

다운증후군 일과성골수증식성장애에서 *GATA 1* 돌연변이 1예

계명대학교 의과대학 ¹진단검사의학교실, ²소아과학교실

하정숙¹ · 이원목¹ · 김지혜¹ · 류남희¹ · 전동석¹ · 김재룡¹ · 김흥식² · 최병규²

GATA1 Mutation in Transient Myeloproliferative Disorder of Down Syndrome

Jung Sook Ha, M.D.¹, Won Mok Lee, M.D.¹, Ji Hye Kim, M.D.¹, Nam Hee Ryoo, M.D.¹, Dong Suk Jeon, M.D.¹, Jae Ryong Kim, M.D.¹, Heung Sik Kim, M.D.² and Byung Kyu Choi, M.D.²

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

Children with Down syndrome (DS) have a higher risk of developing leukemia than do healthy children, and they especially have a higher risk for developing transient myeloproliferative disorder (TMD) or acute megakaryocytic leukemia (AMKL). In recent studies, it has been reported that most of these patients have acquired mutation of the *GATA1* gene, which encodes the erythroid/megakaryocytic transcription factor GATA1. *GATA1* mutations have not been found in AMKL patients who did not have DS and other hematologic malignancies in DS. Most of the *GATA1* mutations in DS-TMD/AMKL are nonsense mutations that are mainly located in exon 2. We observed a nonsense mutation in exon 2 of *GATA1* [c.189_190delCA (Tyr63X)] in one case of DS-TMD. The *GATA1* mutation has been thought to be an early event in the leukemogenesis of DS-TMD/AMKL and it could be used as a stable molecular marker to assess the treatment response or to monitor for the recurrence of DS-TMD/AMKL. (*Korean J Hematol* 2008;43:43-47.)

Key Words: *GATA1*, Down syndrome, Transient myeloproliferative disorder

서 론

다운증후군 환아에서 백혈병 발생률은 정상 소아보다 약 20배 이상 높는데, 다운증후군과 관련되어 발생하는 가장 흔한 백혈병은 급성거핵구성백혈병(acute megakaryocytic leukemia, AMKL)으로 정상 소아보다 발병빈도가 약 500배 이상이다.¹⁾ 다운증후군에서 발생하는 일과성골수증식성장애(transient myeloproliferative disorder of Down syndrome, DS-TMD)는 다운증후군 신생아 10% 정도에서 발생하는 질환으로 말초혈액이나 골수, 간에서 거핵구 표지자를 표현하는 아세

포 증식을 특징으로 한다. 대부분 DS-TMD는 치료 없이 호전되나 일부에서는 간섬유화나 심폐기능 이상의 심한 임상적 증상을 보여 치료를 필요로 한다.²⁾ DS-TMD는 일시적인 조혈기능 장애로 여겨지기도 하였으나, 단일클론성 질환임이 밝혀지고, 20~30%에서 4년 이내에 DS-AMKL (AMKL of Down syndrome)로 발전하므로 현재는 백혈병 전구 질환으로 여겨지고 있다. DS-TMD와 DS-AMKL 아세포는 형태적 특징이나 면역표현형에서 매우 흡사하여 두 질환 사이의 명확한 구분이 힘들다.³⁾

*GATA1*은 거핵구계, 적혈구계, 호산구와 비만세포계에서 발현되어 세포분화에 관여하는 전사인자로, 최

접수 : 2007년 11월 6일, 수정 : 2008년 1월 4일

승인 : 2008년 1월 10일

교신저자 : 하정숙, 대구시 중구 동산동 194번지

☎ 700-712, 계명대학교 의과대학 진단검사의학교실

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, School of Medicine, Keimyung University

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

근 *GATA1* 유전자 체세포 돌연변이가 DS-TMD/AMKL 환자 대부분에서 관찰됨이 보고되었다.^{4,5)} 이 돌연변이는 DS-TMD/AMKL 이외의 non-DS AMKL이나 다운증후군에서 발생하는 다른 혈액학적 질환인 급성림프구성백혈병, non-M7 AML에서는 관찰되지 않는 특징을 가진다.

