

Micro *BCR/ABL* 재배열을 가진 비전형적 만성골수성백혈병 1예

계명대학교 의과대학 ¹진단검사의학교실, ²내과학교실

김지혜¹ · 이원목¹ · 류남희¹ · 하정숙¹ · 전동석¹ · 김재룡¹ · 권기영²

A Case of Atypical CML with Micro *BCR/ABL* Rearrangement

Ji-Hye Kim, M.D.¹, Won-Mok Lee, M.D.¹, Nam-Hee Ryou, M.D.¹, Jung-Sook Ha, M.D.¹,
Dong-Seok Jeon, M.D.¹, Jae-Ryong Kim, M.D.¹ and Ki-Young Kwon, M.D.²

Departments of ¹Laboratory Medicine and ²Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Microtype *BCR/ABL* rearrangement is extremely rare and has been known to be associated with neutrophilic chronic myeloid leukemia (N-CML). However, there is more to be understood regarding this phenotype. We report a case of atypical CML that exhibited micro *BCR/ABL* rearrangement with predominant thrombocytosis. Our patient showed thrombocytosis ($1,464 \times 10^9/L$) and megakaryocytosis in the peripheral blood and bone marrow. However, neither leukocytosis nor neutrophilia was observed (white blood cells (WBC), $5.02 \times 10^9/L$ neutrophils, 45%). Bone marrow aspirate revealed increased cellularity: 12% basophils, 6% eosinophils, and 9% blasts. The 46,XX,t(9;22)(q34;q11.2),i(17q) chromosome complement was observed in 4 of 20 metaphase cells, and standard *BCR/ABL* fusion signals were observed in 10% of interphase cells on fluorescence in situ-hybridization (FISH) analysis. Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to acquire the *BCR/ABL* fusion transcript, the identity of which was confirmed via sequence analysis. Hematologic remission was achieved 2 months after imatinib therapy initiation, and molecular remission was achieved 2 months after hematologic remission. The patient is currently undergoing regular follow-up visits and is in good health. However, further long-term follow up is warranted. The incorporation of imatinib into therapeutic strategies may be further established through the study of more cases of micro *BCR/ABL*. (*Korean J Hematol* 2008;43:184-189.)

Key Words: Atypical CML, Micro *BCR/ABL*, ET, Imatinib

서론

9번, 22번 염색체의 상호 전좌로 생성되는 *BCR/ABL* 융합 유전자는 만성골수성백혈병(chronic myelogenous leukemia, CML)에 특징적인 이상으로 *BCR* 유전자의 절단부위에 따라 크게 3가지 형태가 알려져 있다. 첫 번째는 b2 또는 b3 (exon 13 or 14)에서 절단되는 ma-

ior *BCR/ABL* 재배열로 210KDa의 융합 단백질(P210)을 생산하고 CML의 대부분에 나타나는 형태이다. 두 번째는 intron 1에서 절단되어 e1a2 전사체(transcript)를 가지는 minor *BCR/ABL*로 190KDa의 융합 단백을 생성하고 주로 급성림프아구성백혈병(acute lymphoblastic leukemia)에서 관찰되나 CML에서도 드물게 나타난다. 세 번째 micro *BCR/ABL*은 *BCR*유전자의 mu 영역(exon 19~20 사이)에서 절단되어 230KDa의 큰

접수 : 2008년 4월 3일, 수정 : 2008년 9월 12일

승인 : 2008년 9월 16일

교신저자 : 하정숙, 대구시 중구 동산동 194번지

☎ 700-712, 계명대학교 동산의료원 진단검사의학과

Tel: 053-250-7266, Fax: 053-250-7275

E-mail: ksksmom@dsmc.or.kr

Correspondence to : Jung-Sook Ha, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine

194, Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea

Tel: +82-53-250-7266, Fax: +82-53-250-7275

E-mail: ksksmom@dsmc.or.kr

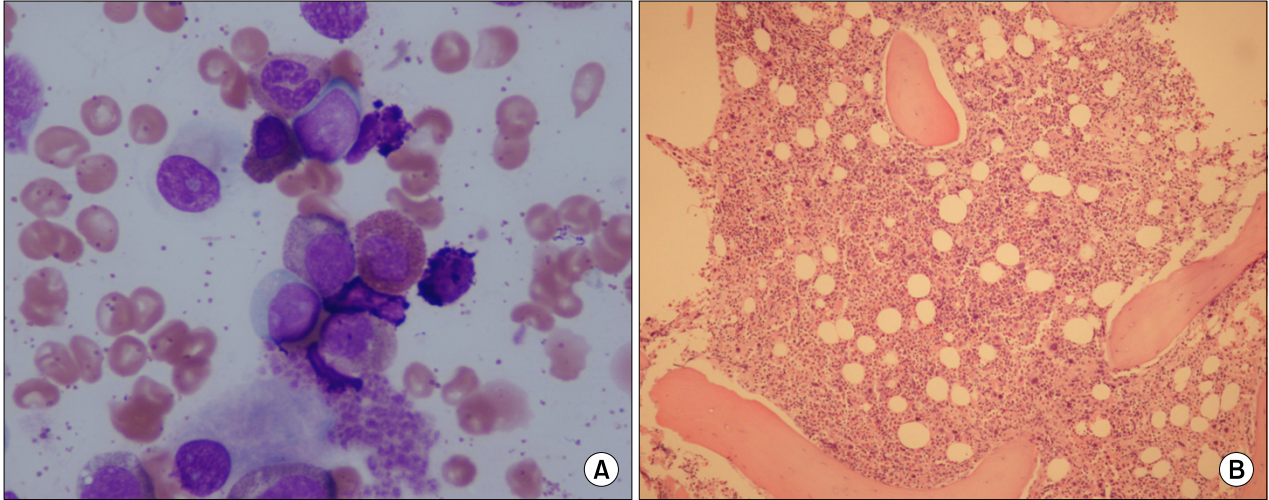


Fig. 1. Bone marrow aspiration smear (A, wright stain, $\times 1,000$) and bone marrow biopsy (B, H&E stain, $\times 200$). (A) The bone marrow aspirate shows increased blasts (9%), basophils (12%), and eosinophils (6%). (B) Biopsy shows increased cellularity and proliferation of hypolobulated megakaryocytes.

융합 단백을 생성하는 e19a2 전사체를 가지며 아주 드물게 보고된다. Micro형은 전형적인 CML과는 달리 비교적 경한 임상양상을 보이고, 형태학상 만성호중구성백혈병(neutrophilic CML, N-CML)의 특징을 보인다고 알려져 있으나, 본태성혈소판증가증(essential thrombocythemia, ET), 전형적인 CML (classical CML), 급성백혈병(acute leukemia) 등의 다양한 혈액학적 특징들이 문헌에 보고되고 있어 표현형(phenotype)에 대한 이해가 부족하다. 본 저자들은 micro *BCR/ABL* 재배열을 보이면서 뚜렷한 혈소판 증가증을 특징으로 하는 비전형적(atypical) CML 1예를 경험하여 이에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 도○○, 여자, 44세

주증상: 1개월간의 피로감을 주소로 내원

이학적 소견: 환자의 활력증후는 안정하였고, 창백한 결막을 보였으며, 림프절, 간, 비장의 종대는 없었다.

과거력 및 가족력: 1년 전 대장 용종 제거술을 시행한 외의 특이소견 없었다.

검사 소견: 일반 혈액검사에서 백혈구 $5.02 \times 10^9/L$ (중성구 43%, 림프구 35%, 단구 8%, 호산구 1%, 호염구 9%), 혈색소 8.3g/dL, 혈소판 $1,464 \times 10^9/L$ 였으며, 말초 혈액도말 검사에서 대구성 빈혈(macrocytic anemia), 좌방 이동(골 수구 2%, 골수아구 관찰되지 않음)

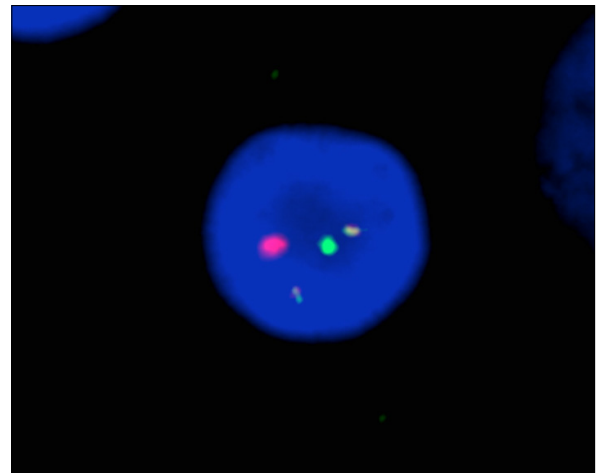


Fig. 2. FISH analysis of *BCR/ABL* fusion. The interphase cell have one separate green (*BCR*), one separate red (*ABL*) and two fusion signals consistent with the presence of a *BCR/ABL* fusion.

