

형질 세포와 근위 신세관 세포내 Auer rod양 봉입체를 함유한 판코니 증후군 동반 IgA kappa형 경쇄침착질환 1예 보고

강지민¹ · 김진아² · 신석준³ · 한경자¹

가톨릭대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 병원병리학교실², 내과학교실³

A Case of IgA kappa Light Chain Deposition Disease and Combined Adult Fanconi Syndrome with Auer rod-like Intracytoplasmic Inclusions in Plasma Cells and Proximal Renal Tubular Cells

Jimin Kahng, M.D.¹, Jeana Kim, M.D.², Suk Joon Shin, M.D.³, and Kyungja Han, M.D.¹

Departments of Laboratory Medicine¹, Hospital Pathology², and Internal Medicine³, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

We report a case of IgA kappa light chain deposition disease and combined adult Fanconi syndrome with Auer rod-like intracytoplasmic inclusions in plasma cells and proximal renal tubular cells in a 54-yr-old female. Cytochemical stainings revealed a strong acid phosphatase activity of the inclusions and weak periodic acid-Schiff positivity, whereas the reactions for peroxidase and α -naphthyl acetate esterase were negative. An immunostaining verified IgA-kappa inside the plasma cells. Kidney biopsy revealed Bence Jones cast nephropathy with kappa light chain positivity, and Congo red staining was negative. Electron microscopy showed needle-shaped crystals located in tubular epithelial cells. (*Korean J Lab Med* 2007;27:248-52)

Key Words : Auer rod-like inclusion, Light chain deposition disease, Fanconi syndrome

서 론

경쇄침착질환(Light chain deposition disease, LCDD)은 비아밀로이드성 면역글로불린 경쇄가 조직에 침착되는 단클론성 형질 세포 질환이며, 주로 kappa형이 우세하고 특히 신장을 침범하여 신부전을 유발한다[1]. 단클론성 감마병증 환자의 형질 세포에서 때로 핵내 또는 세포질내 봉입체가 발견되며, Auer rod와 유사한 형태의 세포질내 봉입체는 1940년 Steinmann이 처음 보고한 이

래 현재까지 영문 학술지에 7예 이상 보고되었다[2-6]. 골수 이외의 세포에서도 이들 봉입체가 발견되는 경우가 있고, 특히 판코니 증후군(Fanconi syndrome)이 동반된 경우에는 근위 신세관 세포(proximal renal tubular cells)에서 발견된다[7, 8]. 국내에서도 다발성 골수종 환자의 형질 세포핵내 봉입체 1예[9]와 세포질내 봉입체 1예[10]의 보고가 있었으나, 경쇄침착질환에서 보고된 바는 없다. 저자들은 IgA kappa형 경쇄침착질환과 연관된 판코니 증후군 환자에서, 형질 세포와 근위 신세관 세포의 세포질내에서 Auer rod양 방추형 봉입체를 관찰하여 간단한 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

환자는 54세 여자로, 1개월간의 전신쇠약감을 주소로 내원하였다. B형간염 보균자라는 것 이외에 과거력이나 가족력에 특이사

접 수 : 2007년 1월 26일 접수번호 : KJLM2013
수정본접수 : 2007년 6월 19일
게재승인일 : 2007년 6월 20일
교신저자 : 강 지 민
우 420-717 경기도 부천시 원미구 소사동 2
가톨릭대학교 성가병원 진단검사의학과
전화 : 032-340-2208, Fax : 032-340-2219
E-mail : jmkahng@catholic.ac.kr

*본 연구는 가톨릭대학교 성가병원 2005년도 임상의학연구비의 일부 지원에 의해 이루어진 것임.

