

# 45,X,-Y,t(8;17)(q22;p13)이 관찰된 급성골수성백혈병에서 Masked t(8;21)이 확인된 1예

## A Case of Masked t(8;21) in Acute Myeloid Leukemia with Cytogenetic Abnormality of 45,X,-Y,t(8;17)(q22;p13)

심혁<sup>2</sup> · 이영진<sup>1,3</sup>

Hyeok Shim, M.D.<sup>2</sup>, Young-Jin Lee, M.D.<sup>1,3</sup>

원광대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>1</sup>, 내과학교실<sup>2</sup>, 원광의학연구소<sup>3</sup>

Departments of Laboratory Medicine<sup>1</sup> and Internal Medicine<sup>2</sup>, Institute of Wonkwang Medical Science<sup>3</sup>, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

The t(8;21)(q22;q22) is one of the most frequent structural chromosomal anomaly found in AML, occurring in about 5% of all AML and in 10% of AML with maturation (M2). And approximately 3.4% of AML with t(8;21)(q22;q22) occurs as a complex chromosomal abnormality and occasionally shows discrepancy between cytogenetic and molecular genetic analyses. We report a case of 42 yr old male patient that revealed morphological characteristics of AML-M2 and karyotypic abnormality of 45,X,-Y,t(8;17)(q22;p13) without visible involvement of chromosome 21 by conventional cytogenetic study with masked t(8;21) identified by FISH using *RUNX1/RUNX1T1* probes. FISH confirmed nuc ish (*RUNX1T1x3*),(*RUNX1x3*), (*RUNX1T1* con *RUNX1x1*). According to the results of conventional cytogenetic and FISH analyses, the karyotype was revised to 45,X,-Y,t(8;17;21)(q22;p13;q22).

**Key Words:** AML-M2, Masked t(8;21), t(8;17;21)(q22;p13;q22)

### 서 론

WHO분류에 의한 급성골수성백혈병 진단에 세포유전 및 분자유전 검사는 분류, 예후, 병인을 파악하는데 중요한 역할을 한다. 염색체 이상은 전통적인 G-띠(band)의 세포유전으로 확인하는 것이 기본적인 방법이나 양질의 중기세포의 염색체가 존재해야 하며, 표지염색체(marker chromosome), 복합전위(complex translo-

cation), 미세결실(microdeletion), 잠재전위(cryptic translocation) 등이 존재하는 경우는 정확한 판독이 어렵다. 이러한 경우에는 형광제자리부합법(FISH) 및 중합효소연쇄반응(PCR)법 등이 함께 이용되고 있다[1]. 전통적인 세포유전검사와 분자유전검사인 형광제자리부합법 또는 중합효소연쇄반응법 결과가 일부에서 불일치를 보이며, 이때에는 치료 후 추적검사로 비정상적 결과가 보인 검사를 모두 시행해야 한다.

t(8;21)은 Rowley [2]에 의해 급성골수성백혈병에서 염색체이상을 처음으로 보고하였으며, 형태학적으로는 주로 AML with maturation (AML-M2)에서 보이며 약 70% 이상에서 다른 염색체 이상을 동반하고, 이중 성염색체 결실이 빈번하게 관찰된다[3]. 대부분의 t(8;21)(q22;q22)는 전통적인 세포유전검사로 검출이 가능하나 드물게 세포유전검사로 검출되지 않고 분자유전학적 방법인 형광제자리부합법 또는 중합효소연쇄반응법 등으로 검출되는 경우를 masked t(8;21)이라 하며 3개 이상의 염색체 복합전위(three-way variant translocation)가 보인 증례에서 주로 보고되어 있다. Kim 등[4]이 국내에서 처음으로 45,X,-Y염색체를 보인 급성골수성백혈병환자에서의 masked t(8;21)을 보고하였고, 국외에서 3개 이상의 염색체에서 복잡한 형태의 염색체 전위를 보인 masked t(8;21)의

**Corresponding author:** Young Jin Lee, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Wonkwang University School of Medicine, 895 Muwang-ro, Iksan 570-711, Korea  
Tel: +82-63-859-1862, Fax: +82-63-842-3786, E-mail: jin20@wku.ac.kr

Received: May 26, 2011

Revision received: June 13, 2011

Accepted: June 13, 2011

\*This paper was supported by Wonkwang University in 2011.

