

46, XY 여자 핵형에서 나타난 급성 골수성 백혈병 1예

김미향

고신대학교 의과대학 진단검사의학과교실

A Case of Acute Myeloid Leukemia in a 46,XY Female

Mi Hyang Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Kosin University, College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

A 66-year-old female patient was admitted with the complaint of dizziness and dyspnea on exertion. During the evaluation, blasts were found on the peripheral blood smear. Bone marrow aspiration and biopsy were performed. Diagnosis of acute myeloid leukemia (WHO classification, AML with maturation) was made. In the chromosomal study using peripheral blood and bone marrow, 46,XY karyotype was established. Acute myeloid leukemia has rarely been diagnosed in a 46,XY female patient, and the effect of Y chromosome on oncogenesis is not clear. More studies are needed to be done to clear up the relation between XY female karyotype and leukemia.

Key words : Acute myeloid leukemia

서론

염색체의 구조적 이상은 혈액종양과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 염색체의 구조적 이상 중 성염색체와 혈액종양 발병의 연관성에 관한 연구는 그 보고의 희소성과 함께 그 기전이 자세히 알려져 있지 않다. 46XY 핵형 여자에서 백혈병의 발병은 증례가 드물게 보고되어¹⁾ 급성 골수성 백혈병의 발생율이 정확하게 언급된 것이 없고, XY 핵형 여자와 백혈병과의 연관이 우연인지 아니면 Y 염색체가 종양 형성 인자로 작용했는지는 확실하지 않으나 과립구대식세포집락자극인(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 수용체 유전자가 X-Y pseudoautosomal region에 존재한다고 알려

져 있어^{2, 3)} XY 여자 핵형이 과립구대식세포집락자극인자 수용체 유전자의 이상 발현과 백혈병의 발병에 연관될 수도 있을 것으로 여겨지고 있다.²⁾ 이에 저자는 최근에 46, XY 여자 핵형에서 나타난 급성 골수성 백혈병 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

66세 여자 환자로 2개월간 지속된 운동시 호흡곤란과 어지러움을 주소로 내원하였다. 환자의 키는 159cm이었고 몸무게는 45kg이었다. 이학적 검사 소견상 외음부 양측에 고환 모양의 구조물이 관찰되었으며, 골반초음파검진 상 양측 난소와 자궁이 관찰되지 않았다. 정신 지체와 인격 장애는 없었다. 비장과 간은 만져지지 않았고 림프절 종대도 없었다. 환자는 내원 당시 말초혈액에서 미성숙백혈구가 관찰되었고(모세포 23%), 골수천자 및 생검에서 모세포 침윤(모세포 36.9%)이 관찰되었다(Fig. 1). 모세포는 myeloperoxidase 염색에서 양성을 보였으나,

교신저자 : 김 미 향

주소: 602-702, 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 의과대학 진단검사의학과교실
TEL. 051-990-6370 FAX. 051-990-3034
E-mail: mihakim@kosin.ac.kr

PAS 염색 및 alpha naphthyl butyrate esterase 염색에서 각각 음성을 보였다. 유세포분석기로 검사한 면역표지자 검사 상 CD13, CD33 및 CD45가 각각 46.2%, 63.6%, 43.7%로 양성소견을 보였다. Phytohemagglutinin을 첨가한 후 배양한 말초혈액과 phytohemagglutinin을 첨가하지 않은 골수 천자액으로 시행한 세포유전학 검사결과는 46,XY의 핵형이었다(Fig. 2). 염색체는 GTG banding법 (Giemsa- Banding Technique Using Trypsin)으로 염색하였고 International system for Human Cytogenetic Nomenclature, 2005에 따라 명명하였다. 환자는 급성 골수성 백혈병(WHO Classification, acute myeloid leukemia with maturation)으로 진단 받았으나 경과 관찰 및 추적 검사가 이루어지지 못했다.

