

# 근네배수체증 염색체 이상을 보이는 골수형성이상증후군 1예

## Chromosomal Abnormalities in Myelodysplastic Syndrome with Near-tetraploidy: A Case Report

김하늬 · 이혜진 · 김명한 · 김장수 · 양진혁 · 윤수영 · 임채승 · 이갑노

Ha-Nui Kim, M.D., Hye-Jin Lee, M.D., Myung-Han Kim, M.D., Jang-Su Kim, M.D., Jin Hyuk Yang, M.D., Soo Young Yoon, M.D., Chae-Seung Lim, M.D., Kap-No Lee, M.D.

고려대학교 의과대학 진단검사의학교실

Department of Laboratory Medicine, School of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Massive hyperdiploidy and tetraploidy are rare cytogenetic abnormalities in myelocytic malignancies, especially in myelodysplastic syndrome (MDS). These abnormalities are known to be associated with leukemogenesis, leukemic transformation and poor prognosis. We report here the first case of MDS with near-tetraploid cytogenetic abnormality in Korea. A 80-yr-old male was diagnosed with refractory anemia with excess blasts-2 (RAEB-2). Bone marrow aspiration smear showed 16% of blasts, which were large sized myeloid blasts with irregular margins and cytoplasmic vacuolation. Cytogenetic analysis of bone marrow cells revealed numerical and structural cytogenetic abnormalities including near-tetraploidy in 8 of 20 metaphases: 45,XY,add(1)(p36.1),del(10)(p11.2),del(11)(q13),-12,-16,der(17)t(11;17)(q13;q21),add(20)(q13.1),+mar[8]/85~90,idem×2[cp8]/46,XY[4]. After chemotherapy with decitabine, he showed pancytopenia during follow-up period and died of sepsis 14 months after the diagnosis.

**Key Words:** Tetraploidy, Near-tetraploidy, Myelodysplastic syndrome

### 서 론

골수형성이상증후군은 한 종류 이상의 골수계 세포들의 형성이상과 무효조혈(ineffective hemtopoiesis)이 특징인 클론성 조혈모세포질환으로 급성골수성백혈병으로 전환되거나 골수기능부전을 일으키는 질환이다[1]. 골수형성이상증후군을 일으키는 원인은 아직 분명하지 않으나 골수생성세포의 다단계 변형으로 인한 것으로 알려져 있다. 또한 세포주기조절, mitotic check points, 성장인자수용체 및 이차신호전달단백질과 전사인자에 관여하는 유전

자들의 결함들이 축적되어서 급성골수성백혈병으로 전환되는 것으로 여겨지고 있다[2].

클론성 세포유전학적 이상은 새로(de novo) 발생한 골수형성이상증후군에서 40%, 이차성 골수형성이상증후군에서는 80%가 발견된다고 보고되었다[3]. International Prognostic Scoring System (IPSS)에서는 세포유전학적 이상을 급성골수성백혈병의 생존과 예후를 판정해주는 독립적인 인자로 인정하였으며, 그 중에서도 3가지 이상의 세포유전학적 이상이 존재하는 복잡형 핵형(complex karyotype)은 골수형성이상증후군 중에서도 나쁜 예후를 시사하는 소견이라고 정의하였다[4].

여러 염색체 이상 중에서 50개 이상의 염색체수를 보이는 중과배수체증(massive hyperdiploidy)과 네배수체증(tetraploidy)은 골수성 종양에서 드물게 관찰되는 세포유전학적 이상으로 알려져 있으며[5], 이러한 세포유전학적 이상은 골수형성이상증후군에서 나쁜 예후와 관련이 있다고 하나 아직까지 보고된 예가 적어 임상적인 의미가 확실하지 않다[5-9]. 저자들은 골수형성이상증후군을 진단받고 염색체 검사에서 근네배수체증(near-tetraploidy)을 보인 환자를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

**Corresponding author:** Chae-Seung Lim, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Korea University Guro Hospital,  
97 Gurodong-gil, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea  
Tel: +82-2-2626-3245, Fax: +82-2-2626-1465, E-mail: malarim@korea.ac.kr

Received: March 9, 2011

Revision received: June 15, 2011

Accepted: August 12, 2011

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2012, Laboratory Medicine Online

© 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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 증례

