

CD34음성 비아세포성 성숙골수계 세포에서 비정상적인 N-CAM (CD56) 항원 발현을 보인 만성골수성백혈병 1예

이경아 · 류숙원 · 김경희 · 조윤정 · 김영기 · 김병수¹

고려대학교 의과대학 진단검사의학교실, 내과학교실¹

A Case of Chronic Myelogenous Leukemia with Abnormal Expression of N-CAM (CD56) Adhesion Molecule on CD34-negative Non-blastic Myeloid Cells

Kyung-A Lee, M.D., Sookwon Ryu, M.D., Kyung-Hee Kim, M.D., Yunjung Cho, M.D., Young-Kee Kim, M.D.,
and Byung Soo Kim, M.D.¹

Departments of Laboratory Medicine and Internal Medicine¹, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

The CD56 antigen is a cell adhesion molecule and its expression on tumor cells is thought to play a role in CD56-positive lymphomas and leukemias with unusual sites of involvement. As to chronic myelogenous leukemia (CML) and related blastic crisis, CD56 expression is not generally considered as a part of the CML phenotype and has rarely been reported in CML and other chronic myeloproliferative disorders (CMPD). We reported a case of CML expressing the CD56 antigen on the CD34-negative myeloid cells presented with extramedullary granulocytic sarcoma and examined the CD56 reactivity on bone marrow biopsy sections in 9 patients with CMPD. To assess the abnormal expression of the CD56 antigen on myeloid and progenitor cells from CMPD, immunohistochemical staining and flow cytometric analysis were performed on bone marrow biopsy sections and aspirate specimens, respectively. Of nine patients with CMPD, a case of CML in blastic crisis with extramedullary granulocytic sarcoma showed an abnormal expression of CD56 on CD34-negative myeloid cells. The expression of CD56 on CML myeloid elements seems to represent an aberrant phenomenon that could affect the pattern of tumor cell dissemination. (*Korean J Lab Med 2004; 24: 1-6*)

Key Words : CD56, Chronic myelogenous leukemia, Myeloid cells, Extramedullary granulocytic sarcoma

서 론

N-CAM (neural cell adhesion molecule) (CD56)은 칼슘비의존성 막횡단 당단백질의 일종으로서 세포간 상호작용, 세포와

골수기질 간의 상호작용, 세포독성 등을 포함하는 다양한 세포내 기능을 수행한다[1]. 정상적으로 CD56은 휴지기 또는 활성화된 NK세포, CD4 양성 림프구의 일부, interleukin-2에 의해 활성화된 림프구에서 발현되어 조직적합성항원 비제한성 세포독성 과정에 관여하며, 그 외에도 골수조직의 기질세포 및 일부 비조혈세포에서도 발현될 수 있다[1]. CD56 유전자는 염색체 11q23 부위에 존재하며[2] 급성백혈병과 림프종에서 균형형 염색체전위를 통하여 mixed leukemia lymphoma 유전자와 융합단백질을 생성할 수 있는 것으로 보고된 바 있으며[3] 실제로 NK세포림프종[4-7], 급성골수성백혈병[8-10] 및 형질세포골수종[11] 등 다양한 혈액

접 수 : 2003년 9월 25일 접수번호 : KJLM1711
수정본접수 : 2003년 11월 19일
교 신 저 자 : 이 경 아
우 136-705 서울시 성북구 안암동 5가 126-1
고려대학교 부속 안암병원 진단검사의학과
전화 : 02-920-5538, Fax : 02-920-5781
E-mail : kall1119@hanmail.net

종양에서 발현될 수 있는 것으로 알려져 있다.

