

# 호산구증가증과 PDGFRB 유전자 재배열을 보인 골수 종양 1예

차의과학대학교 분당차병원 내과

조남길 · 김대진 · 심민정 · 정소영

## A Case of Myeloid Neoplasm with a PDGFRB Rearrangement and Eosinophilia

Nam Gil Cho, Daejin Kim, Minjung Shim, and So Young Chong

Department of Internal Medicine, Bundang CHA Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

Myeloid neoplasia with eosinophilia and platelet-derived growth factor receptor beta (PDGFRB) rearrangements is an uncommon Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasm. Their most common morphological diagnosis is chronic myelomonocytic leukemia with eosinophilia, which is associated with t(5;12)(q33;p13) and results in the formation of the ETV6-PDGFRB fusion gene.

Here, we report a 49-year-old man with a myeloid neoplasm with a PDGFRB rearrangement, who was incidentally diagnosed with hyperleukocytosis and eosinophilia during a health screening. A chromosome analysis of a bone marrow sample revealed 46, XY, t(5;12)(q33;p13), and fluorescence *in situ* hybridization analysis revealed the PDGFRB gene rearrangement. The patient was treated with imatinib and subsequently achieved complete hematological and molecular remission. (Korean J Med 2017;92:79-83)

**Keywords:** Myeloproliferative disorder; PDGFRB; Eosinophilia; Imatinib mesylate

### 서 론

호산구는 말초혈액 내에 3-5% 정도의 비율을 차지하고 절대호산구 수로는 300-500/uL를 유지하고 있다. 과호산구증가증후군은 다른 특별한 원인을 알 수 없으면서, 말초혈액내 절대호산구 수치가 1,500/uL 이상 증가되어 있고, 골수의 호산구가 증가된 소견이 6개월 이상 지속되는 질환을 말한다 [1].

2008년에 개정된 World Health Organization (WHO) 분류법

에 의해 말초 호산구증가증이 있는 환자의 경우 골수 검사, T세포 클론성, 면역표현형, 세포유전학, 분자생물학적 검사가 요구된다. 이런 검사들은 유전자배열을 동반한 골수증식종양, 만성 호산구성 백혈병, 특발성 과호산구증가증후군과의 감별을 가능하게 해줄 수 있다. 앞의 카테고리의 경우 호산구증가증과 platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA), platelet-derived growth factor receptor beta (PDGFRB) 그리고 fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) 재배열을 동반한 골수 종양이 포함된다. 이런 분자유전학적

Received: 2016. 11. 4

Revised: 2016. 11. 10

Accepted: 2016. 11. 10

Correspondence to So Young Chong, M.D.

Department of Internal Medicine, Bundang CHA Medical Center, CHA University, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 13496, Korea  
Tel: +82-31-780-5154, Fax: +82-31-780-5208, E-mail: sychong@cha.ac.kr

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

표지자가 없을 경우 만성 호산구성 백혈병이나 특발성 과호산구증가증후군으로 고려해볼 수 있다. 두 개의 질병 모두 다른 이차적인 호산구 증가의 원인 없이 말초혈액내 호산구 수치가 1,500/uL 이상이며 다른 급성, 혹은 만성 골수구성 종양의 증거가 없어야 한다. 특발성 과호산구증가증후군은 세포유전학적 이상이 없어야 하며 말초혈액의 모세포 2% 미만, 골수에서는 5% 미만의 모세포가 존재하는 경우 진단한다[2,3]. 저자 등은 건강검진상 우연히 발견된 말초혈액의 백혈구 및 호산구증가증으로 실시한 골수 검사에서 호산구 증가, 골수유전자 검사상 PDGFRB 융합 유전자 양성 소견으로 PDGFRB 재배열을 동반한 골수 종양으로 진단된 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 증 례

**환 자:** 49세 남자

**주 소:** 건강검진상 시행한 말초혈액 도말 검사상 백혈구 및 호산구증가증

**현병력:** 특별한 과거력 없는 환자로 최근 1년 사이 해외 여행 경력은 없었고, 민물고기, 야생동물, 생고기 등의 섭취는 없었다. 3개월 전부터 흉부와 등 부위의 불편감이 있었으나 특별히 진료받지 않았으며 내원 일주일 전 건강검진에서 시행한 말초혈액 도말 검사에서 백혈구증가증 및 호산구증가증 소견이 있어 정밀 검사를 위해 입원하였다.

