

만성골수성 백혈병의 적백혈병성 아세포발증

정희정¹ · 지현숙¹ · 서울주¹ · 장성수¹ · 박찬정¹ · 이규형²

울산의대 서울아산병원 진단검사의학과, 내과²

Erythroleukemic Blast Crisis of Chronic Myeloid Leukemia

Hee-Jung Chung, M.D.¹, Hyun-sook Chi, M.D.¹, Eul Ju Seo, M.D.¹, Seongsoo Jang, M.D.¹, Chan Jeoung Park, M.D.¹,
and Kyoo-Hyung Lee, M.D.²

Departments of Laboratory Medicine¹ and Internal Medicine², University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Erythroleukemic blast crisis of chronic myeloid leukemia (CML) is very rare. We report two cases of erythroleukemic blast crisis of CML resistant to imatinib treatment. Both patients made a rapid progression to blast crisis 6 and 4 months after diagnosis while being treated with imatinib 400 mg/day. Bone marrow aspiration revealed predominant erythroid precursors with 65.4% and 54.8% each. There were significant proportions (more than 20%) of myeloblasts among non-erythroid cells. Immunophenotyping revealed expression of glycophorin A confirming erythroleukemic blast crisis. The karyotyping result of patient 1 was 46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)[3]/52,idem,+8,+12,+18,+21,+22,+der(22)t(9;22)[17] and that of patient 2 was 46,XX,inv(3)(q21q26.2),t(9;22)(q34;q11.2)[20]. Patient 1 showed no response to imatinib and BMS-354825 in the following bone marrow study. She died of septic shock as a complication of an infection after 69 days of blast crisis. Patient 2 received allogeneic bone marrow transplantation (BMT) in the cytogenetically no response state, but she also died of graft-versus-host disease 9 weeks after BMT. The poor prognosis and rapid progression of disease in both cases were correspondent to most of the reported cases. During the course of the disease of the two patients, we monitored the BCR-ABL chimeric mRNA with real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR), and it was found useful in predicting the imatinib response and progression to blast crisis of CML. Although both of our cases showed the typical bad prognosis and findings of erythroleukemic blast crisis of CML, the karyotypes were different from the expected type of t(3;21)(q26;q22). But the relationship between additional changes of EVI1 on chromosome 3q26 shown in case 2, and progression to the erythroleukemic blast crisis need further investigation. (*Korean J Lab Med* 2006;26:255-62)

Key Words : *Chronic myeloid leukemia, Erythroleukemic blast crisis, Imatinib resistance*

서 론

만성골수성백혈병(chronic myeloid leukemia, CML)은 만성기

(chronic phase)와 가속기(accelerated phase), 모세포위기(blast crisis)의 세 가지 단계, 혹은 가속기를 거치지 않고 바로 모세포 위기로 진행되는 두 가지 단계로 진행된다. 모세포위기는 줄기세포(stem cell)에서 분화하는 어떠한 종류의 모세포로도 나타날 수 있다[1]. 60-70%가 골수성(myeloid lineage), 약 30%가 림프구성(lymphoid lineage)[2], 그리고 매우 드물게 거대핵구성(megakaryocytic lineage), 단구성(monocytic lineage), 적혈구성(erythroid lineage)으로 발현하며[1, 3-6], 일부에서는 이들의 혼합형으로 나타나기도 한다[7]. 적백혈병성 모세포위기(erythro-

접 수 : 2006년 3월 14일 접수번호 : KJLM1937
수정본접수 : 2006년 7월 27일
게재승인일 : 2006년 8월 2일
교신저자 : 지현숙
우 138-736 서울시 송파구 풍납2동 388-1
울산의대 서울아산병원 진단검사의학과
전화 : 02-3010-4502, Fax : 02-478-0884
E-mail : hschi@amc.seoul.kr

blastic crisis)는 1977년 Rosenthal 등이 7예를 보고한 것이 최초로 [6], 이후 드물게 보고되고 있으며 [8, 9], 다른 모세포위기보다 예후가 불량한 것으로 알려지고 있다 [6, 10]. 국내 보고로는 김 등 [11]이 최초로 2예를 보고하였다. 김 등의 보고에서 두 환자는 모두 부가적으로 t(3;21)(q26;q22)염색체 이상을 동반하였으며 [11], 기존 보고와 같이 불량한 예후를 나타내었다. 저자들은 CML 만성기로 진단된 후 imatinib치료에 반응하지 않고, BCR-ABL chimeric mRNA 증가와 골수 염색체 검사상 t(3;21)(q26;q22)과 다른 추가적 염색체 이상을 동반하면서 적백혈병성 모세포위기로 전환된 2예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

1. 증례 1

환자 : 60세, 여자

현병력 : 입원 5개월 전, CML 만성기로 진단받고 imatinib

400 mg/day로 항암요법을 받던 중, 2주 전부터 피곤한 증세가 악화되어 입원하였다.

과거력 : 특이 소견 없었다.

이학적 소견 : 만성병색을 띄고 있었고 혈압은 125/65 mmHg, 맥박 70회/분, 호흡 18회/분, 체온 35.5°C 였으며, 결막이 창백하였고 간비종대나 림프절종대는 발견되지 않았다.