80세 남자 환자로 내원 3개월 전부터 어지럼증 및 호흡곤란 등의 증상이 있던 중 내원 2주 전부터 증상이 악화되어 2010년 2월에 내원하였다. 환자는 고혈압으로 약물 복용하는 것 외에는 특별한 약물 복용력은 없었다. 내원 시 시행한 혈액검사상 혈색소 79 g/L, 백혈구  $<1.0 \times 10^9/L$ , 혈소판  $103 \times 10^9/L$ 였으며, 말초혈액도말 검사상 대구성빈혈, 유핵적혈구가 100개 백혈구 당 1개, 호중구감소증 및 골수모세포가 1% 관찰되었다. 이학적 소견상 림프절종대 및 간비종대는 관찰되지 않았다. 골수검사를 시행한 결과 골수흡입도말에서 핵분절, 다핵세포 등 적혈구형성 이상이 관찰되었으며 세포의 크기가 감소된 과립구형성 이상을 보였고 거대핵세포는 거의 관찰되지 않았다. 골수 내 골수모세포가 16% 관찰되어 모세포 과다불응성빈혈-2로 진단하였다. 골수모세포는 크기가 크고 불규칙한 핵 모양과 함께 세포질에 다수의 공포를 포함하고 있었다 (Fig. 1). 세포화학염색에서 모세포는 myeloperoxidase (MPO) 염색에서 양성 (Fig. 2), 비특이 esterase (non-specific esterase) 염색에서 음성 소견을 나타내었다. 세포충실도 및 섬유화 소견을 판단하기에 골수생검표본이 충분하지 않아 면역화학염색은 시행되지 못하였으며 골수천자액 도말의 골수 입자를 관찰하여 추정된 세포충실도는 10-20%로, 나이에 비해 정상이었다. 유세포분석기로 시행한 면역표지자 검사에서는 CD13, CD33, CD34, MPO, CD117가 각각 99%, 66%, 65%, 51%, 60%이며 CD2, CD3, CD5, CD7, CD10, CD19, CD20, CD22, CD41은 음성으로 골수모세포들이 골수계 (myeloid lineage)에 합당한 소견을 보였다.

골수천자액으로 시행한 염색체 검사에서는 20개의 분열 중기상을 분석한 결과 4개 세포는 정상이었으나, 16개 세포에서 add(1p),

10p-, 11q-, -12, -16, t(11;17), add(20q) 등의 염색체의 수적 그리고 구조적 이상과 함께 근배수체증이 다양한 수준의 핵형 (composite karyotype)인 45,XY,add(1)(p36.1),del(10)(p11.2),del(11)(q13),-12,-16,der(17)t(11;17)(q13;q21),add(20)(q13.1),+mar[8]/85-90,idem x 2[cp8]/46,XY[4]으로 관찰되었다 (Fig. 3). 골수천자액으로 시행한 형광제자리부합법 검사에서 *AML1/ETO*, *MLL*과 *PML/RARA* 유전자의 재배열은 관찰되지 않았다.

골수형성이상증후군으로 진단되어 치료는 decitabine의 관해유도 항암화학요법 (decitabine, 20 mg/m<sup>2</sup>/day)을 시행하였다. 항암화학요법 시행 후 18일째 시행한 말초혈액도말검사서 골수모세포는 보이지 않았으나 혈색소 86 g/L, 백혈구  $1.6 \times 10^9/L$ , 혈소판  $52 \times 10^9/\mu L$ 로 범혈구감소증을 보이고 있었다. 환자는 혈구 증식촉진인자를 투여 및 수혈하며 외래에서 추적관찰하고 있던 중 진단으

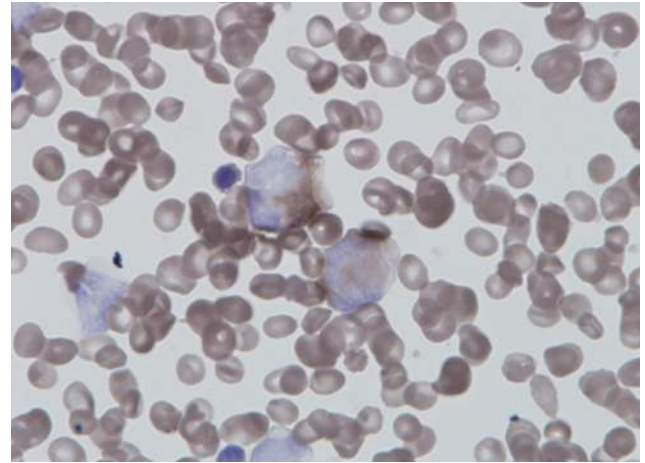


Fig. 2. Myeloperoxidase (MPO) stain of bone marrow aspiration ( $\times 1,000$ ).

