

특별성골수섬유증에서 Hydroxyurea 치료 중 아세포 증식과 함께 17번 단완 결손이 관찰된 1례

개명대학교 의과대학 진단검사의학교실

하정숙 · 류남희 · 김재룡 · 전동석

Occurrence of 17p Deletion with Blast Transformation in Idiopathic Myelofibrosis Treated with Hydroxyurea

Jung-Sook Ha, M.D., Nam-Hee Ryoo, M.D.
Jae-Ryong Kim M.D., and Dong-Suk Jeon, M.D.

*Department of Diagnostic Laboratory Medicine, Dong-San Medical Center,
College of Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea*

The recently described '17p deletion syndrome' is a clonal hematologic disease which has characteristic dysgranulopoietic features, such as pseudo-Pelger-Huet hypogranulation and small vacuoles in neutrophils and is strongly associated with p53 mutation. The cases with 17p deletion are seen in 3~4% of myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia and about 30% of them are therapy-related. Hydroxyurea, which is considered to have relatively low leukemogenic potential, has therefore been widely used in chronic myeloproliferative disease. But the recent study has found that hydroxyurea administration is a considerable risk for later leukemic transformation and is closely associated with development of 17p deletion. We report one case of idiopathic myelofibrosis which developed 17p deletion with blast increment after hydroxyurea therapy for 3 years. (*Korean J Hematol* 2004;39:46~50)

Key Words : 17p deletion, Hydroxyurea, Idiopathic myelofibrosis

서 론

17번 염색체 단완 결실은 급성골수성백혈병과 골수이형성증후군 환자의 3~4%에서 관찰되는 이상으로, 다른 염색체와의 불균형전좌나 monosomy 17, i(17q), del(17p)에서 비롯되며, 대부분 다른 염색체 이상과 동반된 복합이상 형태로 관찰된다. 주로 5번 염색체와의 불균형 전좌에 의해 발생되며 다음으로 7번, 드물게 1, 12, 18, 21번도 관여한다.^{1,2)}

17번 단완 결실을 가진 환자의 혈액에서 가성 Pelger-Huet 기형과 세포질내 공포 형성의 특징적인 과립구 이형성이 관찰되고, p53 유전자 돌연변이가 높은 빈도로 관찰됨에 따라 몇몇 보고에서는 이러한 환자들을 형태학, 세포유전학, 분자유전학적으로 밀접한 상관성을 가진 '17p 단완 결실 증후군'으로 제안하기도 하였다.^{3~6)}

17번 단완 결실의 30%는 치료와 연관된 이차성 혈액질환에서 나타나는데,²⁾ 진성적혈구증가증, 만성골수성백혈병, 본태성혈소판증가증 등 주로 만성골수증식성질환에서 이행된 경우가 많고, 그 외 호지킨병, 여러 고형종

접수: 2004년 2월 24일, 수정: 2004년 3월 5일

승인: 2004년 3월 15일

교신저자: 하정숙, 대구시 중구 동산동 194

개명대학교 의과대학 진단검사의학교실

Tel : 053)250-7266, Fax : 053)250-7275

E-mail : ksksmom@dsmc.or.kr

Correspondence to : Jung-Sook Ha, M.D.
Department of Diagnostic Laboratory Medicine,
Dong-San Medical Center, College of Medicine, Keimyung University
194, Dongsan-Dong, Joong-Gu, Daegu, 700-712, Korea
Tel : +82-53-250-7266, Fax : +82-53-250-7275
E-mail : ksksmom@dsmc.or.kr

양 등도 보고되어 있다.⁷

Hydroxyurea는 상대적으로 백혈병 유도성이 낮아 지금 까지 만성골수증식성질환 치료에 많이 쓰이고 있는 비알킬화 약제이다. 그러나, 최근 hydroxyurea의 안정성에 대해 의문이 제기되기 시작하였고, 현재는 알킬화 약제와 병합하여 쓸 경우 백혈병으로 이행을 촉진시키는 것으로 생각되고 있으며,^{8~10)} hydroxyurea 사용과 17번 단원 결실과의 연관성이 보고되기도 하였다.¹¹⁾

저자들은 특발성골수섬유증 진단 후 3년간의 hydroxyurea 치료 중 아세포의 증식과 함께 46, XY, der(17)t(17;21) (p11;q11) × 2, +17, -21(11)/46, XY[9]의 이상 핵형이 관찰된 1례를 경험하였기에 보고한다.

