

만성 림프구성 백혈병 환자에서 병발한 신아밀로이드증 1예

계명대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

권진경 · 장국진 · 석 준 · 박성배 · 김현철 · 박관규*

서 론

증례

만성 림프구성 백혈병(이하 CLL)은 비교적 성숙된 림프구의 과도한 증식에 의해 골수, 간, 비장 및 림프절에 침윤을 유발하는 혈액종양으로 서구에서는 전체 백혈병중 25-30%를 차지하나 한국등 동양에서는 전체 백혈병중 1% 내외를 차지하는 드문 질환이다^{1,2)}. CLL의 대부분은 B형 림프구가 증식하여 발생하고 단일클론 감마병증은 전체 환자중 5-10%에서 동반되며 이 경우는 신증후군이 잘 동반되는 것으로 알려져 있다³⁾. CLL 환자에서 신증후군이 동반되는 경우는 전체의 1-2% 미만으로 매우 드물게 보고되고 있고, CLL에서 동반되는 신병변은 다른 종양에 의한 신증후군과는 달리 대부분이 막증식성 사구체신염에 의하며 그 외 막성 신염과 미세변화형 신증후군이 보고되고 있다⁴⁾. CLL 환자에서 신아밀로이드증의 발생은 매우 희귀하며 1957년 Scott⁵⁾에 의해 처음으로 보고된 이래 외국에서도 보고가 드물고 아직까지 국내에서는 보고된 바가 없다. CLL에서 신아밀로이드의 발생기전은 B 림프구의 비정상적인 증식으로 인해 단일 클론 M 단백이 분비되고 이것이 사구체에 침착되면 사구체에 있는 대식세포들에 의해 주로 경쇄가 아밀로이드로 분해되어 침착하는 것으로 생각되고 있다. 국내문헌으로는 이동⁶⁾에 의해 IgG와 κ 경쇄에 의한 단일클론 감마병증을 동반한 B형 CLL 1예의 보고가 있고, 저자들은 Ig G와 λ 경쇄의 단일클론 감마병증을 동반하면서 신증후군이 합병된 CLL 환자의 신생검에서 아밀로이드증을 보인 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

환자 : 박○윤, 70세, 남자.

주소 : 전신부종.

현병력 : 입원 2개월전부터 양측 서혜부와 액와부 및 좌측 경부에 다발성의 림프절이 촉지되었으며 입원 1개월전부터는 전신 피로감과 하지부종이 동반되어 모대학병원에 입원하여 말초혈액 검사상 백혈구수 39,500/mm³(림프구 79%)였고 골수검사상 성숙된 림프구가 57.5%로 많이 증가되었으며 액와부 림프절 생검상 만성 림프구성 백혈병을 진단받았다. 진단을 받은 후 chlorambucil 항암요법을 받고 퇴원하였다. 이후 서서히 진행하는 전신부종, 체중증가 및 상복부 동통으로 입원하였다.

과거력 및 가족력 : 특이사항 없음.

이학적 소견 : 입원 당시 혈압은 110/60mmHg, 분당 맥박 80회, 호흡수 20회, 체온 섭씨 36.4℃였다. 의식은 명료하였으며 전신상태는 만성 병색상태였다. 안면에는 부종이 있었으며 결막의 창백이나 공막의 황달 소견은 없었다. 청진상 양측 폐하야의 호흡음은 정상이었고 심박동은 규칙적이었으며 심잡음은 없었다. 복부소견상 장운동은 약간 감소되어 있었으나 암통이나 반사통은 없었고 간과 비장 및 복부종괴 등은 만져지지 않았다. 경한 복수와 하지에 함요부종이 관찰되었고 양측 서혜부의 림프절이 촉지되었다.

검사실 소견 : 내원당시 말초혈액 검사상 혈색소치 14.1g/dL, 적혈구 용적 44.1%, 백혈구수 7,260/mm³였고 백혈구 감별검사상 림프구 31%, 호중구 56%, 단핵구 3%, 비정형림프구는 관찰되지 않았다. 혈소판 수 146,000/mm³였고 ESR은 36mm/hr였고 연전현상은 관찰되지 않았다. 혈액의 생화학검사상 BUN

단백 전기영동검사상 감마글로불린 구역에 “M” 단백 정점을 보였고, 혈청 및 요 면역 전기영동검사상 Ig G 와 λ 경쇄에 비정상적 arc를 보였다. 말초혈액 도말 검사상 거의 성숙된 중등도 크기의 림프구가 26% 관찰되었고 골수 도말검사상 성숙된 림프구들이 31.3% 였고 골수생검상 정상 세포소견을 보였다. 염색체검사에서는 46 XY로 정상 핵형을 나타내었다.

