

급성 거핵아구성 백혈병 1례

영남대학교 의과대학 내과학교실
김영진 · 김태년 · 현명수
심봉섭 · 이현우

영남대학교 의과대학 임상병리학교실
김 정 속

서 론

급성 거핵아구성 백혈병은 거핵세포 계통의 전구세포가 증식하고 심한 골수섬유화가 진행되는 특징을 가진 질환이다. 1931년 van Boros와 Karenyi가 형태학적인 관찰을 통해 급성 거핵아구성 백혈병의 첫예를 발표한 이후, 1981년 Bain등²⁾이 처음으로 혈소판 과산화효소로 확진한 급성 거핵아구성 백혈병을 보고하였다. FAB* 그룹에서 정의한 급성 거핵아구성 백혈병(AML, M7)의 확진 기준인 혈소판 과산화효소 양성반응의 전자현미경 소견과 거핵구와 혈소판에 특이성을 갖는 단세포군 항체를 이용한 방법 중³⁾, 저자들은 단세포군 항체로 확진한 후 완전관해에 도달한 급성거핵아구성백혈병 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환자 : 서○재, 17세, 학생

주소 : 인후통 및 호흡곤란

과거력 : 특기사항 없음

현병력 : 환자는 건강히 지내오다 입원 15일전 인후통과 호흡곤란이 발생하여 개인병원에서 치료후 증상의 호전이 있었으나 그 후 다시 인후통과 호흡곤란, 전신쇠약감, 두통이 있어 본

원에 내원하였다.

이학적소견 : 입원 당시 간 비대, 비장 비대 및 임파절 비대는 없었으며 폐, 심장 청진소견은 정상이었다. 결막 창백 및 편도선 비대가 보였다.

검사 소견 : 입원 당시 백혈구수는 11,400/mm³, 혈색소 8.0g/dl, 혈소판수 103,000/mm³이었으며 differential count상 다핵구가 1%, 임파구가 34%, 아구세포가 65%였다. MCV 90.2fl, MCH 32.6pg, s-Iron 145ug/dL(120-140), TIBC 215ug/dL(251-347)이었고, Ferritin은 535.05ng/ml(M : 25-400)로 증가되어 있었다.

말초혈액도말 소견상 적혈구는 중등도의 normocytic normochromic anemia를 백혈구는 mild leukocytosis와 좌향 이동과 미성숙한 아세포(Fig. 1.)를 보였고 혈소판은 중등도로 감소되어 있었다. 골수천자생검 시행시 흡입이 잘 되지 않았으며, 골수천자도말 소견상 주로 아세포로 구성된 hypercellularity(Fig. 2.)를 보였고 아구형 세포는 하나 혹은 그 이상의 분명한 핵소체를 가진 원형의 큰 핵과 중등도의 세포질을 보였으며 erythroid와 myeloid series는 억제되어 있었다. 아세포는 irregular bubbling cytoplasmic margin을 보였고, platelet shedding off소견(Fig. 3.)을 보였다. 아세포는 PAS에 양성반응을 보이는 과립(Fig. 4.)을 보였으며, Peroxidase에

음성을 N-S esterase에 양성반응을 나타내었

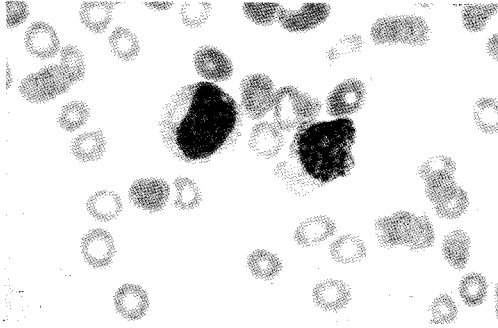


Fig. 1. Two blasts in peripheral blood. (Wright-Giemsa Stain ×1000)

다.