만성골수성백혈병에서 CD56 항원의 비정상적인 발현은 아세포발증기에서 골수구/NK세포 백혈병의 표현형을 보이는 증례들을 통하여 보고된 바 있으며[12, 13], 일부 만성골수증식성질환(chronic myeloproliferative disorder)에서도 미약한 발현을 보일 수 있다는 보고가 있어 왔다[14]. 그러나 형태학적, 세포유전학적으로 특징화되어 있는 CD56 양성 급성골수구성백혈병에 비해 만성골수구성백혈병에서의 CD56 발현 빈도, 발현되는 세포 단계 및 임상적 의의는 아직 밝혀지지 않고 있다. 저자들은 CD34 음성인 성숙골수구계 세포에서 비정상적인 CD56 항원 발현을 보인 만성골수성백혈병 증례 보고와 함께, 그 외 다양한 만성골수증식성질환 환자의 골수생검조직을 대상으로 CD56 발현 빈도를 분석하고자 하였다.

증례

1. CD56 양성인 증례의 검사소견 및 임상양상

본 71세 남자 환자는 8년 전 만성기 만성골수성백혈병을 진단

받았으며 진단당시 골수생검조직에서 시행한 면역조직화학염색에서는 CD56 음성을 보였다. 외래로 내원하여 hydroxyurea 치료 중이던 환자는 최근 3개월 전부터 심해진 요통 및 하지 무력감을 주소로 본원에 내원하였다. 내원 당시 시행한 일반혈액검사상 혈색소 7.3 g/dL, 백혈구 14,630/ μ L, 혈소판 162,000/ μ L였으며 3%의 아세포가 관찰되었다. 심한 골수섬유화로 인하여 골수흡입시 충분한 세포입자가 채취되지 못하였으므로 골수흡입검체의 대부분은 아세포 이후 단계의 성숙된 과립구였으며 드물게 아세포가 관찰되었다. 아세포는 크기가 크면서 세포질에 작은 공포를 함유하였거나 종종 물집 모양의 세포막 돌기를 가지고 있는 형태로서 세포화학염색상 myeloperoxidase 음성, Periodic acid-Schiff 염색에 소구성 형태의 양성반응을 보였다. 골수생검조직의 Hematoxylin-Eosin 염색 결과 광범위한 골수섬유화가 관찰되었으며, 면역조직화학염색 결과 CD34 양성, Factor VIII 양성, myeloperoxidase 음성을 보이는 거핵아구성아세포의 침윤 부위와 뚜렷하게 대조되는 CD34 음성, myeloperoxidase 양성의 비아세포성 골수계 세포군의 경계를 확인할 수 있었으며 CD56 항원의 발현은 특징적으로 이러한 비아세포성 골수구계 세포 부위에서 관찰되었다(Fig. 1). 면역조직화학염색 및 유세포분석에 사용된 CD56 항체(각각 Zymed, San Francisco, USA 및 Becton Dickinson, Franklin

