

복합적 염색체 이상을 보인 비분비형 형질세포백혈병 1례

연세대학교 원주의과대학 임상병리과학교실¹, 내과학교실²

이경아¹ · 권오건¹ · 오기진¹ · 윤갑준¹ · 이종인²

= Abstract =

A Case of Non-secretory Plasma Cell Leukemia with Complex Chromosomal Abnormalities

Kyung A Lee, M.D.¹, Oh Gun Kwon, M.D.¹, Ki Jin Oh, M.T.¹
Kap Jun Yoon, M.D.¹ and Jong In Lee, M.D.²

*Departments of Clinical Pathology¹ and Internal Medicine²,
Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea*

We report a case of non-secretory plasma cell leukemia with complex chromosomal abnormalities including t(11;14)(q13;q32).

A 57-year-old man was admitted to hospital due to anemia, thrombocytopenia and renal insufficiency. Bone marrow examination and peripheral blood smear revealed a large number of immature plasma cells with positivity for CD38. Monoclonal gammopathy or abnormal paraproteins were not observed in serum protein electrophoresis and immunofixation. The cytogenetic analysis showed complex chromosomal abnormalities[45,XY,-1,t(11;14)(q13;q32), t(12;17)(p13;q21)]. He was died of adult respiratory distress syndrome on the 6th hospital day.

Key Words : Non-secretory plasma cell leukemia, chromosomal abnormalities, t(11;14)(q13;q32)

서 론

형질세포백혈병은 다발성골수종과 더불어 골수내 형질세포의 클론성 증식을 특징으로 하며 형질세포가 말초혈액 백혈구의 20% 이상이거나 절대 수치가 $2 \times 10^9/L$ 이상이면 진단할 수 있다.¹⁾ 형질세포백혈병의 임상 양상은 다발성골수종과 유사하며

이경아 : 220-701, 강원도 원주시 일산동 162번지

연세대학교 원주기독병원 임상병리과

Tel : (0371)741-1592 Fax : (0371)731-0506

말초혈액에의 형질세포 출현 및 기타 장기 침윤 소견이 나타난다.

국내에서는 1973년 첫 증례가 보고된 이후 지금 까지 25예 정도가 보고된 바 있다.²⁻⁵⁾ 그러나 국내 보고에서 아직까지 형질세포백혈병의 염색체 이상에 대해서는 보고된 바 없다. 이에 저자들은 t(11;14)(q13;q32)을 포함한 복합적 염색체 이상을 보인 비분비형 형질세포백혈병 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 배○, 남자 57세

주소: 배통, 비출혈

현병력: 입원 2개월 전부터의 배통을 주소로 개인병원 입원 중 혈액뇨질소와 크레아티닌 수치가 상승하고, 말초혈액 검사상 빈혈 및 혈소판감소증이 관찰되어 본원으로 전원되었다.

과거력 및 가족력: 특이 사항 없음

이학적 소견: 입원 당시 혈압은 130/80mmHg, 맥박은 110회/분, 호흡수는 24회/분, 체온은 37°C였다. 좌측하 폐에서 수포음이 청진되었으며 텁프전종대 및 간비종대는 관찰되지 않았다.

검사 소견: 입원 당시 말초 혈액 검사 소견은 백혈구 $24,910/\mu\text{L}$ (분질증성구 16%, 대상증성구 12%, 림프구 11%, 단구 1%, 호산구 1%, 미성숙형 질세포 59%), 혈색소 9.1 g/dL , 혈소판은 $57,700/\mu\text{L}$ 였다(Fig. 1). 혈청생화학 검사상 총단백/알부민 $6.0/3.8 \text{ g/dL}$, 총빌리루빈 0.7 mg/dL , alkaline phosphatase 153 U/L , AST/ALT $153/108 \text{ U/L}$, LDH 805 U/L , Ca/P $16.1/4.3 \text{ mg/dL}$, BUN/creatinine $43.9/2.6 \text{ mg/dL}$, beta-2 microglobulin 16.4 mg/dL 였으며, 혈청면역글로불린은 IgG, IgA, IgM, IgD가 각각 544.0, 20.0, 29.3, 0.33 mg/dL으로 정상 범위 또는 정상보다 낮은 수치였다. 혈청단백전기영동 검사

및 면역전기영동 검사 결과 단일클론갈마병증 및 비정상적인 면역글로불린은 관찰되지 않았다. 요검사 결과 Bence-Jones 단백은 음성이었고 24시간 총 단백량은 381mg이었다. 말초혈액에서 유세포분석기를 이용하여 시행한 면역표현형 검사 결과 CD38이 98.8%로 양성이었다.

X선 검사소견: 단순흉부사진상 폐렴과 폐부종 소견이 관찰되었으며 복부초음파 소견상 양쪽 신실 질 질환이 관찰되었다.

