

골수 호염기구증가 및 형성이상거대핵세포증식과 i(17)(q10)을 단독 세포유전학적 이상으로 가지는 급성골수성백혈병 1예 보고와 문헌 고찰

A Case of Acute Myeloid Leukemia with Bone Marrow Basophilia and Dysmegakaryocytic Hyperplasia with Isochromosome 17q as a Sole Cytogenetic Abnormality: A Clinical Study with Literature Review

이현지¹ · 김인숙¹ · 이선민¹ · 장철훈¹ · 이은엽¹ · 정주섭²

Hyun-Ji Lee, M.D.¹, In-Suk Kim, M.D.¹, Sun Min Lee, M.D.¹, Chulhun L. Chang, M.D.¹, Eun Yup Lee, M.D.¹, Joo Seop Chung, M.D.²

부산대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실¹, 내과학교실²

Departments of Laboratory Medicine¹ and Internal Medicine², Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

A new clinico-pathological entity in which isochromosome 17q is the sole abnormality has been reported in myelodysplastic syndrome and in myeloproliferative neoplasm with an aggressive course; In particular, myelodysplastic syndrome with the isolated i(17)(q10) chromosome has the unique features of male sex, severe anemia, dysmegakaryocytic hyperplasia, increased micromegakaryocytes, basophilia, eosinophilia and high risk for progression to acute myeloid leukemia (AML). However, the isolated i(17)(q10) is occurring at a relatively low frequency in *de novo* AML, and only a few reports are available in the literature about the clinical features and molecular characteristics of the isolated i(17)(q10) in AML. Herein, we report both the clinico-pathological features and the results of high resolution single nucleotide polymorphism (SNP) array analysis in a case of AML with i(17)(q10) as the sole cytogenetic abnormality. This case showed marrow findings of basophilia and dysmegakaryocytic hyperplasia and aggressive clinical outcome and these findings were suggestive of the presence of underlying myelodysplastic syndrome. The breakpoint of i(17)(q10) was located within 17p11.2 sub-band, which is known as a genetically highly unstable region presenting a unique genomic architectural features of low copy repeats (LCRs); thus, LCRs within 17p11.2 might lead to genomic instability and facilitate somatic genetic rearrangements such as i(17)(q10) and could play an important pathogenetic role in presenting unique clinico-pathologic features as well as in tumor development and disease progression.

Key Words: Acute myeloid leukemia, Isochromosome 17q, SNP array

서론

Isochromosome 17q는 대개 다른 세포유전학적 이상들과 동반되며, 고형암 그리고 다양한 혈액종양질환에서 나타난다[1-3]. 골

Corresponding author: In-Suk Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Pusan National University School of Medicine, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 602-739, Korea
Tel: +82-51-240-7403, Fax: +82-51-247-6560, E-mail: iskim0710@gmail.com

Received: October 19, 2011

Revision received: February 28, 2012

Accepted: June 20, 2012

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.

수성종양에서는 필라델피아염색체를 동반하는 만성골수성백혈병의 질병 진행과정에서 주로 나타난다[2]. 또한 일차골수성증, 과다호산구증후군, 드물게는 골수이형성증후군에서 관찰되며, 그 빈도는 0.4-1.57%이다[1, 3, 4]. 골수이형성증후군 중에서 단독으로 i(17)(q10)을 세포유전학적 이상으로 나타내는 경우에는 특이적인 임상양상-남성, 고령, 심한 빈혈, 골수의 세포 증가, 호산구 증가, 호염기구 증가, pseudo-Pelger-Huët anomaly, 소형거대핵세포 증가, 형성이상거대핵세포 증식, 급성골수성백혈병으로의 진행 그리고 치료에 반응하지 않는 특징이 보고되었다[1]. i(17)(q10)을 단독으로 세포유전학적 이상으로 나타내는 급성골수성백혈병에 발생기전 및 동반하는 분자유전학적 이상에 대한 보고는 TP53을 제외하고는 거의 보고된 바가 없다[2]. 이에 본 저자들은 고해상도 single nucleotide polymorphism (SNP) 마이크로어레이 및 분자유전학적 검사를 통해 i(17)(q10)을 단독으로 세포유전학적 이상으로 나

타내는 급성골수성백혈병의 분자유전학적 특성을 알아보고자 한다. 뿐만 아니라, i(17)(q10)을 단독 염색체 이상으로 나타낸 혈액종양질환을 문헌 고찰을 통하여 본 질환의 검사학적 특징을 규명하고자 하였다[1-10].

증 례

56세 남자환자로 범혈구감소증을 주소로 내원하였으며, 과거력상 당뇨와 알코올간경화가 있었다. 입원 첫날 시행한 말초혈액 전혈구계산에서 혈색소 10.5 g/dL, 백혈구수 1.7×10^9 cells/L, 혈소판 58×10^9 /L이었으며, 백혈구감별계산에서 골수구 2%, 후골수구 3%, 호염기구 3%, 호중구 33%, 림프구 49%이며 유핵적혈구는 1/100