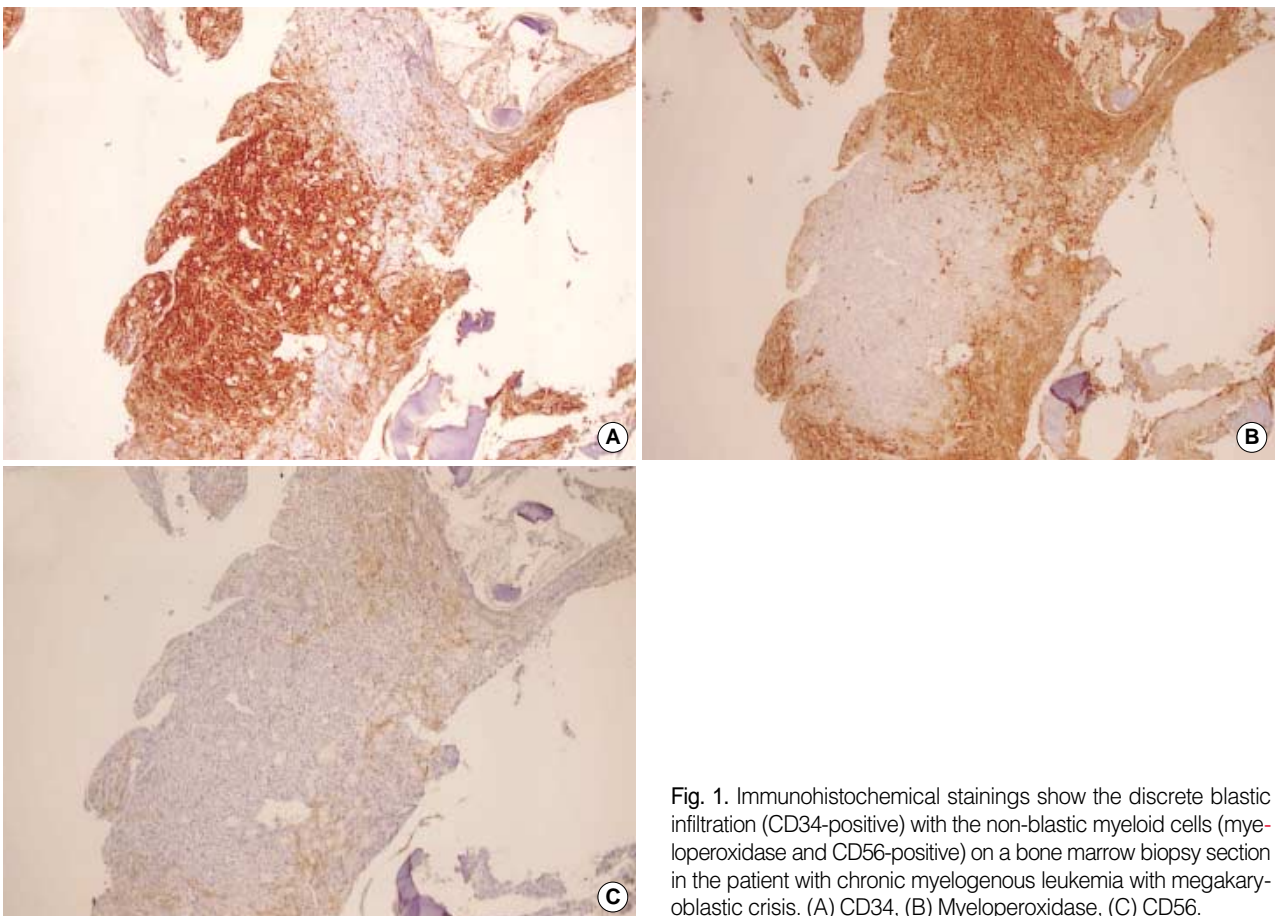


Fig. 1. Immunohistochemical stainings show the discrete blastic infiltration (CD34-positive) with the non-blastic myeloid cells (myeloperoxidase and CD56-positive) on a bone marrow biopsy section in the patient with chronic myelogenous leukemia with megakaryoblastic crisis. (A) CD34, (B) Myeloperoxidase, (C) CD56.