방사선학적 검사 : 흉부 X선상 별 특이소견은 없었고 신초음파검사상 양측 신장이 커져 있었으며(Rt 118mm, Lt 136mm) 신피질과 수질의 에코가 약간 증가되어 있었다.

신생검 소견 : 신생검에서 광학 현미경검사상 9개의 신사구체가 관찰되었고 사구체의 메산지ーム에 결절성의 침착과 신혈관벽 및 신간질에도 부정형의 균질성 분홍빛 단백물질이 침착되어 있었다(Fig. 1). Congo red 염색후 편광 현미경검사상 특징적인 apple-green 복굴절을 관찰할 수 있었다(Fig. 2). 면역 형광 현미경검사상 1개의 신사구체만 관찰되었고 C3, C4에 대한 항체의 침착이 나타났다. 전자 현미경검사상 무분지형으로 일정하게 배열된 특징적인 아밀로이드 섬유를 확인하였다(Fig. 3).

치료 및 임상경과 : 입원당시 환자는 타대학병원에서 CLL을 진단받고 chlorambucil 항암요법후 말초 혈액 도말검사, 골수 도말검사와 골수생검상에서는 완전관해상태를 보였으나 BUN 44mg/dL, 혈청 creatinine 2.0mg/dL로 경한 신부전과 전신부종, 단백뇨, 저알부민혈증 및 고콜레스테롤혈증등 신증후군의 임상 소견을 보였다. 복부 피하지방흡입술과 직장점막생검을 실시하여 아밀로이드 침착이 관찰되었고 11병일째 시행한 신생검에서 사구체의 메산지ーム 및 신간질과 신혈관에서 아밀로이드 침착을 확인할 수 있었다. 환자는 17병일째 BUN 123mg/dL, 혈청 creatinine 9.1 mg/dL로 상승하면서 급성신부전의 악화로 응급 혈액 투석을 시행하면서 보존적 치료를 하였으나 35병일째 폐혈증과 급성 심근경색증의 합병으로 사망하였다.

고 찰

CLL 환자에서 신증후군이 동반되는 경우는 전체의 1~2% 미만으로 매우 드물며 현재까지 30예 정도가 보고되어 있을 뿐이다^{4, 7~12)}. CLL 환자의 5~10%에서

Fig. 1. A glomerulus shows nodular mesangial deposits of amyloid. Interstitium show mild amyloid deposition(Masson's trichrome $\times 400$).

Fig. 2. A glomerulus and interstitium show apple-green birefringence under the polarized microscope after Congo red stain($\times 400$).

44mg/dL, 혈청 creatinine은 2.0mg/dL였고, 혈청 총단백량은 4.2g/dL, 알부민 1.4g/dL였다. Alkaline phosphatase 83U/L, AST 32U/L, ALT 9U/L, 총 콜레스테롤은 400mg/dL였다. 혈청 전해질은 총칼슘 7.9mg/dL, PO₄ 4.4mg/dL, Na 129mEq/L, K 3.2 mEq/L, 요산은 4.2mg/dL, LDH 123.4U/L였다. 요 검사상 요비중 1.030, 요단백(4+), 적혈구수 2/HPF, 백혈구수 5/HPF였고 24시간 총단백뇨는 9.1g, creatinine 청소율은 17.5mL/min였다. 혈청학적 검사상 ANA(-), anti-dsDNA 3.47IU/mL, HBs Ag(-), anti-HCV Ab(-), C3 57mg/dL로 약간 감소되어 있었고 C4 41mg/dL로 정상이었다. 혈청 면역글로불린 정량검사는 모두 정상범위내에 있었다. 혈청과 요

Fig. 3. Amyloid deposits in the capillary basement membrane and mesangium. Inset shows amyloid fibrils(Uramyl acetate and lead citrate $\times 6,800$; inset $\times 60,000$).

단일클론 항체가 동반되며 이때에는 신증후군이 더 흔히 동반되며 이 경우 신장에 한랭글로불린 또는 경쇄 침착질환이 발생됨이 보고되어 있다³⁾. CLL에서 신병 변은 다른 종양에 의한 신증후군과는 달리 대부분이 막증식성 사구체신염과 막성 신염에 의하며 이 경우 면역 형광 현미경검사상 IgG와 C3가 신장내에 침착되고 흔히 저보체혈증과 동반되어 있어 면역복합체질환으로 추정되고 있다⁴⁾.

