

De novo t(11;19) 염색체 전위를 보인 급성전골수성백혈병 1예

가톨릭대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²진단검사의학교실

조성연¹ · 김주연¹ · 허주연¹ · 이성진¹ · 한치화¹ · 이제훈²

A Case of Acute Promyelocytic Leukemia with a *De novo* t(11;19) Chromosomal Translocation

Sung-Yeon Cho¹, Ju-Youn Kim¹, Ju-Yeon Heo¹, Seong-Jin Lee¹, Chi-Wha Han¹, and Je-Hoon Lee²

Departments of ¹Internal Medicine and ²Laboratory Medicine, St. Mary's Hospital,
The Catholic University of Korea School of Medicine, Seoul, Korea

Acute promyelocytic leukemia (APL), which is usually defined by the morphological features of the leukemic cells, is characterized by the t(15;17) (q22;q21) chromosomal translocation and disseminated intravascular coagulation. This specific translocation results in a new fusion transcript between the promyelocytic leukemia (PML) gene and the retinoic acid receptor-alpha (RAR α) gene. Although the presence of this fusion gene can predict a favorable clinical response to all-trans-retinoic-acid (ATRA) treatment, APL with chromosomal translocations other than t(15;17) (q22;q21) is extremely rare and is associated with a poor prognosis. We experienced a case of APL with *de novo* t(11;19). (Korean J Med 2011;80:S268-S272)

Keywords: Acute promyelocytic leukemia; Chromosomal translocation; Molecular pathology

서론

과립구성 백혈구 계열의 전골수 단계 세포들과 유사한 형태학적 특징들을 보이는 급성전골수성백혈병(acute promyelocytic leukemia, APL)은 97% 이상의 경우에서 15번과 17번 염색체들 사이의 전위(translocation)를 갖고 있다[1]. 그 결과 분자병리학적으로는 17번 염색체의 retinoic acid receptor-alpha (RAR α) 유전자와 15번 염색체에 있는 promyelocytic leukemia (PML)

유전자의 역전위로 새로운 PML/RAR α 융합 유전자(fusion gene)가 형성된다. PML/RAR α 단백질들은 다른 여러 보조단백들과 반응하는 과정을 통해 히스톤의 탈아세틸화와 염색질의 변화를 일으키고 정상적인 유전자의 전사 과정을 억제한다[2].

일반적으로 급성골수성백혈병에서 특정 염색체들의 출현은 예후와 밀접한 관계를 보인다. 특별히 APL의 예후는 나이와 유전자형, 백혈구 수, 유도요법에 대한 반응에 따라 다르며,

Received: 2010. 3. 31

Revised: 2010. 4. 14

Accepted: 2010. 6. 1

Correspondence to Chi-Wha Han, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea School of Medicine, 62 Yeouido-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea

Tel: +82-2-3779-1048, Fax: +82-2-780-3132, E-mail: cwahan@unitel.co.kr

t(11;19)의 경우는 특별히 예후가 좋지 않지만, t(15;17)은 다른 백혈병들에 비해서 특별히 예후가 좋다[3,4]. t(15;17)염색체를 보이는 전형적인 APL은 심각한 출혈과 파종성 혈관 내 응고의 빈도가 급성골수성백혈병의 다른 아형들에 비해 더 흔하지만, 비타민A 유도체인 all-trans retinoic acid (ATRA) 치료에 대한 반응이 매우 우수하다. 현재 ATRA와 anthracycline 계열의 항암제를 병용하는 표준치료로 90% 이상의 환자들에서 완전관해를 얻고 있으며, ATRA가 포함된 유지요법을 통해서 장기간 관해 상태를 유지할 수 있다[5]. ATRA의 치료 효과는 고용도의 ATRA가 PML/RAR α 단백질의 RAR α domain과 결합하여 염색질 단백질의 형태학적 변화를 일으킴으로서 APL에서 억제되었던 표적 유전자들의 전사를 활성화시키는 기전을 통해 얻어지는 것으로 알려져 있다[5,6].

