

## 정상 핵형을 보인 급성전골수구백혈병 환자의 17번 염색체에서 발견된 PML-RARA 융합유전자

순천향대학교 의과대학 내과학교실 중앙혈액내과, <sup>1</sup>진단검사의학교실

김경하 · 원종호 · 정기주 · 이상철 · 김현정 · 배상병 · 김찬규  
이남수 · 이규택 · 박성규 · 홍대식 · 박희숙 · 이유경<sup>1</sup>

### Novel PML-RARA Fusion Gene on Chromosome 17 in Acute Promyelocytic Leukemia with Normal Chromosome 15 and 17

Kyoung-Ha Kim, Jong-Ho Won, Ki-Ju Jeung, Sang-Cheol Lee, Hyun-Jung Kim, Sang-Byung Bae, Chan-Kyu Kim, Nam-Su Lee, Kyu-Taek Lee, Sung-Kyu Park, Dae-Sik Hong, Hee-Sook Park and You-Kyoung Lee<sup>1</sup>

*Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine and <sup>1</sup>Department of Laboratory Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea*

We describe a patient with acute promyelocytic leukemia (APL) with no detectable cytogenetic abnormality of either chromosomes 15 or 17 who nevertheless had juxtaposition of promyelocytic leukemia (PML) and retinoic acid receptor- $\alpha$  (RARA) and expressed a chimeric transcript. Conventional cytogenetics showed the 46, XX. The metaphase fluorescence in situ hybridization (FISH) with a 5' PML and 3' RARA probe showed a juxtaposed PML-RARA fusion signal on one chromosome 17 homologue, an RARA signals on the other chromosome 17 homologue, and one PML signal on each chromosome 15 homologue. Our patient is presently in remission and doing well after chemotherapy with idarubicin and all trans retinoic acid (ATRA) treatment. Our results show that APL patients with cytogenetically normal chromosome 15 and 17 may, nevertheless, have involvement of both PML and RARA genes and as the prognostic outcome in APL is associated with the presence of a PML-RARA fusion, it is necessary to perform RT-PCR or FISH to aid diagnosis. (*Korean J Hematol 2007;42:296-300.*)

**Key Words:** Acute promyelocytic leukemia, PML-RARA, Insertional translocation

#### 서 론

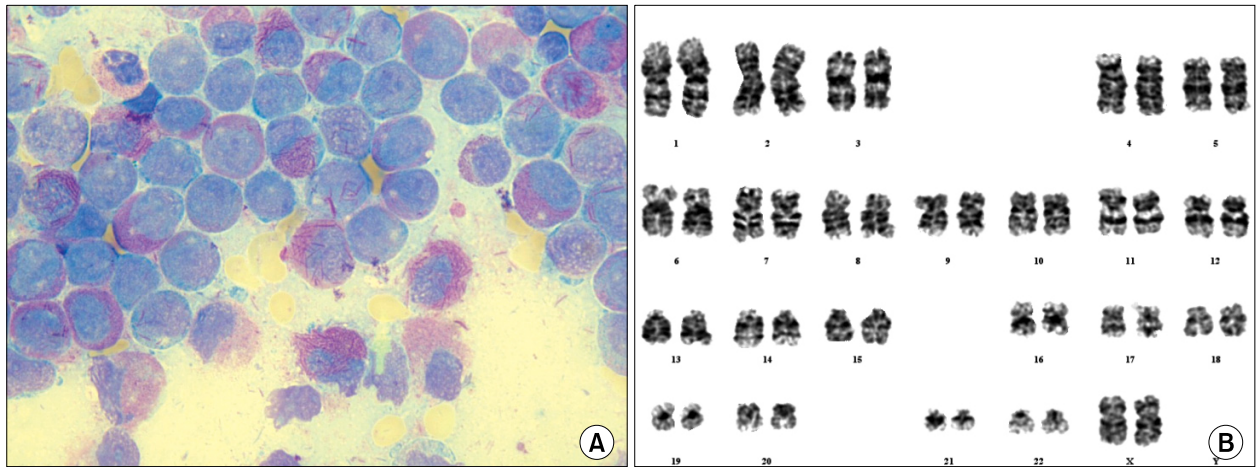
급성전골수구백혈병(Acute promyelocytic leukemia, APL)은 형태학적으로 다른 급성골수성백혈병과 구별되는 특징을 가진다.<sup>1)</sup> 또한 15번 염색체의 promyelocytic leukemia (PML) 유전자와 17번 염색체의 retinoic

