The Korean Journal of Nephrology 2010; 29: 539~543

Case Report

장기간 생존한 동종이식 신장에서 새로 발생한 경쇄침착병

계명대학교 의과대학 병리학교실[1], 내과학교실[2]

최미선[1] · 장미현[2] · 황은아[2] · 이상숙[1] · 김현철[2]

De Novo Light Chain Deposition Disease in Long-term Survived Renal Allograft

Misun Choe, M.D.[1], Mihyun Jang, M.D.[2], Eunah Hwang, M.D.[2]
Sang Sook Lee, M.D.[1] and Hyunchul Kim, M.D.[2]

Departments of Pathology[1] and Internal Medicine[2]
Keimyung University College of Medicine, Daegu, Korea

Light chain deposition disease (LCDD) is characterized by the deposition of abnormal immunoglobulin light chains in many organs, including kidney. It is usually associated with multiple myeloma or other lymphoproliferative disorders. Myeloma usually occurs in old age and may develop after renal transplantation thus being categorized as posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD). Renal LCDD usually presents with variable degree of proteinuria and renal insufficiency. The diagnosis of LCDD depends on histologic findings with detection of monoclonal immunoglobulin light chain. Histologically, it is characterized by nodular glomerulosclerosis. We report the first case of de novo LCDD associated with myeloma after renal transplantation in Korea. With advancing renal transplantation and increasing old aged renal recipients, myeloma or LCDD should be included in the differential diagnoses of renal recipient patients with deteriorating renal function.

Key Words: Kidney, Transplantation, Immunoglobulin light chain, Myeloma

서 론

경쇄침착병 (Light chain deposition disease, LCDD)은 비정상적으로 생성된 면역글로불린 경쇄가 조직에 침착 되는 것을 특징으로 하는 질환이다. 경쇄침착병은 대부분 비정상적인 면역글로불린 경쇄를 만들어 내는 골수종이나 monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) 등에 동반되어 나타나나 드물게 이러한 림프세포증식질환없이 발생할 수도 있다[1, 2]. 주로 신장을 침범하며 이외에도 간, 심장, 신경, 혈관, 관절 등이 침범 될 수 있다[2]. 경쇄침착병의 임상양상은 침범한 장기에 따라 다양하게 나타날 수 있으며 신장을 침범하였을 경우 대개 단백뇨를 동반한 신기능부전으로 나타난다[1, 3].

신장 이식을 받은 환자의 경우 악성종양의 발생 빈도가 증가하며[4, 5] 이중 이식후림프세포증식병 (posttransplant lymphoproliferative disease, PTLD)은 약 1%의 신장이식 환자에서 발생한다[6-8]. 이식 후에 발생하는 골수종은 이식후림프세포증식병의 범주에 포함되나 매우 드물게 발생하여 이식과의 연관성이 좀 더 명확하게 규명될 필요가 있다[9]. 저자들은 장기간 생존한 동종 신장이식환자에서 발생한 골수종에 동반되어 신장을 침범한 경쇄침착병 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

접수: 2010년 4월 8일, 수정: 2010년 6월 6일
승인: 2010년 6월 6일
책임저자: 김현철 대구광역시 중구 달성로 216
계명대학교 동산의료원 신장내과
Tel: 053)250-7355, Fax: 053)254-8168
E-mail: k780121@dsmc.or.kr

