

BCR-ABL 융합유전자를 동반한 급성 골수구성 백혈병 1예

최정민 · 송성은 · 이규진 · 이규원 · 이호섭

고신대학교 의과대학 내과학교실 혈액종양내과

A Case of Acute Myeloid Leukemia with BCR-ABL Fusion Gene

Jung-Min Choi · Sung-Eun song · Gyu-Jin Lee · Gyu-Won Lee · Ho-Sup Lee

Department of Internal medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

BCR-ABL fusion gene is the hallmark of chronic myelogenous leukemia (CML), but it has been rarely reported in acute myeloid leukemia (AML). AML with BCR-ABL fusion gene has different features from blast crisis of CML. We experienced a rare case of AML with BCR-ABL fusion gene. Here we report this case with a brief review of literatures.

Key words : BCR-ABL fusion gene, acute myeloid leukemia, blast crisis of chronic myeloid leukemia

서 론

필라델피아 염색체 (Philadelphia chromosome)는 9번의 ABL 유전자와 22번의 BCR 유전자가 상호전좌된 것으로 95% 이상의 만성골수구성백혈병 (chronic myeloid leukemia) 에서 나타나는 특징적인 소견이지만, 성인 급성 림프아구성백혈병(acute lymphoblastic leukemia)에서 나타나는 염색체 이상이기도 하다. 염색체간 상호전좌 t(9;22)(q34;q11)에 의해 나타나는 BCR-ABL 융합 유전자는 tyrosine kinase의 활성도를 증가시켜 백혈병 발생에 관여하는 것으로 알려져 있으며¹⁾ 급성 골수구성 백혈병에서는 매우 드문 것으로 약 0.9~3%에서 보고된다.²⁻⁴⁾

현재까지 알려진 바로는 항암제에 반응이 좋지 않고, 항암화학요법 이후에 재발이 빈번하고, 장기 생존하는 경우가 드문 것으로 알려져 있어 BCR-ABL 유전자를 동반한 급성골수구성백혈병의 경우에는 예후가 매우 나쁜 것으로 알려져 있다.⁵⁾ 저자들은 BCR-ABL e1a2 유전자 전사를 동반한 급성골수구성백혈병의 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 본 증례를 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김 O 덕, 28세, 남자

현 병 력 : 환자는 평소 건강하게 지내다가 내원 한 달 전부터 지속된 경부통증과 경부종물을 주소로 내원하여 시행한 말초혈액검사에서 백혈구가 증가된 소견 보여 입원하였다. 입원 후 시행한 이학적 검사에서 양측 경부, 액와부와 서혜부에 종물이 촉지 되었으며, 결막이 창백한 소견을 보였다.

검사결과 : 말초혈액검사에서 백혈구 191,300/mm³(백혈구아세포 33%), 혈색소 10.9 g/dL, 혈소판 35,000/mm³이었으며, LDH 1969 IU/mL로 증가된 소견을 보였다. 복부 컴퓨터 단층 촬영검사에서도 다발성 임파선 종대를 동반한 간비종대가 확인되었으며(Fig.1) 경부 컴퓨터 단층 촬영 검사에서도 다발성 임파선 종대가 관찰되었다. 골수 검사에서 급성 골수구성백혈병으로 진단되었고. 골수 검사 시 시행한 염색체검사 결과는 47,XY,+8[14]/46,XY[11]로 확인되었으며, BCR-ABL 정성검사 결과 e1a2 유전자 전사를 동반한 것으로 확인되었다. BCR-ABL 정량검사 결과는 0.40 copy/mL이었다.

치료경과 : 관해유도요법으로 cytarabine (200 mg/m²) 과 daunorubicin (50 mg/m²) 을 사용하였으며, 7일간의 약물 치료가 종료된 후 imatinib mesylate (Glivec) 을 하루 400

교신저자 : 이 호 섭

주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 의과대학 내과학교실 혈액종양내과
TEL : 051-990-6107 FAX: 051-990-3049
E-mail : hs3667@hanmail.net

