증례보고
Lab Med Online
Vol. 6, No. 3: 183-186, July 2016
http://dx.doi.org/10.3343/lmo.2016.6.3.183

진단혈액학 LMO

진성혈소판증가증 환자에 동반된 드문 der(Y)t(Y;1)(q12;q12) 1예

A Rare der(Y)t(Y;1)(q12;q12) in a Patient with Essential Thrombocythemia

임현호[1] · 최재림[2] · 김보람[1] · 우광숙[1] · 김경희[1] · 김정만[1] · 김성현[3] · 한진영[1]
Hyeon Ho Lim, M.D.[1], Jae Lim Choi, M.D.[2], Bo Ram Kim, M.D.[1], Kwang Sook Woo, M.D.[1], Kyeong Hee Kim, M.D.[1], Jeong Man Kim, M.D.[1], Sung Hyun Kim, M.D.[3], Jin Yeong Han, M.D.[1]

동아대학교 의과대학 진단검사의학교실[1] · 내과학교실[3], 씨젠의료재단 진단검사의학센터[2]
Departments of Laboratory Medicine[1] and Internal Medicine[3], Dong-A University College of Medicine, Busan; Department of Laboratory Medicine[2], Seegene Medical Foundation, Busan, Korea

Among hematologic diseases, structural abnormalities of autosomal chromosomes are well-known, but cases involving the sex chromosomes are uncommon. Duplications of the long arm of chromosome 1 have been reported in several hematologic diseases including myelodysplastic syndrome, myeloproliferative neoplasms, acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, and Burkitt lymphoma. However, dup(1q) as a der(Y)t(Y;1)(q12;q12) is very rare. Here, we report a case of essential thrombocythemia harboring der(Y)t(Y;1)(q12;q12) with literature review.

Key Words: Essential thrombocythemia, der(Y)t(Y;1)(q12;q12), dup(1q), Chromosomal abnormality

서 론

혈액 질환에서 성염색체를 포함하는 구조적 이상은 드물게 알려져 있으며[1], 특히 der(Y)t(Y;1)(q12;q12) 형태의 dup(1q) 이상은 매우 드물다. 이에 저자들은 der(Y)t(Y;1)(q12;q12)를 가진 진성혈소판증가증 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다. 이는 국내에서 진성혈소판증가증을 동반한 der(Y)t(Y;1)(q12;q12)의 첫 증례로 생각된다.

증 례

환자는 63세 남자로, 내원 2주 전 시작된 어지럼증이 2014년 6월 30일 오후 3시경 누워있던 중 증상이 악화되어 본원 응급실로 내원하였으며, 뚜렷한 혈소판증가증을 보여 상세한 검사를 위해 진단검사의학과에 의뢰되었다. 2002년 9월 뇌경색 및 고혈압 과거력이 있으며, 그때 당시 백혈구 수 9.4×10^9/L, 혈색소 15.8 g/dL, 혈소판 수는 413×10^9/L였다. 음주력이나 흡연력은 없으며, 가족력상 특이 사항은 없었다. 내원 당시 의식은 명료했으며, 생체 징후는 혈압 140/90 mmHg, 맥박 90회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.6℃였다. 양안의 내전 제한과 외전 시 안구탕진 소견을 보였으며, 그 외 특이 사항은 없었다.

입원 당시 혈액 검사 소견으로, 일반혈액검사에서 백혈구 수 13.23×10^9/L, 혈색소 16.8 g/dL, 혈소판 수 897×10^9/L였으며, 말초혈액도말검사에서 백혈구 감별계산상 호중구 75%, 림프구 15%, 비정형림프구 2%, 단구 5%, 호산구 2%, 호염기구 1%로 경한 절대적 호중구증가증을 보였고, 거대혈소판이 드물게 관찰되었다. 호중구의 좌방이동 및 유핵적혈구는 유의하게 관찰되지 않았다.

골수천자흡인도말검사에서 골수모세포는 유핵세포의 1.0%였으며, M:E 비율은 2.9:1로 정상 범위 내에 있었다. 적혈구와 과립구의 형성이상은 동반되지 않았다. 거대핵세포의 수가 뚜렷하게 증가되었으며, 많은 혈소판 응집 소견을 동반하였다. 골수생검검사에서 세포충실도는 75-80%로 증가되어 있었으며, 거대핵세포의 증식을 동반한 골수 소견을 보였다(Fig. 1).