WBCs였다. 골수천자검사에서 골수모세포 68%, 호염과립을 포함한 모세포 2%, 성숙 호염기구 10% 및 형성이상거대핵세포와 소형 거대핵세포가 증가되어 있었으며, 세포충실도는 높았다(Fig. 1). 세포화학염색에서 골수모세포는 3% 정도에서 myeloperoxidase와 Sudan black B 염색에 양성 반응을 보였다. 골수로 분석한 면역표현형검사에서 CD34, CD13, myeloperoxidase, CD117, CD5 및 HLA-DR이 양성이었다. 급성호염기구백혈병 또는 비만세포백혈병을 감별하기 위해 골수생검조직으로 조직화학염색을 시행하였고, tryptase와 toluidine blue 모두 음성이었다(Fig. 2). 급성골수성백혈병에서 빈번하게 나오는 28가지 융합 전사체에 대한 역전사중합효소연쇄반응(HemaVision Multiplex RT-PCR System, DNA technology A/S, Denmark)을 시행하였고 모두 음성이었다. 염색체 검사

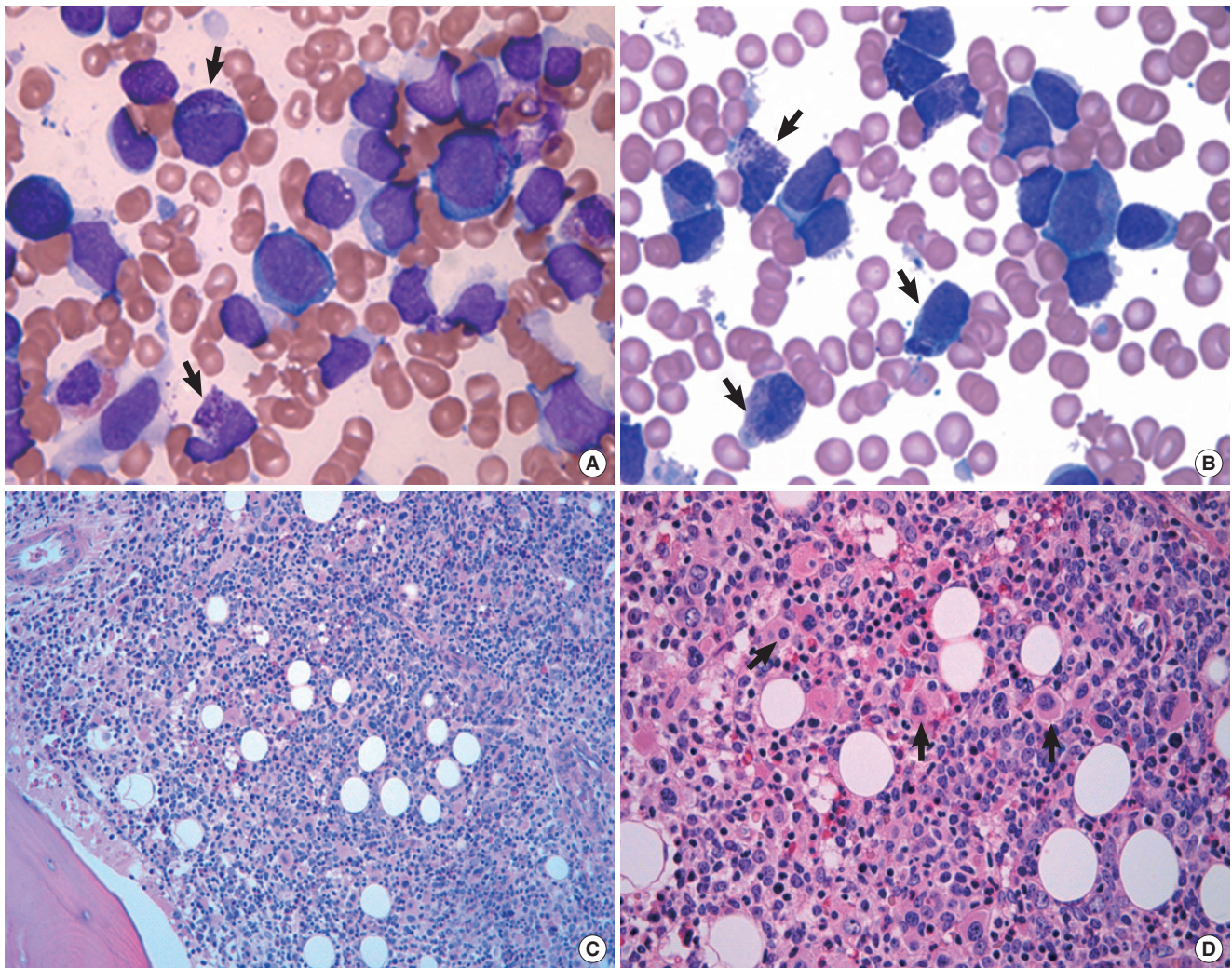


Fig. 1. Bone marrow aspiration and biopsy findings. Bone marrow aspiration showing marked proliferation of leukemic blasts (68%) with occasional unusual cytoplasmic basophilic granules, and increase of basophils (10%) indicated by arrows (Wright-Giemsa stain, $\times 1,000$, A and B). Bone marrow biopsy showing hypercellularity with leukemic blasts and dysplastic megakaryocytes including micromegakaryocytes indicated by arrows (H&E, $\times 200$ and $\times 400$, C and D).