저자들은 DS-TMD 환자에서 *GATA1* 유전자 돌연변이를 확인하였고, 이에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

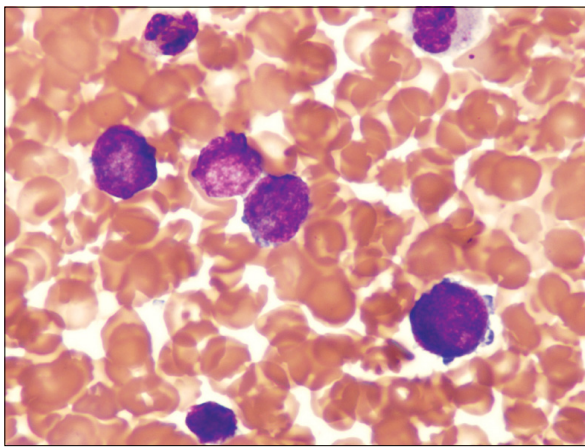


Fig. 1. Bone marrow aspiration smear showing increased immature cells which have less condensed coarse chromatin and cytoplasmic blebbing (Wright-Giemsa stain, $\times 1,000$).

증 례

환 자: 생후 1일된 여아

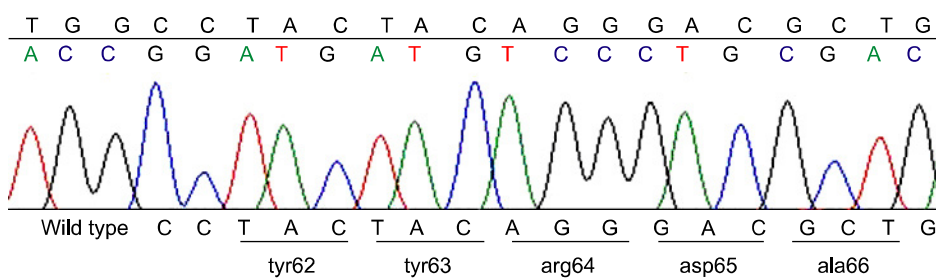
주 소: 출생 후 청색증으로 전원

현병력: 재태 34주 6일에 제왕절개로 출생한 여아로, 출생 당시 체중 2,760g, APGA 점수는 7점이었고, 울음과 활동은 정상이었다. 흡철 반사는 정상이었으며, 등굴고 납작한 얼굴에 낮은 코 등 다운증후군에 해당하는 특징적인 모습을 보이고 있었다. 왼쪽 심하부에서 grade II의 심잡음이 청진되어 실시한 심초음파 검사에서 심실중격결손증과 심방중격결손증, 중등도의 심낭삼출액이 관찰되었다.

검사 소견: 일반혈액검사에서 백혈구 $61,630/\mu\text{L}$, 혈색소 16.4g/dL, 혈소판 $91,000/\mu\text{L}$ 였고, 말초혈액도말 검사에서 미성숙세포 66%, 유효적혈구가 백혈구 100개당 5개 관찰되었다. 골수천자도말에서는 크기가 작고 세포질이 거의 없는 세포에서 크기가 크고 세포질이 풍부하며 세포위축을 가진 세포까지 매우 다형성을 보이는 미성숙세포가 33% 관찰되었다(Fig. 1). 미성숙세포들의 세포면역염색에서는 myeloperoxidase 음성, periodic-acid-schiff 염색에서 미세과립형으로 양성 소견을 보였고, 면역표현형검사에서 CD33 54.3%, CD41 40.0%, CD36 46.9%에서 양성을 보였다.