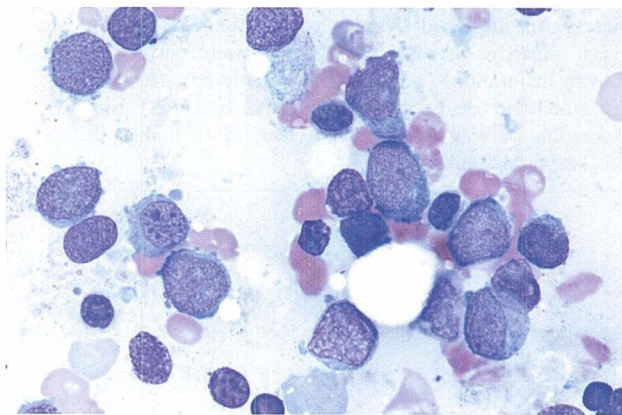


Fig. 1. Photomicrograph showing blast cells (Wright stain, x1,000)

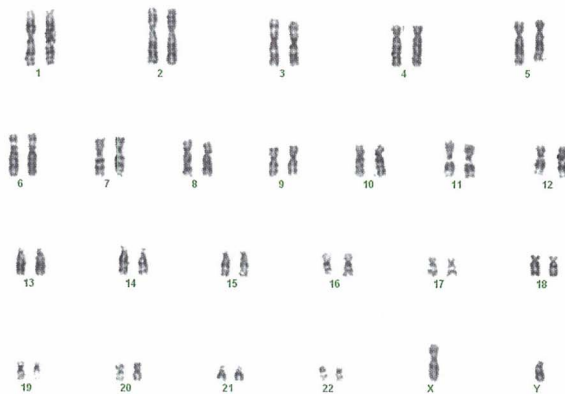


Fig. 2. Representative karyotype showing 46,XY, female

고 찰

염색체의 구조적 이상 중 성염색체의 이상은 일부 종양과 연관성을 가지고 있는 것으로 알려져 있는데, Y 염색체와 백혈병의 발병에 관한 연구는 자세히 알려져 있지 않다. 일반적으로 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 림프종, 골수 이형성 증후군 등과 같은 혈액종양 질환의 클론성 모세포에서 Y 염색체가 소실되는 경우 그 질환의 예후가 중간 혹은 좋을 것으로 간주되고 있다.⁴⁾ 그러나 성염색체질환에서 Y 염색체가 백혈병 등과 같은 혈액종양질환의 발병에 어떤 역할을 하는지는 확실히 알려져 있지 않다. 다만 일부의 성염색체 질환에서 골수 이형성 증후군이나 백혈병 등과 같은 혈액종양질환의 몇 증례가 드물게 보고되고 있다.⁵⁾

1967년 Gilgenkrantz 등⁶⁾에 의해 급성 림프구성 백혈병과 XYY 핵형의 연관이 처음으로 보고된 후, 몇 증례가 드물게 보고되고 있다.⁷⁾ Klinefelter syndrome은 유방암, 성선의 생식세포종양 등 고형암 뿐만 아니라 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 림프종, 골수 이형성 증후군 등과 같은 혈액종양질환의 발생 비율이 높은 것으로 알려져 있고, 47,XYY 핵형과 45,X 핵형도 백혈병과 연관이 있는 것으로 알려져 있다.⁵⁻⁸⁾ 예를 들면, 일부 성장과 분화에 관여하는 유전자들 중, Yp11상의 CSF2RA (GM-CSF의 subunit)와 IL3RA(Interleukin 3 receptor의 subunit), 그리고 Yq11상의 GCY(growth control, Y chromosome influenced)가 종양형성과 연관될 수 있는데,^{2,3)} Xiao 등⁹⁾은 extra Y 염색체가 만성 림프구 증식성 질환에서 조혈계에 성장 촉진 효과를 나타낼 수 있다는 가설을 제안하였다.