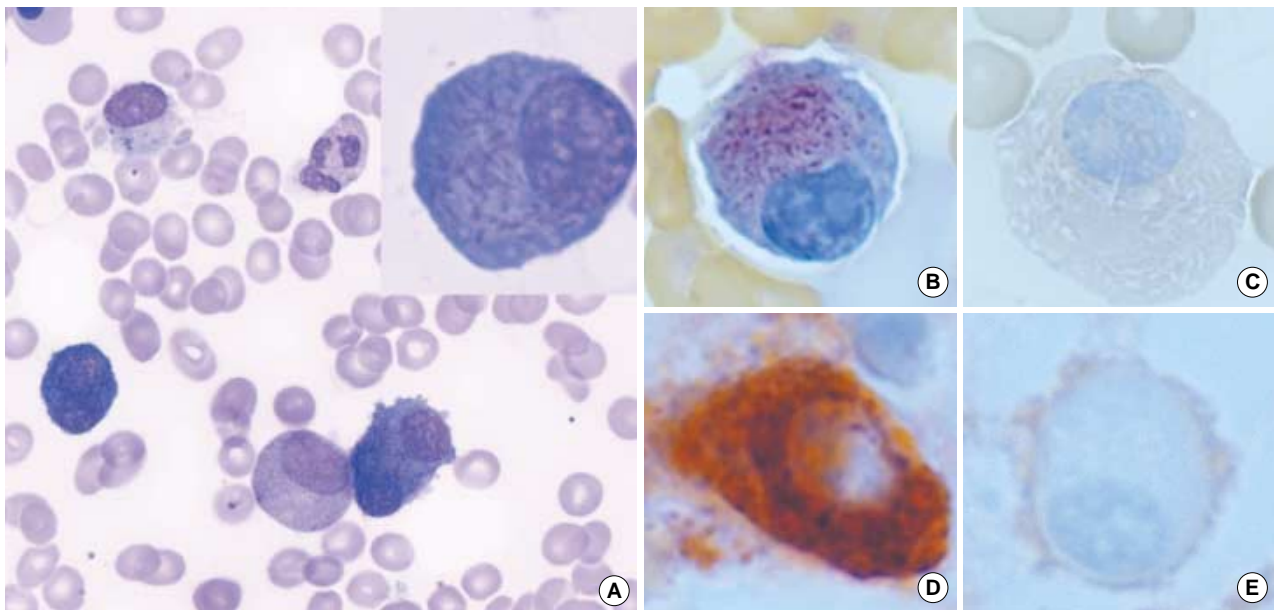


Fig. 1. Bone marrow plasma cell morphology and special stain. (A) Atypical plasma cells with spindle-shaped, Auer rod-like intracytoplasmic inclusions (Wright stain, $\times 400/\text{window } \times 1,000$). (B) Strong acid phosphatase activity of the inclusions. Note the lack of staining in surrounding cytoplasm (acid phosphatase, $\times 1,000$). (C) Negative in non-specific esterase stain (Non-specific esterase, $\times 1,000$). (D) and (E) Immunohistochemical stain showing kappa-positivity (D) and lambda-negativity (E) ($\times 1,000$).

항은 없었다. 이학적 검사에서 경도의 간비종대 이외에 특이소견은 없었다.

입원 당시 일반혈액검사에서 혈색소 10.6 g/dL, MCV/MCH/MCHC 104.4/35.8/34.3 fL, 백혈구 9,800/ μL , 혈소판 120,000/ μL 이었다. 화학검사에서는 BUN/Cr 22.7/2.5 mg/dL로 증가되었고, 저칼륨혈증(2.8 mEq/L), 고칼슘혈증(8.1 mg/dL), 저인산혈증(1.5 mg/dL), 저요산혈증(0.9 mg/dL), 고염소혈증(114 mEq/L)을 나타내었고, 공복시 혈당은 88 mg/dL으로 정상이었다. 뇨화학검사에서 비중 1.015, pH 7.5, 당(++), 단백(+/-)이었으며, 24시간 뇨화학검사에서 총량 1,900 mL, 단백 96 mg/dL, Na/K/Cl 61/27.8/60 mEq/L이었다. 혈청 및 뇨 $\beta 2$ -microglobulin은 각각 3.8 mg/L, 0.2 mg/L이었다. 동맥혈가스분석에서 pH 7.372, PaCO_2 32.9 mmHg, PaO_2 119.5 mmHg, HCO_3^- 18.7 mmol/L, SaO_2 98.3%로 대사성 산증을 나타냈다.

