

만성골수성백혈병의 이차적 핵형변화로써 $ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2)$ 동반 1예

최귀전 · 전동석 · 전효진 · 김재룡 · 송홍석* · 이종원**

계명대학교 의과대학 임상병리학교실, 내과학교실*, 경북대학교 의과대학 임상병리학교실**

$ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2)$ as Secondary Karyotypic Aberration of Chronic Myeloid Leukemia

Gui Jeon Choi, M.D., Dong Seok Jeon, M.D., Hyo Jin Chun, M.D.,
Jae Ryong Kim, M.D., Hong Suk Song, M.D.*, and Joong Won Lee, M.D.**

Departments of Clinical Pathology and Internal Medicine*, College of Medicine, Keimyung University;
Department of Clinical Pathology, College of Medicine, Kyungpook University**, Taegu, Korea.

Although occasional patients with chronic myeloid leukemia (CML) have chromosomal changes other than Philadelphia chromosome early in the disease, in typical cases the 9;22 translocation remains the sole abnormality throughout the disease course in chronic phase. When disease progression occurs, however, 75-80% develop additional chromosome aberrations. These secondary changes sometimes precede the more aggressive manifestations hematologically and clinically and thus may serve as valuable prognostic indicators. $ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2)$ is very rare and a recurrent chromosomal abnormality associated with acute lymphoblastic leukemias (ALL) and lymphoblastic crisis of CML. And $ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2)$ is a lymphoid-specific rearrangement and the patients with this abnormality are of older age on average. They commonly show pre-B cell lineage immunophenotype and L2 morphology. We report a case of $ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2)$ as secondary aberration in a patient with lymphoblastic crisis of CML. (Korean J Clin Pathol 1999; 19: 266-70)

Key words : $ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2)$, Blast crisis, Chronic myeloid leukemia

서 론

Philadelphia 염색체(이하 Ph) 양성 만성골수성백혈병 환자에
서 동반되는 이차성 염색체 이상은 초진 당시에는 불과 9% 정도
이지만 모세포 발증기로 이행될 경우는 75-80%에 이른다고 하
며, 이러한 이차성 염색체 이상은 모세포 발증기의 전환과정 및
병인에 매우 중요한 역할을 하며 예후인자가 되고 있다[1]. 흔히
관찰되는 이차적인 염색체 이상으로 trisomy 8, $i(17q)$, extra

Ph[+Ph, +der(22)t(9;22)], trisomy 19 및 이들 염색체 이상
의 상호조합형이 대략 70%를 차지하며 나머지 약 30%에서 trisomy
21(7%), Y염색체의 결손(5%), monosomy 7(3%), monosomy
17(3%) 및 trisomy 17(4%)의 빈도로 관찰되며, 약 1%에서
 $t(3;21)(q26;q22)$ 이 관찰된다[2-3]. 이러한 이차적인 염색체 이
상은 때때로 혈액학적, 임상적 양상보다 선행되어 나타나므로 중
요한 예후 인자로 생각될 뿐만 아니라 감별진단에도 보조적인 도
움이 되고 있다[1-3]. 또한 $t(9;22)$ 의 소견은 급성골수성백혈병
의 매우 낮은 빈도에서, 소아의 급성림프구성백혈병의 2-6%에서,
성인의 급성림프구성백혈병에서는 17-30%의 빈도로 나타나며
불량한 예후를 나타내는 소견이라고 간주되고 있다[4-9].

$ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2)$ 는 매우 드문 핵형으로서 만
성골수성백혈병의 모세포 발증기에서 3예, 급성림프구성백혈병에

접 수 : 1998년 10월 7일
수정본접수 : 1998년 11월 25일
교 신 저 자 : 최 귀 전

접수번호 : KJCP1224

우 700-310 대구시 중구 동산동 194
계명대학교 동산의료원 임상병리과
전화 : 053-250-7950, Fax : 053-250-7275

서 3예 등 6예의 문헌보고[10]가 확인 되었으며, 국내 보고는 아직 없다. *ider(9)(q10)t(9;22)*는 *i(9q)*의 소견과 함께 림프구계 특이적인 핵형 변화로서 노령층에서, 그리고 pre-B 세포성 면역표현형 및 FAB 분류상 L2형태를 특징으로 나타내는 핵형이다 [1, 10]. 저자들은 만성골수성백혈병에서 모세포 발증기로 이행된 환자에서 Ph에 동반되는 이차적 핵형변화로서 *ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2)*의 소견을 나타낸 1예를 경험하였다.

