하며 국내에서는 매우 드문 질환이다. 최근 저자들은 어지러움증을 주소로 내원한 77세 여자 환자에서 림프구의 급격한 증가, 림프절 종대 및 흉막 삼출의 임상증상과 말초혈액도말검사(전림프구 88%) 및 골수검사에서 특징적인 전림프구의 증가소견, 면역표지자 검사 및 *TCL1* 유전자 검사소견을 종합하여 CD56 양성 T-세포 전림프구성 백혈병으로 확진한 증례를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and genetic of tumor of hematopoietic and lymphoid tissues. In: Kleihues P, Sobin L, eds. World Health Organization classification of tumors. vol 3. Lyon: IARC Press, 2001.
- 2) Matutes E, Brito-Babapulle V, Swansbury J, et al. Clinical and laboratory features of 78 cases of T-prolymphocytic leukemia. Blood 1991;78:3269-74.
- 3) Matutes E. T-cell prolymphocytic leukemia. Cancer Control 1998;5:19-24.
- 4) Catovsky D, Galetto J, Okos A, Galton DA, Wiltshaw E, Stathopoulos G. Prolymphocytic leukaemia of B and T cell type. Lancet 1973;2:232-4.
- 5) Kojima K, Kobayashi H, Imoto S, et al. 14q11 abnormality and trisomy 8q are not common in Japanese T-cell prolymphocytic leukemia. Int J Hematol 1998;68:291-6.

- 6) Park JE, Kim KM, Kim WY, et al. A Case of Small Cell Variant of T-Cell Prolymphocytic Leukemia. Korean J Hematol 2005;40:177-82.
 - 7) Herling M, Khoury JD, Washington LT, Duvic M, Keating MJ, Jones D. A systematic approach to diagnosis of mature T-cell leukemias reveals heterogeneity among WHO categories. Blood 2004;104:328-35.
 - 8) Dearden CE. T-cell prolymphocytic leukemia. Med Oncol 2006;23:17-22.
 - 9) Virgilio L, Narducci MG, Isobe M, et al. Identification of the TCL1 gene involved in T-cell malignancies. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:12530-4.
 - 10) Herling M, Teitell MA, Shen RR, Medeiros LJ, Jones D. TCL1 expression in plasmacytoid dendritic cells (DC2s) and the related CD4+ CD56+ blastic tumors of skin. Blood 2003;101:5007-9.
 - 11) Dearden CE, Matutes E, Cazin B, et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. Blood 2001;98:1721-6.
-