

급성거핵아구성 백혈병으로 진행된 만성 골수성 백혈병*

계명대학교 의과대학 내과학교실

손수호 · 김경례 · 송홍석 · 권기영

계명대학교 의과대학 임상병리학교실

전 동 석

계명대학교 의과대학 외과학교실

박 상 균

서 론

만성 골수성 백혈병은 비정상 조혈간세포의 출현에 의해 초래되어 골수내 전구 세포의 계속적인 증식과 혈액내 비정상 및 정상 과립세포의 축적으로 인한 증상과 더불어 골수의 조혈의 결과 간 및 비장증대 등이 나타나는 질환이다¹⁾.

만성 골수성 백혈병환자의 대부분은 병의 경과도 중 골수의 metaphase에서 Ph¹ chromosome이 나타나나 약 5% 정도에서는 Ph¹ chromosome이 나타나지 않는 경우도 있는 것으로 알려져 있다²⁾. 만성 골수성 백혈병환자는 거의 blast crisis로 사망하게 되는데¹⁾ blast crisis가 일어나는 경우 대부분 myeloid 계열로 진행되고^{3,4)} 1/3가량에서는 lymphoid 계열로 진행하는 것으로 알려져 있으나⁵⁾ 약 10%에서는 erythroblastic leukemia가 발생하며⁶⁾ 그외 드물게 급성거핵아구성 백혈병 등이 일어난다는 보고도 있다⁷⁾.

국내에서도 한 등⁸⁾에 의해 급성거핵아구성 백혈병으로 이행된 만성 골수성 백혈병의 예가 보고되어 있을 뿐 그 예가 드문 것으로 알려져 있다.

최근 저자들은 Ph¹ 음성 만성 골수성 백혈병으로 진단된 37세 남자 환자에서 8개월 후 blast crisis가 나타나 복합화학요법 사용으로 일시적인 관해가 일어났으나 2개월 후 다시 blast crisis가 반복되어 혈

소관 특히 항원인 glycoprotein IIIa 등을 이용한 immunoperoxidase⁹⁾ 염색검사에 의해 급성거핵아구성 백혈병(M₇)으로 확진된 예를 치험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자 : 37세 남자

주소 : 비출혈 및 전신쇠약감

과거력 : 8개월 전 만성 골수성 백혈병으로 진단받은 후 별다른 치료없이 지내왔음

기족력 : 특기 사항 없음

현병력 : 8개월 전, 체중감소 및 전신쇠약감으로 본 원에 내원하여 골수 및 말초혈액검사상 만성 골수성 백혈병으로 진단받은 후 1개월전부터 간헐적 미열, 오한 및 좌상복부 팽만감 등이 나타났으며 내원 1일전부터 심한 비출혈이 동반되어 입원하였다.

이학적 소견 : 체온이 39°C, 결막은 다소 창백하였고 좌늑골 경계부로부터 15cm 이상 증대된 단단한 암통성 비장이 촉지되었다.

검사소견 : 8개월 전 시행한 말초혈액(Fig 1) 및 골수천자(Fig 2) 검사상 전형적인 만성 골수성 백혈병의 소견을 나타내었다. 입원당시 말초혈액(Fig 3)의 혈소판수는 8.7g/dl, 총백혈구수는 166.8×10³/mm³, 혈소판수는 539×10³/mm³이었고, 백혈구종 대상체

* 이 논문은 1992년도 계명대학교 윤종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음.

4%, 중성구 13%, 후골수구 6%, 골수구 6%, 림프구 4%, 호산구 1%, 아세포가 49% 이었으며, 골수천자 (Fig 4) 검사상에서도 49% 가량의 아세포가 관찰되어 blast crisis로 진행되었음을 알 수 있었다. 또한 입원 2개월후 다시 시행한 말초혈액(Fig 5) 및 골수천자 (Fig 6) 검사상 79% 정도로 거핵아구세포로 보이는 아세포의 심한 증가 소견을 보여 이의 확진을 위해 행해진 혈소판 특히 항원인 glycoprotein IIIa를 이용한 immunoperoxidase 염색검사와 PAS, ANAE(α -naphthyl acetate esterase) 및 acid phosphatase 등의 세포화학검사에 이들 아세포가 양성반응을 나타내어 거핵아구세포의 확진이 가능하였다(Fig 7).

