

성숙되어 보이는 백혈병 세포를 동반한 급성 림프구성 백혈병 1예

경희대학교 의과대학 ¹진단검사의학교실, ²내과학교실

김정훈¹ · 이우인¹ · 박수연¹ · 윤휘중² · 강소영¹ · 서진태¹

A Case of Acute Lymphoblastic Leukemia with Maturation

Jeong-Hun Kim, M.D.¹, Woo-In Lee, M.D.¹, Su-Yon Park, M.D.¹, Hwi-Joong Yoon, M.D.²,
So-Young Kang, M.D.¹ and Jin-Tae Suh, M.D.¹

Departments of ¹Laboratory Medicine and ²Internal Medicine, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Acute lymphoblastic leukemia with maturation (ALLm) has different disease characteristics that does typical ALL. ALLm is characterized by an increased number of mature appearing leukemic cells (>20% of ANC's in the BM) having differentiation beyond the prolymphocyte stage according to light microscopic (LM) examination. It also has a worse prognosis than typical ALL. We have recently experienced a case of ALLm and we report on this case along with a literature review. A 36 year old patient showed lymphoblasts and mature appearing leukemic cells that were counted up to 15.8% and 23.0%, respectively, of the WBCs on bone marrow examination. Despite their mature appearance, these cells showed positivity for Tdt, CD10, CD19 and HLA-DR on the immunophenotypic study. Differentiating the mature-appearing leukemic cells from the hematogones or mature lymphocytes is difficult, and only through immunophenotypic examination is it possible to discriminate ALLm from typical ALL. We suggest performing a leukemic marker study that includes CD38 to effectively differentiate mature appearing leukemic cells from hematogones, especially for the follow up of leukemia with mature appearing cells. (*Korean J Hematol* 2006;41:46-50.)

Key Words: ALLm, Tdt, CD10, CD19, CD38 and HLA-DR

서론

급성림프구성백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL)은 형태학적으로는 French-American-British (FAB) 분류에 따라 L1, L2, L3로 나누고, 면역표현학적으로는 세포표면항원에 따라 분류하고 있다.¹⁾ 성숙되어 보이는 백혈병 세포를 동반한 급성림프구성백혈병(acute

lymphoblastic leukemia with maturation, ALLm)은 형태학적으로 전림프구(prolymphocyte) 이상의 분화 단계를 갖는 세포가 20% 이상 증가되어 있으면서, 면역표현학적으로는 동반된 림프구성 아세포와 동일한 성상을 보이는 경우 진단을 붙일 수 있는 질환으로 보고되고 있다.²⁾

ALL의 치료는 형태학적 분류에 따라서 큰 차이를 보이지 않는다.^{1,3)} 일반적으로 ALL의 예후를 결정하는

접수 : 2005년 12월 22일, 수정 : 2006년 2월 9일

승인 : 2006년 3월 5일

교신저자 : 이우인, 서울시 동대문구 회기동 1번지

☎ 130-702, 경희의료원 진단검사의학과

Tel: 02-958-8673, Fax: 02-958-8609

E-mail: wileemd@khu.ac.kr

Correspondence to : Woo-In Lee, M.D.

Department of Laboratory Medicine, College of Medicine, Kyung Hee University

1 Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-702, Korea

Tel: +82-2-958-8673, Fax: +82-2-958-8609

E-mail: wileemd@khu.ac.kr

인자로 발병연령, 진단 시 백혈구 수, 염색체 이상유무, 종격동의 종괴 유무, 세포충실도, 섬유화정도, 세포표면항원 등의 지표들이 사용되고 있다.^{1,4,5)} 그러나 ALLm은 전형적인 ALL과는 달리 임상적으로 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있는데, 이는 ALLm에서 관찰되는 성숙되어 보이는 백혈병 세포가 휴식기의 세포에 해당하여, 증식하는 세포주기의 세포에 작용하는 화학 요법 약제들이 작용하지 못하는 특성 때문이다.^{2,5)} 저자들은 치료 후 완전관해 판정을 받고 재발한 36세 남자 환자에서 ALLm을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