혈청단백의 전기영동검사와 면역전기영동검사, 그리고 요단백 전기영동검사에서 단일클론성 단백질은 관찰되지 않았으나, 요단백 면역전기영동검사에서 kappa형의 벤스-존스 단백질(Bence-Jones proteinuria)이 관찰되었다.

방사선 소견에서 흉부 단순 촬영상 특이 소견 없었고 두개골, 대퇴골, 요추-천추, 골반 단순 촬영상 골 파괴병변은 관찰되지 않았다. 복부 초음파에서 간, 비장, 신장, 췌장에 이상 소견은 없었다.

골수 흡인에서 전체 유효 세포의 4.6%를 차지하는 비정형적인 형질 세포가 관찰되었으며, 이들 세포질내에는 Auer rod와 매우 흡사한 방추형의 봉입체가 다수 포함되어 있었다(Fig. 1A). 봉입체들은 acid phosphatase 염색에 강양성을 나타내었으며(Fig. 1B),

α -naphthyl acetate esterase 음성이었고(Fig. 1C), 면역염색 결과 IgA-kappa형임을 알 수 있었다(Fig. 1D, E).

신장 생검 결과 역시 kappa형 경쇄에 의한 벤스-존스 신증이 확인되었으며, Congo red 음성이었다(Fig. 2). 전자현미경 하에서 근위 신세관 상피세포내에 위치한 다수의 바늘과 같은 봉입체들을 관찰할 수 있었다(Fig. 3).

고 찰

골수 천자 검체에서 형질 세포로 추정되는 세포의 세포질내에 Auer rod와 흡사한 봉입체가 관찰되는 경우는 일차적으로 급성 골수구성 백혈병과 감별진단이 필요하다는 점에서 형태학적인 의의를 갖는다. 세포와 봉입체의 기원을 확인하기 위해 세포화학 및 면역 염색을 시행하고 가능한 경우 전자현미경 검경을 거치며, 임상 정보와 방사선 소견 및 생화학 검사 소견을 종합하는 일반적인 수준[2, 3, 6]에 따르면, 급성 골수구성 백혈병의 진단배제에 이르는 데에는 큰 무리가 없다.

이 바늘 모양의 결정체가 독특한 형태 이외에 병태 생리나 예후와 관련하여 어떤 의의를 가지고 있는지에 대해서는 정보가 그리 많지 않다. 경쇄침착질환보다 보고 예가 상대적으로 많은 다발성 골수종의 예후에 있어서, 세포핵의 형태변화와는 밀접한 관련성이 있는 것으로 보고되었으나[11], 세포질의 다양한 이상 소견은 그 각각의 빈도가 낮아서인지 예후인자로서 통계화한 자료가 없다. 다만 Gardais 등은 단클론성 감마병증에서 Auer rod와 유