검사소견 : 말초혈액 소견상 백혈구 수 $8.8 \times 10^9/L$, 혈색소 11.6 g/dL, 혈소판 수 $19 \times 10^9/L$ 이었으며 중등도의 적혈구부동증과 유핵적혈구(1/100WBCs)가 관찰되었다. 백혈구 감별계수상 모세포가 3%이었다. 골수천자 소견에서 세포충실성이 95%였으며 골수 유핵세포 중 적혈구계 세포가 65.4%, 적혈모구가 55.2%로 현저하게 증가되어 있었고 이들은 세포화학검사상 periodic acid-Schiff (PAS) 양성이었다. 비적혈구계 세포 중 25.8%가 호염기성의 풍부한 세포질에 불규칙한 핵막을 가진 핵과 호아주르과립(azurophil granule)을 함유한 골수모세포로 세포화학검사상 peroxidase 양성 있었고 정상조혈세포는 심하게 감소되어 있었다 (Fig. 1). 면역표현형검사서 CD34, CD13, CD33, CD117, CD7, HLA-DR에 양성 (Fig. 3A), CD14, CD41, CD56, CD10, CD3

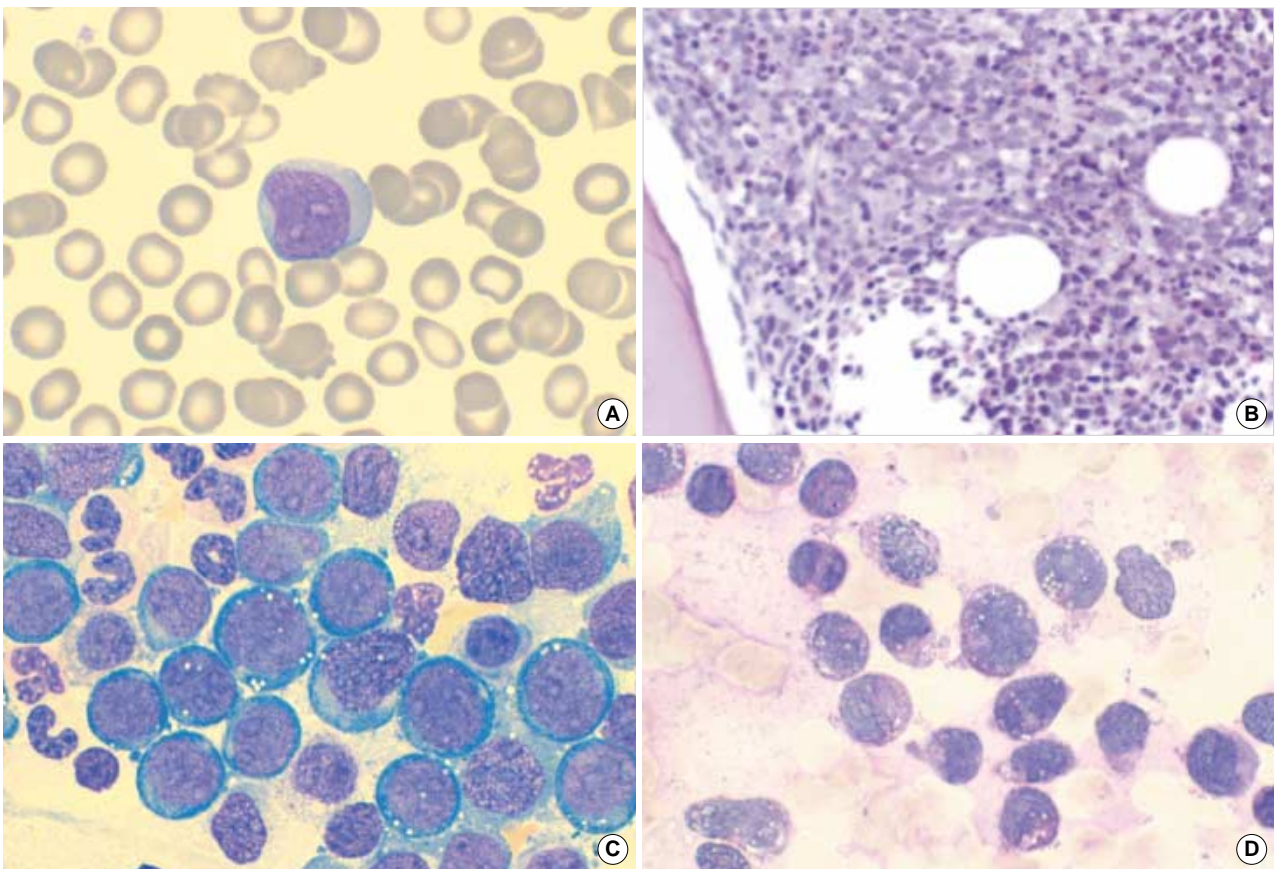


Fig. 1. Hematologic findings at erythroleukemic blast crisis in patient 1 [(A) PB $\times 1,000$ Wright stain, (B) BM biopsy $\times 200$ Hematoxylin-eosin stain, (C) BM smear $\times 1,000$ Wright stain, (D) BM smear, $\times 1,000$ Periodic acid-Schiff stain]. Leukemic blasts show large size, high N/C ratio, round nucleus with fine nuclear chromatin, 2-4 large prominent nucleoli, basophilic cytoplasm with perinuclear halo and occasional small cytoplasmic vacuoles.

Table 1. Laboratory data of patient on days of treatment in patient 1

Days of treatment	Diagnosis	PB					BM		BCR-ABL chimeric mRNA quantitative PCR (ratio of BCR-ABL/G6PDH)	Karyotyping with BM aspirates
		WBC ($\times 10^9/L$)	Hb (g/dL)	Platelet ($\times 10^9/L$)	Meloid precursor (%)	Blast (%)	Cellularity (%)	Blast (%)		
D1	CML-CP	5.2	9.5	37	3	6			0.129 (PB)	46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)[20]
D80		9.3	9.5	24	4	5			0.258 (PB)	
D161		8.8	11.6	19	5	3	95	62.4	1.409 (BM)	
D170	CML-BC	120.9	10.4	23	62	1			NT	46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)[3]/52,idem,+8,+12,+18,+21,+22,+der(22)t(9;22)[17]
D198		3.6	8.5	21	5	4	70	11.8	0.361 (BM)	
D203		2.8	11.6	14	9	3			NT	
D217	Imatinib resistant CML	33.7	11.1	38	53	1	70	84.8	1.182 (BM)	52,idem,+8,+12,+18,+21,+22,+der(22)t(9;22)[20]
D230	BMS-354825 resistant CML	9.9	10.7	22	35	1	40	44.4	NT	46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)[3]/52,idem,+8,+12,+18,+21,+22,+der(22)t(9;22)[17]

Abbreviations: CML, chronic myeloid leukemia; CP, chronic phase; AP, accelerated phase; BC, blast crisis; PB, peripheral blood; BM, bone marrow; NR, no response; NT, not tested.