골수를 이용한 염색체 검사에서 비정상 남성 염색체, 46,X,der

Corresponding author: Jin Yeong Han
Department of Laboratory Medicine, Dong-A University College of Medicine, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea
Tel: +82-51-240-5323, Fax: +82-51-255-9366, E-mail: jyhan@dau.ac.kr

Received: October 1, 2015
Revision received: January 9, 2016
Accepted: January 12, 2016

This article is available from http://www.labmedonline.org
© 2016, 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.

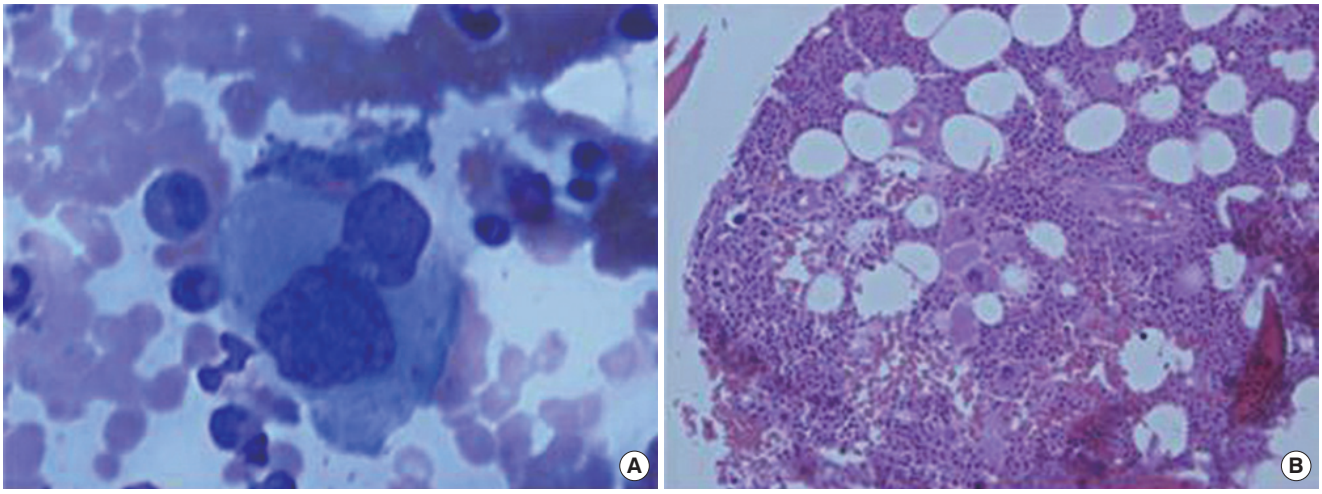

Fig. 1. (A) Bone marrow aspirate smear showing a megakaryocyte with profound platelet clumps (Wright-Giemsa stain, ×1,000) and (B) bone marrow biopsy showing abnormally clustered megakaryocytes (hematoxylin and eosin, ×200).

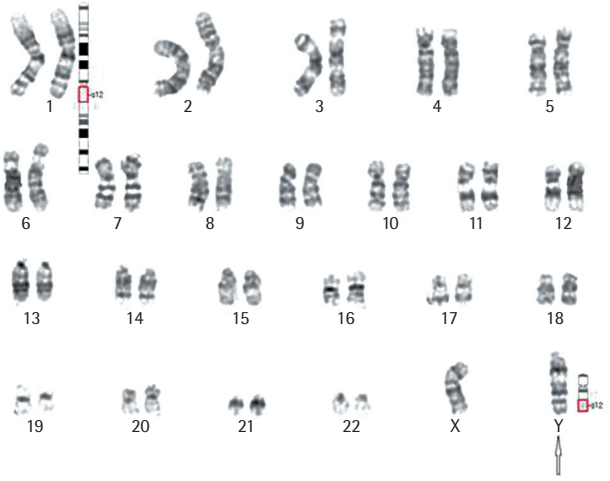

Fig. 2. Karyotype showing a 46,X,der(Y)t(Y;1)(q12;q12).