이 관찰되었다. 혈청 철, 총철결합능(total iron binding capacity), 페리틴(ferritin)과 일반 화학검사는 모두 정상이었다. LAP score는 50점으로 정상이었다.

방사선 소견: 복부 전산화 단층촬영에서 경도의 비장종대가 관찰되었다.

골수 도말 및 생검 소견: 골수의 세포충실도는 80%로 증가되었고, M/E ratio는 정상(3.5 : 1)이었으며, 골수아구와 호산구, 호염구가 각각 9%, 6%, 12%로 증가되었다. 골수 생검에서 저분엽의 거대핵구(hypolobulated megakaryocytes)의 증식이 관찰되었으며 경도의

섬유화가 관찰되었다(Fig. 1).

세포 유전학 검사, 형광동소교잡법 검사(Fluorescence in situ hybridization, FISH): 골수 흡인액으로 실시한 염색체 검사 결과 46,XX,t(9;22)(q34;q11.2),i(17q)[4]/46,XX[16]의 핵형을 보였다. FISH검사는 LSI *BCR/ABL* dual color, dual fusion 소식자(Vysis, IL, USA)로 시행하였고 두 쌍의 *BCR/ABL* 융합신호가 10%의 간기세포에서 관찰되었다(cut off >1%)(Fig. 2).

분자 유전학 검사, 염기서열분석 결과: *BCR/ABL* RT-PCR에서는 major *BCR/ABL* 융합 전사체보다 큰 비정상 PCR 산물이 관찰되었고(Fig. 3), RT-PCR 산물에 대한 염기서열을 분석한 결과 *BCR* exon 19번과 *ABL* exon 2번이 연결된 e19a2 전사체임을 확인할 수 있었다(Fig. 4). JAK2V617F 돌연변이 검사는 음성이었다.

치료 및 경과: 환자는 혈소판증가증이 두드러진 비전형적 CML로 진단하였고 환자의 상태가 양호하여 4개월간 추적 관찰하였으나 혈소판증가증이 지속되어 imatinib (300mg/day)으로 치료를 시작하였다. 치료 후

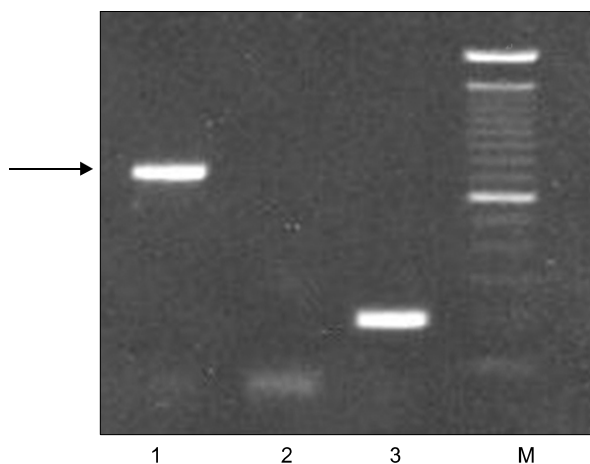


Fig. 3. RT-PCR for the *BCR/ABL* gene. Lane 1, micro *BCR/ABL* rearrangement cells of the patient; Lane 2, negative control; Lane 3, positive control with major *BCR/ABL* rearrangement; M, size marker.

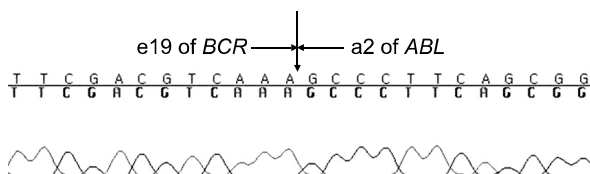


Fig. 4. Sequence analysis. The vertical arrow marks the junction between *BCR* exon 19 and *ABL* exon 2.

1개월째 혈소판 수치가 정상화($303 \times 10^9/L$)되고 2개월째 혈액학적 관해를 얻었으며 4개월째 시행한 골수 검사에서 세포 유전학적 관해를 보였고 RT-PCR에서도 *BCR/ABL* 융합 유전자가 관찰되지 않았다. 환자는 현재까지 안정된 경과를 보이며 추적관찰 중이다.

