

급성골수성백혈병으로 진행된 JAK2 V617F 양성 만성호중구성백혈병 1예

A Case of Acute Myeloid Leukemia Transformed from JAK2 V617F-Positive Chronic Neutrophilic Leukemia

이재희 · 하정숙 · 류남희 · 전동석 · 김재룡

Jae-Hee Lee, M.D., Jung-Sook Ha, M.D., Nam-Hee Ryoo, M.D., Dong-Seok Jeon, M.D., Jae-Ryong Kim, M.D.

계명대학교 의과대학 진단검사의학교실

Department of Laboratory Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Chronic neutrophilic leukemia (CNL) is a rare myeloproliferative neoplasm (MPN) characterized by persistent peripheral blood neutrophilia, bone marrow hypercellularity of neutrophilic granulocyte proliferation and hepatosplenomegaly. Acquired somatic mutation, *JAK2* V617F, is the only molecular marker known to have association with classic BCR-ABL1 negative MPNs. However, *JAK2* V617F has been detected occasionally in other MPNs such as CNL or other disease entities. We experienced a case of CNL with *JAK2* V617F mutation. The patient was diagnosed according to the 2008 WHO classification criteria, and developed AML 9 months after the diagnosis of CNL. The *JAK2* V617F was detected in the bone marrow throughout the clinical course. More cases are needed to establish the role of *JAK2* V617F in the pathogenesis, prognosis and disease course of CNL.

Key Words: AML, Chronic neutrophilic leukemia, *JAK2* V617F, Myeloproliferative neoplasm

서 론

만성호중구성백혈병(Chronic neutrophilic leukemia, CNL)은 골수증식종양(myeloproliferative neoplasms, MPN)에 속하는 매우 드문 질환으로, 골수의 중성구계 과립구 증가, 말초에 지속되는 호중구증가증과 간비장비대를 특징으로 한다[1]. 만성호중구성백혈병의 진단을 위해서는 형태학적 특징뿐 아니라 몇 가지 사항이 고려되어야 하는데, 먼저 감염, 염증질환, 종양과 같은 기저질환에 의한 반응성 호중구증가증이 배제되어야 하고, 만성골수성백혈병의

진단기준이 되는 *BCR-ABL1* 융합유전자나 *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* 융합유전자가 검출되지 않아야 한다. 또한, 골수형성이상 증후군(myelodysplastic syndrome, MDS)이나 다른 골수증식종양에 해당하는 소견이 없어야 한다. 이러한 배제적 진단이 이루어지는 이유는 형태학적 특징이 다른 질환과 중복되는 부분이 많으면 서도 만성호중구성백혈병에 특이한 분자유전학적 표지자가 없기 때문이다. 핵형분석 90% 이상에서 정상핵형을 보이고, 관찰되는 이상핵형도 +8, +9, +21, del(20q) 등으로 비특이적이며, 다른 분자유전학적 이상도 특이적인 이상이 보고된 바가 없어, 만성호중구성백혈병 진단 시 클론성 질환의 증명에 어려움을 겪게 된다.

최근 골수증식종양에서 몇 가지 유용한 분자유전학적 이상이 보고되고 있는데, 그 중 *JAK2* V617F가 가장 잘 알려진 이상으로 골수증식종양 중 특히 진성적혈구증다증(polycythemia vera, PV), 원발성골수섬유증(primary myelofibrosis, PMF), 진성고혈소판증(essential thrombocythemia, ET)에서 높은 검출률이 보고되고 있다[2]. 만성호중구성백혈병에서 *JAK2* V617F 변이가 동반된 증례는 지금까지 4예 정도에서만 드물게 보고되었고[3-6] 국내에서는 보고된 바가 없다. 저자들은 *JAK2* V617F 돌연변이가 동반된 만성호중구성백혈병 환자로 진단 9개월 후 급성골수성백혈병으로

Corresponding author: Jung-Sook Ha, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Keimyung University School of Medicine,
194 Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea
Tel: +82-53-250-7266, Fax: +82-53-250-7275, E-mail: ksksmom@dsms.or.kr

Received: August 11, 2011

Revision received: November 18, 2011

Accepted: December 15, 2011

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

© 2012, 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.