증례

환자 : 황○○, 남자, 72세

주소 : 5일간 지속되는 열감, 전신쇠약감

과거력 : 내원 5년 전 전신쇠약감과 비장종대를 주소로 내원하여, 말초혈액도말검사상 눈물모양 적혈구, 유핵 적혈구, 미성숙 백혈구가 관찰되고, 골수생검상 높은 세포총

실도와 광범위한 섬유화가 관찰되어 특발성골수섬유증으로 진단받았다. 당시 세포유전학 검사에서는 정상핵형만이 관찰되었다. 비장절제술 후 퇴원하였고, 그 후 2년간 추적되지 않았다. 내원 3년 전 다시 실시한 골수검사에서 섬유화와 경도의 이형성증이 관찰되었고, 세포유전학 검사에서는 역시 정상핵형만이 관찰되었다. Hydroxyurea 치료를 시작하였고 지속적으로 통원 치료를 받고 있던 중, 내원 3개월 전 다시 실시한 골수검사에서는, 이형성증이 더 심해졌으나 아세포는 관찰되지 않았다. 당시 염색체 검사는 실시하지 않았다.

가족력 : 특이소견 없었다.

신체검사소견 : 입원 당시 혈압 100/70mmHg, 맥박 분당 98회, 호흡수 분당 20회, 체온은 37.8°C였다. 다른 신체검사상 특이한 이상은 관찰되지 않았다.

검사소견 : 일반혈액검사에서 혈색소 8.7g/dL, 적혈구용적 28%, MCV (mean corpuscular volume) 96.7fL, 백혈구수 24,850/μL (교정백혈구수 16,904/μL), 혈소판수 164,000/μL였다.