acid receptor- $\alpha$  (RARA)의 전좌는 급성전골수구백혈병에서 특징적으로 나타나는 세포유전학적 소견이다.<sup>2-5)</sup> t(15;17) (q22;q21)의 결과로 RARA가 PML 유전자에 결합하게 되며 이 융합유전자는 급성전골수구백혈병의 95% 이상에서 나타난다.<sup>6)</sup> 따라서 세포유전학적인 검사로 t(15;17) (q22;q21)을 확인하거나 형광동소교잡법(Fluorescence in situ hybridization, FISH)이

접수 : 2007년 7월 3일, 수정 : 2007년 8월 31일  
승인 : 2007년 9월 3일  
교신저자 : 원종호, 서울시 용산구 한남동 657-58

☎ 140-743, 순천향대학교병원 중앙혈액내과  
Tel: 02-709-9182, Fax: 02-709-9200  
E-mail: jhwon@hosp.sch.ac.kr

Correspondence to : Jong Ho Won, M.D.  
Division of Hematology-Oncology, Soonchunhyang University Hospital  
657-58, Hannam-dong, Yongsan-gu, Seoul 140-743, Korea  
Tel: +82-2-709-9182, Fax: +82-2-709-9200  
E-mail: jhwon@hosp.sch.ac.kr



**Fig. 1.** (A) Bone marrow aspiration cytology. There are several abnormal promyelocytes with intense azurophilic granulation. Several of the promyelocytes contain numerous Auer rods (Faggot cells) (Wright-Giemsa stain,  $\times 1,000$ ). (B) G-banded karyotype of bone marrow shows a normal karyotype with apparently normal chromosomes 15 and 17.

나 reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)로 PML-RARA를 확인하는 것이 급성전골수구백혈병을 명확히 진단하는 데 도움이 된다.

드물게 형태학적으로는 급성전골수구백혈병이나 전형적인 t(15;17)이 없는 경우가 있다. 이는 15번과 17번 염색체의 다양한 전좌, 혹은 t(15;17)이 없는 급성전골수구백혈병으로 나타나기도 한다.<sup>7,8)</sup> 저자들은 정상 핵형을 보인 급성전골수구백혈병 환자에서 PML-RARA 융합유전자를 17번 염색체에서 발견하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