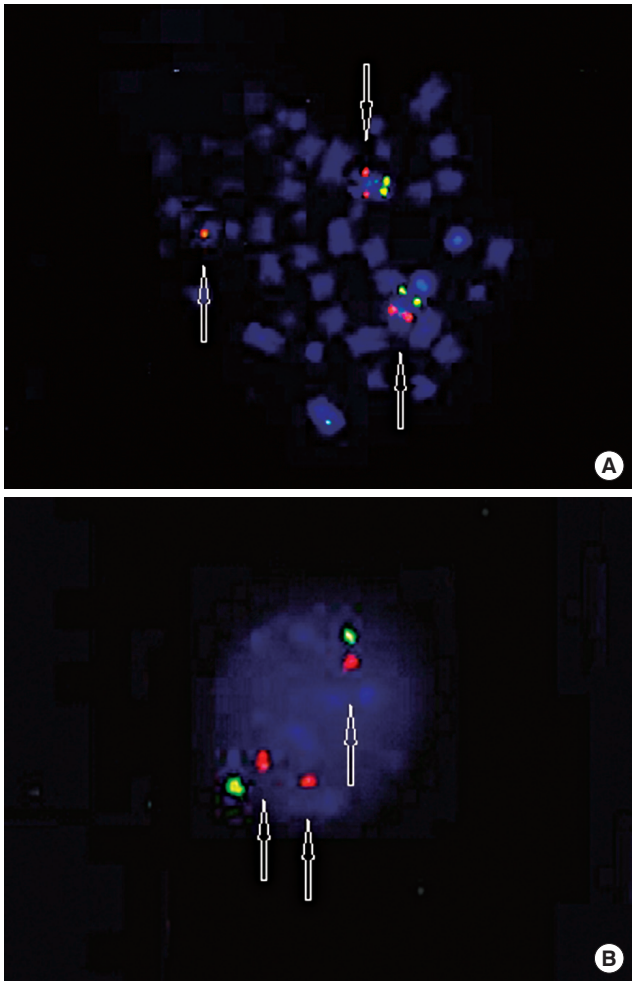

Fig. 3. FISH with the 1q-specific probe showed that *CDKN2C* was translocated to the long arm of chromosome Y. (A) Metaphase. (B) Interphase.

(Y)t(Y;1)(q12;q12) [6]/46,XY [19]를 보였다(Fig. 2). 골수 세포를 이용해 형광제자리부합법(fluorescence in-situ hybridization, FISH) 검사를 시행하였고, 파생 염색체를 확인하기 위해 1번 염색체에 특이적인 디옥시리보핵산(deoxyribonucleic acid, DNA) 탐색자를 사용하였다. 그 결과, 1번 염색체 장완이 Y 염색체 장완으로 전위된 것을 관찰하였다(Fig. 3).

전혈을 이용한 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 검사에서 *JAK2* V617F 및 *MPL* W515 유전자 돌연변이는 관찰되지 않았다. 형광제자리부합법 검사에서 *BCR/ABL1*의 융합은 관찰되지 않았으며, 중합효소연쇄반응 검사에서도 *BCR/ABL1* 유전자 재배열은 관찰되지 않았다.

반응성혈소판증가증을 배제한 후, 환자는 진성혈소판증가증으로 진단받았고, 2014년 7월 11일부터 hydroxyurea와 anagrelide로

http://dx.doi.org/10.3343/lmo.2016.6.3.183

Table 1. Clinical and cytogenetic data of patients with der(Y)t(Y;1)(q12;q12) previously described in literature

Case No.	Diagnosis	Age	Karyotype	References
1	MF	65	46,X,der(Y)t(Y;1)(q12;q12)	[9]
2	CMML	69	46,X,der(Y)t(Y;1)(q12;q12),del(11)(q13)	[9]
3	PV (transition into MDS)	63	47,X,der(Y)t(Y;1)(q12;q12),+9	[8]
4	ALL	0	46,XY,t(1;19)(q23;p13)/46,idem,der(Y)t(Y;1)(q12;q12)/46,idem,der(15)t(1;15)(q12;p11)/46,idem,der(22)t(1;22)(q12;p11)	[16]
5	RAEB-1	47	46,X,der(Y)t(Y;1)(q12;q12)	[5]
6	RA	37	46,X,der(Y)t(Y;1)(q12;q12)	[4]
7	PV	69	46,X,der(Y)t(Y;1)(q12;q12)	[10]
8	ET	63	46,X,der(Y)t(Y;1)(q12;q12)	Current case

Abbreviations: MF, myelofibrosis; CMML, chronic myelomonocytic leukemia; PV, polycythemia vera; MDS, myelodysplastic syndrome; ALL, acute lymphoblastic leukemia; RAEB-1, refractory anemia with excess of blasts-1; RA, refractory anemia; ET, essential thrombocythemia.

치료를 시작하였으며, 2014년 7월 29일 혈소판 수는 403×10^9/L로 성공적으로 감소하였다. 현재 환자는 약물 치료를 받으면서 외래 추적관찰 중으로, 최근 2015년 9월 8일 혈소판 수는 331×10^9/L였다.