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2011, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

10여 증례가 보고되어 있다[5-10].

저자들은 42세 남자환자에서 형태학적으로 AML-M2를 보였고, 세포유전검사는 45,X,-Y,t(8;17)(q22;p13)이었으나, masked t(8;21)이 의심되어 *RUNX1/RUNX1T1* 탐색자를 이용한 형광제자리부합법검사에서 8번 염색체와 21번 염색체의 융합유전자가 검출되어 masked t(8;21)을 확인하고 최종 45,X,-Y,t(8;17;21)(q22;p13;q22)로 수정하여 보고한 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

환자는 42세 남자로 내원 약 10일 전부터 열과 오한으로 개인의원에서 치료 받았으나 혈액검사에서 백혈구수 증가 및 미성숙 백혈구가 보여 본원으로 전원 되었다. 입원 당시 시행한 혈액검사에서 백혈구수  $40.92 \times 10^9/L$  (모세포 22%), 혈색소 5.6 g/dL, 혈소판수  $17 \times 10^9/L$  이었으며, 말초혈액도말에서 일부 골수모구의 세포질에 1개의 아우어 막대(Auer rod)가 관찰되었다(Fig. 1A). 이학적 검사에서 특이소견은 없었으며 림프절과 간장 및 비장의 종대는 관찰되지 않았다. 골수검사에서 세포충실도는 90%로 증가되어 있었고, 유핵세포 중 골수모구가 35% 관찰되었으며, 골수모구는 세포가 크고 세포질이 비교적 풍부하며 호아주르 과립들을 함유하고 있었다. 또한, 상당수의 골수모구와 성숙 과립구가 관찰되었고, 세포화학염색에서 골수모세포는 periodic acid-Schiff 염색에 음성, su-

dan black B 염색에 양성 반응을 보여 형태학적으로 AML with maturation으로 진단하였다(Fig. 1B). 골수혈액으로 분석한 면역표현형검사서에서 CD13, CD33, myeloperoxidase (MPO)는 양성을 보였고 CD3, CD5, CD7, CD10, CD19, CD20, CD22, HLA-DR, CD56, CD61은 음성이었다. 골수혈액으로 시행한 염색체검사에서 분석한 중기세포 20개 모두 Y염색체 결실과 t(8;17)(q22;p13)이 관찰되었으나, 염색체 21번의 수 및 구조는 비정상적인 소견이 보이지 않아 45,X,-Y,t(8;17)(q22;p13)[20]으로 보고하였다(Fig. 2). 형태학적으로 AML-M2이었으나 45,X,-Y,t(8;17)(q22;p13)이 관찰되어 masked t(8;21)가 의심되어 locus specific identifier (LSI) 이중색이중융합전

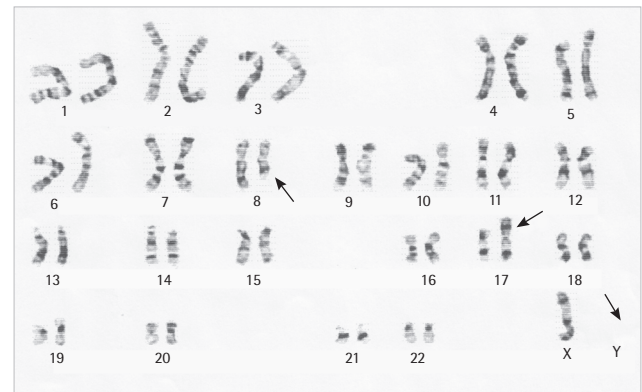


Fig. 2. The G-banded karyotype of the metaphases analyzed in the patient's bone marrow cells shows 45,X,-Y,t(8;17)(q22;p13). Arrows indicate abnormal chromosomes.