말초혈액도말소견 : 적혈구는 다염성, Howell-Jolly 소체를 포함한 심한 대소부동증과 변형적혈구증을 보이고,

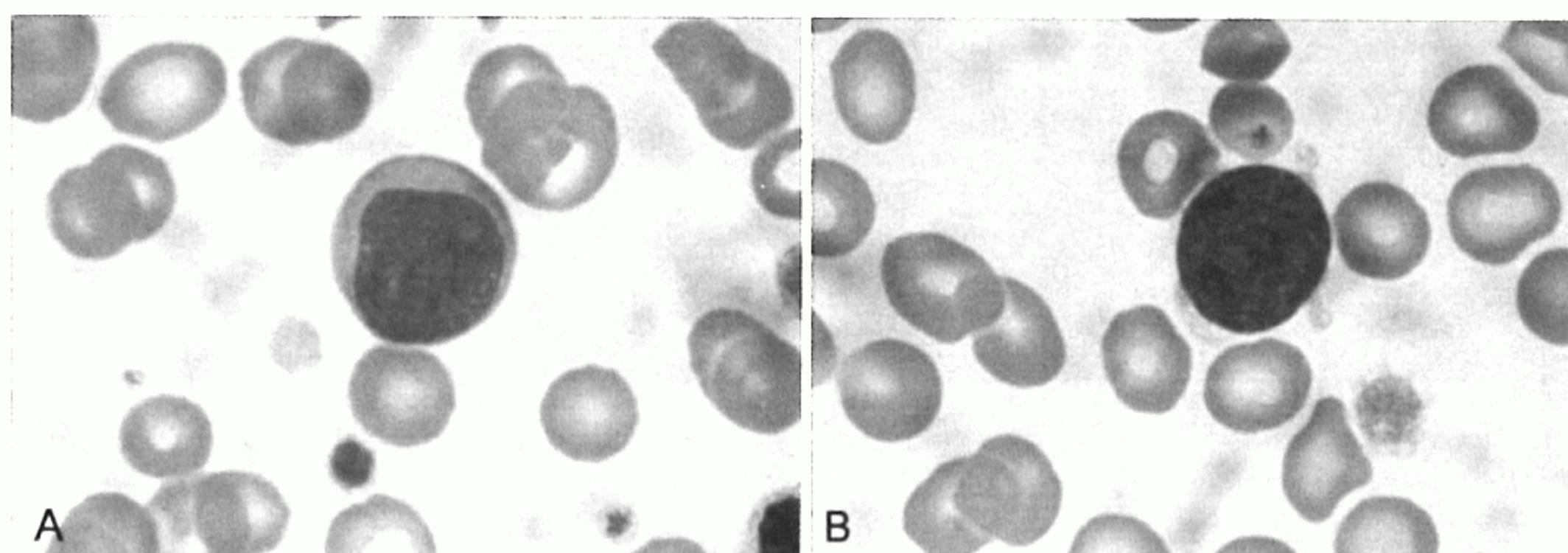


Fig. 1. A) A blast with less condensed chromatin and nucleoli in peripheral blood smear. B) A blast with large round nucleus, a little cytoplasm which protruded from nuclear margin and giant form platelet (Wright stain, $\times 1,000$).