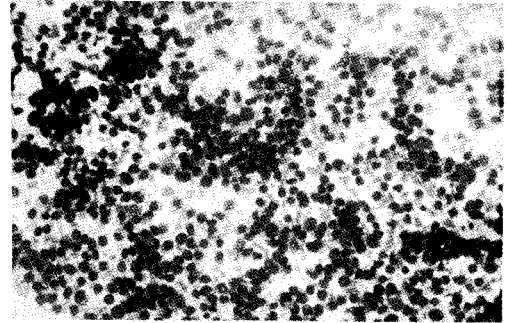


Fig. 2. Bone marrow aspirate showing hypercellularity mainly composed of blast. (Wright-Giemsa Stain ×200)

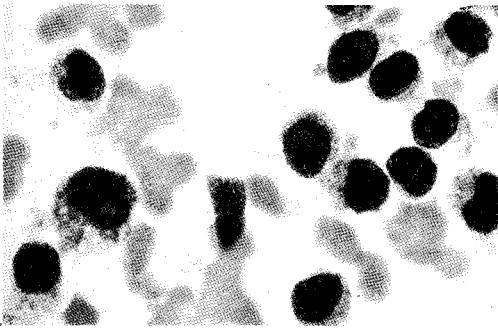


Fig. 3. Bone marrow aspirate showing blasts with irregular bubbling cytoplasmic margins giving an impression of platelets shedding off. (Wright-Giemsa Stain ×1000)

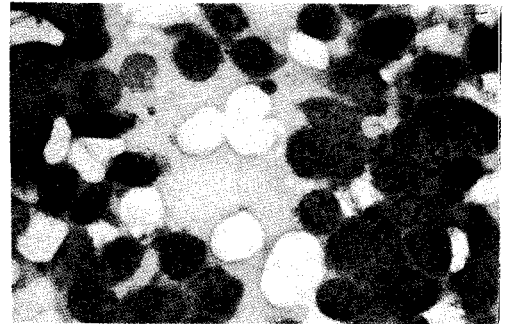


Fig. 4. Bone marrow aspirate showing PAS-positive granules in the cytoplasm of the blasts and satellite bodies which seem to be shed off platelets. (Wright-Giemsa Stain ×1000)

골수생검상 : 생화학검사항 Alkaline phosphatase 146 I.U./L, LDH는 I.U./L로 증가되어 있었다. Prothrombin time은 10.1, PTT는 29.7로 정상범위였다.

이상의 소견으로 급성 거핵아구성 백혈병을 의심하여, 확진을 하기위해 단세포군 항체검사 (FAScan method)를 시행하였다. 아세포군은 Anti-Gp IIIa단세포군 항체에 100% 양성반응을 보여 급성 거핵아구성 백혈병으로 확진되었다 (Table 1).

Table 1. Immunophenotyping by FAScan method

Immunologic marker	Positive %	Result
Anti-Leu-4 (CD 3)	4.2 %	-
Anti-Leu-9 (CD 7)	12.0 %	-
Anti-CALLA (CD10)	0.1 %	-
Anti-HLA-DR (-)	99.0 %	+
Anti-Leu-MI (CD15)	32.2 %	+
Anti-TdT	%	-
Anti-Gp IIIa	100.0 %	+
Anti-KAPPA	4.3 %	-
Anti-LAMBDA	2.5 %	-

치료 및 경과 : Daunorubicin과 Are-C로 관해 유도를 시행하였고 치료시각 후 34일째 시행한 말초혈액 소견상 백혈구 5,300/mm³, 혈색소 9.8 g/dl, 혈소판 265,000/mm³으로 골수천자 소견상 아세포 1.5%로 완전관해가 되었고 이후 강화요법을 시행중이며 경과 관찰 중이다.

고 찰

급성 거핵아구성 백혈병은 거핵세포계통의 전구세포가 증식하는 질환으로 1931년 Van Bores와 Karenyi가 형태학적인 관찰을 통해 급성 거핵아구성 백혈병을 처음 발표한 이후 급성 거핵아구성 백혈병은 골수증식성증후군, 혹은 급성 백혈병의 한변형으로 생각되어왔다¹⁻⁶⁾.

1972년 Breton등⁸⁾이 핵막과 조망상체(rough endoplasmic reticulum)에만 특징적으로 염색되는 거핵구 및 혈소판 과산화효소 염색양상을 전자현미경으로 관찰하였고, 1981년 Bain등²⁾이 처음으로 혈소판 과산화효소로 확진한 급성 거핵아구성 백혈병을 보고 하였다. 이후 혈소판 과산화효소나 단세포군 항체로 확진한 거핵아구가 증식된 급성 백혈병 사례가 계속 발표되었다. 이에 FAB그룹에서는 1985년 16예를 재고 후 급성 거핵아구성 백혈병을 급성골수성 백혈병의 분류에 포함시켜 M7이라 하고, 혈소판 과산화효소 양성반응의 전자현미경 소견과 거핵구와 혈소판에 특이성을 갖는 단세포군 항체를 이용한 확진 기준을 마련하게 되었다⁷⁾. 전자현미경으로 혈소판 과산화효소 양성반응을 관찰하여 확진한 것은 국내에서는 1986년 이등⁸⁾의 보고가 그 첫 예이다.