본 중례에서는 Ig G와 λ 경쇄의 단일클론 감마병증을 동반한 CLL 환자의 신생검에서 아밀로이드증을 보였다. CLL 환자에서 신아밀로이드증의 발생은 매우 희귀하며 1957년 Scott⁵⁾에 의해 처음으로 CLL 212 예 가운데 신증후군이 동반된 2예의 부검에서 그 중 1 예가 신아밀로이드증이었음을 보고하면서 아밀로이드가 흔히 합병되는 골수종증이 CLL과 연관이 있음을 시사하였다. 이어 Leonard¹³⁾는 CLL과 호즈킨병 환자에서 동반된 신아밀로이드증 2예를 추가로 보고하면서 이 질환에서 흔히 동반되는 고감마글로불린혈증이 아밀로이드증과 관련있을 것으로 추정했다.

CLL 환자에서 신아밀로이드증의 발생은 경쇄 신증과의 관련으로 설명하고 있는데 CLL의 경과증 monoclonal IgG, λ gammopathy를 가진 환자에서

신생검상 사구체의 메산지움에 PAS 염색에 양성으로 나타나는 무세포성 결절을 보이는 결절성 사구체경화증의 소견을 보였고, 소변에 단일클론 λ 경쇄가 배설되면서 메산지움의 결절에서 λ 경쇄에 대한 immunoperoxidase 염색에서 양성을 나타내어 경쇄가 사구체질환에 기여할 것으로 추측했다^{14, 15)}. Pascali 등¹⁶⁾은 소변에서 단일클론 경쇄(Bence-Jonce 단백)의 배설을 보인 66명의 환자에서 원인질환을 조사한 결과 CLL이 32%를 차지하였고, 또한 52명의 CLL 환자중 뇌의 Bence-Jonce 단백뇨는 42%에서 관찰되었고 뇌의 Bence-Jonce 단백양은 종양의 부피, 커진 림프절의 수와 유의한 상관이 있다고 하였다. 이 경우 아밀로이드의 구성 성분은, Dabbs 등¹⁷⁾에 의하면 호즈킨 병에서 관찰되는 아밀로이드는 AA 형임에 반해 CLL에서는 AL 형의 가능성이 높다고 하였다. 그 이유로는 CLL에서는 환자의 평균 연령이 높을 뿐만 아니라 환자의 혈액내에 단일클론 항체가 흔히 동반되기 때문이라고 하였다.

본 중례에서 신아밀로이드증의 발생기전으로는 환자의 나이가 70세로 고령인데다 B 림프구의 비정상적인 증식으로 인해 IgG와 λ 형의 단일클론 M 단백이 분비되고 이것이 사구체에 침착되어 사구체에 있는 대

식세포들에 의해 주로 경쇄가 아밀로이드로 분해되어 침착하는 것으로 생각할 수 있겠다.

몇몇 연구에서 신증후군은 악성종양의 전구증상으로 나타날 수 있으며 이 경우 항암요법으로 악성종양의 소실과 함께 신증후군의 관해가 일어나며 암종이 재발할 때 다시 단백뇨가 나타나는 것으로 보고하고 있다¹⁸⁾. CLL 환자에서 동반된 신증후군이 chlorambucil 치료로 9명 중 5명에서 신증후군의 완전관해를 보였고 신기능도 호전되었다는 보고가 있으나¹⁹⁾ 그들 환자의 신질환은 신아밀로이드증이 아닌 다른 사구체 병변이었다. 본 예에서는 chlorambucil 치료 후 혈액학적 소견은 완전관해를 보였으나 단백뇨와 신기능은 호전됨이 없이 악화를 보였는데 이것은 아직 아밀로이드증 자체에 대한 확실한 치료방법이 없기 때문으로 생각된다.

= Abstract =

A Case of Renal Amyloidosis Associated With Chronic Lymphocytic Leukemia

Jin Kyong Kwon, M.D., Kuk Jin Jang, M.D.
Joon Suk, M.D., Sung Bae Park, M.D.
Hyun Chul Kim, M.D. and Kwan Kyu Park, M.D.*

Department of Internal Medicine, Department of Pathology*, Keimyung University, School of Medicine, Taegu, Korea

The nephrotic syndrome is uncommon in patients with chronic lymphocytic leukemia. When present, the most frequently documented cause is membranoproliferative glomerulonephritis, although several other glomerular lesions have also been described. This report describes a patient with renal amyloidosis associated with chronic lymphocytic leukemia.

