

## t(8;21) 잠재 염색체 변화로 인해 *RUNX1-RUNX1T1* 재배열을 보인 근네배수체증 급성골수백혈병 1예

임미정<sup>1</sup> · 이진경<sup>1</sup> · 이동영<sup>1</sup> · 홍영준<sup>1</sup> · 홍석일<sup>1</sup> · 강혜진<sup>2</sup> · 장윤환<sup>1</sup>

원자력병원 진단검사의학과<sup>1</sup> · 혈액종양내과<sup>2</sup>

### Near-tetraploidy Acute Myeloid Leukemia with *RUNX1-RUNX1T1* Rearrangement Due to Cryptic t(8;21)

Mijeong Im, M.D.<sup>1</sup>, Jin Kyung Lee, M.D.<sup>1</sup>, Dong Young Lee, M.D.<sup>1</sup>, Young Joon Hong, M.D.<sup>1</sup>, Seok-Il Hong, M.D.<sup>1</sup>,  
Hye Jin Kang, M.D.<sup>2</sup>, and Yoon Hwan Chang, M.D.<sup>1</sup>

Departments of Laboratory Medicine<sup>1</sup> and Internal Medicine<sup>2</sup>, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

Tetraploidy or near-tetraploidy is a rare cytogenetic abnormality found in AML, and is divided into primary and secondary forms. The secondary tetraploidy or near-tetraploidy found in AML is known to be specifically associated with t(8;21). In this case report, FISH analysis detected *RUNX1-RUNX1T1* gene rearrangement in the absence of cytogenetic abnormality of t(8;21), which suggests the presence of unpaired t(8;21). This is the first case report of tetraploidy or near-tetraploidy AML with cryptic *RUNX1/RUNX1T1* in Korea. Although the prognosis of tetraploidy or near-tetraploidy with t(8;21) is known to be poor, this patient shows a relatively good clinical course compared to other reported cases. (*Korean J Lab Med* 2009;29:510-4)

**Key Words :** Tetraploidy, Near-tetraploidy, AML, *RUNX1-RUNX1T1*, Cryptic t(8;21)

## 서 론

과다배수체증(hyperdiploidy) 및 네배수체증(tetraploidy)은 급성림프모구백혈병(ALL)에서는 잘 알려져 있으나[1, 2] 급성 골수백혈병(AML)에서는 드문 염색체 변화로 주로 높은 연령대의 남성에서 de novo로 발생하며 관해율은 낮고 생존기간이 짧

은 것으로 알려져 있다[3, 4]. 외국에서는 이차성 네배수체증 또는 근네배수체증 AML로 중복된 t(8;21)을 지닌 증례가 13예 보고되고 그 중 중국에서 10예가 보고되어 이차성 근네배수체증 AML은 특히 t(8;21)과 연관이 있고 동아시아인에서 더 빈번히 발생하는 것으로 알려져 있다[5-9]. 본 저자들은 통상염색체검사에서 t(8;21)이 관찰되지는 않았으나 형광제자리부합법(FISH) 검사에서 *RUNX1-RUNX1T1* (*AML1-ETO*) 융합신호를 보인 근네배수체증 AML 환자를 경험하여 국내 최초로 보고하는 바이다.

## 증 례

44세 여자 환자로 내원 1개월 전부터 상기도감염 증상을 보였고 입원 시 시행한 혈액검사에서 혈색소 6.7 g/dL, 백혈구 3.6

Received : August 7, 2009  
Revision received : October 30, 2009  
Accepted : October 30, 2009  
Corresponding author : Yoon Hwan Chang, M.D.  
Department of Laboratory Medicine, Korea Cancer Center  
Hospital, 215-4 Gongneung-dong, Nowon-gu, Seoul 139-706,  
Korea  
Tel : +82-2-970-1283, Fax : +82-2-973-7143  
E-mail : cyhlabo@kcch.re.kr

\*본 연구는 원자력병원 방사선조직유전자은행운영사업 연구비(계정번호: 740802) 지원에 의하여 수행된 것임.