증 례

환자 : 서○○, 남자, 42세

주소 : 약 6개월간의 만성피로감 및 관절동통

현병력 : 내원 6개월 전부터 피로감, 요통, 슬관절, 완관절 및 대퇴부 동통, 발한, 체중감소(6개월동안 약 8 kg 감소) 등의 증상이 나타나 점차 악화되어 내원하였다.

과거력 : 10년전 경미한 뇌출혈의 병력이 있었다.

이학적 소견 : 외견상 만성병색이었고 결막 창백, 간종대, 늑골 연하 15 cm까지 감지되는 심한 비장종대 및 우측서혜부에 1.5 cm 정도의 단단하고 유동성의 림프절 종대로 관찰되었다.

검사소견 : 내원당시 말초혈액으로 시행한 일반혈액 검사상, 백혈구수는 $278,000/\mu\text{L}$, 혈색소는 10.8 g/dL , 헤마토크릿 37.4%, 혈소판 $285,000/\mu\text{L}$ 이었고 경미한 대소부동증 및 변형적

혈구증의 소견이 관찰되었다. 적혈구침강속도는 29 mm/hr , LDH 380.5 U/L , 요산은 8.5 mg/dL 이었고, 혈청 철은 $21 \mu\text{g/dL}$ 로 감소되어 있었다. 말초혈액의 백혈구 감별계산상 모세포는 11%, 전골수구 5%, 골수구 18%, 후골수구 4%, 간상호중구 27%, 분엽호중구 21%, 림프구 11%, 호산구 3%이었다. 골수생검상 세포충실도는 증가되었으며, 골수흡인 도말검사서 유핵세포의 감별계산상 모세포 33.7%, 전골수구 1.4%, 골수구 12.2%, 후골수구 6.0%, 간상호중구 5.6%, 분엽호중구 16.4%, 호산구 3%, 림프구 16.2%이었다. 면역표현형 검사상 CD10, CD19, CD20, CD22 및 HLA-DR은 양성이었고 CD3, CD5, CD7, CD13, CD14, CD33 및 CD41은 음성이었다. 직접법 및 단기배양법으로 시행한 골수 염색체 핵형 분석은 $46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[12]/46,XY,ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2), der(22)t(9;22)(q34;q11.2)[10]/45,XY,-9, der(22)t(9;22)(q34;q11.2)[3]$ 로 나타났다(Fig. 1, 2). 혈청 IgG, IgM 및 IgE는 각각 $2,370 \text{ mg/dL}$, 335.5 mg/dL , 198.8 IU/mL 이었다. 초진시 시행한 골수검체의 major *BCR-ABL* 유전자 재배열을 역전사 중합효소 연쇄반응으로 검사한 결과 양성으로 분석되었다(Fig. 3).

치료 및 경과 : 환자는 접촉성 피부염과 기타 환자사정으로 집 증적인 항암요법을 즉시 시행하지 못하였고, allopurinol로 항암요법을 시행 6일후 말초혈액의 혈소판은 $72,000/\mu\text{L}$, 총백혈구수는 $480,000/\mu\text{L}$, 모세포수도 37.3%로 증가되었다. 이후 prednisone, daunorubicin, vincristine, methotrexate, L-asparaginase 등의