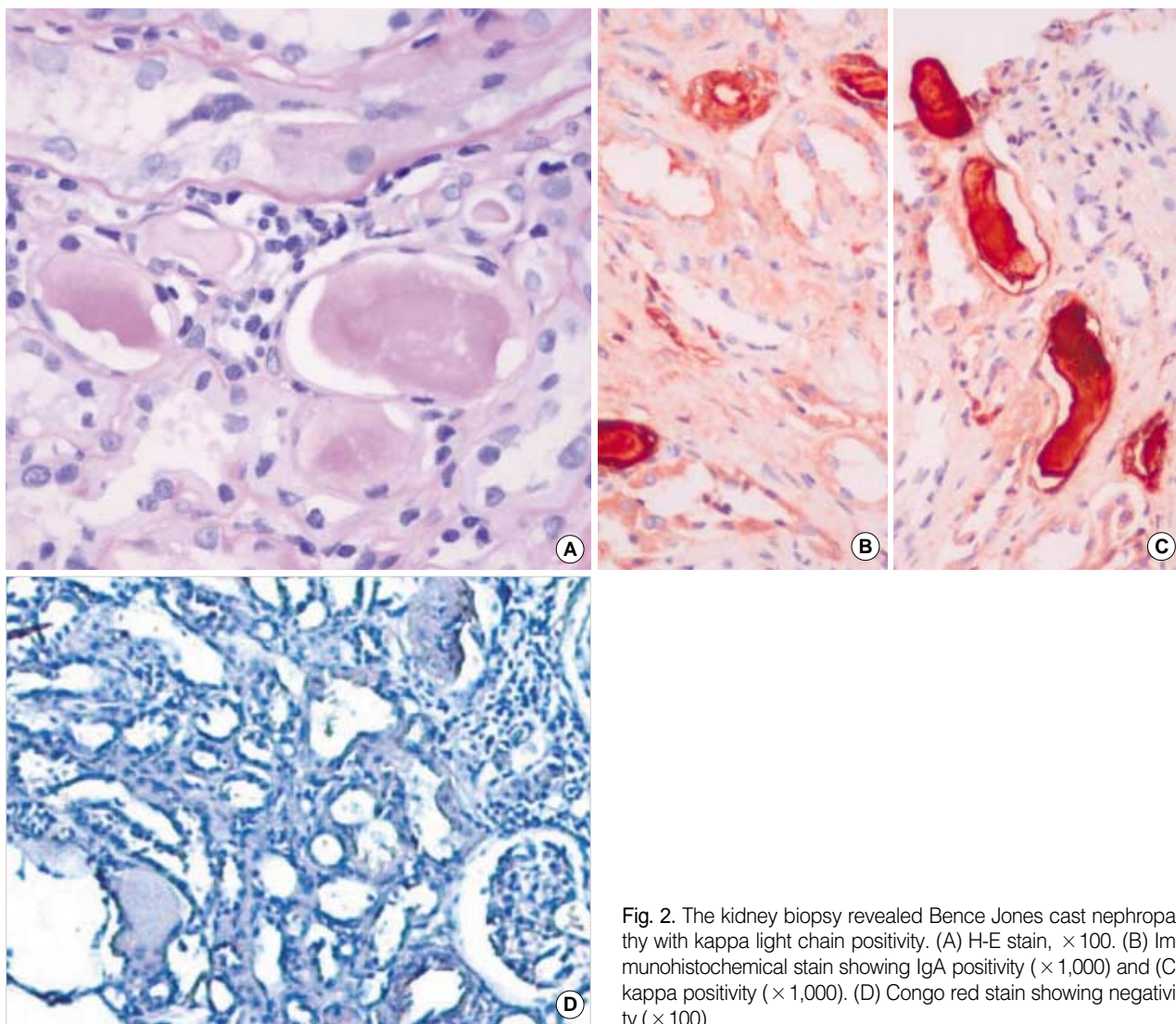


Fig. 2. The kidney biopsy revealed Bence Jones cast nephropathy with kappa light chain positivity. (A) H-E stain, $\times 100$. (B) Immunohistochemical stain showing IgA positivity ($\times 1,000$) and (C) kappa positivity ($\times 1,000$). (D) Congo red stain showing negativity ($\times 100$).

사한 형태의 세포질내 봉입체가 관찰된다는 것은 부적절한 단백질을 세포내에서 빠르게 분해하였다는 것을 의미하므로, 중양의 신체 영향을 둔화하여 무증상의 임상경과를 갖게 한다고 하였다[12].