현재까지 급성 거핵아구성 백혈병은 과거에 세포특수염색으로 구분될 수 없었던 질병인, 급성 임파구성 백혈병의 일부(ALL, L2), 만성 골수성 백혈병에서 아세포 발증(blast crisis)으로 이행된 경우의 일부⁹⁻¹²⁾, 급성 골수 섬유증

(acute myelofibrosis)¹³⁻¹⁵⁾, 골수 아세포와 함께 거핵아구가 혼합 증식되는 급성 골수성 백혈병의 일부¹⁶⁾를 포함하는 것으로 알려져 있다.

급성 거핵아구성 백혈병은 매우 드문 질환이나 특징적인 임상증상과 혈액소견을 갖는 독립된 혈액질환⁷⁾으로 분류(AML, M7)되고 있으며 비정형적인 거핵구의 증식과 더불어 거핵세포계통의 전구세포(거핵아구)가 증식하며 대부분 말초혈액에는 백혈구수가 정상보다 적으며, 아구형 세포도 비교적 적은수가 출현하는 것이 그 특징이다^{2,17)}.

다른 백혈병과 비슷하게 발병원인은 불분명하지만 cytogenic abnormality와 염색체 이상이 많은 경우에서 증명되고 있다¹⁸⁻²⁰⁾. 이 질환은 경과가 빠르고 치명적이며, 대부분 화학요법에 잘 반응하지 않으며, 초기 증상발현 후 1년 이내에 대부분의 환자가 사망한 것으로 보고되어 있다^{13,18)}.

발생빈도는 50세 이상의 환자에서 증가하는 경향을 보이며, 남녀간의 발생빈도 차이는 크지 않다^{13,21)}. 급성 거핵아구성 백혈병은 성인의 급성 골수성 백혈병의 3-12% 혹은 5%를 차지한다고 보고되어 있으며²²⁻²⁴⁾ 국내에서는 전체 급성골수성백혈병 중 4.2%의 빈도를 보였다고 하였다^{25,34)}. 어린이의 경우 발생빈도는 더욱 감소하며 염색체 이상, 특히 Down syndrome등이 밀접한 관계가 있는 것으로 생각된다¹⁸⁾. 혈액소견은 일반적으로 pancytopenia를 보이며, 이에 따라 창백, 전신쇠약감, 출혈 등의 임상증세를 유발할 수 있다^{13,18)}. 그러나 백혈구수가 정상에 가까운 경우³²⁾와 혈소판수가 증가되었던 레¹⁸⁾도 보고 되고 있다. 종종 비정상적인 대형 혈소판이 보일 수도 있다^{28,29)}. 적혈구의 형태는 약간의 anisocytosis와 poikilocytosis를 보이며, 아세포는 약간 증가하는 경우가 대부분이다^{18,32)}. 간비종대와 임파절의 종대는 드물다^{18,30)}.

급성 거핵아구성 백혈병을 의심할 수 있는

소견은 급성 백혈병의 조건인 말초혈액의 아세포 존재와 골수에서 유핵세포의 30% 이상의 아세포 여야하고 첫째, 말초혈액도말에서 혈소판수가 정상이거나 증가하고 거대 혈소판을 동반하며, 골수에서 다양한 형태의 거핵세포가 관찰되는 경우 둘째, 아세포의 형태가 세포질 돌기를 보이는 경우 셋째, 골수섬유화 넷째, 세포화학염색상 acid phosphatase에 국한성 양성반응을 보이고, ANAE(Alpha-Naphthyl-Acetate-Esterase)염색에서 국한성 혹은 미만성 양성반응과 PAS염색에서의 과립형양상의 염색형태를 보이고 SBB와 Peroxidase에는 음성을 나타내는 경우이다³¹⁾.