증 례

환 자: 여자, 70세 여자
주 소: 전신 쇠약감

현병력: 17년 전 생체 신이식 후 면역 억제제로 cyclosporine, steroid, azathioprine 투여를 시작하였으며 14년 전부터 cyclosporine을 단독으로 투여 받으면서 혈청 크레아티닌치는 0.8-1.2 mg/dL 사이로 유지하였다. 내원 7개월 전부터 전신쇠약감이 발생하였으며 혈청 크레아티닌치가 1.7-2.2 mg/dL로 증가되었다. 내원 2개월 전, 전신 쇠약감, 3개월 동안 5 kg의 심한 체중감소와 함께 혈청 크레아티닌치가 3.0 mg/dL로 상승하여 입원하였다. 입원 당시 피부 건조, 입마름 등의 체액량 감소 증상이 있어 즉시 수액치료를 시행하였다. 체중감소에 대해 악성 종양에 대한 검사 (위, 대장 내시경, 복부초음파, 혈청학적 검사)를 시행하였으나 이상 소견은 관찰되지 않아 2주만에 퇴원하였다. 3주 후 환자는 전신 쇠약감이 지속되고 혈청 크레아티닌치가 5.7 mg/dL까지 상승하여 다시 입원하였다. 입원 당시 생체 징후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박 75 회/분, 호흡 20 회/분, 체온 36.5℃로 안정적이었다. 결막은 창백하였고 흉부 및 심음 청진상 특별한 이상 없었으며 복부는 외관과 장음이 정상 소견을 보였고 임파선이나 간, 비장 비대 등의 소견은 보이지 않았다. 하지 부종도 관찰되지 않았다. 말초 혈액 검사상 혈색소 9.9 g/dL, 백혈구 10,070/mm^3, 혈소판 219,000/mm^3 이었으며 소변 검사상 단백뇨 75 mg/dL, 적혈구는 0-1/HPF 이었고, 24시간 총 단백은 0.4 g 이었다. 혈청 총 단백은 6.6 g/dL, 알부민 3.1 g/dL, 혈청 칼슘 7.9 mg/dL, 인 4.8 mg/dL 이었고 Na/K 142/6.1 meq/L, BUN/Cr은 119/6.0 mg/dL 이었다. 동맥혈 검사상 pH 7.225, HCO_3 6 meq/L였다. 방사선소견상 흉부 X선 검사에서는 특이소견 없었고 이식신 초음파에서는 이식신의 피질 에코 및 RI가 증가되어 있었다. 심한 대사성 산증과 고칼륨혈증으로 응급 혈액투석을 시행하였으며 입원 제2일째 이식신생검을 실시하였다. 조직 신생검 후 추가적으로 실시한 혈청과 뇨단백 전기영동검사상 비정상적인 monoclonal band가 관찰되었으며 골수천자검사상 형질세포가 11%로 골수종에 합당한 소견을 보였다.

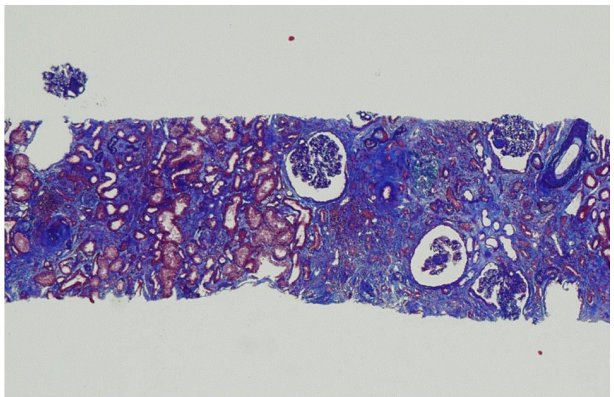

Fig. 1. The light microscopic finding of renal biopsy shows severe interstitial fibrosis and tubular atrophy (Masson Trichrome, ×60).