$\times 10^9/L$  (모세포 40%), 혈소판  $35 \times 10^9/L$ 로 범혈구감소증 소견을 보였으며 아우어 막대(Auer rod)가 관찰되었다(Fig. 1A). 골수검사를 시행한 결과 골수천자액 도말에서 거대골수모세포(giant myeloid blast)가 관찰되었고(Fig. 1B) 모세포는 64%였으며 골수생검에서는 80–90%의 높은 세포충실도를 보였다. 세포화학염색에서 모세포는 Periodic Acid–Schiff Stain (PAS) 음성, Sudan Black B (SBB) 양성 소견을 나타내었다. 유세포분석기로 시행한 면역표지자 검사에서는 CD33, CD34, myeloperoxidase (MPO), CD19가 각각 57%, 78%, 41%, 50%로 양성을 나타냈다. 골수천자액으로 시행한 염색체 검사에서는 87~89, X, -X, add(X)(q13)  $\times 2$ , -6, -8, -8, add(10)(p13)  $\times 2$ , -21, add(21)(q22)[cp14]/45, X, -X, add(X)(q13), -8, add(10)(p13), add(21)(q22)[3]/46, XX[3]의 핵형이 관찰되었다(Fig. 2).

FISH 검사에서는 locus specific identifier (LSI) 이중색이

중융합전위탐색자(dual color dual fusion translocation probe)를 사용하였다. LSI *RUNX1* 탐색자는 녹색스펙트럼형광단(spectrum green fluorophore)으로 표지되어 *RUNX1* 유전자를 포함한 21q22 부위에 부합화되며, LSI *RUNX1T1* 탐색자는 오렌지스펙트럼형광단으로 표지되어 *RUNX1T1* 유전자를 포함한 8q22 부위에 부합화된다. DNA 탐색자가 두 염색체 변곡점(breakpoint)의 양쪽을 모두 포함하고 있기 때문에 유전자 재배열이 일어난 세포에서는 1개의 오렌지 신호(정상 *RUNX1T1*), 1개의 녹색 신호(정상 *RUNX1*), 2개의 융합신호가 관찰된다. 골수천자액으로 시행한 FISH 검사에서는 *RUNX1*과 *RUNX1T1*의 융합 신호를 포함한 다양한 수의 *RUNX1*과 *RUNX1T1* 신호를 보였다(Fig. 3A). 이를 2009 International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN)으로 표기한 결과는 nuc ish(*RUNX1T1* $\times 3$ ), (*RUNX1* $\times 3$ ), (*RUNX1T1* con *RUNX1* $\times$

