

A Case of Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis with Severe Osteosclerosis

Kyo Kwan Lee, M.D.¹, Han-Ik Cho, M.D.², Hyun-Sook Chi, M.D.³, Do Yeun Kim, M.D.⁴, Seok-Lae Chae, M.D.¹,
and Hee Jin Huh, M.D.¹

Departments of Laboratory Medicine¹ and Internal Medicine⁴, Dongguk University Ilsan Hospital, Goyang; Department of Laboratory Medicine², Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; Department of Laboratory Medicine³, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Essential thrombocythemia (ET) is a chronic myeloproliferative neoplasm that involves primarily the megakaryocytic lineage. After many years, a few patients with ET may develop bone marrow (BM) fibrosis and rarely develop osteosclerosis. A 60-yr-old female was admitted due to severe left upper quadrant abdominal discomfort. She had been diagnosed as ET 19 yrs ago. On liver computed tomography severe splenomegaly was shown. Laboratory tests revealed WBC $24.3 \times 10^9/L$, hemoglobin 13.4 g/dL, platelets $432 \times 10^9/L$, lactate dehydrogenase 4,065 IU/L (reference range; 240-480). Blood smear demonstrated leukoerythroblastosis, teardrop cells, and giant and hypogranular platelets. BM study revealed inadequate aspirate due to dry tap. BM biopsy showed clusters of dysplastic megakaryocytes, grade 3 fibrosis, and severe osteosclerosis. Major/minor *BCR-ABL* 1 rearrangement and *JAK2* V617F mutation were not detected. Cytogenetic studies revealed normal karyotype. According to the 2008 WHO diagnostic criteria, the patient was diagnosed as having post-essential thrombocythemia myelofibrosis with severe osteosclerosis. (*Korean J Lab Med* 2010; 30:122-5)

Key Words : *Essential thrombocythemia, Myelofibrosis, Osteosclerosis*

서 론

진성혈소판증가증은 일차적으로 거대핵세포계열이 증가하는 만성골수증식성종양이다. 말초혈액에서 지속적인 혈소판 증가와 골수에서 큰 성숙 거대핵세포가 증가하는 것이 특징이며 임상적으로 혈전 또는 출혈 증상을 보인다. 진성혈소판증가증은 무통성 질환으로 장기간 증상이 없다가 혈액전이나 출혈 증상으로 발현된다[1].

일부 환자에서는 드물게 수년 후 골수 섬유화와 골수화생, 골수외조혈로 진행하며 극히 드물게 골경화증(osteosclerosis)까

지 진행한다[2-5]. 2008년 WHO에서는 진성혈소판증가증 후 골수섬유화(post-essential thrombocythemia myelofibrosis) 진단기준을 발표하여 새로운 진단기준을 제시하였다[6]. 저자들은 진성혈소판증가증으로 진단된 과거력이 있는 환자에서 골수섬유화와 심한 골경화증을 보여 진성혈소판증가증 후 골수 섬유화로 진단한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

60세 여자 환자로 좌상복부 불편감을 주소로 내원하였다. 신체검사에서 비장은 2횡지 축지되었다. 간컴퓨터단층촬영상 25 cm가 넘는 심한 비장종대가 관찰되었다. 환자는 과거력상 19년 전 진성혈소판증가증으로 진단받고 별다른 치료 없이 지내왔다. 1990년 진성혈소판증가증 진단 시 일반 혈액 검사에서 백혈구 $9.0 \times 10^9/L$, 혈색소 14.9 g/dL, 혈소판 $1,080 \times 10^9/L$ 이었다. 골수흡인검사에서 많은 수의 핵엽과 많은 양의 세포질을 가진

Received : June 30, 2009

Manuscript No : KJLM09-084

Revision received : February 16, 2010

Accepted : February 17, 2010

Corresponding author : Hee Jin Huh, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Dongguk University Ilsan Hospital, 814 Siksa-dong, Ilsandong-gu, Goyang 410-773, Korea
Tel : +82-31-961-7893, Fax : +82-31-961-7902
E-mail : hjhuh@duih.org

거대핵세포가 중등도로 증가하였다. 골수생검소견에서 세포충실도는 70%였고 M:E ratio가 3.8:1로 과립구가 적혈구에 비해 상대적으로 약간 증가하였으며 거대핵세포가 중등도로 증가하고 무리를 이루며 과분엽핵 소견을 보이고 섬유화 소견은 보이지 않았다(Fig. 1).