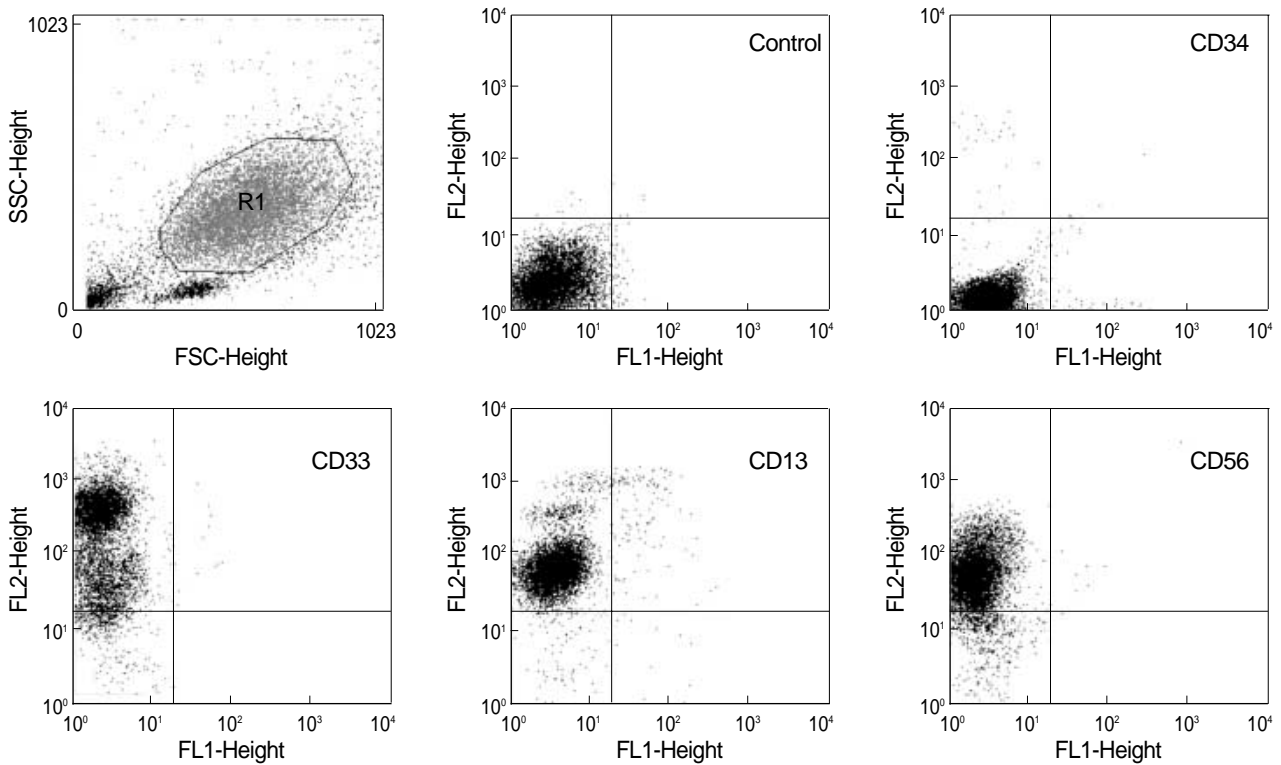


Fig. 2. Flow cytometric analysis of myeloid cells from the patients with chronic myelogenous leukemia in megakaryoblastic crisis.

Table 1. Characteristics of 9 patients with chronic myeloproliferative disorders and their CD56 reactivity on bone marrow biopsy sections

Patient	Sex/Age	Diagnosis	Karyotype	CD56 reactivity on IHC stain
1	F/20	CML in CP	46,XX,t(9:22)(q34;q11.2)[20]	Negative
2	M/44	CML in CP	46,XY,t(9:22)(q34;q11.2)[20]	Negative
3	M/10	CML in CP	No mitotic cells (bcr-abl positive)	Negative
4	M/37	CML in AP	46,XY,t(9:22)(q34;q11.2)[15]/46, idem, +1, der(1;17)(q10;q10)[5]	Negative
5	M/71	CML in BC	NA (bcr-abl positive)	Positive*
6	M/45	CIMF	NA	Negative
7	F/48	CIMF	Add(1q)[1]/Hyperdiploidy[3]/46, XX[17]	Negative
8	F/63	ET	46,XX[20]	Negative
9	M/47	CNL	46,XY,t(15;19)(q12;p13.3)[18]/46,XY[2]	Negative

*On immunophenotypic analysis, the proportion of CD56(+)/CD34(-) myeloid cells was 87.2%. In this case, the CD56 reactivity on bone marrow biopsy sections at initial diagnosis was negative.

Abbreviations: IHC, immunohistochemical staining; CML, chronic myelogenous leukemia; CP, chronic phase; AP, accelerated phase; BC, blastic crisis; NA, not assessed; CIMF, chronic idiopathic myelofibrosis; ET, essential thrombocythemia; CNL, chronic neutrophilic leukemia.