36세 남자가 내원 한 달 전부터 시작된 요통을 주소로 인근병원에 내원하였다. 지속적인 혈소판감소증 외에 다른 증상은 없었으나 외래에서 추적 관찰 중 범혈구감소증 소견이 관찰되어 시행한 골수 검사에서 급성 림프구성백혈병이 의심되어 본원으로 전원되었다. 과거력상 고혈압이 있었고 내원 시 혈압은 140/90mmHg이었다. 맥박수는 분당 100회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 37.3°C이었다. 가족력상 특이사항은 없었고, 내원 당시 간비종대, 출혈성 경향 등의 소견은 보이지 않았다. 환자의 상태는 급성병색 소견은 보이지 않았고 구강 내에 궤양이 있는 것 외의 특이소견은 관찰되지 않았다.

검사 소견: 일반혈액 검사상 내원 당시 말초혈액에서 혈색소 6.6g/dL, 헤마토크리트 18.1%, 백혈구 $1.92 \times 10^9/L$, 혈소판 $43 \times 10^9/L$ 이었다. 골수 검사상 아세포

78.2%, 골수세포 3.0%, 호산구 0.2%, 정상아세포 18.0%로 골수 전체에 아세포의 침윤 소견을 보였다. 골수 검사 시 시행한 특수 염색상 myeloperoxidase (MPO)와 alpha-naphthyl butyrate esterase (ANBE)는 음성, periodic acid-Schiff (PAS) 양성(거친 과립형 또는 반점 양성)을 보여 급성림프구성백혈병(FAB ALL L1)으로 진단되었다(Fig. 1). 당시 시행한 면역표현형 검사에서는 골수구성 표지자인 CD13과 CD33은 음성, 단구성 표지자인 CD14는 음성, T세포 표지자인 CD2와 CD5는 음성이었고, B세포 표지자인 CD19는 양성(90%), 공통 급성 림프구성 백혈병 표지자인 CD10은 양성(80%) 그리고 HLA-DR 양성(90%) 소견을 보였다(Table 1). 골수천자액으로 시행한 핵형분석 결과는 46,XY[13]였고, BCR/ABL, MLL 및 TEL/AML1으로 구성된 ALL profile fluorescent in situ hybridization (FISH) 검사에서 모두 음성이었다. 12번 염색체의 TEL 유전자와 21번 염색체의 AML1 유전자 간의 유전자 재배열은 관찰되지 않았으나 관찰한 간기세포의 8.3%에서 TEL 유전자의 소실이 보였다(cutoff 4%, LSI TEL/AML1 ES Dual Color Translocation Probe: Vysis, INC.). 중합효소연쇄반응에서는 BCR/ABL 양성소견을 보였다. 생화학 검사상 AST/ALT 50/194U/L, GGT 124U/L, Triglyceride 447 mg/dL로 증가되어 있었으며, 바이러스 표지자 검사에서 HBs Ag 양성소견을 보였다.

치료 및 경과: 급성 림프구성 백혈병으로 진단 받고 hyper-CVAD [hyper-fractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin (adriamycin), dexamethasone]로 화학요법 치료를 시작하였다. 치료 후 13일 지나 시행

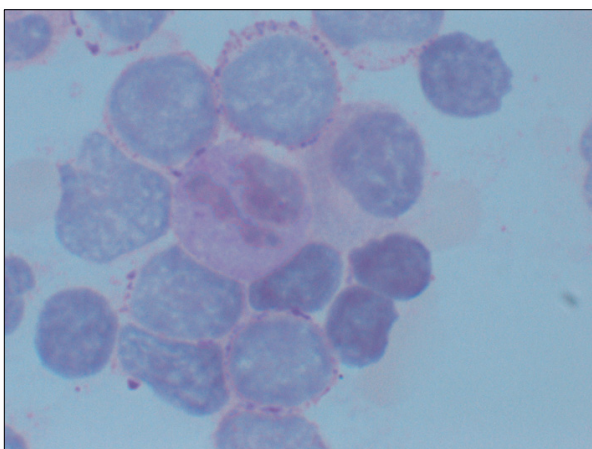


Fig. 1. Bone marrow aspiration & biopsy section smear. Positive finding displaying dot or coarse granular pattern (Periodic acid-Schiff stain, $\times 1,000$).

