

3방향전위 t(3;21;8)(p21;q22;q22)와 2방향전위 t(2;11)(q31;p15)의 2가지 염색체 이상이 동시에 관찰된 급성골수성백혈병 1예

Two Concurrent Chromosomal Aberrations Involving Three-way t(3;21;8)(p21;q22;q22) and Two-way t(2;11)(q31;p15) Translocations in a Case of *de novo* Acute Myeloid Leukemia

박균철¹ · 조은혜² · 강성호¹ · 장숙진¹ · 문대수¹ · 박 건¹

Gyun Cheol Park, M.D.¹, Eun Hae Cho, M.D.², Sung Ho Kang, M.D.¹, Sook Jin Jang, M.D.¹, Dae Soo Moon, M.D.¹, Geon Park, M.D.¹

조선대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 녹십자 지놈²

Department of Laboratory Medicine¹, Chosun University College of Medicine, Gwangju; Green Cross Genome², Yongin, Korea

One of the most frequent structural chromosomal anomaly is t(8;21)(q22;q22) that occurs in approximately 5-15% of all acute myeloid leukemia (AML). However, t(3;21)(p21;q22) and t(2;11)(q31;p15) translocations are rarely reported in AML. Here, we report a unique case of AML with two translocations, t(3;21;8)(p21;q22;q22) and t(2;11)(q31;p15). Using multiplex reverse transcription polymerase chain reaction, we identified a *RUNX1-RUNX1T1* fusion gene. Following a second relapse, the patient did not respond to therapy and died 55 months following the first diagnosis. We believe that this is the first case describing concurrent chromosomal aberrations involving three-way t(3;21;8) and two-way t(2;11) translocations in *de novo* acute myeloid leukemia.

Key Words: Acute myeloid leukemia, *RUNX1-RUNX1T1*, Variant translocation

서 론

t(8;21)(q22;q22)는 급성골수성백혈병과 관련된 가장 흔한 염색체 이상 중 하나로 전체 급성골수성백혈병 중 5-15%를 차지하고 있으며[1, 2], *RUNX1-RUNX1T1*라는 새로운 융합유전자를 생성한다[3]. French-American-British (FAB) 분류상 acute myeloblastic leukemia with maturation (AML-M2)과 밀접한 연관이 있다[4, 5].

임상적으로 t(8;21)을 동반한 급성골수성백혈병의 약 3-4%에서 이형전위(variant translocation)를 가지고 있다[4]. t(8;21)을 동반한 AML의 예후는 명확하게 정립되어 있지 않다.

t(2;11)(q31;p15)는 골수형성이상증후군과 급성골수성백혈병을 포함한 혈액종양에서 드물게 보고되었고 주로 *NUP98-HOXD* 융합유전자를 형성하며[6], 질병의 예후에 미치는 영향은 아직 명확하게 밝혀지지 않았다.

저자는 이전에 보고된 바가 없었던 3방향 전위 t(3;21;8)(p21;q22;q22)와 2방향 전위 t(2;11)(q31;p15)를 함께 동반한 급성골수성백혈병을 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증 례

22세 여자 환자는 내원 10개월 전부터 숨이 자주 차며 가벼운 두통 증상이 있었으며 본원에서 시행한 일반혈액검사상 범혈구감소증을 보여 입원하였다. 일반혈액검사서 백혈구수 $4.71 \times 10^9/L$, 혈색소 6.2 g/dL, 혈소판수 $20 \times 10^9/L$ 였고, 백혈구 감별계산상 모세포는 39%였다. 골수검사결과 골수천자액도말에서 커다란 핵과 깨

Corresponding author: Geon Park

Department of Laboratory Medicine, Chosun University College of Medicine, 365 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 61453, Korea
Tel: +82-62-220-3272, Fax:+82-62-232-2063, E-mail: creatgeon@chosun.ac.kr

Received: August 5, 2015

Revision received: October 15, 2015

Accepted: October 16, 2015

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.