Lakes, USA)는 IgG1 면역글로블린 동중형으로서 각각 123C3과 MY31 클론으로 제조되었다. 면역조직화학염색은 DAKO Auto-stainer (Dako, Glostrup, Denmark)를 사용하여 시행하였으며 CD56 양성 세포군에 대하여 골수구계 특이적인 항원 및 CD34 등을 포함하는 다른 항원의 발현 양상을 파악하기 위하여 골수흡입 검체에서 유세포분석기 FACSscan (Becton Dickinson, Franklin Lakes, USA)을 사용하여 CD56 양성세포의 비율을 산정하였다. 정맥동혈액으로 희석되어 대부분 성숙과립구로 구성되어 있는 골수흡입 검체에 대한 면역표현형검사 결과 CD13 (65.1%), CD33 (96.7%), CD56 (87.2%) 항원에 대해 강한 양성을 보였으며(Fig. 2), 그 외 CD34, HLA-DR, CD41, CD10, CD19, CD20, CD22, CD3, CD5 등의 항원은 음성이었다. 복부 초음파와 전산화단층촬영 및 요추자기공명영상 촬영 결과 심한 비장종대와 함께 우측 장골과 천골, 장요근과 둔근 및 서혜부 림프절 부위에 골파괴를 동반하는 과립구성육종이 관찰되었다.

2. 만성골수증식성질환에서 CD56 항원 발현 결과

2003년 고려대학교 의료원에 내원한 9명의 만성골수증식성질환(만성기 만성골수성백혈병 3예, 가속기 만성골수성백혈병 1예, 급성기 만성골수성백혈병 1예, 만성특발성골수섬유화 2예, 특발성혈소판혈증 1예, 만성호중구성백혈병 1예) 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자군의 진단 및 세포유전학적 소견은 Table 1과 같다. 총

9명의 만성골수증식성질환 환자 중 8명의 환자에서 CD56 항원 음성이었으며 위에서 언급된 급성기 만성골수성백혈병 1예에서만 양성 반응을 보였다(Table 1). 정상인의 골수계 세포에서 비특이적인 항원 발현 양상이 있는지 분석하기 위하여 혈액중양의 침범 근거가 없는 10예의 골수생검 조직에서 시행한 CD56 검사 결과 모두 음성반응을 보였다.

고 찰

CD56 항원은 일반적으로 T/NK 림프종에서 발현되지만[15] 급성골수성백혈병에서 17-20% 정도의 빈도로 비교적 흔하게 발현되며 이러한 백혈병군은 단구와 유사한 세포형태를 나타내는 경우가 흔하며, 염색체 8번과 21번의 상호전위 및 8번 삼염색체가 흔히 관찰되는 등 세포유전학적인 특징과도 연관되어 있는 것으로 알려져 있다[16]. 반면 만성골수성백혈병의 아세포발증기와 관련된 CD56 항원의 발현은 이 질환의 주된 표현형으로 인식되어 오지 않았으며 이에 대한 증례도 드물게 보고 되었다[12, 13]. 그러나 급성백혈병 및 림프종에 비하여 만성골수성백혈병을 포함한 만성골수증식성질환에서의 면역표현형 검사는 진단 및 추적관찰을 위한 상용검사로서 흔히 활용되고 있지 않고 있어 항원의 비정상적 발현에 대한 보고가 드물었던 것으로 생각된다. 이에 대한 근거로 비교적 많은 수의 만성골수증식성질환 환자를 대상으로 시행한 CD56 항원 발현 양상 연구에서는 만성골수성백혈병 환자의 절반 이상에서 다양한 강도의(12-77%) CD56 양성반응을 보고한 바 있으며[14], 그 외 다른 만성골수증식성질환에서도 그 강도 및 빈도는 낮았지만 비정상적인 항원 발현이 있었음을 보고하였다[14]. 또다른 연구에서는 만성골수성백혈병 환자의 약 20%에서 CD56 양성세포군이 CD34를 동시에 발현하였다는 보고도 있었다[17]. 본 연구에서는 총 9명 환자에 해당하는 10개의 골수생검조직에서 CD56 검사를 시행하였으며 이 중 골수의 녹색종을 동반한 급성기 만성골수성백혈병 1예에서만 CD56에 강한 양성 반응을 관찰할 수 있었다. 그러나 본 연구에서는 모든 골수흡입검체에 대하여 유세포분석기를 이용한 면역표현형검사를 시행하지 못하였다는 제한점으로 인하여 충분한 민감도를 가지고 CD56 항원 발현을 검출하지 못하였으므로 항원 발현 빈도가 실제보다 낮게 관찰되었을 것으로 추측된다.