골수 검사소견: 골수 검사는 건강천자되었으며 touch imprint(Fig. 2) 및 골수생검 슬라이드(Fig. 3)에서 미성숙한 형질세포의 미반성 침윤이 관찰되었다. 골수생검에서 시행한 면역글로불린 및 경쇄에

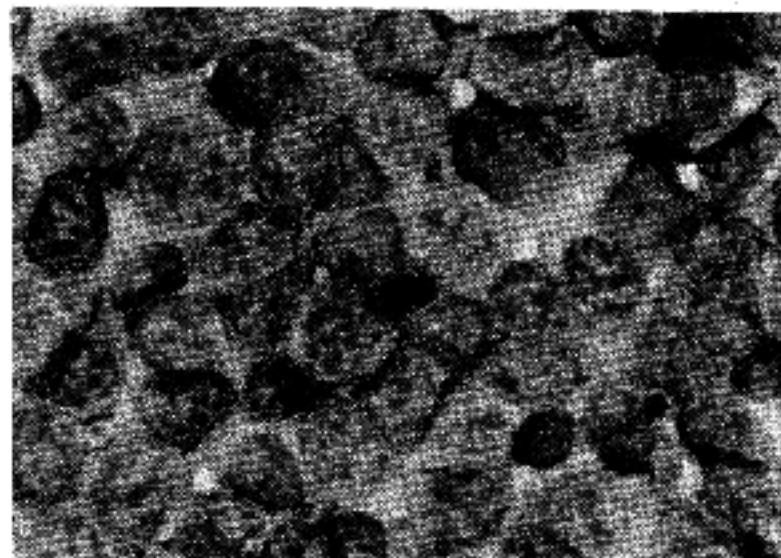


Fig. 2. Plasma cells in bone marrow touch imprint preparation(Wright stain, $\times 1,000$).

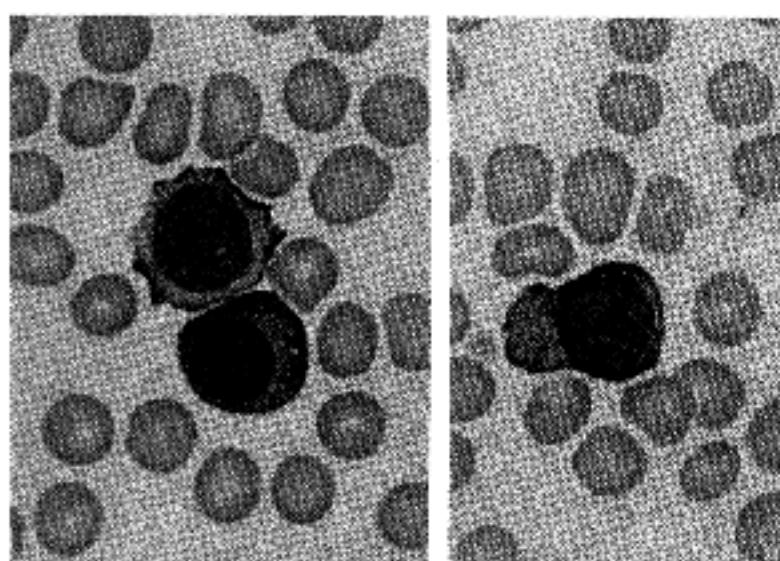


Fig. 1. Immature plasma cells with cytoplasmic projections in peripheral blood smear(Wright stain, $\times 1,000$).

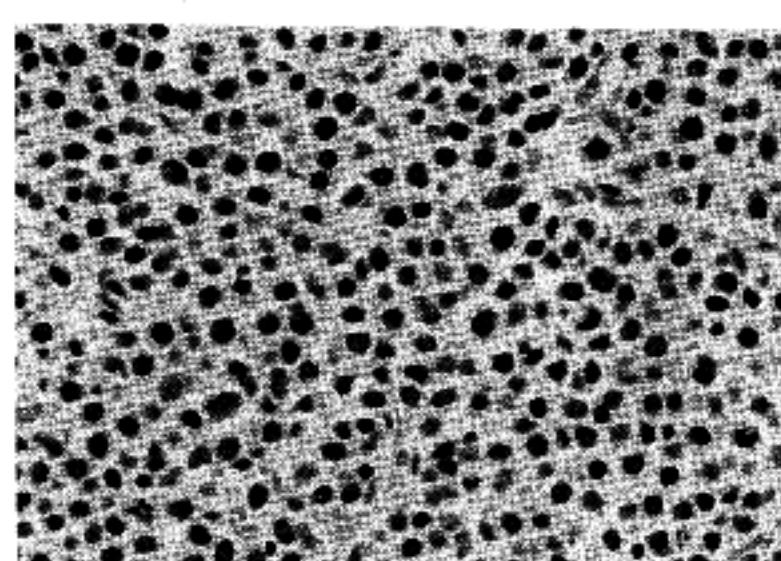


Fig. 3. Bone marrow biopsy section reveals packed marrow showing diffusely infiltrated immature monotonous plasma cells(H&E stain, $\times 400$).