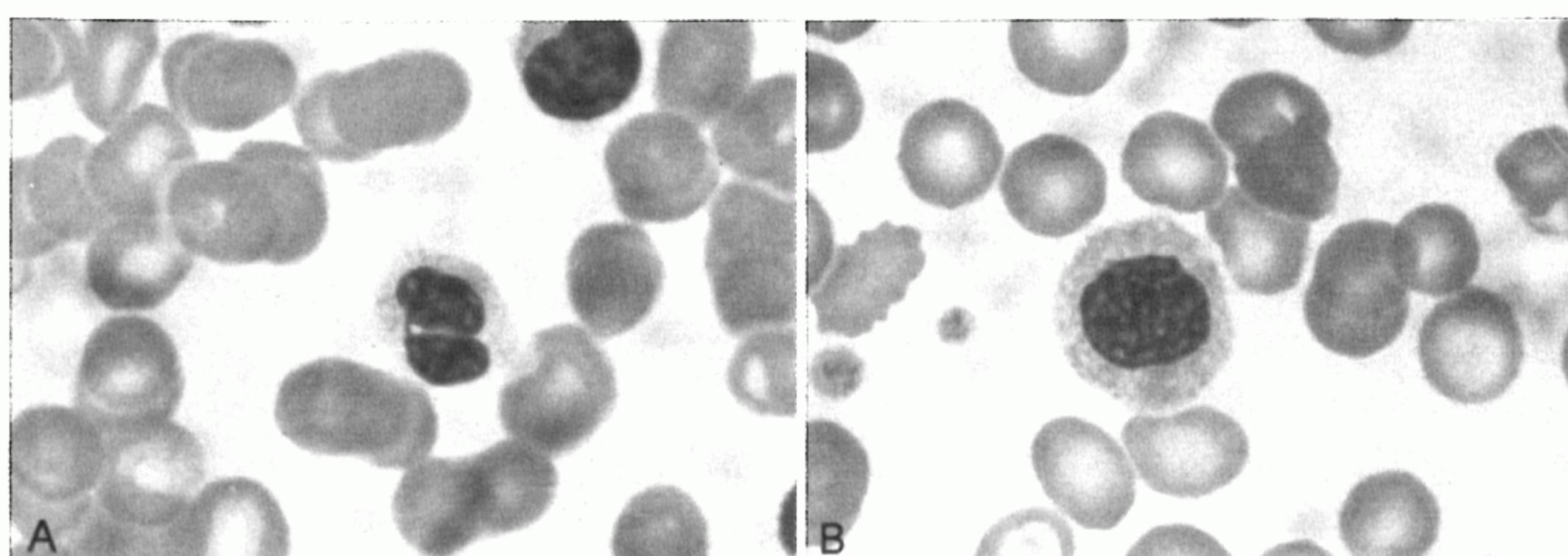


Fig. 2. A) Neutrophils showing pseudo-Pelger-Huet anomaly, and B) unlobed round mature nucleus (Wright stain, $\times 1,000$).

다핵화(multinuclearity) 등의 이형성이 관찰되었다. 백혈구 감별계산에서 아세포는 5% 관찰되었고, 미성숙 백혈구의 증가와 유핵적혈구가 47/100WBCs로 증가되어 있었다. 백혈구에서도 거대세포성 변화와 이전 검사에서는 보이지 않은 원형의 비분절핵, 가성 Pelger-Huet 기형이 뚜렷이 관찰되었고, 저과립성 거대혈소판, 잔존 거핵구가 관찰되었다(Fig. 1, 2).

골수검사 : Dry-tap으로 거의 세포가 흡인되지 않았고, 말초혈액과 비슷한 소견을 보였다. 아세포는 myeloperoxidase 음성, PAS 양성 반응을 보였다. 골수생검에서는 광범위한 섬유화로 세포 형태학적 관찰이 어려웠다 (Fig. 3). 면역표현형검사에서는 CD13, CD41에서 각각 50.7%, 41.8%로 양성 소견이었다.

세포유전학검사 : Phytohemagglutinin을 첨가하지 않은 골수천자액으로 단기 배양을 시행한 결과 46, XY, der(17)t(17;21) (p11;q11)×2, +17, -21[11]/46, XY[9]의 핵형이

관찰되었다(Fig. 4).

치료 및 경과 : 노령으로 유지 요법 중 간종대가 나타나고 전반적인 증상이 악화되어 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 용량으로 cytosine arabinoside 2차례 투여하였고, 그 후 증상 호전 보여 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

특발성골수섬유증에서 이상 핵형은 30%에서 75%까지 다양한 빈도로 관찰되나,¹¹⁾ 일정하게 관찰되는 특정 이상은 아직 없으며, 다른 골수증식성질환 또는 골수섬유증이 동반된 다른 질환과의 감별진단에 도움을 주거나 백혈병으로의 이행을 의미하기도 한다.¹²⁾ 진단 후 첫 10년 이내에 약 20% 환자에서 백혈병으로 이행되고,^{12, 13)} 어떤 계열로도 이행될 수 있다. 치료를 하지 않은 상태에서 자연적인 백혈병 이행률은 2~25%로 다양하게 나타나나 문헌의 수