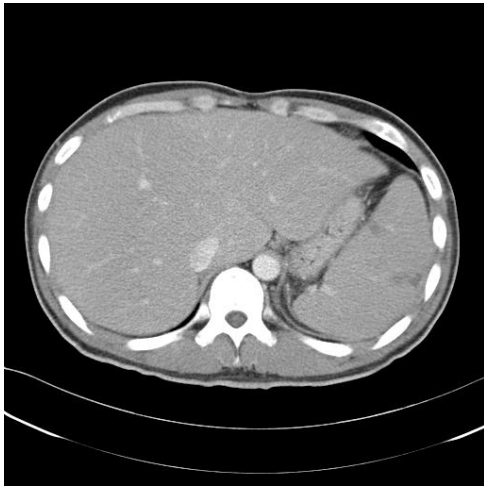


Fig.1. Abdominal CT scan shows hepatomegaly and mild splenomegaly.

mg 로 복용하였다. 관해유도요법 시행 28일째 시행한 골수 검사에서 백혈구 아세포가 80% 이상 확인되고, BCR-ABL 정성검사 결과도 양성 소견을 보여 관해유도 실패로 진단하였다. 이후 fludarabine, cytarabine, idarubicin을 이용하여 구제요법을 시행하였고, 치료 시작 후 28일이 경과한 후 시행한 골수 검사에서 residual leukemic infiltration이 확인되었다. BCR-ABL 정성검사 결과도 양성 소견을 지속적으로 보여 관해유도 실패로 진단하였다. 한편, BCR-ABL 정량검사 결과는 초기 검사 결과치보다 증가된 소견을 보였다. 이후 imatinib mesylate (Glivec) 을 하루600 mg으로 증량 하고, cytarabine (200 mg/m²) 과 daunorubicin (90 mg/m²) 을 이용하여 2차 구제요법을 시행하였으나, 이후 추가적인 골수 검사 결과 관해유도 실패로 확인되었다. 이후 환자와 보호자는 더 이상의 치료 및 검사를 원하지 않아 시행하지 못하였고, 보존적 치료만 하며 경과관찰 하던 중 패혈증으로 사망하였다.

고찰

BCR-ABL 융합 유전자를 동반한 급성골수구성 백혈병은 매우 드문 질환이며,⁶⁾ 만성골수구성 백혈병의 급성 악화와 비슷한 임상적 특징들이 있어, 명확한 하나의 질병 단위로 분류하는데 있어서 논란의 여지가 많다.⁷⁻⁸⁾ 만성 골수구성 백혈병에서 말초혈액 또는 골수검사시 백혈구 아세포가 30%이상 존재하거나 골수의 증상이 있을 때 급성악화로 진단할 수 있으며, 일반적으로 혈액 또

는 골수내 호염기구가 20%이상증가하거나 혈소판 수치 100,000/ μ l 미만으로 감소 하게 된다.⁹⁾ 그러나 증례 환자의 다음과 같은 소견은 BCR-ABL 융합 유전자를 동반한 급성골수구성백혈병의 특징들로 만성골수구성 백혈병의 급성 악화와 구별된다. 첫째, 본 증례환자는 만성에서의 특징인 massive splenomegaly보다는 mild splenomegaly를 나타내었다.⁵⁾ 둘째, 만성골수구성 백혈병에서 흔히 볼 수 있는 말초 혈액의 호염기구증가 소견이 없었다.⁵⁾ 셋째, 본 증례 에서 발견된 BCR-ABL 유전자의 아형 중 e1a2 아형은 급성골수구성 백혈병에서의 특징적인 소견으로 만성골수구성 백혈병의 급성 악화와 구별된다.¹⁰⁾

세계 보건 기구(World Health Organization, WHO)는 이런 종류의 급성 백혈병을 ‘모호한 계통의 급성 백혈병’ (acute leukemia of ambiguous lineage)의 아류형으로 분류하였다.¹¹⁾

BCR-ABL 융합 유전자를 동반한 급성골수구성백혈병은 만성골수구성 백혈병의 급성 악화기처럼, 약제에 내성이 잘생기고 예후가 나쁜 점이 특징이며,¹²⁾ 일부 연구자들은 imatinib mesylate (Glivec)을 하루 600 mg에서 800 mg를 사용함으로써 관해를 유도할 수 있었다고 보고하고 있고,¹⁰⁾ imatinib mesylate (Glivec)을 항암 화학 요법과 함께 병행함으로써 관해를 유도하고 유지하는데 도움이 될 수 있다는 증례가 국내외에서 소수 보고되어 왔다.¹³⁾ 50세 이하의 환자에서 동종 조혈모세포 이식을 최종 치료로 고려하여 장기간 관해를 유지하는 것을 치료의 한 방법으로 고려하고 있다.¹⁰⁾

