

Tryptase 농도 상승을 동반한 골수증식성 과호산구증가증에서 발생한 만성 호산구성 백혈병 1예

가천의과학대학교 길병원 내과¹, 진단병리과학교실², 연세대학교 의과대학 내과학교실 알레르기연구소³, 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 내과학교실⁴

이상표¹ · 고광일¹ · 박세훈¹ · 정성환¹ · 안정열² · 박중원³ · 방수미⁴

A Case of Myeloproliferative Variant of Hypereosinophilic Syndrome with Increased Serum Tryptase Evolving into Chronic Eosinophilic Leukemia

Sang Pyo Lee¹, Kwang Il Koh¹, Se Hoon Park¹, Sung Hwan Jeong¹, Jeong Yeal Ahn², Jung Won Park³ and Soo-Mee Bang⁴

Departments of ¹Internal Medicine and ²Diagnostic Pathology, Gil Medical Center, Gachon University of Medicine and Science, Incheon, ³Department of Internal Medicine, Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine, ⁴Department of Internal Medicine, Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

A 72-year-old male patient was referred to the hematologic department because of persistent hypereosinophilia, splenomegaly and chronic fatigue; these existed for 3 months. A presumptive diagnosis of a myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome was made on the basis of anemia, splenomegaly, bone marrow hypercellularity, increased serum tryptase and vitamin B12. Fip 1 like 1-platelet-driven growth factor receptor alpha fusion gene and platelet-driven growth factor receptor beta gene rearrangement anal-

ysis with RT PCR were negative. In initial therapeutic approach with prednisolone, hydroxyurea, and imatinib mesylate, blood eosinophilia did not improve and transformation into chronic eosinophilic leukemia observed in the peripheral blood smear. In the case herein reported, therapeutic response was not achieved with cytosine arabinoside chemotherapy. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2007;27:61-65)

Key words: Hypereosinophilia, Leukemia, Myeloproliferation

서론

과호산구증다증후군은 원인을 알 수 없는 말초혈액 내 호산구 수가 $1,500/\text{mm}^3$ 이상으로 증가되어 있고, 6개월 이상 지속되면서, 호산구증다증에 의한 장기 침범이 있는 경우에 진단된다.¹⁾ 이 증후군의 원인에 대해서는 아직 논란이 많고 Chusid 등이 이 질환의 임상양상에 대해 기술한 이후 클론성 질환의 가능성이 여러 차례 제기되어 왔다.¹⁻³⁾

과호산구증다증의 임상양상이 다양하고 일반적인 치료법에 대한 반응 역시 매우 다양한 것은 역설적으로 연구자들이 특발성의 진단 기준에 차이가 많았을 가능성이 있고, 본 질환의 병태생리에 관여하는 다양한 원인들이 존재하고

있을 가능성을 나타내 주는 것으로 판단된다.¹⁻³⁾

최근 들어 과호산구증다증 환자들 중에서 호산구와 림프구에 클론성을 갖는 환자들 이 발견되고 있다.⁴⁾ 골수혈구형성 과정에 이상을 가지고 있는 환자들 이외에도 이들 클론성 림프구에서 과잉 생성되는 호산구 생성자극 사이토카인에 의한 이차적 호산구증다증이 유발되는 환자군이 존재하는 것으로 알려져 있다.⁴⁻⁷⁾ 이러한 원인들 중에서 밝혀진 것 들로는 Fip1-like 1 (FIP1L1)-platelet-derived growth factor- α (PDGFRA) 유전자 이상에 의한 과호산구증다증이다.¹⁻⁵⁾ 이 유전자 이상을 동반한 환자들은 tyrosine kinase 억제제로 잘 알려진 imatinib mesylate을 복용하면 치료효과가 좋은 것으로 보고되고 있다.^{1-5,8)}

예후인자에 대한 다방면의 연구가 진행되어 과도한 백혈구증다증이 동반되거나 정상적인 IgE 농도를 갖는 환자들은 예후가 불량한 것으로 알려져 있으나 이들 표식자와 병태생리와 관련성에 대해 밝혀진 것은 없다.²⁾

또한 일부 환자군에서는 골수증식성 질환(myeloproliferative disorder)의 가능성을 암시하기도 하는 vitamin B12 농도의 증

책임저자 : 이상표, 인천시 남동구 구월동 1198
가천의과학대학교 길병원 내과, 우: 405-760
Tel: 032) 460-3200, Fax: 032) 469-4320
E-mail: allergy21@hotmail.com