경과 및 치료 : 입원시 만성 골수성 백혈병의 급성 전환기 진단하에 복합화학요법(COAP: Cytoxan, Vin-cristine, Ara-C, Prednisone)을 시행하여 비장 크기의 현저한 감소(17cm → 7cm)와 증세 및 검사 소견상 호전이 관찰되었으나(총백혈구수가 $16.4 \times 10^9/\text{mm}^3$, 이중 아세포가 3%) 2차 복합화학요법후 12개월째 부터 다시 백혈구수가 증가하고 아세포 또한 12%로 증가되어 화학요법에 반응이 좋지 않은 것으로 판단되었고 비장종대로 인한 증상이 심하여 입원 1개월후 비장절제술을 시행하였다. 그후 두차례의 복합화학요법을 실시하였으나 골수천자 검사상 M7 blast

crisis가 지속되어 Plicamycin과 Hydroxyurea¹⁰⁾, Interferon¹¹⁾ 및 Leukapheresis¹²⁾ 등의 치료에 반응이 없이 심한 두통을 호소하며 점진적인 전신상태의 악화와 더불어 호흡곤란으로 입원 3개월후 사망하였다.

고 칠

CML 환자의 대부분은 acute leukemia로 진행되는 accelerated phase로 이행하게 되며¹³⁾ blast crisis의 시기는 CML 진단후 수일에서부터¹³⁾ 수십년에 걸쳐¹⁴⁾ 나타날 수 있는데 Kardinal 등¹⁵⁾에 의하면 가장 흔한 시기는 진단후 2년 반에서 3년사이로 보고 되어 있다.

Blast crisis가 일어나는 경우 일반적으로 myeloid 계열로 진행되나^{3,4)} 1/3에서는 lymphoid계열로⁵⁾ 또 약 10%에서는 erythroblastic leukemia로⁶⁾, 그외 소수에서 급성거핵아구성⁷⁾ 및 Progranulocytic¹⁶⁾ 또는 Eosinophilic¹⁷⁾ leukemia로 진행된다는 보고도 있다.

일반적으로 CML의 Lymphoid blast crisis인 경우에는 myeloid계열에 비해 비교적 예후가 좋은 것으로 알려져 있는데, 즉 lymphoid계열인 경우 50%의 환자에 있어 급성임파구성 백혈병의 치료에 반응하여 평균 6개월의 생존기간을 보이는 반면, myeloid계열

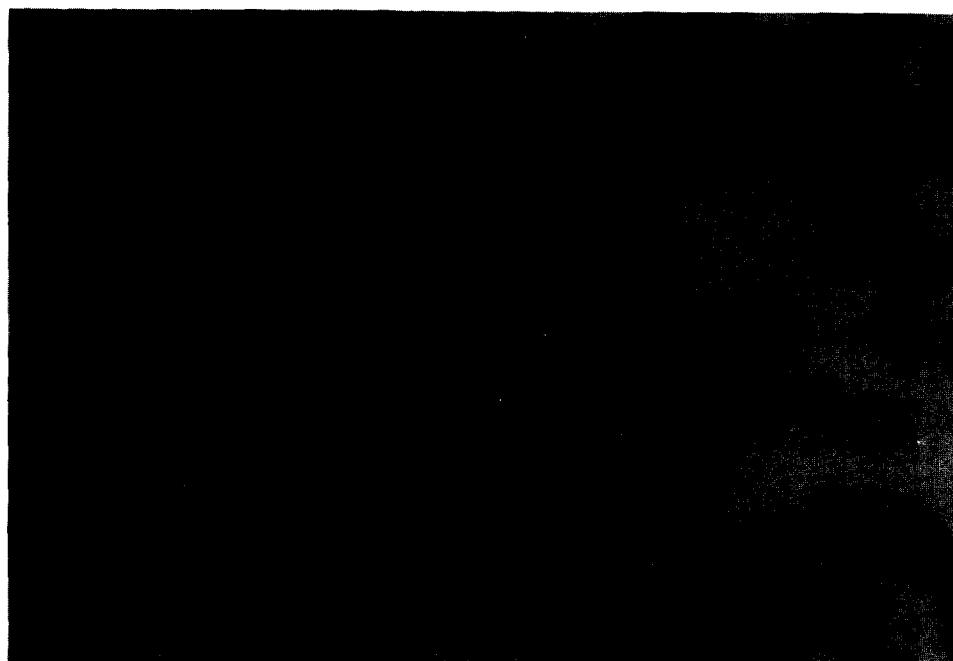


Fig 1. Peripheral smear shows complete spectrum of granulocytic cells (Wright's stain, $\times 400$).