전환된 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

2010년 3월, 75세 남자가 수개월 전부터 지속된 어지러움과 전신 쇠약감, 육안적 혈뇨를 호소하며 본원에 내원하였다. 내원 9년 전 신장 결석으로 인해 체외 충격파 쇄석술을 시행한 것 외에 특이 과거력은 없었다. 내원 당시 활력 징후는 수축기 혈압이 120, 이완기 혈압이 80, 맥박수 80회, 체온 37.4°C로 정상이었고, 육안적으로 창백하였으며 흉부진찰에서 이상소견이 없었고 복부진찰에서도 간 비장비대는 발견되지 않았다. 혈액 검사에서 헤모글로빈 5.3 g/dL, 총백혈구수 $139.4 \times 10^3/\mu\text{L}$, 혈소판수 $14 \times 10^3/\mu\text{L}$ 였고, 호중구 84%, 골수구 6%, 후골수구 4%로 성숙형의 호중구증가가 현저했고, 그 외 림프구 3%, 단구 2%, 호산구 1%가 관찰되었다(Fig. 1). LAP 점수는 30으로 약간 낮았으나 정상범위였고, 비타민 B12는 1,122 pg/dL, 요산은 14.9 mg/dL로 증가된 소견을 보였다. CRP는 정상범위였고, 혈액과 요배양에서도 음성이었다. 골수흡인검사에서는 중성구계 과립구가 증가하면서(M:E ratio 8.19:1) 세포 충실도가 증가한 소견을 보였고(Fig. 2), 조혈모세포의 형성이상이나 골수모세포의 증가는 보이지 않았다. 호산구나 호염기구의 증가도 관찰되지 않았으며, 골수생검에서 경미한 섬유화 소견이 관찰되었다. 역전사 중합효소연쇄반응 검사(Seeplex® Leukemia BCR/ABL, Seegene, Seoul, Korea)와 형광제자리부합법에서 *BCR-ABL1* 유전자재배열은 검출되지 않았고, 핵형분석에서도 모든 중기세포에서 정상 핵형이 관찰되었다. *PDGFRA*와 *PDGFRB* 재배열에 대한 형광제자리부합법 검사에서도 모두 음성이었다. 입원 당시 시행한 이학적 검사와 혈액검사, 미생물배양검사와 흉부 방사선검사, 신장 초음

파소견을 참고하였을 때 호중구 증가를 일으킬 만한 감염 소견이나 종양은 관찰되지 않았으며 추후 실시한 컴퓨터단층촬영에서 약간의 비장종대가 관찰되었다. 만성호중구성백혈병 진단하에 지속되는 호중구증가증을 치료하기 위해 hydroxyurea를 처방하였고 빈혈과 혈소판감소증 교정을 위해 수혈을 실시하였다. 2개월 후 혈소판 감소로 인한 자발적 두개 내 혈종으로 지지요법으로 치료하였고, 6개월 후 점출혈, 혈뇨, 구강 출혈 등 출혈 소인을 보여 시행한 혈액검사에서 총백혈구수는 $19.47 \times 10^3/\mu\text{L}$, 모세포 2%, 골수구 2%, 호중구 86%, 림프구 9%, 단구 1%로 백혈구증가증은 처음보다 완화된 소견을 보였으나 헤모글로빈은 8.2 g/dL, 혈소판은 $63 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 지속적으로 감소된 소견을 보여 추가적인 골수 흡인검사를 위해 재입원하였다. 골수흡인검사서 세포충실도는 지속적으로 증가했고, 과립저하와 같은 골수구계 세포의 이형성이 일부 관찰되었으나 골수모세포가 증가한 소견은 관찰되지 않았다. 핵형분석에서도 역시 정상소견을 보였다. 1개월 후 침대 낙상으로 인한 경막외 혈종으로 뇌수술을 실시하였고 심화되는 빈혈과 혈소판감소증으로 인해 수술 후 2개월에 재입원을 하게 되었다. 말초 혈액의 총백혈구수는 $85.76 \times 10^3/\mu\text{L}$ 으로 증가하였고, 모세포 12%, 골수구 12%, 호중구 63%, 림프구 6%, 단구 4%, 호산구 2%, 호염기구 1%가 관찰되었다. 골수에서도 모세포의 비율이 31%로 증가하였고(Fig. 3), 면역표현형 검사에서 CD34, CD13, CD33, cMPO, CD117, HLA-DR 양성으로, FAB 기준에 따라 급성골구성백혈병 M2로 진단하였다. 재시행한 핵형분석은 이전 검사와 마찬가지로 정상 소견을 보였다. *JAK2* V617F 돌연변이 검사(Seeplex JAK2 Genotyping Kit, Seegene)에서 양성인 것을 확인하였고, 이전 2번의 골수검체를 포함하여 직접염기서열분석법으로 다시 검사한 결과 모두 *JAK2* V617F 변이를 확인하였다(Fig. 4). 지속되는 백혈구증가증으