고 찰

혈액 질환에서 성염색체 이상을 동반하는 경우는 드물며, 특히 Y 염색체 이상을 동반하는 경우는 매우 드물다[1]. der(Y)t(Y;1)(q11-12;q12-21)이 혈액 질환 중 진성적혈구증가증에서 동반된 증례는 1981년 Testa 등이 처음 보고하였으며[2], 그 이후 몇몇 연구들에서 불응성빈혈[3, 4], 모세포증가불응성빈혈-1 [5, 6], 모세포증가불응성빈혈-2 [7], 골수형성이상증후군[8], 골수섬유증[9], 진성적혈구증가증[10], 비정형만성골수성백혈병[11], 만성골수성단구백혈병[6, 9], 급성골수성백혈병[12-14], 급성림프모구백혈병[15, 16], 버킷림프종[17], 악성림프종[18] 등에서 der(Y)t(Y;1)(q11-12;q12-21)이 다른 클론성 염색체 이상에 동반된 증례로 보고되었다[2-18]. 그 중 der(Y)t(Y;1)(q12;q12) 염색체 이상만을 보이는 예로는 불응성빈혈[4], 모세포증가불응성빈혈-1 [5], 골수섬유증[9], 그리고 진성적혈구증가증[10] 등이었으며, 진성혈소판증가증에서 해당 염색체 이상을 동반하는 경우는 본 증례가 첫 증례로 생각된다(Table 1).

과거의 연구에 의하면, der(Y)t(Y;1)(q11-12;q12-21)은 골수형성이상증후군이나 골수증식종양과 연관이 있다[5, 7, 11]. 하지만 앞서 살펴본 것처럼 급성골수성백혈병, 급성림프모구백혈병, 그리고 버킷림프종 등의 다른 혈액 질환에서도 나타나는 것으로 보았을 때, 혈액 질환에 있어서 der(Y)t(Y;1)(q11-12;q12-21)이 종양 형성에 주요한 역할을 하는 것으로 여겨지고 있다[10]. 특히 1q의 구조적인 이상은 골수형성이상증후군과 골수증식종양환자에서 자주 발견되며[19], 가장 흔한 것은 1q의 중복(duplication)과 다른 염색체로의 전위(translocation)였다[4]. Caramazza 등에 의하면 1번 염색체 이상이 골수증식종양에서 가장 흔한데, der(Y)t(Y;1)에 의한 1q의 부분삼염색체(partial trisomy)가 종양 형성의 원인일 것이라 설명하였다[20].

본 증례에서는 진성혈소판증가증 진단 당시에 염색체 이상 동반이 확인되었지만, 진성혈소판증가증의 발병과 염색체 이상의 선후관계는 아직 불분명하다고 생각된다. 또한 병발되거나 새롭게 발생한 다른 염색체나 유전자 이상 확인을 위해 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다. 본 증례에서 언급된 염색체 이상이 향후 질병 발생이나 진행에 구체적으로 어떤 역할을 하는지에 앞으로 더 많은 증례의 축적과 연구를 통해 진단 및 치료적 의의가 밝혀질 것이라고 생각된다.

요 약

혈액 질환에서 다양한 상염색체 이상을 동반하는 경우는 잘 알려져 있지만, 성염색체 이상을 동반하는 경우는 드물다. 1번 염색체 장완의 중복은 골수형성이상증후군, 골수증식종양 외에도 급성골수성백혈병, 급성림프모구백혈병 및 버킷림프종 등의 여러 혈액 질환에서도 보고되어왔다. 하지만 1번 염색체 장완의 중복이 der(Y)t(Y;1)(q12;q12)로 나타나는 경우는 매우 드물다. 이에 저자들은 der(Y)t(Y;1)(q12;q12)를 가진 진성혈소판증가증 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Mitelman F, Martens F, Johansson B. A breakpoint map of recurrent chromosomal rearrangements in human neoplasia. Nat Genet 1997;15:417-74.
2. Testa JR, Kanofsky JR, Rowley JD, Baron JM, Vardiman JW. Karyotypic patterns and their clinical significance in polycythemia vera. Am J Hematol 1981;11:29-45.