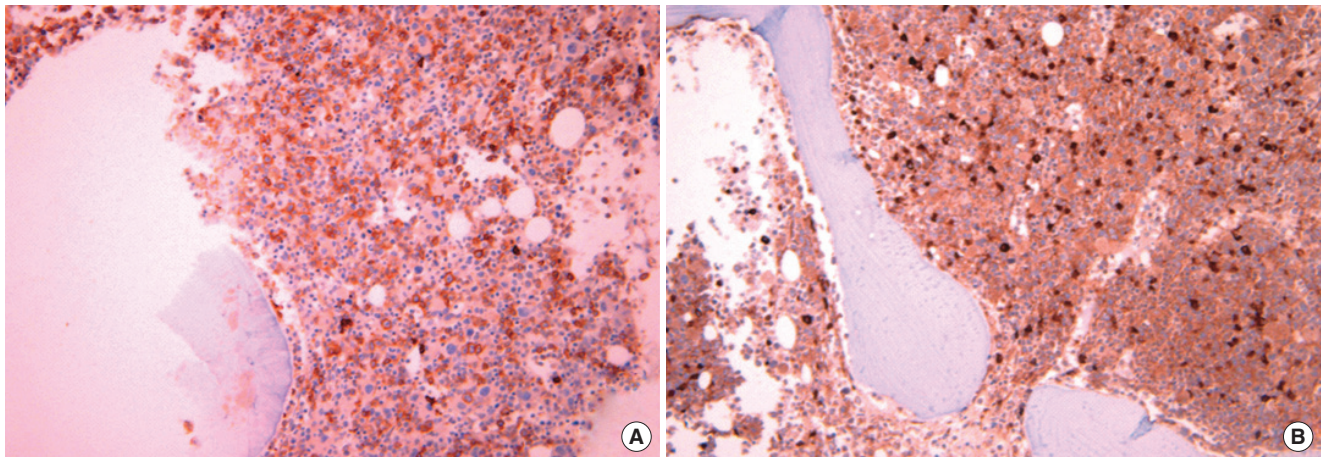


Fig. 2. Bone marrow biopsy showing scattered positive cells for c-KIT (CD117) and those for tryptase. (A) Immunohistochemical stain, c-KIT (x200). (B) Immunohistochemical stain, tryptase (x400).

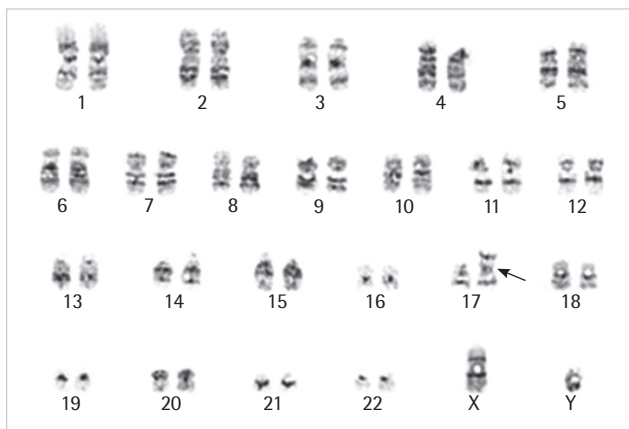


Fig. 3. Giemsa-banding karyotype analysis revealed 46,XY,i(17)(q10) in 19 out of 20 metaphases examined.

에서 분석한 20개의 중기세포 중 19개의 세포에서 i(17)(q10)을 나타내었다(Fig. 3). 추가로 Affymetrix Genome-Wide Human SNP Array 6.0 (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)로 마이크로어레이 분석을 시행하였다. 그 결과는 arr 17p13.3p11.2(514-20,638,927)x1, 17p11.2q25.3(21,492,779-78,643,088)x3로 관찰되었으며, i(17)(q10)의 breakpoint는 17p11.2의 sub-band에 위치한 것으로 분석되었다(Fig. 4). 17번 염색체를 제외하고 관찰된 copy-number variations (CNVs) 56개였고, 한 연구 기관에 등록된 자료(<http://www.dn-alink.com>, DNA Link Inc., Seoul, Korea)에서 제공한 건강한 한국인 100명의 결과와 비교해 보았을 때, 그 중 31개는 한국인에 있어 이미 알려져 있는 양성의 태생적(germline) CNVs이었다. 나머지 25개의 CNVs의 크기는 평균 75 kb였으며, 표준편차는 27 kb였고 가장 큰 CNVs는 157 kb로 확인되었으며, 해당부위에 유의한 암억제유전자나 암유발유전자 등이 존재하는 CNVs는 확인되지 않았다. 환자는 급성골수성백혈병에서 자주 관찰되는 유전적 이상이

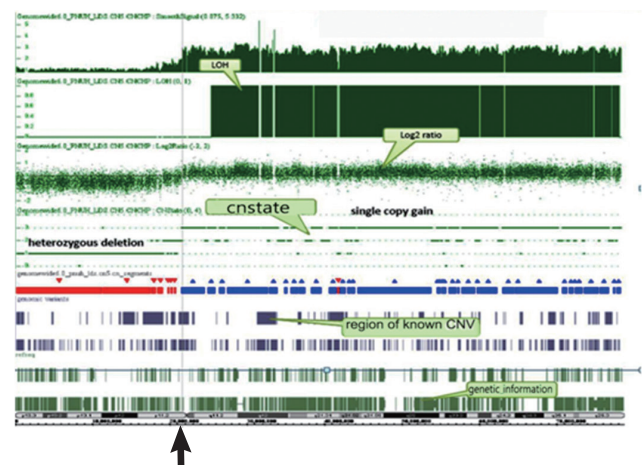


Fig. 4. The cytogenetic SNP array analysis revealed that the breakpoint of i(17)(q10) was located within 17p11.2 (chr17: 20,638,927-21,492,779).

