



급성전골수성백혈병 치료를 위한 동종말초혈액조혈모세포 이식 후에 발생한 공여세포백혈병 1예

A Case of Donor Cell Leukemia after Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Acute Promyelocytic Leukemia with *PML-RARA*

신우용¹ · 방해인¹ · 김지은¹ · 김경하² · 원종호² · 박노진¹

Woo Yong Shin, M.D.¹, Hae In Bang, M.D.¹, Jieun Kim, M.D.¹, Kyoung-Ha Kim, M.D.², Jong-Ho Won, M.D.², Rojin Park, M.D.¹

순천향대학교 부속 서울병원 진단검사의학과¹, 내과²

Departments of Laboratory Medicine¹ and Internal Medicine², Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul, Korea

Donor cell leukemia (DCL), a rare but fatal complication arising from allogeneic stem cell transplantation, is a complex disease associated with multiple pathophysiological processes. Specific diagnosis of DCL distinct from relapsed leukemia is important owing to its implications in setting up therapeutic approaches. Fluorescence in situ hybridization (FISH), short tandem repeat (STR), variable number tandem repeat (VNTR) tests, or informative single nucleotide polymorphism (SNP) analysis can be used to confirm the origin of leukemic cells from donor cells. Here, we report a case of DCL in a female patient after allogeneic peripheral stem cell transplantation from a male donor for the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL) with *PML-RARA*. DCL developed 6 years after stem cell transplantation and leukemic cells of donor origin were confirmed by the presence of Y chromosome on the X/Y FISH analysis of bone marrow aspirate specimen. This is the first case of DCL reported in an APL patient in Korea.

Key Words: Donor cell leukemia, Stem cell Transplantation, Acute promyelocytic leukemia

서 론

공여세포백혈병(donor cell leukemia, DCL)은 조혈모세포이식의 드문 합병증으로 정상 공여세포가 숙주 환경 하에서 백혈병으로 진행되는 것을 말한다. 유럽의 한 연구에 의하면 1982년 12월부터 2003년 9월까지 약 20년 동안 동종조혈모세포 수여자 10,489명 중 14명의 발생률을 보였다[1]. 유전정보를 활용한 개인 식별 검사의 발전으로 인해 DCL 진단은 증가하는 추세이다. 이식 후 DCL 발

병까지의 기간은 1-193개월(중앙값, 24개월)로 다양하다[2]. DCL은 1971년 첫 증례 보고 이후 전세계적으로 60여 이상 보고가 있었지만 국내에서는 현재까지 1예 보고되었다[3]. 이에 저자들은 급성전골수성백혈병(acute promyelocytic leukemia with *PML-RARA*) 환자에서 동종말초혈액조혈모세포이식 후 발생한 DCL 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

특별한 과거력이 없는 31세 여성이 4일 전부터 시작된 발열과 오한을 주소로 내원하였다. 말초혈액 검사에서 백혈구 $39.8 \times 10^9/L$, 혈색소 82 g/L, 혈소판 $37 \times 10^9/L$ 이었으며 모세포가 전체 백혈구 중 65%로 확인되었다. 모세포는 세포질에 다수의 아우어막대(Auer rod)를 가지고 있었다. 골수흡인도말 및 골수조직 인장(touch imprint)에서 전골수세포를 포함한 골수모세포가 전체 유헤세포 중 90.9%를 차지하였으며 다수의 faggot 세포가 함께 관찰되었다(Fig. 1). 대부분의 세포들은 세포화학염색에서 미엘로페록시다제(myeloperoxidase, MPO)에 강한 양성반응을 보였고, 유세포 검사에서는 CD7(-), CD13(+), CD33(+), CD34(-), cMPO(+) 양상을 나타내

Corresponding author: Rojin Park, M.D.