골수는 망상섬유화 되어 천자시 실패하는 경우가 많으며 blast infiltration, immature megakaryocyte의 증가 등을 볼 수 있고 myeloid와 erythroid계열은 보존되거나 약간 감소한다^{13, 18, 32)}. 이때의 광범위한 골수섬유화는 megakaryoblastic leukemia에 의한 2차적 변화로 인해 생기고 가역적인 것으로 생각되고 있다. 초진시 광범위한 섬유화는 예후가 좋지 않을 것을 암시한다^{26, 33)}. 혈청 leukocyte alkaline phosphatase치는 정상이나, lactic acid dehydrogenase는 현저히 증가한다.

일반적으로 진단은 광학현미경 하의 형태학적 특징에 의해 이루어지나 확진은 최근에 개발된 전자현미경을 이요한 세포내 platelet peroxidase oxidation(POO)을 이용하는 방법^{7, 33)}과 단세포군 항체를 이용하여 혈소판 특이항원인 Glycoprotein I b, II a b/III a, IIIa등과 antifactor VIII immunoperoxidase를 이용하는 방법^{6, 24, 34-37)}으로 한다. 특히 platelet peroxidase는 megakaryocyte maturation동안 합성되는 것으로, 이 계열의 specific enzyme marker로 생각되고 있으며³⁵⁾가장 미성숙한 단계의 세포에서부터 성숙한 세포까지 모두 검출된다. 단세포군 항체중 GP I b와 FVIIIa관련 항체는 GP II b/III나 GP III a

보다 좀 더 성숙한 단계의 세포부터 양성반응을 보인다^{34, 35)}. 만일 단세포군 항체로만 검사한다면 실제로 거핵아구임에도 불구하고 음성반응을 보일 수 있으므로 주의를 요한다.

치료로는 화학요법(cytotoxic drug)이 시도되었으나, 빠르고 치명적인 경과를 취하여 관해가 잘 오지 않는다³⁶⁾. 성인의 경우 corticosteroid, 6-mercaptopurine, vincristine등을 단독으로 사용하거나 predenison과 vincristine을 함께 사용한 복합화학요법이 시도되었으나 실패하였다^{37, 39, 40)}. cytosine-araboside, daunorubicin이나 adriamycine을 복합하여 치료한 후 완전관해가 된것이 보고 된바 있으며^{14, 41)}, 골수이식후의 집중적인 화학요법과 방사선 치료가 시도되고 있고, 단독화학요법보다 효과가 있는 것으로 보고되고 있다²¹⁾.

본 증례에서는 말초혈액도말 소견상 아세포가 65%였고, 혈소판수가 107,000/mm³으로 감소하였으며, 골수에 다양한 형태의 거핵세포가 관찰되었고, 골수에 95.5%의 아세포 충실도를 특징적인 아세포의 세포질 돌기와 골수 섬유화가 보였고, PAS(+), N-S esterase(+), Peroxidase(-)를 보여 급성 거핵아구성 백혈병을 의심하고 단세포군 항체(Anti-GP IIIa)를 이용하여 확진한 후 Daunorubicin과 cytosine-araboside로 치료하여 완전관해가 유도 되었다.

결 론

17세 남자환자에서 단세포군 항체로 확진하고 완전관해에 도달한 급성 거핵아구성 백혈병 1례를 경험하였다. 이에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. 이미애, 홍기숙, 한운섭, 김옥경 : 다운증