Abbreviations: SNP, single nucleotide polymorphism; CN, copy number; CNV, copy number variation; LOH, loss of heterozygosity.

없었고, 이전에 다른 질병으로 인해 항암치료나 방사선 치료를 받은 적이 없었으나, 골수이형성증후군에서 흔히 관찰되는 세포유전학적 이상인 i(17)(q10)이 발견되어 AML with myelodysplasia-related changes로 진단하였다.

환자는 cytosine arabinoside (200 mg/m²; days 1-7)과 daunorubicin (12 mg/m²; days 1-3)를 포함하는 유도항암치료를 받았으며, 추적 관찰한 골수천자 검사에서는 높은 세포 충실도를 보이며 형이상가대핵세포 증가와 지속되는 백혈병 모세포를 보였다. 환자는 cytosine arabinoside (100 mg/m²; days 1-5)와 daunorubicin (12 mg/m²; days 1-2)를 포함하는 재유도항암치료를 시행받았다. 두 번의 유도항암치료에도 불구하고 골수천자 검사에서는 백혈병 모세포가 감소되지 않고 계속 남아 있었다. 환자는 치료가 계속될수

록 전신상태가 나빠졌으며, 말초부종이 폐부종으로 진행되었다. 점점 임상증상이 악화되면서 환자는 더 이상의 항암치료를 거부하고 퇴원하였다. 이후 추적관찰은 할 수 없었다.

고 찰

i(17)(q10)은 필라델피아염색체의 이차변화로 흔히 관찰되어, 혈액종양질환에 있어 일차 발생기전으로서의 역할은 아직 밝혀지지 않았다. i(17)(q10)는 17번 염색체 중 하나의 단완이 소실됨으로써 세 개의 장완과 한 개의 단완을 가지게 된다. 그러므로, 종양질환 발생 병인에 대해서는 17번 염색체 단완에 존재하는 17p13.1에 위치한 종양억제유전자인 *TP53*의 소실에 의해서, 17번 염색체 장완 또는 breakpoint에 존재하는 종양유전자의 활성화 또는 종양억제 유전자의 탈규제(deregulation)에 의해 발생할 수 있다. *TP53*은 가장 대표적인 종양억제유전자로 세포자멸사(apoptosis)의 중요한 조절자일 뿐 아니라, DNA에 손상이 있을 때 세포주기를 멈추게 함으로써 유전체를 보호하는 것으로 알려져 있다[8]. 종양억제유전자 *TP53*의 돌연변이는 고형암뿐 아니라, 골수형성이상증후군, 급성골수성백혈병, 급성림프모구백혈병, 만성림프구백혈병 및 다발 골수종 등 모든 혈액종양 질환에서 발견된다. 그러나 혈액종양에서 *TP53*의 돌연변이 빈도는 고형암에서의 빈도보다 훨씬 낮다[8, 11]. Fioretos 등은 혈액 종양에서 i(17)(q10)을 동반하는 경우에는 i(17)(q10)과 *TP53* 돌연변이와는 관련이 없으며, 단지 한 예의 골수형성이상증후군에서만 *TP53*의 동형접합체 결실이 있었다고 보고하였다[2]. 그러므로, 단독으로 발생한 i(17)(q10)의 종양의 발병원인 및 질병의 진행과의 관련성을 밝히기 위해서는 이러한 증례들의 임상적인 양상 및 분자유전학적 특성의 통합적인 분석이 필요할 것이다.

단독으로 i(17)(q10)을 세포유전학적 이상을 나타내는 혈액종양 질환의 특이적인 임상양상을 규명하기 위하여 저자들은 현재까지 문헌에 고찰된 혈액종양 45예의 골수성 혈액종양 환자들을 분석하였다. 단독 i(17)(q10)을 세포유전학적 이상으로 가지는 골수성 혈액종양 환자들의 공통적인 검사와 임상양상은 Table 1에 제시하였다. 총 45명의 환자 중 남자는 33명, 여자는 12명으로 남자가 많았다. 총 환자 중 연령의 평균값은 급성골수성백혈병 환자 59세, 골수형성이상증후군 환자 66세, 골수증식종양 환자에서 59세였다. 환자 중 혈색소의 평균값은 급성골수성백혈병 환자 9.5 g/dL, 골수이형성증후군 환자 7.1 g/dL, 골수증식종양 환자에서 9.1 g/dL였다. 말초혈액의 백혈구수의 평균값은 급성골수성백혈병 환자 $53.75 \times 10^9/L$, 골수이형성증후군 환자 $7.86 \times 10^9/L$, 골수증식종양 환자에서 $109.86 \times 10^9/L$ 였다. 총 31명의 환자에서 생존 기간을 분석할 수 있었고, 진단 후 평균 생존기간은 급성골수성백혈병 환자 25개월,

골수이형성증후군 환자 10개월, 골수증식종양 환자에서 11개월이었다. 이전 보고들과 비슷하게 본 증례의 환자에서도 남성, 이상거대핵세포 증가, 호염기구 증가 그리고 항암치료에 저항성을 가지는 공통적인 양상을 보였다.