염색체 검사 및 *GATA1* 유전자 검사: 골수흡인액의

Control



Patient

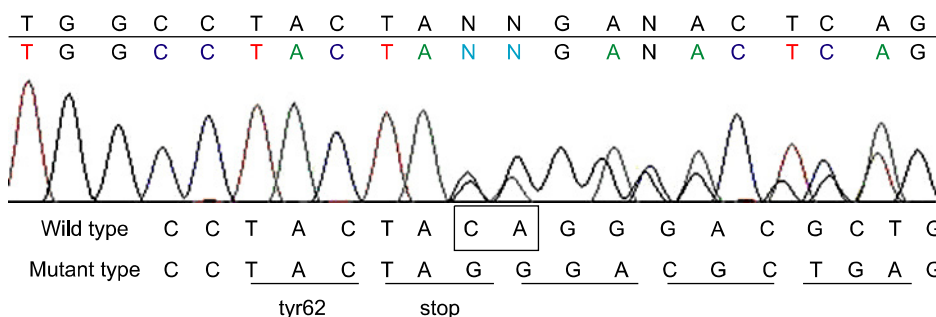


Fig. 2. Direct sequence analysis of exon 2 of *GATA1* gene. Wild-type (WT) trace is shown above the patient result for comparison. Note there are two superimposed sequence traces in patient result. These superimposed traces are wild type and mutant type which has deletion of CA (rectangular) from nucleotides 189 to 190 (c.189_190delCA). This mutation is a nonsense mutation that codon 63 TAC was changed to stop codon TAG.

로 실시한 염색체 검사에서 47,XX,+21로 체질성 이상인 +21을 제외하고는 다른 이상은 관찰되지 않았다. 체질성 이상염색체는 임상양상과 추후 말초혈액으로 실시한 염색체 검사로 확인하였다. *GATA1* 돌연변이 검사를 위해 엑손2에 대한 염기서열분석을 실시하였다. 첫 번째 증폭은 전진성시발체 5'-ggagggaaggagaaatatgga-3', 역시발체 5'-tgagaagcttccagccattt-3'를 사용하여, 단련온도 49°C로 35회 반응하였고, 두 번째 증폭은 전진성시발체 5'-gaggagcaggtgaaaggaggtgg-3', 역시발체 5'-gccaaaggatctccatggcaaccc-3'를 사용하여, 단련온도 67°C로 35회 반응하였다. 염기서열분석 결과 189번과 190번 염기 AC가 결실되고, 이로 인해 63번 코돈이 tyrosine을 지정하는 TAC에서 정지코돈 TAG로 바뀐 nonsense 돌연변이가 관찰되었다[c.189_190delCA (Tyr-63X)](Fig. 2).

치료 및 경과: 환아는 내원 22일째 백혈구 20,630/ μ L, 미성숙세포 30%로 감소되는 소견을 보이고 있었으나, 내원 25일 심낭삼출액에 의한 심탐포나데로 악화되는 경향을 보여 삼출액배액 실시 후 7일간 ARA-C를 투여하였다. 투여 2일 후 백혈구 2,300/ μ L로 감소하였고, 내원 41일째 환아 상태가 호전을 보여 백혈구 5,060/ μ L, 미성숙세포 1%로 퇴원하였다. 퇴원 후 6개월에 실시한 재검에서 미성숙세포는 관찰되지 않았고, *GATA1* 유전자 검사에서도 동일한 돌연변이가 관찰되지 않았다.

고 찰

DS-TMD/AMKL은 non-DS AMKL와 다른 몇 가지 특징을 가지는데, 주로 생후 4개월 이내에 발병하고, 적혈구계 항원과 거핵구계 항원 표지자를 동시에 발현하며, 화학 치료에 잘 반응하고, 좋은 예후를 가진다.⁶⁾ 이 특징들 외에 최근 연구에서 보고된 바에 의하면 DS-TMD/AMKL 환아 대부분에서 특징적인 *GATA1* 유전자 돌연변이가 관찰되었는데, 이 돌연변이는 non-DS AMKL이나 다운증후군에 연관된 다른 혈액 질환에서는 관찰되지 않음으로써, 다른 질환과 구분되는 중요한 특징이자 백혈병 발병 기전 연구의 좋은 모델로 제시되었다.^{4,5)}

GATA 전사인자는 글로빈 유전자 enhancer 부위에 존재하는 Locus Control Region (LCR)의 (A/T)GATA (A/G) 염기서열에 결합하는 핵단백으로 처음 클로닝되었다.⁷⁾ 그 후 6가지의 GATA 전사인자가 발견되었는데, GATA1은 그 중 가장 먼저 발견된 인자로, X 염

색체 내 *GATA1* 유전자에 의해 지정된다. 처음 GATA1은 적혈구계 세포 분화에 중요한 전사인자로 생각되었으나 이후 거핵구, 호산구, 비만세포에서도 발현됨이 알려졌고, 지금까지 *GATA1* 유전자 돌연변이와 관련하여 DS-TMD/AMKL와 가족성빈혈/혈소판 결핍증(familial anemia/thrombocytopenia)이 보고되고 있다.⁸⁾