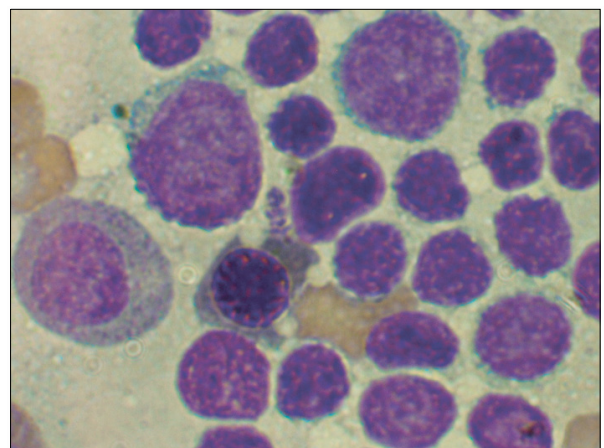


Fig. 2. Bone marrow aspirate smears at time of first relapse demonstrate numerous mature appearing leukemic cells (Wright stain, $\times 1,000$).

Table 1. Progression of patient course according to results of bone marrow study

Days*	Bone marrow study	Cell count		Immunophenotypic study [†]
		Lymphoblasts	Mature appearing leukemic cells	
1	ALL L1	78.2%	0%	HLA-DR: 90% CD10: 80% CD19: 90% ND
32	Persistence	7.2%	0%	HLA-DR: 95.1% Tdt: 21.0% CD10: 93.9% CD19: 89.5%
71	Relapse	15.8%	23.0%	HLA-DR: 24.0% Tdt: 55.2% CD10: 0.3% CD19: 0.1%
108	Remission	2.0%	0%	HLA-DR: 86.6% Tdt: 78.5% CD10: 82.3% CD19: 62.3% CD45: 8.3% CD22: 6.6% CD38: 0.4% CD34: 78.2% CD20: 56.4%
166	Relapse	39.8%	16.2%	

*Based on time of first diagnosis, [†]Positivity defined as antigen expression by 20% or more leukemic cells, except for Tdt positivity, defined as expression by 10% or more.

Abbreviations: FISH, fluorescent *in situ* hybridization; ND, not done; Tdt, terminal deoxynucleotidyl transferase.

한 골수검사에서 아세포가 7.2% 관찰되었으며, FISH에서 TEL 유전자 소실이 5.6% (참고치: 1.8~2.2%)를 보였다. 화학요법 시행 후 26일째(진단 43일째) 다시 시행한 골수 검사에서 아세포 2.6%로 감소되어 완전관해 판정을 받았고, 화학요법은 methotrexate와 arabinoside-c로 바꾸어 실시되었다. 완전관해 판정 받은 후 28일(진단 71일째) 지나서 시행한 골수 검사의 감별계산상 아세포 15.8%, 전골수세포 1.4%, 골수세포 1.8%, 후골수세포 1.0%, 띠중성구 0.2%, 분절중성구 5.4%, 호산구 0.2%, 림프구 44.2% 그리고 형태학적으로 비전형적인 성숙되어 보이는 백혈병 세포가 23.0% 등의 소견을 보였다(Fig. 2). 이때 관찰된 비전형적인 성숙되어 보이는 백혈병 세포의 성상을 확인하기 위해서 면역표현형 검사를 실시하여 HLA-DR 양성(95.1%), CD10 양성(93.9%), CD19 양성(89.5%) 그리고 terminal deoxynucleotidyl transferase (Tdt) 양성(21.0%)을 관찰하여