본 증례의 경우, 혈액질환에서 흔히 관찰되는 28가지 융합 전사체에 대한 역전사증합효소연쇄반응을 시행하였지만 이상조절이 관찰되지 않았고 유일하게 염색체 검사에서만 i(17)(q10) 이상만을 나타내었다. i(17)(q10)이 골수증식종양을 일으키는 기전으로 17q11-21에 위치하는 과립구집락자극인자(granulocyte colony-stimulating factor)와 17q21-24에 위치하는 myeloperoxidase 유전자가 중복되어 종양을 일으킨다는 가설도 있다[4]. 그러나 아직까지 i(17)(q10)과 동반하여 골수성 종양을 일으키는데 관여한다고 규명된 유전자 이상은 없다[4, 12]. 혈액종양은 유전성 불안정성이 축적되어 암유전자가 불안정해져서 생긴다고 알려져 있다[13]. 염색체 검사나 역전사증합효소연쇄반응 검사로는 모든 유전적 이상을 발견하기에는 그 한계가 있어 고해상도 SNP 마이크로어레이 분석이 염색체 이상으로 확인할 수 없는 추가적 유전 이상 및 병인을 발견하는데 유용하다고 알려져 있다[14, 15]. 특히 copy neutral loss of heterozygosity (LOH)를 포함한 병적 CNVs는 종양 발생에 핵심적이라고 알려져 있으며[14, 16-18], 병적 CNVs 증가로 인한 유전적 불안정성이 증가하면 질환의 진행 및 나쁜 예후와 관련될 수 있다[19]. 이에 본 저자들은 i(17)(q10)을 단독 염색체 이상으로 가지는 본 환자의 병인 및 추가 유전학적 이상 유무를 고해상도 마이크로어레이 분석을 통해 실시하였다. 17번 염색체의 단완의 결손 및 장완의 획득이 확인되었으며, 17번 염색체의 breakpoint는 17p11.2 (chr17:20,638,927-21,492,779)에 위치하여, 본 환자의 염색체 이상은 idic(17)(p11.2)로 통상적인 i(17)(q10)과 일치하였다. 특히 17p11.2는 17번 염색체에서 breakpoint의 hotspot으로 유전적으로 매우 불안정한 지역으로, 특별한 유전체적 구조인 low copy repeats (LCRs)가 존재한다. 이 부위의 LCRs의 비대립유전자 상동재조합(Non-Allelic Homologous Recombination, NAHR)이 일어나서, 빈번한 유전자 재조합이 형성되며, 암의 발생 및 진행에 기여하는 것으로 보인다[20, 21]. 17p11-12 구역은 약 27%가 LCRs로 구성되어 있으며, 이 부위의 비대립유전자 상동재조합에 의해 혈액종양 및 고형질환뿐 아니라, Charcot-Marie-Tooth 증후군 type 1A, hereditary neuropathy with liability to pressure palsies, Smith-Magenis 증후군 및 Potocki-Lupski 증후군을 포함한 다양한 선천적 질환을 유발하는 부위이다[20, 21]. 그러므로, 본 환자에서 관찰된 breakpoint인 17p11.2 부위의 LCRs에 의한 유전적 불안정성이 종양의 발생, 질병의 진행, 그리고 클론진화(clonal evolution)에 영향을 미치는 것으로 추측된다. 특히, 상기 환자의 breakpoint에 존재하는 mitogen-activated protein kinase kinase 3 (*MAP2K3*) 유전자는 유사분열 및 환경적인 스트