고 찰

E19a2 전사체의 micro *BCR/ABL* 재배열은 드문 이상으로 saglio 등¹⁾이 처음으로 보고한 후 현재까지 문헌에 20여 정도가 보고되어 있다(Table 1). 초기 Pane 등²⁾이 보고한 3명의 환자들은 말초 혈액의 중성구의 증가가 뚜렷한 N-CML의 형태학적 특징을 보였고, 이들은 임상적으로 양호한 상태에서 10년 이상 급성전환(blastic crisis) 없이 안정된 경과를 보였다. 따라서 Pane 등은 e19a2 전사체가 CML보다 경한 임상양상이 특징인 N-CML과 관련된 분자적 마커라고 주장하였다. 그러나 이후에 보고된 예들은 ET와 유사하거나 대부분 전형적인 CML의 형태적 특징을 보였고 그 중 다수에서 악성(aggressive) 경과를 나타내고 드물게 급성백혈병의 경우도 있었다(Table 1). 임상적 경과를 보면 초기 N-CML의 특징을 보인 증례들에서는 장기간 동안 급성전환을 보이지 않았으나, N-CML을 제외한 16예 중 12명이 급성전환을 보였는데, 그 기간은 2~160개월까지 다양하고 대부분이 모두 필라델피아 염색체 외의 추가적인 염색체 이상을 동반하였다.

본 증례의 환자는 진단 당시(2006년 11월 4일) 말초 백혈구 수치가 정상이며 뚜렷한 중성구 증가가 없어 N-CML, 전형적 CML과는 거리가 있었으며, 오히려 혈소판의 증가 및 거핵구의 증가가 뚜렷하게 나타나 ET와 유사하였지만 간비종대가 뚜렷하지 않았고, 골수의 골수아구, 호산구, 호염기구의 증가가 관찰되었으며, RT-PCR과 FISH에서 *BCR/ABL* 재배열이 관찰되어 최종적으로 혈소판 증가가 두드러진 비전형적인 CML로 진단하였다. 본 환자의 혈액학적 수치로는 Wada 등³⁾이 보고한 증례와 유사하다고 할 수 있겠는데 이 환자는 백혈구 증가는 없으나 혈소판 증가와 함께 말초에 미성숙 골수구가 낮은 비율로 관찰되고, 골수에서 골수계 세포의 증식과 골수아구의 증가를 보여 비전형적인 CML로 진단 후 2년 내에 급성전환(blastic crisis)을 보여 사망한 경우였다. 본 증례에서도 t(9;22)를 가진 중기세포들은 모두 i(17q)가 동반되어 있었으며 이것이 골수아구의 증식에 관련되어 있을 가능성이 있을 것이다.⁴⁾ FISH 검사에서는 10%정도의 세포에서만

Table 1. Clinical and hematologic characteristics of the 21 cases with e19a2 junction transcripts reported in the literature

Patient No.	Age/ Sex	WBC (10 ⁹ /L)	Immature cell* (%)	Basophil (%)	Hb (g/dL)	Platelet (10 ⁹ /L)	Splenomegaly (cm)	Blastic transformation	Additional chromosome abnormalities	Diagnosis	Reference
1	76/F	28	N.A.	N.A.	N.A.	1,020	Yes	No	No	N-CML	1
2	62/F	16	N.A.	N.A.	N.A.	870	Yes	No	No	N-CML	1
3	65/F	58.7	1	0	8.8	160	N.A.	No	No	N-CML	2
4	51/M	43	2	0	15.8	191	Yes	No	No	N-CML	2
5	30/F	45.5	0	1	12.7	1,240	Yes	No	No	N-CML	2
6	50/F	8.8	3	0	9.5	762	N.A.	Yes	i(17q)	CML	3
7	41/M	189	29	2	9.7	187	N.A.	AP	No	CML	8
8	45/M	344	51	7.5	7.7	297	No	AP	der(22)t(9;22)	CML	8
9	36/M	178	0	1	12.5	147	Yes	Yes	-Y	CML	9
10	13/F	17.3	4	5	10.3	1,442	N.A.	No	1q+,t(6;9; 22)	ET	4
11	45/F	15	2	1	12.9	1,370	No	No	No	ET	4
12	70/M	68.3	39	5	9.5	373	Yes	N.A.	-Y	CML	4
13	29/F	203	N.A.	2	N.A.	689	Yes	No	No mitosis	CML	4
14	29/F	205	N.A.	2	9.4	627	Yes	Yes	t(9;22)	CML	4
15	78/M	38.2	7	11	7.7	1,650	No	Yes	t(8;21)(q22;q22)	CML	10
16	32/F	65	14	0	11.8	66	No	AP	polyploidy	CML	11
17	70/F	31.5	11	4	13.1	481	No	Yes	der(5;17)(p10;q10)	CML	12
18	49/M	87	45	4	N.A.	75	Yes	Yes	t(9;22),i(17q),+8,+19	AML	13
19	49/M	26	60	4	12.9	107	Yes	Yes	t(9;22),+8,i(17q)	AML	14
20	38/F	3	9	7	6.6	736	No	AP	No mitosis	CML	15
21	19/M	587	49	6	11.4	541	N.A.	Yes	No mitosis	CML	15

*Immature cell, more premature than metamyelocyte; N.A., not available; AP, accelerated phase; N-CML, neutrophilic CML.