DS-TMD/AMKL에서 관찰되는 돌연변이는 대부분 *GATA1*의 N 말단부위, 그 중에서도 활성 도메인을 지정하는 엑손2에 집중되어 있는데,^{4,5)} 이는 가족성혈소판결핍증 가계에서 관찰되는 돌연변이가 주로 N zinc finger 부위에 집중되어 있다는 점에서 뚜렷한 차이를 보인다. DS-TMD/AMKL 돌연변이 대부분은 코돈 84 이전에 정지코돈을 발생하는 nonsense 돌연변이이거나, 드물게 2번 엑손 splicing에 영향을 주는 돌연변이로, 돌연변이를 가진 *GATA1* 유전자는 첫 번째 해독 코돈에 대체하여 84번 ATG 코돈에서 단백질 합성이 시작되고, 결과적으로 정상보다 짧은 형태의 short form GATA1 (GATA1s) 단백질을 생성하게 된다.⁶⁾ 이러한 *GATA1* 돌연변이 획득 시기는 다른 소아기 백혈병 원인 유전자처럼 태아기에 이미 일부 클론에서 발생했을 것으로 현재 보고 있으며, 그 근거로 AMKL이 발생한 DS-AMKL 환아들 대부분이 출생 시 대부분 이미 *GATA1* 돌연변이를 가지고 있으며,⁹⁾ 후천성 AMKL 환아인 일란성쌍생아에서 같은 *GATA1* 돌연변이가 관찰된 바 있다.¹⁰⁾

GATA1 돌연변이가 발생된 클론은 TMD를 보이게 되고, 자연 관해 과정을 거치거나 이차적으로 AMKL로 발전하게 되는데, TMD에서 자연 관해되는 비율이 높은 점을 보아 *GATA1* 돌연변이가 클론 증식에는 영향을 줄 수 있으나 immotile 클론 생성에는 영향을 못하는 것으로 보이고, AMKL로 진행되기 위해서는 이차적인 유전 이상이 필요할 것으로 생각한다.⁶⁾ 그러나 DS-TMD에 비해 DS-AMKL에서 추가적으로 관찰되는 염색체 이상이나 유전자 이상은 아직 밝혀지지 않고 있다.

다운증후군에서 특이적으로 *GATA1* 돌연변이가 자주 관찰되는 점과 다운증후군이 아닌 환자에서 발생한 AMKL에서 후천적 21번 삼염색체와 함께 *GATA1* 돌연변이가 관찰된 점으로 보아 21번 염색체와 *GATA1* 돌연변이가 밀접한 연관이 있을 것으로 추측하고 있다. 즉, *GATA1* 돌연변이를 가진 클론의 생존에 21번 염색체 추가가 어떠한 역할을 할 것으로 생각되고 있는데,^{11,12)} 21번에 위치하고 있는 RUNX-1이나 ETS2

전자보조인자와 GATA1의 상대적인 비율 변화, 또는 이들로 인한 GATA1 신호전달체계 변화가 GATA1 클론 생존에 영향을 줄 것으로 제시되기도 했으나 아직 더 연구가 필요하다.^{13,14)}

GATA1 돌연변이가 거의 모든 DS-TMD/AMKL 진단 시 관찰되고, 다른 질환에서는 관찰되지 않는다는 점에서 GATA1 돌연변이가 검출이 DS-TMD/AMKL를 시사하는 진단적 지표로서 유용하게 쓰일 수 있으며, 관해와 함께 검출되지 않으므로 DS-TMD/AMKL 치료 후 관해 여부와 MRD 모니터링에 대한 분자유전학적 지표로서도 유용할 수 있다.¹⁵⁾ 또한 DS-TMD/AMKL과 non-DS AMKL은 치료와 예후가 매우 다르므로, 임상적으로 다운증후군이 아닌 환자에서 발생한 AMKL에서 +21과 함께 GATA1 돌연변이가 관찰될 경우 low grade +21 모자이시즘의 다운 증후군일 가능성을 반드시 고려하여 치료에 반영해야 한다.¹¹⁾

본 환아는 출생 직후 TMD에 해당하는 전형적인 혈액소견과 함께 GATA1 유전자에서 기존에 밝혀진 바와 같이 엑손 2에서 정지코돈을 만드는 nonsense 돌연변이가 검출되어 진단에 도움을 줄 수 있었고, 치료 후 혈액학적 관해와 함께 GATA1 돌연변이도 관찰되지 않았다. 이 환아는 지속적인 추적관찰과 함께 DS-AMKL 발병에 대한 모니터링 지표로 GATA1 돌연변이를 정기적으로 검사할 필요가 있을 것으로 생각한다.