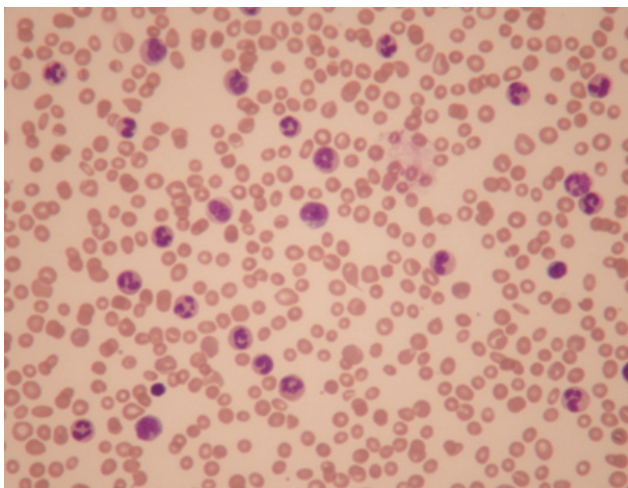


Fig. 1. The peripheral blood smear shows marked neutrophilic leukocytosis (Wright stain, $\times 400$).

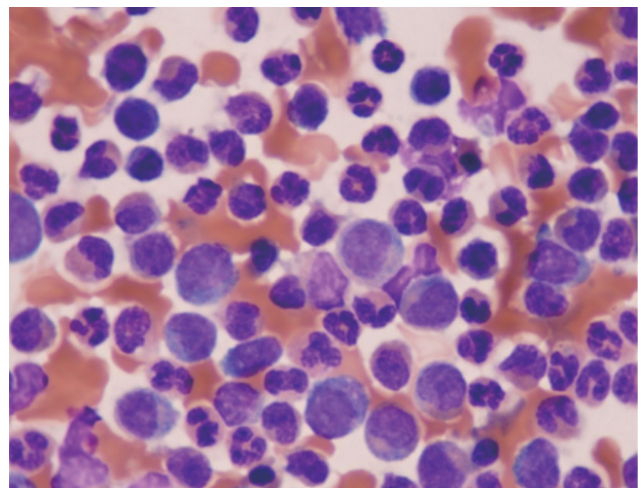


Fig. 2. The bone marrow aspirate at diagnosis shows marked myeloid hyperplasia, particularly mature neutrophils (Wright stain, $\times 1,000$).

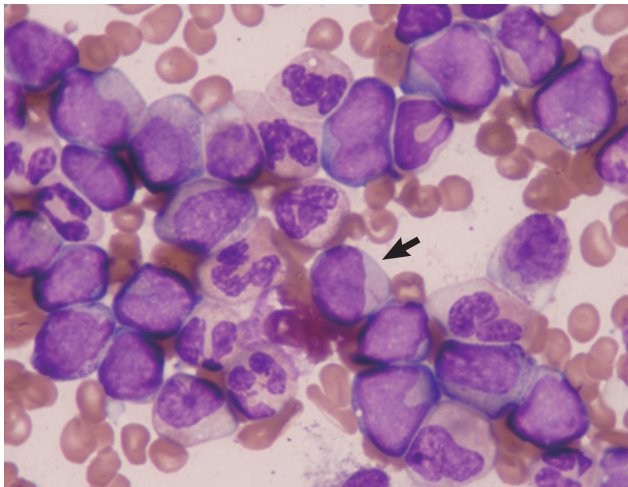


Fig. 3. The bone marrow aspirate 9 months after diagnosis shows proliferation of myeloblasts. The arrow indicates a blast with auer rod (Wright stain, $\times 1,000$).

로 백혈구 성분채집술을 시행하였으나 호전은 없었고 백혈구울혈로 인한 의식저하와 폐의 관류저하가 진행되어 사망하였다.