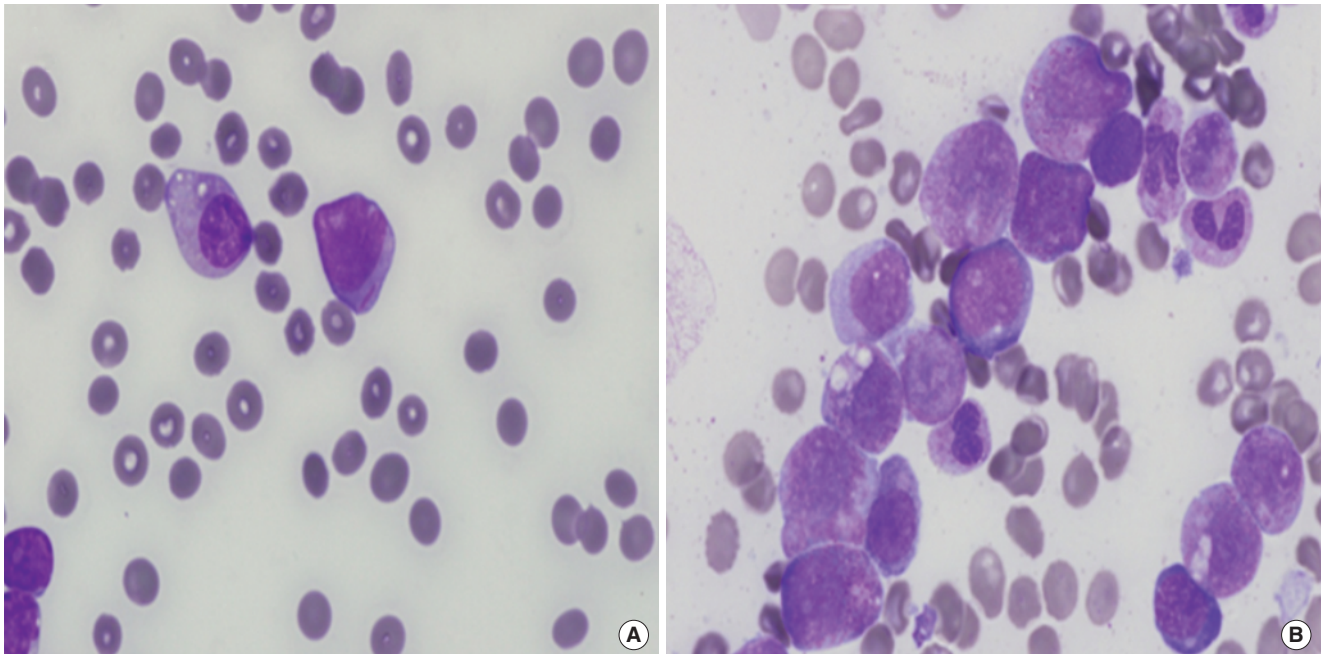


Fig. 1. The blasts in (A) peripheral blood smear containing single Auer rod and in (B) bone marrow aspirate smear (Wright-Giemsa stain, x1,000). They reveal large sized, round shaped nuclei with prominent nucleoli and moderate to abundant cytoplasm with azurophilic granules.