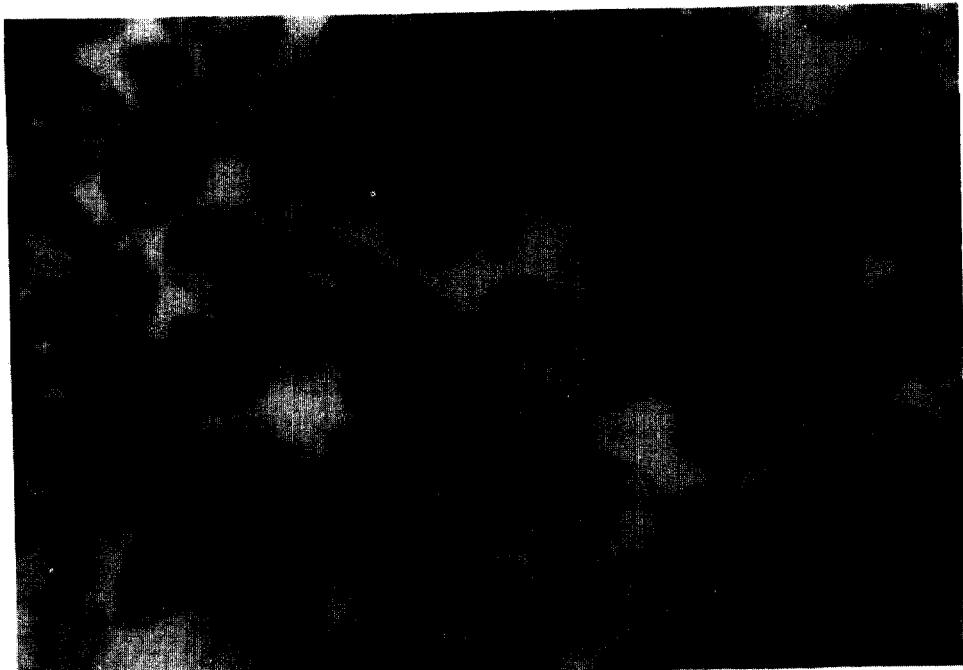


Fig 2. Bone marrow smear shows proliferation of granulocytic cells with eosinophilia (Wright's stain, $\times 400$).

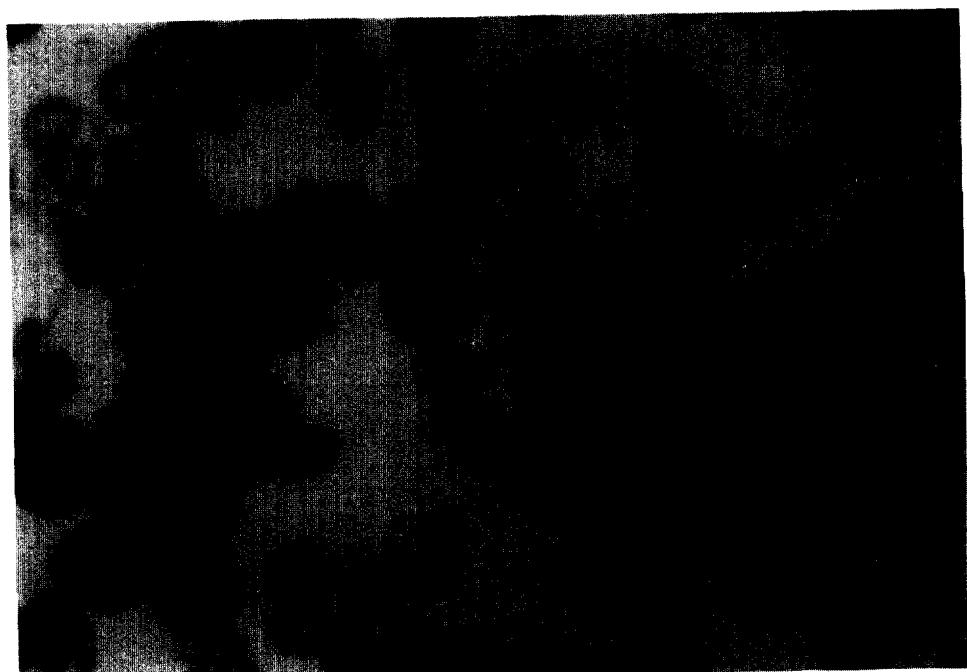


Fig 3. Peripheral smear shows many blasts & granulocytic cells (Wright's stain, $\times 400$).