<https://orcid.org/0000-0003-2866-037X>

Department of Laboratory Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, 59 Daesaqwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea
Tel: +82-2-709-9427, Fax: +82-2-710-3088, E-mail: rpark@schmc.ac.kr

Received: April 1, 2019

Revision received: July 9, 2019

Accepted: July 17, 2019

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

© 2020, 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/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

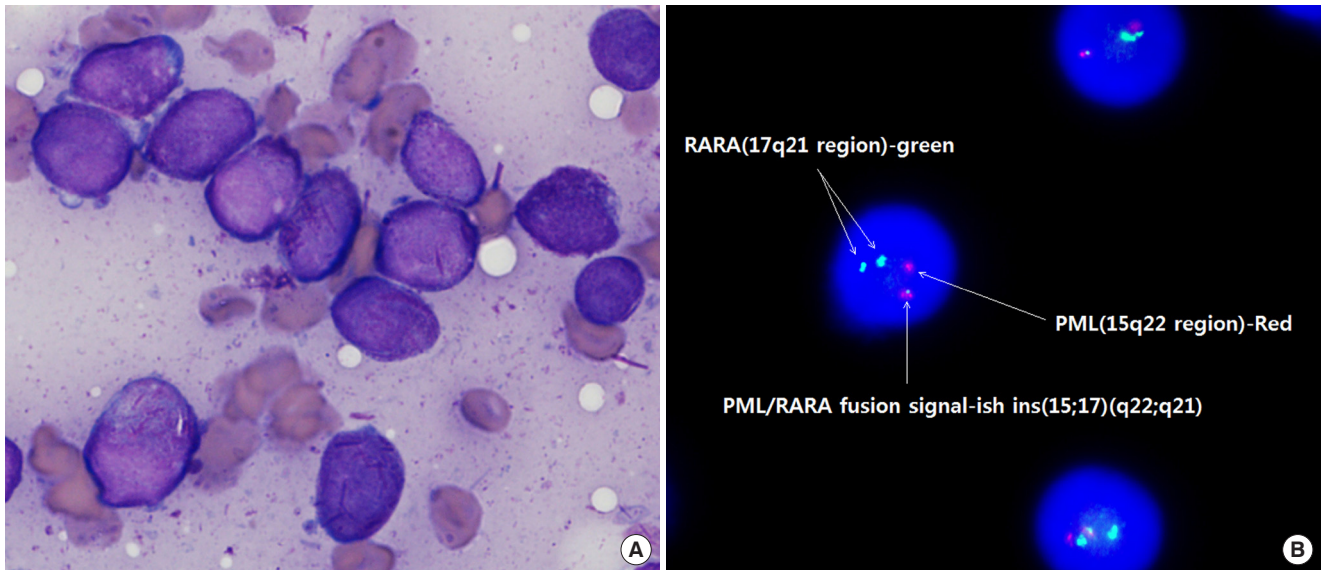


Fig. 1. Initial diagnosis of acute promyelocytic leukemia (APL) with *PML-RARA*. (A) Faggot cells on the bone marrow touch imprint stained with Wright-Giemsa ($\times 400$). (B) Cryptic insertion of *RARA* segment into *PML* on chromosome 15q resulted in *PML-RARA* rearrangement, as shown by fluorescence in situ hybridization (FISH) using a dual fusion probe.

