

# JAK2V617F 돌연변이를 보인 비정형만성골수성백혈병 1예

## A Case of Atypical Chronic Myeloid Leukemia with the JAK2V617F Mutation

김주연<sup>1</sup> · 이세련<sup>2</sup> · 남명현<sup>1</sup> · 윤수영<sup>1</sup> · 임채승<sup>1</sup> · 이창규<sup>1</sup> · 김병수<sup>2</sup> · 조윤정<sup>1</sup> · 김영기<sup>1</sup> · 이갑노<sup>1</sup>

Ju Yeon Kim, M.D.<sup>1</sup>, Se Ryeon Lee, M.D.<sup>2</sup>, Myung-Hyun Nam, M.D.<sup>1</sup>, Soo-Young Yoon, M.D.<sup>1</sup>, Chae Seung Lim, M.D.<sup>1</sup>, Chang Kyu Lee, M.D.<sup>1</sup>, Byung Soo Kim, M.D.<sup>2</sup>, Yunjung Cho, M.D.<sup>1</sup>, Young Kee Kim, M.D.<sup>1</sup>, Kap No Lee, M.D.<sup>1</sup>

고려대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>1</sup>, 내과학교실<sup>2</sup>

Departments of Laboratory Medicine<sup>1</sup> and Internal Medicine<sup>2</sup>, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Atypical chronic myeloid leukemia (aCML) is a rare leukemic disorder that shows myelodysplastic and myeloproliferative features simultaneously. The Janus kinase 2 gene V617F mutation (*JAK2V617F*) in aCML has been the source of much controversy. Some *JAK2V617F* positive cases have been reported but others observed no *JAK2V617F* mutation in aCML as defined by WHO classification. Recently, we experienced a case of aCML with *JAK2V617F* mutation with typical myelodysplastic/myeloproliferative features in peripheral blood and bone marrow aspirates. The karyotype was normal and no *BCR/ABL1*, *PDGFRA* or *PDGFRB* gene rearrangement was noted with FISH analysis. *JAK2V617F* mutation of the case was identified with amplification refractory mutation system PCR and direct sequencing. We also studied *JAK2V617F* mutation status in 3 additional cases of previously diagnosed aCML in our institution, but no mutation was identified.

**Key Words:** Atypical chronic myeloid leukemia, *JAK2*, Myeloproliferative disorder, Myelodysplastic syndrome, *BCR-ABL1*

## 서 론

비정형만성골수성백혈병(atypical chronic myeloid leukemia)은 골수형성이상과 골수증식조건이 동시에 관찰되나, 필라델피아염색체 혹은 *BCR/ABL1* 융합유전자가 관찰되지 않는다[1-3]. 비정형만성골수성백혈병은 만성골수성백혈병에 비해 평균 발병 나이가 더 많으며, 상대적으로 낮은 총백혈구수와 함께 호염기구 및 단구의 증가가 관찰되지 않는다. 비정형만성골수성백혈병의 병인은 아직 밝혀지지 않았으며 골수증식증에서 보이는 Janus kinase 2 gene

V617F (*JAK2V617F*) 유전자 돌연변이와의 관계는 비정형만성골수성백혈병은 음성이라는 보고[4]가 있는 가운데 양성으로 보고하는 증례[5]도 있어 논란의 여지가 많다. 비정형만성골수성백혈병의 국내 증례보고에서 *JAK2V617F* 유전자돌연변이에 관한 보고는 찾을 수 없었으나[6-8], 저자들은 최근에 *JAK2V617F* 유전자돌연변이를 동반한 비정형 만성골수성백혈병의 증례를 경험하였고, 본원에서 과거에 진단된 비정형 만성골수성백혈병 증례들에 대해서도 *JAK2V617F* 유전자 돌연변이 유무를 조사하여 함께 보고하고자 한다.

