

면역표현형 CD41a⁻/CD61⁻/CD42a⁺ 급성거대핵모세포성백혈병 다운증후군 환아 1예

Acute Megakaryoblastic Leukemia with CD41a⁻/CD61⁻/CD42a⁺ Blasts in an Infant with Down Syndrome

고기웅^{1*} · 권민정^{1*} · 장미애² · 이승태² · 우희연¹ · 박효순¹ · 김선희²

Kiwoong Ko, M.D.^{1*}, Min-Jung Kwon, M.D.^{1*}, Mi-Ae Jang, M.D.², Seung-Tae Lee, M.D.², Hee-Yeon Woo, M.D.¹, Hyosoon Park, M.D.¹, Sun-Hee Kim, M.D.²

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 진단검사의학교실¹, 삼성서울병원 진단검사의학교실²

Department of Laboratory Medicine¹, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine and Genetics², Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Infants with Down syndrome have increased incidences of transient abnormal myelopoiesis (TAM) and acute leukemia, which are usually associated with acute megakaryoblastic leukemia (AMKL). A 5-day-old girl with Down syndrome was diagnosed with TAM; 4 months later, acute leukemic transformation was suspected. Bone marrow (BM) examination was performed, and the infant was diagnosed with acute leukemia (80% blasts). Although BM aspirates showed the presence of megakaryocytic blasts with cytoplasmic blebs, flow cytometry analysis revealed that they were negative for cells with CD41a and CD61 immunophenotypes. Further analysis revealed that the megakaryocyte-related marker CD42a was positive in 57% of blasts. Morphologic and immunophenotypic features are required to establish the lineage of megakaryocytic blasts, which are necessary for diagnosing AMKL. As most cases of AMKL were positive for CD41 and/or CD61 markers, their presence was evaluated during routine analysis. In order to identify the immunophenotypic features of AMKL in an infant with Down syndrome, we performed additional flow cytometry for CD42a, one of the megakaryocytic markers, and were able to assist in the early diagnosis of AMKL, as well as to use CD42a as an effective follow-up marker.

Key Words: Acute megakaryoblastic leukemia, Down syndrome, Immunophenotype, CD42a

서론

다운증후군 환아들은 일시적 골수조혈이상(transient abnormal myelopoiesis, TAM)과 급성백혈병 발생에 대한 감수성이 높다. 다

Corresponding author: Sun-Hee Kim

Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-2704, Fax: +82-2-3410-2719, E-mail: sunnyhk@skku.edu

*These two authors contributed equally to this study.

Received: July 25, 2013

Revision received: September 5, 2013

Accepted: October 5, 2013

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

© 2014, 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.

운증후군 환아의 10%에서 일시적 골수조혈이상이 나타나는데, 대개는 무증상으로 수 주 내지 3개월 정도 지속되다 자연히 사라지는 특성을 보이며, 혈액검사에서 골수모세포의 증가로 진단되는 경우가 많다[1]. 일시적 골수조혈이상 환자의 20-30%에서는 생후 4년 이내에 급성골수성백혈병(acute myeloid leukemia, AML)으로 이환되기도 하는데, 일시적 골수조혈이상 추적 관찰 중 진단되는 경우가 있고, 일시적 관해 후 몇 개월 뒤 진단되는 경우도 있다[2-4]. 다운증후군 환자에서 발생하는 대부분의 급성골수성백혈병은 급성 거대핵모세포성백혈병(acute megakaryoblastic leukemia, AMKL)이기 때문에, 골수모세포들이 거대핵세포 관련 표지자를 발현하고 있는지를 확인하여 급성골수성백혈병 아형을 구분하는 것이 필요하다. 골수생검조직의 면역조직화학적 분석은 그 효용성에 있어 상대적으로 제한이 많으며, 일반적으로 골수흡인세포의 면역표현형 분석에 의한 유세포분석법이 선호된다[5]. 거대핵세포의 분화에서 혈소판관련당단백(glycoprotein, GP)의 발현 정도는 GP IIb, GP IIIa, GP Ib 순으로 발현율이 높으며, GP Ib (CD42)의 발현 속도