Fig 4. Bone marrow smear shows many blasts, promyelocytes & basophils (Wright's stain, $\times 400$).

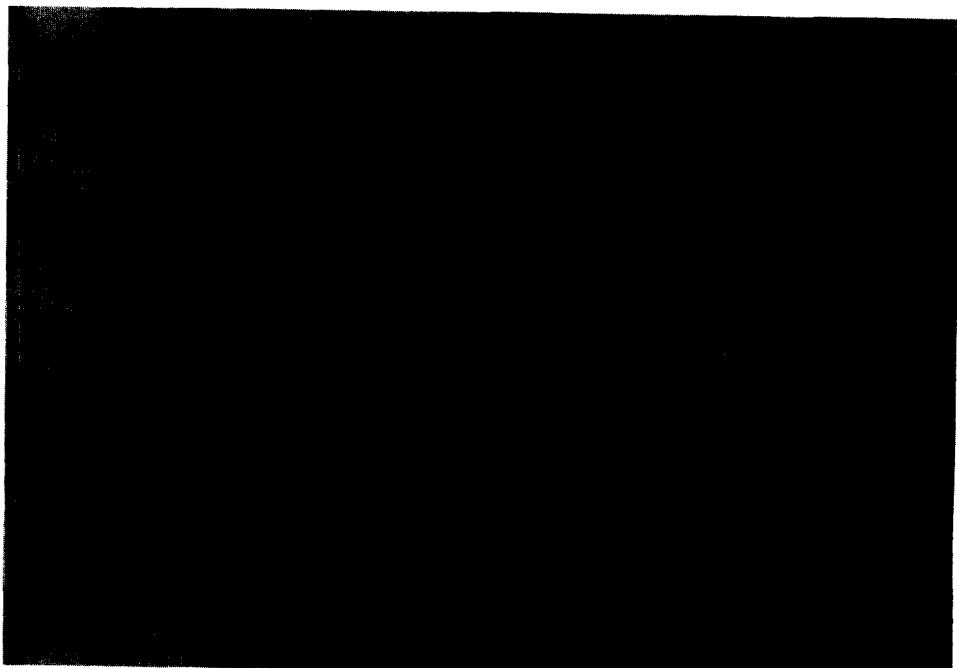


Fig 5. Peripheral smear shows megakaryoblasts & megakaryocytes with increased production of platelets (Wright's stain, $\times 400$).

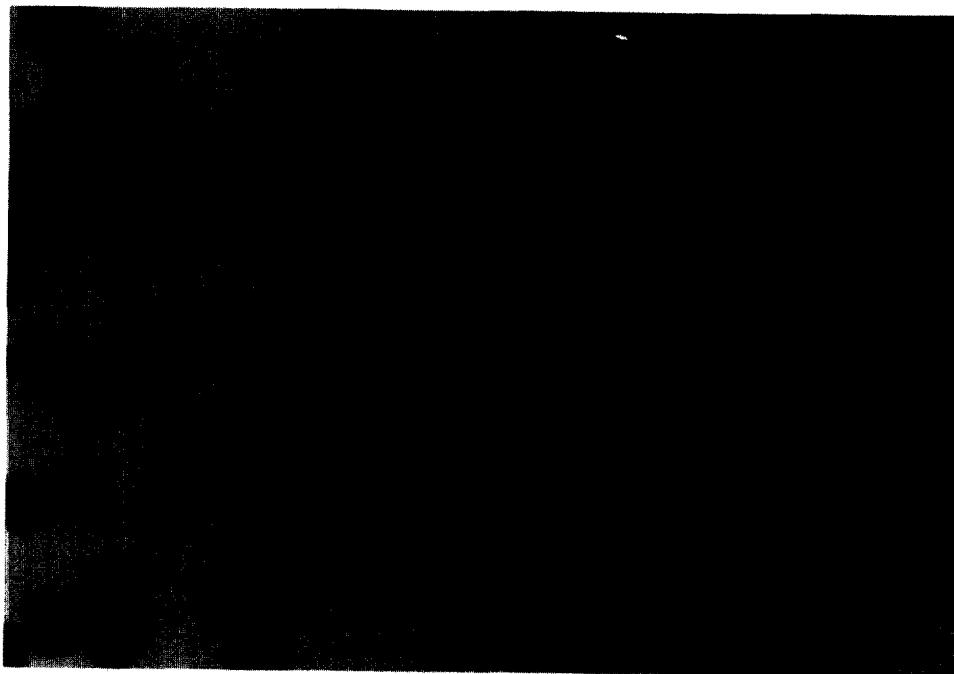


Fig 6. Bone marrow smear shows megakaryoblasts (Wright's stain, $\times 400$).