복합적 염색체 이상을 보인 비분비형 형질세포백혈병 1례



Fig. 4. Partial G-banded karyotypes in this patient(A)-1, (B)t(11;14)(q13;q32), (C)t(12;17)(p13;q21).

대한 면역화학 염색 결과는 모두 음성이었다.

염색체 검사소견 : 환자의 말초혈액을 이용한 세포유전학적 검사 결과 전체 15개의 중기 세포가 모두 45, XY, -1, t(11;14)(q13;q32), t(12;17)(p13;q21)의 핵형을 나타내었다(Fig. 4).

경 과 : 환자는 입원 6일째 성인성호흡곤란증후군으로 사망하였다.

고 찰

형질세포백혈병에서 염색체 이상의 빈도는 다발성골수종에 비하여 높으며 수적 이상의 양상이나 절단 부위는 다발성골수종에서와 유사하다.^{6, 7)} 염색체 1, 11, 14번의 이상이 혼하며 특히 염색체의 구조적 이상으로는 t(11;14)(q13;q32)이 가장 혼한 것으로 알려져 있다. 본 증례에서도 형질세포백혈병에

서 가장 혼한 염색체 1번의 결손과 t(11;14)(q13;q32)이 관찰되었다.

염색체 1번의 구조적 이상은 염색체 이상을 가진 형질세포백혈병의 2/3에서 관찰된다. 염색체 이상의 종류는 전위, 결손 등 다양하며 그 절단 위치 또한 일정치 않다. 염색체 1번 이상은 단독으로 관찰되는 경우는 드물며 본 증례에서와 같이 보통 염색체 14번 장완 이상과 동반되는 경우가 혼하다. 그러므로 1번 염색체의 이상은 t(11;14)(q13;q32)와 같은 일차적 염색체 이상에 동반되는 이차적 염색체 이상으로 생각된다.⁸⁾

t(11;14)(q13;q32)는 B형 만성림프구증식성질환 특히 mantle세포림프종과 관련된 염색체 이상으로서 염색체 14번 장완의 32부위는 면역글로불린의 중쇄에 대한 유전자가 위치하며 11번 장완의 13부위는 BCL-1 유전자가 위치한다고 알려져 있다^{9, 10)}. 특히 BCL-1 유전자내에는 PRAD1/cyclinD1이라는 암유전자가 위치하고 있어서 면역글로불린 유전자와 재배열이 일어날 경우 이 유전자가 과표현된다. 그러므로 PRAD1/cyclinD1 유전자의 증폭은 mantle세포림프종의 병인과 연관된 중요한 분자유전학적 지표로 생각되고 있다.¹¹⁾

최근에는 t(11;14)(q13;q32)가 관찰되는 다발성골수종 및 형질세포백혈병에서 PRAD1/cyclinD1 유전자의 증폭과 병인 및 예후와의 관련성에 관한 연구가 진행되고 있다.^{12, 13)} CyclinD1은 세포주기의 G2-S 전환 과정을 조절하는 유전자로서 이 유전자가 과표현되면 형질세포백혈병 또는 다발성골수종의 임상 경과가 더욱 악화될 수 있다는 것이다. Shizaki 등은 t(11;14)를 가진 형질세포백혈병에서 PRAD1/cyclinD1 유전자가 증폭되어 있음을 보고한 바 있다.¹²⁾ 또한 Raffeld 등은 신선한 골수종 세포계에서 t(11;14)의 빈도가 높은 것을 관찰할 수 있었는데 이는 종양세포가 골수의 증식을 하는데 있어서 PRAD1/cyclinD1 유전자의 활성화가 중요한 역할을 하고 있음을 반영하는 현상이라고 하였다.¹⁴⁾ 그러나 일부에서는 PRAD1/cyclinD1 유전자의 증폭과 mantle세포림프종의 병리학적 소견과는 상관관계가 없었다고 보고한 바 있다.¹¹⁾ 또한 mantle세포림프종

과 다발성골수종은 염색체의 전위를 유발하는 림프 구내 유전자 재배열의 종류가 다르므로 이러한 염색체 전위는 염색체 부위 즉 암유전자와 관련되어 있다기보다는 종양의 종류와 연관성이 있다는 가설이 제기되고 있다.¹⁵⁾ 위에서 설명한 바와 같이 PRAD1/cyclinD1의 증폭과 형질세포백혈병의 병인과의 관련성에 대해서는 아직까지 논란의 여지가 있으므로 향후 연구되어야 할 것으로 생각된다.

t(12;17)(p13;q21)은 급성림프구성백혈병의 0.2%에서 보고된 바 있으며 아직까지 분자유전학적 역할에 대해서는 알려진 바 없다.¹⁶⁾

본 환자의 검사소견에서 혈청 beta-2 microglobulin, LDH, 혈액뇨질소, 칼슘 및 크레아티닌 수치가 모두 증가되어 있었고 말초혈액도 말 검사상 돌기를 가진 형질세포가 다수 관찰되었으며 복합적인 염색체 이상이 관찰되었던 소견 등이 모두 나쁜 예후 인자들로^{5, 17)} 환자의 추적 관찰이 필요하다.