에 음성이었다고, 일부 모세포는 적혈구계 표지자인 Glycophorin A에 양성 소견을 나타내어 적백혈병성 모세포위기로 확진하였다. 골수천자의 염색체 검사 결과 46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)[3]/52,idem,+8,+12,+18,+21,+22,+der(22)t(9;22)[17]로 모든 분열중기세포가 t(9;22) 클론이었고 대부분에서 extra Philadelphia (Ph) 염색체를 비롯하여, 8, 12, 18, 21, 22번 염색체들이 추가된 이차적 이상이 발견되었다(Fig. 4A). BCR-ABL chimeric mRNA를 LightCycler (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)에서 t(9;22) quantitation kit을 사용하여 BCR-ABL/G6PDH ratio로 상대 정량하였다[12]. 모세포위기로 골수 검체로 시행한 BCR-ABL chimeric mRNA 정량 결과는 1.409 (BCR-ABL/G6PDH ratio=35.8/25.4)로 만성기 말초혈액으로 검사한 정량 결과보다 10배 이상 증가한 소견을 나타내었다. 골수 검체로 시행한 FLT3 internal tandem duplication은 음성이었다.

치료 및 경과 : Imatinib 600 mg/day로 고용량 항암요법을 한 달간 투약 후 골수 소견상 세포충실성 70%에 모세포가 11.8%로 지속되었으며, 골수 검체로 시행한 BCR-ABL chimeric mRNA 정량검사는 0.361 (BCR-ABL/G6PDH ratio=16.8/46.6)로 모세포위기로보다 감소하였다. 체액 저류(fluid retention)로 인해 심한 부종과 늑막액 여출을 나타내었다. 임상적으로 imatinib 내성으로 판단하고 BMS-354825 70 mg 용량으로 하루 2회씩 28일간 경구 투여하였다. BMS-354825는 본원에서 시행되는 임상시험약제로 임상시험심사위원회의 승인을 받았으며, 환자로부터 동의서를 받아 시험이 진행되었다. BMS-354825 치료 후 골수천자 소견은 세포충실성 70%에 모세포가 84.4%로 지속되었다. 골수 검체로 시행한 BCR-ABL chimeric mRNA 정량검사는 1.182 (BCR-ABL/G6PDH ratio=3.83/3.24)로 이전 검사결과보다 증

가하였다(Table 1). BMS-354825 100 mg으로 증량하여 14일간 하루 2회씩 경구 투여한 후에도 골수천자 소견은 세포충실성 40%에 모세포가 44.4%로 지속되었고 말초 혈액에서도 모세포가 35% 관찰되었다. 14일 후 감염에 합병된 패혈성 쇼크로 사망하였다.

2. 증례 2

환자 : 32세, 여자

현병력 : 입원 4개월 전, CML 만성기로 진단받고 imatinib 400 mg/day로 항암요법을 받던 중 두 달 후 가속기로 진행하였다. 600 mg/day로 증량 치료 후 말초혈액소견상으로 완전 혈액학적 관해를 나타내지 않는 상황에서, 동종 골수이식수술을 받기 위해 입원하였다.

과거력 : 특이 소견 없었다.

이학적 소견 : 전신상태는 양호하였고 혈압은 130/80 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.2°C였으며, 간비종대나 림프절종대는 발견되지 않았다.

검사소견 : 말초혈액 소견상 백혈구 수 $2.3 \times 10^9/L$, 혈색소 9.0 g/dL, 혈소판 수 $26 \times 10^9/L$ 이었다. 또한 경도의 적혈구부동증과 변형적혈구증가증이 관찰되었으며, 모세포는 관찰되지 않았다. 골수천자 소견에서 세포충실성이 35%이었으며, 적혈구계 세포가 골수 유허 세포의 54.8%로 증가되었고 이들 중 모세포는 세포화학 검사상 PAS에 굵은 과립성 양상으로 양성이었다. 비적혈구계 세포 중 31.1%가 호염기성의 세포질에 호이주르 과립을 함유한 골수아구로 세포화학검사상 peroxidase 양성이었다. 면역표현형 검사에서 적혈구계 세포는 glycophorin A와 CD13, CD33, CD117,