형태학적으로는 APL임에도 불구하고 비정형의 염색체 전위를 보이는 경우들이 아주 드물게 보고되었다[7]. 그러나 이렇게 비정형의 염색체 전위를 갖고 있는 APL은 전형적인 APL과 다른 임상양상과 불량한 예후를 보인다. 17번 염색체의 RAR α 유전자를 중심으로 일어난 t(5;17)과 t(11;17)은 t(15;17)의 경우와 마찬가지로 새로운 융합유전자들을 형성하며, t(5;17)은 nucleophosmin (NPM)/RAR α 융합유전자를 그리고 t(11;17)은 promyelocytic leukemia zinc finger (PLZF)/RAR α 융합유전자를 형성한다[2]. APL에서 나타나는 또 다른 비정형 염색체 전위로는 t(11;19) (q13;q13.3)이 있다. 이 염색체는 APL 발병 시에 갖고 있던 del(5)(q23) 또는 t(15;17)에 추가로 나타난 이차성인 경우들이었으나[8], 본 증례에서는 특이하게도 최초 진단 당시부터 (11;19)(q13;p13.3)를 보였다. 따라서 저자들은 이 환자의 항암화학치료와 ATRA에 대한 반응과 임상경과를 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자: 김○환, 남자, 66세

주 소: 피로감, 양측 흉부 통증

현병력: 내원 1주일 전부터 발생한 피로감과 3일 전부터 발생한 양측 전흉부의 통증이 지속되어 1차 의료기관에서 혈액검사를 시행하였으며 말초혈액에서 백혈구 증다증 및 백혈구 분획에서 아구가 관찰되어 본원으로 전원되었다.

과거력: 3년 전 고혈압 진단 받았다.

사회력: 음주 및 흡연은 하지 않았다.

가족력: 형이 백혈병이었으나 아형은 불분명하였다.

신체검사 소견: 내원 당시 활력 징후는 혈압 120/70 mmHg, 심박수 87회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 37.5°C이었고, 전신 상태는 급성 병색 소견을 보였다. 결막은 창백하지 않았고, 공막도 정상 소견 보였으며, 두경부 진찰상 경부 림프절 종대는 없었다. 이비인후과 진찰상 특이 소견은 없었고, 흉부 청진상 심음은 규칙적이며 심잡음은 들리지 않았고, 호흡음은 깨끗하였다. 복부 진찰에서 간이나 비장은 만져지지 않았고, 피부에 점상출혈이나 피하 출혈 등의 출혈성 소견들은 관찰되지 않았고, 사지의 부종은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사상 백혈구 67,200/mm³ (호중구 5%, 림프구 8%, 아구 84%, 유핵적혈구 1%), 혈색소 12.7 g/dL (MCV 86.9 fL, MCH 28.9 pg, MCHC 33.3 g/dL), 망상적혈구 0.68%, 그리고 혈소판 수 152,000/mm³이었다. 혈청 생화학검사상 젖산 탈수효소 1238 IU/L, 알칼리성 포스파타제 321 IU/L, 요산 4.9 mg/dL, 비타민 B₁₂ > 1,000 pg/mL, 엽산 15 ng/mL, C-반응성 단백질 12.6 mg/L, 혈액노질소 21.2 mg/dL, 크레아티닌 1.1 mg/dL, 총 단백질 8.3 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, AST 25 IU/L, ALT 23 IU/L, 총 빌리루빈 0.4 mg/dL, 칼슘 9.1 mg/dL, 인 2.8 mg/dL이었다. 혈액응고검사서 프로트롬빈 시간 14.1초(11-15), 부분프로트롬빈 시간이 45.1초(28-43)이었고, FDP 22.7 μ g/mL (0-5)와 d-dimer 17.1 μ g/mL (0-1), fibrinogen 524 mg/dL (161-165), AT-III 22.2 mg/dL (22-39)이었다.