접수: 2006년 11월 15일, 통과: 2007년 1월 29일

가, 말초 혈액과 골수내에서 초기 골수모양 전구세포들이 증가 또는 혈중 tryptase 농도가 높은 환자군 역시 예후가 불량하다는 보고가 있고,⁹⁾ 특히 tryptase 농도의 증가는 골수 증식성 과호산구증다증 환자의 표식자로 알려져 있다.¹⁰⁾

연구자 등은 진단 당시 혈중 tryptase 농도가 증가되어 있던 골수증식성 과호산구증다증에서 만성 호산구성 백혈병으로 진행된 환자를 경험하고 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 조○○, 72세, 남자

주 소: 6개월 전부터 발생되어 점차 악화되는 피로감과 복부 팽만감

과거력: 5년 전부터 최근까지 인천 시내 중학교 경비원으로 일하고 있었으며, 최근 1년 사이에 해외여행의 경력이 없고, 민물고기, 야생동물, 식육 등을 생식한 경험이 없었다.

1년 전 일과성 어지러움증으로 본원신경과 외래에서 1주 일간 약물 복용을 한 것을 제외하고는 다른 약물을 복용한 경력이 없었으며 당시에 시행한 일반혈액검사에서 호산구증다 소견은 없었고, 음식이나 약물에 대한 알레르기 및 천식 비염 아토피피부염의 병력이 없었다.

현병력 및 신체검사소견: 3개월 전 피로감과 복부팽만감의 증상으로 지역 병원을 방문하여 소화기관에 대한 정밀검사를 받던 중 일반혈액검사에서 호산구분율이 증가되어 있고 심한 비장종대가 있어 특발성 호산구증다증 추정진단으로 고용량스테로이드 치료를 6주간 받았고 그 후 6주간 스테로이드 치료와 hydroxyurea 병합치료를 하였으나 말초혈액내 호산구증다증이 호전되지 않고 환자의 얼굴이 붓고 체중 감소가 심해져 본원 알레르기 내과로 전원되었다.

전원 당시 환자의 활력징후는 정상이었으나 만성병색을 보이고 있었으며 얼굴이 부어 있었고 결막은 창백하였다. 복부검사상 쇄골중앙 늑골하방 8 cm까지 커진 비장을 촉진할 수 있었으며 커진 비장부위에 압통은 없었고 표면은 매끄러운 느낌이었다.

검사실소견: 3개월 전 지역병원 방문 당시 일반혈액검사에서 혈색소 11.9 g/dL, 백혈구 48,200/ μ L (중성구 31%, 림프구 5%, 단핵구 2%, 호산구 62%, 호염구 0%), 혈소판수치 153,000/ μ L, 적혈구침강속도 10 mm/Hr이었다.

본원으로 전원된 후 검사소견으로는 혈색소 10.8 g/dL, 백혈구 38,680/uL (호산구 분율 62.6%), 혈소판 116,000/uL이었으며, 절대호산구수 28,930/uL였다. 일반화학 검사에서 간기능, 신장기능 그리고 전해질 검사는 모두 정상범위 이내였다.

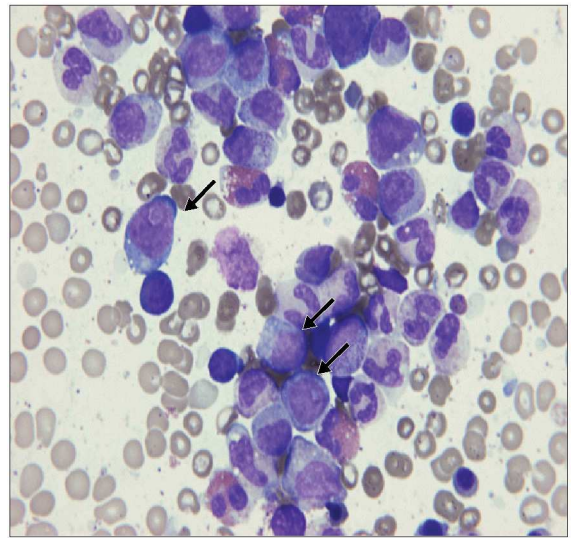


Fig. 1. A high power view of bone marrow smear reveals primitive myeloblasts with large prominent nucleoli (arrow).