곳한 염색질을 가진 골수모세포가 관찰되었고, 모세포는 골수 내 유핵세포의 52%였으며 골수생검에서는 80%의 세포충실도를 보였다. 모세포는 세포화학염색 결과 myeloperoxidase 염색과 Sudan Black B 염색에서 양성, Periodic Acid-Schiff 염색과 비특이 esterase 염색에서 음성을 나타내어 AML-M2에 가까운 형태학적 소견을 보였다. 골수검체로 시행한 면역표현형검사에서 CD13, CD34, HLA-DR에서 양성을 나타냈다. 골수검체를 사용하여 염색체검사를 시행한 결과, 45,X,-X,t(3;21;8)(p21;q22;q22)[12]/45,idem,t(2;11)(q31;p15)[5]/46,XX[3]의 핵형이 관찰되었다(Fig. 1). *RUNX1-RUNX1T1* 융합유전자의 확인을 위해 골수검체를 대상으로 HemaVision (DNA Technology, Aarhus, Denmark) 다중역전사중합효소연쇄반응(multiplex RT-PCR)을 시행하였고 그 결과 *RUNX1-RUNX1T1* 융합유전자가 확인되었다(Fig. 2).

환자는 AML-M2로 진단되어 cytarabine으로 관해유도 화학요법을 시행하였다. 시행 후 27일째 되는 날 실시한 골수검사에서 세포

충실도는 40%, 골수모세포는 1.3%를 나타냈으며, 혈액검사상 백혈구수 $7.37 \times 10^9/L$, 혈색소 7.3 g/dL, 혈소판수 $238 \times 10^9/L$ 로 형태학적 완전관해상태를 보였다. 염색체 검사 결과 20개의 분열세포에서 모두 정상핵형인 46,XX[20]가 관찰되었고, 역전사중합효소연쇄반응(RT-PCR) 결과 *RUNX1-RUNX1T1*은 양성이었으나 6개월 후 추적관찰에서는 음성 소견을 보였으며 분자유전학적으로도 완전관해상태가 관찰되었다. 진단 18개월 뒤 추적골수검사 시행에서 세포충실도 40%, 골수모세포 47%를 보이고 *RUNX1-RUNX1T1* 양성이나 재발 판정을 받았으며, 염색체 검사 결과 t(3;21;8)(p21;q22;q22)[6]의 핵형이 관찰되었다. 재발 8개월 뒤 환자는 ABO 불일치 형제로부터 동종조혈모세포이식(allogeneic stem cell transplantation)을 받았다. 동종조혈모세포이식 4개월 뒤 추적골수검사 결과 완전관해 판정을 받았으며 11개월 뒤 추가 골수검사에서 염색체 검사상 46,XX[12]의 정상 핵형이 관찰되었으나 9%의 증가된 골수모세포와 *RUNX1-RUNX1T1* 양성 소견을 보여 재발판정을 받고 고용량 cytarabine과 idarubicin, cardioxane으로 관해유도 화학요법을 시행하였다. 하지만 추적 골수검사에서 관해유도에 실패하여 FLAG (fludarabine, high-dose cytarabine, and G-CSF)를 이용한 강화화학요법을 시행하였으나 진단 후 55개월 되던 때에 병원에서 보존적 치료를 받던 중 사망하였다.

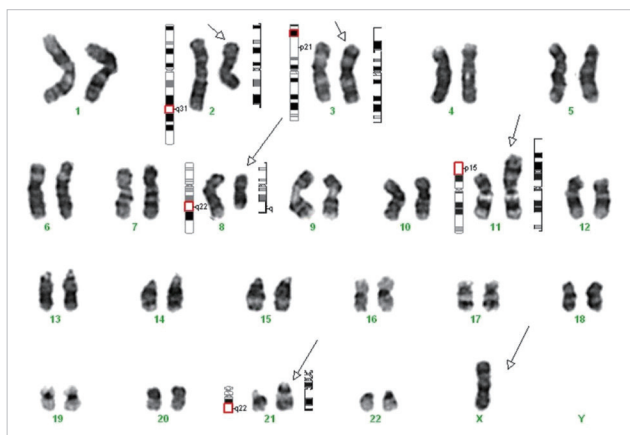


Fig. 1. G-banded karyotype and ideogram of the patient's bone marrow cells shows 45,X,-X,t(3;21;8)(p21;q22;q22),t(2;11)(q31;p15).