일반적으로 46,XY 여자 핵형의 경우, 성선모세포종과 같은 생식세포종양과 잘 연관되지만 드물게는 조직구성 종양이나 골수 이형성 증후군 혹은 급성 골수성 백혈병 등과도 연관되는 것으로 보고되어 있다.¹⁾ 즉 Kaplan 등에 의해 46,XY 핵형을 보이는 16세 여자에게서 발병한 급성 골수성 백혈병과 Bolman 등에 의해 46,XY 핵형을 보이는 15세 여자에게서 발병한 골수 이형성 증후군 등이 보고되어 있다.¹⁾ 그러나 급성 골수성 백혈병의 발병율이 정확하게 언급된 것이 없고, XY 핵형 여자와 급성 골수성 백혈병과의 연관이 우연인지 아니면 Y 염색체가 종양

형성 인자로 작용했는지는 확실하지 않으나 과립구대식세포집락자극인자(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 수용체 유전자가 X-Y pseudoautosomal region에 존재한다고 알려져 있어 XY 여자 핵형이 과립구대식세포집락자극인자 수용체 유전자의 이상 발현과 급성 골수성 백혈병의 발병에 연관될 수도 있을 것으로 여겨지고 있다.^{2,3)} 또한 Lau 등¹⁰⁾도 46,XX 핵형을 보인 31세 남자에서 발병한 급성 골수성 백혈병의 가능한 발병 원인으로 X 염색체의 단완과 Y 염색체의 단완간의 전위로 인한 과립구대식세포집락자극인자 수용체 유전자의 이상 발현으로 인한 발병의 가능성을 제시하였다.

본 예의 경우, 환자는 가족력 상 특이 사항이 없었고, 성 염색체의 이상과 연관될 수 있는 내분비적 질환들에 대한 정밀한 검사가 시행되지 않아 급성 골수성 백혈병과 46,XY 여자 핵형과의 연관만 관련지어 말하기는 어려울 것 같다. 그러나 46,XY 여자 핵형과 급성 골수성 백혈병과의 연관은 아주 드물게 보고되고 있으며, Y 염색체가 조혈계에 영향을 줄 수 있음을 가정할 때 더 많은 증례의 고찰과 유전학적 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

따라서 46, XY 핵형 여자에서의 급성 골수성 백혈병의 발생은 증례가 드물게 보고되고 있고 문헌상의 보고를 보면 비록 Y 염색체에 의한 성장 촉진 효과에 의한 백혈병 발병이 의심되나 유전학적으로 명확한 결론을 내릴만한 연구 결과가 없고 보고된 증례에서 통계학적으로 이러한 연관을 뒷받침해주지 못해서 이에 대한 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Bolman Z, Kadikoylu G, Kafkas S, Kacar F : Granulocytic sarcoma of the ovotestis: an association of myelodysplastic syndrome and hermaphroditism. *Leuk Lymphoma* 45:1285-1287, 2004
2. Gough NM, Gearing DP, Nicola NA, Baker E, Pritchard M, Callen DF, Sutherland GR : Localization of the human GM-CSF receptor gene to the X-Y pseudoautosomal region. *Nature* 345:734-736, 1990
3. Rappold G, Willson TA, Henke A, Gough NM : Arrangement and localization of the human GM-CSF receptor alpha chain gene CSF2RA within the X-Y pseudoautosomal region. *Genomics* 14:455-461, 1992
4. Wiktor A, Rybicki BA, Piao ZS, Shurafa M, Barthel B, Maeda K, Van Dyke DL : Clinical significance of Y chromosome loss in hematologic disease. *Genes Chromosomes Cancer* 27:11-16, 2000
5. Watanabe A, Kawachi Y, Nishihara T, Uchida T, Setsu K, Hikiiji K : Extra Y chromosome in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 89:85-87, 1996
6. Gilgenkrantz S, Streiff F, Peters A, Cunin Y : Aberrations chromosomiques constitutives et hematopathies. *Soc Biol Nancy* 161:1347-1355, 1967
7. Oguma N, Shigeta C, Kamada N : XYY male and hematologic malignancy. *Cancer Genet Cytogenet* 90:179-181, 1996
8. Machatschek JN, Schrauder A, Helm F, Schrappe M, Claviez A : Acute lymphoblastic leukemia and Klinefelter syndrome in children: two cases and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 21:621-626, 2004
9. Xiao H, Dadey B, Block AW, Han T, Sandberg AA : Extra Y chromosome in chronic lymphoproliferative disorders. *Cancer Genet Cytogenet* 51:207-213, 1991
10. Lau LC, Lim PL, Lui WO, Chong YY : Myelodysplastic syndrome with transformation to AML-M7 in a 46,XX male patient. *Cancer Genet Cytogenet* 136:153-154, 2002