BCR-ABL 융합 유전자를 동반한 급성골수구성백혈병은 발병 초기 백혈구 수치가 높고 골수의 발병 빈도가 높으며, 항암 화학요법에의 반응 정도가 좋지 않은 특징을 가지고 있으며, 관해를 유도한 후에 동종 조혈모세포이식을 시행하는 것이 치료 한 방법으로 제시 되고 있으나, 국내외에 BCR-ABL 융합 유전자를 동반한 급성골수구성 백혈병에 대한 증례의 문헌 보고는 극히 드문 현실이다.¹⁴⁾

저자들은 BCR-ABL e1a2 아형 유전자의 변이를 가진 급성골수구성백혈병 환자에서 다수의 항암화학요법 치료에 실패하고 임상적으로 나쁜 예후를 보인 국내외에서 드문 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 증례를 보고하는 바이다.

요 약

BCR-ABL 융합 유전자를 동반한 급성골수구성백혈병은 그 빈도가 매우 낮고, 만성골수구성백혈병의 급성악화기와 임상적으로 유사한 특징을 가진다. 항암화학요법으로 관해유도가 되기 어렵거나, 관해유도 후 재발의 빈도가 높은 특징을 가지고 있어 예후가 나쁘다고 알려져 있다. 저자들은 BCR-ABL 융합 유전자를 동반한 급성골수구성백혈병 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, Talpaz M: Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann Intern Med.* 138:819-30, 2003
- 2) Bloomfield CD, Lindquist LL, Brunning RD, Yunis JJ, Coccia PF: The Philadelphia chromosome in acute leukemia. *Virchows Arch B Cell Pathol* 29:81-91, 1978
- 3) Kurzrock R, Gutterman JU, Talpaz M. The molecular genetics of Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 319:990-998, 1988
- 4) Cuneo A, Ferrant A, Michaux JL, Demuyneck H, Boogaerts M, Louwagie A, Doyen C, Stul M, Cassiman JJ, Dal Cin P, Castoldi G, Van den Berghe H: Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia: cytoimmunologic and cytogenetic features. *Haematologica* 81:423-427, 1996
- 5) Soupir CP, Vergilio J, Cin PD, et al: Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia: a rare aggressive leukemia with clinicopathologic features distinct from chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. *Am J Clin Pathol* 127: 642-650, 2007
- 6) Ritchie DS, McBean M, Weterman DA, Kovalenko S, Seymour JF, Dobrovic A: Complete molecular response of e6a2 BCR-ABL positive Acute Myeloid leukemia to imatinib then dasatinib. *Blood* 1;111(5):2896-8, 2008
- 7) Catovsky D: Ph1-positive acute leukaemia and chronic granulocytic leukaemia: one or two diseases?. *Br J Haematol* 42:493-498, 1979
- 8) Gale RP, Butturini A: Ph-chromosome positive acute leukemias and acute phase CML: one or two diseases? : *Leuk Res* 14:295-297, 1990
- 9) Francis J. Giles, MD, Jorge E. Cortes, MD, Hagop M. Kantarjian, MD, Susan M. O'Brien MD : Accelerated and blastic phases of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 18: 753-774, 2004
- 10) Lichtman MA, Beutler E, Kaushansky K, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT: *Williams Hematology*. 7th ed. 2006 1267-1268
- 11) Brunning RD, Matutes E, Rorowitz MJ, Flandrin G: Acute leukemias of ambiguous lineage. In: Vardiman JW, ed. *Pathology and Genetics of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissue*. 2001, 106-7
- 12) Kondo T, Tasaka T, Sano F, Matsuda K, Kubo Y, Matsuhashi Y, Nakanishi H, Sadahira Y, Wada H, Sugihara T, Tohyama K: Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia (Ph+AML) treated with imatinib mesylate (IM) A report with IM plasma concentration and bcr-abl transcripts. *Leuk Res. Sep;33(9):137-8, 2009*
- 13) Vinou NA, Vassilakopoulos TP, Giakoumi X, Mantzouranis M, Pangalis GA: Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia with chemoresistant Ph1+ acute myeloid leukemia. *Eur J Hematol* 72:58-60, 2004
- 14) 윤재호, 김희재, 남해성, 박윤정, 엄기, 민우성, 김춘추: 관해 유도 후 글리백과 동종 조혈모세포 이식으로 치료한 필라델피아 염색체 양성 급성 골수성 백혈병 3예. *대한내과 학회지* 72:326-330, 2007