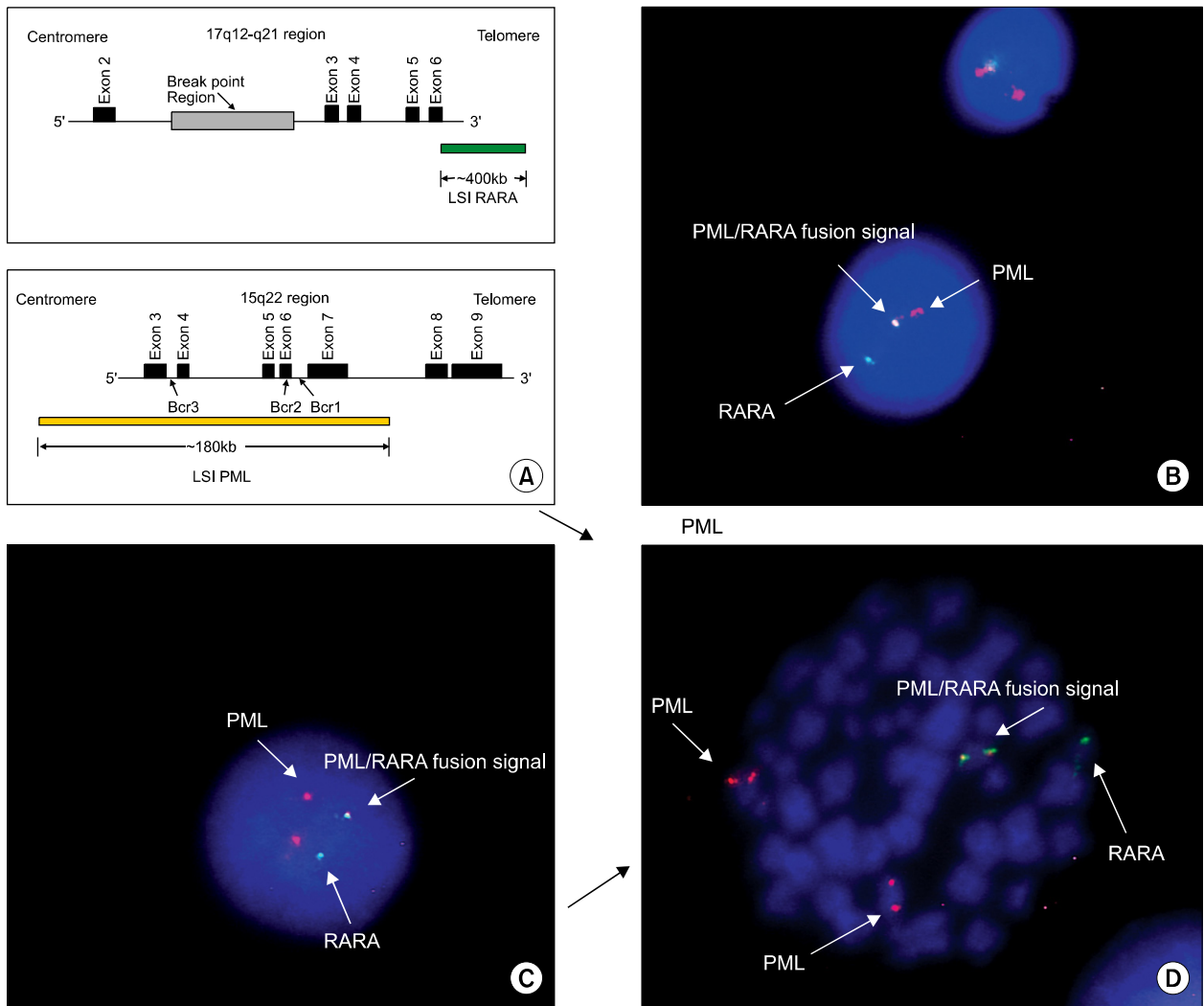
**증 례**

- 환 자:** 24세, 여자
- 주 소:** 잇몸 출혈
- 과거력:** 특이사항은 없었다.
- 현병력:** 1개월 전부터 시작된 잇몸의 출혈로 내원하였다.
- 진찰소견:** 혈압은 120/80 mmHg, 맥박은 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.5°C였다. 양쪽 구개 편도의 비대와 양 하지의 반상출혈이 있었으며 간과 비장은 촉진되지 않았다.
- 검사소견:** 혈액검사는 백혈구  $1.4 \times 10^9/L$ , 혈색소 8.6 g/dL, 혈소판  $16 \times 10^9/L$ 으로 범혈구감소증 소견을 보였으며 전골수세포가 70%였다. 골수검사에서 모든 핵이 있는 세포에서 백혈병 전골수세포가 91%를 차지하였고, 많은 수의 auer 소체를 갖는 faggot cell도 관찰

할 수 있었으며 정상 조혈세포는 감소되어 있었다(Fig. 1A). 환자는 형태학적으로 전형적인 급성전골수구백혈병으로 진단되었다. 면역 표지자 검사는 CD13과 CD 33 양성, HLA DR과 CD 34 음성으로 급성전골수구백혈병에 합당한 소견을 보였다.