이 전에 보고되었던 만성골수성백혈병의 아세포발증기 증례들은 대부분 CD34 양성인 아세포 자체의 CD56 발현에 초점을 둔 것이었다[12, 13]. 그러나 본 연구에서 CD56 양성을 보인 증례의 특이할만한 점은 CD34 양성인 아세포가 거핵아구성 계열로서 myeloperoxidase 음성이므로 면역조직화학염색상 CD56 양성 세포군이 myeloperoxidase에 양성인 비아세포성 과립구 계열임을 특징적으로 보여줄 수 있었다는 점이다. Lanza 등[14]의 연구결과에 따르면 동일한 환자의 골수검체와 말초혈액을 비교분석한 결과 골수에 비해 말초혈액에서 CD56 항원 양성 세포의 비율이 높

았으며, 면역조직화학염색을 시행한 결과 CD56 발현은 전구세포 뿐 아니라 골수구(myelocyte) 및 후골수구(metamyelocyte) 단계에서도 검출되었다고 보고한 바 있다[14]. 본 연구 결과 및 문헌 고찰 결과를 근거로 하여 CD56 항원의 발현은 골수계 세포가 분화하는 과정 중에 강화되는 것으로 생각할 수 있다. 성숙단계에 있는 비아세포성 골수계 세포에서 비정상적인 CD56 항원이 발현되는 것과 관련하여 분석상 고려해야할 사항으로는 드문 형태의 아세포발증인 NK/골수계 전구세포를 확인하기 위한 면역표현형 분석시 세심한 세포군 분류가 필요할 것으로 생각되었다.

CD56은 세포부착분자이므로 림프종 및 백혈병과 같은 종양세포에서 비정상적으로 발현될 경우 혼한 종양세포의 침윤부위 이외에 드문 침범 양상을 보일 수 있다는 연구가 보고된 바 있다[15, 18]. 실제로 만성골수성백혈병 환자에서 말초혈액 및 골수에 전이 없이 대동맥 주변의 림프절에 CD56 양성 아세포발증을 보인 증례를 통하여 흔하지 않은 골수의 침범양상과 CD56 항원 발현과의 관련성이 제시된 바 있다[19]. Lanza 등[14]은 만성골수성백혈병에서 CD56 항원의 비이상적인 발현은 정상세포군에서는 검출되지 않는 일종의 클론성 지표로서 이러한 백혈병세포를 저용량 알파 인터페론과 함께 단기간 체외배양할 경우 필라델피아염색체 양성률의 감소와 CD56 양성세포의 감소가 함께 나타나는 것을 관찰할 수 있었다. 또한 골수이식 후 재발되었던 CD56 양성 만성골수성백혈병 환자의 일부에서 필라델피아염색체와 함께 골수계 세포 표면에 CD56 항원이 재발현되는 증례가 보고됨에 따라 만성골수성백혈병에서 CD56항원의 발현은 치료효과를 판정하고 질병의 재발을 조기에 검출할 수 있는 지표로서 활용 가능할 것으로 보고한 바 있다. 본 연구결과 CD56 양성을 보였던 증례는 만성기였던 진단당시에는 CD56 음성이었으며 급성기로 악화되면서 CD56 항원이 발현되었다. 또한 골수조직의 침범 이외에 장골과 천골 주위의 근육 및 림프절 부위에 과립구성육종이 관찰되었다. 그러므로 본 환자는 이 전의 연구 결과에서 제시된 바와 같이 CD56 항원의 발현이 세포부착 기전에 영향을 주어 종양세포의 파종 형태에 변화를 초래할 수 있다는 가설에 부합하는 증례로 평가된다.