신생검 소견: 광학현미경검사상 총 25개의 사구체 중 5개는 전반적인 경화가 관찰되었고 나머지 사구체에서는 특징적으로 메산지움의 결절성 비후가 관찰되었다 (Fig. 1, 2). 결절성 비후를 보이는 부위는 periodic acid - Schiff (PAS)양성, silver 음성 혹은 약한 양성의 세포외기질들로 이루어져 있었으며 또한 메산지움 세포의 증식도 함께 보였다 (Fig. 2). 모세혈관벽은 허탈되어 있거나 불규칙하였고 드물게 두 겹으로 관찰되기도 하였다. 모세혈관의 내강은 메산지움의 비후로 인해서 좁아져 있고 가끔 중성구의 모세혈관 내벽으로의 변연화가 있었다. 간질은 심한 섬유화와 경도의 림프구침윤을 보였다. 세관의 위축이 함께 관찰되었으나 내강에 원주는 동반되어 있지 않았다 (Fig. 1). 이식거부반응을 시사하는 소견은 없었다. 아밀로이드증을 감별하기 위한 Congo-red 염색은 음성소견을 보였다. 면역조직화학염색과 면역형광염색상 면역글로불린 경쇄 kappa

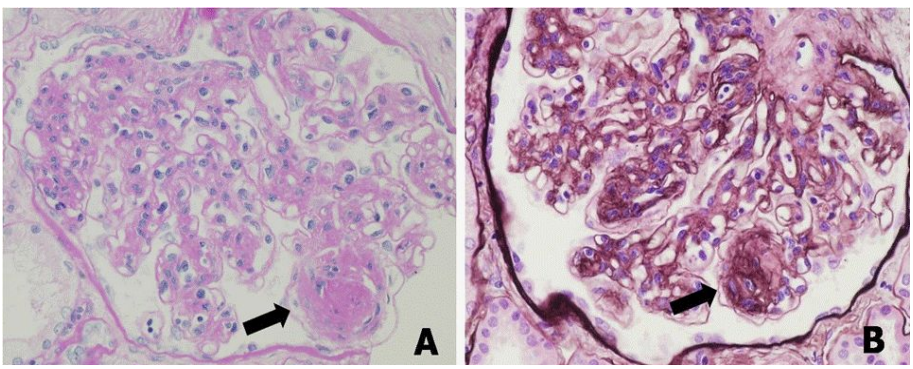

Fig. 2. The glomerulus shows nodular sclerosis with PAS (+) (**A**, PAS stain, ×600) and Silver (+ or -) (**B**, PAS-methenamine-silver stain, ×600) material depositions (black arrow). Mesangial cells are increased in number.

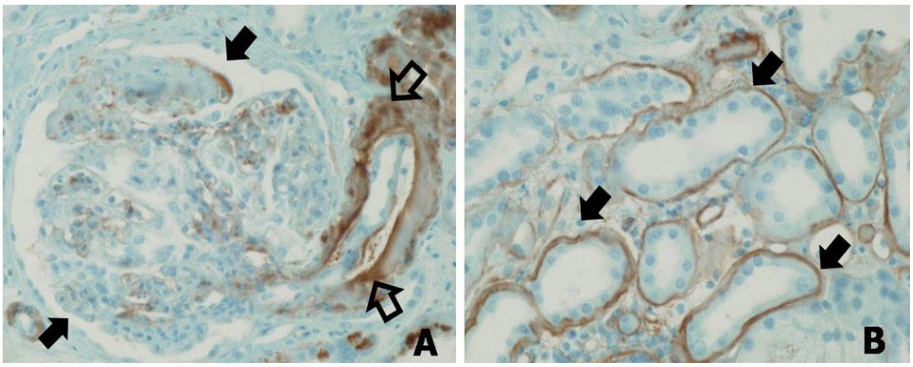

Fig. 3. Immunohistochemical staining for kappa shows kappa light chain deposition in glomerulus (solid arrow), vessel (empty arrow) **(A)** and tubule (solid arrow) **(B)** (×200).