는 상대적으로 느려 GP IIb의 절반 정도이다[6]. 일반적으로 급성 골수성백혈병의 아형 급성거대핵모세포성백혈병을 진단하기 위해 골수모세포의 면역표현형 GP IIb (CD41), GP IIIa (CD61)에 대한 검사를 시행하고 있다. 저자들은 다운중후군에 동반된 급성골수성백혈병 환자의 2008년 세계보건기구(WHO) 분류기준에 따른 진단을 위해 시행한 유세포검사서에서 CD41a와 CD61은 모두 음성이지만, 또 다른 거대핵세포 표지자인 CD42a는 양성인 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

다운중후군으로 태어난 여자환아가 동맥관개존증과 방실중격

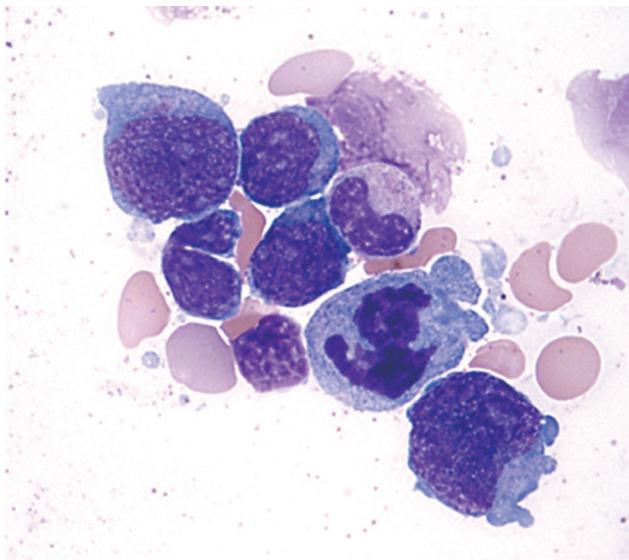


Fig. 1. Bone marrow aspirates showing megakaryoblasts with cytoplasmic blebs (Wright stain, 1,000x).

결손증에 대한 수술을 위해 생후 5일째 본원으로 전원되었다. 입원 시 일반혈액검사서에서 혈색소 17.0 g/dL, 백혈구수 30.5×10⁹/L, 혈소판수 129×10⁹/L이었고, 골수모세포 31% 증가를 동반한 백혈구증가증 소견이 있었다. 다운중후군을 앓고 있다는 점과 임상경과 등을 종합하여 일시적 골수조혈이상의 가능성을 염두에 두고 치료 없이 추적 관찰하였다. 생후 4개월째 시행한 일반혈액검사 결과 혈색소 6.6 g/dL, 백혈구수 119.83×10⁹/L, 혈소판수 50×10⁹/L, 골수모세포 81%, 유핵적혈구가 백혈구 100개당 10개가 관찰되고, 신체검사상 간비대 및 비장비대 증상이 진행되는 소견을 보여 급성백혈병으로의 이환 가능성을 고려하여 골수검사를 시행하였다. 골수흡인검사서에서 골수모세포가 유핵세포의 80%로 관찰되었으며, 세포의 크기는 작거나 중간 크기로, 핵과 세포질 비율은 상대적으로 크고, 핵소체는 뚜렷하였으며, 호염기성 세포질을 가지며 세포외적을 보이는 형태학적인 특징을 지니고 있어, 이는 거대핵모세포가 의심되는 소견이었다(Fig. 1). 다운중후군 환자에서 골수모세포의 증가를 동반한 백혈구증가증이 있었다는 점과 골수흡인검사서서 보인 골수모세포의 형태학적 소견을 고려하여 급성거대핵모세포성백혈병의 가능성을 염두에 두고 유세포검사를 시행하였으며, MPO-, CD41a-, CD61-, CD13+ 58%, CD117+ 93%, CD34+ 24%, HLA-DR+ 47%, CD7+ 79% 소견이었다. CD41a, CD61이 음성이어서 골수모세포의 거대핵세포 면역표현형에 대한 확인을 위하여 CD42a 유세포검사를 추가적으로 진행하였고, CD42a 항원에는 57% 양성이었다(Fig. 2). 면역조직화학검사서에서 Periodic-acid-schiff (PAS) 양성, Peroxidase, Alpha-naphthyl butyrate (ANBE), Myeloperoxidase (MPO) 음성이었다. CD34는 부분적으로 양성하였고, CD3, CD20, CD41, CD61은 음성이었다. 골수흡인검체에서 DNA를 추출하여 GATA1 유전자에 대한 직접염기서열분석 결과, 5' 비해독 부위의 -20번째 염기서열이 G에서 A로 바뀌는 돌연변이가 관찰되었다 (GATA1 NM_002049.3:c.-20G>A) (Fig. 3).