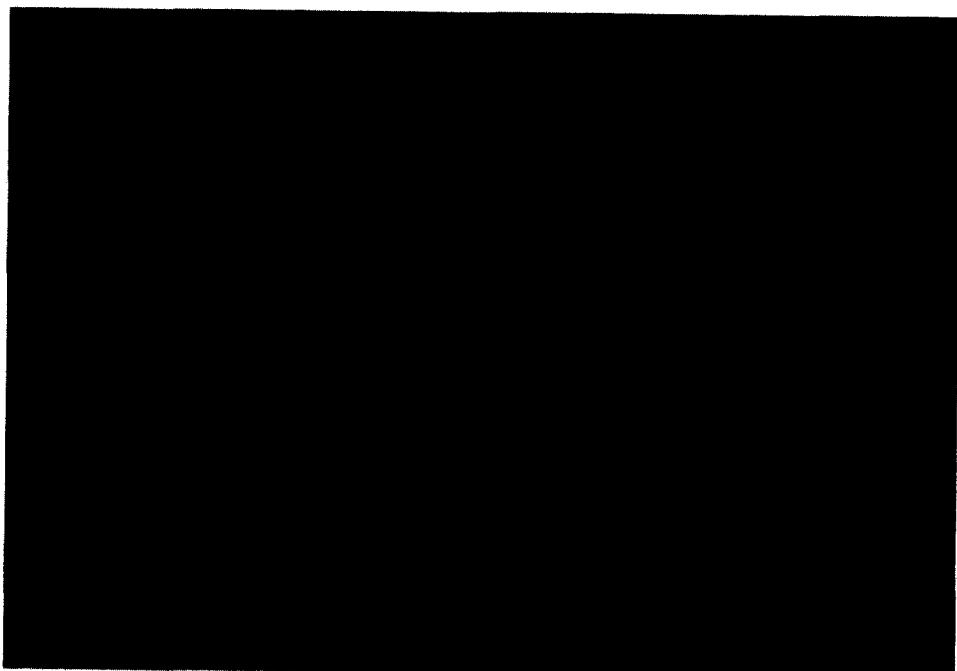


Fig 7. Blast shows positive reaction with platelet glycoprotein IIIa monoclonal antibody
(Immunoperoxidase stain, $\times 400$).

에서는 약 20%에서만 치료에 대해 반응이 나타나고 생존기간은 평균 3개월 정도 밖에 되지 않는다고 알려져 있다¹⁸⁾.

CML 환자의 90% 이상에서 Ph¹ chromosome을 나타내게 되며 이들은 대부분에 있어 골수의 metaphase에서 가장 잘 발견되는데¹⁹⁾. Ph¹ chromosome은 chromosome 22의 distal end 대부분이 chromosome 9의 long arm의 small terminal piece에 의해 exchange되는 reciprocal translocation에 의해 야기되며¹¹⁾. 이러한 translocation은 CML 뿐만 아니라 Polycythemia vera²⁰⁾, Agnogenic myeloid metaplasia²¹⁾, Primary thrombocythemia²²⁾ 또는 Myelodysplastic syndrome²³⁾ 등에서도 나타난다는 보고들이 있다.

Mintz 등²⁴⁾은 CML의 chronic phase에 있어 Ph¹ chromosome이 존재할 경우 치료에 대한 반응을 예견할 수 있고 또한 Ph¹-negative 환자에 비해 생존기간이 길다고 보고한 바 있다.

1980년대 Ezdinli 등²⁵⁾의 논문에 의하면 CML 환자의 10-15% 가량이 Ph¹-negative라고 보고되어 왔으나 세포유전학의 발전에 따라 약 5%²⁾만이 Ph¹-negative라고 알려져 있는데 이들은 일반적으로 노년층에 많고 남자에 흔하며 화학요법에 대해 반응이 좋지 않아 Ph¹-positive에 비해 빠른 속도로 진행한다고 알려져 있다²⁵⁾.