A 70-year-old male patient was admitted to the hospital because of multiple lymph nodes enlargement, general weakness and generalized edema. Hematologic findings showed marked leukocytosis (39,500/mm³ with 79% mature lymphocytes). Laboratory findings included a serum creatinine level of 2.0mg/dL, urinary protein excretion of 9.1g/day, and free monoclonal IgG, λ chain in serum and urine. A diagnosis of CLL was made on the basis of hyperlymphocytosis and typical bone marrow findings by aspiration and biopsy. Percutaneous renal biopsy revealed amyloid deposits in glomeruli, vessel walls, interstitium. He was died of sepsis and myocardial infarction at 3 weeks after diagnosis.

Key Words: Renal amyloidosis, Chronic lymphocytic leukemia.

REFERENCES

- 1) Gale RP, Foon KA: *Chronic lymphocytic leukemia. Recent advances in biology and treatment.* Ann Intern Med 103:101-120, 1985
- 2) 남동호, 한지숙, 민유홍, 이선주, 이종화, 고윤웅: 만성 림프구성 백혈병의 임상적 고찰. 대한혈액학회지 26:363-372, 1991
- 3) Miller RH, Linet MS, Van Natta ML, McCaffrey CD, Humphrey RL: *Serum protein electrophoresis in chronic lymphocytic leukemia. Clinical and epidemiologic correlations.* Arch Intern Med 147:1614-1617, 1987
- 4) Seney FD, Federgreen WR, Stein H, Kashgarian M: *A review of nephrotic syndrome associated with chronic lymphocytic leukemia.* Arch Intern Med 146:137-141, 1986
- 5) Scott RB: *Chronic lymphatic leukemia.* Lancet 1:1162-1167, 1957
- 6) 이충섭, 안홍석, 임창열, 김달식, 이해수, 최삼임: *Monoclonal Gammopathy(IgG, Kappa형)*를 동반한 B세포형 만성 림프구성 백혈병 1예. 대한 내과학회지 38:842-847, 1990
- 7) Brodovsky HS, Samuels ML, Migliore PJ, et al: *Chronic lymphocytic leukemia, Hodgkin's disease, and the nephrotic syndrome.* Arch Intern Med 121:71-75, 1968
- 8) Mandelakis N, Mendoza N, Pirani CL, et al: *Lobular glomerulonephritis and membranoproliferative glomerulonephritis. A clinical and pathologic study based on renal biopsies.* Medicine 50:319-355, 1971
- 9) Dathan JRE, Heyworth MF, Maciver AG: *Nephrotic syndrome in chronic lymphocytic leukemia.* Br Med J 3:655-657, 1974
- 10) Cameron S, Ogg CS: *Nephrotic syndrome in chronic lymphocytic leukemia.* Br Med J 4:164, 1974
- 11) White CA, Dillman RO, Royston I: *Membranous nephropathy associated with an unusual phenotype of chronic lymphocytic leukemia.* Cancer 52:2253-2255, 1983
- 12) Touchard G, Preud'Homme JL, Aucouturier P, Giraud C, Gouet D, Yver L, Patte D: *Nephrotic syndrome associated with chronic lymphocytic leukemia. An immunological and pathological study.* Clin Nephrol 31:107-116, 1989
- 13) Leonard BJ: *Chronic lymphatic leukemia and the*

- nephrotic syndrome. Lancet 1:1356-1357, 1957*
- 14) Gallo GR, Feiner HD, Katz LA, Feldman GM, Correa EB, Chuba JV, Buxbaum JN: *Nodular glomerulopathy associated with nonamyloidotic kappa light chain deposits and excess immunoglobulin light chain synthesis. Am J Pathol 99:621-632, 1980*
- 15) Ganeval D, Noel LH, Preud'Homme JL, Droz D, Grunfeld JP: *Light chain deposition disease. Its relation with AL-type amyloidosis. Kidney Int 26:1-9, 1984*
- 16) Pascali E, Pezzoli A: *The clinical spectrum of pure Bence Jones proteinuria. A study of 66 patients. Cancer 62:2408-2415, 1988*
- 17) Dabbs DJ, Morel-Maroger Striker L, Mignon F, Striker G: *Glomerular lesions in lymphomas and Leukemias. Am J Med 80:63-70, 1986*
- 18) Gagliano RG, Costanzi JJ, Beathard GA, Sarles HE, Bells JD: *The nephrotic syndrome associated with neoplasia. An unusual paraneoplastic syndrome. Am J Med 60:1026-1031, 1976*
- 19) Moulin B, Ronco PM, Mougenot B, Francois A, Fillastre JP, Mignon F: *Glomerulonephritis in chronic lymphocytic leukemia and related B-cell lymphomas. Kidney Int 42:127-135, 1992*