

ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2)가 동반된 급성림프구성백혈병 1예

허정원 · 정화순

이화여자대학교 의과대학 진단검사의학교실

A Case of Acute Lymphoblastic Leukemia with ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2)

Jungwon Huh, M.D. and Whasoon Chung, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Ewha Womans University, College of Medicine, Seoul, Korea

ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2) is an isochromosome for the long arm of a derivative chromosome 9 generated by a t(9;22), resulting from the deletion of the short arm of chromosome 9. It is known to be rarely observed in acute lymphoblastic leukemia (ALL) or lymphoblastic crisis transformed from chronic myelogenous leukemia. We herein describe a 26-year-old female patient with precursor B-cell ALL, cytogenetically characterized by ider(9)(q10)t(9;22). Fluorescence in situ hybridization analysis showed two ABL-BCR fusion signals on the derivative chromosome 9 and one BCR-ABL fusion signal on the derivative chromosome 22. Although a t(9;22) and a deletion of the short arm of chromosome 9 are known to be associated with a poor prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia, a larger study is needed to determine the prognosis of ider(9)(q10)t(9;22) cases. (*Korean J Lab Med* 2006;26:223-6)

Key Words : Acute lymphoblastic leukemia, ider(9)(q10)t(9;22), Deletion of the short arm of chromosome 9, t(9;22), Fluorescence in situ hybridization, BCR-ABL

서 론

t(9;22)(q34;q11.2) 염색체 이상은 9q34 부위의 ABL 유전자 22q11.2 부위의 BCR 유전자에 전좌되어 필라델피아 염색체 (Philadelphia chromosome)가 생성되며, BCR-ABL 재배열에 의해 백혈병 발생에 관여하게 된다[1]. t(9;22)(q34;q11.2)은 만성골수구성백혈병의 90-95%, 급성림프구성백혈병 중 성인은 20%, 소아 5%, 성인 급성골수구성백혈병의 2% 정도에서 관찰되는 백혈병에 특이적인 염색체 이상 중 하나이다[1].

ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2) 염색체 이상은 t(9;22)(q34;q11.2)로부터 생성된 der(9)t(9;22) 염색체의 단완이 결실되면서

장완이 등완염색체(isochromosome)를 형성하여 중복된 형태이다. ider(9)(q10)t(9;22)은 만성골수구성백혈병의 림프구성 모세포 발증기 또는 급성림프구성백혈병에서 드물게 보고되어 있으며, 국내에 1예와 국외에 8예가 보고되어 있다[2-8].

저자들은 급성림프구성백혈병 환자에서 ider(9)(q10)t(9;22) 염색체 이상이 관찰되어 형광동소교잡법으로 확인하였던 증례를 보고하고자 한다.

증례

26세 여자가 어지러움증을 호소하였는데, 이학적 소견에서 특이 사항 없었고 간과 비장 종대도 관찰되지 않았다. 일반혈액검사에서 헤모글로빈 5.6 g/dL, 백혈구 $15.9 \times 10^9/L$, 혈소판 $4 \times 10^9/L$ 이었고, 백혈구 감별계산에서 모구세포(blast) 26%, 골수구(myelocyte) 3%, 후골수구(metamyelocyte) 2%, 호중구(neutrophil) 1%, 림프구(lymphocyte) 68%였다. 골수 흡입액 도말의 감별계

접 수 : 2006년 1월 11일 접수번호 : KJLM1917
수정본접수 : 2006년 4월 24일
게재승인일 : 2006년 5월 3일
교신저자 : 허정원
우 158-710 서울시 양천구 목동 911-1
이화여자대학교 의과대학부속 목동병원 진단검사의학과
전화 : 02-2650-5320, Fax : 02-2650-5091
E-mail : JungWonH@ewha.ac.kr