**신체 검사 소견:** 입원 당시 경미한 흉부 불편감 외에 특이 호소하는 증상은 없었다. 활력 징후는 혈압 140/90 mmHg, 맥박 분당 96회, 호흡수 분당 20회, 체온 37.3도로 정상이었다. 심음과 호흡음은 정상이었고, 전신에 피부 질환은 없었다. 간은 정상 크기였으나 비장비대가 관찰되었으며 결막은 창백하지 않았다. 황달은 없었으며, 기타 다른 이상 소견이 관찰되지 않았다. 흉부 소견에서도 특이 소견은 없었다.

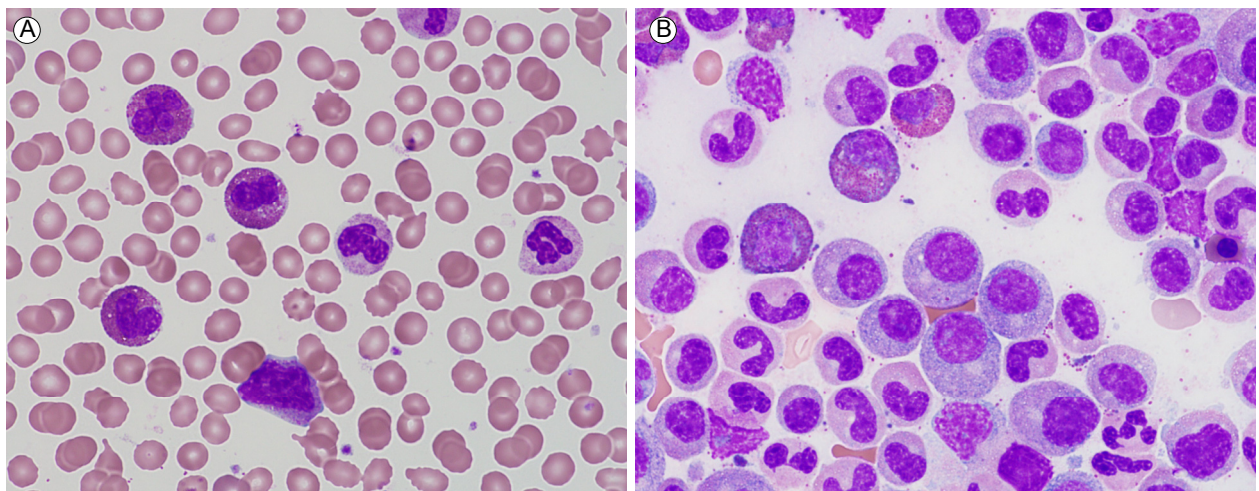
**과거력:** 특이 소견은 없었다.

**가족력:** 특이 소견은 없었다.

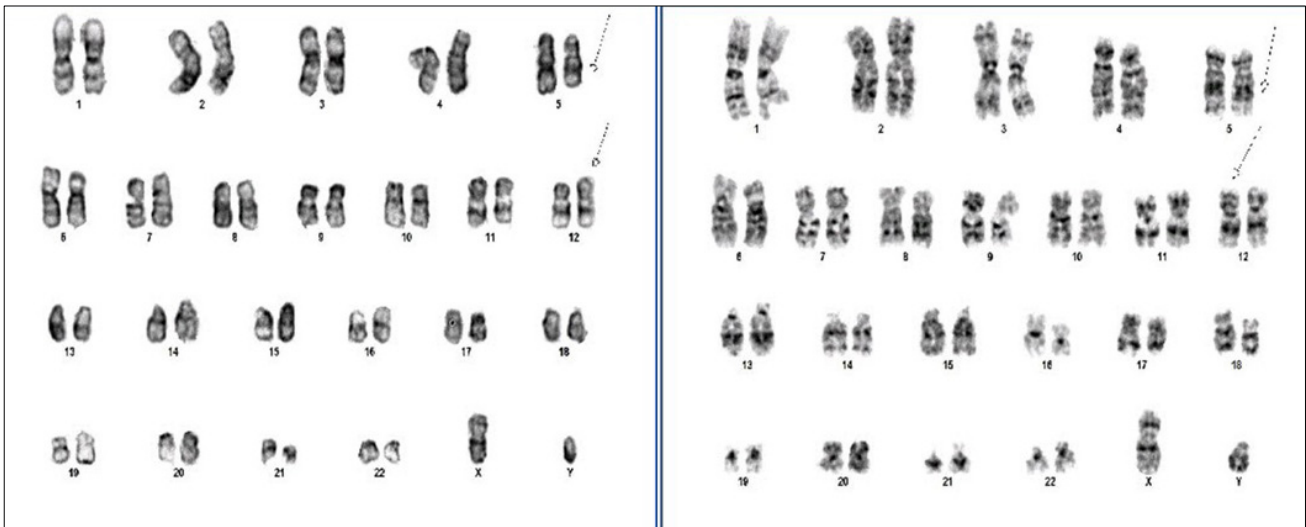
**사회력:** 음주는 하지 않았으나 30갑년의 흡연력이 있었다.