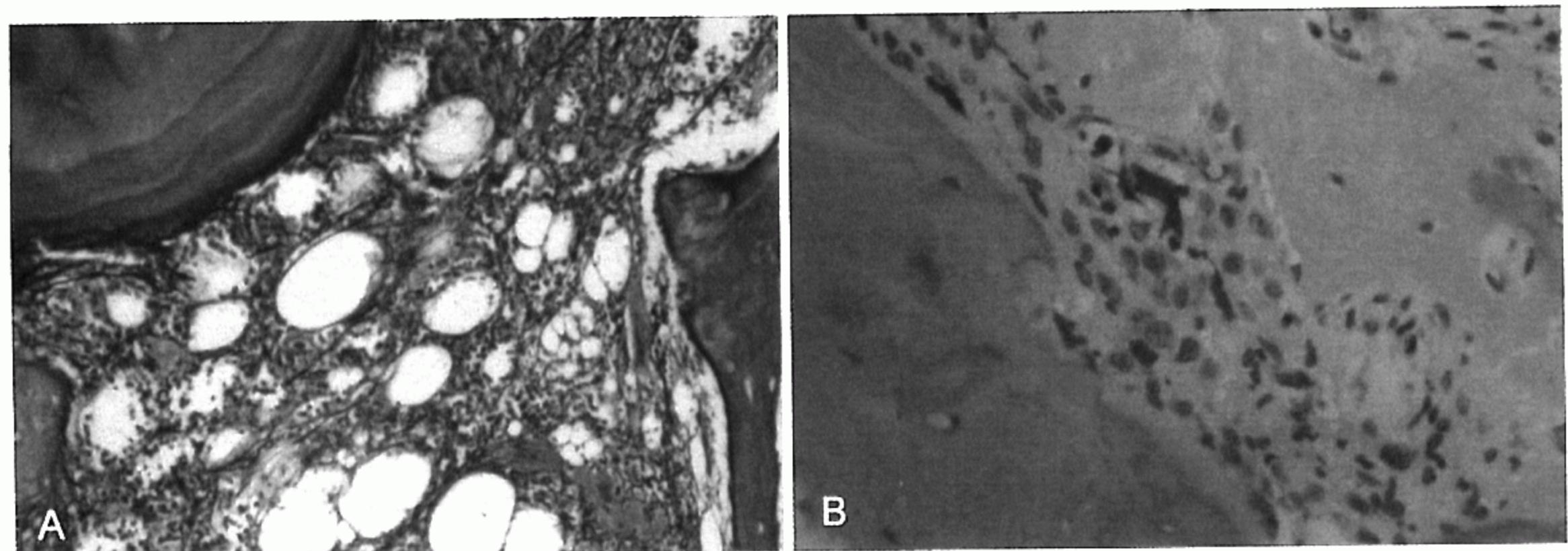


Fig. 3. A) Extensive fibrosis in bone marrow biopsy (reticulin stain, $\times 100$). B) Small islet of immature cells in peritrabecular region (H & E stain, $\times 200$).