이들 세포가 진단 당시의 백혈병 세포임을 알 수 있었고(Table 1), 중합효소연쇄반응에서도 BCR/ABL 양성 소견을 보였다. 2번째 주기의 Hyper-CVAD 화학요법을 실시하여 이후 골수검사에서 형태학적으로는 아세포 2.0%, 림프구 26.2% 그리고 미성숙 세포 및 혈구소아세포(hematogone) 51.8% 등의 소견을 보였고, 면역표현형 검사에서 HLA-DR 양성(24.0%), Tdt 양성(55.2%), CD10 음성(0.3%) 그리고 CD19 음성(0.1%)이 관찰되어 완전관해 판정을 받았다(Table 1). 그러나 완전관해 56일 후(진단 166일째) 다시 재발하였고, 3번째 주기의 Hyper-CVAD 화학요법 치료가 실시되었으나 폐렴으로 사망하였다.

고 찰

ALLm은 형태학적으로 전림프구 이상의 분화 단계

를 갖는 세포가 20% 이상 증가되어 있지만 면역표현학적으로는 동반된 림프구성 아세포와 동일한 성상을 보이는 질환으로서,²⁾ 성숙되어 보이는 백혈병 세포는 성숙된 림프구처럼 핵소체가 보이지 않고 염색질이 응축되어 보인다(Fig. 2). 건강한 영아나 소아에서 자주 관찰되는 혈구소아세포(hematogone)도 림프구성 아세포보다 크기가 작고 세포질이 응축되어 있으며 핵소체가 보이지 않는 점에서 유사한 형태학적 특징이 있는데 이 혈구소아세포는 정상적인 B 림프구의 증식과정에서 보이는 림프구 또는 그 전단계의 림프구로서 백혈병 세포와는 구별을 요한다.^{6,7)} 본 증례에서도 성숙되어 보이는 백혈병 세포는 혈구소아세포와 형태학적으로 구별이 어려웠다. 특히, 재발 시에 발현되어 진단이 더 힘들었고, 이는 백혈병 세포의 전이에 따른 결과로 보인다.

백혈병 세포와 혈구소아세포의 구별은 면역표현형 검사로 가능하다. 혈구소아세포에 비해 백혈병 세포는 Tdt와 CD34를 표현하여 불완전한 성숙을 보이고, CD 45, CD20, CD19, Tdt, HLA-DR 그리고 CD38이 더 약하게 표현되거나 음성을 보이며 CD10의 표현율이 높게 나타난다. 또한 하나 이상의 골수성 표지자가 표현되는 경우도 30%에서 거의 80%까지 이른다고 보고되고 있다. 많이 발현되는 골수성 표지자로는 CD13, CD 33 그리고 CD15가 있지만, CD11b, CD64, CD36 그리고 CD14도 발견될 수 있고 T세포 연관 표지자인 CD7도 드물게 보고된 바 있다.^{6,9)} Farahat 등도 림프구성 아세포는 혈구소아세포에 비해 Tdt와 CD19는 약하게 표현되고 CD10은 강하게 표현되었다고 보고하였다.¹⁰⁾ 본 증례에서도 Tdt, CD19, CD10 그리고 HLA-DR 검사를 통해 성숙해 보이는 백혈병 세포를 혈구소아세포와 구별하였는데, 성숙해 보이는 백혈병 세포들은 Tdt 21.0%, CD10 93.9% 그리고 CD19 89.5%로 CD10이 높은 비율로 표현되었다. ALLm으로 진단된 후 다시 재발하였을 때는 좀더 정확한 구별을 위해서 CD45, CD22, CD38, CD34 그리고 CD20을 추가로 검사하였고, CD 10은 82.3%, CD34 78.2% 그리고 Tdt 78.5% 등으로 비교적 높은 표현율을 보인 반면 CD45 8.3%, CD22 6.6%, 특히 CD38은 0.4%를 보여서 혈구소아세포와 구별하였다(Table 1).