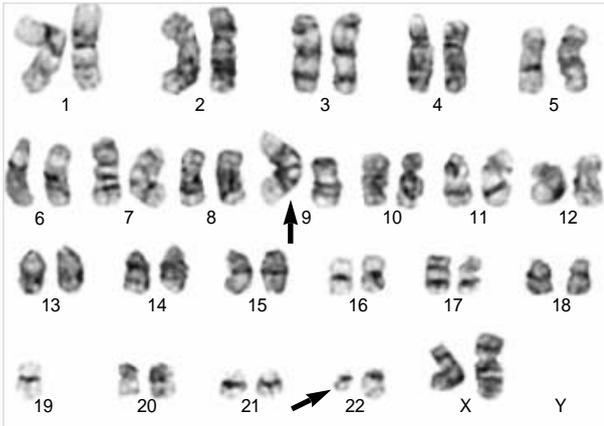


Fig. 1. G-banded karyotype, demonstrating ider(9)(q10)t(9;22) (q34;q11.2) and der(22)t(9;22) (arrows).

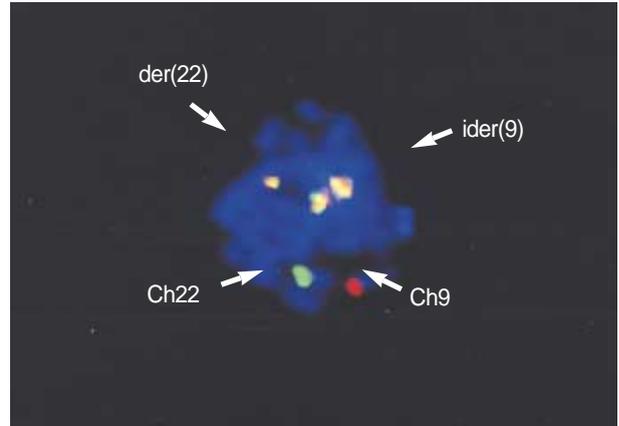


Fig. 2. FISH with BCR/ABL probe. One red and one green signals are present on the normal chromosome 9 and 22, respectively. One yellow fusion signal is present on der(22)t(9;22). Two yellow fusion signals are present on ider(9)(q10)t(9;22).

산에서 모구세포가 91%였고, 골수 생검에서 세포 충실도는 100%였다. 골수흡입액의 면역표현형검사는 CD10, CD19, CD20, CD22, HLA-DR, CD34, CD13이 양성하였고, CD3, CD5, CD7, CD33, CD14, cytoplasmic myeloperoxidase는 음성으로, B 세포 급성 림프구성백혈병으로 진단하였다. 본 환자는 치료를 거부하고 자의 퇴원하여 추적 관찰할 수 없었다.

염색체 검사는 골수 흡입액 검체를 세포 분열 자극제를 첨가하지 않은 RPMI 1640 배지에서 24시간과 48시간 동안 배양한 후 G-분염법으로 염색하여 20개의 중기세포를 관찰하였다. 형광동소교잡법(fluorescence in situ hybridization, FISH)은 골수 염색체 검사를 시행했던 고정액 검체를 이용하였다. BCR-ABL 표지자(LSI BCR-ABL Dual color, Dual fusion probe, Vysis, Downer Grove, IL, USA)를 사용하여 제조사에서 지시한 방법대로 시행하였으며, 간기세포 200개를 핵형분석기(Cytovision, Applied Imaging International Ltd, UK)로 관찰하였다. 염색체 핵형과 형광동소교잡법 결과는 ISCN 2005 (International System for Human Cytogenetic Nomenclature 2005)[9]에 따라 표기하였다. 클론성이 있는 염색체 이상은 동일한 구조적 이상 또는 획득이 2개 이상의 중기세포에서 관찰될 때, 또는 동일한 염색체가 3개 이상의 중기세포에서 소실된 경우로 정의하였다.