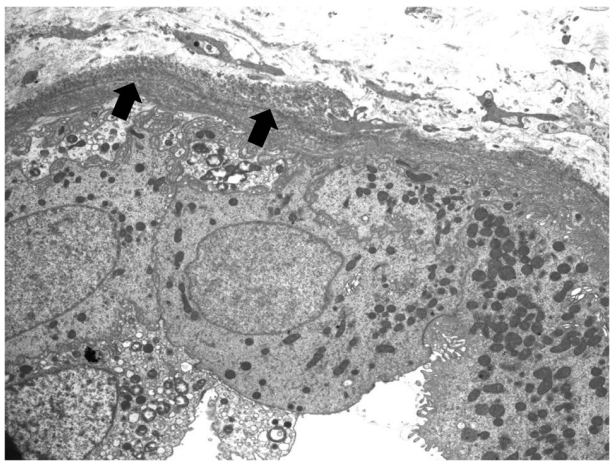

Fig. 4. Electron microscopy shows punctate, electron-dense material along tubular basement membrane (black arrow) (×2,500).

의 침착이 사구체의 메산지움과 모세혈관벽, 세관기저막, 혈관벽 등에 광범위하게 관찰되었다 (Fig. 3). 다른 면역글로불린과 보체, 면역글로불린 경쇄 lamda 등은 모두 음성이었다. 전자현미경검사상 세관의 기저막의 바깥쪽에 연해서 과립상의 전자고밀도물질의 침착이 확인되었다 (Fig. 4). 사구체는 전자현미경검사를 위한 검체에 포함되지 않아 전자현미경적 검사를 시행할 수 없었다. 이상의 소견을 바탕으로 Kappa 경쇄침착병으로 진단하였다.

치료 및 경과: 골수종에 동반된 Kappa 경쇄침착병으로 진단한 후 melpharan과 스테로이드로 치료하였으나 환자는 신기능의 호전 없이 2개월 뒤 패혈증으로 사망하였다.

고 찰

본 증례는 17년 전 생체 신이식을 받은 환자에서 발생한 골수종에 동반되어 나타난 신장의 경쇄침착병에 대한 보고이다. 이식 후 발생하는 골수종은 PTLD의 범주에 포함되어지며 신이식 후에는 약 0.2%의 환자에서 발생하는 것으로 보고된 바 있으나 정확한 발생빈도 및 이식과의 상관관계는 좀 더 명확한 규명이 필요하다[9]. 현재까지 국내 신이식 환자에서 PTLD의 발생은 국외와 비슷하게 약 1%의 환자에서 보고되고 있으나 골수종의 발생은 보고된 바가 없다[7, 10]. 골수종은 대개 노년층에 발생하며 이식 후에 발생하는 골수종의 경우에도 본 환자처럼 대부분 노년층인 경우가 많다[9]. 경쇄침착병은 주로 비정상적인 면역글로불린을 분비하는 골수종과 동반되어 나타나나 MGUS나 다른 B-림프구증식성 질환과 동반되거나 이러한 동반질환 없이 단독으로 발생할 수도 있다[1, 2]. 그러나 경쇄침착병으로 진단 당시 골수종의 소견이 없더라도 추적 관찰시 약 1/3에서 골수종이 나타나는 것으로 알려져 있다[11]. 또한 골수종 환자인 경우 약 5% 이상에서 경쇄침착병이 동반되어 나타나는 것으로 알려져 있다[11].

골수종에서 분비된 경쇄는 신장에서 침착 되어 골수종신증 (myeloma cast), 아밀로이드신증, 그리고 경쇄침착병을 야기할 수 있다. 일반적인 경쇄침착병은 주로 45세 이상의 노년층 환자에서 발생하며 임상적인 특징은 경쇄가 침착 되는 부위와 범위에 따라 다양하게 나타날 수 있다. 주로 단백뇨와 신기능 저하가 나타나나 세뇨관에만 침착되는 경우는 단백뇨가 거의 검출되지 않는 경우도 있다[12, 13]. 또한 골수종신증의 경우는 임상적으로는 주로 빈혈, 허리통증이나 피로감이나 경련 등의 고칼슘혈증으로 인한 증상, 신부전으로 주로 나타나며, 아밀로이드 신증은 40세 이전에는 드물고 그 이후에 나타나는데 단백뇨와 신부