앞으로 형질세포백혈병 및 다발성골수종에서 염색체 이상 및 PRAD1/cyclinD1 유전자와 임상적 관련성에 대한 연구가 이루어져야 될 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 배통과 비출혈을 주소로 내원한 57세 남자 환자에서 t(11;14)(q13;q32)을 포함한 복합적 염색체 이상을 동반한 비분비형 형질세포백혈병 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Kosmo MA, Gale RP : *Plasma cell leukemia* *Semin Hematol* 24:202-207, 1987
- 2) 송인성, 김원동, 정숙하, 강석영, 김용일 : 혈관 외피종을 동반한 형질세포백혈병 1예. 대한내과학회지 16:137-140, 1973
- 3) 윤휴중 : 형질세포백혈병. 대한혈액학회지 29:165-167, 1994
- 4) 배진호, 정성복, 이경희, 현명수 : 비분비성 형질

- 세포백혈병 1예. 대한혈액학회지 31:491-498, 1996
- 5) 류남희, 김상경, 전창호, 서현석, 신동건 : 위족을 가지는 형질세포백혈병 1예. 대한임상병리학회지 17:547-552, 1997
- 6) Ueshima Y, Fukuura S, Nagai K, Takatsuk K, Uchino H : *Cytogenetic studies and clinical aspects of patients with plasma cell leukemia and leukemic macroglobulinemia*. *Cancer Res* 43:905-911, 1983
- 7) Jonveaux P, Berger R : *Chromosome studies in plasma cell leukemia and multiple myeloma in transformation*. *Genes chromosomes Cancer* 4:321-329, 1992
- 8) Heim S, Mitelman F : *Cancer Cytogenetics*, 2nd ed. New York, A John Wiley & Sons Inc. 1995, pp. 255-256
- 9) Weisenburger DD, Sanger WG, Armitage JO, Purtilo DT : *Intermediate lymphocytic lymphoma: Immunophenotypic and cytogenetic findings*. *Blood* 69:1617-1621, 1987
- 10) Tsujimoto Y, Jaffe E, Cossman J, Gorham J, Nowell P, Croce C : *Clustering of the break points on chromosome 11 in human B-cell neoplasm with the t(11;14) chromosome translocation*. *Nature* 315:340-343, 1985
- 11) Bosch F, Jares P, Campe E : *PRAD-1/cyclin D1 gene overexpression in chronic lymphoproliferative disorders: A highly specific marker of mantle cell lymphoma*. *Blood* 84:2776-2782, 1994
- 12) Shimazaki C, Goto H, Araki SI, Tatsumi T, Takahashi R, Hirai H, Kikuta T, Yamagata N, Ashihara E, Inaba T, Fujita N, Suzuki R, Nakagawa M : *Overexpression of PRAD1/cyclinD1 in plasma cell leukemia with t(11;14)(q13;q32)*. *Int J Hematol* 66:111-115, 1997
- 13) Meeus P, Stul Ms, Mecucci C, Cassiman JJ, Van Den Berghe H : *Molecular breakpoints of t(11;14)(q13;q32) in multiple myeloma*. *Cancer Genet Cytogenet* 83:25-27, 1995

복합적 염색체 이상을 보인 비분비형 형질세포백혈병 1례

- 14) Raffeld M, Jaffe ES : *BCL-1, t(11;14) and mantle cell derived lymphoma.* *Blood* 78:259-263, 1991
- 15) Chesi M, Bergsagel L, Brents LA, Smith CM, Gerhard DS, Kuehl WM : *Dysregulation of cyclinD1 by translocation into an IgH gamma switch region in two multiple myeloma cell lines.* *Blood* 88:674-681, 1996
- 16) Krance RA, Raimond SC, Dubowy R, Estrada J, Borowitz M, Behm F, Land VL, Pullen J, Carroll AJ : *t(12;17)(q13;q21) in early pre-B acute lymphoid leukemia.* *Leukemia* 6:251-255, 1992
- 17) McClatchey KD : *Clinical Laboratory Medicine, 1st ed.* Baltimore. Williams & Wilkins 1994, p992