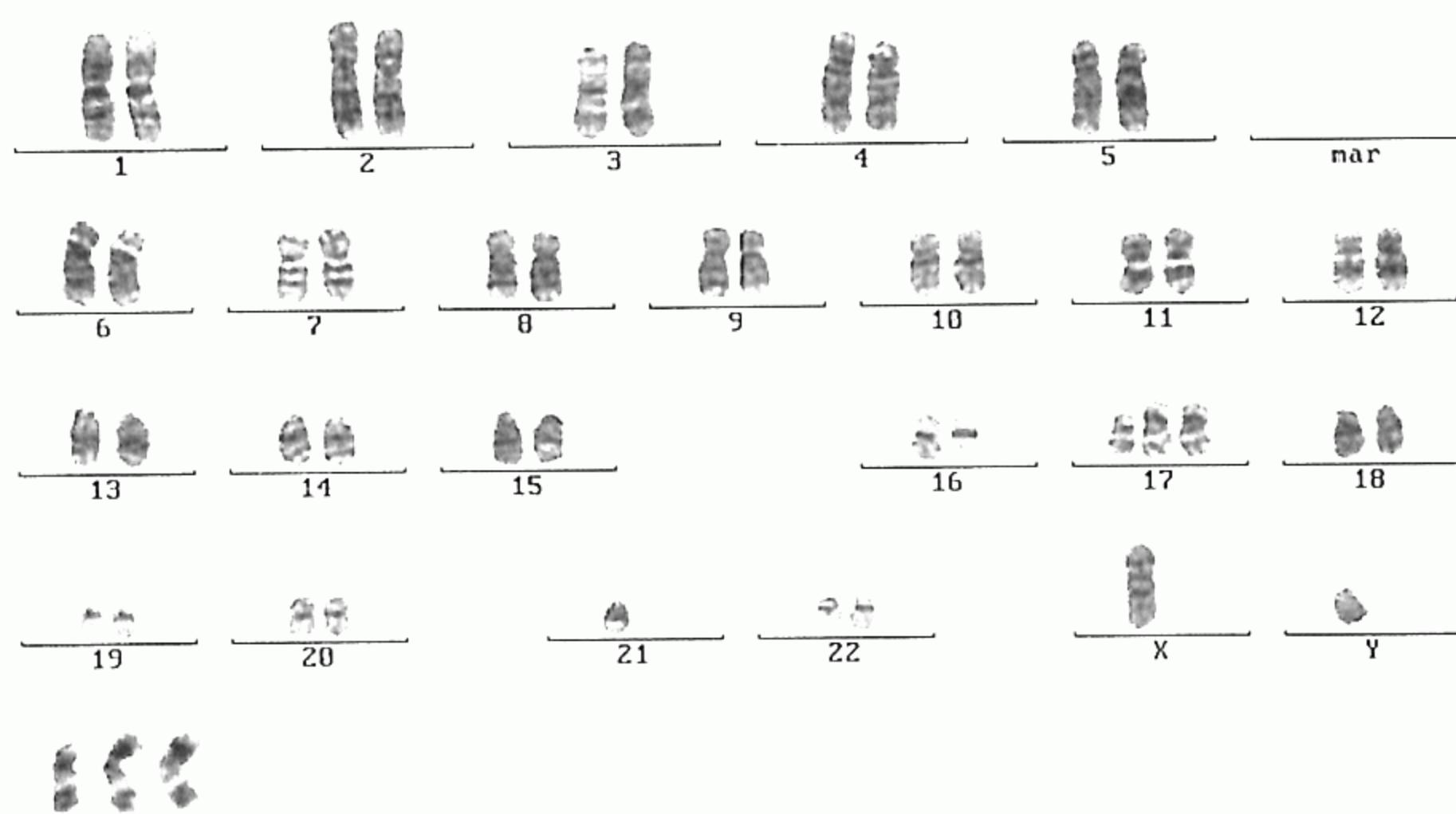


Fig. 4. Karyotype of bone marrow metaphase cells showing 46,XY,der(17)t(17;21)(p11;q11)×2,+17,-21.

가 적어 정확한 평가는 어려우며, 치료 약제와 백혈병 이행과의 관련성에 대해서는 아직 확립되지 않았다.⁶⁾

이 환자에서는 특발성골수섬유증 진단 당시와 추적 관찰 동안은 정상 핵형만이 관찰되다가, 3년간의 hydroxyurea 치료 후에 가성 Pelger-Huet 기형 등 특징적인 형태학적 변화와 함께 말초혈액과 골수에서 아구 비율이 증가하고 17번 단완 결실이 관찰되기 시작하였다. 아구세포의 비율이 낮고 골수에서의 아구세포 감별이 힘드나, 형태학적 변화와 함께 아구 세포가 출현하고 새로운 클론성 이상 핵형이 관찰됨에 따라 이차성 백혈병으로 이행되었음을 추측할 수 있으며, 면역화학염색과 면역표지자 검사로 보아 거핵 아구성 아구일 가능성이 높다.