본원 내원 후 시행한 검사 소견상 일반 혈액 검사에서는 백혈구 $24.3 \times 10^9/L$, 혈색소 13.4 g/dL, 혈소판 $432 \times 10^9/L$ 이었다. 백혈구 감별계산에서 전골수구 1%, 골수구 16%, 후골수구 1%, 대상호중구 3%, 분엽호중구 56%, 림프구 10%, 단구 7%, 호산구 2%, 호염기구 4%, 유핵적혈구 1/100 WBCs였다. 화학 검사에서는 lactate dehydrogenase (LDH) 4,065 IU/L (참고치; 240–480), alkaline phosphatase 305 IU/L (참고치; 35–

129), gamma-glutamyl transferase 159 IU/L (참고치; 5–36), 요산 9.7 mg/dL (참고치; 2.4–5.7)이었고 응고검사에서는 prothrombin time 14.0초(참고치; 9.8–12.7)였다.

말초혈액도말검사에서 백적혈모구증(leukoerythroblastosis), 눈물방울모양의 적혈구, 거대혈소판과 저과립 혈소판 소견을 보였다. 골수흡인검사 결과는 건성천자였다. 골수생검 검사에서 거대핵세포는 국소적 무리를 이루었고 잔가지골(trabecular bone)은 넓고 불규칙한 골경화증 소견을 보였다(Fig. 2A). Reticulin 및 Masson's trichrome 염색에서 grade 3의 섬유화가 관찰되었다(Fig. 2B). 골수흡인검체는 건성천자였기 때문에 골수흡인 당시 채취한 혈액검체로 시행한 검사에서 major 및 minor *BCR-ABL1* 재배열과 *JAK2* V617F 변이는 없었으며 염색체 검사에서 정상 핵형이었다.

고 찰

진성혈소판증가증 진단 후 골수섬유화의 특징으로 말초혈액에 미성숙골수전구세포의 출현, 치료 여부에 관련 없이 혈색소 감소, 혈청 LDH 증가에 이어서 점진적인 혈소판 수 감소, 백혈구 증가와 점진적인 비장비대 소견을 보고한 예가 있다[7]. 혈소판이 증가하는 골수증식성 종양 중 진성혈소판증가증은 혈소판 증가증이 동반된 일차골수섬유증의 전섬유화 및 초기 섬유화 단계와의 감별이 중요하다. 혈소판증가증을 동반한 초기 일차골수섬유증은 진성혈소판증가증에 비해 골수섬유화로 진행률이 높고 생존율이 더 낮으며 진단에 따른 치료전략이 다르기 때문이다[8–10]. Polycythemia Vera Study Group (PVSG) 진단 기준에 따라 진성혈소판증가증으로 진단받은 438명의 환자들

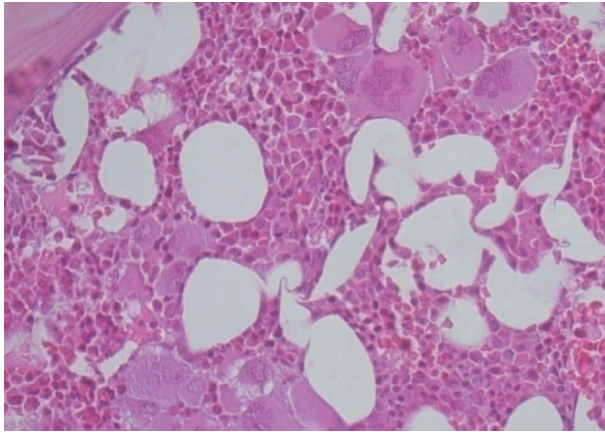


Fig. 1. Initial bone marrow biopsy showing enlarged megakaryocytes. They reveal abundant amount of cytoplasm and deeply lobulated and hyperlobulated (stag-horn-like) nuclei (H&E stain, $\times 400$).

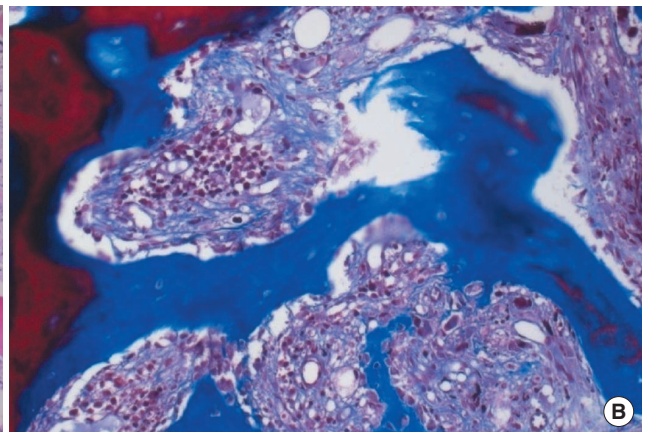
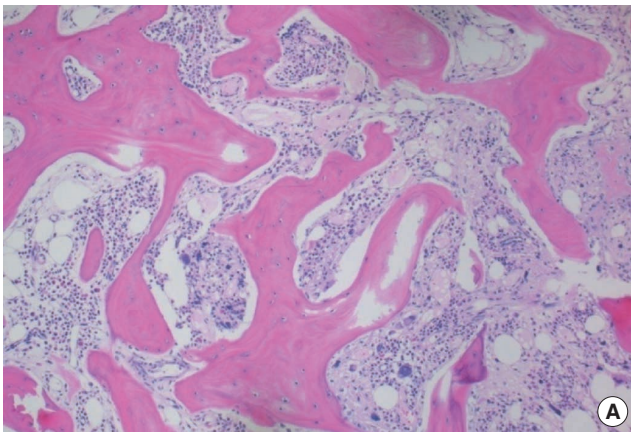