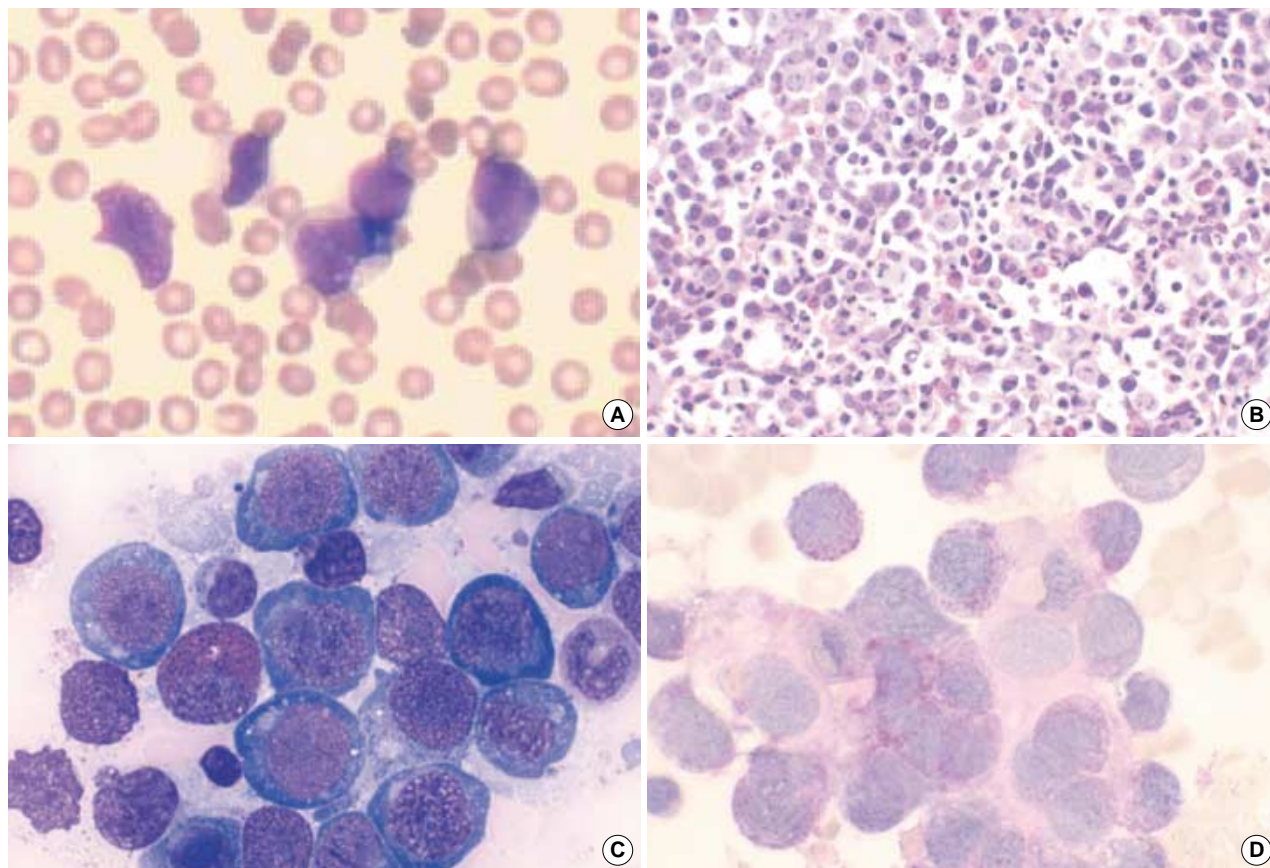


Fig. 2. Hematologic findings at erythroleukemic blast crisis in patient 2 [(A) PB $\times 1,000$ Wright stain, (B) BM biopsy $\times 200$ Hematoxylin-eosin stain, (C) BM smear $\times 1,000$ Wright stain, (D) BM smear, $\times 1,000$ Periodic acid-Schiff stain]. Leukemic blasts show large size, high N/C ratio, round nucleus with fine nuclear chromatin, 1-2 large prominent nucleoli and basophilic cytoplasm with perinuclear halo.

Table 2. Laboratory data of patient on days of treatment in patient 2

Day of treatment	Diagnosis	PB					BM		<i>BCR-ABL</i> chimeric mRNA quantitative PCR	Karyotyping with BM aspirates
		WBC ($\times 10^9/L$)	Hb (g/dL)	Platelet ($\times 10^9/L$)	Meloid precursor (%)	Blast (%)	Cellularity (%)	Blast (%)		
D1	CML-CP	3.8	10.5	26	0	0	35	0.4	0.148 (PB)	46,XX,inv(3)(q21q26.2),t(9;22)(q34;q11.2)[20]
D65	CML-AP	3.4	9.4	15	0	0		12.0	0.122 (PB)	
D129	CML-BC	2.3	9.0	26	1	0	35	62.4	0.131 (BM)	46,XX,inv(3)(q21q26.2),t(9;22)(q34;q11.2)[20]

Abbreviations: CML, chronic myeloid leukemia; CP, chronic phase; AP, accelerated phase; BC, blast crisis; PB, peripheral blood; BM, bone marrow; NR, no response; NT, not tested.

CD14, CD7, HLA-DR에 양성, CD41, CD56, CD10, CD3에 음성인 소견을 나타내어(Fig. 4B) CML의 적백혈병성 모세포위기로 확진하였다. 골수천자로 시행한 핵형검사 결과는 46,XX,inv(3)(q21q26.2),t(9;22)(q34;q11.2)[20]이었다(Fig. 4B). 골수 검체로 시행한 *BCR-ABL* chimeric mRNA 정량검사 결과는 0.131 (*BCR-ABL*/G6PDH ratio=14.3/109)이었다(Table 2).

치료 및 경과 : 골수이식 8주 후 골수천자 소견에서 모세포가 9%로 지속되었다. 이식 2주 후 심부전과 폐렴이 발생하였고 전

신 상태가 악화되었다. 골수이식 후 9주 후 이식편대숙주병의 합병증으로 사망하였다.