Table 1. Summary of the patients with isolated i(17)(q10) from literature

Case No.	Sex	Age	Diagnosis	Clonality (%)	Hb (g/dL)	WBC ($\times 10^9/L$)	PLT ($\times 10^9/L$)	Transformation to AML?	Conversion time to transformation (months)	Survival (months)	BMD	GrD	MkD	Reference
1	M	73	MDS	100	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[2]
2	M	74	MDS	70	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[2]
3	M	70	MDS	92	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[2]
4	M	76	MDS	100	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[2]
5	M	53	AML	60	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[2]
6	M	78	MDS	68	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[2]
7	F	82	MDS	100	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[2]
8	M	68	RAEB	82	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Y	NA	[6]
9	M	65	MDS/MPD	90	8.4	49.4	142	Y	NA	NA	Y	Y	Y	[5]
10	M	60	RAEB→AML	100	5.3	4.1	64	Y	2	NA	NA	NA	Y	[26]
11	F	67	MDS-RA	100	3.6	3.6	29	NA	NA	LTF	Y	NA	Y	[3]
12	M	47	MDS-RAEB	100	2.2	2.1	10	NA	NA	LTF	Y	NA	Y	[3]
13	M	64	MDS/MPN-U	75	5.8	1.2	53	NA	NA	6↑	NA	Y	Y	[12]
14	M	82	RAEB	NA	4.2	3.7	27	No	NA	6↑	Yes	NA	Yes	[1]
15	M	89	RA	NA	9.7	4	105	No	NA	24↑	Y	NA	Y	[1]
16	M	72	Secondary AML	95	7.7	90.8	50			2.5↑	NA	Y	Y	[12]
17	F	21	AML	5	9.2	70.4	62		NA	18↑	NA	NA	NA	[10]
18	F	33	AML-MRC	100	11.6	5.4	126			107↑	NA	Y	N	[12]
19	M	47	AML-MRC	100	10.4	301	57			43	NA	Y	N	[12]
20	M	35	CMML→AML	100	7.7	2	20	Y	3	37	NA	NA	NA	[4]
21	F	66	MDS/MPN-U	80	9.1	1.6	62	NA	NA	27	NA	Y	Y	[12]
22	F	41	MDS/MPN-U	20	15.1	22.3	61	NA	NA	15	NA	Y	Y	[12]
23	M	74	AML-MRC	100	7.7	23.1	51.1		NA	14.5	NA	Y	Y	[12]
24	M	78	AML-MRC	100	10.8	23.9	145		NA	12	NA	Y	Y	[12]
25	F	70	Secondary AML	100	10.3	2.6	22		NA	12	NA	Y	Y	[12]
26	F	77	MDS/MPN-U	50	9.8	2.3	22	NA	NA	11.5	NA	Y	Y	[12]
27	M	46	RAEB	NA	NA	NA	NA	NA	NA	11	NA	NA	NA	[26]
28	M	59	CMML-1	65	10.5	67.6	122			11	NA	Y	Y	[12]
29	M	72	RAEB→AML	NA	4.8	2.1	85	Y	6	11	Y	NA	Y	[1]
30	M	45	RAEB	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9	NA	NA	NA	[27]
31	F	59	CMML-1	100	8.1	103	10	NA	NA	8.5	NA	Y	Y	[12]
32	M	67	CMML→AML	100	10.5	33	NA	Y	NA	8	NA	NA	NA	[4]
33	F	51	MDS/MPN-U	44	12.1	7.4	18	NA	NA	8	NA	Y	N	[12]
34	M	90	Secondary AML	50	9.1	0.7	31			7.5	NA	Y	Y	[12]
35	F	81	RA	100	NA	NA	NA	NA	NA	6	NA	NA	NA	[28]
36	M	70	RAEB	NA	4.6	6.1	349	No	NA	6	Y	NA	Y	[1]
37	M	65	AML	83	9.3	113	NA		NA	4	NA	NA	NA	[4]
38	M	71	CMML-1	55	10.2	19.2	47	NA	NA	4		Y	Y	[12]
39	M	48	MDS-RA	85	7	3.8	154	NA	NA	3	Y	NA	Y	[3]
40	M	76	RARS	100	4.4	4.2	12	No	NA	3	Y	Y	Y	[9]
41	F	24	AML-MRC	60	10	1.7	32			2	NA	Y	N	[12]
42	M	74	AML-MRC	100	8.8	9.2	271			1.5	NA	Y	Y	[12]
43	M	56	Myelofibrosis→MPN-BP	88	7.7	94.2	NA	Y	62	1	NA	NA	NA	[29]
44	M	77	AML-MRC	85	9.5	3.3	74			NA	NA	Y	Y	[12]
45	M	71	Ph-Negative CML	45	NA	450	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	[30]

Abbreviations: AML-MRC, AML with myelodysplasia related changes; BMD, bone marrow dysplasia; GrD, granulocytic dysplasia; MkD, megakaryocytic dysplasia; LTF, lost to follow up; Y, yes; N, no; NA, not available.

레스에 의해 활성화되는데, *MAP2K3* 유전자 및 RAS 암유발유전자의 상호기전에 의해 유방암을 유발할 수 있다는 보고가 있어 [22], *MAP2K3* 유전자와 혈액종양질환 발생과의 관계에 대한 연구가 발암기전 연구에 도움을 줄 수 있을 것이다. 본 증례 환자에서 검출된 56개의 CNVs 중 31개는 이미 한국인에서 밝혀져 있는 양성 CNVs였으며, 25개의 밝혀지지 않은 CNVs의 경우는, 50 kb에서 157 kb의 작은 크기의 CNVs으로, 혈액종양을 일으킨다고 알려진 종양발생유전자나 종양억제유전자와는 관련이 없었다. 급성림프모구백혈병에서 병적 CNVs의 증가는 나쁜 예후와 관련이 있다고 보고되었다[23]. 급성골수성백혈병에서는 평균 2-3개의 병적 CNVs가 있다고 보고되었으나, CNVs 수의 증가와 질병의 진행과의 관계는 아직 불분명하다[24, 25]. 그러나, 최근 염색체가 정상인 133명의 급성백혈병 환자를 대상으로 한 SNP 마이크로어레이 분석에 따르면, 32.3%의 환자에서 병적 CNVs가 확인되었으며, 이러한 CNVs는 나쁜 예후 인자임을 밝혔다[13]. 본 증례의 환자는 치료에 반응이 없는 상태로 퇴원하여 태생적 CNVs 분석을 시행하지 못하였으나, 그 의미가 밝혀지지 않은 25개의 작은 크기의 CNVs가 백혈병과 관련된 병적 CNVs의 가능성은 떨어진다[13-19, 24, 25]. 최종적으로 본 환자의 i(17)(q10)의 발생은 17p11.2의 breakpoint 부위의 LCRs의 특이한 유전체적 구조가 유전적 불안정성을 야기하였을 것으로 추정되며 이것이 유전자 재조합을 일으키고 발암기전 및 질병의 진행에 기여했을 것이다. 단독으로 i(17)(q10)를 염색체 이상으로 가지는 골수증식종양의 SNP 마이크로어레이 분석은 i(17)(q10)의 breakpoint 분석뿐 아니라 병적 CNVs를 발견할 수 있게 하여, 유전적 불안정성을 야기하는 일차 유전자 발굴 및 발암기전 규명에 기여할 수 있을 것이다. 뿐만 아니라, SNP 마이크로어레이 분석은 골수형성이상증후군, 골수증식종양 그리고 급성골수성백혈병의 병인기전의 차이가 있는지를 확인하는 데 도움이 될 것이다.