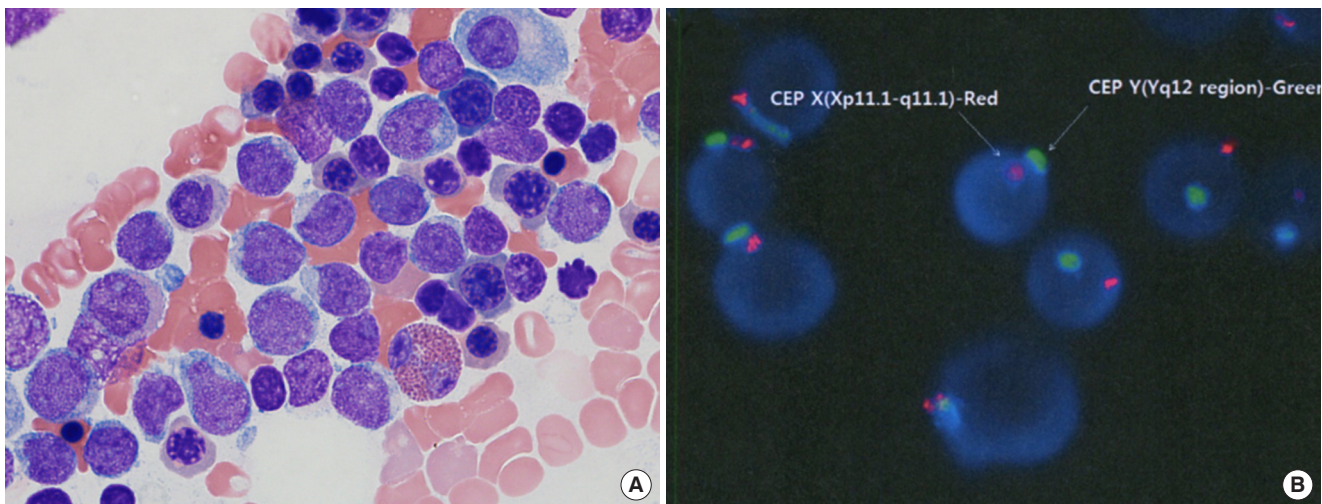


Fig. 2. Donor cell leukemia (DCL) following allogeneic stem cell transplantation from a male donor. (A) Infiltrated blasts on the bone marrow aspiration crush film stained with Wright-Giemsa stain ($\times 400$). (B) Presence of Y chromosome detected by fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis with X and Y probes.

었다. *PML/RARA* 탐색자(Cytocell Technologies, Cambridge, UK)를 사용한 형광동소보합법(fluorescence in situ hybridization, FISH) 검사에서 77%의 세포가 1R²G1F의 재조합 양성을 보였다(Fig. 1). 염색체 검사에서 46,XX[14] 핵형을 보였고, 분자유전 검사에서 *FLT3-ITD* 돌연변이가 확인되었다. 환자는 *RARA* 유전자의 일부 분기 *PML* 유전자로 잠재삽입(cryptic insertion)되어 *PML-RARA* 유전자의 재조합을 보인 급성전골수성백혈병(acute promyelocytic leukemia with *PML-RARA*)으로 진단받고[4] idarubicin/ara-C 약

물치료 4개월 뒤 남성 공여자로부터 동종 말초조혈모세포 이식을 받고 추적 관찰 중이었다.

동종조혈모세포 이식 6년 후 환자는 양측 하지의 반점을 주소로 다시 내원하였다. 말초혈액 검사에서 백혈구 $12.2 \times 10^9/L$, 혈색소 115 g/L, 혈소판 $24 \times 10^9/L$ 이었으며 백혈구 중 모세포가 59%를 차지하였다. 골수흡인 압좌도말에서 유핵세포 중 모세포는 51.6%이었고 faggot 세포는 관찰되지 않았다(Fig. 2). 모세포들은 세포화학검사서 MPO 양성반응을 보였고 유세포 분석을 통한 면역표

현형은 CD13(+), CD33(+), CD34(+), CD117(+), HLA-DR(+), cMPO(+) 이었고, CD7이 이상 표현되었다. 골수검체를 이용한 FISH 검사에서 *PML-RARA* 재조합은 음성이었으며, 염색체 검사에서 핵형은 //46,XY[20]이었고, CEP X/Y DNA 탐색자(Vysis, Inc., Downers Grove, IL, USA)로 시행한 X/Y FISH 검사에서 관찰한 500개의 세포 모두에서 SRY 양성 신호를 확인할 수 있었다(Fig. 2). 분자유전 검사에서 처음 진단 시 확인되었던 *FLT3-ITD* 돌연변이는 음성으로 확인되었다. 이상의 검사 결과를 통해 환자는 DCL로 진단되었다. 환자는 daunorubicin/ara-C 유도항암요법을 시행 받았고, 치료 14개월 후 추적 소실되었다.