**세포유전학, FISH, RT-PCR 소견:** 단기 배양을 이용한 표준 세포유전학 검사 과정을 거쳐 핵형 분석을 시행하였다. G-분염법으로 염색된 20개의 중기세포를 분석하였으며 골수의 핵형은 46,XX였다(Fig. 1B). 5' PML과 3'RARA 부위에 대한 소식자(probe)를 이용한 간기와 중기의 FISH를 시행하였다(Fig. 2A). 전형적인 t(15;17)의 간기 FISH에서는 하나의 PML, RARA 및 PML-RARA 융합신호를 관찰할 수 있다(Fig. 2B). 본 증례의 경우, 간기 FISH에서 하나의 PML-RARA 융합신호와 두 개의 PML 유전자에 대한 신호, 하나의 RARA 유전자에 대한 신호를 확인할 수 있었다(Fig. 2C). 중기 FISH에서는 17번 염색체에서 한 쌍의 PML-RARA 융합신호를 확인할 수 있었고 또한 두 개의 15번 염색체에서 각각 한 쌍의 PML 신호를, 17번 염색체에서 한 쌍의 RARA 신호를 확인할 수 있었다(Fig. 2D). RT-PCR에서도 PML-RARA 융합유전자가 나타났다(Fig. 3).

**치료 및 경과:** 환자는 ATRA ( $45 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ )와 idarubicin ( $12 \text{ mg/m}^2/\text{day}$  intravenously day 2,4,6 and 8)으로 관해유도 항암화학치료를 받았다. 치료 17일째에 retinoic acid syndrome이 발생하였으며 dexamethaxone 투여 후 호전되었다. 이후 환자는 PETHEMA protocol



**Fig. 2.** (A) Design of the probe for PML-RARA gene detection. (B) Typical FISH for the classical t(15;17) with PML-RARA fusion. FISH probes PML (15q22) and RARA (17q21) demonstrate the presence of a PML-RARA fusion resulting from the 15;17 translocation. Two interphase cells have one separate red (PML) signal, one separate green (RARA) signal and one overlapping red/green signal consistent with the presence of a PML/RARA gene fusion. (C) Interphase FISH for the present case. An interphase cell has one PML-RARA fusion signal, two PML signals and one separate RARA signal. (D) Metaphase FISH for the present case. Metaphase shows two red PML signals on both chromosomes 15, one green RARA signal on one chromosome 17, and one fusion signal on the other chromosome 17.

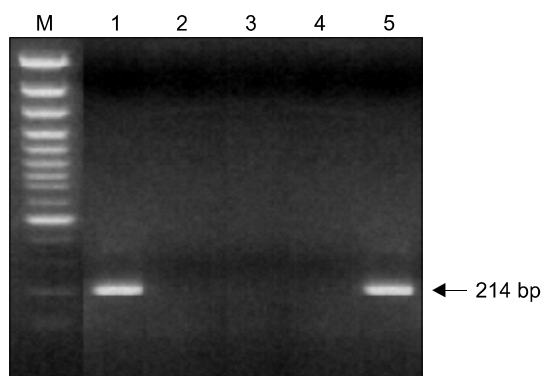
에 따라 공고 및 유지 치료를 하였고<sup>9)</sup> 4년간 관해상태가 유지되고 있다.