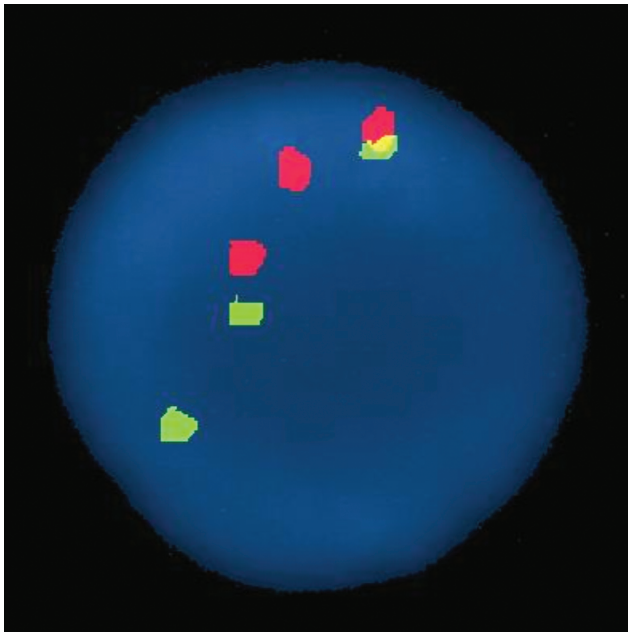


Fig. 3. FISH analysis for an *RUNX1/RUNX1T1* probe. Interphase FISH shows an abnormal pattern of three-way variant translocation with two green signals (*RUNX1*), two red signals (*RUNX1T1*), and one yellow fusion signal in 98% of the nuclei examined.

위탐색자(dual color dual fusion translocation probe)를 사용한 *RUNX1/RUNX1T1* (Vysis, Downer Grove, IL, USA)의 형광제자리 부합법검사를 시행한 결과 3방향변이전이(three-way variant translocation)에서 관찰되는 2개의 적색신호(정상 *RUNX1T1*), 2개의 녹색신호(정상 *RUNX1*), 1개의 융합신호인 비정형 양성신호가 500개 간기세포 중 490개에서 관찰되어 2009년 International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN)으로 표기한 결과는 nuc ish (*RUNX1T1*x3),(*RUNX1*x3),(*RUNX1T1* con *RUNX1*x1) [490/500]이었다(Fig. 3). 이상의 결과를 종합하여 최종 염색체 결과는 3방향변이전이인 45,X,-Y,t(8;17;21)(q22;p13;q22)으로 수정 보고하였다.

환자는 idarubicin과 Ara-C로 관해유도 화학요법을 시행받았고, 30일째 실시한 혈액검사서 백혈구수  $8.51 \times 10^9/L$ , 혈색소 9.6 g/dL, 혈소판수  $430 \times 10^9/L$ 이었고 골수검사에서는 세포충실도 70%, 골수모구 3.4%가 관찰되어 형태학적 완전관해조건을 보였다. 골수 혈액으로 염색체검사를 시행한 결과 20개 중기세포 모두에서 46,XY[20]을 보였고, 형광제자리부합법검사에서 *RUNX1-RUNX1T1* 재배열된 융합유전자는 보이지 않아 세포유전학적 및 분자유전학적 완전관해가 관찰 되었다. 진단 후 4개월에 HLA와 ABO가 일치하는 형제로부터 말초혈액조형모세포이식(peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT)을 받았다. 이식 전 환자와 공여자 간의 불일치가 보인 유전적다형성부위(variable number of tandem re-

peat, VNTR)는 이식 1개월 후에 공여자의 유전자로 완전히 전환되어 현재까지 무병상태로 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