경쇄침착질환은 형질 세포 이형성증에 의한 파라프로틴 혈증 중 가장 드문 형태로서, 현재까지 70예 미만이 보고되었고, 33-79세(중앙값 56세)의 성인에서 발병하며, 대개의 경우 monoclonal gammopathies of undetermined significance (MGUS)나 골수종과 동반된다. 형질 세포 중앙에 속하지만 중앙이 크게 자라기에 앞서, 조직에 침착되는 면역글로불린 분자를 생성하기 때문에 진단 당시에는 명백한 골수종을 나타내지 않는 것이 전형적인 특징이다. 생리화학적으로 변이를 일으킨 면역글로불린이 골수에서 생성되어 혈류를 통해 조직에 침착되며, 침범한 장기 기능의 저하 또는 이상을 보인다. 진단에는 침착을 일으킨 장기, 특히 신장의 조직학적 소견이 필수적이며, Congo red에 염색되지 않는 호산성 물질의 침착이 관찰되고 면역염색에 의해 신사구체 또는 신세관

기저막 가장자리를 따라 kappa 경쇄의 띠를 확인할 수 있다. 예후는 매우 나쁘며 형질 세포의 전격적인 증식 없이도 1, 2년 이내에 사망한다. 약 15%에서는 M-단백을 나타내지 않으며 이는 조직에 강하게 결합하는 특성을 반영한다[1, 13, 14]. 본 증례 역시 M-단백을 나타내지 않았고 골수내 형질 세포는 전체 유헤 세포의 4.6%에 불과했으며 골용해 소견이 없으면서 빈혈과 신부전을 동반하여, MGUS나 골수종을 동반하지 않은 경쇄침착질환으로 분류된다.

한편, 다발성 골수종을 포함하는 단클론성 감마병증 사례에서 판코니 증후군과의 관련성은 진단례가 적은 편이다[8, 10, 12, 15-17]. 판코니 증후군은 아미노산, 포도당, 인산염, 요산, 나트륨, 칼륨, 중탄산염, 단백 등 근위 신세관 이동에 전반적인 결함이 발생하는 장애로서, 유전성으로도 발생하고 후천성인 경우는 다발성 골수종, 아밀로이드증, 중금속 독성, 화학요법제 등에 의해 원인물질이 신세관에 누적되어 흡수 부전을 일으킴으로써 발생할 수 있