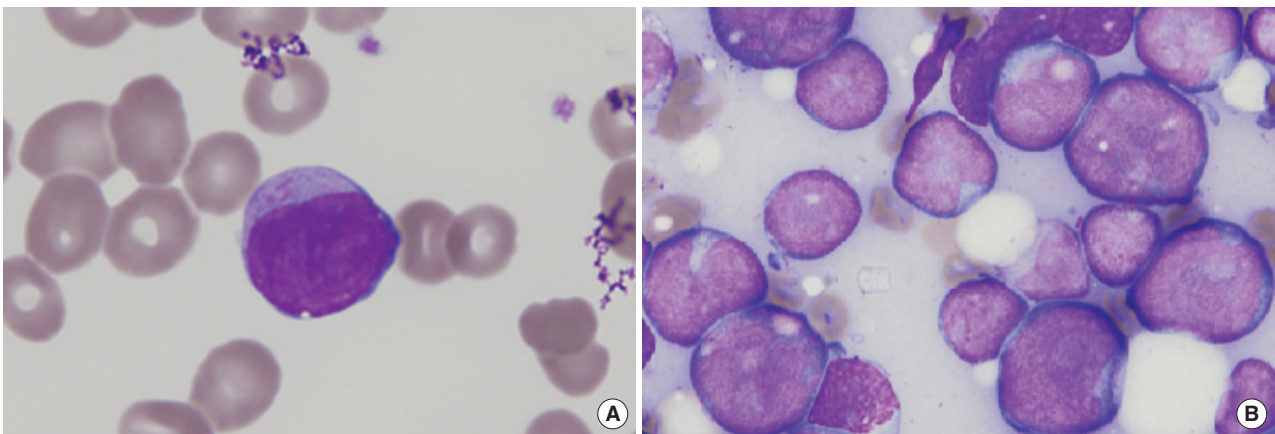


Fig. 1. Smear findings of the acute myeloid leukemia case. (A) Peripheral blood smear shows a large blast with Auer rods in the cytoplasm (Wright-Giemsa stain,  $\times 1,000$ ). (B) Bone marrow aspirate smear shows large blasts with irregular nuclear contours (Wright-Giemsa stain,  $\times 1,000$ ).

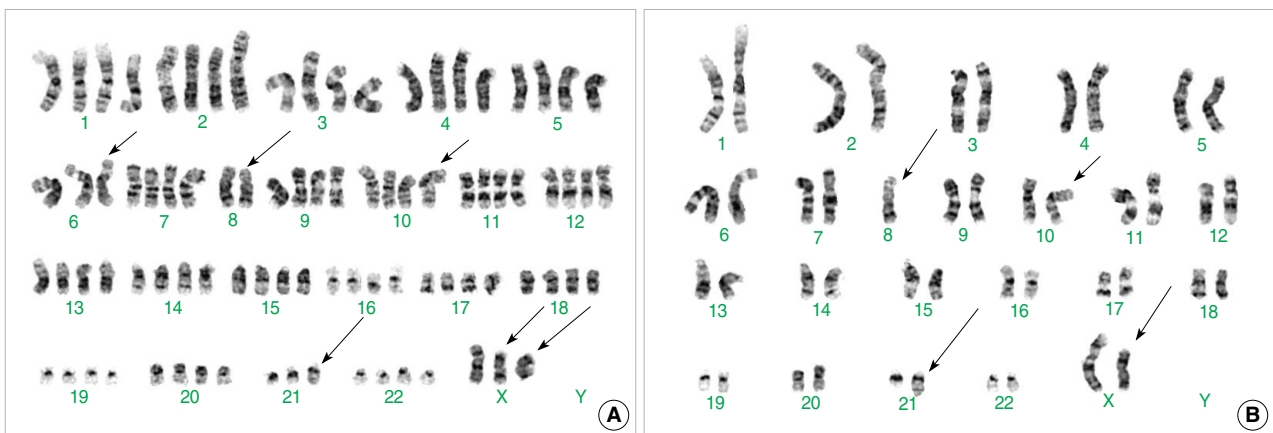


Fig. 2. Two representative karyotypes of the metaphases analyzed in the patient's bone marrow cells at the time of diagnosis. (A) shows 87,X,-X,add(X)(q13)  $\times 2$ , -6, -8, -8, add(10)(p13), -21, add(21)(q22) and (B) represents 45,X,-X,add(X)(q13), -8, add(10)(p13), add(21)(q22).

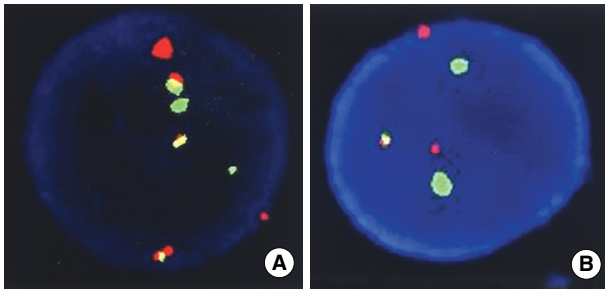


Fig. 3. *RUNX1-RUNX1T1* gene rearrangement detected by FISH. (A) Result of FISH analysis at the point of diagnosis. Shows an interphase cell with two orange (*RUNX1T1*) signals, two green (*RUNX1*) signals, and three fusion signals. (B) Result of FISH analysis two weeks after the diagnosis. An interphase cell has two orange (*RUNX1T1*) signals, two green (*RUNX1*) signals, and one fusion (*RUNX1/RUNX1T1*) signal.