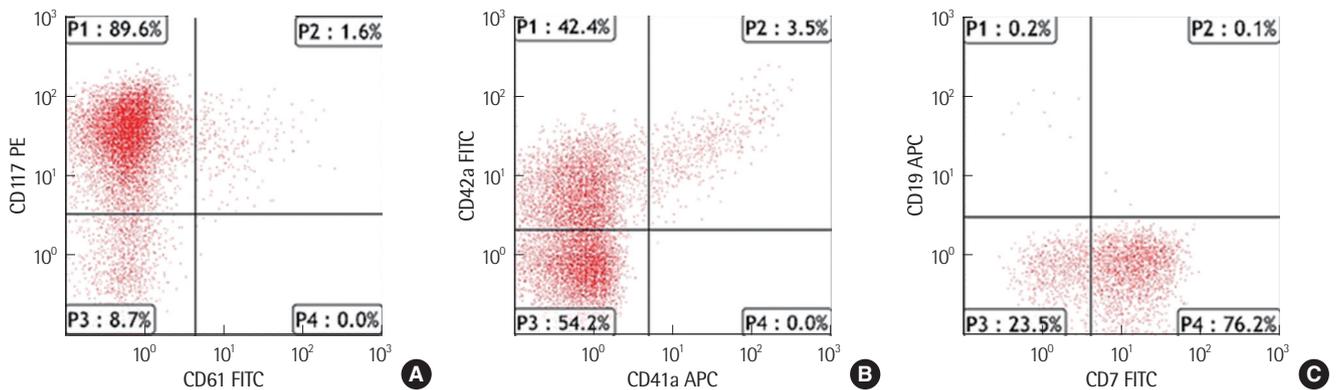


Fig. 2. Flow cytometric analysis showing blast expression with CD41a⁻/CD61⁻/CD42a⁺ immunophenotypes. (A) Almost all leukemic cells showed strong positive expression of CD117, but were negative for CD61. (B) Many leukemic cells were negative for CD41a, but showed positive expression of CD42a. (C) Many leukemic cells showed aberrant expression of CD7.

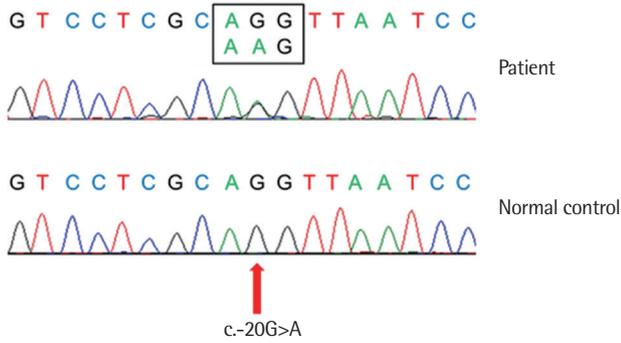


Fig. 3. GATA1 gene analysis showing a known heterozygous mutation (c.-20G>A).

환자는 cytarabine 및 daunorubicin 제제를 이용하여 유도항암 치료를 받았으며, 최초 골수검사(최초 골수는 생후 4개월 제임)를 시행한 지 3개월 후 치료효과 판정을 위한 골수검사를 시행하였다. 골수흡인검체에서는 골수모세포가 유핵세포의 0.93% 관찰되었다. 또한 유세포검사 결과 진단 당시 57% 관찰되던 CD42a/CD7/CD117 양성세포들은 0.24%로 뚜렷한 감소가 관찰되었다(Fig. 4). 환자는 치료에 잘 반응하고 있다고 판단되었으며, 현재 치료를 유지하면서 경과를 관찰하기로 하였다.