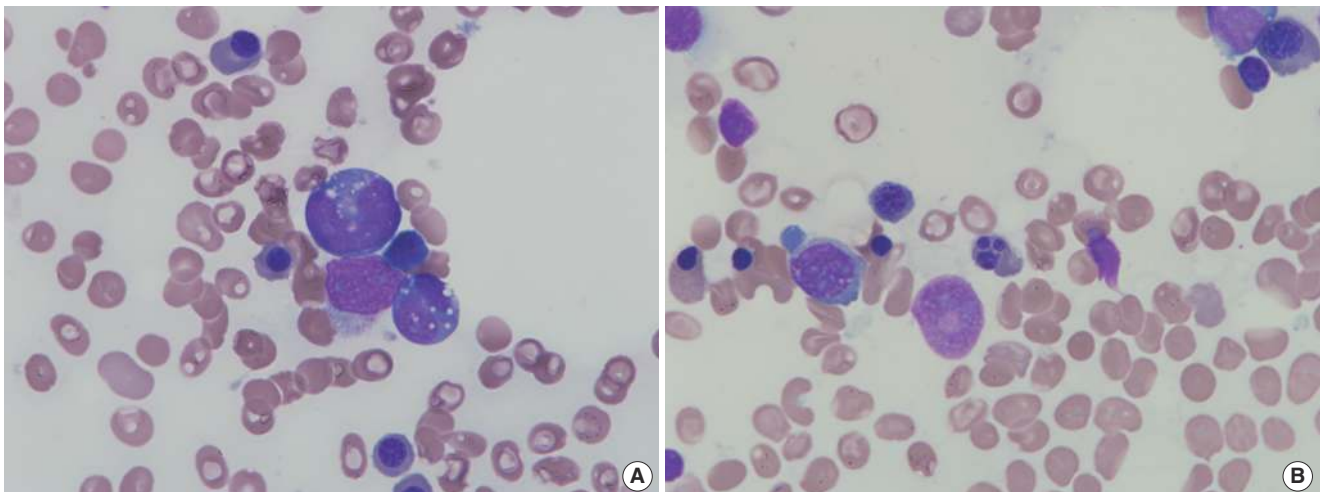


Fig. 1. Bone marrow aspiration smears (Wright stain,  $\times 1,000$ ) show large sized myeloid blasts with irregular nuclear margins and vacuolation in cytoplasm (A) and dyserythropoiesis (B).