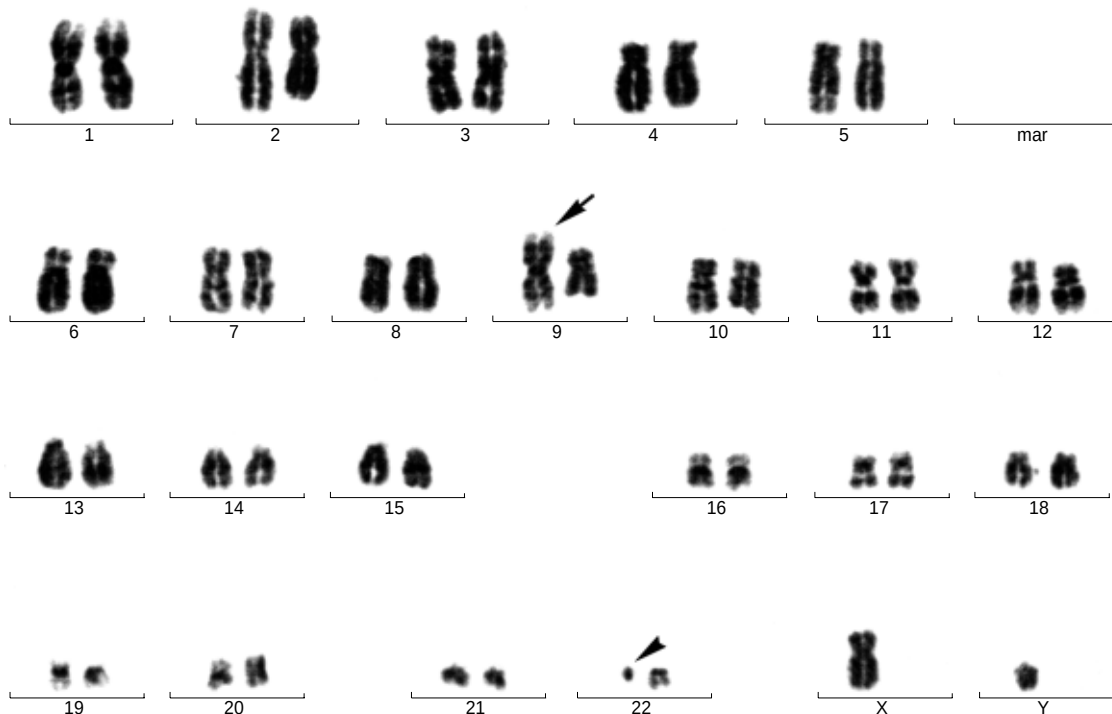


Fig. 1. G-banded karyotype demonstrating $46,XY,ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2), der(22)t(9;22)(q34;q11.2)$. The arrow indicates the *ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2)*, and the arrowhead indicates the Philadelphia chromosome.

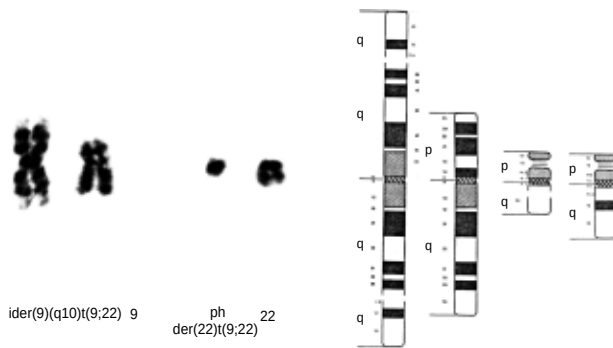


Fig. 2. Partial karyotype and ideogram demonstrating ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2).

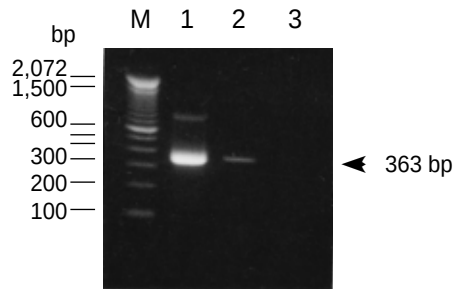


Fig. 3. RT-PCR for detecting major *BCR-ABL* gene rearrangement. The band of 363-bp indicates the segments of *BCR-ABL* fusion transcripts. Lane M; size marker (100bp DNA ladder, GIBCO BRL); lane 1; K562 cells as positive control; lane 2; Bone marrow specimen from patient; lane 3; DW as negative control.