말초혈액의 도말표본에서 유핵세포들 가운데 약 85%가 아구들이었고, 다수의 유핵적혈구들이 관찰되었으며 형태학적으로 급성골수성백혈병이 의심되었다. 그러나 미세혈관병성 용혈성 빈혈 소견은 보이지 않았다. 골수천자 도말검사에서 세포 충실도는 100%로 증가되어 있었고, 대부분의 유핵세포가 백혈병 세포였다. 거핵구, 과립구계와 적혈구계 전구세포는 상당히 감소되어 있었다. 핵의 크기와 모양이 불규칙하고 다양하며, 세포질은 풍부하고 과립양상으로 이루어진 전형적인 백혈병 세포들이 관찰되었다. 이형성 세포(dysplastic cells)는 발견되지 않았다. 이러한 형태학적 근거로 급성전골수성백혈병으로 진단되었다(Fig. 1).

골수세포를 배양하여 얻은 염색체검사 결과 20개의 관찰된 세포들 모두에서 46,XY,der(19)t(11;19)(q13;p13.3)가 관찰되었다(Fig. 2). 또한 골수를 이용하여 PML/RAR α 에 대한 complimentary-DNA PCR [(주)바이오세움]검사와 FISH (LSI PML/RAR α Dual Color, Dual Fusion Translocation Probe,

Vysis Inc., Downers Grove, IL, USA) 검사 결과를 시행하였으나 모두 음성으로 판정되었다(Fig. 3).

방사선 소견: 흉부 및 복부 X-선 사진에서는 특이사항 없었다.

치료 및 경과: 환자는 입원 당시 백혈구 $67,200/\text{mm}^3$ 으로

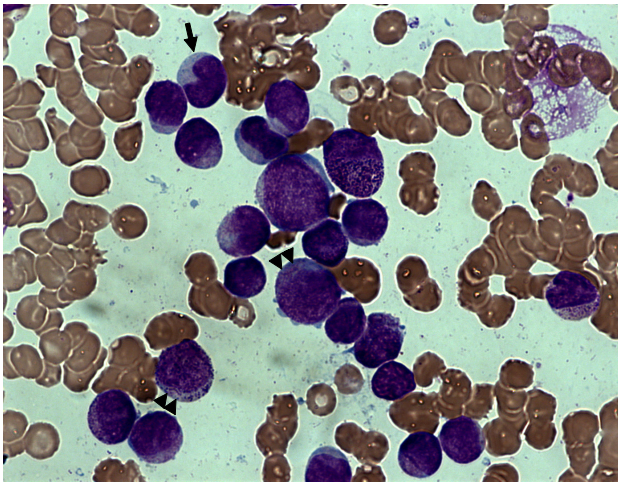
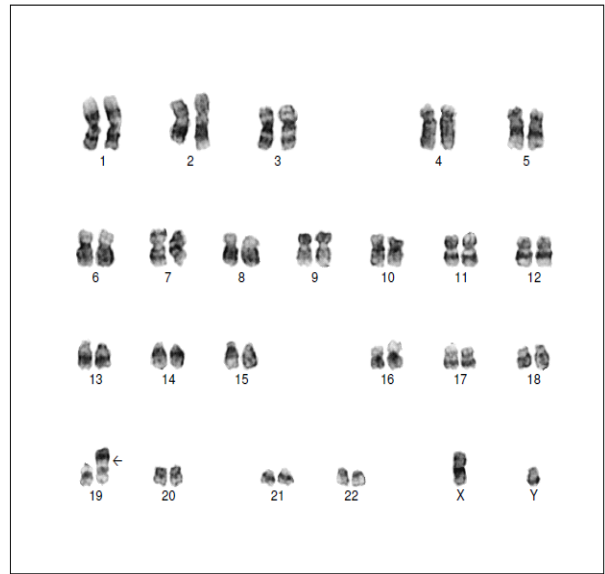


Figure 1. The bone marrow aspiration ($\times 1,000$) shows 100% cellularity. Most of the nuclear cells were leukemic cells with prominent granules. The nuclear size and shape in the abnormal promyelocytes of APL are irregular and greatly variable; they are often kidney-shaped (arrow) or bilobed. The cytoplasm is marked by large densely-packed granules. Auer rods may be identified in well-prepared specimens (arrowheads).