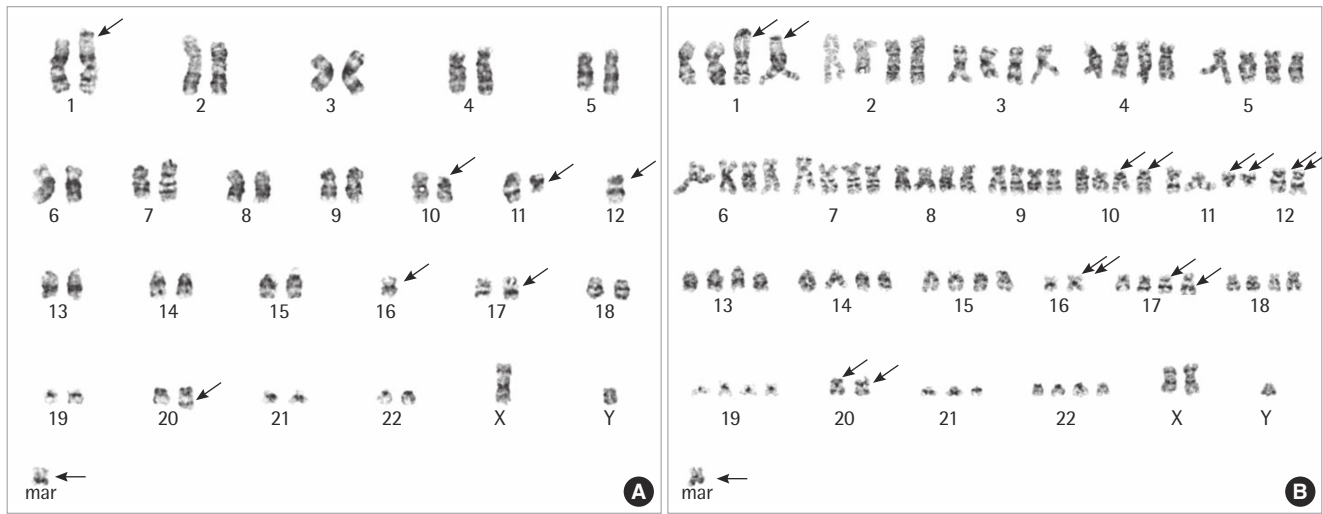


Fig. 3. Two representative karyotypes of the metaphases analyzed in the patient's bone marrow cells at the time of diagnosis. (A) A metaphase of stemline with add(1p), 10p-, 11q-, 12-, 16,t(11;17), add(20q). (B) A metaphase of sideline with near-tetraploidy (85-90 chromosomes).

로부터 약 1년 2개월 후인 2011년 4월에 호중구 감소증으로 인한 패혈증으로 사망하였다.

### 고찰

혈액종양에서 염색체 이상은 종종 질환의 임상적인 경과 및 생물학적 특징과 연관되어 있어서 임상적인 예후 판정 및 치료에 사용될 수 있다[5]. 여러 염색체 이상들 중에서 과배수체증(hyperploidy)이나 중과이배수체증은 백혈병 유발(leukemogenesis)의 초기 유발인자로 생각되며 급성림프모세포백혈병에서는 흔히 관찰된다[10]. 골수형성이상증후군에서는 염색체 5번 또는 7번의 전체 혹은 부분적인 결실, 17번 단완 영역을 포함하는 이상, 그 외 다양한 염색체 획득, 결실, 재배열 등을 동반한 적어도 3가지의 수적이나 구조적인 염색체 이상이 특징인 복잡형 핵형도 보고되고 있으며 8번이나 21번 염색체의 획득으로 인해 47개 정도의 염색체를 가지는 중등도 과배수체증은 약 25% 정도에서 관찰된다[4]. 이러한 과배수체증을 나타내는 세포의 비율이 높아질수록 골수에서의 골수모세포의 수가 증가하고[11] 급성골수성백혈병으로의 백혈병성 전환에 관여한다는 보고가 있었으나[10], 아직 예가 많지 않아 정확한 기전 및 역할에 대해서는 좀더 연구가 필요한 실정이다.

과배수체증 중에서도 네배수체증은 혈액종양질환군, 특히 MDS에서 굉장히 드문 염색체 이상이다[5, 6]. 2004년 골수형성이상증후군에서 네배수체증이 처음 보고된 이후[8], 일본에서 시행한 대규모 연구에서 2건만이 추가로 보고되었다[5]. 이렇듯 네배수체증을 동반한 MDS에 대해서 알려진 바가 거의 없었으나 보고된 예에서는 불량한 예후와 연관되어 있었다[4-6, 8, 9]. 국내에서는 급성

골수성백혈병에서 근네배수체증이 발견된 1예[12] 및 처음 골수형성이상증후군 진단 시에는 없었던 염색체 변화인 57,XY,+der(1;7)(q10;p10),+8,+8,+8,+13,+18,+19,+20,+21,+22[17]/54 58,idem,+2,+3,-4,-5,-7,+9,-10,+13,-14,-15,+17-18[cp4]의 중과이배수체증이 백혈병성 전환 후 새로 발견된 1예가 보고되어 있으나[10], 골수형성이상증후군과 동시에 근네배수체증이 발견된 예는 아직까지 보고되어 있지 않다.

본 증례의 환자는 골수흡입도말에서 크기가 크고 핵변연이 불규칙적인 모양의 골수모세포를 보였다. Xue 등[13]은 백혈병으로 의심되는 환자의 골수흡입도말에서 이런 양상의 거대하고 기괴한 모양의 모세포가 보이는 경우 이는 세포 내 DNA 성분이 증가한 것을 의미하며 나쁜 예후와 연관되기 때문에 이런 경우 네배수체 혹은 근네배수체증 가능성을 생각해 보아야 한다고 보고하였다.