고찰

다운증후군환자에서 발생하는 급성거대핵모세포성백혈병의 골수모세포는 일반적으로 CD117, CD13, CD33, CD7, CD4, CD42, TPO-R, IL-3R, CD36, CD41, CD61, CD71에 대하여 양성이며, MPO, CD15, CD14, glycoporphin A에 대하여 음성이다[7]. 이때 거대핵세포 계열 CD41, CD61, CD42 및 적혈구 계열 CD36, CD71의 발현은 골수형성이상증후군이나 비다운증후군-급성골수성백혈병 등과의 중요한 감별요소로 작용한다[8]. 급성거대핵모세포성백혈병으로 진단된 환자의 유세포검사서 대부분 CD41 및 CD61에 대하여 한 가지 이상 양성소견이 나타나므로, 일반적으로 검사실에서 면역표현학적 분석을 시행 시 CD41 혹은 CD61에 대하여 유세포검사를 하게 된다.

본 증례에서는 일반적인 거대핵세포계열 항원인 CD41, CD61에 대해 음성 소견을 보였다. 그러나 본 환자가 다운증후군으로 태어나 일시적 골수조혈이상에 따른 급성골수성백혈병으로 발전했을 가능성과, 골수흡인세포가 형태학적으로 거대핵모세포로 의심되었다는 점을 고려하면 급성거대핵모세포성백혈병의 가능성을 완전히 배제할 수 없어서 거대핵모세포 면역표현형에 대한 확인을 위해 CD42a를 추가로 검사하였다. 그 결과 CD42a 양성 소견이 확인되었고 거대핵세포 계열의 증명되어 급성거대핵모세포성백혈병으로 확진할 수 있었다. 또한, 환자의 치료반응 평가에 있어서도 골수

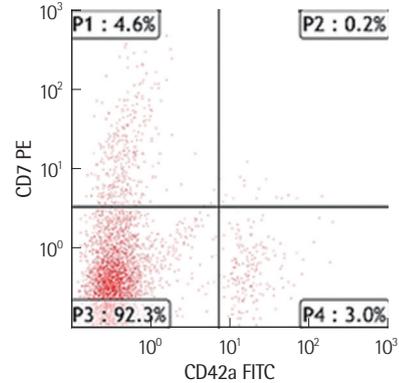


Fig. 4. Follow-up flow cytometric analysis showing <1% residual blast cells expressing CD42a+/CD7+ immunophenotypes.

세포에 대한 형태학적인 평가 이외에 CD42a 항원을 이용한 유세포분석을 통한 미세잔존세포 분석을 하여, CD42a/CD7/CD117 면역표현형을 보이는 세포가 1% 미만인 것을 확인함으로써 성공적인 치료효과를 판단하는 추적관찰 지표로 활용할 수 있었다.

다운증후군 급성거대핵모세포성백혈병 환자들에서 유세포분석을 시행한 이전 논문들을 보면, Hama 등[9]은 24명의 다운증후군 급성거대핵모세포성백혈병 환자에서 적어도 1개 이상의 혈소판 관련 당단백에 양성임을 확인하였고, 그 중 1예에서 CD41 음성, CD42 양성인 관찰되었지만, CD61에 대한 분석 결과가 없어서 CD42 단독 양성 여부는 확인되지 않았다. Langebrake 등[10]은 62명의 골수증식성질환 환자들의 유세포분석을 시행하였고, 20명의 다운증후군 급성거대핵모세포성백혈병 환자와 14명의 일시적 골수조혈이상 환자의 골수모세포에서 CD41/CD61, CD42b, CD36, CD71이 나머지 비다운증후군 환자보다 특징적으로 발현되는 것을 보고하였다. Massey 등[3]은 48명의 다운증후군 일시적 골수조혈이상 환자에서 CD41은 100%, CD61과 CD42b는 75%가 양성이었으며, 그 발현 정도는 다양한 것으로 보고하였다.