혈청검사에서 vitamine B12 2069.4 pg/mL, folate 4.56 ng/mL, LAP score 15, 총IgE 12 U/mL, eosinophil cationic protein (ECP) 250 μ g/L 이상이였다.

기생충감염을 진단하기 위해 시행한 분변검사와 낭미충, 스파르가눔, 폐흡충, 간흡충, 고래회충, 개회충에 대한 혈청 IgG 효소면역검사는 모두 음성이었고, 미국과 유럽 집먼지 진드기를 포함한 50종의 흡입항원에 대한 피부단자 시험에서 양성반응을 보이는 알레르겐은 없었다.

골수 흡인 도말 검사와 조직검사에서 환자의 나이에 비하여 골수내 세포충실도는 80~90%로 증가되어 있었고, 적혈구계 세포와 골수모양세포들의 비율과 성숙도는 정상이었고 거대핵 세포의 수는 적절하였다. 골수감별혈구계산에서 호산구의 비율은 9%로 증가되어 있었고 골수모세포의 비율은 3%였다. 연세대학교 알레르기 연구소에 의뢰하여 측정한 혈청내 tryptase 농도는 측정한계치 (200 μ g/L) 이상이였다.

골수흡인세포를 이용한 염색체검사에서 분열지수와 분산상태가 양호하여 20개의 분열중기상을 분석할 수 있었으며 관찰된 분열중기상에서 염색체의 다형성인 21번 염색체의 줄기(stalk)가 커진 소견이 관찰되었고 그 외의 염색체의 수적 또는 구조적 이상은 관찰되지 않았다. 필라델피아 염색체(major and minor bcr/abl)에 대한 역전사증합효소반응은 모두 음성이였다.

치료 및 경과: 환자는 전원 당시 말초혈액도말 검사와 골수검사상 만성 호산구성 백혈병의 진단 기준을 충족시키지는 못하였으나 골수증식성 호산구증다증 추정진단으로 고

용량 스테로이드 치료(prednisolone 60 mg/day)를 2주간 시행하면서 일반혈액검사를 반복하였다. 고용량 스테로이드 치료 후에 외래에서 시행한 일반혈액검사 소견은 백혈구 52,660/uL, 호중구 17%, 림프구 9%, 단핵구 1%, 호산구 73%로 치료반응이 없었고, 그 후 imatinib mesylate 200 mg/day 치료를 14일간 시행하였으나 전체 백혈구수 및 호산구수는 감소되지 않고 쇄골중앙 늑골하방 12cm 에서 촉진될 정도로 비장종대는 악화되었다.

그 후 hydroxyurea 500 mg/day 용량부터 시작하여 7~10일간격으로 500 mg씩 증량하는 방법으로 3,000 mg/day까지 증량하여 4개월간 치료하였으나 말초혈액내 호산구수의 감소는 없었고 양측 흉막에 호산구성 삼출액이 발생하여 양이 증가하기 시작하였다. Hydroxyurea 3,000 mg/day를 유지 사용하면서 시행한 일반혈액 검사에서 백혈구수 93,030/uL, 호산구분율 17%, 모세포 3%로 WHO 진단 기준에서¹¹⁾ 만성 호산구성백혈병에 합당한 소견을 보이기 시작하였고, 환자는 양측 호산구성흉수 저류와 호산구성 복수로 호흡곤란 증상이 심해졌다.

혈액종양내과에서 cytosine arabinoside (100 mg/m²)을 4주간격으로 3차례 주사 치료를 시도하였으나 호산구성 흉막 삼출액과 호산구성 복수가 동반되고 간기능, 신장기능 저하에 동반된 폐렴이 발생되고 복부와 양측서혜부에 피하출혈이 발생되어 적극적인 치료는 중단한 상태로 반복적인 수혈과 보조적인 치료를 유지하던 중 전신 장기기능부전이 발생되면서 사망하였다.

환자의 사후 imatinib mesylate 치료 표적자에 대한 검사에서 fip 1 like 1-platelet driven growth factor receptor alpha (FIP1L1-PDGFRα) 융합 유전자 및 platelet driven growth factor receptor beta (PDGFRβ) 유전자 변이에 대한 역전사중합효소 반응은 모두 음성이었다.