Fig. 2. Follow-up bone marrow biopsy after 19 yr. (A) Osteosclerosis characterized by broad, irregular bony trabeculae (H&E stain, $\times 100$). (B) Coarse bundles of collagen fibers (Masson's trichrome stain, $\times 200$).

을 WHO 기준으로 재분류하면 실제 혈소판증가증은 162명이고 나머지는 일차골수섬유증의 전섬유화(184명)나 초기 섬유화(137명) 단계였다는 보고가 있다[9]. 진성혈소판증가증은 골수 조직검사에서 크고 거대하며 세포질의 양이 풍부하고 핵은 과분엽된 거대핵세포가 증가하고 호중구 및 적혈구 생성 증가나 좌방이동이 없다. 이에 비해 일차골수섬유증의 전섬유화 및 초기 섬유화 단계는 비전형적인 거대핵세포가 특징적으로 보이고 과립구 증식에 따른 골수 세포충실도 증가와 적혈구 조혈 감소가 동반되며 백적혈모구증, 혈청 LDH 증가, 빈혈, 비장종대 중 두 가지 이상의 소견을 보이는 것이 두 질환의 주요 감별점이다[6]. 본 환자는 처음 진단 시 빈혈과 백적혈모구증이 없고, 골수 흡인 및 생검소견에서 과분엽핵과 많은 양의 세포질을 가진 거대핵세포가 중등도로 증가하였으며, 세포충실도가 70%이고 M:E ratio가 3.8:1로 과립구가 적혈구에 비해 상대적으로 약간 증가하여 진성혈소판증가증으로 진단받았다.

2008년 WHO는 새로운 진성혈소판증가증 진단기준을 발표하면서 International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT)의 제안을 채택하여 진성혈소판증가증 후 골수섬유화 진단기준을 발표하였다[11, 12]. 골수섬유화 골수소견을 보이는 환자의 진단 시는 일차골수섬유증과 골수증식성종양이 진행되어 보이는 골수섬유화와와의 감별진단이 필요하다. 본 환자는 진성혈소판증가증으로 진단된 과거력이 있고 grade 3의 골수섬유화가 있어서 필요기준 두 가지를 만족하고 부가적인 진단기준 중 빈혈과 신체 증상을 제외하고 말초혈액도말검사에서 백적혈모구증 소견, 간김퓨터단층촬영상 25 cm가 넘는 심한 비장종대 소견, 그리고 LDH 증가 소견, 세 가지를 만족하여 진성혈소판증가증 후 골수섬유화로 진단할 수 있었다. 진성혈소판증가증 후 골수섬유화 환자의 예후는 de novo 일차골수섬유증 환자와 다르지 않은 것으로 보고되었다[7].

골경화증은 골형성의 증가로 인해 골밀도가 증가된 상태를 지칭하며 주로 골수증식성종양이나 전이성 암종에서 심한 골수섬유화와 동반되어 나타나는데 골수증식성 종양일 경우 골수경화증(osteomyelosclerosis)으로도 불린다[1]. 골경화증은 드물게 다발성 골수종, 호지킨 림프종에서 보고되기도 한다[13, 14]. 골수섬유화의 기전으로 거대핵세포와 활성화된 단구에서 transforming growth factor beta (TGF- β), fibroblast growth factor, platelet-derived growth factor와 vascular endothelial growth factor (VEGF)와 같은 다양한 성장인자들이 비정상적으로 분비되어 이차적으로 골수기질이 증식한다는 보고가 있고, 생쥐모델에서는 thrombopoietin (TPO)이 과다발현되거

나 전사인자인 GATA-1이 거대핵세포계열에서 제한적으로 과소발현된다는 보고가 있다[15]. 다른 인자로 혈소판증가증 후 이차적인 골수섬유화 환자의 염색체 검사 결과 t(X:17)(q27;q22)이 발견되었고 bone morphogenetic protein antagonist 유전자 NOG가 일부 골수증식성종양에서 골수섬유화 과정에 관여한다고 보고하였다[16].