고찰

t(8;21)(q22;q22)를 동반한 급성골수성백혈병은 좋은 예후를 나타내므로 환자의 예후 예측과 치료 방향을 위해 정확한 검출이 중요하다. t(8;21)의 이형전위는 주로 8q22와 21q22를 포함한 3방향전위 및 4방향전위의 형태로 나타나는 것으로 알려졌다[7]. t(8;21)(q22;q22)는 주로 전통적인 세포유전검사, 역전사중합효소연쇄반응, 형광제자리부합법(FISH) 등을 사용하여 검출한다. 본 증례에

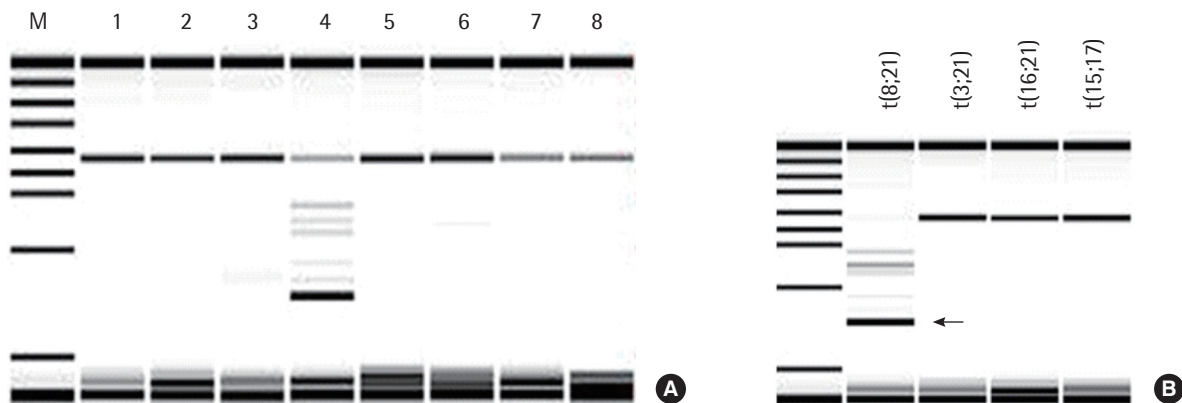


Fig. 2. (A) Identification of *RUNX1-RUNX1T1* fusion transcript by multiplex RT-PCR. Amplification products of 8 parallel multiplex RT-PCR reactions. (B) Corresponding split-out reactions. The arrow indicates the *RUNX1-RUNX1T1* fusion transcript (197 bp).

서는 통상적 역전사중합효소연쇄반응보다 특이도가 높고 다양한 유전자재조합을 동시에 검출할 수 있는 다중역전사중합효소연쇄반응[8]을 사용하여 *RUNX1-RUNX1T1* 융합유전자를 확인하였다.

t(8;21)을 동반한 급성골수성백혈병의 예후는 다양하게 보고되고 있다. Huang 등[7]은 4건의 t(8;21)을 동반한 AML 증례에서 통상적인 t(8;21)을 동반한 AML과 형태학적 소견이 유사하였고 좋은 예후를 보였다고 보고하였다. 이 외에도 t(8;21)을 동반한 AML에서 좋은 예후를 보인 예들이 보고되었지만[9], 일부에서 나쁜 예후를 보인 t(8;21) 동반 AML의 예가 보고되기도 하였다[4, 10, 11]. t(8;21)을 동반한 AML에서 남성의 Y 염색체, 여성의 X 염색체 소실과 같은 성염색체 소실이 빈번하게 발생하는 것으로 알려졌다[12]. 이 중 t(8;21)을 동반한 AML에서 Y 염색체의 소실은 나쁜 예후와 연관이 있는 것으로 보고되었지만[4], 좋은 예후를 보인 증례[9]도 보고되었다. t(8;21)과 X 염색체의 소실을 동반한 AML의 증례는 거의 보고된 바가 없어 이에 대한 예후는 정립되어 있지 않다. 3번 염색체의 구조적 이상은 전체 AML 환자의 약 2%에서 발생하며[13], t(8;21)과 3방향전위를 동반한 AML-M2에서 본 증례와 같이 3번 염색체의 구조적 이상을 동반한 증례는 현재까지 1예가 보고되었다[14].