17번 단완 결실의 30%는 치료와 연관된 이차성 혈액질환에서 나타나는데,²⁾ 진성적혈구증가증, 만성골수성백혈병, 본태성혈소판증가증 등 주로 만성골수증식성질환에서 이행된 경우가 많다.⁷⁾ 치료에 연관된 이차성 백혈병은 알킬화 약제와 topoisomerase II 억제제 투여 환자에 있어 특정 염색체 이상의 동반과 관련하여 발생하는 것으로 잘 알려져 있다.⁷⁾ Hydroxyurea는 비알킬화 약제로서 알킬화 약제에 비해 비교적 안전한 것으로 생각되어 만성골수증식성 질환에 널리 쓰여져 왔는데, 최근 백혈병으로의 이행에 영향이 있음이 보고되기 시작하였다. Nielsen 등⁸⁾은 만성골수증식성질환을 가진 환자에서 7.8년간 추적 조사 후 항암제를 쓰지 않은 대조군의 5%에 비해 hydroxyurea로 치료한 환자에서 20%로 백혈병 이행률이 높고, 이 중 hydroxyurea 단독으로 쓴 경우는 14%, 알킬화 약제와 병합하여 쓴 경우엔 30%에서 백혈병으로 이행하였음을 보고하였고, 그 중 특발성골수섬유증 환자는 hydroxyurea를 쓴 경우 12.5%에서 급성 백혈병으로 이행되었다. Merlat 등⁷⁾도 항암제를 투여하지 않은 진성적혈구증가증과 본태성 혈소판증가증 환자에서는 백혈병으로의 이행이 1% 정도인 것에 비해 hydroxyurea를 쓸 경우 이차성 백혈병의 위험은 진성적혈구증가증과 본태성혈소판증가증에서 각각 3~4%, 5~6%로 높아졌다고 보고하여, hydroxyurea는 적어도 알킬화 약제와 함께 쓸 경우에는 백혈병으로의 이행을 촉진하는 것으로 받아들여지고 있으며, 최근 많은 기관에서는 busulfan 등 알킬화 약제와의 병합 요법을 자제하도록 할 뿐 아니라 어린 연령의 만성골수증식성질환 환자에게 hydroxyurea 대신 α -interferon이나 anagrelide로 대체하고 있다.⁸⁾ 그러나 대부분 진성적혈구증가증이나 본태성혈소판증가증 환자에 대해서 연구가 되어있으며, 특발성골수섬유증은 환자수가 적고, 자연적 이행율에 관한 보고나 이행 후의 세포유전학적 검사에 관한 보고도 매우 드물어 hydroxyurea와 백혈병 이행간의 관련성을 찾기에는 어려

움이 있다.

그러나, 최근 hydroxyurea 치료와 17p 결실과의 연관성에 대해 보고되었는데, hydroxyurea 치료를 받고 이차성 백혈병으로 전환한 본태성혈소판증가증 환자의 50%에서 17번 단완 결실이 관찰된 반면 hydroxyurea 치료를 받지 않은 환자에서는 17번 단완 결실이 발생하지 않았다.¹⁾ 또, 이차성 백혈병으로 전환된 진성적혈구증가증과 본태성혈소판증가증 환자의 약 11% 정도에서 17번 단완 결실을 보이는데, 알킬화 약제를 쓴 환자의 약 2%에서 17번 단완 결실이 관찰된 것에 비해 hydroxyurea를 쓴 환자의 35%에서 17번 단완이 관찰되어⁷⁾ hydroxyurea의 사용과 17번 단완 결실과의 높은 연관성을 시사하였다.

따라서 특발성골수섬유증 환자에서 Hydroxyurea 치료와 17번 단완 결실, 백혈병으로 이행간의 직접적인 관계에 대한 보고는 없지만 다른 만성골수증식성질환에서 hydroxyurea 치료와 백혈병으로의 이행 그리고 17번 단완 결실과의 관련성이 높음을 볼 때 이 환자에서도 hydroxyurea 사용에 의한 17번 단완 결실 가능성을 배제할 수 없을 것으로 생각된다. 앞으로 더 많은 증례와 연구 보고가 이루어진다면 17번 단완 결실과 hydroxyurea 치료와의 관련성뿐만 아니라 hydroxyurea의 백혈병 유도 기전에 대한 연구에도 도움이 될 것으로 생각된다.