거핵아구성 백혈병의 진단은 광학현미경에서의 형태학적 특징 및 PAS, acid phosphatase, α -naphthyl acetate esterase와 같은 일반적인 세포화학검사에 의해 이루어져 왔으나 최근에는 혈소판 과산화효소 (PPO) 활성도⁹⁾, anti-factor VIII immunoperoxidase를 이용한 특수 염색법, 혈소판 glycoprotein에 대한 항체를 이용하는 면역형광염색검사¹⁵⁾ 및 전자현미경에 의한 미세구조 연구^{26,27)} 및 세포유전학^{26,28)} 등 다양한 방법에 의해 정확한 진단이 가능하게 되었다.

저자들의 경우 형태학적으로 거핵아구성 백혈병으로의 진전이 의심되어 시행한 세포화학 염색시험 결과 PAS, ANAE 및 acid phosphatase에 양성반응을 나타내었으며, 혈소판의 특이 항원인 glycoprotein IIIa 등을 이용한 Immunoperoxidase 염색검사에 의해 역시 양성반응을 나타내어 급성거핵아구성 백혈병으로 확진할 수 있었다.

만성 골수성 백혈병 환자의 chronic phase에서 치료의 목적은 증식하는 myeloid mass를 줄이고 백혈구 및 혈소판 증가와 비장종대 등에 의한 증상을 감소시키는데 있다. 이러한 목적으로 경구화학요법제 투

여와 그외 비장 절제술²⁹⁾, 백혈구투석¹²⁾, 비장 방사선조사, 전신방사선치료³⁰⁾ 및 Interferon¹¹⁾ 등과 병합치료를 시행할 수 있으나 그 대부분에서 blast crisis의 시기를 지연시키거나 crisis의 조절이 가능한 경우는 드문 것으로 알려져 있다.

만성 골수성 백혈병의 blast crisis 환자의 치료에서 가장 중요한 것은 blast cell의 phenotype을 확인하는 것으로¹¹⁾. 이는 다양한 phenotype의 급성 백혈병이 발생되거나와 또한 그 치료 및 예후에 있어 많은 차이가 있기 때문이다. Myeloid blast crisis인 경우 급성 골수성 백혈병과 유사한 약제를 사용하는데, 즉 anthracycline계 항생제, cytosine arabinoside 및 6-thioguanine 등으로는 대부분의 경우 약 10% 정도의 관해율 밖에 얻어지지 않아 여러 약제의 병합요법을 시행하기도 하나^{18,31,32)} 장기간의 완치가 가능하다는 보고는 아직 없는 실정이다.

근래 Koller 등¹⁰⁾이 6명의 myeloid crisis 환자에 있어 myeloid-differentiating agent인 plicamycin과 hydroxyurea치료로 전 예에서 심한 pancytopenia 없이 약 5-19개월 이상을 만성기로 전환의 지속이 가능하였다고 보고한 바 있으나, 이 역시 장기간의 효과가 가능한지에 대해서는 더 많은 관찰이 필요할 것으로 보인다.

저자들의 예에서는 cytosine arabinoside, vincristine, cytoxan, prednisone 등의 복합화학요법으로 단기간의 호전을 얻을 수 있었으나 입원 1개월 후부터 비장종대 및 백혈구수의 증가 등이 심해져 비장 절제술을 시행한 후 plicamycin 및 hydroxyurea, interferon, leukapheresis 등을 시도하였으나 큰 효과는 없었다.

최근 Champlain³³⁾ 및 McGlave 등³⁴⁾은 blastic crisis 환자에서 조직적 합성이 일치하는 형제로부터 동종 골수이식을 시행하여 약 15%에서 3년 이상의 생존을 보고한 바, 이는 chronic phase에서의 50-60%³⁵⁾인 골수이식치료 3년 생존율보다는 낮으나 병합화학요법에 의한 결과에 비해 더 장기간의 생존율을 얻을 수 있는 치료방법으로 받아들여지고 있다.

만성 골수성 백혈병은 일반적으로 노년층일수록, 혈소판수가 700,000/mm³ 이상³⁶⁾, Marrow blast가 5% 이상, Ph¹ chromosome 이외 다른 Karyotypic abnormality가 존재하는 경우 예후가 좋지 않다고 알려져 있다.