고 찰

만성기의 CML은 치료를 하지 않을 경우 거의 100%가 모세포위기로 이행된다[13]. 분화하는 계열은 골수구계가 약 70%, 림

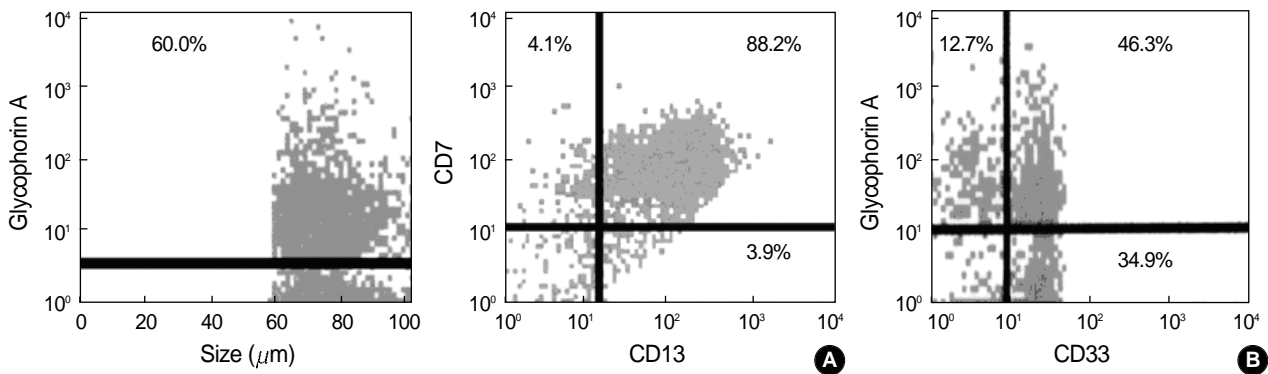


Fig. 3. Immunophenotyping of blasts at erythroleukemic blast crisis. (A) Blasts of patient 1 express glycophorin A and coexpression of CD13 and CD7. (B) Blasts of patient 2 coexpress glycophorin A and CD33.

프구계가 약 30%, 그리고 드물게 적혈모구계나 거대핵구계로 또는 이들의 혼합형태로 나타난다[14]. 모세포위기로 일단 진행하면 치료에 대한 반응이 20% 이하로 매우 낮고 평균 생존기간은 약 3-6개월로 매우 짧다[15]. 적백혈병성 모세포위기는 1977년 Rosenthal 등에 의해 최초로 보고된 이후[6], 산발적으로 보고되고 있다. 빈도는 보고자들의 연구마다 다르나 정리해 보면, 3.3%에서 10.4%로 다양하다[6, 10, 16, 17].

CML의 적백혈병성 모세포위기의 진단 기준은 2002년 WHO의 기준에 따라 모세포위기의 기준을 만족하면서, 적백혈병(erythroid leukemia)의 기준을 만족하는 경우로 정의할 수 있다. 적백혈병의 기준은 말초 혈액이나 골수의 모세포 20% 이상을 만족하면서, 골수 유허 세포 중 적혈구계 세포가 50% 이상이고, 비적혈구계 세포(non-erythroid cell) 중 골수아구 20% 이상인 경우(erythroid/myeloid leukemia, M6a), 또는 골수 유허 세포 중 80% 이상이 적혈구계이고, 골수아구가 의미있게 증가하지 않고(<3%) 성숙 적혈구계세포가 적은 경우(<10%), (pure erythroid leukemia, M6b)로 정의할 수 있다[18-20]. 그러나 WHO의 기준이 나오기 전의 문헌들은 기존의 FAB classification의 모세포위기와 적백혈병의 기준을 따랐으므로 전·후 진단상의 분류가 달라지는 문제가 있다. 적백혈병의 면역표현형 검사상 glycophorin A와 transferrin receptor (CD71)가 가장 많이 알려지고 쓰이는 표지자이다[21]. 그러나 glycophorin A는 성숙 후기의 적혈구계 표지자이기 때문에 적백혈병 세포에 종종 음성인 경우도 있으며, 때로는 적백혈병 세포가 골수구계의 표지자인 CD13이나 CD33에 양성인 경우도 있다. 증례 2의 경우 glycophorin A와 CD33을 동시에 표현하는 것을 관찰할 수 있었는데, 형태학적으로도 이 모세포들이 PAS에 굵은 과립성 양상으로 양성되어서 적백혈병 세포돌임을 확인할 수 있었다.

본 두 증례 중 적혈모구의 증식이 훨씬 두드러졌던 증례 1은 적백혈병성 모세포위기 진단 후 고용량 imatinib 치료에 반응이 없었다. Imatinib 내성 CML에 효과를 나타내는 BMS-354825[22]에도 반응이 없었으며, 모세포위기 진단 3개월 만에 감염에 합병된 패혈성 쇼크로 사망하였다. 증례 2 역시 imatinib 치료에도

불구하고 세포유전학적으로 내성을 나타내었고, 동종 골수이식 후 9주 만에 이식편대숙주병으로 사망하였다. 두 예 모두 질병의 진행이 급속하고, 치료에도 반응하지 않았다. 이것은 기존의 적백혈병성 모세포위기에 관한 연구에서 급성골수성백혈병과 동일한 치료를 하여도 낮은 관해율(57%)과 높은 재발률(75%)을 나타내어 전체적으로 나쁜 예후를 보인다는 보고와 일치하는 소견이다[23]. 처음으로 적백혈병성 모세포위기를 연구한 Rosenthal 등은 Ph 염색체 양성 모세포위기의 CML 환자들 중 7명에서 적백혈병성 모세포위기를 관찰하였고 이들의 예후를 비교하였다[6]. 생존기간 중앙값(median survival time)이 2개월로 전체 67명 환자의 생존기간 중앙값인 4개월과는 유의한 차이를 나타내었고, 단지 2명에서만 복합화학요법으로 부분 혈액학적 관해에 도달하여 생존과 치료효과에 상대적으로 나쁜 성적을 나타내었다[6]. 이 연구는 형태학적인 관찰에만 의존한 진단이었으므로 한계가 있었다. 그러나 1983년 Ekblom 등은 형태학적인 관찰과 적혈구계 항원 표지자인 glycophorin A를 이용하여 22명의 모세포위기의 CML 환자 중 4명에서 대부분의 모세포가 적혈구계인 것으로 보고하였고, 이들의 예후가 나머지 모세포위기보다 예후가 불량하다고 보고하였다[10]. 이 연구는 면역표현형으로 적혈구계를 증명하여 좀 더 신뢰성이 있으나, 전체 대상이 22명으로 적다는 한계가 있었다. 반면 1980년 Hjorth 등은 생존기간이 매우 길었던 적백혈병성 모세포위기 증례를 보고 하였다[8]. 이 환자는 CML 진단 후 항암 화학요법 치료에 잘 반응하였고, 9년 후 모세포위기로 전환되었다. 이 증례에서 주목할 점은 당시의 CML 환자의 평균 생존기간인 40개월보다도 훨씬 긴, 거의 10년에 이르는 긴 생존기간을 보인다는 점과 핵형 분석이 4개의 Ph 염색체를 가진 hypotriploidy이었다는 점이다.