만성골수성백혈병은 간세포 단계의 유전적 변이에 의한 질환으로서 지금까지 밝혀진 바에 따르면 비정상적인 융합유전자는 T림프구와 NK세포를 제외한 골수구, 단구, 적혈구계열은 물론 B림프구에 이르기까지 다양한 세포계열에 존재할 수 있는 것으로 보고되고 있으므로[20] 종양의 계통발생학적 기전상 성숙골수계 세포에서 클론성 CD56 항원의 발현은 충분히 가능한 현상으로 생각된다. 이와 더불어 최근 정량적 역전사중합효소연쇄반응법과 같이 민감도가 향상된 미세잔류질환 검출법이 도입됨에 따라 Lanza 등이 제시했던 CD56 항원 검사를 통한 치료효과 판정이라는 임상적 유용성은 크지 않을 것으로 생각된다. 그러나 아직까지 만성골수성백혈병 아세포발증기 관련 골수의 침범의 기전 및 서로 다른 아세포계열로의 분화 등 알려지지 않은 부분이 많으므로 특히 연부조직의 종괴 형태가 혼한 거핵아구아세포발증 및 골수의 종양 침범이 혼한 림프구성 아세포발증을 대상으로 한 부착분자에 대한

면역표현형 연구는 종양세포 파종 양상에 대한 중요한 정보를 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

CD56은 세포부착분자이므로 림프종 및 백혈병과 같은 종양세포에서 비정상적으로 발현될 경우 드문 침범 양상을 보일 수 있다는 연구가 보고된 바 있다. 만성골수성백혈병에서 CD56 항원은 골수/NK세포 아세포발달기를 보이는 증례들을 통하여 보고된 바 있으며, 일부 만성골수증식성질환에서도 미약한 발현을 보일 수 있다는 연구가 있었다. 그러나 급성골수성백혈병에 비해 만성골수성백혈병에서의 CD56 발현양상 및 임상적 의의는 아직 밝혀지지 않고 있다. 저자들은 CD34 음성인 성숙골수계 세포에서 비정상적인 CD56 항원 발현을 보인 만성골수성백혈병 증례에 대한 임상적 고찰과 함께, 그 외 다양한 만성골수증식성질환에서 CD56 발현 양상을 분석하였다. 본 증례는 만성기였던 진단당시에는 CD56 음성이었으며 급성기로 악화되면서 CD56 항원이 발현되었으며, 골수의 과립구성육종이 관찰되었다. 그러므로 본 환자는 이 전의 연구 결과에서 제시된 바와 같이 CD56 항원의 발현이 세포부착기전에 영향을 주어 종양세포의 파종 형태에 변화를 초래할 수 있다는 가설에 부합하는 증례로 평가된다.