## 증 례

54세의 남자가 복부팽만, 식욕저하, 그리고 체중감소를 주소로 본원 응급실에 내원하였다. 이학적 검사상 비장종대나 림프절병증은 관찰되지 않았다. 전혈구계산검사에서 혈색소 10.2 g/dL, 백혈구수  $23.3 \times 10^9/L$  (골수세포 5.0%, 림프구 39.0%, 간상세포 19.0%, 분엽핵중성구 18.0%, 림프구 6.0%, 단구 13.0%, 호산구 0.0%, 호염기구 0.0%), 혈소판수  $249 \times 10^9/L$ 이었고, 말초혈액도말 검사에서는 백혈구증가증과 함께 좌측변위(left-shifted maturation), 단구의 증가소견이 관찰되었다. 내원시의 적혈구 침강속도는 43 mm/hr, C-반응단백은 109.3 mg/L로 증가되어 있었고, 호중구

**Corresponding author:** Myung-Hyun Nam, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, Gojan 1-dong, Danwon-gu, Ansan 152-703 Korea

Tel: +82-31-412-5303, Fax: +82-31-412-4222

E-mail: yuret@korea.ac.kr, myunghyun.nam@gmail.com

Received: July 6, 2011

Revision received: August 6, 2011

Accepted: August 8, 2011

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

© 2011, 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.

알칼리 인산분해효소 점수는 63점이었다. 환자는 흉부방사선사진과 컴퓨터단층촬영소견, 그리고 객담의 항산성 염색양성과 복수의 아데노신 탈아미노효소(adenosine deaminase, ADA)가 85로 상승되어 있어 폐와 복부를 침범한 파종결핵으로 진단받고 항결핵제로 치료를 시작했음에도 불구하고 2주 이상 지속적인 백혈구 증가소견( $21.6\text{--}28.9 \times 10^9/\text{L}$ )을 보였고 입원 16일째에 퇴원하였다. 퇴원 후 20일째 환자는 전신의 발진과 발열을 주소로 다시 입원하였고, 전혈구계산검사상 혈색소 8.7 g/dL, 백혈구수  $21.4 \times 10^9/\text{L}$  (골수세포 7.0%, 림프구 7.0%, 단구 11.0%, 호산구 2.0%, 호염기구 0.0%)의 백혈구증가증과 함께 좌측변위(left-shifted maturation)가 관찰되었고, 혈소판수  $317 \times 10^9/\text{L}$ 을 보였다. 말초혈액도말검사에서 과립구계 세포의 저과립성(hypogranulation)의 형성이상 양상을 보였고, 모세포는 관찰되지 않았다. 2차 입원 7일째에 시행한 골수검사상, 세포충실도는 거의 100%를 보이면서 모세포는 0.6%, 과립구

계열에서 말초혈액에서와 같이 저과립성의 형성이상의 소견과 함께 골수의 골수구 대 적혈구 비율이 23.2:1로 과립구증식(전골수세포 3.8%, 골수세포 31.4%, 림프구 30.2%, 간상세포 17.8%, 분엽핵중성구 7.9%)이 관찰되었다(Fig. 1). 림프구(2.0%)와 단구(1.3%)는 증가되어 있지 않았고, 적혈구 계열 및 거핵구 계열은 감소되어 있었으며 두 계열세포에서 형성이상 소견은 관찰되지 않았다. 골수흡인액에서 세포유전학검사는 정상 핵형이었으며, 형광제자리부합법검사로 시행한 *BCR-ABL1* (Abbott Molecular/Vysis, Des Plaines, IL, USA), *PDGFRA*와 *PDGFRB* (MetaSystems, Alt-lusheim, Germany)의 유전자재배열은 모두 관찰되지 않았다. 환자는 처음 내원시에 결핵으로 진단을 받아 항결핵치료 중이었기 때문에 골수검사상 비정형만성골수성백혈병으로 잠정진단을 하였으나, 결핵과 항결핵제에 의한 일시적인 골수반응성을 배제하기 위하여 항결핵치료 이후에 다시 골수검사를 시행할 것을 권고하였다. 환자는 첫 골수검사 3개월 후부터 hydroxyurea를 결핵약제

