

## 변형 필라델피아 전좌인 t(11;22)(q25;q11.2)를 보인 만성골수성백혈병 1예

김한성<sup>1</sup> · 조현찬<sup>1</sup> · 김선희<sup>2</sup> · 문연숙<sup>3</sup> · 남정현<sup>3</sup> · 최종원<sup>3</sup> · 김진주<sup>3</sup>

한림대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>1</sup>, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학교실<sup>2</sup>, 인하대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>3</sup>

### Chronic Myelogenous Leukemia with a Variant Philadelphia Translocation: t(11;22)(q25;q11.2)

Han-Sung Kim, M.D.<sup>1</sup>, Hyoun Chan Cho, M.D.<sup>1</sup>, Sun Hee Kim, M.D.<sup>2</sup>, Yeonsook Moon, M.D.<sup>3</sup>, Chung Hyun Nahm, M.D.<sup>3</sup>,  
Jong Weon Choi, M.D.<sup>3</sup>, and Jin Ju Kim, M.D.<sup>3</sup>

Department of Laboratory Medicine, Hallym University College of Medicine<sup>1</sup>, Anyang; Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center<sup>2</sup>, Seoul; Inha University College of Medicine<sup>3</sup>, Incheon, Korea

We report a case of chronic myelogenous leukemia displaying a variant Philadelphia translocation t(11;22)(q25;q11.2). Breakpoint 11q25 has not previously been reported. Reverse transcriptase polymerase chain reaction and fluorescence in-situ hybridization demonstrated the *BCR/ABL* rearrangement. (*Korean J Lab Med* 2006;26:246-8)

**Key Words :** Variant Philadelphia, t(11;22)(q25;q11.2), Chronic myelogenous leukemia

## 서 론

만성골수성백혈병(chronic myelogenous leukemia, CML)의 90% 이상의 예는 필라델피아염색체로 잘 알려진 세로유전학적 이상인 t(9;22)(q34;q11.2)를 보이나, 약 5-10%의 예에서는 변형 필라델피아 전좌가 관찰되는 것으로 알려져 있다[1, 2]. 변형 필라델피아 전좌는 22번 염색체와 9번 이외의 염색체 사이에 전좌를 보이는 단순 변형(simple variant)과 9번과 22번 염색체에 1개 이상의 다른 염색체가 추가적으로 관여하는 복잡성 변형(complex variant)의 두 종류로 구분할 수 있다[1]. 최근 분자생물학적 방법이 도입되면서 단순 변형 필라델피아 전좌에서도 *BCR/ABL* 재배열이 발견되었고, 단순 변형 필라델피아 전좌를 보이는 경우 9번 염색체가 일반적인 염색체검사에서 정상적인 형태를 보더라도 실제로는 변형 필라델피아 전좌에 관여하는 것으로 추정된다[3, 4].

저자들은 문헌상에서 발견할 수 없는 절단점을 갖는 t(11;22)(q25;q11.2)의 변형 필라델피아 전좌를 보이고, 역전사중합효소 연쇄반응(reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR)과 형광동소교잡법(fluorescence in-situ hybridization, FISH)으로 *BCR/ABL* 재배열을 확인한 CML 1예를 경험하였기에 보고한다.

## 증 례

환자는 76세 남자로 4, 5년 전부터 멍이 잘 들었으나 별다른 치료 없이 지내오던 중, 1주전부터 좌상복부에 덩어리가 만져졌으며 체간에 반상출혈이 관찰되어 내원하였다.

이학적 검사에서 체온 36.0°C, 혈압 100/80 mmHg, 맥박 84 회/분, 호흡수 20회/분로서 활력징후는 특이소견 없었고, 좌상복부에서 비장종대로 인한 종괴가 촉진되었고, 반상출혈이 전흉부와 복부, 허리, 대퇴부 등에서 관찰되었다.