**영상학적 소견:** 복부 촉진상 비장비대 소견이 보이고 있어 시행한 복부 초음파 검사상 16.4 cm의 비장비대 소견 외 다른 특이 소견은 관찰되지 않았다.

**검사실 소견:** 혈액 검사상 백혈구 52,870/uL (호산구 11%), 혈색소 12.7 g/dL, 혈소판 133,000/uL로 측정되었다. 기생충 감염의 동반 유무를 확인하기 위해 시행한 분변 검사와 간흡충증, 폐흡충증, 유구낭미충, 스파르가눔 항체 검사를 시행하였고 모두 음성이었다. 악성 혈액 질환을 확인하기 위해 골수 검사가 시행되었다. 골수의 세포충실도는 95% 이상으로 연령에 비해 증가된 소견이었으며 골수세포 39.6%, 호중구수 39.4%로 증가 소견을 보였고 호산구도 7.6%로 경미한 증가 소견을 보였으나 비정상 모세포는 0.4%로 정상 범위에 있었다(Fig. 1). 골수염색체 분석에서 관찰된 20개의 분열 세포 모두에서 46, XY, t(5;12)(q33;p13)의 염색체 이상이 관찰되었다



**Figure 1.** (A) The peripheral blood smear on admission shows increased eosinophils constituting 11% of the white blood cell count (Wright-Giemsa stain,  $\times 1,000$ ). (B) A bone marrow aspirate showed increased myelocytes, neutrophils, and eosinophils constituting 39.6%, 39.4%, and 7.6%, respectively (Giemsa stain,  $\times 200$ ).



**Figure 2.** Karyotype of the patient's G-banded bone marrow metaphase cells shows 46, XY, t(5;12)(q33;p13)[20].

(Fig. 2). 염색체 이상을 PDGFRB fluorescence *in situ* hybridization (FISH)로 확인한 후 PDGFRB 재배열을 동반한 골수 종양으로 진단하였다. 만성 골수구성 백혈병을 감별하기 시행한 BCR-ABL1 FISH 검사는 음성이었다.

**치료 및 경과:** PDGFRB 재배열을 동반한 골수 종양으로 진단 후 저용량 hydroxyurea (500 mg) 투여를 시작하였다. Hydroxyurea 투여 직전 백혈구 86,750/uL (호산구 10%), 혈색소 11.5 g/dL, 혈소판 135,000/uL였으며 투여 12주 후에는 백혈구 18,400/uL (호산구 10%)로 감소된 소견이 관찰되었다. 그러나 지속적으로 말초 호산구증가증이 남아있는 상태로 이에 대한 이차 치료로 저용량 imatinib (100 mg)을 투여하기 시작하였고 투여 1주 후 백혈구 12,050/uL (호산구 1.7%), 혈색소 13.5 g/dL, 혈소판 150,000/uL로 호산구 수치의 안정을 보였다. 투여 7주 후 imatinib 200 mg로 증량하였고 투약 3개월 후 백혈구 10,000/uL (호산구 3.2%)로 호산구증가증의 개선 소견을 보였다. 치료 반응을 평가하기 위해 골수 조직검사 및 염색체 검사를 시행하였고 골수 검사상 세포충실도는 60-70%로 호전된 소견을 보였다. 처음 관찰되던 염색체 이상은 모두 정상화되었고 PDGFRB FISH도 음성 소견을 보였다. 환자는 현재 외래에서 imatinib을 복용하며 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

호산구는 정상적으로 말초혈액내 백혈구 수의 3-5%의 비율을 차지하고 300-500/uL를 유지하고 있다. 호산구의 생성

은 GATA-1, PU.1, CCAAT-1 enhancer-binding protein 등의 전사 요인에 영향을 받고 있고 IL-5, GM-CSF, IL-3 등의 사이토카인에 의해 증식, 분화, 생존된다[1].