급성기로 진행된 만성 골수성 백혈병 환자의 평균 생존기간은 보고자에 따라 차이가 있으나 Coleman

등³²⁾은 myeloid crisis의 경우 2개월, lymphoid crisis인 경우 6개월 정도라는 보고를 하였으며, 드물게 각각 6개월, 10개월까지 연장이 가능한 경우도 있다고 보고한 바 있다.

Rosenthal 등¹⁸⁾에 의하면 만성 끌수성 백혈병환자의 약 90%는 급성기에서 나타나는 합병증으로 사망하게 되는데, 이들의 주된 원인으로는 혈소판감소로 인한 출혈과 폐혈증, 폐렴 등의 감염증과 끌수성 유증으로 인한 marrow aplasia 등이며, 그외 치료로 인한 합병증이나 leukostasis 등으로 인한 경우도 있다고 알려져 있다.

요 약

보고자들은 philadelphia염색체 음성인 만성 끌수성 백혈병의 megakaryoblastic crisis 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Beutler Allan J, Erslev Marshall A, Lichtman MA: Chronic myelogenous leukemia in Williams Ernest, *Hematology*, ed 4. 1991, pp 202-216.
2. First International Workshop on Chromosome in Leukemia: Chromosomes in Ph¹ positive chronic granulocytic leukemia. *Br J Hematol* 1978; 39: 305-309.
3. Peterson LC, Bloom Field CD, Brunning RD: Blast crisis as an initial or terminal manifestation of chronic myeloid leukemia. *Am J Med* 1976; 60: 209-220.
4. Bettelheim P, Lutz D, Majdic O, et al: Cell lineage heterogeneity in blast crisis of chronic myeloid leukemia. *Br J Hematol* 1985; 59: 395-409.
5. Bertazzoni U, Brusamolino E, Isernia P, et al: Diagnostic significance of terminal transferase and adenosine deaminase in acute and chronic myeloid leukemia. *Blood* 1982; 60: 685-692.
6. Rosenthal S, Canellos GP, Gralnick HR: Erythroleukemic transformation of chronic granulocytic leukemia. *Am J Med* 1977; 63: 116-124.
7. Lingg G, Schmalzl F, Breton-Goriou J, et al: Megakaryoblastic micromegakaryocytic crisis in chronic myeloid leukemia. *Blut* 1985; 51: 275-285.
8. 한경자, 이교영, 심상인 등: Megakaryoblastic crisis of chronic myelogenous leukemia. 대학혈액학회지 1987; 22(2): 287-290.
9. Vainchenker W, Deschamps JF, Bostin JM, et al: Two monoclonal antiplatelet antibodies as markers of human megakaryocyte maturation: Immunofluorescent staining and platelet peroxidase detection in megakaryocyte colonies and In vivo cells from normal and leukemic patients. *Blood* 1982; 59: 514-521.
10. Koller CA, Miller DM: Preliminary observations in the therapy of myeloid blast phase of chronic granulocytic leukemia with plicamycin and hydroxyurea. *N Engl J Med* 1986; 315: 1433-1438.
11. Taipaz M, Kantarjian HM, McCredie KB, et al: Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombination human interferon alpha A in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314: 1065-1069.
12. Hadlock DC, Fortuny IE, McCullough J, et al: Continuous flow centrifuge leucopheresis in the management of chronic myelogenous leukemia. *Br J Hematol* 1975; 29: 443-453.
13. Neirhout RC: Chronic granulocytic leukemia, early blast crisis simulating acute leukemia. *Am J Dis Child* 1968; 115: 66-70.
14. Sokal JE, Baccarini M, Russo D, et al: Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1988; 25: 49-61.
15. Kardinal CG, Bateman JR, Weiner J; Chronic granulocytic leukemia. Review of 536 cases. *Arch Intern Med* 1976; 136: 305-309.
16. Castaigne S, Berger R, Jolly V, et al: Promyelocytic blast crisis of chronic myelocytic leukemia with both t(9;22) and t(15;17) in M3 cells. *Cancer* 1984; 54: 2409-2413.
17. Marinone G, Rossi G, Verzura P: Eosinophilic blast crisis in a case of chronic myeloid leukemia. *Br J Hematol* 1984; 55: 251-256.
18. Rosenthal S, Canellos G, Whang-Peng J, et al: Blast crisis of chronic granulocytic leukemia. Morphologic variants and therapeutic implications. *Am J Med* 1977; 63: 542-547.
19. Lawler SD: The cytogenetics of chronic granulocytic leukemia. *Clin Hematol* 1977; 6: 55-75.
20. Modan B, Padeh B, Kallner H, et al: Chromosomal aberrations in polycythemia vera. *Blood* 1970; 35: 28-38.
21. Kiessoglou KA, Mitus WJ, Dameshek W: Cytogenetic studies in the chronic myeloproliferative syndrome. *Blood* 1966; 28: 241-252.