본 증례에서 살펴본 것처럼 단독으로 i(17)(q10)의 세포유전학적 이상을 가지는 *de novo* 급성골수성백혈병은 같은 염색체 결과를 가지는 골수형성이상증후군의 특징적인 임상병리학적 특징-빈혈, 거핵구이형성 그리고 항암치료의 저항성 등-과 일치함을 알 수 있어, 잠재적인 골수형성이상증후군이 동반되었을 가능성을 시사해주었다. 골수성 종양에서 i(17)(q10)를 단독으로 세포유전학적 이상으로 가지는 경우, 다른 분자 유전학적 변이가 없더라도, breakpoint 부위의 유전적 불안정성이 병인으로 작용하여, 빠르게 진행하는 임상양상 등을 유발하는 것으로 예측할 수 있으며, 이차적으로 발생한 i(17)(q10)처럼 나쁜 예후 인자로 평가될 수 있다. i(17)(q10)을 동반하는 골수성 종양에 대한 고해상도 SNP 마이크로어레이가 i(17)(q10)을 단독 세포유전학적 이상으로 동반하는 골수형성이상증후군, 골수증식종양 그리고 급성골수성백혈병의 기저의 병인기전을 규명하는데 기여할 것으로 사료된다.

요 약

Isochromosome 17q를 단독 세포유전학적 이상으로 가지는 대표적인 혈액종양질환으로는 골수형성이상증후군 및 골수증식종양 등이 있으며 급격한 임상증상의 진행이 특징적이다. 특히, i(17)(q10)을 단독 세포유전학적 이상으로 가지는 골수형성이상증후군은 남성, 심한 빈혈, 형성이상거대핵세포구 증가, 소형거대핵세포구 증가, 호염기구 증가, 호산구 증가 그리고 급성골수성백혈병으로의 높은 이행률을 보이는 것이 특징적이다. 그러나, *de novo*로 발생한 급성골수성백혈병에서 i(17)(q10)을 유일한 세포유전학적 이상으로 나타내는 경우는 상대적으로 적어, 이에 대한 임상병리학적 양상 및 분자유전학적 특징이 보고된 바가 드물다. 이에 저자들은 i(17)(q10)을 유일한 세포유전학적 이상으로 동반한 급성골수성백혈병의 본 증례의 임상병리학적 특성 및 마이크로어레이 분석 결과를 보고하고자 한다. 본 증례의 특이적인 임상병리학적 특징인 골수의 호염기구증가, 이상거대핵세포구 증가, 치료에 반응이 없는 임상상 등으로, 잠재된 골수형성이상증후군의 존재를 시사할 수 있었다. 본 증례의 i(17)(q10)의 breakpoint는 17p11.2에 위치하였고, 이 부위는 low copy repeats (LCRs)의 특이한 유전적 구조에 의해, 유전적 재조합이 잘 일어나는 유전적 불안정 구역으로 알려져 있는 부위였다. 그러므로 i(17)(q10)을 단독 세포유전학적 이상으로 가지는 혈액종양에 있어 17p11.2의 LCRs의 유전적 재조합이 특이한 임상병리학적 특징을 결정하고, 암의 발생과 질병의 진행에 영향을 미칠 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음.

참고문헌

1. Solé F, Torrabadella M, Granada I, Florensa L, Vallespi T, Ribera JM, et al. Isochromosome 17q as a sole anomaly: a distinct myelodysplastic syndrome entity? *Leuk Res* 1993;17:17-20.
2. Fioretos T, Strömbeck B, Sandberg T, Johansson B, Billström R, Borg A, et al. Isochromosome 17q in blast crisis of chronic myeloid leukemia and in other hematologic malignancies is the result of clustered breakpoints in 17p11 and is not associated with coding TP53 mutations. *Blood* 1999;94:225-32.
3. Xiao Z, Liu S, Yu M, Xu Z, Hao Y. Isochromosome 17q in patients with myelodysplastic syndromes: six new cases. *Haematologica* 2003;88:

- 714-5.
4. Becher R, Carbonell F, Bartram CR. Isochromosome 17q in Ph1-negative leukemia: a clinical, cytogenetic, and molecular study. *Blood* 1990; 75:1679-83.
5. Nishida H, Ueno H, Park JW, Yano T. Isochromosome i(17q) as a sole cytogenetic abnormality in a case of leukemic transformation from myelodysplastic syndrome (MDS)/myeloproliferative diseases (MPD). *Leuk Res* 2008;32:1325-7.
6. 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.
7. Pinheiro RF, Chaffaille Mde L, Silva MR. Isochromosome 17q in MDS: a marker of a distinct entity. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;166:189-90.
8. Krug U, Ganser A, Koeffler HP. Tumor suppressor genes in normal and malignant hematopoiesis. *Oncogene* 2002;21:3475-95.
9. Lazarević V, Djordjević V, Magić Z, Marisavljević D, Colović M. Refractory anemia with ring sideroblasts associated with i(17q) and mutation of the TP53 gene. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;136:86-9.
10. Peetre C, Nilsson PG, Mitelman F. Isochromosome 17q in a patient with acute myeloblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;24: 315-8.
11. Hernandez-Boussard T, Rodriguez-Tome P, Montesano R, Hainaut P. IARC p53 mutation database: a relational database to compile and analyze p53 mutations in human tumors and cell lines. *International Agency for Research on Cancer. Hum Mutat* 1999;14:1-8.
12. Kanagal-Shamanna R, Bueso-Ramos CE, Barkoh B, Lu G, Wang S, Garcia-Manero G, et al. Myeloid neoplasms with isolated isochromosome 17q represent a clinicopathologic entity associated with myelodysplastic/myeloproliferative features, a high risk of leukemic transformation, and wild-type TP53. *Cancer* 2012;118:2879-88.
13. Yi JH, Huh J, Kim HJ, Kim SH, Kim HJ, Kim YK, et al. Adverse prognostic impact of abnormal lesions detected by genome-wide single nucleotide polymorphism array-based karyotyping analysis in acute myeloid leukemia with normal karyotype. *J Clin Oncol* 2011;29:4702-8.
14. Makishima H, Rataul M, Gondek LP, Huh J, Cook JR, Theil KS, et al. FISH and SNP-A karyotyping in myelodysplastic syndromes: improving cytogenetic detection of del(5q), monosomy 7, del(7q), trisomy 8 and del(20q). *Leuk Res* 2010;34:447-53.
15. Tiu RV, Gondek LP, O'Keefe CL, Elson P, Huh J, Mohamedali A, et al. Prognostic impact of SNP array karyotyping in myelodysplastic syndromes and related myeloid malignancies. *Blood* 2011;117:4552-60.
16. Bullinger L, Krönke J, Schön C, Radtke I, Urbauer K, Botzenhardt U, et al. Identification of acquired copy number alterations and uniparental disomies in cytogenetically normal acute myeloid leukemia using high-resolution single-nucleotide polymorphism analysis. *Leukemia* 2010;24:438-49.
17. Tiu RV, Gondek LP, O'Keefe CL, Huh J, Sekeres MA, Elson P, et al. New lesions detected by single nucleotide polymorphism array-based chromosomal analysis have important clinical impact in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:5219-26.
18. Fitzgibbon J, Smith LL, Raghavan M, Smith ML, Debernardi S, Skoulakis S, et al. Association between acquired uniparental disomy and homozygous gene mutation in acute myeloid leukemias. *Cancer Res* 2005;65:9152-4.
19. Koren-Michowitz M, Sato-Otsubo A, Nagler A, Haeflrich T, Ogawa S, Koeffler HP. Older patients with normal karyotype acute myeloid leukemia have a higher rate of genomic changes compared to young patients as determined by SNP array analysis. *Leuk Res* 2012;36:467-73.
20. Barbouti A, Stankiewicz P, Nusbaum C, Cuomo C, Cook A, Höglund M, et al. The breakpoint region of the most common isochromosome, i(17q), in human neoplasia is characterized by a complex genomic architecture with large, palindromic, low-copy repeats. *Am J Hum Genet* 2004;74:1-10.
21. Carvalho C and Lupski JR. Copy number variation at the breakpoint region of isochromosome 17q. *Genome Res* 2008;18:1724-32.
22. Shin I, Kim S, Song H, Kim HR, Moon A. H-Ras-specific activation of Rac-MKK3/6-p38 pathway: its critical role in invasion and migration of breast epithelial cells. *J Biol Chem* 2005;280:14675-83.
23. Mullighan CG. Genomic analysis of acute leukemia. *Int J Lab Hematol* 2009;31:384-97.
24. Walter MJ, Payton JE, Ries RE, Shannon WD, Deshmukh H, Zhao Y, et al. Acquired copy number alterations in adult acute myeloid leukemia genomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:12950-5.
25. Suela J, Alvarez S, Cifuentes F, Largo C, Ferreira BI, Blesa D, et al. DNA profiling analysis of 100 consecutive de novo acute myeloid leukemia cases reveals patterns of genomic instability that affect all cytogenetic risk groups. *Leukemia* 2007;21:1224-31.
26. Fiedler W, Weh HJ, Hegewisch-Becker S, Hossfeld DK. GCSF gene is expressed but not rearranged in a patient with isochromosome 17q positive acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1993;68:49-51.
27. Pozdnyakova O, Miron PM, Tang G, Walter O, Raza A, Woda B, et al. Cytogenetic abnormalities in a series of 1,029 patients with primary

- myelodysplastic syndromes: a report from the US with a focus on some undefined single chromosomal abnormalities. *Cancer* 2008;113:3331-40.
28. Nowell P and Finan J. Chromosome studies in preleukemic states. IV. Myeloproliferative versus cytopenic disorders. *Cancer* 1978;42:2254-61.
29. Nakamura H, Sadamori N, Yamada Y, Yao E, Tagawa M, Nishino K, et al. Isochromosome 17q in a case of myelofibrosis with myeloid metaplasia terminating in blastic transformation. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;24:221-4.
30. Panani AD, Ferti-Passantonopoulou A, Nikiforakis E, Raptis S. Isochromosome (17q) in Ph-negative chronic myelocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;49:271-2.