말초혈액 내에 호산구가 증가하는 질환은 크게 4가지 카테고리로 분류할 수 있다: (1) 감염증, 알레르기 질환, 교원성 질환과 연관된 이차적인 호산구증가증, (2) 골수 형성 이상 증후군 및 호산구 증식을 동반한 혈액 종양 등의 일차적인 호산구증가증, (3) 가족성 호산구증가증, (4) 원인을 확인할 수 없는 특발성 과호산구증후군 등으로 분류할 수 있다[4]. 따라서 호산구증가증의 정확한 진단을 위해서는 일차적으로 정확한 병력 청취 및 이학적 검사, 영상학적 검사 등으로 2차적 호산구증가증에 대한 검토가 선행되어야 한다. 이차적인 유발 요인이 없을 경우 클론성 호산구증가증을 확인하기 위해 골수 검사 및 염색체 검사 등을 고려할 수 있다. 최근의 분자 유전학적 발전으로 호산구증가증을 동반한 골수 증식 종양을 유발하는 염색체 이상 및 유전자가 밝혀졌고 이는 개정된 2008년 WHO 분류에 포함되었다. 분류에 따르면 PDGFRA, PDGFRB, FGFR1의 재배열이 동반된 군을 유전자 재배열이 동반되지 않은 군과 분류하고 있다[3].

가장 빈도가 높은 FIP1L1-PDGFRB 유전자 재배열은 클론성 과호산구증가증의 5-15%를 차지하며, 주로 CHIC2 gene을 포함하는 4q12 band의 결손에 의해 발생한다[2]. 상대적으로 높은 혈청 tryptase 수치가 진단에 도움을 줄 수 있으며, tyrosine kinase inhibitor에 굉장히 민감하기 때문에 저용량 imatinib (100 mg)으로 임상적, 혈액학적 관해에 도달할 수 있다[5-7].

PDGFRB 재배열을 보이는 만성 골수증식 증양의 경우 78%에서 t(5;12) 전위를 보이고 54%에 t(5;12)(q33;p13)의 염색체 이상을 보인다[8]. t(5;12)(q33;p13)의 경우 ETV6-PDGFRB 유전자 재배열을 보이고 이 변이 CD34 양성 조혈모세포를 자극하여 호산구의 증식을 유발한다는 것이 알려졌다. 진단적인 관점에서 보면 PDGFRB 양성 질환은 호산구증가증을 동반한 만성 골수단핵구성 백혈병, 비정형 만성 골수구성 백혈병, 골수형성이상증후군/골수증식 증양 중복 증후군으로 나타날 수 있다[5].

FGFR1 재배열을 보이는 만성 골수증식 증양은 앞에 언급했던 두 증양에 비해 빈도는 낮다고 보고된다. 가장 흔한 염색체 이상은 13q 12에 위치하는 ZNF198 유전자를 포함하는 t(8;13)(p11;q12)이고, 이 변이는 결과적으로 FGFR1을 활성화시키는 chimeric protein의 합성을 초래한다. 이 질병은 또한 8p11 골수증식증후군, 줄기세포백혈병/림프종, T세포림프구성백혈병/림프종으로 발현되고 다른 골수증식 증양에 비해 공격적인 양상을 보인다고 한다[6].