기관에 따라 급성거대핵모세포성백혈병 진단에 있어 우선적으로 시행하게 되는 면역표현학적 거대핵세포 관련 표지자의 수 및 조합은 다양하며, 이때 한 가지 확실한 것은 표지자의 수가 제한될수록 급성거대핵모세포성백혈병의 진단에 있어 상대적인 민감도는 떨어질 것이고, 이에 따라 진단을 내리거나 추적관찰 지표를 선정하는 데 도움을 받지 못하는 경우가 생길 수 있다. 다운증후군 환자에서 급성거대핵모세포성백혈병의 가능성이 의심되는 경우, 일차적으로 시행한 거대핵세포 관련 표지자들에 대한 음성 소견을 보일지라도, 필요하다면 추가적으로 CD42a와 같은 거대핵세포를 확인할 수 있는 면역표현형 검사를 시행하는 것이 환자의 진단과 추적관찰에 도움이 될 것으로 사료되어, 본 저자들은 면역표현형 CD41a-/CD61-/CD42a+ 급성거대핵모세포성백혈병 다운증후군 환자의 증례를 보고하는 바이다.

요 약

다운증후군소아들에게는 일시적 골수조혈이상 및 급성백혈병이 자주 나타나며, 급성백혈병 중 급성거대핵모세포성백혈병과의 연관성이 크다. 생후 5일 된 다운증후군 여자 환아가 일시적 골수조혈이상으로 진단을 받고, 4개월 후 급성백혈병으로의 이환이 의심되어 골수검사를 시행하였다. 세포흡인검사에서 골수모세포가 80%로 급성백혈병으로 확인되었으며 골수모세포에서 세포위축이 관찰되었지만, 유세포검사 결과에서 면역표현형 CD41a와 CD61은 음성소견을 보였다. 거대핵세포 계열을 확인하고자 CD42a 표지자에 대한 추가적인 유세포검사가 시행되었으며 골수모세포의 57%에서 CD42a 양성소견을 확인하였다. 급성거대핵모세포성백혈병의 진단을 위해서는 거대핵세포계열 골수모세포들에 대한 형태학적, 면역표현학적 특성이 고려되어야 한다. 대부분 급성거대핵모세포성백혈병 증례들에서 CD41 및/또는 CD61 표지자 양성소견이 나타나므로 일반적으로 이 두 가지 항원에 대한 유세포검사가 실시된다. 저자들은 다운증후군 환아에서 발생된 급성거대핵모세포성백혈병의 면역표현형의 확인을 위해 거대핵세포계열 표지자 중 하나인 CD42a를 추가적으로 유세포검사를 하여, 초기진단에 도움받았을 뿐 아니라, 항암치료 후 치료효과의 추적관찰 표지자로 활용했던 증례를 경험하였기에 보고한다.

REFERENCES

1. Zipursky A. Transient leukaemia--a benign form of leukaemia in newborn infants with trisomy 21. *Br J Haematol* 2003;120:930-8.
2. Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Jorch N, Langebrake C, et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood* 2008;111:2991-8.
3. Massey GV, Zipursky A, Chang MN, Doyle JJ, Nasim S, Taub JW, et al. A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood* 2006;107:4606-13.
4. Muramatsu H, Kato K, Watanabe N, Matsumoto K, Nakamura T, Horikoshi Y, et al. Risk factors for early death in neonates with Down syndrome and transient leukaemia. *Br J Haematol* 2008;142:610-5.
5. Lorschach RB. Megakaryoblastic disorders in children. *Am J Clin Pathol* 2004;122(S):S33-46.
6. Tomer A. Human marrow megakaryocyte differentiation: multiparameter correlative analysis identifies von Willebrand factor as a sensitive and distinctive marker for early (2N and 4N) megakaryocytes. *Blood* 2004;104:2722-7.
7. Swerdlow SH, Campo E, et al. eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008.
8. Seewald L, Taub JW, Maloney KW, McCabe ER. Acute leukemias in children with Down syndrome. *Mol Genet Metab* 2012;107:25-30.
9. Hama A, Yagasaki H, Takahashi Y, Nishio N, Muramatsu H, Yoshida N, et al. Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) in children: a comparison of AMKL with and without Down syndrome. *Br J Haematol* 2008;140:552-61.
10. Langebrake C, Creutzig U, Reinhardt D. Immunophenotype of Down syndrome acute myeloid leukemia and transient myeloproliferative disease differs significantly from other diseases with morphologically identical or similar blasts. *Klin Padiatr* 2005;217:126-34.