요 약

다운증후군은 정상인보다 백혈병 발생 가능성이 높으며, 특히 일과성골수증식성장애나 급성거핵구성백혈병이 흔히 발생하는데 이들 질환 대부분에서 GATA1 돌연변이가 보고되었다. GATA1은 특히 적혈구계와 거핵구계 조혈모세포 분화에 관여하는 전사인자로, 다운증후군 환자에서 발견되는 GATA1 돌연변이는 N 말단 엑손 2번에 집중되어 발생하며, 다른 혈액학적 질환이나 다운증후군이 아닌 환자의 급성거핵구성백혈병에서는 관찰되지 않는다. 본 저자들은 TMD를 보인 다운증후군 환자에서 기존에 보고된 것과 같이 GATA1 유전자 엑손 2번에서 nonsense 돌연변이를 확인하였다[c.189_190delCA (Tyr63X)]. GATA1 돌연변이는 다운증후군 환자에서 백혈병 발병 기전에서 필수적인 초기 이상으로 생각되고 있으며, 일과성골수증식성장애나 급성거핵구성백혈병 치료 후 관해 판정, 재발을 모니터링하는 분자유전학적 지표로 이용될 수 있

을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Zipursky A, Poon A, Doyle J. Leukemia in Down syndrome: a review. *Pediatr Hematol Oncol* 1992;9: 139-49.
- 2) Brink DS. Transient leukemia (transient myeloproliferative disorder, transient abnormal myelopoiesis) of Down syndrome. *Adv Anat Pathol* 2006;13:256-62.
- 3) Xu G, Nagano M, Kanezaki R, et al. Frequent mutations in the GATA-1 gene in the transient myeloproliferative disorder of Down syndrome. *Blood* 2003; 102:2960-8.
- 4) Wechsler J, Greene M, McDevitt MA, et al. Acquired mutations in GATA1 in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Nat Genet* 2002;32:148-52.
- 5) Greene ME, Mundschauf G, Wechsler J, et al. Mutations in GATA1 in both transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Blood Cells Mol Dis* 2003;31:351-6.
- 6) Ahmed M, Sternberg A, Hall G, et al. Natural history of GATA1 mutations in Down syndrome. *Blood* 2004;103:2480-9.
- 7) Evans T, Felsenfeld G. The erythroid-specific transcription factor Eryf1: a new finger protein. *Cell* 1989;58:877-85.
- 8) Nichols KE, Crispino JD, Poncz M, et al. Familial dyserythropoietic anaemia and thrombocytopenia due to an inherited mutation in GATA1. *Nat Genet* 2000;24:266-70.
- 9) Robertson M, De Jong G, Mansvelt E. Prenatal diagnosis of congenital leukemia in a fetus at 25 weeks' gestation with Down syndrome: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:486-9.
- 10) Stark B, Jeison M, Preudhomme C, et al. Acquired trisomy 21 and distinct clonal evolution in acute megakaryoblastic leukaemia in young monozygotic twins. *Br J Haematol* 2002;118:1082-6.
- 11) Crispino JD. GATA1 mutations in Down syndrome: implications for biology and diagnosis of children with transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:40-4.
- 12) Carpenter E, Valverde-Garduno V, Sternberg A, et al. GATA1 mutation and trisomy 21 are required only in haematopoietic cells for development of tran-

sient myeloproliferative disorder. Br J Haematol 2005;128:548-51.

- 13) Look AT. A leukemogenic twist for GATA1. Nat Genet 2002;32:83-4.
- 14) Gurbuxani S, Vyas P, Crispino JD. Recent insights into the mechanisms of myeloid leukemogenesis in

Down syndrome. Blood 2004;103:399-406.

- 15) Dixon N, Kishnani PS, Zimmerman S. Clinical manifestations of hematologic and oncologic disorders in patients with Down syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2006;142:149-57.