1[150/500]/(*RUNX1T1*×6), (*RUNX1*×6), (*RUNX1T1* con *RUNX1*×2)[100/500]/(*RUNX1T1*×3~6), (*RUNX1*×3~6), (*RUNX1T1* con *RUNX1*×1~3)[250/500]이었다.

이상의 결과를 종합하여 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류로 t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*를 동반한 AML로 진단하였다. 관해유도 항암화학요법 시행 14일째 시행한 골수검사 소견에서 모세포가 6% 관찰되고 5%의 낮은 세포충실도를 보였으며 염색체 검사에서는 46,XX[20] 핵형을 보였으나 FISH 추적검사서서 nuc ish(*RUNX1T1*×3), (*RUNX1*×3), (*RUNX1T1* con *RUNX1*×1)[36/500]/(*RUNX1T1*×2~3), (*RUNX1*×2~4), (*RUNX1T1* con *RUNX1*×1~2)[10/500] 결과를 보여 *RUNX1-RUNX1T1* 재배열이 9.2%인 양성 소견이었으므로 관해되지 않은 것으로 진단하였다(Fig. 3B). 2주 후 다시 시행한 염색체 검사에서 46,XX [3] 핵형이 관찰되었고 FISH 검사 결과 *RUNX1-RUNX1T1* 재배열이 0%로 음성소견을 보였으나 골수검사 소견은 혈색소 9.7 g/dL, 백혈구  $0.33 \times 10^9/L$ , 혈소판  $19 \times 10^9/L$ 로 범혈구감소증이 호전되지 않았고 5%의 낮은 세포충실도를 보여 완전관해의 기준에는 부합되지 않았다. 6주 후에 시행한 골수검사서서 혈색소 9.6 g/dL, 백혈구  $2.6 \times 10^9/L$ , 혈소판  $67 \times 10^9/L$ 에 모세포 2%가 관찰되고 세포충실도 20~30%로 연령대비 정상수준이었으며 골수전자액으로 시행한 FISH 검사서서 *RUNX1-RUNX1T1* 재배열이 0%로 음성소견을 보여 완전관해로 진단하였다. 환자는 처음 진단시점으로부터 23개월이 지난 후에 시행한 혈액검사서서 혈색소 12.2 g/dL, 백혈구  $5.5 \times 10^9/L$  (모세포 0%), 혈소판  $171 \times 10^9/L$ 이었으며, 골수 검사서서도 완전관해 소견을 보였다. 25개월이 지난 시점인 2009년 7월에도 계속 외래 추적관찰 중이다.

## 고 찰

Lemez 등[10]은 근배수체증 AML을 기원에 따라 일차성과 이차성으로 나누었다. 일차성 근배수체증 AML 환자는 몇 가지 일반적인 특징을 보인다. 첫째, AML 진단 시에 검사된 대부분의 중기골수세포에서 근배수체증을 보인다. 둘째, 거대골수세포가 존재한다. 셋째, 적혈구계 또는 거핵구계열(megakaryocytic lineage)에서 형성이상을 보여 다능성골수전구세포(pluripotent myeloid precursor cell)로부터 기원했음을 나타낸다. 넷째, CD34 항원을 발현한다. 다섯째, 배양에서 granulocyte-macrophage colony-forming units (GM-CFU) 생성량이 적다. 여섯째, 전백혈병기(preleukemic phase)가 있고, 높은 연령대에서 발병되며 예후가 불량하다[10].