참고문헌

- Lanier LL, Testi R, Bindl J, Phillips JH. Identity of Leu-19 (CD56) leukocyte differentiation antigen and neural cell adhesion molecule. *J Exp Med* 1989; 169: 2233-8.
- Kazazian HH and Junien C. Report of the committee on the genetic constitution of chromosomes 10, 11 and 12. *Cytogenet Cell Genet* 1987; 46: 188-212.
- Pedersen-Bjergaard J, Pedersen M, Roulston D, Philip P. Different genetic pathways in leukemogenesis for patients presenting with therapy-related myelodysplasia and therapy-related acute myeloid leukemia. *Blood* 1995; 86: 3542-52.
- Oshimi K, Yamada O, Kaneko T, Nishinarita S, Iizuka Y, Urabe A, et al. Laboratory findings and clinical courses of 33 patients with granular lymphocyte-proliferative disorders. *Leukemia* 1993; 7: 782-8.
- Chan JK, Sin VC, Wong KF, Ng CS, Tsang WY, Chan CH, et al. Non-nasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* 1997; 89: 4501-13.
- Toba K, Koike T, Takahashi M, Kishi K, Hashimoto S, Takahashi H, et al. Characterization and sensitivity to interleukin 2 and interferon alpha of leukemic cells from a patient with large granular lymphocytic leukemia associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Leuk Res* 1997; 21: 941-50.
- Suzuki R and Nakamura S. Malignancies of natural killer cell precursor: myeloid/NK cell precursor acute leukemia and blastic NK cell lymphoma/leukemia. *Leuk Res* 1999; 23: 615-24.
- Vidriales MB, Orfao A, Hernandez JM, Lopez-Berges MC, Garcia MA, Canizo MC, et al. Expression of NK and lymphoid-associated antigens in blast cells of acute myeloblastic leukemia. *Leukemia* 1993; 7: 2026-9.
- Thomas X, Vila L, Campos L, Sabido O, Archimbaud E. Expression of N-CAM (CD56) on acute leukemia cell: relationship with disease characteristics and outcome. *Leuk Lymphoma* 1995; 19: 295-300.
- Mann KP, DeCastro CM, Liu J, Moore JO, Bigner SH, Traweck ST. Neural cell adhesion molecule (CD56)-positive acute myelogenous leukemia and myelodysplastic and myeloproliferative syndromes. *Am J Clin Pathol* 1997; 107: 653-60.
- Van Camp B, Durie BG, Spier C, De Waele M, Van Riet I, Vela E, et al. Plasma cells in multiple myeloma express a natural killer cell-associated antigen: CD56 (NKH-1;Leu-19). *Blood* 1990; 76: 377-82.
- Murase T, Suzuki R, Tashiro K, Morishima Y, Nakamura S. Blast crisis of chronic myelogenous leukemia exhibiting immunophenotypic features of a myeloid/natural killer cell precursor. *Int J Hematol* 1999; 69: 89-91.
- Kahl C, Pelz AF, Bartsch R, Jentsch-Ullrich K, Bruckner R, Fostitsch HP, et al. Myeloid/natural killer cell precursor blast crisis of chronic myelogenous leukemia with two Philadelphia (ph-1) chromosomes. *Ann Hematol* 2001; 80: 58-61.
- Lanza F, Bi S, Castoldi G, Goldman JM. Abnormal expression of N-CAM (CD56) adhesion molecule on myeloid and progenitor cells from chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 1993; 7: 1570-5.
- Kern WF, Spier CM, Hanneman EH, Miller TP, Matzner M, Grogan TM. Neural cell adhesion molecule-positive peripheral T-cell lymphoma: a rare variant with a propensity for unusual sites of involvement. *Blood* 1992; 79: 2432-7.
- Seymour JF, Pierce SA, Kantarjian HM, Keating MJ, Estey EH. Investigation of karyotypic, morphologic and clinical features in patients with acute myeloid leukemia blast cells expressing the neural cell adhesion molecule (CD56). *Leukemia* 1994; 8: 823-6.
- Lanza F and Goldman JM. Abnormal expression of the N-CAM adhesion molecule on myeloid cells from CML patients. 2nd International Conference on Chronic Myeloid Leukemia. Bologna, 1992; 75.
- Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1800-16.
- Zeppa P, Marino G, Picardi M, Luciano L, Vetrani A, Palombini L. Expression of NK-associated antigens in extramedullary lymph nodal

blast crisis of chronic myeloid leukemia on fine-needle cytology.
Diagn Cytopathol 2002; 27: 158-60.

20. Cho EK, Heo DS, Seol JG, Seo EJ, Chi HS, Kim ES, et al. Ontogeny of

natural killer cells and T cells by analysis of BCR-ABL rearrangement
from patients with chronic myelogenous leukaemia. Br J Haematol
2000; 111: 216-22.