

Application of multiplex reverse-transcriptase polymerase chain reaction for identification of leukemia associated gene abnormalities

Department of Hematology-Oncology, Ajou University School of Medicine

Hyoung Il Kim, Hyun Woo Lee, Seok Yun Kang, Jun Ho Jang, Joon Seong Park, Jin-Hyuk Choi, and Hugh C. Kim

Purpose : The best prognostic predictor for acute leukemia is known to be the findings of genetic abnormalities in leukemic cells. Multiplex RT-PCR (MRT-PCR) allows simultaneous detection of 29 fusion genes. This method can be used for detection of molecular abnormality in fresh unknown leukemic cases, as well as for molecular remission in follow-up cases. Our aim was to demonstrate whether a MRT-PCR system might be successfully used to screen a large number of patients with acute leukemia and compare the result with that of chromosome studies. **Design and Method :** Frozen bone marrow cells from patients, who were diagnosed with acute leukemia at Ajou university hospital between September 1994 and May 2006, were used for MRT-PCR. We performed MRT-PCR and compared with conventional cytogenetic study regarding the concordance rate and analyzed discordant cases regarding their types. **Results :** 132 samples (68 male and 64 female patients) were analyzed, and there were 99 AML, 25 ALL, 5 biphenotypic leukemia, 2 Juvenile myelomonocytic leukemia, and 1 patient of Hairy cell leukemia. We successfully obtained the mRNA from all frozen samples. In 30 cases, we identified gene abnormalities with chromosome studies and most of them (24/30), the same abnormalities were detected with MRT-PCR method. In 72 patients with normal karyotype by cytogenetic technique, we identified 30 translocations of clinical significance by MRT-PCR method. In these 30 discordant cases, there were 8 cases with t(8;21), 5 cases with t(15;17), 4 cases with t(9;22), 4 cases with t(9;11), 2 cases with t(11;19) and 7 others [t(9;9), inv(16), t(10;11), t(1;19), t(4;11), t(11;21), TAL 1d (40kb deletion)]. We analyzed overall survival of AML patients by chromosome study result and MRT-PCR. MRT-PCR was comparable with conventional chromosome study. **Conclusion :** There were 72.7% concordance between cytogenetic technique and MRT-PCR. Furthermore clinically significant translocations were detected by MRT-PCR in 30 of 102 normal karyotype patients, indicating improved sensitivity with MRT-PCR. Further investigations are needed to ascertain the usefulness of MRT-PCR as the screening tool of leukemic genetic abnormalities

골수 검사상 혈구 탐식증(Hemophagocytosis)을 보인 성인 환자들의 임상적 특성

서울대학교병원 내과학교실¹, 서울대학교병원 진단검사의학과학교실²

*오소연¹ · 김현경² · 김인호¹ · 윤성수¹ · 이동순² · 박선양¹ · 김병국¹ · 조한익²

배경 : 혈구탐식증은 면역체계의 조절 이상에 의해 대식세포가 혈구세포들을 탐식 하게 되어 나타나는 현상으로, 치명적인 HLH (Hemophagocytic lymphohistiocytosis) 부터 감염이나 종양과 연관된 반응성 혈구탐식증까지 다양한 형태로 존재한다. 관련된 질환에 따라 임상특성이나 예후가 다를 것으로 예상되어, 이에 대해 살펴보기로 하였다. **방법 :** 2004년 1월 1일부터 2006년 6월 31까지 골수검사 판독에 hemophagocytosis, hemophagocytic feature, hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH등의 단어가 있는 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. **결과 :** 조건을 만족하는 15세 이상 환자는 61명이며 남자 34명, 여자 27명 이었고 중앙연령은 45세(16-80세)였다. 골수 검사상 조직구가 유핵세포의 2%이상을 차지하며 왕성한 혈구탐식이 관찰되는 환자가 30명, 악성종양의 골수 침범과 함께 드물게 혈구탐식을 보이는 경우가 15명, 그 외 반응성 변화 등이 16명이었다. 혈구탐식이 왕성했던 30명에서 고열(26명, 87%), 비종대(17명, 57%), 간기능이상(16명, 53%) 등이 가장 흔한 징후였다. 동반질환은 밝혀지지 않은 경우가 4명, 감염 12명, 악성종양 12명이었고 중앙 생존기간은 각각 4, 68, 53일이었다(p=0.91). SLE와 Kikuchi 병이 1명씩 있었으며 모두 병이 호전됨에 따라 혈구탐식증은 사라진 상태이다. HLH의 진단기준을 충족한 환자는 12명(18%)으로, 연관질환은 감염이 8명(EBV 7명, Cryptococcus 1명), 악성종양 3명(DLBL 2명, NK/T 림프종 1명), 특발성 1명이었다. 12명중 10명은 100일 이내에 사망하였으며 1명은 EBV와 연관된 HLH로 etoposide와 dexamethasone등으로 치료후 완전관해 후 다시 재발하여 13개월만에 사망하였고 마지막 1명은 NK/T 림프종과 병발한 HLH로 림프종의 호전과 함께 혈구탐식증도 호전되어 완전 관해 상태로 생존하고 있다. **결론 :** 혈구탐식증의 예후는 연관질환에 따라 감염이나 자가면역질환 보다는 악성종양과 연관된 경우 예후가 더 나쁜 경향이 있으며 HLH의 진단에 이르지 못하는 경우가 진단기준을 만족하는 경우보다 더 좋은 예후를 보인다.