염색체 결과는 46,XX,ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2),der(22)t(9;22)[10]/46,XX[10]로 20개 중기세포 중 10개는 정상 핵형이었고, 나머지 10개 세포는 ider(9)(q10)t(9;22)와 der(22)t(9;22)가 관찰되었다(Fig. 1). 또한 간기세포 형광동소교잡법 결과는 nuc ish(ABL×4),(BCR×4),(ABL con BCR×3)[187]/(ABL, BCR)×2[13]였다. 즉, 200개 간기 세포 중 BCR-ABL 또는 ABL-BCR 재배열에 의한 노란색 융합 형광 신호(fusion signal)가 3개 관찰되는 세포가 187개(93.5%)였고, 정상 형광 신호만 관찰된 세포는 13개(6.5%)였다. 중기세포에서 관찰할 경우 ider(9)(q10)t(9;22)에 의해 생성된 비정상 9번 염색체는 염색체 양쪽 말단에 노란색 융합 형광 신호가 각각 한 개씩 관찰되었다(Fig. 2).

고 찰

t(9;22) 양성인 급성림프구성백혈병 중 60-70% 환자에서는 t(9;22) 이상 외에 추가적인 염색체 이상이 관찰되며[8, 10-12], 이 중 20-26%는 9번 염색체 재배열이 동반되는 것으로 보고하였다[8, 12]. 9번 염색체 단완에는 p15 또는 p16과 같은 종양억제 유전자와 JAK2 유전자가 존재하는데, 9번 염색체 단완의 결실은 t(9;22) 염색체 이상이 없는 급성림프구성백혈병에서도 연관성이 높고 불량한 예후 인자와 연관이 있는 염색체 이상 중 하나이다[13, 14]. 본 증례에서 관찰된 ider(9)(q10)t(9;22)는 t(9;22)에 의해 생성된 der(9)t(9;22) 염색체에서 9번 염색체 단완이 결실되고, 남아있던 장완이 등완 염색체 모양으로 되어 장완 중복이 있는 형태이다. 본 증례를 포함하여 다른 보고들에서 ider(9)(q10)t(9;22)이 생성되는 기전은 확실히 밝혀져 있지 않으나 t(9;22) 염색체 이상이 있는 환자에서 9번 염색체 단완의 결실이 추가적으로 동반되면서 전형적인 t(9;22) 형태와 다른 모양의 염색체 형태로 관찰된 것으로 생각된다[2-8].

급성림프구성백혈병 환자에서 9번 염색체 단완이 결실되어 있거나 t(9;22) 염색체 이상이 있을 경우 불량한 예후 인자와 연관이 있는 것으로 보고되어 있다[1, 13, 14]. 특히 t(9;22) 양성인 급성림프구성백혈병에서 9번 염색체 재배열이 동반되어 있는 경우 다른 염색체 이상이 동반되었던 경우보다 예후가 더 나쁜 것으로 보고하였다[8, 10]. 따라서 본 증례와 같이 t(9;22)와 9번 염색체 단완 결실이 동반된 ider(9)(q10)t(9;22) 염색체 이상이 있을 경우에도 예후가 더 나쁜 것으로 추측된다. ider(9)(q10)t(9;22) 염색체 이상을 보고하였던 문헌을 살펴보면[2-8], 일차성으로 발병한 급성림프구성백혈병 환자는 진단 시부터 ider(9) 형태가 관찰되었고(Table 1, No. case 1, 5, 6, 8, 9, 10), 만성골수구성백혈병 환자의 경우 만성기보다는 림프구성 모구위기(blast crisis) 환자

Table 1. Summary of cases with ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2)

Case No.	Sex/ Age	Diagnosis	Karyotype	Ref
1	M/30	ALL	46,XY,add(1)(p36),ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2),add(12)(p13),add(16)(p13),der(22)t(9;22)[8]/46,XY[2]	[2]
2	M/57	CML, lymphoid BP	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[6]/46,XY,ider(9)(q10)t(9;22),der(22)t(9;22)[9]/47,XY,+8,ider(9)(q10)t(9;22),der(22)t(9;22)[5]	[2]
3	F/26	CML, lymphoid BP	46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)[9]/45,XX,-7,ider(9)(q10)t(9;22),der(22)t(9;22)[3]/46,XX[8]	[3]
4	M/34	CML, BP	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[2]/46,XY,ider(9)(q10)t(9;22),der(22)t(9;22)[5]	[4]
5	F/63	ALL	46,XX,idelc(9)(p13)t(9;22)(q34;q11.2),der(22)t(9;22)/46,XX	[5]
6	M/16	ALL	46,XY,ider(9)(q10)t(9;22),ider(22)(q10)t(9;22)	[6]
7	M/42	CML, lymphoid BP	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[12]/46,XY,ider(9)(q10)t(9;22),der(22)t(9;22)[10]/45,XY,-9,der(22)t(9;22)[3]	[7]
8	M/53	ALL	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[4]/45,XY,-7,i(8)(q10),ider(9)(q10)t(9;22),der(22)t(9;22)[32]/46,XY[5]	[8]
9	M/31	ALL	46,XY,ider(9)(q10)t(9;22),der(22)t(9;22)[23]/46,XY[4]	[8]
10	F/26	ALL	46,XX,ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2),der(22)t(9;22)[10]/46,XX[10]	This study