세포유전학적 측면에서 보면, CML 모세포위기에서 추가적인 염색체 이상의 빈도는 60-90%이며, 동반되는 염색체 이상으로 trisomy 8, trisomy 19, iso(17q), extra Ph 염색체 등이 대표적이다[16]. 특히 t(3;21)(q26;q22)는 CML 환자, 또는 급성골수성백혈병 환자에서 동반되기 쉬운 이상으로 김 등은 적백혈병성 모세포위기와의 관련이 있다고 주장하였다[11]. 본 연구에서 환

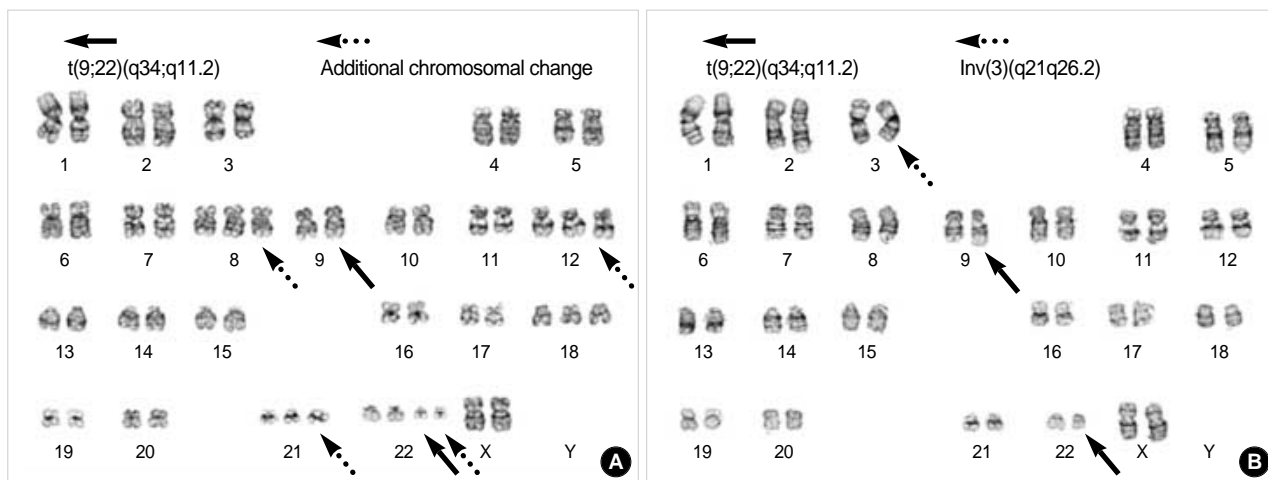


Fig. 4. Karyotyping at Erythroleukemic Blast crisis. (A) 46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)[3]/52,idem,+8,+12,+18,+21,+22,+der(22)t(9;22)[17] in patient 1. (B) 46,XX,inv(3)(q21q26.2),t(9;22)(q34;q11.2)[20] in patient 2.

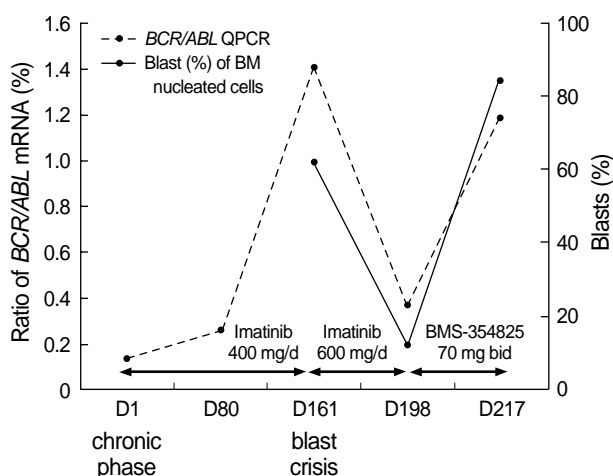


Fig. 5. Quantitation of *BCR-ABL* chimeric mRNA compared with percentage of total blasts of bone marrow nucleated cells in patient 1.

자 1은 진단 시 골수 염색체 검사소견에서는 20개의 세포 모두 Ph 염색체가 관찰되었다. 적백혈병성 모세포위기 염색체 소견은 Fig. 4와 같이 모든 분열중기세포가 $t(9;22)$ 클론이었고 이중 대부분에서 extra Ph 염색체를 비롯하여, 8, 12, 18, 21, 22번 염색체들에 추가된 이차적 이상이 동반되어 있었다(Fig. 4A). 과배수성(hyperdiploidy)은 imatinib과 BMS-354825치료 후에도 지속되었다. Rosenthal 등도 7예의 적백혈병성 모세포위기 환자 중 4예에서 부가적 Ph 염색체 중복과 과배수성 세포들의 증가를 관찰하였다[6]. CML의 모세포위기에서 이차적 이상으로 과배수성이 동반되는 것은 드문 현상이나, 적백혈병성 모세포위기에는 종종 관찰되는 소견으로 생각된다. 환자 2는 imatinib 치료 후 말초혈액 소견으로는 완전 혈액학적 관해를 보였으나 골수 염색체 소견은 호전되지 않았다. 분열중기세포는 모두 $inv(3)(q21q26.2)$ 가 추가된 $t(9;22)$ 클론이었는데, $inv(3)(q21q26.2)$ 는 CML의 가