최근의 연구에 따르면 약 556명의 만성 골수증식 증양 환자 중에 10명(1.8%)에서 PDGFRB 유전자 재배열이 관찰되었다[6]. PDGFRB 유전자 재배열을 동반한 골수증식 증양 치료로 과거에는 hydroxyurea, 부신피질호르몬, 골수 이식 등이 사용되었으나 최근에는 이런 골수증식 증양에 대한 분자적 표적 치료에 관한 연구가 많이 이루어졌다[7]. 여러 개의 임상 연구를 기반으로, imatinib이 표준 일차 치료제로 여겨지며, 초기 용량은 매일 100 mg을 복용하는 것을 권장하고 있다[2,9,10]. 최근 보고된 논문에 따르면 PDGFRB 재배열 골수증식 증양을 진단받은 26명을 대상으로 imatinib을 사용한 결과 10년 생존율은 90%를 보였고, 진단 후 imatinib 치료는 평균 6.5년이었으며, 6년 무진행 생존율은 88%를 보였다. 21명의 환자가 완전 세포유전학적 관해, 8명의 환자가 분자유전학적 관해를 보였고 약제에 대한 내성이나 다른 이차 약제를 필요로 하는 경우는 없었다[5]. 또한 관해가 이루어진 환자의 경우 imatinib의 용량은 일주일 100 mg을 사용해도 성공적으로 관해가 유지된다고 보고되었다[8]. 이렇게 imatinib을 사용하여 오랜 기간 동안 관해를 유지할 수 있기 때문에 PDGFRB 재배열을 보이는 골수증식 증양은 더 이상 조혈모세포 이식의 적응증이 되지 않는다[5].

PDGFRB 재배열을 동반한 골수증식 증양에 대한 치료 반응 평가는 호산구 수의 연속적 측정, 혈중 tryptase 농도 등을 사용할 수 있으며, 세포유전학적 혹은 분자유전학적 추적 관

찰로 FISH 및 정량적 중합 연쇄 반응이 도움을 줄 수 있다[6].

본 증례의 환자는 건강검진에서 우연히 발견된 백혈구 및 호산구증가증으로 시행한 골수 검사와 세포 및 분자유전학적 검사상 PDGFRB 유전자의 재배열 소견이 관찰되어 PDGFRB 유전자 재배열을 동반한 골수 증양으로 진단하였고 imatinib 치료 6개월 후 혈액학적, 분자유전학적 완전관해 상태로 현재 외래 추적 중이다.

## 요 약

본 증례에서 알 수 있듯이 PDGFRB 골수증식 증양에서 imatinib의 사용은 과호산구증가증의 자연 경과에 지대한 영향을 미쳤다. 과거 imatinib을 사용하지 않던 환자들의 경우 2년 생존율이 55% 정도였던 것에 비해 imatinib을 사용하는 경우 10년 생존율이 90%로 극적인 상승이 있었다. 따라서 과호산구증가증 보이는 경우 PDGFRB 재배열을 동반한 골수 증양에 대한 고려가 반드시 필요하며 분자유전학적으로 PDGFRB 재배열을 보일 경우 즉시 imatinib의 치료가 필요하다.

**중심 단어:** 골수증식 질환; PDGFRB; 호산구증가증; 이메티닙메실산염

## REFERENCES

1. Rothenberg ME. Eosinophilia. N Engl J Med 1988;338:1592-1600.
2. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. N Engl J Med 2003;348:1201-1214.
3. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia 2008;22:14-22.
4. Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. J Allergy Clin Immunol 2012;130:607-612.
5. Cheah CY, Burbury K, Apperley JF, et al. Patients with myeloid malignancies bearing PDGFRB fusion genes achieve durable long-term remissions with imatinib. Blood 2014;123:3574-3577.
6. Gotlib J, Cools J. Five years since the discovery of FIP1L1-PDGFRB: what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias. Leukemia

- 2008;22:1999-2010.
7. Elling C, Erben P, Walz C, et al. Novel imatinib-sensitive PDGFRA-activating point mutations in hypereosinophilic syndrome induce growth factor independence and leukemia-like disease. *Blood* 2011;117:2935-2943.
  8. Helbig G, Stella-Hołowicka B, Majewski M, et al. A single weekly dose of imatinib is sufficient to induce and maintain remission of chronic eosinophilic leukaemia in FIP1L1-PDGFRA-expressing patients. *Br J Haematol* 2008;141:200-204.
  9. Tefferi A. Modern diagnosis and treatment of primary eosinophilia. *Acta Haematol* 2005;114:52-60.
  10. Apperley JF, Gardembas M, Melo VJ, et al. Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative disease with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta. *N Engl J Med* 2002;347:481-487.