고 찰

최근 분자생물학적 연구기법의 발전에 힘입어 과거 클론성 질환으로 의심되던 과호산구증가증을 림프구성 아형(lymphocytic variant)과 골수증식성 아형(myeloproliferative variant)으로 분류하고 있다.^{2,3,5)}

림프구성 아형의 호산구증가증은 림프구 면역표현형의 이상 소견을 보이고, IL-5를 분비하는 T 세포에 클론성이 존재하며, T 세포 수용체 유전자 부위에 클론성 재조합의 소견이 보여 림프구성 아형으로 분류되었다.^{4,5)} 실제로 림프구성 아형 환자들 중 CD3-CD4+의 표현형을 갖는 경우에는 후에 T 세포 림프종으로 발현될 수 있다.^{4,5)} 림프구성 아형은 골수증식성 아형에 비하여 심혈관계 침범이 드물고,

홍피증 두드러기 등 피부침범이 흔하며 스테로이드 치료에 반응이 좋고 혈중 thymus activation regulated chemokine 농도가 상승되는 특징을 보인다.⁵⁾

골수증식성 아형에서는 FIP1L1-PDGFRα 융합 유전자, platelet driven growth factor receptor beta (PDGFRβ) 유전자 이상, X 염색체내 human androgen receptor (HUMARA) 유전자 또는 phosphoglycerate kinase (PGK) 유전자의 이상을 동반하는 경우 정확한 진단이 가능하고,⁵⁾ 임상적으로 혈중 vitamin B12 증가, 혈청내 tryptase 증가, 빈혈/혈소판감소증, 간 비장종대 및 말초혈액 내 백혈구 전구세포의 출현, 골수세포충실도의 증가 등이 관찰되면 임상적 진단이 가능한 것으로 알려져 있다.^{5,9)}

본 증례 역시 집 근처 병원에서 약 3개월 간 특발성 호산구증가증후군 진단으로 일반적 호산구증다증의 치료에 일반적으로 사용되는 스테로이드와 hydroxyurea 치료에 저항성을 보이는 환자였고, 전원 후 시행한 골수조직 검사에서 만성 호산구성 백혈병원 진단기준을 충족시키지는 못하는 범위의 모세포 증가가 관찰되고 혈청내 tryptase가 매우 높게 측정되고, 골수세포 충실도의 증가, 비장종대, 혈중 vitamin B12 증가, 빈혈 등의 소견을 동반하여 골수 증식성 아형의 호산구증가증후군으로 진단하고 치료를 시도하였던 경우이다.

특히 본 증례에서 골수증식성 아형의 과호산구증가증에 대한 진단에 중요한 검사소견이었던 혈청 tryptase 농도는 임상적으로 중요한 예후인자로 알려져 있다.⁹⁾ Klion 등은 tryptase의 상승소견을 보인 과호산구증다증 환자들은 모두 FIP1L1-PDGFRα 융합 유전자변이를 동반하고 이들은 과호산구증다증 환자 중에서 tryptase의 상승을 동반하지 않는 경우에 비하여 예후가 불량하고, 만성 골수성 백혈병의 치료제인 imatinib mesylate (Gleevec[®])가 효과적이라고 보고한 바 있고^{9,10)} 몇몇 연구에서 치료표적유전자 양성인 환자들은 예외 없이 2주 이내에 완전 관해를 얻었던 것으로 보고되었다.⁸⁾

혈청내 tryptase는 주로 비만세포와 호염구, 골수모세포에서 생성이 되는 것으로 알려져 있으나¹²⁾ 아직 호산구에서의 생성은 확인되지는 않았고,¹³⁾ 과호산구증가증에서 말초혈액내 호산구수와 혈청 tryptase농도 사이에 상관관계가 없는 것으로 보고된 바 있어 아마도 호산구에서는 tryptase 생성이 되지 않는 것으로 추정되어지고 있다.¹³⁾

또한 호산구증다증은 전신성 비만세포증에서도 자주 동반되는 소견으로 알려져 있고, 특히 tryptase 농도가 높은 경우에 두 질환 사이에 감별이 필요하다.^{9,10,14)}

전신성 비만세포증과 골수증식성 과호산구증가증은 다음과 같은 차이점을 가지고 있다. 심근내막 섬유화증과 점

막배양 등은 고호산구증다증의 특징인 반면 비만세포증에서는 관찰되지 않고, 병리조직학적으로 비만세포의 침윤은 과호산구증다증에서는 관찰되지 않으며, 골수흡인세포와 골수 조직에서 전신성 비만세포증은 비만세포가 증가되어 있고, c-kit 돌연변이를 나타내는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾ 본 증례의 경우 c-kit 돌연변이에 대한 검사와 tryptase 항체를 이용한 특수염색 등의 검사를 시행하지는 않았으나 골수흡인 검사와 골수조직내에서 병리학적으로 비정상적 비만세포의 침윤이 발견되지 않았고, 질병의 경과 중에 만성 호산구성 백혈병으로 진행되어 전신성 비만세포증에 의한 과호산구증가증과는 차이가 있다.