Case: 08-2638
Unit No: 665176
Sex/Age: M/66
Room:
Referral Date: 2008.06.26
Report Date: 2008.07.08
Patient Name:
Specimen Type: BM
Referral Reason: AML
Result: 46,XY,der(19)t(11;19)(q13;p13.3)[20]

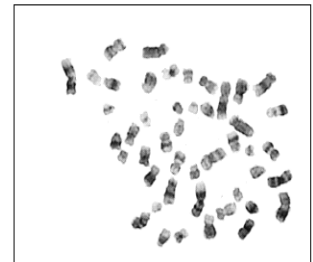


Figure 2. Chromosomal study of the bone marrow cells in metaphase resulted in XY, der(19)t(11;19)(q13;p13.3).

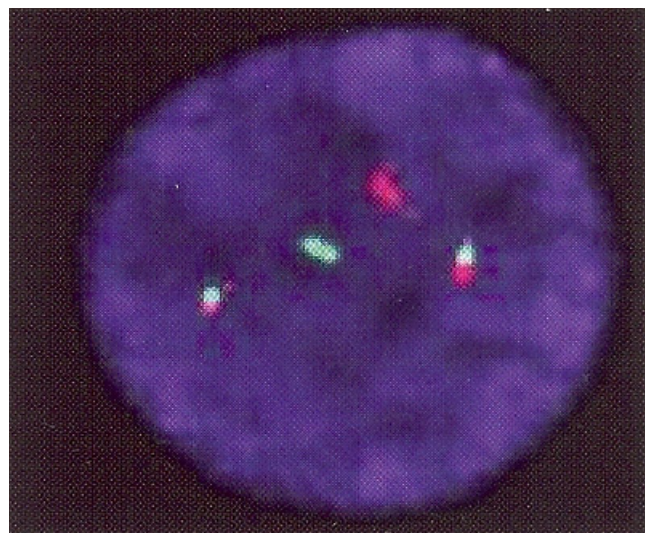
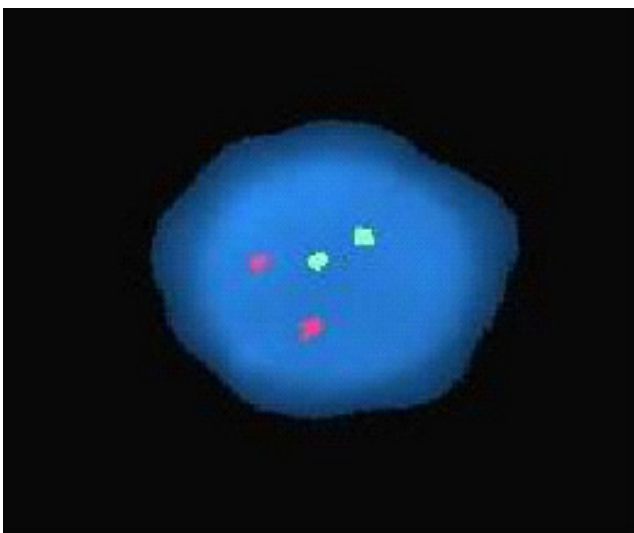


Figure 3. The LSI PML/RARA Dual Color, Dual Fusion Translocation Probe is a mixture of two FISH DNA probes. If t(15;17) is positive, then one orange, one green, and two fusion yellow signal patterns are labeled (B). In this patient, two orange and two green signals were labeled (A). This finding is compatible with normal cells.