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; CML, chronic myelogenous leukemia; BP, blastic phase; Ref, reference number.

에서 추가적인 염색체 이상 중 하나로 ider(9)가 관찰되었다(Table 1, No. case 2, 3, 4, 7). 이러한 결과들을 종합할 때, ider(9) 염색체 이상은 질환이 더 진행된 시기에 관찰될 수 있으며, t(9;22) 염색체 이상이 단독으로 관찰될 때 보다 더 불량한 예후 인자와 연관이 있을 것으로 생각된다.

또한 der(9)t(9;22) 염색체 이상은 9번 염색체 단원이 결실된 것 외에도 장완이 중복된 이상을 동시에 가지고 있는 형태이다. 일반적으로 der(22)t(9;22) 염색체에는 BCR-ABL 재배열, der(9)t(9;22)에는 ABL-BCR 재배열이 존재하므로[1], ider(9)(q10)t(9;22)는 ABL-BCR 재배열 유전자가 증폭된 형태로 가정할 수 있다. 유전자의 증폭은 혈액 종양에서 흔하지 않으나, 만성골수구성백혈병에서 BCR-ABL 재배열 유전자가 증폭되어 있었던 환자는 예후가 나쁘다고 보고하였다[15, 16]. 또한 급성림프구성백혈병 환자에서 ABL 유전자의 증폭이 관찰되었다고 보고하였다[17, 18]. 그러나 본 증례와 같이 ider(9)(q10)t(9;22)에 의해 생성된 ABL-BCR 재배열 유전자 증폭이 더 불량한 예후와 연관이 있을 지에 대해서는 결론을 내리기 어렵다.

결론적으로 급성림프구성백혈병 환자에서 t(9;22) 염색체 이상과 9번 염색체 단원이 결실되어 있는 경우 불량한 예후와 연관이 있는 것으로 보고되어 있는데[1], ider(9)(q10)t(9;22)의 예후에 대해서는 보고된 문헌 수가 적고 추적 관찰 기간이 짧아 추후 더

많은 환자들을 대상으로 연구가 필요하다.