PDGFRA 이외의 imatinib mesylate (Gleevec®)의 치료 효과는 나타내는 tyrosine kinase 활성 유전자로 알려진 PDGFRB, fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) 유전자의 변이가 없는 특발성 호산구증가증후군 환자의 약 40%에서 imatinib mesylate 치료에 부분반응 이상의 치료효과가 보고된 바 있고 이 중 일부에서는 완전관해가 유도된 경우도 있다.^{1,2,5,9,10)}

하지만 본 증례의 경우 혈중 tryptase 농도가 증가되어 있음에도 2주간의 imatinib mesylate 치료에 전혀 반응이 없었다. 이것은 치료 당시에는 FIP1L1-PDGFRB 융합 유전자 및 PDGFRB 유전자 변이에 대한 검사를 시행하지 못한 상태에서 환자의 경제적 이유로 고용량 imatinib mesylate의 사용하지 못한 아쉬움이 있다.

환자의 사후에 FIP1L1-PDGFRB 융합 유전자와 PDGFRB 유전자 변이에 대한 역전사중합효소반응에서 음성반응을 보였고, 저용량 imatinib mesylate 치료에 전혀 반응이 없었던 것을 고려하면 imatinib mesylate 치료의 표적자를 가지고 있지 않은 환자였던 것으로 판단된다.

몇몇 연구보고에서 imatinib mesylate 치료 표식자로 알려진 유전자 결함이 없는 환자의 경우에도 400 mg/d의 고용량 치료에 반응을 보이는 증례가 있었다.^{2,5,8-10)} 이러한 환자들은 현재까지 발견된 tyrosine kinase 활성을 보이는 유전자변이 이외에도 imatinib mesylate의 치료표적자가 되는 또 다른 유전자의 이상을 가지고 있을 가능성이 있어 이러한 유전자에 대한 연구가 필요할 것으로 생각되며, 현재 사용되고 있는 imatinib mesylate 보다 더 강력한 2세대 tyrosine kinase 억제제가 개발된다면 본 증례와 같은 환자를 포함하여 치료 표적자가 없는 과호산구증가증환자의 치료에 많은 도움이 될 것으로 기대하고 된다.^{2,3)}

본 증례의 경우 치료과정에서 부신피질호르몬, imatinib mesylate, hydroxyurea, cytosine arabinoside 치료에 전혀 반응이 없었던 점을 고려하면 골수이식을 다음 치료법으로 선택하는 것이 좋았을 것으로 판단된다.

국내에서 2증례의 호산구성 백혈병이 보고된 바 있고, 한 환자의 경우 trisomy 8을 동반한 경우였다.^{16,17)} 하지만 본 증례는 이전에 보고되었던 증례와 다르게 호산구성 백혈병 진단 검사상 염색체 이상이나 세포유전학적 이상이 증명되지는 않았으나 임상적으로 골수증식성 아형의 과호산구증가증을 시사하는 혈청학적, 골수조직학적 양상을 가지고 있던 환자가 치료 경과 중에 만성 호산구성 백혈병으로 진행되었다.

본 환자는 진단 당시에 골수증식성 아형의 호산구증가증의 가능성을 시사하는 혈중 vitamin B12 증가, 빈혈/혈수관 감소, 골수미성숙세포의 출현, 골수세포충실도의 증가, 비장종대 등의 소견이 있는 환자들은 혈청 tryptase 농도 측정이 진단에 도움이 되고 예후판단에 도움이 되는 것으로 보고하였던 Klion 등의 연구 보고와^{9,10)} 이러한 환자들의 백혈병으로의 진행될 가능성을 혈청 tryptase 측정으로 추적관찰이 필요하다고 보고하였던 Roufosse와 Goldman의 보고에⁵⁾ 일치되는 환자로 생각된다.