속기나 급성기에 자주 추가되는 염색체 이상이므로, 환자 2의 경우 적백혈병성 모세포위기 이전에 추가적 $inv(3)(q21q26.2)$ 이 발견되었다면, CML의 진행을 미리 예측할 수 있었을 것으로 사료된다. 김 등은 CML의 적백혈병성 모세포위기 2예를 국내 최초로 보고하였다[11]. 김 등은 두 예에서 모두 부가적으로 $t(3;21)(q26;q22)$ 염색체 이상을 동반한 점은 특이하며, 이들 CML 환자들에서 항암요법 후 지속적으로 염색체 검사를 추적하였다면 $t(3;21)(q26;q22)$ 을 보다 일찍 발견하여 모세포위기로의 전환을 예측할 수 있었을 것으로 생각하였다[11]. 그러나 저자들의 증례에서는 부가적인 $t(3;21)(q26;q22)$ 염색체 이상이 관찰되지 않았다. 그러나 $t(3;21)$ 에서 3q26의 *EVII* 유전자가 관여하고, 본 증례 2의 환자에서 관찰된 $inv(3)$ 에서 3q26 역시 동일한 *EVII* 유전자가 관여하므로 CML에서 *EVII* 유전자가 적백혈병성 모세포위기로의 진행하는데 대한 기전 연구가 필요할 것이다. 그 외에 적백혈병성 모세포위기에서 관찰된 핵형으로는 ring, dicentric, 또는 tricentric 염색체와 같은 추가적인 염색체 이상소견[9], 4개의 Ph 염색체를 가진 hypotriploidy[8] 등이 있다. 결론적으로 적백혈병성 모세포위기에 빈도가 높거나, 특이적이라고 할 수 있는 염색체 소견은 아직 없다.

BCR-ABL chimeric mRNA 정량검사는 분자생물학적인 검사기법들이 도입되면서 현재 CML 환자뿐만 아니라 Ph 양성 급성 림프구성 백혈병 환자의 치료 반응을 보는 데 필수적인 검사가 되었다. 실시간 정량 역전사 증합효소연쇄반응에는 LightCycler (Roche diagnostics)를 사용하였고, 정량 시약으로는 $t(9;22)$ Quantitation kit를 사용하여 *BCR-ABL/G6PDH* ratio를 구하여 상대 정량하였다[24]. 검체가 말초혈액인 경우와 골수 검체일 경우의 해석은 이전 연구에서 밝혀진 대로 1 log 이내의 값 차이를 보이는 것으로 간주하였다[24]. 환자 1의 경우 여러 차례 *BCR-ABL* chimeric mRNA 정량검사를 시행하였다. 말초혈액으로 시행한 정량검사 결과 만성기(1일)에는 0.129였고 imatinib 치료

를 80일간 시행한 후(80일)에도 0.258로 오히려 증가하여, CML이 치료에 반응하지 않고 진행하고 있었다. 따라서 가속기 또는 모세포위기로 진행 할 가능성이 있다는 것을 예측할 수 있었다 (Fig. 5). 모세포위기에는 정량결과가 1.409로 만성기의 약 11배로 증가하였으며, 이후에도 골수 흡인의 모세포 증감과 매우 일치하는 소견을 나타내었다. CML 환자에서 실시간 역전사 증합효소연쇄반응법을 통한 *BCR-ABL* chimeric mRNA 수치를 감시하는 것은 질병의 진행을 예측할 수 있는 표지자로서 유용하였다.

요 약

만성골수성백혈병(chronic myeloid leukemia, CML)의 적백혈병성 모세포위기는 매우 드물게 나타난다. 저자들은 imatinib 치료에 반응하지 않았던 적백혈병성 모세포위기 두 증례를 보고한다. 두 환자는 모두 CML 진단 후 imatinib 400 mg/day의 치료를 받았으나 각각 6개월과 4개월 후 모세포위기로 진행하였다. 골수검사상 적혈구계세포가 각각 65.4%와 54.8%를 나타내었고 비적혈구계 세포 중 골수아구의 비율이 20% 이상이였다. 두 증례의 모세포 모두 면역표현형 검사에서 glycophorin A를 표현하여 적백혈병성 모세포위기로 확진하였다. 골수 세포로 시행한 핵형 검사 결과 환자 1은 46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)[3]/52,idem,+8,+12,+18,+21,+22,der(22)t(9;22)[17], 환자 2는 46,XX,inv(3)(q21q26.2),t(9;22)(q34;q11.2)[20]이였다. 환자 1의 경우 imatinib 치료와 BMS-354825 치료에 모두 반응하지 않았고 모세포위기 69일 후 감염에 합병된 패혈성 쇼크로 사망하였다. 환자 2는 imatinib 치료 후 세포유전학적 무반응 상태에서 동종 골수이식을 시행하였고, 골수이식 9주 후 이식편대숙주병으로 사망하였다. 실시간 역전사 증합효소연쇄반응법을 통한 *BCR-ABL* chimeric mRNA 정량검사는 질병의 진행 감시에 유용하였다. 두 증례는 적백혈병성 모세포위기의 전형적인 골수소견과 면역표현형을 나타내었고, 진행이 빠르고 치료에 반응하지 않아 기존 보고와 일치하는 나쁜 예후를 나타내었다. 그러나 두 예 모두 CML의 적백혈병성 모세포위기에 특이적 핵형으로 기대되었던 t(3;21)(q26;q22) 염색체 이상과는 다른 부가적인 염색체 이상을 동반하였다. 증례 2에서 관찰된 3q26에 존재하는 *EVII* 유전자이상과 적백혈병성 모세포위기로 진행과의 관계는 추가적인 연구가 필요할 것이다.