### 고 찰

t(15;17)(q22;q21)은 급성전골수구백혈병에 특이적인 염색체 결함이며 그 결과로 나타나는 PML-RARA는 급성전골수구백혈병의 95% 이상에서 나타난다.<sup>6)</sup> 그러나 일부 급성전골수구백혈병에서 이와 같은 염색체 이상을 볼 수 없으며 Monza workshop의 자료에 의

하면 세포유전학적 분석에서 급성전골수구백혈병의 9%에서 t(15;17)이 없는 것으로 보고되었다.<sup>7)</sup>

본 환자는 염색체 검사에서는 정상 핵형을 나타냈지만 골수에 백혈병세포가 91%였으며 그 대/부분이 과다 과립성 전골수구였고, 과산화효소(Peroxidase)에 양성, 면역표현형 검사에서 CD13, CD33에 양성 소견을 보여 전형적인 급성전골수구백혈병으로 진단할 수 있었다. 또한 t(15;17)은 없었으나 FISH 및 RT-PCR에서 PML-RARA 융합유전자를 확인할 수 있었다. 중기 FISH를 이용한 검사에서 두 개의 15번 염색체에서 각



M; 100 bp size marker  
 1; At diagnosis  
 2; 1 month after induction chemotherapy  
 3; After consolidation chemotherapy  
 4; Negative control (HL-60 cell line)  
 5; Positive control (NB4 cell line)

**Fig. 3.** RT-PCR for PML-RARA gene. Initial RT-PCR having PML-RARA fusion transcript and post-treatment RT-PCR showing PML-RARA negative.

각 한 쌍의 PML을 확인할 수 있었고, 한 개의 17번 염색체에서 한 쌍의 RARA와 다른 한 개의 17번 염색체에서 한 쌍의 PML-RARA를 확인할 수 있었다. 일반적인 PML-RARA 결합은 15번 염색체 쪽에서 일어나게 된다. 본 증례에서 사용한 5'PML과 3'RARA 소식자는 RARA-PML이 아닌 PML-RARA에 반응하도록 만들어져 있으므로, 전형적인 t(15;17)의 경우 15번 염색체 상에서 융합유전자가 보인다. 이 환자는 PML-RARA 융합유전자가 15번이 아닌 17번 염색체에 존재하였으며 이는 매우 드문 현상으로 국제적으로 몇 증례만 보고되어 있다.<sup>7,8)</sup> 그 원인으로는 PML 유전자의 5' 부위가 17번 염색체의 RARA의 5' 방향으로 삽입되었을 가능성과 복잡하게 다단계로 이루어진 재배열이 있을 가능성 등을 생각해 볼 수 있다.

European Working Party에서 전형적인 t(15;17)이 없는 급성전골수구백혈병 60예에 대해 보고한 바 있으며, 그중 28예에서 FISH 또는 RT-PCR을 통해서 PML-RARA 융합유전자를 확인할 수 있었고 28예 중 3예에서 17번 염색체에 PML-RARA의 융합신호가 나타났다.<sup>7)</sup> 또한 Kazuhiro 등이 정상 핵형을 보이면서 FISH에서 PML-RARA를 확인할 수 있는 급성전골수구백혈병 1예를 보고한 바 있으며 이 역시 17번 염색체에서 PML-RARA 융합유전자를 확인할 수 있었다.<sup>8)</sup> 급성전골수구백혈병에서 이러한 사례는 아직까지 국내에서 보고된 바가 없다. 이런 현상은 과거에 만성골수백혈병(CML)에서 보고되었던 것과 비슷하다. BCR-ABL 융합유전자는 만성골수백혈병의 원인이며 대부

분의 경우에 Philadelphia 염색체로 알려져 있는 t(9;22)를 확인할 수 있다. 하지만 만성골수백혈병의 5~10%에서 Philadelphia 염색체를 확인할 수 없으며 이와 같은 t(9;22)가 없는 만성골수백혈병에서 BCR-ABL 재배열이 양성인 증례 보고들이 있다.<sup>10,11)</sup> 이 환자들 대부분에서 정상적인 9번과 22번 염색체 모양을 보이면서 22번 염색체상에 BCR-ABL 융합유전자가 위치하지만 드물게 BCR-ABL 융합유전자가 9번 염색체에 존재하거나 다른 염색체에 존재해서 더 복잡한 재배열이 발생했음을 반영하기도 한다.<sup>10-12)</sup>