김 등은 Argyrophilic nucleolar organizer regions (Ag NOR) 염색을 통해서 ALLm을 구분하는데 도움을 줄 수 있고, 이를 분류하는데 또 하나의 객관적인 기준으로서의 역할을 제시하였다.¹⁾ NOR은 ribosomal RNA를 encoding하는 염색체 부위로 중기에서는 염색체 13,

14, 15, 21, 22번에 존재하고 간기에서는 핵소체를 구성하는 구조물로서 세포 주기에 따라 크기와 수가 영향을 받기 때문에 세포의 증식능 및 염색체 배수와 밀접한 관련이 있음이 알려져 있어서 AgNOR의 크기와 수를 측정함으로써 세포주기에서 휴지기인 성숙되어 보이는 백혈병 세포의 구분을 통해 ALLm를 분류할 수 있다고 보고하였다.^{1,11)}

전형적인 ALL의 임상 양상은 열, 체중감소, 출혈, 복통, 창백, 식욕부진, 피로감, 림프절 종대, 간비종대, 종격동의 종괴, 골격통, 흉골의 압통 등이 있다. 본 증례의 경우도 내원 전 요통과 내원 당시에 구강 내 궤양이 있었고, 그 외에는 특별한 임상양상은 발견할 수 없었다.

ALL의 치료 후 예후를 예측하기 위해 발병연령, 진단 시 백혈구 수, 염색체 이상유무, 종격동의 종괴 유무, 세포충실도, 섬유화정도, 핵형, 유산탈수효소(LD) 그리고 세포표면항원 등의 지표들이 사용되고 있다.^{1,2,4,5)} 그밖에 종양 억제 유전자로 알려진 p53 유전자와 BCR/ABL 유전자 그리고 다약제 내성을 일으킬 수 있는 P-당단백(P-glycoprotein, Pgp)도 좋지 않은 예후와 연관이 있다고 보고된 바 있다.^{2,12,13)} P53, BCR/ABL 유전자와 Pgp는 ALLm에서 예후를 예측하는 데 있어서 전형적인 ALL과 특별한 차이가 없으나, 화학요법제의 표적 효소로 알려진 DNA topoisomerase II α (TopoII)는 전형적인 ALL의 예후와 무관한 것과는 달리 ALLm의 예후를 결정하는 인자 중 하나로 생각된다.²⁾ TopoII는 세포주기의 S기(DNA 합성기) 말에서 G2기(분열준비기) 및 M기(분열기)에 빠르게 증가하고 분열이 끝나면 감소하는데,^{2,14,15)} ALLm에서 TopoII는 전형적인 ALL보다 훨씬 낮게 나타나며, 또한 형태학적으로 성숙되어 보이는 백혈병세포는 G0기(휴지기)에 해당한다고 추측할 수 있다.²⁾ 이는 화학요법제 투여 후 림프구성 아세포는 많이 사라지는 데 반해 성숙되어 보이는 백혈병 세포는 계속 남아있는 소견이 뒷받침해준다. 또한 ALLm은 전형적인 ALL보다 발병연령이 높아서 성인 ALL이 소아보다 예후가 나쁜 것을 고려하면, 더욱더 나쁜 예후를 나타낼 것으로 생각된다.²⁾ 본 증례에서도 진단 후 246일, ALLm을 확인 후 168일만에 환자가 사망하여 좋지 않은 예후를 보였다.

ALLm은 위와 같이 예후가 좋지 않아서 이의 구별이 필요하리라 보인다. 특히, 본 증례와 같이 재발 시에 발현되는 경우에는 더욱 구별이 어렵다. 이를 위해서 CD38을 포함한 면역표현형 검사가 유용하리라 생각된다.