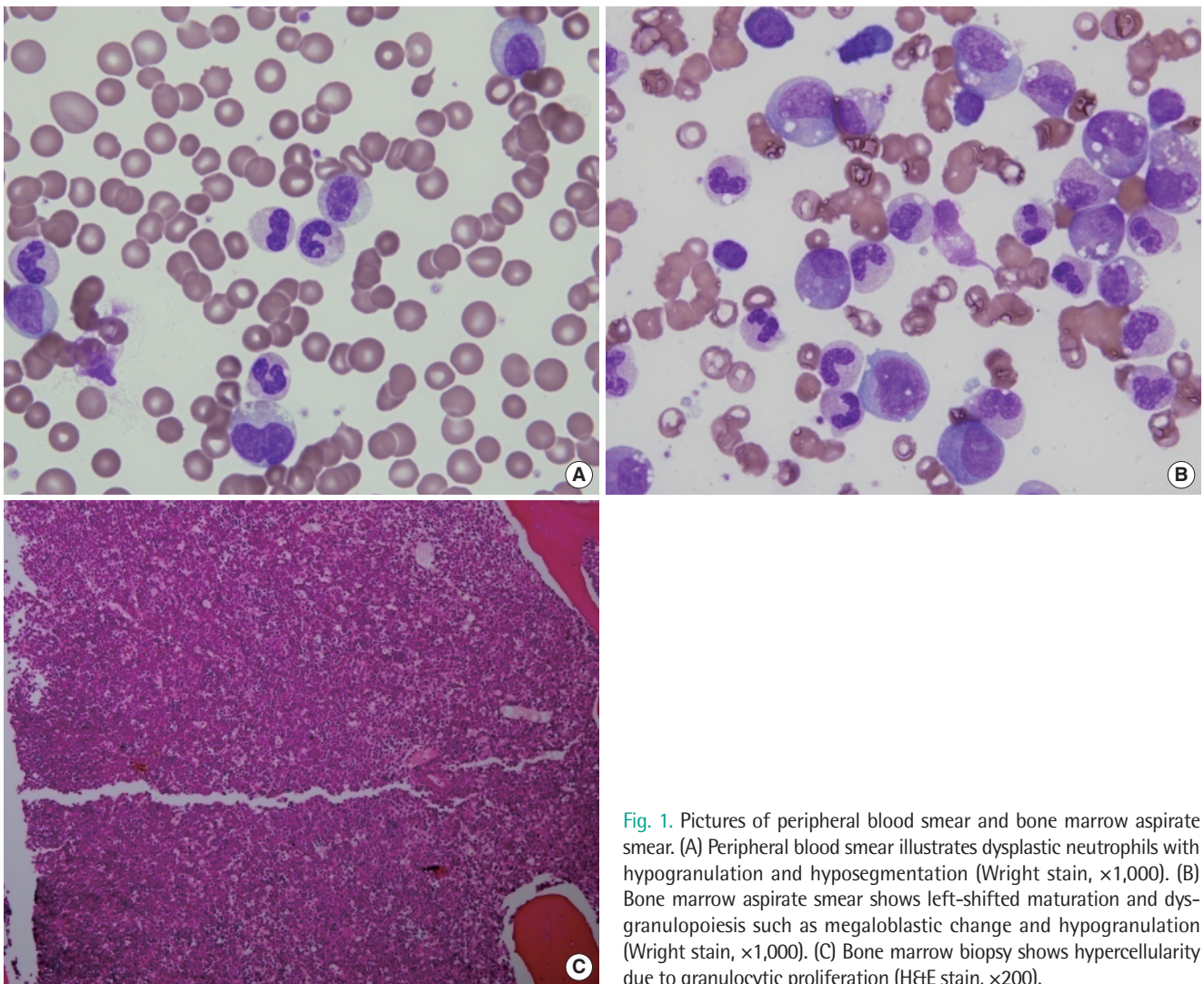


Fig. 1. Pictures of peripheral blood smear and bone marrow aspirate smear. (A) Peripheral blood smear illustrates dysplastic neutrophils with hypogranulation and hyposegmentation (Wright stain,  $\times 1,000$ ). (B) Bone marrow aspirate smear shows left-shifted maturation and dysgranulopoiesis such as megaloblastic change and hypogranulation (Wright stain,  $\times 1,000$ ). (C) Bone marrow biopsy shows hypercellularity due to granulocytic proliferation (H&E stain,  $\times 200$ ).