본 증례의 경우 외래에서 경과 관찰하던 중 진단 후 1년 2개월 만에 환자가 사망하여 불량한 예후를 보여주었다.

### 요약

과배수체증 및 네배수체증은 골수성 종양에서 드문 세포유전학적 이상으로 골수형성이상증후군에서 보고된 바는 더욱 드물다. 이러한 이상은 백혈병 유발, 백혈병성 전환 및 나쁜 예후와 연관이 있다고 알려져 있다. 이 논문에서는 국내에서 아직 보고된 바가 없는 증례인 골수형성이상증후군을 동반한 근네배수체증을 보고하고자 한다. 80세 환자가 골수 검사상 골수 내 골수모세포가 16% 관찰되어 모세포과다불응성빈혈-2로 진단되었다. 골수천자액으로 시행한 염색체 검사에서는 염색체의 수적 그리고 구조적 이상

과 함께 근배수체증이 발견되었으며 결과는 45,XY,add(1)(p36.1),del(10)(p11.2),del(11)(q13),-12,-16,der(17)t(11;17)(q13;q21),add(20)(q13.1),+mar[8]/85-90,idem x 2[cp8]/46,XY[4]이었다. 관해유도 항암화학요법(decitabine, 20 mg/m<sup>2</sup>/day)을 시행하고 혈구 증식촉진인자를 투여 및 수혈하며 외래에서 추적관찰하고 있던 중 진단으로부터 약 1년 2개월 후인 2011년 4월에 호중구 감소증으로 인한 패혈증으로 사망하였다

### 참고문헌

1. Brunning RD, Porwit A, et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. In: Swerdlow SH, Campo E, et al. eds. WHO classification tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon:IARC, 2008:87-93.
2. Nolte F and Hofmann WK. Myelodysplastic syndromes: molecular pathogenesis and genomic changes. *Ann Hematol* 2008;87:777-95.
3. Le Beau MM, Albain KS, Larson RA, Vardiman JW, Davis EM, Blough RR, et al. Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia: further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no. 5 and 7. *J Clin Oncol* 1986;4:325-45.
4. Stamatoullas A, Callat MP, Marreiros S, Tilly H, Bastard C. Unusual complex hyperdiploid karyotypes in myelodysplastic syndromes. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;170:129-32.
5. Znoyko I, Stuart RK, Ellingham T, Winters J, Wolff DJ, Quigley DI. Tetraploidy and 5q deletion in myelodysplastic syndrome: a case report. *Cancer Genet Cytogenet* 2008;183:64-8.
6. Iyer RV, Sait SN, Matsui S, Block AW, Barcos M, Slack JL, et al. Massive hyperdiploidy and tetraploidy in acute myelocytic leukemia and myelodysplastic syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;148:29-34.
7. Tanaka M, Takeuchi H, Kaku K, Oka Y. Myelodysplastic syndrome associated with hypotriploidy. *Acta Haematol* 1996;95:148-50.
8. Watanabe A, Inokuchi K, Yamaguchi H, Mizuki T, Tanosaki S, Shimada T, et al. Near-triploidy and near-tetraploidy in hematological malignancies and mutation of the p53 gene. *Clin Lab Haematol* 2004;26:25-30.
9. Manley R, Cochrane J, Patton WN. Polyploidy in myelodysplastic syndrome: a case report. *Cancer Genet Cytogenet* 1998;106:170-2.
10. Lim G, Oh SH, Choi JR, Lee HJ, Suh JT, Yoon HJ, et al. Leukemic transformation associated with massive hyperdiploidy in myelodysplastic syndrome (MDS) with der(1;7)(q10;p10): a novel case study. *Leuk Res* 2010;34:e208-9.
11. Borgström GH, Vuopio P, De la Chapelle A. Polyploidy of the bone marrow. *Scand J Haematol* 1976;17:123-31.
12. Im M, Lee JK, Lee DY, Hong YJ, Hong SI, Kang HJ, et al. Near-tetraploidy acute myeloid leukemia with RUNX1-RUNX1T1 rearrangement due to cryptic t(8;21). *Korean J Lab Med* 2009;29:510-4.
13. Xue Y, Pan Y, Liu Z, Li J, Guo Y, Xie X. Tetraploid or near-tetraploid clones characterized by two 8;21 translocations and other chromosomal abnormalities in two patients with acute myeloblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1996;92:18-23.