진성혈소판증가증에서 골수섬유화를 보이는 경우는 드물고 골경화증까지 진행되는 경우는 극히 드물며 아직 국내에 보고된 경우가 없다. 본 환자는 2008 WHO 진단기준에 따라 심한 골경화증을 동반한 진성혈소판증가증 후 골수섬유화로 진단할 수 있었다.

요 약

진성혈소판증가증은 일차적으로 거대핵세포계열이 증가하는 만성골수증식성종양으로 드물게 수년 후 골수 섬유화로 진행하며 극히 드물게 골경화증(osteosclerosis)까지 진행한다. 본 예는 60세 여자 환자로 좌상복부 불편감을 주소로 내원하였다. 환자는 19년 전 진성혈소판증가증으로 진단된 과거력이 있었다. 입원 후 시행한 간김퓨터단층촬영상 심한 비장종대가 관찰되었다. 검사실 소견은 다음과 같다; 백혈구 $24.3 \times 10^9/L$, 혈색소 13.4 g/dL, 혈소판 $432 \times 10^9/L$, lactate dehydrogenase 4,065 IU/L (참고치: 240-480). 말초혈액도말검사에서 백적혈모구증, 눈물방울모양의 적혈구, 거대혈소판과 저과립 혈소판 소견을 보였다. 골수흡인검사 결과는 건성천자였다. 골수생검검사에서 거대핵세포는 국소적 무리를 이루었고 grade 3의 섬유화가 관찰되었으며 골경화증 소견을 보였다. Major 및 minor BCR-ABL1 재배열과 JAK2 V617F 변이는 없었으며 염색체 검사에서 정상 핵형이었다. 환자는 2008 WHO 진단기준에 따라 골경화증을 동반한 진성혈소판증가증 후 골수섬유화로 진단할 수 있었다.

참고문헌

- Bain BJ, Clark DM, et al. eds. Bone marrow pathology. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science, 2001:468-9.
- Buhr T, Georgii A, Choritz H. Myelofibrosis in chronic myeloproliferative disorders. Incidence among subtypes according to the Hannover Classification. Pathol Res Pract 1993;189:121-32.
- Thiele J, Kvasnicka HM, Schmitt-Graeff A, Zankovich R, Diehl V. Follow-up examinations including sequential bone marrow biop-

- sies in essential thrombocythemia (ET): a retrospective clinicopathological study of 120 patients. *Am J Hematol* 2002;70:283-91.
4. Kreft A, Buche G, Ghalibafian M, Buhr T, Fischer T, Kirkpatrick CJ. The incidence of myelofibrosis in essential thrombocythaemia, polycythaemia vera and chronic idiopathic myelofibrosis: a retrospective evaluation of sequential bone marrow biopsies. *Acta Haematol* 2005;113:137-43.
 5. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, Boveri E, Elena C, Pietra D, et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica* 2008;93:1645-51.
 6. Thiele J, Kvasnicka HM, et al. Essential thrombocythaemia. In: Swerdlow SH, Campo E, et al. eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC, 2008:48-50.
 7. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Talam C, Gomez M, Montserrat E. Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocythaemia: actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. *Br J Haematol* 2002;118:786-90.
 8. Kvasnicka HM and Thiele J. The impact of clinicopathological studies on staging and survival in essential thrombocythemia, chronic idiopathic myelofibrosis, and polycythemia rubra vera. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:362-71.
 9. Thiele J and Kvasnicka HM. Chronic myeloproliferative disorders with thrombocythemia: a comparative study of two classification systems (PVSG, WHO) on 839 patients. *Ann Hematol* 2003;82:148-52.
 10. Thiele J and Kvasnicka HM. Clinicopathological criteria for differential diagnosis of thrombocythemias in various myeloproliferative disorders. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:219-30.
 11. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110:1092-7.
 12. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 2008;22:437-8.
 13. Lee CK, Kim HK, Lee KN. A case of multiple myeloma associated with osteosclerosis. *Korean J Clin Pathol* 1991;11:103-8. (이창규, 김혜경, 이갑노. 골경화증을 동반한 다발성 골수종 1예. 대한임상병리학회지 1991;11:103-8.)
 14. Song SH, Lee HS, Park KU, Song J. A case of Hodgkin's lymphoma with bone marrow involvement showing severe osteosclerosis. *Korean J Lab Med* 2005;25:24-7. (송상훈, 이혜승, 박경운, 송정환. 호지킨 림프종에서 심한 골경화증을 동반한 골수침범 1예. 대한진단검사의학회지 2005; 25: 24-7.)
 15. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J Clin Oncol* 2005;23:8520-30.
 16. Andrieux J, Roche-Lestienne C, Geffroy S, Desterke C, Grardel N, Plantier I, et al. Bone morphogenetic protein antagonist gene NOG is involved in myeloproliferative disease associated with myelofibrosis. *Cancer Genet Cytogenet* 2007;178:11-6.