이차성 근배수체증 AML은 좀 더 분화된 골수전구세포(myeloid precursor cell)들로부터 기원하며 t(8;21)같은 염색체 이상의 중복(duplication)과 연관이 있다[11]. Xiao 등[5]은 근배수체증 AML에서 가장 많이 동반되는 t(8;21) 이상을 보이는 13예를 분석한 결과 임상적, 유전적 양상에서 다음의 공통점을 발견하였다. 환자 연령의 중앙값은 12세로 6세에서 61세였고, 여섯 증례는 남성, 일곱 증례는 여성이었다. 13예 중 7예(54%)가 소아로서, 과두배수체증 또는 네배수체증 AML이 높은 연령대에서 주로 나타나는 것과는 달리 소아의 비율이 높았다. 공통적인 특징은 다음과 같다. 첫째, 환자는 주로 동아시아인이었다(11/13). 둘째, 골수도말검사서서 거대하고 기괴한 골수모세포가 관찰되었다. 셋째, 네배수체증 또는 근배수체증 세포의 이차성 염색체변화는 t(8;21)을 지닌 이배체클론으로부터 기원하였지만 면역표현형 검사 결과는 전형적인 t(8;21)을 보이는 AML과 다른 양상을 나타내었다. CD2 또는 CD7은 근배수체증으로의 클론진화를 나타낼 수도 있다. 넷째, 예후가 불량하여 진단받은 후의 생존기간은 1년 미만이었다[5].

본 증례의 환자는 44세 한국인 여자 환자로, 골수도말 검사서서 거대하고 기괴한 모세포가 관찰되었다(Fig. 1B). 이는 세포 내 DNA 성분이 증가한 것을 의미하며 불량한 예후를 지니므로 백혈병 환자의 골수도말에서 거대하고 기괴한 모세포가 관찰될 경우에는 염색체 검사서서 네배수체 또는 근배수체 중기의 가능성을 염두에 둘 것을 권하고 있다[8].

염색체 검사서서 87~89,X,-X,add(X)(q13)×2,-6,-8,-8,add(10)(p13)×2,-21,add(21)(q22)[cp14]/45,X,-X,add(X)(q13),-8,add(10)(p13),add(21)(q22)[3]/46,XX[3]의 핵형이 관찰되어(Fig. 2) add(X)(q13),-8,add(10)(p13),add(21)(q22)이 초기이상이고 진화되면서 이상세포의 다배수체화(polyploidization)



및 추가적인 염색체 이상인 del(6), del(21)이 일어난 것으로 간주한다면 이차성 근배수체증 AML일 가능성이 있다.