일반혈액검사에서 혈색소 5.4 g/dL, 백혈구수  $157.6 \times 10^9/L$ , 혈소판수  $79 \times 10^9/L$ 였으며, 말초혈액도말에서 유핵적혈구가 100 개의 백혈구를 관찰하는 동안 4개 관찰되었으며, 백혈구 감별 계산에서 골수모구 1%, 전골수구 2%, 골수구 10%, 후골수구 13%,

접 수 : 2005년 12월 20일      접수번호 : KJLM1913  
수정본접수 : 2006년 5월 22일  
게재승인일 : 2006년 5월 28일  
교 신 저 자 : 문 연 숙  
우 400-103 인천광역시 중구 신흥동 3가 7-206  
인하대학교병원 진단검사의학과  
전화 : 032-890-2523, Fax : 032-890-2529  
E-mail : moonys@inha.ac.kr

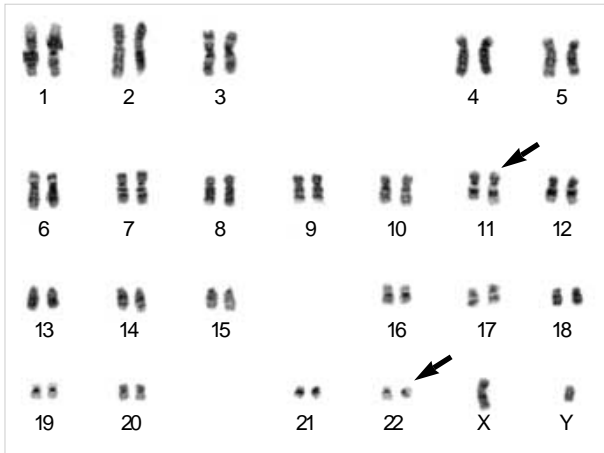


Fig. 1. The G-banded karyotype of the patient was determined as 46,XY,t(11;22)(q25;q11.2).

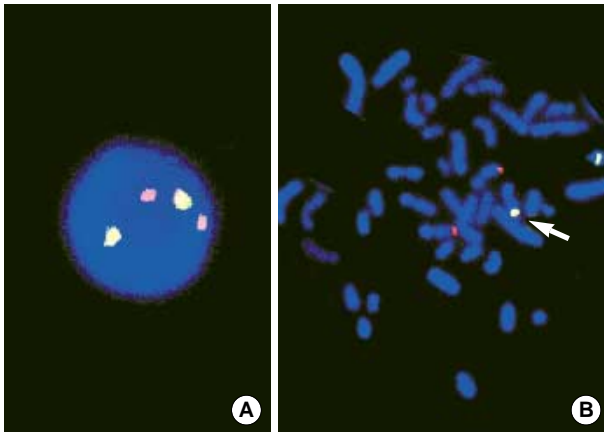


Fig. 3. D-FISH for *BCR/ABL*. (A) Two orange signals, a green signal, and a fusion signal in an interphase. (B) Two orange signals on chromosome 9, a green signal on chromosome 22, and a fusion signal (arrow) in a metaphase.

피중성구 18%, 분엽핵 중성구 48%, 림프구 1%, 단구 4%, 호염기구 2%, 호산구 1% 관찰되었다.

골수 흡인 검사에서 골수구계 세포들과 적혈구계 세포들의 비는 16:1로 증가되어 있었고, 골수모구 1%, 전골수구 7%, 골수구 12%, 후골수구 19%, 피중성구 17%, 분엽핵 중성구 31%로 분엽핵 중성구가 매우 증가되어 있었다. 골수 생검에서 세포충실도는 95% 정도였으며 거대핵세포가 감소되어 있었다. 골수 섬유화는 관찰되지 않았다.

골수 흡인 검체로 시행한 염색체검사서 20개의 분열 중기세포(metaphase)를 관찰하였고, 모든 세포는 46,XY,t(11;22)(q25;q11.2)의 핵형을 보였다(Fig. 1). RT-PCR 법으로 시행한 major *BCR/ABL* 재배열 검사에서는 양성 결과(b2a2)를 보였다. FISH 검사는 LSI *BCR/ABL* dual color, dual fusion translocation 소식자(D-FISH) (Vysis, Downers Grove, IL, USA)를 이용하여 시행하였다(Fig. 2). 간기세포(interphase) FISH에서 95.5% (191/