와 병용 투여하였으며 18개월간의 항결핵치료를 마치고 2주 뒤, 그리고 첫 번째 골수검사를 시행한지 17개월 뒤에 골수검사를 재시행하였다. 내원시 환자는 입안의 궤양소견이 있었으며 전혈구계산 검사상 혈색소 11.2 g/dL, 백혈구수  $62.4 \times 10^9/L$  (모세포 3%, 골수세포 35.0%, 림프구 5.0%, 간상세포 34.0%, 분엽핵중성구 8.0%, 림프구 4.0%, 단구 9.0%, 호산구 2.0%, 호염기구 0.0%)로 백혈구증가증이 심해지고 모세포가 새로이 관찰되었으며, 혈소판수  $181 \times 10^9/L$ , 유핵적혈구가 100개 백혈구당 하나 정도 관찰되어 백적혈모구성반응을 보였다. 말초혈액과 골수에서의 골수형성이상/증식성 소견은 계속 관찰되었으며 골수에서 모세포는 1.8%였으며 거핵구계열에서도 소형거핵구와 같은 형성이상소견이 추가로 관찰되었다. 세포유전학검사는 첫 번째 골수검사 때와 마찬가지로 정상핵형을 보였으며 *BCR-ABL1* 융합유전자는 음성이었다. 증폭불응성 돌연변이 시스템 증합효소연쇄반응(amplification refractory mutation system PCR, ARMS-PCR)을 이용하여 *JAK2V617F* 유전자 돌연변이를 검출하고 유전자 염기서열분석을 통하여 이를 확인하였다(Fig. 2). 말초혈액에서 백혈구증가, 중성구전구체가 전체백혈구의 10% 이상이고 호염기구, 단구의 증가가 없었으며 골수에서는 과립구의 증식과 형성이상소견을 보이면서 세포충실도가 증가되어 있었고 모세포가 20%를 넘지 않았다. 따라서 환자는 분류되지 않는 골수증식성 종양(myeloproliferative neoplasm, unclassifiable)을 배제한 비정형만성골수성백혈병으로 진단할 수 있었다. 환자는 hydroxyurea를 15개월간 투여하였으나 혈소판감소로 인한 출혈 경향성의 부작용이 심하여 중지하였고, 백혈구가  $154.7 \times 10^9/L$ 까지 증가하여 백혈구분반술을 여섯 차례 시행하였으나 호전은 없었다. 두 번째 골수검사 후 지속적으로  $100.0 \times 10^9/L$  이상의 백혈구수를 보여 골수의 변화를 알아보기 위해 세 번째

로 골수검사를 시행하였으나 이전 골수검사 소견과 큰 차이를 보이지 않았고 모세포 증가 등의 소견은 관찰되지 않았다. 진단 후 42개월간 간헐적인 적혈구 수혈과 혈구 추적검사를 하면서 지내다가 백혈구 울혈로 인해 생겼을 것으로 추정되는 신장 기능손상으로 인하여 사망하였고, 사망시의 전혈구계산은 혈색소 3.7 g/dL, 백혈구수  $201.9 \times 10^9/L$ , 혈소판수  $21 \times 10^9/L$ 이었다.

## 고 찰

WHO 분류 이전에 필라델피아염색체 음성 만성골수성백혈병 유사질환에서 *JAK2V617F* 유전자 돌연변이에 관한 몇몇 연구들이 있었으나 비정형 만성골수성백혈병에서의 *JAK2V617F* 돌연변이 양상은 정확히 연구된 바 없다. Jones 등[9]과 Levine 등[10]은 *JAK2-V617F* 돌연변이 양성 몇 증례를 보고하였으나, 이 연구들은 만성골수성단구백혈병, 그리고 연관된 비정형 골수증식성질환과 같은 만성골수성백혈병양 골수증식성질환(CML-like myeloproliferative disorders)을 포함하고 있다는 제한점을 가진다. Jelinek 등[11]은 16개의 필라델피아염색체 음성 만성골수성백혈병 증례 중에서 *JAK2-V617F* 돌연변이를 보이는 3례를 보고하였으나, 이 증례들은 WHO 분류에 의하여 비정형만성골수성백혈병으로 검토되지 않았다. WHO 분류 이후에 비정형만성골수성백혈병에서의 *JAK2V617F* 돌연변이에 관한 몇몇 연구가 있었는데 Fend 등[4]은 비정형만성골수성백혈병 9예에서 *JAK2V617F* 돌연변이가 없음을 발표하였으나, 이후에 Campiotti 등[5]은 *JAK2V617F* 돌연변이가 있는 1례를 보고하였다. 저자들은 추가적으로 2004년 1월부터 2010년 10월까지 본원에서 비정형만성골수성백혈병으로 진단된 3예에서 *JAK2-V617F* 돌연변이 유무를 알아보기 위하여 보관된 골수흡인도말 슬