Yamamoto 등[11]은 근배수체증 AML에서 LSI *RUNX1-RUNX1T1* 이중색이중융합전위탐색자를 사용하여 FISH 분석을 시행했을 때 2개의 오렌지 신호, 2개의 녹색 신호, 4개의 융합신호(2 *RUNX1*, 2 *RUNX1T1*, and 4 *RUNX1-RUNX1T1*)를 관찰하였고 이는 t(8;21)이 중복된 근배수체증 세포를 나타낸다고 보고하였다. 본 증례의 환자는 2개의 오렌지 신호, 2개의 녹색 신호, 1개의 융합신호가 150개의 세포에서, 4개의 오렌지 신호, 4개의 녹색 신호, 2개의 융합신호가 100개의 세포에서, 3-6개의 오렌지 신호, 3-6개의 녹색 신호, 1-3개의 융합신호가 250개의 세포에서 각각 관찰되어 t(8;21)이 단순히 중복된 양상은 아니지만 염색체 검사에서 발견하지 못한 *RUNX1-RUNX1T1* 재배열이 존재함을 알 수 있었다. 본 증례의 환자에서 관찰된 2개의 오렌지 신호, 2개의 녹색 신호, 1개의 융합신호는 three-way translocation에서 관찰되는 소견이며[12] 100개의 세포에서 관찰된 4개의 오렌지 신호, 4개의 녹색 신호, 2개의 융합신호는 잠재 three-way translocation이 중복되어 나타난 신호일 가능성도 생각해볼 수 있다. Sarriera 등[13]에 따르면 t(8;21)은 관찰되지 않으나 중합효소연쇄반응(PCR) 검사에서만 *RUNX1-RUNX1T1* 융합 RNA 전사(transcript)가 관찰되는 경우가 112예의 *RUNX1-RUNX1T1*+AML 중 5예(4%)가 보고되었고 전형적인 *RUNX1-RUNX1T1*+AML과는 달리 완전관해율이 낮았고 불량한 예후를 보였으며 그 중 2예는 불량한 예후와 연관된 높은 백혈구 수치를 보였다고 한다. 국내에서는 핵형 검사에서는 t(8;21)이 발견되지 않고 역전사효소(reverse transcriptase) PCR (RT-PCR)과 FISH에서만 전형적인 *RUNX1-RUNX1T1* 재배열이 발견된 예는 있으나[14], 배수체증 또는 근배수체증에 동반된 잠재(cryptic) *RUNX1-RUNX1T1* 발견은 본 증례가 처음이다. FISH 검사가 *RUNX1-RUNX1T1* 재배열의 간접적인 증거만을 제시한다는 점을 감안하면 RT-PCR 검사를 시행하여 융합 RNA 전사를 확인하고, 중기(metaphase) FISH 검사를 통해 명확한 전위 양상을 파악할 필요가 있으나 보관된 검체의 상태가 불량하여 추가 검사를 시행하지 못한 점이 본 논문의 제한점이다.

본 증례의 면역표현형 검사에서 CD33, CD34, MPO, CD19가 양성을 나타냈는데, 특히 CD19의 발현은 세계보건기구(WHO) 분류로 t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*를 동반한 AML에서 빈번하게 발현되는 것으로 알려져 있다[15].

본 증례의 환자는 t(8;21)을 동반한 배수체증 또는 근배수체증 외에 다른 이차염색체변화인 del(6), del(21)이 복합적으로

존재하였다. del(21)의 단독이상은 드물게 나타나며 주로 AML과 만성골수백혈병(CML)에 잘 동반되고 생존기간은 31개월에서 54개월 이상이었으며 2-13개월 만에 사망한 경우도 있다고 보고되었으나[16] 본 증례에서처럼 다른 염색체 변화와 동반되었을 때의 예후적 의의는 알려지지 않았다.

t(8;21)을 동반한 배수체증 또는 근배수체증 AML 환자의 예후는 불량하며 진단받은 후 생존기간이 1년 미만으로 알려져 있으나[5] 본 증례의 경우는 진단받은 시점으로부터 25개월이 지난 현재시점(2009년 7월)까지 환자가 관해 상태를 유지하며 생존해 있으므로 지금까지 발표된 예들에 비해서는 상대적으로 좋은 예후를 보이고 있다.

## 요 약

배수체증 및 근배수체증은 AML에서 드물게 나타나는 염색체 이상으로 일차성과 이차성으로 구별되며 이차성 배수체증 또는 근배수체증 AML은 특히 t(8;21)과 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 본 증례에서는 FISH 검사결과에서 *RUNX1-RUNX1T1* 유전자 재배열이 보여 염색체 검사에서 발견되지 않은 t(8;21)의 존재를 시사하였다.

본 증례는 배수체증 또는 근배수체증에 동반된 잠재(cryptic) *RUNX1-RUNX1T1*이 발견된 국내 첫 보고이며, t(8;21)을 동반한 배수체증 또는 근배수체증 AML의 예후는 불량한 것으로 알려져 있으나 이 환자는 다른 예들에 비해서 상대적으로 좋은 예후를 보이고 있다.