전. 혹은 심부전의 증상으로 나타나는 경우가 많다. 그러나 이들은 임상증상이나 혈청학적 검사만으로는 감별진단이 힘들고 이들의 진단은 조직검사를 통해서만 가능하며 또한 두 가지 이상의 질환이 동시에 존재할 수도 있다. 골수종 신증은 특징적으로 세관 내에 원주를 형성하며 아밀로이드 신증은 Congo-red 양성 침착물이 사구체와 혈관벽 등에 침착 된다. 경쇄침착병의 경우 경쇄가 사구체, 세뇨관의 기저막, 혈관벽 등에 침착 되어 아밀로이드 신증과 유사하게 보일 수도 있으나 침착물이 Congo-red에 음성이고 전자현미경검사상 아밀로이드에서 관찰되는 섬유성 배열이 아닌 과립상 배열을 하고 있어 구별이 용이하다. 또한 두 종류의 경쇄, 즉 Kappa와 Lamda 중 아밀로이드증에서는 Lamda형이 우세하게 나타나는 것과는 달리 경쇄침착병에서는 본 증례와 마찬가지로 kappa형이 4-5:1의 비율로 우세하게 침착 된다. 경쇄침착병에서 경쇄의 침착은 경쇄가 돌연변이에 의해 비정상적인 구조를 형성하거나 당화되기 때문으로 생각된다[14].

신장의 경쇄침착병 진단은 특징적인 광학현미경소견과 함께 면역조직화학염색상 또는 면역형광염색상 단일 경쇄의 침착, 그리고 전자현미경 소견을 종합하여 이루어 진다. 경쇄침착병은 광학현미경상 특징적으로 사구체의 결절성 경화소견을 보이며 다양한 정도의 메산지움세포의 증식이 기질의 증식과 함께 나타난다. 결절은 대개 PAS-양성, silver-음성이나 본 증례처럼 결절이 부분적으로 연한 silver-양성으로 나타날 수도 있다[11, 15]. 사구체 모세혈관벽은 불규칙하게 두꺼워진다. 이러한 소견은 경쇄가 메산지움과 모세혈관벽의 내피막하에 침착 되기 때문으로 생각된다. 세관에서 관찰되는 소견도 매우 특징적으로 경쇄가 기저막의 바깥쪽으로 침착 되어 기저막이 두꺼워지는 소견이 관찰된다. 경쇄의 침착은 혈관에서도 관찰될 수 있으며 혈관벽이 두꺼워진다. 이러한 특징적인 소견과 함께 Congo-red 음성소견은 경쇄침착병의 가능성을 강력히 시사하는 소견이나 당뇨병성 신증에서도 유사한 소견이 관찰될 수 있다. 경쇄침착병의 확진은 면역조직화학염색 또는 면역형광염색으로 단일클론성 경쇄의 침착을 사구체의 메산지움, 모세혈관벽, 세관의 기저막, 혈관벽, 간질에서 관찰하고 중쇄의 침착을 배제함으로써 가능하다. 또한 전자현미경상 과립성 고전자밀도물질의 침착을 사구체의 내피하 또는 메산지움, 세뇨관의 기저막바깥쪽 또는 혈관에서 관찰할 때 진단에 도움이 된다. 본 증례는 특징적인 결절성 경화소견과 함께 심한 혈관벽의 PAS-양성물질의 침착이 특징적이었으며, kappa에 대한 면역조직화학염색과 면역형광염색 모두에서 사구체의 메산지움과 모세혈관벽, 세뇨관의 기저막, 그리고 혈관벽에 양성으로 나타나 kappa에 의한 경쇄침착병으로 확진되었다. 또한 전자현미경검사에서도 과립성의 고밀도 전자물질이 세뇨관의 기저막 바깥쪽으로 침착이 관찰되어 합당한 소견을 보였다.