집중적인 항암요법을 받았고, 요법 9일째 백혈구수는 $700/\mu\text{L}$ (모세포는 계수되지 않음), 혈색소 9.0 g/dL , 혈소판 $14,000/\mu\text{L}$ 이었고 요법 14일째 백혈구수는 $327/\mu\text{L}$ (모세포는 계수되지 않음), 혈색소 6.0 g/dL , 혈소판 $8,000/\mu\text{L}$ 이었다. 항암요법 28일째 시행한 골수천자도말 검사에서 모세포가 0.3%였고, 말초혈액 검사상 백혈구 $2,630/\mu\text{L}$, 혈색소 8.5 g/dL , 혈소판 $559,000/\mu\text{L}$ 이었다. 이후 환자는 패혈증 및 폐농양의 소견도 나타내어 항생제 투여가 추가되었고, 60일후 시행한 추적 골수검사상 완전관해의 판정을 받았으며 핵형분석상 Ph 및 ider(9)(q10)t(9;22)의 소견은 관찰되지 않았다.

고 찰

만성골수성백혈병은 Ph 및 *BCR-ABL* 융합유전자를 특징으로 하는 조혈간세포 질환[11]으로서 약 80% (60-90%) 정도에서 만성기를 거쳐 가속기와 모세포발증기로 진행되는 경과를 보인다[12, 13]. 모세포발증기는 골수 및 말초에 미성숙세포가 과다증식하며, 점진적인 빈혈과 혈소판감소증을 보이고, 가끔 모세포가

골수외부에 축적되기도 하며, 항암치료제에 반응이 격감되는 것이 특징이다[1, 14].

t(9;22)의 소견은 세포유전학적인 수준에서는 급성림프구성백혈병에서 나타나는 t(9;22)(q34;q11.2)와 동일하지만, 분자생물학적인 수준에서 보면 급성림프구성백혈병의 50-80%에서 나타나는 minor *BCR*은 만성골수성백혈병에서 나타나는 major *BCR*보다 근위부에 절단점이 위치하므로 만성골수성백혈병의 림프구성 모세포발증기와는 감별이 될 수 있다[1, 14]. 본 증례에서도 환자는 초진시 이미 만성골수성백혈병의 림프구성 모세포발증기 상태였고 *de novo* 급성림프구성백혈병과 감별이 어려웠는데 환자의 이학적소견(간, 비종대 및 림프절 종대)과 염색체소견 및 major *BCR-ABL* 유전자에 대한 역전자 증합효소 연쇄반응의 결과를 종합하여 만성골수성백혈병의 림프구성 모세포 발증기로 진단하였다.

Diez-Martin 등[15]은 만성골수성백혈병에서 모세포발증기로 진행된 25예에서 이차성 염색체이상 유형, 면역표현형, 림프구 및 골수성 모세포발증기와의 상관관계를 조사하였는데, 골수성 모세포발증기로 진행된 15예(86.6%)에서 extra Ph(+Ph), i(17q), +8, +19 및 이들의 조합형이 나타났고, 림프구성 발증기로 이행된 8예에서 1예만 +Ph를 보여주었을 뿐 +8, +19, i(17q)의 소견을 볼 수 없었다고 하였다. t(3;21)(q26;q22) 소견은 골수성 모세포발증기에 나타나는 소견이며[2, 3], i(17q) 및 inv(3)(q21q26)을 동반한 경우는 거핵모세포성 발증기로 이행하였다고 한다[15]. Ph와 동반된 이차적인 염색체이상의 유형이 림프구성 및 비림프구성백혈병의 감별에 도움을 줄 수 있는데, 비림프구성 백혈병으로의 진행을 예측하게 하는 염색체이상으로는 이미 언급된 extra Ph(+Ph), i(17q), +8, +19 이외에도 t(8;21), t(15;17), inv(16), t(3;3) 및 inv(3)과 같은 3q26 이상 등이 있다[1, 2, 15].

ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2)는 매우 드문 핵형으로서 외국의 경우 6예의 문헌보고가 있었다[10]. ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2)의 형성으로 9번 염색체의 단완은 결손되고 t(9;22) 전좌결과 생기는 9번 염색체의 장완 및 22번 염색체의 장완은 중복상태가 된다. 9번 염색체 단완의 결손[del(9)(p21-22)]이나 불균형 전좌는 급성림프구성백혈병의 약 7-13%에서 관찰된다[16-20]고 하는데 i(9q)의 소견은 그중 1-2% 정도를 차지한다[21-22]. 흔히 9번 염색체 9p21-22부위가 결손되는데 여기에 위치하는 interferon 유전자와 purine대사에 중요한 효소인 methylthioadenosine phosphorylase (MTAP)를 coding하는 유전자 결손이 병인발생기전과 질환의 진행에 관여한다고 한다[17, 20, 23, 24].

9q에 위치하는 유전자의 과도발현 및 *BCR-ABL* 융합유전자 등 ider(9q)가 질환의 발생기전에 중요한 역할을 할 것으로 관심이 고조되어 있으나, ider(9q)의 보고가 극히 드물고 질환과 연관된 치료적 접근이나 추적조사 기간의 부족으로 ider(9q)와 관련된 예측적인 연구 및 접근에 어려움이 있다. 다만 전형적인 t(9;22)(q34;q11.2)결과 생긴 der(9)t(9;22)로부터 ider(9q)가

유래하였다고 생각되어지고 있다[10]. 본 증례의 환자는 비교적 예후가 양호하며 항암요법에 잘 치유되어 현재 완전관해상태로 외래로 치료 및 계속 추적조사중이지만, ider(9)(q10)t(9;22) 보고 및 연구가 극히 드물기 때문에 아직 예후에 관한 판정을 내리기에는 부족하다고 생각된다. 향후 ider(9)(q10)t(9;22)에 관한 검사실적 및 임상적 자료의 축적과 분석이 필요하다고 사료된다.

요 약

ider(9)(q10)t(9;22)는 매우 드문 핵형으로서 림프구계 특이적인 핵형 변화이며 주로 노령층에서, 그리고 pre-B 세포성 면역표현형 및 FAB 분류상 L2형태를 특징으로 나타내는 핵형이다. 아직 국내 보고된 바 없었으며, 저자들은 만성골수성백혈병에서 림프구성 모세포발증기로 이행된 환자의 골수 염색체 분석상 t(9;22)(q34;q11.2) 및 이차적인 핵형으로 ider(9)(q10)t(9;22)를 경험하였다. 환자의 핵형은 46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[12]/46,XY,ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11.2), der(22)t(9;22)(q34;q11.2)[10]/45,XY,-9,der(22)t(9;22)(q34;q11.2)[3]로 분석되었다.