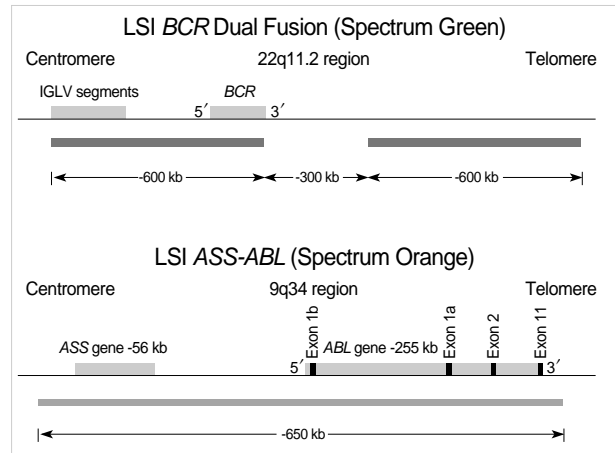


Fig. 2. LSI *BCR/ABL* dual color, dual fusion probe (cited by [http://www.vysis.com/AnalyticSpecificReagents\(ASR\)\\_59424.asp?PrintPage=true&ProdID=35-191032](http://www.vysis.com/AnalyticSpecificReagents(ASR)_59424.asp?PrintPage=true&ProdID=35-191032), Vysis, Downers Grove, IL, USA.). The *BCR* probe was labeled with a green fluorochrome (G) and the *ASS-ABL* probe was labeled with an orange fluorochrome (O). *BCR/ABL* rearrangements were detected as yellow fusion signals (F). The 2O2G was normal signal pattern. The 1O1G2F was typical pattern for *BCR/ABL* fusion. Atypical patterns of 1O1G1F, 1O2G1F and 2O1G1F are indicative of genomic deletions[9, 11].

200)의 세포에서 2개의 *ABL* (spectrum orange), 1개의 *BCR* (spectrum green), 1개의 재배열(fusion signal) 형광신호가 관찰되었다(Fig. 3A). 중기세포 FISH에서는 2개의 9번 염색체에 결합한 *ABL* 소식자와 1개의 22번 염색체에 결합한 *BCR* 소식자를 확인할 수 있었고, 22번 유도염색체(derivative chromosome)로 추정되는 염색체에서 재배열 형광신호(fusion signal)가 관찰되었다(Fig. 3B).

이 환자는 hydroxyurea 치료 3일째부터 백혈구가 감소하기 시작하였으며, hydroxyurea와 imatinib 치료를 시작한 지 5일째부터 내원 당시에 비해 혈소판수가 감소되기 시작하였다. 내원 당시부터 심한 빈혈로 적혈구 제제를 수혈 받았고, 심한 범혈구 감소증을 보여 항암제를 2주일 투여 후 중단하였다. 혈소판 제제와 적혈구 제제를 25일 재원 기간 중 각각 63 단위, 16 단위를 수혈 받았다. 이후 추적 관찰이 이루어지지 못하였으나 2년 6개월 후에 응급실을 통해 내원하였고, 일반혈액검사상 혈색소 9.6 g/dL, 백혈구수  $259.6 \times 10^9/L$ , 혈소판수  $34 \times 10^9/L$ 을 보였고 수시간 후에 사망하였다.

## 고 찰

11번 염색체의 이상은 변형 필라델피아 전좌에서 비교적 자주 발견되는 이상으로 복잡형 변형에서는 11q13이 단순 변형에서는 11p15가 잘 알려진 절단점이나[1], CML에서 11q25의 절단점을 갖는 변형 필라델피아 전좌는 아직까지 보고된 적이 없는 염색체 이상으로[5] 이번 사례가 첫 보고일 것으로 생각한다.

이번 사례에서는 통상적인 염색체 검사에서 t(11;22)(q25;q11.2)의 단순 변형 필라델피아 전좌의 형태를 보였으나, RT-PCR과 D-FISH 결과 *BCR/ABL* 재배열이 있는 것으로 확인되었다. 최근 분자 생물학적 검사 방법이 도입되면서 변형 필라델피아 전좌를 보이는 대부분의 사례에서 *BCR/ABL* 재배열이 나타나는 것이 밝혀졌고[3, 4], 일부 사례에서는 whole-chromosome painting (WCP) 소식자를 이용한 FISH를 통하여 변형 필라델피아 전좌에 9번 염색체가 관여하는 것을 확인하였다[6]. 이번 사례에서는 WCP 소식자를 이용한 FISH를 시행하여 확인하지는 않았지만, 간기세포 및 중기세포 D-FISH 결과를 감안하면, 실제로는 t(9;22;11)(q34;q11.2;q25)의 복잡성 변형 필라델피아 전좌가 있을 것으로 추정할 수 있다.