고 찰

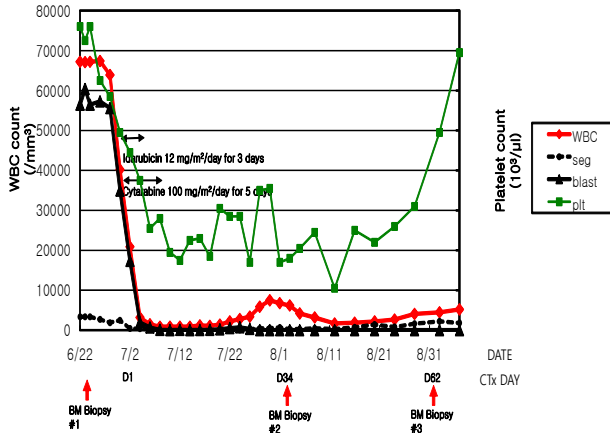


Figure 4. This graph shows the flow of the blood cells of APL with the *de novo* variant translocation from diagnosis to remission. The patient was on IV chemotherapy consisting of 3 days of idarubicin and 5 days of cytarabine. The recovery was delayed, as compared to APL with the typical chromosomal translocation.

상승되어 있었고, 말초 혈액검사와 골수검사, 염색체검사 결과 APL의 변이형으로 생각되어 3일간 idarubicin ($12 \text{ mg/m}^2/\text{day}$)과 5일간 cytarabine ($100 \text{ mg/m}^2/\text{day}$)으로 항암치료 시행하였다 (Fig. 4).

그러나 경과 중 호중구와 혈소판의 회복이 늦어져서 34일째 시행한 골수검사에서는 세포 충실도 30%, 50%의 핵세포가 아구로 관찰되어 부분관해 소견을 보여 경과관찰을 하며 회복을 시켰지만 이후 항암치료 62일째 다시 골수검사를 시행한 결과 아구의 분획이 5% 이내로 완전관해에 해당되는 소견을 확인하였다. 이후 혈액 소견은 완전 정상화되었고, 전신 상태가 호전되어 퇴원하였다.

추적관찰 기간에 혈구 수들의 회복이 불안정하여 간헐적으로 적혈구와 혈소판 수혈을 받았으나 일상 생활은 가능하였다. 7개월 뒤 말초 혈액에서 백혈구 수가 $10,000/\text{mm}^3$ 로 다시 증가하였고, 호중구 3%, 림프구 77%, 아구 19%였으며, 혈색소 11.5 g/dL , 혈소판 수 $27,000/\text{mm}^3$ 의 소견을 보여 골수검사를 시행한 결과 풍부한 세포질과 과립으로 이루어진 미성숙 전골수계 세포들이 관찰되어 처음 진단 당시와 동일한 형태의 급성전골수성백혈병이 재발되었음이 확인되었다.

고령에 전신상태가 좋지 않아 비록 염색체형태는 다르지만 형태학적으로 APL의 형태를 보인 점을 고려하여 ATRA 치료를 시도해 보았으나 전혀 혈액학적 호전 반응을 보이지 않았고, 1개월 뒤 사망하였다.

저자들의 증례는 치료 과정에서 병의 진행으로 인하여 2차 유전자 변이가 일어난 경우와는 달리 특이하게도 진단 당시부터 t(15;17)이 아닌 t(11;19)을 갖고 있었다. 또한 임상 경과 역시 idarubicin과 cytarabine을 사용한 관해유도치료를 통해서 완전관해에 도달하였음에도 불구하고, 완전관해 기간이 매우 긴 전형적인 전골수성백혈병의 경우와는 달리 약 7개월만에 재발하였으며 ATRA 치료에도 전혀 반응을 보이지 않았다. 이러한 결과는 전형적인 APL과 구별되는 것들로 비전형 염색체와 연관된 분자병리학적 기전이 관여하는 것으로 추정된다.