국내에서 과호산구증가증의 진단과 치료과정에서 세포유전학적 검사는 아직 보편화되지 못하고 있다. 그러나 본 증례와 유사하게 골수증식성 아형의 가능성을 시사하는 혈청학적 소견을 가지고 있는 경우에는 과호산구증가증 치료과정에서 일반적으로 사용되는 부신피질호르몬, hydroxyurea 등의 치료에 효과가 적은 것으로 알려져 있고,⁹⁾ 이런 경우 최근 새로운 과호산구증가증 치료제로 주목받고있는 imatinib mesylate 치료 표적자인 PDGFRA, PDGFRB, FBGFR1 유전자 변이에 대한 검사와 골수증식성 과호산구증가증의 불량 예후인자로 알려진 혈청 tryptase 농도 측정이 예후 판단에 도움이 될 것으로 생각되고, 치료 중 tryptase 농도가 상승된다면 골수성 백혈병으로 진행될 가능성이 있다.

결 론

본 증례는 골수증식성 호산구증가증에서 불량예후 인자로 알려진 혈청 tryptase 농도가 측정 한계치 이상으로 증가되어 있었고 과호산구증가증에 일반적으로 선택되는 약물 치료에 효과가 없었고, 만성호산구성백혈병으로 진행되면서 사망한 경우이다. 따라서 향후 과호산구증가증 환자를 진료하는데 있어서 골수증식성 질환(myeloproliferative disorder)의 가능성을 암시하기도 하는 vitamin B12 농도의 증가, 말초 혈액과 골수내에서 초기 골수모양 전구세포 증가 등의 소견이 있는 경우 혈중 tryptase 농도 측정이 환자의 예후를 평가하는데 도움이 될 것으로 판단된다.

감사의 글

본 연구에 도움을 주신 가천의대 길병원 사회사업실 서향순 실장님과 인천사회복지 공동 모금회 관계자 여러분께 감사드립니다.

참 고 문 헌

- 1) Chusid MJ, David DC, West BC, Wolff SM. The hyper-eosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine* 1975;54:1-27
- 2) Tefferi A. Blood eosinophilia: a new paradigm in disease classification, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005;80:75-83
- 3) Lee SP. Differential diagnosis and treatment of hypereosinophilia. *Korean J Asthma Allergy and Clinical Immunology* 2005;25(supp V):S395-9
- 4) Gtlib J. Molecular classification and pathogenesis of eosinophilic disorders: 2005 update. *Acta Haematol* 2005;114:7-25
- 5) Roufosse F, Goldman CM. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy* 2004;58:637-89
- 6) Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994;83:2759-79
- 7) Assa'ad AH, Spicer RL, Nelson DP, Zimmerman N, Rothenberg ME. Hypereosinophilic syndromes. *Chem Immunol* 2000;76:208-29
- 8) Gleich GJ, Leiferma KM, Pardanani A, Tefferi A, Butterfield JH. Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesalate. *Lancet* 2002;359:1577-8
- 9) Klion AD, Robyn J, Akin C, Noel P, Brown M, Law M, et al. Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patient with myeloproliferative variant of hypersosinophilic syndrome. *Blood* 2004;103:473-8
- 10) Klion AD, Robyn J, Akin C, Noel P, Brown M, Law M, et al. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis and imatinib responsiveness. *Blood* 2004;101:4560-666
- 11) Bain BJ. Cytogenetic and molecular genetic aspect of eosinophilic leukemia. *British J Haematol* 2003;122:173-9
- 12) Sperr WR, Jordan J, Baghestanian M, Kiener HP, Samorapoom-pichit P, Semper H, et al. Expression of mast cell tryptase by myeloblasts in a group of patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2001;98:2200-9
- 13) Castells MC, Irani AM, Schwartz LB. Evaluation of human peripheral blood leukocytes for mast cell tryptase. *J Immunol* 1987;138:2184-9
- 14) Horny HP, Ruck M, Wehrmann M, Kaiserling E. Blood findings in generalized mastocytosis: evidence of frequent simultaneous occurrence of myeloproliferative disorders. *Br J Haematol* 1990;76:186-93
- 15) Klion AD, Akin C, Nutmann TB. Hypereosinophilic syndrome with elevated erum tryptase is a syndrome that differs from systemic mast cell disease with eosinophilia. *Blood* 2003;102:3074
- 16) Lim CU, Yu HJ, Lee YS. A case of eosinophilic leukemia. *Korean J Dermatol* 1981;19:533-9
- 17) Oh J, Han KJ, Shim S, Kim SM, Lee JW. A case of eosinophilic leukemia and trisomy 8. *Korean J Clin Pathol* 1991;11:83-7