변형 필라델피아 전좌가 있을 경우는 9번 유도염색체에 위치한 *ABL* 및 *BCR* 결실이 빈번하게 관찰된다[7]. 이번 사례의 D-FISH에 사용한 *ABL* 소식자는 9번 염색체의 ASS 부위에서 *ABL* 부위 까지를 포함하고, *BCR* 소식자는 22번 염색체의 *BCR* 부위와 major *BCR*에서 300 kb 떨어진 3' 말단 부위를 포함하는 것으로 9번 유도염색체에 위치한 *ABL* 및 *BCR*의 결실 유무를 관찰할 수 있는 소식자 조합이다[8]. 이번 사례의 D-FISH에서는 2개의 *ABL*, 1개의 *BCR*, 1개의 재배열 형광신호가 관찰되었고, 이러한 결과는 9번 유도염색체로 전이된 *BCR*의 결실을 동반한 *BCR/ABL* 재배열에서 나타난다[9]. 9번 유도염색체의 *ABL* 및 *BCR* 결실은 CML에서 불량한 예후 지표의 하나라고 알려졌다[7, 9, 10]. 최근의 한 연구에서는 이와 일치하지 않는 결과를 보고하였다[11]. *ABL* 및 *BCR* 결실이 CML에서 불량한 예후와 관련이 있다고 보고한 연구 중에서도 *BCR*이 단독으로 결실된 예는 1-2예에 불과해서[7, 9], 이번 사례에서와 같이 9번 유도염색체로 전이된 *BCR*만 단독으로 결실된 경우 예후와의 관련성을 단정하기 힘들 것으로 보인다. 9번 유도염색체에 위치한 *ABL* 및 *BCR* 결실과 CML의 예후와의 관련성에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

## 요 약

저자들은 t(11;22)(q25;q11.2)의 변형 필라델피아 전좌를 보인 만성골수성백혈병 사례를 경험하였다. 관찰된 11q25의 절단점은 지금까지의 보고에서 발견할 수 없었고, 역전사중합효소연쇄반응과 형광동소교잡법을 이용하여 *BCR/ABL* 재배열을 확인할 수 있었다.

## 참고문헌

1. Heim S and Mitelman F. eds. Cancer cytogenetics. 2nd ed. New York: Wiley-Liss. 1995;40-3.
2. Anastasi J and Vardiman JW. Chronic myelogenous leukemia and the chronic myeloproliferative diseases. In: Knowles DM, ed. Neoplastic hematopathology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001;1745-90.
3. Acar H, Stewart J, Boyd E, Connor MJ. Identification of variant translocations in chronic myeloid leukemia by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;93:115-8.
4. Giere I, Migliorini AM, Bengio R, Arias D, Slavutsky I, Larripa I. Cytogenetic and molecular studies of variant Ph<sup>+</sup> translocations. *Haematologica* 2000;85:435-7.
5. Mitelman F, Johansson B, Mertens F (Eds.), Mitelman database of chromosome aberrations in cancer. <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman> (updated on May 22, 2006).
6. Guillaume B, Ameye G, Libouton JM, Dierlamm J, Vaerman JL, Straetmans N, et al. Chronic myeloid leukemia with a rare variant Philadelphia translocation: t(9;22;21)(q34;q11;q22). *Cancer Genet Cytogenet* 2000;116:166-9.
7. Huntly BJ, Reid AG, Bench AJ, Campbell LJ, Telford N, Shepherd P, et al. Deletions of the derivative chromosome 9 occur at the time of the Philadelphia translocation and provide a powerful and independent prognostic indicator in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2001;98:1732-8.
8. Cohen N, Amariglio N, Rechavi G, Trakhtenbrot L, Hardan I. Simultaneous detection of deletions of 9q and 22q in a subgroup of chronic myelocytic leukemia Philadelphia-positive patients by a novel probe. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;141:89-90.
9. Lee YK, Kim YR, Lee DS, She CJ, Yoon SS, Park SY, et al. Clinical implication of the deletion status of *ABL-BCR* on derivative chromosome 9 in chronic myelogenous leukemia. *Korean J Lab Med* 2002;22:373-81. (이영경, 김영리, 이동순, 시차자, 윤성수, 박선양 등. 만성골수성백혈병에서 9번 유도 염색체의 *ABL-BCR* 유전자 결실이 예후에 미치는 영향에 관한 연구. *대한진단검사의학회지* 2002;22:373-81.)
10. Lee DS, Lee YS, Yun YS, Kim YR, Jeong SS, Lee YK, et al. A study on the incidence of *ABL* gene deletion on derivative chromosome 9 in chronic myelogenous leukemia by interphase fluorescence in situ hybridization and its association with disease progression. *Genes Chromosomes Cancer* 2003;37:291-9.
11. Yoong Y, VanDeWalker TJ, Carlson RO, Dewald GW, Tefferi A. Clinical correlates of submicroscopic deletions involving the *ABL-BCR* translocation region in chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 2005;74:124-7.