신이식 후 처음 발생한 경쇄침착병은 매우 드물어 국외에서 몇 증례보고가 있을 뿐이어서 정확한 발생빈도가 알려져 있지 않으며 국내에도 신장을 침범한 경쇄침착병은 보고된 바가 있으나 신이식 후 발생한 경쇄침착병은 본 증례가 첫 보고이다[3, 16-18]. 경쇄침착병이 신장을 침범할 경우 90% 이상의 환자에서 단백뇨가 관찰되고 이중 반 이상이 신증후군 범위의 심한 단백뇨를 동반한다. 또한 다양한 정도의 신기능저하가 대부분의 환자에서 관찰되며 진단시 혈청크레아티닌치가 향후 신생존과 밀접한 관련이 있다[1]. 혈청이나 요 검사상 단일클론성의 단백이 대개의 LCDD에서 관찰되나 소수의 환자에서는 관찰되지 않을 수도 있다[1]. 본 환자의 경우 이식 후 17년 동안 신기능이 비교적 잘 유지돼왔던 환자로 최근 들어 신기능이 빠르게 소실되었으며, 약간의 단백뇨와 빈혈, 전신 쇠약감, 심한 체중감소 소견을 보였다. 이러한 소견은 임상적으로 탈수 등의 체액량 감소에 따른 급성 신부전이나 급, 만성 거부반응. 이식신의 사구체 병증, 바이러스 감염증, 악성종양 등의 질환을 감별할 필요가 있다. 본 환자의 경우 수액치료 등의 보존적 치료에도 불구하고 신기능이 빠르게 악화되었고 악성 종양에 대한 일반적인 검사에서도 특이소견이 관찰되지 않았으며 감염의 징후나 바이러스 표지자 검사에서도 특이소견이 없어서 이식신 생검을 시행하여 경쇄침착병으로 진단할 수 있었다.

LCDD환자의 경우 대개 악액질, 출혈, 심근병증, 감염 등으로 사망에 이르게 되며 환자의 생존은 환자의 나이, 골수종 동반여부, 신장 외 경쇄의 침착여부에 따라 다르게 나타난다[1].

LCDD의 치료는 대개 비정상적인 경쇄의 지속적인 생산을 차단하는데 초점을 맞추게 된다. 따라서 본 환자와 같이 골수종에 동반된 경우에는 melpharan과 prednisone의 병합치료가 시도되며 일찍 진단되어 치료할수록 예후가 좋은 것으로 알려져 있다[1, 11]. 경쇄침착병에 있어 신장이식은 높은 재발률이 보고되고 있어 바람직하지 않다[19]. 본 환자는 70세 여자환자로 골수종에 동반되어 나타났으며 경도의 단백뇨를 보였고 신생검 당시 혈청크레아티닌치가 5.7 mg/dL로 빠르게 진행하는 신기능 소실을 보였고 melpharan과 prednione의 병합치료를 받았으나 진단 후 2개월 뒤에 패혈증으로 사망하였다.

고령의 환자에서 빈혈, 고질소혈증과 함께 다양한 정도의 단백뇨가 나타날 경우 골수종에 동반된 경쇄침착질환을 염두에 둘 필요가 있다. 특히, 국내 신이식의 역사가 길어지면서 점차 신이식을 받은 노인 환자가 증가되고 있으므로 신이식을 받은 환자

에서 위와 같은 소견을 보일 경우 반드시 PTLD에 동반된 경쇄 침착병의 가능성을 생각해야 한다.