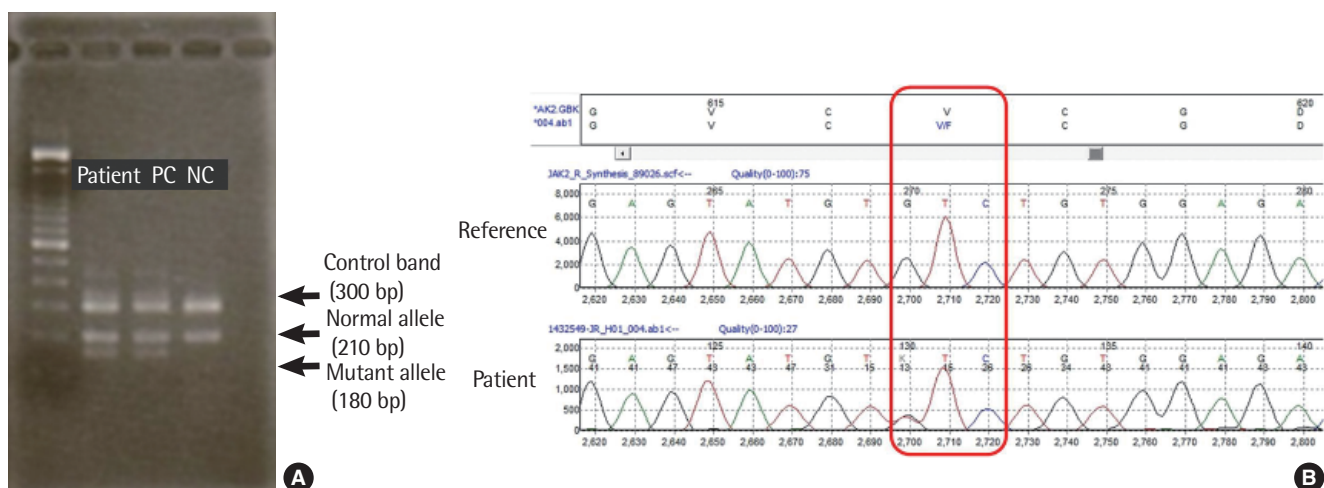


Fig. 2. Results of *JAK2V617F* gene mutation analyses. (A) Amplification refractory mutation system PCR (ARMS-PCR) analysis. The size of the products is indicated on the right. Aberrant band was detected in the patient lane. PC, positive control; NC, negative control, (B) Direct sequencing analysis. The heterozygous c.1849G>T (p.V617F) mutation was noted.

라이드를 끊어내어 단백분해효소 K로 처리한 후에 Qiagen DNA Mini Kit (QIAGEN Inc, Valencia, CA)로 DNA를 추출하였다[12]. DNA를 추출하여 증폭 불응성 돌연변이 시스템 중합효소 연쇄반응을 이용하여 JAK2V617F 돌연변이를 선별검사한 결과 3예 모두 음성이었다. 현재까지 골수형성이상/증식성종양(myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, MDS/MPNs)에서 특이한 유전적 변이는 밝혀진 것이 없고, JAK2V617F 돌연변이 등의 분자학적 병인만이 일부 연구된 바 있다. 골수형성이상/증식성종양은 티로신키나아제(tyrosine kinase)의 유전자 재배열이나 FLT3, JAK2, RAS, CBL 유전자의 변이와 연관되어 있다고 하나 이런 이상들은 전체 증례의 50% 미만으로 여겨진다[13]. 각 질환별로 만성골수성단구백혈병의 경우 RAS 유전자변이가 전체의 1/3에서 관찰되고 TET2, RUNX1, JAK2, ASXL1, CBL 유전자들이 상호작용하여 병인에 역할을 한다고 밝혀져 있다. 그러나 소아 골수단구백혈병에서는 이러한 유전자의 변이 양상이 다르게 나타나서, TET2, RUNX1, 그리고 JAK2 유전자변이는 관찰되지 않으며 ASXL1와 CBL 유전자변이는 극히 일부 JMML 환자에서 관찰된다고 하였다[14]. 개별적인 유전자변이 외에 최근의 한 연구는 전사요인(transcription factor) 및 다른 핵요인(nuclear factor)과 연관된 유전자돌연변이가 골수형성이상/증식성종양 질환에서 흔히 관찰되었다고 하였는데, RUNX1, CEBPA, WT1 등의 유전자 복제수 변이(copy number variation)와 돌연변이가 비정형만성골수성백혈병을 포함한 골수형성이상/증식성종양 질환에서 관찰되며 나쁜 예후와 연관된다고 보고하였다[13].