경과 중에 추적 골수검사를 시행하여 완전관해에 해당하는 소견을 보였을 당시에 염색체 추적검사를 고려하였으나 이번 사례에서는 환자의 전신 상태와 가족들의 의견을 따라 시행하지 않았다. 유사한 증례를 경험하게 되면 염색체의 변화가 있었는지를 확인해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

지금까지 APL에서 보고된 유전자 전위들이 17번 염색체의 RAR α 유전자는 항상 동일한 반면, 15번 염색체에 있는 PML 유전자의 break point에 따라 결정된다는 것이 밝혀졌다. PML 유전자에는 3개의 break point가 있다. intron 3 (bcr3 or short form), exon 6 (bcr2 or long form), intron 6 (bcr2 or short form)가 그것이며, 각각에 의한 PML15q22-RAR α 17q21, PLZF11q23-RAR α 17q21, NuMA11q13-RAR α 17q21, NPM5q3r-RAR α 17q21 단백을 형성하는 분자병리가 알려진 바 있다. 그러나 이런 break point가 무엇에 의해 결정되었는지는 아직 규명되지 않았다[2].

APL의 치료는 특정 유전자들의 변이와 연관된 분자병리학적 기전에 대한 이해를 토대로 한 ATRA 치료를 중심으로 많은 발전을 해왔다. 유전자 수준에서 전형적인 APL의 발병 기전은 다음과 같이 설명되고 있다; PML/RAR α 융합유전자가 암호화독되어 생성된 PML/RAR α 단백질이 동형이량체(homodimer)를 형성한 다음 DNA의 retinoic acid receptor element (RARE)에 결합한다. 이 동형이량체는 보조억제분자(co-repressor molecule)들인 SMRT와 N-CoR과 반응하고 histone deacetylase (HD)를 포함하는 여러 단백질들, 소위 msin3-HD 복합체를 동원한다. 그 결과 히스톤의 탈아세틸화와 염색질의 변화를 일으키고 유전자의 전사를 억제한다[2]. APL에 있어서 ATRA의 치료효과는 고농도의 ATRA가 골수구(myeloblast)의 분화

를 억제하는 PML/RAR α 단백질의 RAR α domain과 결합하여 보조억제인자들을 해리시키고, histone acetyl transferase 활성을 갖고 있는 보조활성인자들을 동원해서 히스톤의 아세틸화 촉진과 염색질 단백질의 형태학적 변화를 일으킴으로써 억제되었던 표적 유전자들의 전사를 활성화시키는 기전을 통해 얻어진다. 이렇게 PML/RAR α 단백질에 의해서 억제되었던 유전자들이 활성화됨으로써 골수구의 정지된 분화를 유도해서 비정상 전골수구(promyelocyte)가 다형 핵 세포로 성숙하도록 하여 세포사멸을 유발한다[5,6]. 또 다른 ATRA의 기전으로는 caspase가 매개된 PML/RAR α 단백을 파괴하는 것 이외에도 핵수용체와 무관하게 ATRA가 신호전달과정을 활성화시켜서 이 단백질의 증식억제작용을 조절하는 것이 알려져 있다[5].

APL이 ATRA에 대해 저항성을 보이는 기전들은 매우 다양하다. 1993년에 Dermine 등은 X-선으로 변이를 유도하여 ATRA에 반응하지 않는 세포주를 만들었으며, 이 세포에는 융합 유전자와 mRNA는 남아있으나 PML/RAR α 단백질의 발현이 소실된 것을 확인하였다. 이러한 결과는 PML/RAR α 단백질이 APL의 표현형을 형성하는 것뿐만 아니라 ATRA에 대한 민감도에 영향을 미치는 것이라는 점을 시사한다[9]. 또한 1997년에 Shao 등에 따르면 ATRA에 반응하지 않는 세포주 중 하나에서 PML/RAR α 단백질은 표현되지만 retinoic acid와의 비정상적인 결합 특징을 갖고 있었으며, 이는 PML/RAR α 의 E domain이 갖고 있는 돌연변이에 의한 것으로 ATRA 치료에 반응을 하지 않았다[10]. PLZF/RAR α 와 같은 변이형 전위를 보이는 APL은 PLZF/RAR α 단백질이 RAR α domain과 PLZF domain 두 부분 모두를 통해서 보조억제인자를 동원하기 때문에 단백질의 해리를 일으킬 수가 없고, 그 결과 전사의 억제 상태가 계속 유지되어 ATRA에 저항성을 보이는 것으로 설명하고 있다[2].