참 고 문 헌

1) Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, Quattrocchio G, Rollino C, Segagni S, Locatelli F: Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 42:1154-1163, 2003
2) Mckenna R, Kyle RA, Kuehl WM, Grogan TM, Harrris NL, Coupland RW: Plasma cell neoplasms, in WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, edited by Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, Thiele J, Vardiman J, ed, Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC), 2008, p200-213
3) Son YG, Joo HR, Chung SH, Rha SH, An WS, Kim SE, Kim KH: Seven cases of monoclonal gammopathies involving kidney. *Korean J Nephrol* 25:127-134, 2006
4) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C: Cancer after Kidney Transplantation in the United States. *Am J Transplant* 4:905-913, 2004
5) Birkeland SA, Løkkegaard H, Storm HH: Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet* 355:1886-1887, 2000
6) Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B; French PTLD Working Group: Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: report of 230 cases from the French registry. *Am J Transplant* 6:2735-2742, 2006
7) Lee JJ, Joo DJ, Kim SJ, Huh KH, Ju MK, Kim MS, Kim SI, Kim YS: Posttransplant lymphoproliferative disorders in kidney transplant patients: report from a single-center over 25 years. *J Korean Soc Transplant* 22:226-231, 2008
8) Swerdlow SH SAW, Chadburn A, Ferry JA: Post-transplant lymphoproliferative disorders, in WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, edited by Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, Thiele J, Vardiman J, ed, Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC), 2008, p343-351
9) Caillard S, Agodoa LY, Bohen EM, Abbott KC: Myeloma, Hodgkin disease, and lymphoid leukemia after renal transplantation: characteristics, risk factors and prognosis. *Transplantation* 81:888-895, 2006
10) Chang S, Hugh J, Kim KM, Han DJ, Lee SK, Yu E: Posttransplant lymphoproliferative disorder: a report of 4 cases. *Korean J Pathol* 36:45-50, 2002
11) Guillermo A. Herrera MMP: Renal Diseases Associated with Plasma Cell Dyscrasias, Amyloidoses, Waldenstrom Macroglobulinemia, and Cryoglobulinemic Nephropathies, in Heptinstall's Pathology of the Kidney, edited by J. Charles Jennette JLO, Melvin M. Schwartz, Fred G. Silva, ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007, p853-910
12) Ecder T, Tbakhi A, Braun WE, Tubbs RR, Myles J, McMahon JT: De novo light-chain deposition disease in a cadaver renal allograft. *Am J Kidney Dis* 28:461-465, 1996
13) Balamuthusamy S, Hamrahian M, Zhang R, Batuman V: Myeloma kidney with isolated tubulointerstitial light chain deposition in a renal allograft. *Clin Transplant* 23:848-852, 2009
14) Khamlichi AA, Rocca A, Touchard G, Aucouturier P, Preud'homme JL, Cogné M: Role of light chain variable region in myeloma with light chain deposition disease: evidence from an experimental model. *Blood* 86:3655-3659, 1995
15) Gallo G, Kumar A: Hematopoietic disorders, in Renal biopsy interpretation, edited by Silva F, D'Agati V, Nadasdy T, ed, Churchill Livingstone, 1996, p259-267
16) Kim G, Chang KY, Baek SH, Kim KD, Bae SJ, Kim JS, Kim SE, Kim MH, Kim HJ, Kim KH: A case of light chain deposition disease associated with renal amyoidosis. *Korean J Nephrol* 16:783-787, 1997
17) Lim YH, Kim YG, Baek HJ, Yeo HM, Sin SC, Kim JA, Kang WH, Kim B, Huh W, Kim DJ, Oh HY: A case of light chain deposition disease without significant proteinuria. *Korean J Nephrol* 22:581-585, 2003
18) Ko GJ, Kim JY, Kim MK, Choi HM, Hyun YY, Boo CS, Sung SA, Won NH, Jo SK, Cho WY, Kim HG: A case of lambda-type light chain deposition disease manifested as acute renal failure and multiple organ dysfunction by embolic events. *Korean J Nephrol* 23: 975-981, 2004
19) Leung N, Lager DJ, Gertz MA, Wilson K, Kanakiriya S, Fervenza FC: Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis* 43:147-153, 2004