고 찰

Janus Tyrosine Kinase 2 (*JAK2*) 유전자는 조혈세포의 erythropoietin, thrombopoietin 및 다른 사이토카인에 대한 민감성에 관계하는 유전자로, 617번째 코돈이 발린(valine)에서 페닐알라닌(Phenylalanine)으로 바뀌게 되는 *JAK2* V617F 점돌연변이가 진성적혈구증다증의 90-95%, 진성고혈소판증의 35-70%, 원발성골수섬유증의 50% 정도에서 검출됨이 잘 알려져 있다[2]. 이 유전자 변이는 2005년에 골수증식종양의 발생에 관여하는 중요한 유전자변이로 처음 보고되었고, 다양한 골수증식종양에서 수많은 연구가 이루어져 왔으며 그 결과 골수증식종양 진단에 유용한 분자유전학적 표지자로 인정되어 2008년 개정 WHO 분류에 포함되었다. 그러나 진성적혈구증다증, 진성고혈소판증, 원발성골수섬유증과 같은 전통적 골수증식종양 외에도 전신성비만세포증(systemic mastocytosis, SM), 만성호중구성백혈병 등 다른 골수증식종양과 만성골수단구성백혈병(chronic myelomonocytic leukemia, CMML), 골수형성이상증후군과 같은 다른 골수 질환에서도 낮은 빈도이지만 보고가 되고 있다[4].

발견 초기에는 *JAK2* V617F 변이 유무가 골수증식종양의 주된 특성을 결정할 것이라고 예상했으나 동일한 진단의 환자군 내에서도 일부에서만 변이가 검출되며, 또한 유전자 변이가 있다고 하더라도 각 환자마다 검출되는 유전자변이의 양이 서로 다르다는 사실이 밝혀져 새로운 *JAK2* V617F 연구가 여러 각도에서 일어나고 있다.

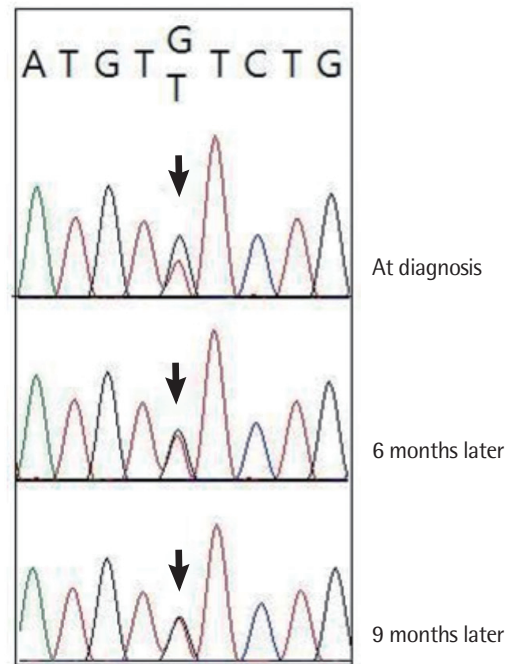


Fig. 4. The chromatogram of direct sequencing for *JAK2* exon 14. The *JAK2* V617F mutation is detected in serial three bone marrow samples. The arrows indicate the substitution of Guanine to Thymine base result in the *JAK2* V617F mutation.

만성호중구성백혈병은 1920년 Tuohy에 의해 처음 보고된 이후 현재까지 150례 정도가 발표가 되었으나 현재까지 이 질환의 병인론과 예후에 대해서는 명확한 관점이 수립되지 않았다. 만성호중구성백혈병의 생존율은 보고된 증례마다 다양하나 Reilly 등[7]은 이전 문헌의 만성호중구성백혈병을 분석하여 그 중 진성 만성호중구성백혈병이 확인된 33예에서 평균생존기간은 30개월, 5년 생존율은 28%로 비교적 예후가 좋지 않음을 발표한 바 있다. 주요 사인은 두개 내 출혈, 모세포전환(blastic transformation), 진행성 호중구성가증 등이 있으며 현재까지 뚜렷한 치료법은 밝혀지지 않았고, 동종 조혈모세포 이식이 유일한 치료법으로 알려져 있다 [8]. *JAK2* V617F 변이의 빈도도 명확하지 않으며, 6명의 만성호중구성백혈병 환자 중 변이가 관찰된 1예를 비롯하여 지금까지 4예 정도에서만 보고가 되고 있다[3-6]. 국내에서는 1987년 Lim 등[9]이 처음 만성호중구성백혈병 1예를 기술하였으며 그 후 10예 정도의 증례가 발표되었으나, 2008년 개정 WHO 분류 기준에 적합하면서 *JAK2* V617F 변이가 동반된 만성호중구성백혈병 증례는 국내에는 보고된 바가 없다.