저자들은 비정형만성골수성백혈병에서의 JAK2V617F 유전자 돌연변이를 경험하였고, 과거 본원에서 진단되었던 3예에서는 돌연변이가 관찰되지 않았다. 따라서, 비정형만성골수성백혈병의 분자학적 병인을 찾기 위해서는 골수형성이상/증식성종양 질환과 연관된 분자유전학적 이상들과 비정형 만성골수성백혈병과의 연관성에 대한 더 많은 연구가 필요하다. 이러한 연구들을 통해 향후 비정형만성골수성백혈병의 분자학적인 기반에 의한 분류와 앞으로의 표적치료제의 개발을 가져올 수 있을 것으로 사료된다.

## 요 약

비정형만성골수성백혈병은 골수형성이상과 골수증식성의 특징을 동시에 보이는 드문 질환이다. 이 질환에서의 Janus kinase 2 gene V617F (JAK2V617F) 돌연변이 유무는 논란의 여지가 있다. 2008 WHO 분류 이전의 몇몇 양성 증례들이 보고되었으나, 다른 연구자들[4]은 WHO 분류에 의해 진단한 비정형 만성골수성백혈병에서 변이를 관찰하지 못했다. 최근에 저자들은 말초혈액과 골수에서 전형적인 골수형성이상/증식성의 소견을 보이면서

JAK2V617F 돌연변이를 보이는 비정형만성골수성백혈병의 1예를 경험하였다. 염색체검사는 정상핵형을 보였으며, 형광제자리부합법검사에서 BCR/ABL1, PDGFRA, PDGFRB 유전자재배열은 관찰되지 않았다. 증례의 JAK2V617F 변이는 증폭 불응성 돌연변이 시스템 중합효소연쇄반응과 직접염기서열분석으로 확인하였다. 본 기관에서 과거에 진단된 비정형만성골수성백혈병의 3예에서는 JAK2V617F 변이가 관찰되지 않았다.

## 참고문헌

- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick H, et al. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British Cooperative Leukaemia Group. Br J Haematol 1994;87:746-54.
- Swerdlow SH, Campo E, et al. eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2008:80-1.
- Hall J and Foucar K. Diagnosing myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: laboratory testing strategies to exclude other disorders. Int J Lab Hematol 2010;32:559-71.
- Fend F, Horn T, Koch I, Vela T, Orazi A. Atypical chronic myeloid leukemia as defined in the WHO classification is a JAK2 V617F negative neoplasm. Leuk Res 2008;32:1931-5.
- Campiotti L, Uccella S, Appio L, Pallotti F, La Rosa S, Capella C, et al. JAK2 mutation and atypical chronic myeloid leukemia. Leuk Res 2009; 33:e166-7.
- Yoo SJ, Kang SG, Seo EJ, Park CJ, Lee KH, Chi HS. Four cases of atypical chronic myeloid leukemia. Korean J Clin Pathol 2002;22:75-9.
- Kim HW, Lee SS, Ryu MH, Lee JL, Chang HM, Kim TW, et al. A case of leukemic pleural infiltration in atypical chronic myeloid leukemia. J Korean Med Sci 2006;21:936-9.
- Cho HS, Lee CH, Kim KD, Lee KH, Bae SH, Cho D, et al. A case of myeloid blast crisis of atypical chronic myelogenous leukemia. Korean J Hematol 2003;38:200-4.
- 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.
- Levine RL, Loriaux M, Huntly BJ, Loh ML, Beran M, Stoffregen E, et al. The JAK2V617F activating mutation occurs in chronic myelomonocytic leukemia and acute myeloid leukemia, but not in acute lymphoblastic leukemia or chronic lymphocytic leukemia. Blood 2005;

- 106:3377-9.
11. Jelinek J, Oki Y, Gharibyan V, Bueso-Ramos C, Prchal JT, Verstovsek S, et al. JAK2 mutation 1849G>T is rare in acute leukemias but can be found in CMML, Philadelphia chromosome-negative CML, and megakaryocytic leukemia. *Blood* 2005;106:3370-3.
  12. Boyle EB, Steinbuch M, Tekautz T, Gutman JR, Robison LL, Perentesis JP. Accuracy of DNA amplification from archival hematological slides for use in genetic biomarker studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:1127-31.
  13. Ernst T, Chase A, Zoi K, Waghorn K, Hidalgo-Curtis C, Score J, et al. Transcription factor mutations in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Haematologica* 2010;95:1473-80.
  14. Pérez B, Kosmider O, Cassinat B, Renneville A, Lachenaud J, Kaltenbach S, et al. Genetic typing of CBL, ASXL1, RUNX1, TET2 and JAK2 in juvenile myelomonocytic leukaemia reveals a genetic profile distinct from chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2010; 151:460-8.