t(2;11)(q31;p15)는 골수형성이상증후군[15]과 급성골수성백혈병 [6, 16-18]에서 드물게 보고되었고, 급성골수성백혈병에서 *NUP98-HOXD11* 또는 *NUP98-HOXD13* 융합유전자를 형성하는데 이는 백혈병과 골수형성이상증후군 유발에 중요한 역할을 하는 것으로 추측되고 있다[6, 19]. 본 증례에서는 분자유전학적 검사로 *NUP98-HOXD* 융합유전자 검출을 시행하지 않아 정확한 전위기전을 알 수가 없었다. 하지만 3방향전위 t(3;21;8)(p21;q22;q22)와 2방향전위 t(2;11)(q31;p15)가 함께 발견되었다는 점에서 보고에 의의가 있을 것으로 생각된다.

본 증례에서 t(3;21;8)이 가장 기본이 되는 염색체 이상(stemline)이었으며 처음 재발하였을 때 t(3;21;8)만이 발견된 것으로 보아 t(3;21;8)이 먼저 발생하고 t(2;11)이 나중에 획득되었을 가능성이 있을 것으로 생각된다. 지금까지 t(8;21)과 3방향전위를 동반한 AML에서 2방향 전위가 추가적으로 발견된 증례는 찾기 어려웠으며, 본 증례와 비교 분석을 위해서는 향후 t(8;21) 발견시 추적 관찰하여 추가적인 전위가 나타난 증례의 수집이 요구된다.

기존의 t(8;21)을 동반한 급성골수성백혈병은 예후가 좋은 편이지만, t(8;21)이 급성골수성백혈병의 예후에 미치는 영향에 대해서는 다양한 이견이 있다. 3번 염색체를 포함한 3방향전위와 2방향전위 t(2;11)이 함께 발견된 복합전위(complex translocation)는 저자가 아는 한 처음 보고된 증례로서, 환자는 잦은 재발을 겪은 후 사망하여 나쁜 예후를 보였다. 본 증례를 통해 볼 때 급성골수성백혈병에서 3방향전위 t(3;21;8) 또는 2방향전위 t(2;11)이 3방향전위와 동시에 있을 때 나쁜 예후와 연관이 있을 것으로 추정된다. 하지만

예후에 대한 의미를 정립하기 위해서는 많은 증례의 수집을 통한 치료와 예후인자에 대한 분석이 요구된다.

요 약

t(8;21)(q22;q22)는 급성골수성백혈병과 관련된 가장 흔한 염색체 이상 중 하나이지만, t(3;21)(p21;q22)는 상대적으로 흔치 않다. t(2;11)(q31;p15)는 골수성백혈병에서 드문 전위이다. 저자는 급성골수성백혈병 환자에서 3방향전위 t(3;21;8)(p21;q22;q22)와 2방향전위 t(2;11)(q31;p15)를 발견하였기에 보고하는 바이다. 다중역전사중합효소연쇄반응을 시행한 결과, *RUNX1-RUNX1T1* 융합유전자가 검출되었다. 환자는 2번째 재발 후 관해요법에 실패하였으며, 진단 55개월 후 사망하였다. 저자가 아는 한, 급성골수성백혈병 환자에서 3방향전위 t(3;21;8)과 2방향전위 t(2;11)이 관찰된 것은 이번이 첫 증례이다.