요 악

17번 단완 결실은 급성골수성백혈병, 골수이형성증후군에서 관찰되는 이상으로 가성 Pelger-Huet 기형과 과립구내 공포 형성, p53 유전자 변이와 연관성을 가지는데, 이차성 백혈병에서 관찰되는 비율이 높다. Hydroxyurea는 최근 백혈병 유도성을 가진 약물로 보고되고 있으며, 17번 단완 결실과의 연관성에 대해서도 보고된 바 있다. 저자들은 특발성골수섬유증 진단 후 3년 간 hydroxyurea 단독 치료를 받고 있던 환자로, 말초혈액과 골수에서 아구세포 증가와 함께 17번 단완 결실을 보인 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Sterkers Y, Preudhomme C, Lai JL, Demory JL, Caulier MT, Wattel E, Bordessoule D, Bauters F, Fenaux P: *Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: High proportion of cases with 17p deletion*. Blood 91:616-622, 1998
- Soenen V, Preudhomme C, Roumier C, Daudignon A, Lai JL, Fenaux P: *17p Deletion in acute*

myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Analysis of breakpoints and deleted segments by fluorescence in situ. Blood 91:1008-1015, 1998

- 3) Lai JL, Zandecki M, Fenaux P, Le Baron F, Bauters F, Cosson A, Deminatti M: *Translocations (5;17) and (7;17) in patients with de novo or therapy-related myelodysplastic syndromes or acute nonlymphocytic leukemia. A possible association with acquired pseudo-Pelger-Huet anomaly and small vacuolated granulocytes. Cancer Genet Cytogenet 46:173-183, 1990*
- 4) Lai JL, Preudhomme C, Zandecki M, Flactif M, Vanrumbeke M, Lepelley P, Wattel E, Fenaux P: *Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with 17p deletion. An entity characterized by specific dysgranulopoiesis and a high incidence of p53 mutations. Leukemia 9:370-381, 1995*
- 5) Jary L, Mossafa H, Fourcade C, Genet P, Pulik M, Flandrin G: *The 17p-syndrome: A distinct myelodysplastic syndrome entity? Leuk Lymphoma 25: 163-168, 1997*
- 6) Fenaux P, Jonveaux P, Quiquandon I, Lai JL, Pignon JM, Loucheux-Lefebvre MH, Bauters F, Berger R, Kerckaert JP: *P53 gene mutations in acute myeloid leukemia with 17p monosomy. Blood 78:1652-1657, 1991*
- 7) Merlat A, Lai JL, Sterkers Y, Demory JL, Bauters F, Preudhomme C, Fenaux P: *Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with 17p deletion. A report on 25 cases.*

[Clinical Trial. Controlled Clinical Trial. Leukemia 13:250-257, 1999]

- 8) Nielsen I, Hasselbalch HC: *Acute leukemia and myelodysplasia in patients with a Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorder treated with hydroxyurea alone or with hydroxyurea after busulphan. Am J Hematol 74:26-31, 2003*
- 9) Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T: *Second malignancies in patients with essential thrombocythaemia treated with busulphan and hydroxyurea: Long-term follow-up of a randomized clinical trial. Br J Haematol 110:577-583, 2000*
- 10) Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T: *Second malignancies in patients with essential thrombocythemia trated with busulphan and hydroxyurea: Long-term follow-up of a randomized clinical trial. Br J Haematol 110:577-583, 2000*
- 11) Reilly J, Snowden JA, Spearing RL, Fitzgerald PM, Jones N, Watmore A, Potter A: *Cytogenetic abnormalities and their prognostic significance in idiopathic myelofibrosis: A study of 106 cases. Br J Haematol 98:96-102, 1997*
- 12) Tefferi A: *Myelofibrosis with myeloid metaplasia. N Engl J Med 342:1255-65, 2000*
- 13) Chae JH, Choi MG, Kim KH, Han CW, Han KD, Park CW, Kim DJ: *Three cases of leukemia transformation from chronic myelofibrosis. Korean J Hematol 18:143-146, 1983*