참고문헌

1. Heim S and Miltelman F, ed. *Cancer cytogenetics*. 2nd ed. New York: Wiley-Liss, 1995: 33-68.
2. Rubin CM, Larson RA, Bitter MA, Carrino JJ, Le Beau MM, Diaz MO, et al. Association of a chromosomal 3; 21 translocation with the blast phase of chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1987; 70: 1338-42.
3. 최귀전, 전효진, 전동석, 김재룡, 권기영. t(3;21)(q26;q22)를 동반한 Ph 양성 만성골수성백혈병의 골수성 모세포발증기 1예. *대한임상병리학회지* 1997; 17: 21-7.
4. Tuszynski A, Shut S, Young BD, Lister TA, Rohatiner AZ, Amess JAL et al. Detection and significance of bcr-abl mRNA transcripts and fusion proteins in Philadelphia positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1993; 7: 1504-8.
5. Bloomfield CD, Wurster-Hill D, Peng G, Le Beau M, Tantravahi R, Testa J, et al. Prognostic significance of the Philadelphia chromosome in adult acute lymphoblastic leukemia. In: Gale RP and Heelzer D, ed. *Acute lymphoblastic leukemia*. 1st ed. New York: Wiley-Liss, 1990: 101-9.
6. Gotz G, Weh H-J, Walter TA, Kuse R, Kolbe K, Dolken G, et al. Clinical and prognostic significance of the Philadelphia chromosome in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 1992; 64: 97-100.
7. Priest JR, Robison LL, McKenna RW, Lindquist LL, Warkentin PI, LeBein TW, et al. Philadelphia chromosome positive childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1980; 56: 15-8.
8. Champlin RE and Golde DW. Chronic myelogenous leukemia: recent advances. *Blood* 1985; 65: 1039-47.
9. Berger R, Chen SJ, Chen S. Ph-positive acute leukemia. *Cytogenetic and molecular aspects*. *Cancer Genet Cytogenet* 1990; 44: 143-52.
10. Dierlamm J, Michaux L, Kröger N, Wlodarska I, Martiat P, Zeller W, et al. ider(9)(q10)t(9;22)(q34;q11) is a recurrent chromosomal abnormality in acute lymphoblastic leukemia and lymphatic blastic phase of chronic myelogenous leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1996; 89: 109-13.
11. Heisterkamp N, Stephenson JR, Groffen J, Hansen PF, de Klein A, Bartram CR et al. Localization of the c-abl oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukemia. *Nature* 1983; 306: 239-42.
12. Boggs DR. The pathogenesis and clinical patterns of blastic crisis of chronic myeloid leukemia. *Semin Oncol* 1976; 3: 289-96.
13. Vardiman JW. Chronic myelogenous leukemia and the myeloproliferative disorders. In: Knowles D. ed. *Neoplastic hematopathology*. 1st ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1992: 1405-38.
14. Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R, Estrov Z, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: a concise update. *Blood* 1993; 82: 691-703.
15. Diez-Martin J, Dewald GW, Pierre RV. Possible cytogenetic distinction between lymphoid and myeloid blast crisis in chronic granulocytic leukemia. *A J Hematol* 1988; 27: 194-203.
16. Kowalczyk J and Sandberg AA. A possible subgroup of ALL with 9p-. *Cancer Genet Cytogenet* 1983; 9: 383-5.
17. Chilcote RR, Brown E, Rowley JD. Lymphoblastic leukemia with lymphomatous features associated with abnormalities of the short arm of chromosome 9. *N Engl J Med* 1985; 313: 286-91.
18. Carroll AJ, Castelberry RP, Crist WM. Lack of association between abnormalities of the chromosome 9 short arm and either "lymphomatous" features of T-cell phenotype in childhood acute lymphocytic leukemia. *Blood* 1987; 69: 735-8.
19. Pollak C and Hagemeijer A. Abnormalities of the short arm of chromosome 9 with partial loss of material in hematological disorders. *Leukemia* 1987; 1: 541-8.
20. Diaz MO, Rubin CM, Harden A, Ziemin S, Larson RA, Le Beau M, et al. Deletions of inteferon genes in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1990; 322: 77-82.
21. Mertens F, Johansson B, Mitelman F. Isochromosomes in neoplasia. *Genes Chrom Cancer* 1994; 10: 221-30.
22. Pui C-H, Carroll AJ, Raimondi SC, Schell MJ, Head DR, Shuster JJ, et al. Isochromosomes in childhood acute lymphoblastic leukemia: A collaborative study of 83 cases. *Blood* 1992; 79: 2384-91.
23. Carrera CJ, Eddy RL, Shows TB, Carson DA. Assignment of the gene for methylthioadenosine phosphorylase to human chromosome 9 by mouse-human somatic cell hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;

81: 2665-8.

24. Olopade OI, Bohlander SK, Pomykala H, Maltepe E, Van Melle E, Le Beau MM, et al. *Mapping of the shortest region of overlap of dele-*

tions of the short arm of chromosome 9 associated with human neoplasia. Genomics 1992; 14: 437-43.