REFERENCES

- Xiao Z, Greaves MF, Buffer P, Smith MT, Segal MR, Dicks BM, et al. Molecular characterization of genomic AML1-ETO fusions in childhood leukemia. *Leukemia* 2001;15:1906-13.
- Kim H, Kim M, Lim J, Kim Y, Han K, Kim SY, et al. A case of acute myeloid leukemia with masked t(8;21). *Korean J Lab Med* 2006;26:338-42.
- Peterson LF, Boyapati A, Ahn EY, Biggs JR, Okumura AJ, Lo MC, et al. Acute myeloid leukemia with the 8q22;21q22 translocation: secondary mutational events and alternative t(8;21) transcripts. *Blood* 2007;110:799-805.
- Vundinti BR, Kerketta L, Madkaikar M, Jijina F, Ghosh K. Three way translocation in a new variant of t(8;21) acute myeloid leukemia involving Xp22. *Indian J Cancer* 2008;45:30-2.
- Chen Z and Sandberg AA. Molecular cytogenetic aspects of hematological malignancies: clinical implications. *Am J Med Genet* 2002;115:130-41.
- Taketani T, Taki T, Shibuya N, Ito E, Kitazawa J, Terui K, et al. The HOXD11 gene is fused to the NUP98 gene in acute myeloid leukemia with t(2;11)(q31;p15). *Cancer Res* 2002;62:33-7.
- Huang L, Abruzzo LV, Valbuena JR, Medeiros LJ, Lin P. Acute myeloid leukemia associated with variant t(8;21) detected by conventional cytogenetic and molecular studies: a report of four cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 2006;125:267-72.
- Elia L, Mancini M, Moleti L, Meloni G, Buffolino S, Krampera M, et al. A multiplex reverse transcriptase-polymerase chain reaction strategy

- for the diagnostic molecular screening of chimeric genes: a clinical evaluation on 170 patients with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2003;88:275-9.
9. Hsiao HH, Sashida G, Kodama A, Fukutake K, Ohyashiki K. Variant translocation t(2;21;8)(q36;q22;q22) with RUNX1/CBFA2T1 (AML1/ETO) transcript in a case of acute myelogenous leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;159:96-7.
 10. Ishida F, Ueno M, Tanaka H, Makishima H, Suzawa K, Hosaka S, et al. t(8;21;14)(q22;q22;q24) is a novel variant of t(8;21) with chimeric transcripts of AML1-ETO in acute myelogenous leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;132:133-5.
 11. Ishii Y, Sashida G, Takaku TI, Sumi M, Nakajima A, Ohyashiki K. Cryptic chromosomal anomaly in a patient with acute myeloid leukemia leading to AML1/ETO fusion with unfavorable prognostic factors. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;160:94-5.
 12. Nishii K, Usui E, Katayama N, Lorenzo F 5th, Nakase K, Kobayashi T, et al. Characteristics of t(8;21) acute myeloid leukemia (AML) with additional chromosomal abnormality: concomitant trisomy 4 may constitute a distinctive subtype of t(8;21) AML. *Leukemia* 2003;17:731-7.
 13. Grigg AP, Gascoyne RD, Phillips GL, Horsman DE. Clinical, haematological and cytogenetic features in 24 patients with structural rearrangements of the Q arm of chromosome 3. *Br J Haematol* 1993;83:158-65.
 14. Giles FJ, Kanemaki TJ, Schreck RR, Qasabian L, Fuerst MP, Lim SW. Translocation (3;21;8)(q21;q22;q22) in a patient with acute myeloid leukemia. A case report and review of prognostic indicators. *Cancer Genet Cytogenet* 1998;104:66-9.
 15. Tien HF, Wang CH, Chuang SM, Chow JM, Lee FY, Liu MC, et al. Cytogenetic studies, ras mutation, and clinical characteristics in primary myelodysplastic syndrome. A study on 68 Chinese patients in Taiwan. *Cancer Genet Cytogenet* 1994;74:40-9.
 16. Raza-Egilmez SZ, Jani-Sait SN, Grossi M, Higgins MJ, Shows TB, Aplan PD. NUP98-HOXD13 gene fusion in therapy-related acute myelogenous leukemia. *Cancer Res* 1998;58:4269-73.
 17. Shimada H, Arai Y, Sekiguchi S, Ishii T, Tanitsu S, Sasaki M. Generation of the NUP98-HOXD13 fusion transcript by a rare translocation, t(2;11)(q31;p15), in a case of infant leukaemia. *Br J Haematol* 2000;110:210-3.
 18. Arai Y, Kyo T, Miwa H, Arai K, Kamada N, Kita K, et al. Heterogenous fusion transcripts involving the NUP98 gene and HOXD13 gene activation in a case of acute myeloid leukemia with the t(2;11)(q31;p15) translocation. *Leukemia* 2000;14:1621-9.
 19. Slape C, Lin YW, Hartung H, Zhang Z, Wolff L, Aplan PD. NUP98-HOX translocations lead to myelodysplastic syndrome in mice and men. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2008;39:64-8.