- 후군(Dwon's syndrome)과 동반된 급성 골수섬유증, 대한임상병리학회지 5 : 127-131, 1985.
2. Bain BJ, Catovsky D, O'Maureen OB : *Megakaryoblastic leukemia presenting as acute myelofibrosis - A study of four cases with the platelet peroxidase reaction.* Blood 58 : 206-13, 1981.
 3. Den Ottolander GJ, Veled JT, Brederoo P, Geraedts JPM, Slee PHT, Willemze R, Zwaan FE, Haak HJL, Muller HP, Bieger R : *Megakaryoblastic leukemia(acute myelofibrosis) : A report of three cases.* Br J Haematol 42 : 9-20, 1979.
 4. Hurban RH, Kuhjda FP, Mann RB : *Acute Myelofibrosis, Immunohistochemical Study of Four Cases and Comparison with Acute Megakaryocytic Leukemia.* Am J Clin Pathol 88 : 578-88, 1987.
 5. Bretone Gorus J, Guichard J : *Ultrastructural localization of peroxidase activity in human platelets and megakaryocytes.* Am J Pathol 66 : 277-93, 1972.
 6. Yomekura S, Nagao T, Hiroyuki and Qrimori S : *Increased Collagen Synthesis of Bone Marrow fibroblasts by Materials Released from Platelets of Chronic Granulocytic Leukemia and Polycythemia vera.* Qcta Haemat. 75 : 6-11, 1986.
 7. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. : *Criteria for the Diagnosis of Acute leukemia of Megakaryocyte Lineage(M7).* Ann Int Med 103 : 406-62, 1985.
 8. 이동순, 조한익, 김병국 : 급성 거핵아구성 백혈병 1예, 대한혈액학회지 20 : 169-72, 1985.
 9. William WC and Weiss GB : *Negakaryoblastic transformation of chronic myelogenous leukemia.* Cancer 49 : 921-26, 1982.
 10. Lewis DS, Thempson Mand Hudson E, Liberman M M, Samson D : *Down's syndrome and acute megakaryoblastic leukemia A case report and review of the literature* Acta Haematol 70 : 236-42, 1983.
 11. Silverstein MN, Brown AL, Linman JW and Minn R : *Idiopathic myeloid metaplasia its evolution into acute leukemia.* Arch Intern Med 132 : 709-12, 1973.
 12. Boxer LA, Camitta BM and Bernberg : *Myelkofibrosis-Myeloid metaplasia in childhood.* Pediatrics 55 : 861-65, 1975.
 13. Bearman RM, Pangalis GA and Rappaport H : *Acute(Malignant) myelosclerosis.* Cancer 43 : 279-93, 1979.
 14. Rupani M : *Acute myelofibrosis.* Am J Clin Pathol 77 : 475-478, 1982.
 15. Bergsman KL, and Vanslyck EJ : *Acute myelofibrosis. An accelerated variant of angogenic myeloid metaplasia* Ann Int Med 74 : 232-235, 1971.
 16. Weisenberger DD : *Acute myelofibrosis terminating as acute myeloblastic leukemia.* Am J Clin Pathol 73 : 128-32, 1980.
 17. Mirchandani and Pauluke M : *Acute megakaryoblastic leukemia,* Cancer. 50 : 2866-2872, 1983.
 18. Chan WC, Brynes RK, Kina TH, Verrs A, Schick C, Green RJ and Regab AH : *Acute megakaryoblastic leukemia in early childhood.* Blood, 62 : 92-98, 1976.
 19. Nowell P, Jensen J, Gardner F, Murphy S, Chaganti RSK, German J : *Chromosome studies in "preleukemia". III. Myelofibrosis,*