본 증례에서는 개정 WHO 분류 기준을 만족하면서도, *JAK2* V617F 변이를 검출함으로써 단클론성을 증명할 수 있었으며, 이는 치료반응 평가 및 추적관찰에도 유용한 표지자가 될 수 있다. 본 증례는 CNL 진단 후 9개월 만에 급성골수성백혈병으로 진행하여

사망한 경우였는데, 이전에 보고된 JAK2 V617F 양성 만성호중구성백혈병 증례를 보면, Kako 등[6]은 조혈모세포 이식에도 불구하고 진단 후 3년 만에 사망한 증례를 보고하였고, Lornan 등[3]이 진단 후 96개월 동안 생존한 환자를 보고하였으며, Steensma와 Lea 등[4, 5]은 hydroxyura와 busulfan으로 장기간 안정적인 증례를 보고하는 등 다양한 예후와 치료 반응을 보고하고 있다. 골수증식종양에서 JAK2 V617F 변이가 보다 긴 유병기간이나 출혈이나 혈전증과 같은 합병증과 관련이 있다는 보고가 있지만[10], CNL 예후와 JAK2 V617F와의 상관성을 고찰하기에는 아직 발표된 증례가 매우 부족하다.

앞서 말한 바와 같이 만성호중구성백혈병은 배제적 진단으로 구분되므로 단클론성(monoclonality)을 증명하는 것이 백혈병모양반응(leukemoid reaction) 등 비클론성질환과 감별하는 데 매우 도움이 될 수 있고, 치료 중 추적관찰에도 매우 중요한 표지자가 될 수 있다. 앞으로 골수증식종양에서 JAK2 V617F 변이가 표적치료의 대상으로서 임상적 의의를 가진다는 점에서, 만성호중구성백혈병에서도 JAK2 V617F 변이의 유무는 중요한 의미를 가질 수 있으므로, 정확한 빈도 파악 및 예후와 병인과의 관련성에 대한 연구를 위해 앞으로 더 많은 증례의 축적이 필요할 것이다.

요 약

만성호중구성백혈병(CNL)은 말초혈액의 호중구 증식, 골수흡인 검사에서 세포충실도 증가와 비장비대를 특징으로 하는 골수증식성종양 중 드문 질환이다. JAK2 V617F 변이는 BCR-ABL1 음성인 골수증식종양에서 진단과 관련된 유일한 분자유전학적 표지자이지만 만성호중구성백혈병과 같은 드문 골수증식성종양에서는 드물게 보고되고 있다. 이에 저자들은 2008 WHO 기준을 만족하면서 9개월 후 급성골수성백혈병으로 진행하여 사망한 JAK2 V617F 변이를 동반한 만성호중구성백혈병 1예를 경험하였기에 보고하는 바이며, JAK2 V617F 변이와 관련한 만성호중구성백혈병의 예후와 병인론을 알기 위해서는 더 많은 증례의 축적이 필요할 것이다.

참고문헌

1. Swerdlow SH, Campo E, et al. eds. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. IARC: Lyon, 2008:38-9.
2. Jones AV, Kreil S, Zoi K, Waghorn K, Curtis C, Zhang L, et al. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. Blood 2005;106:2162-8.
3. Mc Lornan DP, Percy MJ, Jones AV, Cross NC, MC Mullin MF. Chronic neutrophilic leukemia with an associated V617F JAK2 tyrosine kinase mutation. Haematologica 2005;90:1696-7.
4. Steensma DP, Dewald GW, Lasho TL, Powell HL, Mc Clure RF, Levine RL, et al. The JAK2 V617F activating tyrosine kinase mutation is an infrequent event in both "atypical" myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes. Blood 2005;106:1207-9.
5. Lea NC, Lim Z, Westwood NB, Arno MJ, Gäken J, Mohamedali A, et al. Presence of JAK2 V617F tyrosine kinase mutation as a myeloid-lineage-specific mutation in chronic neutrophilic leukaemia. Leukemia 2006;20:1324-6.
6. Kako S, Kanda Y, Sato T, Goyama S, Noda N, Shoda E, et al. Early relapse of JAK2 V617F-positive chronic neutrophilic leukemia with central nervous system infiltration after unrelated bone marrow transplantation. Am J Hematol 2007;82:386-90.
7. Reilly JT. Chronic neutrophilic leukaemia: a distinct clinical entity? Br J Haematol 2002;116:10-8.
8. Elliott MA. Chronic neutrophilic leukemia: a contemporary review. Curr Hematol Rep 2004;3:210-7.
9. Lim TH, Jin TS, Kuon IS, Sun DJ, Lee EH, Cho HC. A case of chronic neutrophilic leukemia. The first report in Korea. Korean J Hematol 1987;22:337-43.
10. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med 2005;352:1779-90.