요 약

ider(9)(q10)t(9;22) 염색체 이상은 t(9;22) 염색체 이상에 의해 생성된 der(9)t(9;22)의 9번 염색체 단원이 결실되고 장완은 등원염색체 모양으로 장완 중복이 있는 형태인데, 만성골수구성백혈병의 림프구성 모세포 발증기 또는 급성림프구성백혈병에서 드물게 관찰되는 염색체 이상이다. 저자들은 B 세포 급성림프구성백혈병으로 진단받는 26세 여자 환자에서 ider(9)(q10)t(9;22) 염색체 이상이 관찰되었던 증례를 경험하였다. 형광동소교잡법 결과는 der(9) 염색체에 ABL-BCR 융합신호가 2개, der(22) 염색체에 BCR-ABL 융합 신호가 1개 관찰되었다. 급성림프구성백혈병 환자에서 t(9;22)와 9번 염색체 단원의 결실이 있을 경우 불량한 예후와 연관이 있는 것으로 알려져 있는데, ider(9)(q10)t(9;22) 염색체 이상과 예후와의 연관성을 알아보기 위해 더 많은 환자들을 대상으로 추후 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, Talpaz M. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann Intern Med* 2003;138:819-30.
2. Dierlamm J, Michaux L, Kroger N, Wlodarska I, Martiat P, Zeller W, et al. ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11) is a recurrent chromosomal abnormality in acute lymphoblastic leukemia and lymphatic blastic phase of chronic myelogenous leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1996; 89:109-13.
3. Diez-Martin JL, Dewald GW, Pierre RV. Possible cytogenetic distinction between lymphoid and myeloid blast crisis in chronic granulocytic leukemia. *Am J Hematol* 1988;27:194-203.
4. Chan LC, Kwong YL, Liu HW, Chan TK, Todd D, Ching LM. Cytogenetic analysis of hematologic malignancies in Hong Kong. A study of 98 cases. *Cancer Genet Cytogenet* 1992;62:154-9.
5. Sessarego M, Defferrari R, Fugazza G, Comelli A, Salvidio E, Ajmar F. Involvement of the short arm of the derivative chromosome 9 in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1991;52:43-9.
6. Heerema NA, Palmer CG, Weetman R, Bertolone S. Cytogenetic analysis in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1992;6:185-92.
7. Choi GJ, Jeon DS, Chun HJ, Kim JR, Song HS, Lee JW. ider(9)(q10)(q34;q11.2) as secondary karyotypic aberration of chronic myeloid leukemia. *Korean J Clin Pathol* 1999;19:266-70. (최귀진, 전동석, 전효진, 김재룡, 송홍석, 이중원. 만성골수구성백혈병의 이차적 핵형변화로서 ider(9)(q10)(q34;q11.2) 동반 1예. *대한임상병리학회지* 1999;19:266-70.)

8. Rieder H, Ludwig WD, Gassmann W, Maurer J, Janssen JW, Gokbuget N, et al. Prognostic significance of additional chromosome abnormalities in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 1996;95:678-91.
9. Shaffer LG and Tommerup N, eds. *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Basel: S. Karger, 2005.
10. Heerema NA, Harbott J, Galimberti S, Camitta BM, Gaynon PS, Janaka-Schaub G, et al. Secondary cytogenetic aberrations in childhood Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia are nonrandom and may be associated with outcome. *Leukemia* 2004;18:693-702.
11. Wetzler M, Dodge RK, Mrozek K, Stewart CC, Carroll AJ, Tantravahi R, et al. Additional cytogenetic abnormalities in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a study of the Cancer and Leukaemia Group B. *Br J Haematol* 2004;124:275-88.
12. Bacher U, Haferlach T, Hiddemann W, Schnittger S, Kern W, Schoch C. Additional clonal abnormalities in Philadelphia-positive ALL and CML demonstrate a different cytogenetic pattern at diagnosis and follow different pathways at progression. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;157:53-61.
13. Faderl S, Estrov Z, Kantarjian HM, Thomas D, Cortes J, Manshour T, et al. The incidence of chromosome 9p21 abnormalities and deletions of tumor suppressor genes p15(INK4b)/p16(INK4a)/p14(ARF) in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Cytokines Cell Mol Ther* 1999;5:159-63.
14. Leblanc T, Derre J, Flexor M, Le Coniat M, Leroux D, Rimokh R, et al. FISH analysis of translocations involving the short arm of chromosome 9 in lymphoid malignancies. *Genes Chromosomes Cancer* 1997;19:273-7.
15. Gadzicki D, von Neuhoff N, Steinemann D, Just M, Busche G, Kreipe H, et al. BCR-ABL gene amplification and overexpression in a patient with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;159:164-7.
16. Gargallo PM, Cuello MT, Aranguren PN, Larripa IB. Amplification of the BCR/ABL fusion gene clustered on a masked Philadelphia chromosome in a patient with myeloblastic crisis of chronic myelocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;143:140-4.
17. Bernasconi P, Calatroni S, Giardini I, Inzoli A, Castagnola C, Cavigliano PM, et al. ABL1 amplification in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;162:146-50.
18. Kim HJ, Woo HY, Koo HH, Tak EY, Kim SH. ABL oncogene amplification with p16(INK4a) gene deletion in precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma: report of the first case. *Am J Hematol* 2004;76:360-3.