22. Parietta E, Rosen N, Roberts M, et al: Philadelphia chromosome positive essential thrombocythemia evolving into lymphoid blast crisis. *Cancer Genet Cytogenet* 1987; 25: 227-231.
23. Roth DG, Richman CM, Rowley JD: Chronic myelodysplastic syndrome (preleukemia) with the philadelphia chromosome. *Blood* 1980; 56: 262-264.
24. Mintz U, Vardiman J, Golomb H, et al: Evolution of karyotypes in Philadelphia(Ph¹) chromosome-negative chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1979; 43: 411-416.
25. Ezdinli EZ, Sokal JE, Cross White L, et al: Philadelphia chromosome-positive and negative chronic myelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1970; 72: 175-182.
26. Innes DJ, Mills SE, Walker GK: Megakaryoblastic leukemia: Identification utilizing antifactor VIII immunoperoxidase. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 107-110.
27. Castro-Malaspina H, Rabellino E, Yen A, et al: Human megakaryocyte stimulation of proliferation of bone marrow fibroblasts. *Blood* 1981; 57: 781-787.
28. Maldonado JE: Dysplastic platelets and circulating megakaryocytes in chronic myeloproliferative disease. II. Ultrastructure of circulating me-gakaryocytes. *Blood* 1974; 43: 811-820.
29. Gomez G, Hossfeld KD, Sokal JE: Removal of an abnormal clone of leukemia cells by splenectomy. *Br Med J* 1975; 2: 421-423.
30. Advani SH, Dinshaw KA, Nair CN, et al: Total body irradiation in chronic myeloid leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 497-500.
31. Vallejos C, Trujillo JM, Cork A, et al: Blastic crisis in chronic granulocytic leukemia. Experience in 39 patients. *Cancer* 1974; 34: 1806-1812.
32. Coleman M, Silver R, Pajak T, et al: Combination chemotherapy for terminal phase chronic myelocytic leukemia. *Blood* 1980; 55: 29-36.
33. Champlain R, Ho W, Arenson E, et al: Allogenic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic or accelerated phase. *Blood* 1982; 60: 1038-1041.
34. McGlave PB, Kim TH, Hard DD, et al: Successful allogenic bone marrow transplantation for patient in the accelerated phase of chronic granulocytic leukemia. *Lancet* 1982; 2: 625-627.
35. Champlin RE, Goldman JM, Gale RP: Bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1988; 25: 74-80.
36. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al: Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63: 789-799.

=Abstract=

A Case of Megakaryoblastic Transformation of Chronic Myelogenous Leukemia

Soo Ho Sohn, MD; Gyeong Lyae Kim, MD; Hong Suk Song MD; Ki Young Kwon, MD

*Department of Internal Medicine, Keimyung University
School of Medicine, Teagu, Korea*

Dong Suk Jeon, MD

*Department of Clinical Pathology, Keimyung University
School of Medicine, Teagu, Korea*

Sang Kyoong Park, MD

*Department of Surgery, Keimyung University
School of Medicine, Teagu, Korea*

Blast crisis is the common terminal event in chronic myelogenous leukemia (CML). In the majority of cases, the predominant immature cells in the blood and bone marrow are either of myeloid or lymphoid origin. Less frequently, transformations involve the erythroid or megakaryocytic cell lines.

We experienced a case of 37-year-old man with Ph' -negative CML who developed a blastic transformation in which the predominant cell type was megakaryoblasts. He diagnosed as CML 8 months ago, thereafter he received irregular treatment only. When admission, he complained nasal bleeding and general weakness, and diagnosed under impression of blast crisis by morphologic and cytochemical study. After multiple chemotherapy, blast crisis was improved, but not resolved, and the blast crisis developed again 2 months later after admission. At that time, seventy-nine percent megakaryoblasts were present at peripheral blood and we used immunoperoxidase stain for platelet specific antibody (Glycoprotein IIIa).

The stain was positive, and we could confirm acute megakaryoblastic crisis of CML.

Key Words: Chronic myelogenous leukemia, Megakaryoblastic crisis