BCR/ABL 융합 유전자가 관찰되었고 염색체 검사에서도 총 20개의 중기세포 중 4개에서만 t(9;22)가 관찰되었는데 이상을 가진 클론이 낮은 비율로 존재하는 것으로 인해 비전형적인 형태학적 특징을 보이는 것으로도 생각할 수 있을 것이다. 결론적으로 Pane 등의 주장처럼 micro *BCR/ABL*이 N-CML 표현형에 국한되거나 양호한 임상경과를 보인다고 하기는 어려울 것이며 현재는 다양한 형태학적 특징과 임상경과를 보이는 것으로 생각되는데, 질병을 이해하기 위해서 혈액학적 특징과 세포, 분자 유전학 결과를 종합하여야 할 것이다.

Inokuchi 등⁵⁾은 쥐 실험에서 P230의 발현이 P190이나 P210을 발현하는 경우보다 잠복기가 길면서 혈소판 증가를 보이는 경한 골수증식성 질환을 나타낸다고 보고한 반면 Li 등⁶⁾은 P190, P210, P230를 발현하는 세 가지 종양 세포를 쥐에게 이식한 후 세 가지 모두 CML과 유사한 질병을 일으킴을 보고 P230의 leukemogenic activity가 낮다고 하기 어렵다고 하여 P230 융합 단백질의 병리학적 기전에 대해서는 아직 명확히 밝혀지지 않은 상태이다.

본 환자는 imatinib (300mg/day)으로 치료하여 4개

월째 혈액학적, 세포 유전학적, 분자 유전학적 관해를 얻어 안정된 경과를 보이고 있는데 현재 micro *BCR/ABL*에서의 imatinib 치료에 관한 보고는 드물지만 좋은 반응을 보인 몇 보고가 있다. Lee 등⁷⁾은 alpha-interferon 치료에 불응하는 두 명의 만성기(chronic phase) 환자와 한 명의 급성기(blastic phase) 환자에서 imatinib으로 세포, 분자 유전학적 관해를 유도하여 imatinib이 유용하다고 하였고 Li 등⁸⁾도 가속기(accelerated phase)의 2명의 환자에서 imatinib으로 세포 유전학적 반응을 얻을 수 있다고 하였다. 그러나 Andrikovics 등⁹⁾의 예는 IFN과 hydroxyurea에 불응하여 급성기로 전환하였고 imatinib과 항암제를 병행하여 완전한 혈액학, 세포 유전학적 관해를 얻었지만 재발을 반복하여 사망하였고 imatinib의 효능은 전사체의 유형보다는 CML의 단계(stage)에 더 영향을 받을 것이라고 하였다. 본 증례의 환자에서는 imatinib에 좋은 반응을 보이고 있으나 장기간의 추적 관찰이 필요할 것이며 앞으로 혈액학적으로 다른 질환에서도 imatinib 치료 반응에 관한 자료 축적을 통해 micro *BCR/ABL* 재배열의 치료 정립이 필요할 것으로 생각한다.