참고문헌

- Komatsu N, Yoshida N, Tsuboyama A, Sato Y, Sakamoto S, Miura Y. Promyelocytic crisis of chronic myelogenous leukemia: coagulopathy similar to atypical disseminated intravascular coagulation in acute promyelocytic leukemia. *Nippon Ketsueki Gakkai Zasshi* 1986;49:894-9.
- Peterson LC, Bloomfield CD, Brunning RD. Blast crisis as an initial or terminal manifestation of chronic myeloid leukemia. A study of 28 patients. *Am J Med* 1976;60:209-20.
- Kantarjian HM, Keating MJ, Talpaz M, Walters RS, Smith TL, Cork A, et al. Chronic myelogenous leukemia in blast crisis. Analysis of 242 patients. *Am J Med* 1987;83:445-54.
- Castaigne S, Berger R, Jolly V, Daniel MT, Bernheim A, Marty M, et al. Promyelocytic blast crisis of chronic myelocytic leukemia with both t(9;22) and t(15;17) in M3 cells. *Cancer* 1984;54:2409-13.
- Yasukawa M, Iwamasa K, Kawamura S, Murakami S, Takada K, Hato T, et al. Phenotypic and genotypic analysis of chronic myelogenous leukaemia with T lymphoblastic and megakaryoblastic mixed crisis. *Br J Haematol* 1987;66:331-6.
- Rosenthal S, Canellos GP, Gralnick HP. Erythroblastic transformation of chronic granulocytic leukemia. *Am J Med* 1977;63:116-24.
- Guo JQ, Lian J, Glassman A, Talpaz M, Kantarjian H, Deisseroth AB, et al. Comparison of bcr-abl protein expression and Philadelphia chromosome analyses in chronic myelogenous leukemia patients. *Am J Clin Pathol* 1996;106:442-8.
- Hjorth M, Mark J, Tibblin E. A hypotriploid stemline with 4 Ph1 chromosomes in erythroleukemic blast crisis of a CML-patient with a long survival time. *Hereditas* 1980;93:333-6.
- Sadamori N, Ikeda S, Muta T, Ichimaru M, Matsunaga M. Erythroblastic transformation of Philadelphia chromosome (Ph1)-positive chronic myelogenous leukemia associated with marked chromosomal rearrangements. *Cancer Genet Cytogenet* 1981;3:353-7.
- Eklblom M, Borgstrom G, von Willebrand E, Gahrberg CG, Vuopio P, Andersson LC. Erythroid blast crisis in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1983;62:591-6.
- Kim JY, Kim MS, Lim JH, Han KJ. Two Cases of Erythroleukemic Blast Crisis in Chronic Myelogenous Leukemia. *Korean J Clin Pathol* 2001;21:93-7. (김자영, 김명신, 임지향, 한경자. 만성골수성백혈병의 적백혈병성 아세포발증 2예. *대한임상병리학회지* 2001;21:93-7.)
- Hochhaus A, Weisser A, La Rosee P, Emig M, Muller MC, Saussele S, et al. Detection and quantification of residual disease in chronic myelogenous leukemia. *Leukemia* 2000;14:998-1005.
- Heisterkamp N, Stam K, Groffen J, de Klein A, Grosveld G. Structural organization of the *bcr* gene and its role in the Ph¹ translocation. *Nature* 1985;315:758-61.
- Parkin JL, McKenna RW, Brunning RD. Philadelphia chromosome-positive blastic leukaemia: ultrastructural and ultracytochemical evidence of basophil and mast cell differentiation. *Br J Haematol* 1982;52:663-77.
- Rosenthal S, Canellos GP, DeVita VT Jr, Gralnick HR. Characteristics of blast crisis in chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1977;49:705-14.

16. Saikia T, Advani S, Dasgupta A, Ramakrishnan G, Nair C, Gladstone B, et al. Characterisation of blast cells during blastic phase of chronic myeloid leukaemia by immunophenotyping--experience in 60 patients. *Leuk Res* 1988;12:499-506.
17. Hernandez JM, Gonzalez-Sarmiento R, Martin C, Gonzalez M, Sanchez I, Corral J, et al. Immunophenotypic, genomic and clinical characteristics of blast crisis of chronic myelogenous leukaemia. *Br J Haematol* 1991;79:408-14.
18. Domingo-Claros A, Larriba I, Rozman M, Irriguiñe D, Vallespi T, Aventin A, et al. Acute erythroid neoplastic proliferations. A biological study based on 62 patients. *Haematologica* 2002;87:148-53.
19. Vardiman JW, Burnning RD, Harris NL. ed. Chronic Myeloproliferative diseases. Chapter 1. Washington D.C.: Lyan: IARC Press, 2001:15-44.
20. Garand R, Duchayne E, Blanchard D, Robillard N, Kuhlein E, Fenneteau O, et al. Minimally differentiated erythroleukaemia (AML M6 'variant'): a rare subset of AML distinct from AML M6. *Groupe Francais d'Hematologie Cellulaire. Br J Haematol* 1995;90:868-75.
21. Park S, Picard F, Dreyfus F. Erythroleukemia: a need for a new definition. *Leukemia* 2002;16:1399-401.
22. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, Jia T, Manley PW, Mestan J, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005;65:4500-5.
23. Killick S, Matutes E, Powles RL, Min T, Treleaven JG, Rege KP, et al. Acute erythroid leukemia (M6): outcome of bone marrow transplantation. *Leuk Lymphoma* 1999;35:99-107.
24. Choi SJ, Chi HS, Seo EJ, Park CJ. Monitoring of *bcr-abl* fusion transcript levels by quantitative real-time polymerase chain reaction in chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation. *Korean J Lab Med* 2003;23:221-8. (최수진, 지현숙, 서울주, 박찬정. 만성골수성백혈병에서 조혈모세포이식 후 실시간 역전사 중합효소연쇄반응법을 이용한 최소잔존질병 추적에 관한 연구. *대한진단검사의학회지* 2003;23:221-8.)