t(8;21)(q22;q22)은 급성골수성백혈병에서 흔히 관찰되는 염색체 이상 중 하나로 8q22에 위치한 *RUNX1T1* 유전자와 21q22에 위치한 *RUNX1* 유전자 사이의 재배열로 형성된 *RUNX1T1-RUNX1* 융합 유전자가 정상적인 *RUNX1* 유전자의 주된 억제인자로 작용하여 백혈병이 발생하는 기전으로 알려져 있으며, *RUNX1*과 *RUNX1T1* 이외 다른 유전자들도 급성골수성백혈병의 발생에 관여됨이 보고되고 있어 아직 명확한 발생기전은 밝혀져 있지 않다[3]. 본 증례에서 관찰된 17p13은 종양억제인자인 *p53* 유전자가 존재하는 위치로 결실 또는 유전자변이와 관련되어 급성골수성백혈병, 골수형성이상증후군에서 관찰됨이 보고되고 있으나 *RUNX1*과 *RUNX1T1* 유전자와 상호작용을 하여 급성골수성백혈병의 발생 및 질환의 진행 등과의 연관성은 명확하지 않다[11]. 급성골수성백혈병의 진단기준은 말초혈액 또는 골수혈액에서 골수모구가 20% 이상이나 t(8;21), inv(16) 또는 t(16;16), t(6;9), inv(3) 또는 t(3;3), t(1;22) 등의 염색체 이상이 동반된 경우는 비록 골수모구가 20% 이하인 경우도 급성골수성백혈병 진단이 가능하며, 동반된 염색체 이상에 따라 예후가 달라지기 때문에 혈액종양에서 염색체검사는 필수이다. 분자유전학적 방법으로만 t(8;21)(q22;q22)이 검출되는 경우를 masked t(8;21)이라 하며 이는 3방향변이전이에서 관찰된다. Masked t(8;21)의 증례는 국내에서 Kim 등[4]이 32세 AML-M2 남자환자에서 핵형이 45,X,-Y이었으나 형광제자리부합법과 중합효소연쇄반응법을 이용하여 t(8;21)을 확인하였고, Im 등[12]은 44세 근배배체 증 급성골수성백혈병 여자 환자에서 보고하였다. 국외에서 masked t(8;21)은 10여 증례는 대부분 3개 이상의 염색체간 복합전위가 관찰되는 50세 이하 환자들에서 관찰되고 있다[5-10, 13-15]. 따라서 젊은 연령환자에서 형태학적으로 AML-M2소견이 보이나 염색체 8번 또는 염색체 21번의 단순변이형의 염색체 결과가 보일 때 masked t(8;21)을 의심하고 *RUNX1T1-RUNX1*에 대한 형광제자리부합법 또는 중합효소연쇄반응법검사가 요구된다.

본 증례의 경우도 42세 환자에서 형태는 AML-M2이면서 염색체 검사에서 45,X,-Y,t(8;17)(q22;p13)이 관찰되어, masked t(8;21)이 의심되어 형광제자리부합법(*RUNX1T1-RUNX1*) 검사에서 nuc ish (*RUNX1T1*x3),(*RUNX1*x3),(*RUNX1T1* con *RUNX1*x1)으로 판정되어 핵형을 45,X,-Y,t(8;17;21)(q22;p13;q22)로 수정하여 보고하였다.

급성골수성백혈병에서 t(8;21)(q22;q22)이 관찰되면 예후가 좋으나 골수모구가 CD56 양성인 경우 재발하여 예후가 나쁜 경우가 있다. Masked t(8;21)은 염색체 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 13, 14, 16, 16,



17, 18, 19, 20, X와 3방향 또는 4방향변이전이가 보고되고 있어 masked t(8;21)가 관찰되는 급성골수성백혈병은 단순한 t(8;21)(q22;q22)에 비해 염색체 불안정이 많을 것으로 생각되어 예후가 나쁠 것으로 추정하고 있다. 따라서 masked t(8;21)이 관찰되는 경우 고용량 화학요법 및 줄기세포이식 치료가 권장되고 있다. 본 증례와 같이 급성골수성백혈병에서 t(8;17)(q22;p13)를 보고한 Miyagi 등[7]의 증례는 1차 항암요법으로 완전관해 후 조혈모세포이식을 시행하고 2년이상 무병상태로 추적 관찰 중이며, 본 증례의 환자도 1차 항암요법 후 동종 조혈모세포이식을 시행하여 1년 이상 무병상태로 추적관찰 중임으로 유사한 임상적 경과를 보이고 있다.

따라서 masked t(8;21)가 보인 경우의 예후가 불량할 것으로 추정하지만 좋은 예후를 보인 증례와 불량한 예후를 보인 증례 등 다양하므로 많은 증례 자료를 수집하여 치료, 예후인자 등에 대한 분석이 요구된다.