요 약

Micro *BCR/ABL* 재배열은 매우 드물게 나타나며 만성호중구성백혈병(N-CML)의 형태적 특징을 보이는 것으로 알려졌으나 표현형(phenotype)에 대한 이해가 부족하다. 본 저자들은 micro *BCR/ABL* 재배열을 보이며 혈소판 증가가 특징적인($1,464 \times 10^9/L$) 비전형적 CML의 예를 경험하였는데 환자는 내원 당시 말초 혈액의 혈소판 증가가 두드러지며 골수에서 미성숙 거핵구 증가를 보였다. 그러나 말초의 백혈구나 중성구의 증가가 없었으며 골수에서 세포 충실도와 골수아구의 증가가 없었으며 골수에서 세포 충실도와 골수아구(9%), 호산구(6%), 호염기구(12%)의 증가가 관찰되었다. 골수 검체로 시행한 세포 유전학 검사에서 20개의 중기세포 중 4개에서 46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)i(17q)의 핵형이 관찰되었고, FISH 분석에서는 10%의 간기세포에서 *BCR/ABL* 융합 신호가 관찰되었다. RT-PCR에서도 융합 전사체가 관찰되었고 이에 대해 염기서열 분석을 시행하여 micro *BCR/ABL* 재배열을 확인하였다. 환자는 imatinib으로 치료를 시작한 후 2개월째 혈액학적 관해를 얻었고, 그로부터 2개월 후 분자 유전학적 관해에 도달하였으며 현재까지 안정된 경과를 보이고 있다. 앞으로 장기간의 추적 관찰이 필요할 것이며 많은 증례자료의 축적을 통하여 micro *BCR/ABL* 재배열에서 imatinib을 포함한 치료 방침의 정립이 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Saglio G, Guerrasio A, Rosso C, et al. New type of Bcr/Abl junction in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1990;76:1819-24.
- 2) Pane F, Frigeri F, Sindona M, et al. Neutrophilic-chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker (*BCR/ABL* with C3/A2 junction). *Blood* 1996;88:2410-4.
- 3) Wada H, Mizutani S, Nishimura J, et al. Establishment and molecular characterization of a novel leukemic cell line with Philadelphia chromosome expressing p230 *BCR/ABL* fusion protein. *Cancer Res* 1995;55:3192-6.
- 4) Rotoli B, Pane F, Salvatore F, Saligo G. The e19a2 bcr/abl breakpoint in acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2000;110:493-6.
- 5) Inokuchi K, Dan K, Takatori M, et al. Myeloproliferative disease in transgenic mice expressing P230 Bcr/Abl: longer disease latency, thrombocytosis, and mild leukocytosis. *Blood* 2003;102:320-3.
- 6) Li S, Ilaria RL Jr, Million RP, Daley GQ, Van Etten RA. The P190, P210, and P230 forms of the *BCR/ABL* oncogene induce a similar chronic myeloid leukemia-like syndrome in mice but have different lymphoid leukemogenic activity. *J Exp Med* 1999;189:1399-412.
- 7) Lee JJ, Kim HJ, Kim YJ, et al. Imatinib induces a cytogenetic response in blast crisis or interferon failure chronic myeloid leukemia patients with e19a2 *BCR-ABL* transcripts. *Leukemia* 2004;18:1539-40.
- 8) Li X, Yang J, Chen X, et al. A report of early cytogenetic response to imatinib in two patients with chronic myeloid leukemia at accelerated phase and carrying the e19a2 *BCR-ABL* transcript. *Cancer Genet Cytogenet* 2007;176:166-8.
- 9) Andrikovics H, Nahajevsky S, Szilvási A, et al. First and second line imatinib treatment in chronic myelogenous leukemia patients expressing rare e1a2 or e19a2 *BCR-ABL* transcripts. *Hematol Oncol* 2007;25:143-7.
- 10) Kojima K, Yasukawa M, Ishimaru F, et al. Additional translocation (8;21)(q22;q22) in a patient with Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia in the blastic phase. *Br J Haematol* 1999;106:720-2.
- 11) Polák J, Koza V, Cetkovský P, Haskovec C. An accelerated-phase CML patient with e19a2 junction of *BCR/ABL* gene - the first case of transplanted CML with micro bcr. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:1109-10.
- 12) Ohsaka A, Hoshino S, Kobayashi M, Kudo H, Kawaguchi R. Blast crisis of Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukaemia carrying micro-bcr breakpoint (e19a2 and e191a). *Br J Haematol* 2002;118:251-4.
- 13) Haskovec C, Ponzetto C, Polák J, et al. P230 *BCR/ABL* protein may be associated with an acute leukaemia phenotype. *Br J Haematol* 1998;103:1104-8.
- 14) Bernasconi P, Calatroni S, Boni M, Cavigliano PM, Pagnucco G, Bernasconi C. P230 does not always predict a mild clinical course in myeloid malignancies: e19a2 bcr/abl fusion transcript with additional chromosome abnormalities in a patient with acute monoblastic leukemia (M5a). *Hematologica* 2001;86:320-1.

- 15) Mondal BC, Majumdar S, Dasgupta UB, Chaudhuri U, Chakrabarti P, Bhattacharyya S. E19a2 BCR-ABL fusion transcript in typical chronic myeloid leukemia: a report of two cases. J Clin Pathol 2006;59:1102-3.
-