3. Thompson PW, Standen GR, Geddes AD. Transient t(Y;1)(q12;q21) in a patient with Fanconi anemia and myelodysplastic syndrome. Cancer Genet Cytogenet 1991;52:201-2.
4. Djordjević V, Dencić-Fekete M, Jovanović J, Drakulić D, Stevanović M, Janković G, et al. Pattern of trisomy 1q in hematological malignancies: a single institution experience. Cancer Genet Cytogenet 2008;186:12-8.
5. Wan TSK, Ma SK, Chan LC, Au WY. Association between der(Y)t(Y;1)(q12;q12) and myelodysplastic syndrome. Cancer Genet Cytogenet 2001;124:84-5.
6. Hollings PE, Giles LM, Rosman I, Fitzgerald PH. An identical t(Y;1)(q12;q21) in two patients with myelodysplastic syndromes. Cancer Genet Cytogenet 1988;34:285-93.
7. Wei DC, Wan TS, Chan LC, Cheng PN. der(Y)t(Y;1) is a nonrandom abnormality in myelodysplastic syndrome. Cancer Genet Cytogenet 1993;70:155-6.
8. Raymakers R, Stellink F, Geurts van Kessel A. Derivative (y)t(Y;1)(q12;q12), +9 in a patient with polycythemia vera during transition into myelodysplasia. Cancer Genet Cytogenet 1996;88:83-5.
9. Michaux L, Wlodarska I, Vellosa ER, Verhoef G, Van Orshoven A, Michaux JL, et al. Translocation (Y;1)(q12;q12) in hematologic malignancies. Report of two cases, FISH characterization, and review of the literature. Cancer Genet Cytogenet 1996;86:35-8.
10. Manabe M, Takeda O, Okita J, Takakuwa T, Harada N, Nakano H, et al. A rare der(Y)t(Y;1)(q12;q12) in a patient with post-polycythemic myelofibrosis: a case report. Am J Blood Res 2013;3:186-90.
11. Ohsaka A and Hisa T. Spectral karyotyping refined the identification of a der(Y)t(Y;1)(q11.1 or .2;q12) in the blast cells of a patient with atypical chronic myeloid leukemia. Acta Haematol 2002;107:224-9.
12. Haupt R, Comelli A, Garré ML, Defferrari R, Fugazza G, Basso G, et al. Cytogenetics of infantile leukemias and its correlations with bio-clinical features. The "G. Gaslini" Children's Hospital experience over a 9-year period. Haematologica 1991;76:109-12.
13. Bao L, Wang X, Ryder J, Ji M, Chen Y, Chen H, et al. Prospective study of 174 de novo acute myelogenous leukemias according to the WHO classification: subtypes, cytogenetic features and FLT3 mutations. Eur J Haematol 2006;77:35-45.
14. Singh S, Wass J, Devaraj J, Young G, Vincent P. Translocation (Y;1)(q12;q21) in acute leukemia. Cancer Genet Cytogenet 1993;70:136-9.
15. Dayton VD, Arthur DC, Gajl-Peczalska KJ, Brunning R. L3 acute lymphoblastic leukemia. Comparison with small noncleaved cell lymphoma involving the bone marrow. Am J Clin Pathol 1994;101:130-9.
16. Heerema NA, Sather HN, Ge J, Arthur DC, Hilden JM, Trigg ME, et al. Cytogenetic studies of infant acute lymphoblastic leukemia: poor prognosis of infants with t(4;11) -a report of the Children's Cancer Group. Leukemia 1999;13:679-86.
17. Lones MA, Sanger WG, Le Beau MM, Heerema NA, Sposto R, Perkins SL, et al. Chromosome abnormalities may correlate with prognosis in Burkitt/Burkitt-like lymphomas of children and adolescents: a report from Children's Cancer Group Study CCG-E08. J Pediatr Hematol Oncol 2004;26:169-78.
18. Tanaka S, Nishigaki H, Nakagawa H, Okuda T, Nishida K, Tsuda S, et al. Reciprocal t(14;19)(q32.3;q13.1) in a patient with B-cell lymphoma. Cancer Genet Cytogenet 1990;49:219-24.
19. Wan TS, Ma SK, Au WY, Chan LC. Derivative (1;18)(q10;q10): a recurrent and novel unbalanced translocation involving 1q in myeloid disorders. Cancer Genet Cytogenet 2001;128:35-8.
20. Caramazza D, Hussein K, Siragusa S, Pardanani A, Knudson RA, Ketterling RP, et al. Chromosome 1 abnormalities in myeloid malignancies: a literature survey and karyotype-phenotype associations. Eur J Haematol 2010;84:191-200.

http://dx.doi.org/10.3343/lmo.2016.6.3.183