- Cancer*, 38 : 1873-81, 1976.
20. Van Slyck EJ, Weis L and Dully M : *Chromosomal evidence for the secondary role of fibroblastic proliferation in acute myelofibrosis*. *Blood*, 36 : 729-35, 1970.
 21. Smith JW, Shulman H, Thomas ED, Fefer A, and Buchner CD : *Bone marrow transplantation for acute myelosclerosis*. *Cancer*, 48 : 2198-2203, 1981.
 22. Jandl JH : *Blood Textbook of Hematology, 1st ed.* p631, Boston/Toronto, Little Brown and Company. 1987.
 23. Huang MJ, Li CY, Nicholas WL, Young JH, Kartzmann JA : *Acute Leukemia With Megakaryocytic Differentiation : A study of 12 case Identified Immunocytochemically*, *Blood* 64 : 427-439, 1984.
 24. Vago JF, Weisenburger DD. : *Acute megakaryocytic leukemia with Myeloid/Monocytic Differentiation*, *Am. J. Surg. Pathol.* 11 : 883-89, 1987.
 25. 김종원, 박효순, 박명희, 조한익, 김상인. : 급성 백혈병의 FAB분류, 1982년부터 1987년까지 서울대학병원 증례분석. 대한혈액학회지 23 : 301, 1988(초록).
 26. Bird Thomas and Procter Stephan J. : *Nalignant myelosclerosis, Myeloproliferation disorder of leukemia?* *Am. J. Clin. Pathol.*, 67 : 512-520, 1977.
Qllegra SR, Broderick PA : *Acute aleukemic megakaryocytic leukemia, report of a case* *Am. J. Clin Pathol* 55 : 197-205, 1971.
 28. Chan BWB, Flemans RJ, Zbinden G : *Acute leukemia with megakaryocyte predominance*. *Cancer* 28 : 1343-1439, 1971.
 29. 최성엽, 박명희, 김상인 : 급성 거핵아구성 백혈병 1예. 대한병리학회잡지 15 : 288, 1981.
 30. Fabich Douglas R. and Faich Peter C. : *Acute myelofibrosis, A report of three cases*. *Am. J. Clin. Pathol.* 67 : 334-348, 1977.
 31. 신보문, 박명희, 조한익, 김상인, 하일수, 안효섭, 김병국 : 급성 거핵아구성 백혈병으로 확진된 7예의 혈액학적 분석. 대한혈액학회지 23 : 464-69, 1988.
 32. Habib A, LEE H and Chan M : *Acute myelogenous leukemia with megakaryoblastic myelosis*. *Am. J. Clin. Pathol.* 58 : 206, 1981.
 33. Breton-Gorius J, Reyes F, Duhamel, G, Majman A and Gorin N.C. : *Megakaryoblastic acute leukemia. Idenetification by the ultrastructural demonstration of platelet peroxidase*. *Blood*, 51 : 45-60, 1978.
 34. Vainchenker W, Deschamps JF, Bastin JM, Guichard J, Titeux M, Gorius BJ, McMichael AJ : *Two Monoclonal Antiplatelet Antibodies as Markers of Human Megakaryocyte Maturation ; Immunofluorescent Staining and Platelet Peroxidase Detection in Megakaryocyte Colonies and in In Vivo Cells form Normal and Leukemia patient*. *Blood* 59 : 514-521, 1982.
 35. De Cliveira MSP, Gregory C, Matutes E, Parreira A, Catovaky D : *Cytochemical profile of megakaryoblastic leukaemia ; a study with cytochemical methods, monoclonal antibodies, and ultrastructural cytochemistry*. *J Clin Pathol* 40 : 663-699, 1987.
 36. Breton Gorius J, Reyes F, Vernant JP, Tulleh M, Dreyfus V : *The Blast Crisis of Chronic Granulocytic Leukemia ; Negakaryoblastic Nature of Cells and Revealed by the Presence of Platelet Peroxidase A Ctyochemical Ultrastructural Study*. *Br J Haematol* 39 : 295-

- 303, 1987.
37. Innes DJ, Mills Se, Walker GK, : *Megakaryocytic Leukemia, Identification Utilizing Antifactor VIII Immunoperoxidase. Am J of Clin. Pathol* 77(1) : 107-110, 1982.
38. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA : *Hematology. 3rd ed. U.S.A. McGraw-Hill Book Company* 1983, P 243.
39. 박성희, 성시열, 손창학, 이춘희, 박숙자 : Megakaryoblastic leukemia 1예. 대한혈액학회잡지 19 : 265-69, 1984.
40. Hillman F, Forrester RM : *Nyelofibrosis simulating acute leukemia in a female infant with Down's syndrome, Irish J. Med Sc* 1 : 167-73, 1968.
41. Pui CH, Williams DL, Scarborough V, Jackson CW, Price R, Murphy S : *Acute megakaryoblastic leukemia associated with intrinsic platelet dysfunction leukemia associated with intrinsic platelet dysfunction and constitutional ring 21chromosome in a young boy. Br J. Haematol.* 50 : 191-200, 1982.

- Abstract -

Acute Megakaryoblastic Leukemia

Young Jin Kim, Tae Nyun Kim, Myung Soo Hyun,
Bong Sup Shim, Hyun Woo Lee

*Department of Internal Medicine
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

Jung Suk Kim

*Department of Clinical Pathology
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

Acute Megakaryoblastic leukemia is a rare and rapidly fatal disease characterized by proliferation of megakaryocyte series and atypical megakaryocytes in the bone marrow. Acute Megakaryoblastic leukemia is suspicious when 1) megakaryocyte in peripheral blood, mixture of large and small mononuclear megakaryoblast in the bone marrow 2) cytoplasmic budding in blast 3) myelofibrosis (dense medullary overgrowth of reticulin fibers) 4) PAS(+), ANAE(+), SBB(-), peroxidase (-) and which is confirmed by platelet peroxidase oxidation on electromicroscope or monoclonal antibody. A case of acute megakaryoblastic leukemia was studied morphologically and monoclonal antibody.

Key words : *Acute Megakaryoblastic leukemia, Monoclonal antibody.*