요 약

성숙되어 보이는 백혈병 세포를 동반한 급성림프구성백혈병은 전형적인 급성림프구성백혈병과는 다르게 형태학적으로 성숙되어 보이는 백혈병 세포를 특징으로 한다. 전림프구 이상의 분화 단계를 갖는 세포가 20% 이상 증가되어 있으면서, 전형적인 급성림프구성백혈병보다 나쁜 예후를 보인다. 본 증례의 환자는 림프구성 아세포와 성숙되어 보이는 백혈병 세포가 각각 15.8% 그리고 23.0%이었다. 성숙되어 보이는 백혈병 세포는 전림프구 이상의 분화 단계를 갖는 세포로 보이지만 Tdt, CD10, CD19 그리고 HLA-DR의 면역표현형 검사에서는 동반된 림프구성 아세포와 동일한 성상을 보여 혈구소아세포와는 구별된다. 이처럼, 성숙되어 보이는 백혈병 세포는 형태학적으로 혈구소아세포 또는 성숙 림프구와 구분하기 힘들어 면역표현형 검사를 이용해야만 구별이 가능하다. 이에 저자들은 혈구소아세포와 성숙되어 보이는 백혈병 세포를 구별하기 위해서 CD38을 포함한 면역표현형 검사가, 특히 추적 검사 시 유용할 것이라 생각하고, 이러한 ALLm의 경험을 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Kim MS, Lee SO, Lim YG, et al. Argyrophilic nucleolar organizer regions in acute lymphoblastic leukemia. Korean J Clin Pathol 1999;19:479-85.
- 2) Kim Y, Kang CS, Lee EJ, et al. Acute lymphoblastic leukemia with maturation-a new entity with clinical significance. Leukemia 1998;12:875-81.
- 3) Bloomfield CD, Goldman AI, Alimena G, et al. Chromosomal abnormalities identify high-risk and low-risk patients with acute lymphoblastic leukemia. Blood 1986;67:415-20.
- 4) Hann IM, Scarffe JH, Palmer MK, Evans DI, Jones PH. Haemoglobin and prognosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Arch Dis Chil 1981;56:684-6.
- 5) Thomas X, Le QH, Danaila C, Lheritier V, Ffrench M. Bone marrow biopsy in adult acute lymphoblastic leukemia: morphological characteristics and contribution to the study of prognostic factors. Leuk Res 2002;26:909-18.
- 6) McKenna RW, Asplund SL, Kroft SH. Immunophenotypic analysis of hematogones (B-lymphocyte precursors) and neoplastic lymphoblasts by 4-color flow cytometry. Leuk Lymphoma 2004;45:277-85.
- 7) McKenna RW, Washington LT, Aquino DB, Picker LJ, Kroft SH. Immunophenotypic analysis of hematogones (B-lymphocyte precursors) in 662 consecutive bone marrow specimens by 4-color flow cytometry. Blood 2001;98:2498-507.
- 8) Boucheix C, David B, Sebban C, et al. Immunophenotype of adult acute lymphoblastic leukemia, clinical parameters, and outcome: an analysis of a prospective trial including 652 tested patients (LA LA87). French Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood 1994;84:1603-12.
- 9) Weir EG, Cowan K, LeBeau P, Borowitz MJ. A limited antibody panel can distinguish B-precursor acute lymphoblastic leukemia from normal B precursors with four color flow cytometry: implications for residual disease detection. Leukemia 1999;13:558-67.
- 10) Farahat N, Lens D, Zomas A, Morilla R, Matutes E, Catovsky D. Quantitative flow cytometry can distinguish between normal and leukaemic B-cell precursors. Br J Haematol 1995;91:640-6.
- 11) Crocker J. Nucleolar organiser regions. Curr Top Pathol 1990;82:91-149.
- 12) Hecker S, Sauerbrey A, Volm M. p53 expression and poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. Anticancer Res 1994;14:2759-62.
- 13) Westbrook CA, Hooberman AL, Spino C, et al. Clinical significance of the BCR-ABL fusion gene in adult acute lymphoblastic leukemia: a Cancer and leukemia Group B Study (8762). Blood 1992;80:2983-90.
- 14) Giaccone G, Gazdar AF, Beck H, Zunino F, Capranico G. Multidrug sensitivity phenotype of human lung cancer cells associated with topoisomerase II expression. Cancer Res 1992;52:1666-74.
- 15) Prosperi E, Sala E, Negri C, et al. Topoisomerase II alpha and beta in human tumor cells grown *in vitro* and *in vivo*. Anticancer Res 1992;12:2093-9.