## 참고문헌

1. Secker-Walker LM, Prentice HG, Durrant J, Richards S, Hall E, Harrison G. Cytogenetics adds independent prognostic information in adults with acute lymphoblastic leukaemia on MRC trial UKALL XA. MRC adult leukaemia working party. Br J Haematol 1997;96: 601-10.
2. Pui CH, Carroll AJ, Head D, Raimondi SC, Shuster JJ, Crist WM, et al. Near-triploid and near-tetraploid acute lymphoblastic leukemia of childhood. Blood 1990;76:590-6.
3. Mitelman F, Johansson B, et al. (Eds.). Mitelman database of chromosome aberrations in cancer. <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman> (Updated on May 2009).
4. Iyer RV, Sait SN, Matsui S, Block AW, Barcos M, Slack JL, et al. Massive hyperdiploidy and tetraploidy in acute myelocytic leukemia

- and myelodysplastic syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;148: 29-34.
5. Xiao Z, Liu S, Liu X, Yu M, Hao Y. Tetraploidy or near-tetraploidy clones with double 8;21 translocation: a non-random additional anomaly of acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22). *Haematologica* 2005;90:413-4.
  6. Testa JR, Oguma N, Pollak A, Wiernik PH. Near-tetraploid clones in acute leukemia. *Blood* 1983;61:71-8.
  7. Abe R, Raza A, Preisler HD, Tebbi CK, Sandberg AA. Chromosomes and causation of human cancer and leukemia. LIV. Near-tetraploidy in acute leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1985;14:45-59.
  8. Xue Y, Pan Y, Liu Z, Li J, Guo Y, Xie X. Tetraploid or near-tetraploid clones characterized by two 8;21 translocations and other chromosomal abnormalities in two patients with acute myeloblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1996;92:18-23.
  9. Xue Y, He J, Wang Y, Guo Y, Xie X, He Y, et al. Secondary near-pentaploidy and/or near-tetraploidy characterized by the duplication of 8;21 translocation in the M2 subtype of acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2000;71:359-65.
  10. Lemez P, Michalová K, Zemanová Z, Marinov I, Trpáková A, Moravcová J, et al. Three cases of near-tetraploid acute myeloid leukemias originating in pluripotent myeloid progenitors. *Leuk Res* 1998;22: 581-8.
  11. Yamamoto K, Nagata K, Kida A, Tsurukubo Y, Hamaguchi H. CD7+ near-tetraploid acute myeloblastic leukemia M2 with double t(8;21)(q22;q22) translocations and Aml1/ETO rearrangements detected by fluorescence in situ hybridization analysis. *Int J Hematol* 2001; 74:316-21.
  12. Udayakumar AM, Alkindi S, Pathare AV, Raeburn JA. Complex t(8;13;21)(q22;q14;q22)—a novel variant of t(8;21) in a patient with acute myeloid leukemia (AML-M2). *Arch Med Res* 2008;39:252-6.
  13. Sarriera JE, Albitar M, Estrov Z, Gidel C, Aboul-Nasr R, Manshouri T, et al. Comparison of outcome in acute myelogenous leukemia patients with translocation (8;21) found by standard cytogenetic analysis and patients with AML1/ETO fusion transcript found only by PCR testing. *Leukemia* 2001;15:57-61.
  14. Kim H, Kim M, Lim J, Kim Y, Han K, Kim SY, et al. A case of acute myeloid leukemia with masked t(8;21). *Korean J Lab Med* 2006;26: 338-42. (김현정, 김명신, 임지향, 김용구, 한경자, 김성용 등. Masked t(8;21)을 보이는 급성골수성백혈병 1예. 대한진단검사의학회지 2006;26: 338-42.)
  15. Swerdlow SH, Campo E, et al. eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2008:110-23.
  16. Huret JL, Banerjee S, et al. (Eds.). Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology. <http://atlasgeneticsoncology.org/index.html> (Updated on Jan 2009).