이상을 요약하면, 비록 형태학적으로 M3형이었지만 t(15;17)이 아니라 t(11;19)를 갖고 있었으며 ATRA에 반응하지 않은 것이 ATRA에 반응을 하는 전형적인 PML/RAR α 단백질에 의한 것과 다른 기전에 의해 이루어졌을 것이라고 짐작된다. 또한 M3의 형태 변화가 PML/RAR α 에만 의존하는 것이 아니라는 가능성도 암시한다. 이러한 임상적 증거를 토대로 아직 알려지지 않은 비전형 APL의 유전자 변이들과 함께 이들의 분자병리학적 기전에 대한 연구가 진행되어야 할 것이며, 이를 통해서 ATRA 치료에 반응하지 않는 소수 사례를 해결하는 실마리를 찾을 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 APL 환자에서 흔히 발견되는 t(15;17) 전위가 아닌 t(11;19)를 처음 진단 시점부터 보이는 증례를 경험하였다. 이 환자는 idarubicin과 cytarabine으로 관해유도치료를 시행하여 완전관해에 도달하였으나, 그 기간이 전형적인 APL 보다 짧았고 ATRA에 반응을 보이지 않았다. 이는 전 세계적으로도 매우 드문 것으로 국내에서는 최초로 보고되는 증례이다.

중심 단어: 급성전골수성백혈병; 전위; 병리

REFERENCES

1. Nasr R, Lallemand-Breitenbach V, Zhu J, Guillemain MC, de Thé H. Therapy-induced PML/RAR α proteolysis and acute promyelocytic leukemia cure. *Clin Cancer Res* 2009;15:6321-6326.
2. Tallman MS, Parmar S, Peterson LC. Acute promyelocytic leukemia. In: Young NS, Gerson SL, High KA, eds. *Clinical Hematology*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2006: 389-401.
3. NCCN clinical practice guidelines in oncology. 2009.
4. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2000;96:4075-4083.
5. Zhou GB, Zhang J, Wang ZY, Chen SJ, Chen Z. Treatment of acute promyelocytic leukaemia with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide: a paradigm of synergistic molecular targeting therapy. *Philos Trans R Soc Biol Sci* 2007;362:959-971.
6. Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RAR α its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999;93:3167-3215.
7. 오석중, 김혁, 안명주 등. t(15;17)전위 동반 없이 46, XX, del(5)(q23)/47, XX, del(5)(q23), +8 염색체 이상을 보인 급성 전골수구성 백혈병(M3) 1례. *대한혈액학회지* 2000;35:174-178.
8. Temperani P, Luppi M, Giacobbi F, et al. Occurrence of a novel t(11;19)(q13;q13.3) in complete remission of acute promyelocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1998;101:35-38.
9. Dermine S, Grignani F, Clerici M, et al. Occurrence of resistance to retinoic acid in the acute promyelocytic leukemia cell line NB4 is associated with altered expression of the pml/RAR α protein. *Blood* 1993;82:1573-1577.
10. Shao W, Benedetti L, Lamph WW, Nervi C, Miller WH Jr. A retinoid-resistant acute promyelocytic leukemia subclone expresses a dominant negative PML-RAR α mutation. *Blood* 1997;89: 4282-4289.