## 요 약

t(8;21)(q22;q22)는 급성골수성백혈병에서 가장 흔한 구조적 염색체 이상 중의 하나이며 급성골수성백혈병의 약 5%, AML-M2의 10%에서 관찰된다. t(8;21)(q22;q22)를 보이는 급성골수성백혈병의 3.4%에서 복합 염색체 이상이 보이며, 때때로 세포유전결과와 분자유전결과 간에 불일치가 보인다. 저자들은 42세 남자환자에서 형태학적으로 AML-M2를 보이면서 통상적인 염색체검사에서 45,X,-Y,t(8;17)(q22;p13)이 관찰되고 21번 염색체에는 이상소견이 보이지 않았으나, 형광제자리부합법(RUNX1/RUNX1T1) 검사에서 t(8;21)이 관찰되어 masked t(8;21)을 확인하였다. 형광제자리부합법 결과는 nuc ish (RUNX1T1x3),(RUNX1x3),(RUNX1T1 con RUNX1x1) 이었고 염색체검사와 형광제자리부합법 결과를 토대로 염색체결과를 45,X,-Y,t(8;17;21)(q22;p13;q22)으로 수정하여 보고하였다.

## 참고문헌

- Cuneo A, Bigoni R, Cavazzini F, Bardi A, Roberti MG, Agostini P, et al. Incidence and significance of cryptic chromosome aberrations detected by fluorescence in situ hybridization in acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Leukemia* 2002;16:1745-51.
- Rowley JD. Identification of a translocation with quinacrine fluorescence in a patient with acute leukemia. *Annales Genetiques* 1973;16: 109-12.
- Swerdlow S, Campo E, et al. eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC, 2008:110-8.
- 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.
- Vundinti BR, Kerketta L, Madkaikar M, Jijina F, Ghosh K. Three way translocation in a new variant of t(8;21) acute myeloid leukemia involving Xp22. *Indian J Cancer* 2008;45:30-2.
- Al Bahar S, Adriana Z, Pandita R. A novel variant translocation t(6;8;21)(p22;q22;q22) leading to AML/ETO fusion in acute myeloid leukemia. *Gulf J Oncolog* 2009;5:56-9.
- Miyagi J, Kakazu N, Masuda M, Miyagi T, Toyohama T, Nakazato T, et al. Acute myeloid leukemia (FAB-M2) with a masked type of t(8;21) translocation revealed by spectral karyotyping. *Int J Hematol* 2002;76: 338-43.
- Harrison CJ, Radford-Weiss I, Ross F, Rack K, le Guyader G, Vekemans M, et al. Fluorescence in situ hybridization analysis of masked (8;21)(q22;q22) translocations. *Cancer Genet Cytogenet* 1999;112:15-20.
- Kawakami K, Nishii K, Hyou R, Watanabe Y, Nakao M, Mitani H, et al. A case of acute myeloblastic leukemia with a novel variant of t(8;21)(q22;q22). *Int J Hematol* 2008;87:78-82.
- Onozawa M, Fukuhara T, Nigo M, Takeda A, Takahata M, Yamamoto Y, et al. Insertion (21;8)(q22;q22q22): a masked t(8;21) in a patient with acute myelocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;147:134-9.
- Soenen V, Preudhomme C, Roumier C, Daudignon A, Lai JL, Fenaux P. 17p Deletion in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Analysis of breakpoints and deleted segments by fluorescence in situ. *Blood* 1998;91:1008-15.
- Im M, Lee JK, Lee DY, Hong YJ, Hong SI, Kang HJ, et al. Near-tetraploidy acute myeloid leukemia with RUNX1-RUNX1T1 rearrangement due to cryptic t(8;21). *Korean J Lab Med* 2009;29:510-4.
- Saitoh K, Miura I, Ohshima A, Takahashi N, Kume M, Utsumi S, et al. Translocation (8;12;21)(q22.1;q24.1;q22.1): a new masked type of t(8;21)(q22;q22) in a patient with acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;96:111-4.
- Udayakumar AM, Alkindi S, Pathare AV, Raeburn HA. 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.
- Vieira L, Oliveira V, Ambrósio AP, Marques B, Pereira AM, Hagemeijer A, et al. Translocation (8;17;15;21)(q22;q23;q15;q22) in acute myeloid leukemia (M2). a four-way variant of t(8;21). *Cancer Genet Cytogenetic* 2001;128:104-7.