고 찰

이식 후 발생하는 DCL은 급성골수성백혈병의 형태가 제일 흔하지만 이식 전 진단과 상관없이 급성골수성백혈병, 급성림프모구백혈병, 만성골수성백혈병 등의 다양한 형태로 나타난다[1-3, 5-7, 10]. 일반적으로 재발한 백혈병에 비해서 DCL은 발병시기가 상대적으로 늦다[5]. 그렇지만 DCL 진단을 위해서는 백혈병세포가 공여세포 기원임을 밝히는 것이 가장 중요하다. 성별불일치 조혈모세포이식에서는 백혈병세포에서 반대되는 성염색체의 존재를 증명하는 것이 가장 효과적인 방법이다. 본 증례와 같이 남성공여자/여성환자의 경우에는 XY 염색체에 대한 분석을 통해 백혈병세포의 공여세포 기원 여부를 확인할 수 있다. 본 증례는 백혈병세포에서 Y 염색체의 존재를 FISH 검사를 통해 확인하였다. 국내에서는 이전에 중증 재생불량성빈혈 환자에서 동종골수이식 후 발생한 DCL의 보고가 1예 있었다. 그 증례도 남성공여자/여성환자의 조합으로 백혈병 세포에서 Y 염색체의 존재를 확인하였다[3]. 그러나, 남성환자가 여성 공여자의 조혈모세포를 이식받은 경우, 간혹 환자의 백혈병세포가 Y 염색체를 상실하고 X 염색체는 중심체 복제를 통해 두 배로 되는 잘 알려져 있는 현상이 일어나게 되면 공여세포백혈병으로 오인할 수 있게 된다. 따라서 여성공여자/남성환자의 경우에는 단순히 성염색체 분석만으로 백혈병세포의 기증세포 기원을 밝히는데 어려움이 있다[1]. 따라서 이러한 경우 동성 간의 조혈모세포이식에서와 같이 단편직렬반복(short tandem repeats, STR), 직렬반복변수(variable number of tandem repeats, VNTR), 단일염기다형성(informative SNP) 분석 등의 검사를 통해 백혈병세포의 공여세포 기원 유무를 확인할 수 있다[2].

재발한 백혈병과 DCL을 구분하는 중요한 이유는 적절한 치료를 선택하기 위함이다. DCL 환자는 조혈모세포이식 후 재발한 백혈병 환자처럼 이식편대백혈병(graft-versus-leukemia) 효과를 기대하기가 어렵고, 따라서 다른 공여자의 선택을 위한 검사에도 영향을 미치게 된다[5]. 한 연구에 의하면 DCL의 예후는 불량하여

진단 이후 생존기간의 중앙값은 5.5개월이고 치료받은 환자의 평균 생존기간은 32.8개월로 보고되었다[5]. 일반적으로 DCL에서 병용화학요법을 통해 관해를 얻을 수 있으나 치료 연관 사망률이 높으며 일부 환자에서는 관해 유지를 위해 이차적인 조혈모세포 이식이 필요하다[6].

DCL의 발병기전은 여러 가지로 설명되고 있다[4]. 공여세포에 이미 존재하는 악성클론이 이식후에 DCL로 발전하거나[7], 공여세포에 존재하는 백혈병 유발 질병소인인 *CEBPA/RUNX1/DDX41* 등의 돌연변이가 이식 후 환자 골수의 미세환경 속에서 악성클론으로 발전하는 경우가 대표적이다[8, 9]. 그 외에도 바이러스 감염에 의한 면역체계 저하[10], 종양유전자(oncogene)의 공여세포로의 융합, 이차성백혈병, 방사선유도방관자효과(radiation-induced bystander effect)[1, 11-14], 텔로미어 길이의 단축으로 인한 염색체 불안정성 증가[15] 등의 원인이 DCL 발병에 기여할 수 있다.

이러한 기전들은 복합적으로 작용하여 DCL의 발생에 기여할 것으로 생각된다. 한 연구에 의하면 14예의 DCL 공여자를 추적(6-30년, 중간값 9년) 관찰한 결과, 혈액암이 발병한 공여자는 없었다[1]. 따라서 비혈연공여자 등록센터에는 환자의 DCL 발생 사실을 알릴 필요가 있겠지만, 공여자에게 그 내용을 알리고 추적 관찰할 필요성에 대해서는 토론의 여지가 남아 있다.

결론적으로 동종조혈모세포 이식 후 백혈병이 발생했을 때 DCL을 감별진단하는 것은 적절한 치료선택을 위해서 매우 중요하다. 또한 조혈모세포 이식 후 발생하는 백혈병의 5% 정도까지도 DCL이 차지하는[5] 것으로 볼 때, 국내에서도 향후 그 진단적 의미는 점점 커질 것으로 생각한다.