본 환자는 ATRA에 좋은 반응을 보여 4년간 관해상태를 유지하고 있다. 위에서 언급하였던 유사한 외국의 예에서도 ATRA에 대한 반응 정도에 있어서 세포유전학적으로 전형적인 소견을 보이는 급성전골수구백혈병과 차이가 없었다.<sup>7,8)</sup>

**요 약**

t(15;17)(q22;q21)은 급성전골수구백혈병에 특이적인 염색체 결함이며 그 결과로 나타나는 PML-RARA는 급성전골수구백혈병의 95% 이상에서 나타난다. 저자들은 세포유전학적인 검사에서 15번 염색체와 17번 염색체의 전좌는 없으나 PML-RARA의 융합유전자가 있는 급성전골수구백혈병 환자를 경험하였다. 일반적으로 15번 염색체에서 PML-RARA 융합유전자를 확인할 수 있으나 본 환자의 경우는 17번 염색체에 PML-RARA 융합유전자가 발견되었다. 이는 외국에서는 드물게 보고된 사례가 있으나 국내 보고는 아직 없다. 본 환자는 ATRA에 좋은 반응을 보였으며 4년간 관해가 유지되고 있다.

**참 고 문 헌**

- 1) Sainty D, Liso V, Cantu-Rajnoldi A, et al. A new morphological classification system for acute promyelocytic leukemia distinguishes cases with underlying PLZF-RARA rearrangements. *Blood* 2000;96:1287-96.
- 2) Borrow J, Goddard AD, Sheer D, Solomon E. Molecular analysis of acute promyelocytic leukemia breakpoint cluster region on chromosome 17. *Science* 1990;249:1577-80.
- 3) de The H, Chomienne C, Lanotte M, Degos L, Dejean A. The t(15;17) translocation of acute promyelocytic leukemia fuses the retinoic acid receptor  $\alpha$  gene to a novel transcribed locus. *Nature* 1990;

- 347:558-61.
- 4) de Thé H, Lavau C, Marchio A, Chomienne C, Degos L, Dejean A. The PML-RAR  $\alpha$  fusion mRNA generated by the t(15;17) translocation in acute promyelocytic leukemia encodes a functionally altered RAR. *Cell* 1991;66:675-84.
  - 5) Morphologic immunologic, and cytogenetic (MIC) working classification of the acute myeloid leukemias. Report of the Workshop held in Leuven, Belgium, September 15-17, 1986. Second MIC Cooperative Study Group. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 1988;30:1-5.
  - 6) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. *Br J Haematol* 1976;33:451-8.
  - 7) Grimwade D, Biondi A, Mozziconacci MJ, et al. Characterization of acute promyelocytic leukemia cases lacking the classic t(15;17): results of the European Working Party. Group Francais de Cytogenetique, Group de Francais d'Hematologic Cellulaire, UK Cancer Cytogenetics Group and BIOMED I European Community-Concerted Action "Molecular Cytogenetic Dignosis in Hematological Malignancies". *Blood* 2000;96:1297-308.
  - 8) Fujita K, Oba R, Harada H, et al. Cytogenetics, FISH and RT-PCR analysis of acute promyelocytic leukemia: structure of the fusion point in an case lacking classic t(15;17) translocation. *Leuk Lymphoma* 2003;44:111-5.
  - 9) Sanz MA, Martin G, González M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004;103:1237-43.
  - 10) Inazawa J, Nishigaki H, Takahira H, et al. Rejoining between 9q+ and Philadelphia chromosome results in normal-looking chromosome 9 and 22 in Ph1-negative chronic myelocytic leukemia. *Hum Genet* 1989;83:115-8.
  - 11) Brunel V, Sainty D, Costello R, et al. Translocation of BCR to chromosome 9 in a Philadelphia-negative chronic myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1995;85:82-4.
  - 12) Aurich J, Dastugue N, Duchayne E, Schlaifer D, Rigal-Huguet F, Caballin MR. Location of the BCR-ABL fusion gene on the qq34 band in two cases of Ph- positive chronic myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 1997;20:148-54.