요 약

공여세포백혈병은 드물지만 동종조혈모세포 이식의 치명적인 합병증으로 다양한 기전이 복합적으로 작용하여 발생하는 것으로 알려져 있다. 재발한 백혈병과 공여세포백혈병의 감별진단은 치료 전략을 세우는데 영향을 주기 때문에 매우 중요하다. 백혈병세포의 공여세포 기원을 확인하기 위해 형광동소보합법(fluorescence in situ hybridization, FISH), 단편직렬반복(short tandem repeats, STR), 직렬반복변수(variable number of tandem repeats, VNTR), 단일염기다형성(informative SNP) 분석 등의 검사가 이용된다. 급성전골수세포백혈병 치료를 위해 남성공여자의 말초조혈모세포 이식 후 여성환자에서 발생한 공여세포백혈병은 국내에서 보고된 바가 없기에 문헌고찰과 함께 이 증례를 보고하는 바이다. 환자는 조혈모세포를 이식하고 6년 후에 공여세포백혈병이 발병하였으며 백혈병세포의 공여세포 기원은 골수흡인조직의 백혈병세포에서 Y 염색체에 대한 FISH 검사로 확인하였다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

REFERENCES

1. Hertenstein B, Hambach L, Bacigalupo A, Schmitz N, McCann S, Slavin S, et al.; Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Development of leukemia in donor cells after allogeneic stem cell transplantation-a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2005;90:969-75.
2. Wang E, Hutchison CB, Huang Q, Lu CM, Crow J, Wang FF, et al. Donor cell-derived leukemias/myelodysplastic neoplasms in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: A clinicopathologic study of 10 cases and a comprehensive review of the literature. *Am J Clin Pathol* 2011;135:525-40.
3. Kim EJ, Kim YS, Lee HS, Lee EM, Park IC, Lee WH, et al. A case of donor cell leukemia after allogeneic bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Korean J Med* 2014;86:510-4.
4. Rashidi A and Fisher SI. FISH-negative, cytogenetically cryptic acute promyelocytic leukemia. *Blood Cancer J* 2015;5:e320.
5. Wiseman DH. Donor cell leukemia: A review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17: 771-89.
6. Ruiz-Delgado GJ, Hernández-Reyes J, González-Ramírez MP, Martagón-Herrera NÁ, Garcés-Eisele J, Ruiz-Argüelles A, et al. Donor cell leukemia (DCL): A prospective study of its identification and treatment. *Gac Med Mex* 2015;151:582-7.
7. Niederwieser DW, Appelbaum FR, Gastl G, Gersdorf E, Meister B, Geissler D, et al. Inadvertent transmission of a donor's acute myeloid leukemia in bone marrow transplantation for chronic myelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1990;322:1794-6.
8. Yasuda T, Ueno T, Fukumura K, Yamato A, Ando M, Yamaguchi H, et al. Leukemic evolution of donor-derived cells harboring IDH2 and DNMT3A mutations after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2014;28:426-8.
9. Kobayashi S, Kobayashi A, Osawa Y, Nagao S, Takano K, Okada Y, et al. Donor cell leukemia arising from preleukemic clones with a novel germline DDX41 mutation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia* 2017;31:1020-2.
10. Comoli P, Basso S, Zecca M, Pagliara D, Baldanti F, Bernardo ME, et al. Preemptive therapy of EBV-related lymphoproliferative disease after pediatric haploidentical stem cell transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7:1648-55.
11. Wright EG. Ionizing radiation and leukaemia: more questions than answers. *Hematol Oncol* 2005;23:119-26.
12. Cooley LD, Sears DA, Udden MM, Harrison WR, Baker KR. Donor cell leukemia: report of a case occurring 11 years after allogeneic bone marrow transplantation and review of the literature. *Am J Hematol* 2000;63:46-53.
13. Flynn CM and Kaufman DS. Donor cell leukemia: insight into cancer stem cells and the stem cell niche. *Blood* 2007;109:2688-92.
14. Curtis RE, Rowings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997; 336:897-904.
15. Wynn RF, Cross MA, Hatton C, Will AM, Lashford LS, Dexter TM, et al. Accelerated telomere shortening in young recipients of allogeneic bone-marrow transplants. *Lancet* 1998;351:178-81.