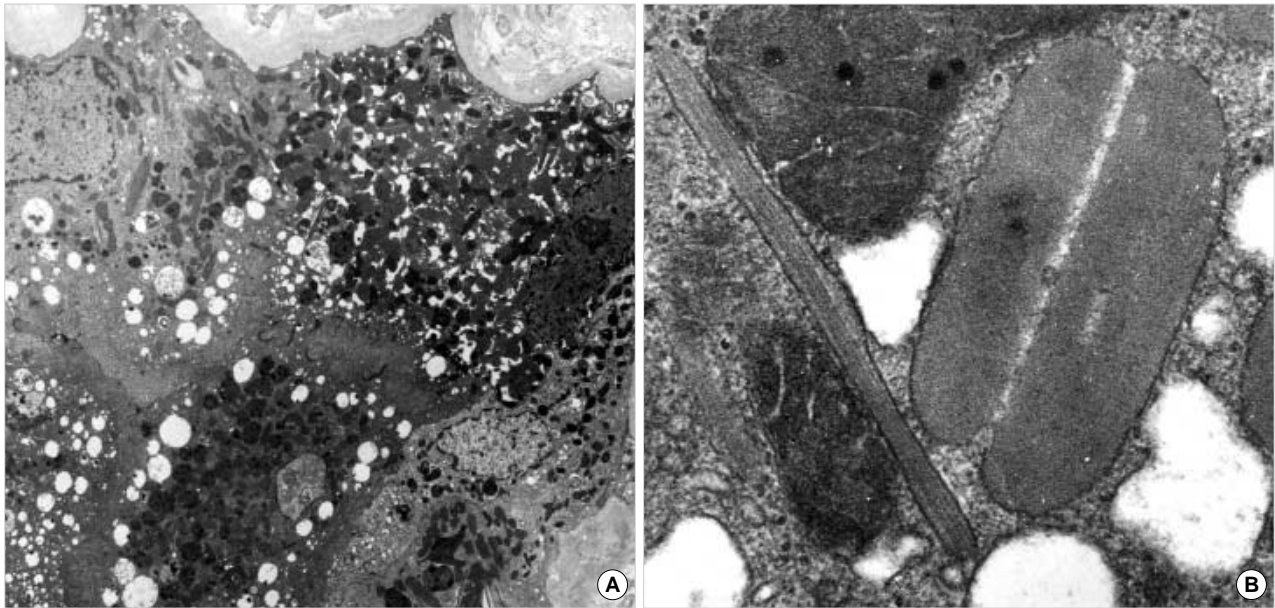


Fig. 3. Ultrastructure of tubular epithelial cells in a case of IgA myeloma kidney. The figure shows needle-shaped crystals located in tubular epithelial cells (TEM) (A) $\times 2,000$ & (B) $\times 40,000$.

다[18]. 본 예의 경우, 경쇄의 이화작용이 주로 일어나는 근위 신세관에 비정상적인 kappa 경쇄가 침착되어 판코니 증후군과 신부전을 유발한 것으로 생각된다.

경쇄침착질환에서 kappa 경쇄형이 80%로 우세한 점은, kappa 경쇄 V 영역(domain) 30의 비정상적인 소수성 잔기가 cathepsin B에 의한 단백분해를 방해하기 때문에 결과적으로 신세관 세포질 내에 결정체를 유발하기 때문인 것으로 추정된다[19, 20].

경쇄침착에 의한 일련의 질환군은 발생빈도가 낮고 임상 양상과 조직학적 형태가 매우 다양하여 특성이 아직 명확히 규명되지 못한 질환들이며, 본 증례에서와 같이 세포질내에 경쇄 봉입체를 갖는 경쇄침착질환에서 신세관의 동일한 세포 이상이 증명된 판코니 증후군이 동반된 예는 극히 드물다.

요 약

저자들은 54세 여자 환자에서 골수의 형질세포 세포질과 신세관 상피세포내에 Auer rod와 흡사한 형태의 방추형 또는 바늘 모양의 봉입체를 갖고있는, Fanconi 증후군을 동반한 IgA kappa형 경쇄침착질환 사례를 경험하였다. 세포화학 염색에서 봉입체들은 acid phosphatase 염색에 강양성을 나타내었으며, α -naphthyl acetate esterase 음성이었고, 면역염색 결과 IgA-kappa형임을 알 수 있었다. 신장 생검 결과 역시 kappa형 경쇄에 의한 벤스-존스 신증이 확인되었으며, Congo red 음성이었다. 전자현미경 하에서 근위 신세관 상피세포내에 위치한 다수의 바늘과 같은 봉입체들을 관찰할 수 있었다.

참고문헌

1. Jaffe ES, Harris NL, et al. eds. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. France: IARC Press, Lyon 2001:150-1, 152-4.
2. Castoldi G, Piva N, Tomasi P. Multiple myeloma with Auer-rod-like inclusions. Haematologica 1999;84:859-60.
3. Metzgeroth G, Back W, Maywald O, Schatz M, Willer A, Hehlmann R, et al. Auer rod-like inclusions in multiple myeloma. Ann Hematol 2003;82:57-60.
4. Raman SB and Van Slyck EJ. Nature of intracytoplasmic crystalline inclusions in myeloma cells (morphologic, cytochemical, ultrastructural, and immunofluorescent studies). Am J Clin Pathol 1983;80: 224-8.
5. Casciaro S, Clavio M, Boccaccio P. Unusual intracellular and extracellular crystal inclusions in light chain multiple myeloma. Haematologica 1999;84:1046-7.
6. VM, Meenu Bal M, Varma N, Sakhuja V. Auer rod-like inclusions in immunoglobulin a multiple myeloma. Arch Pathol Lab Med 2005; 129:706-7.
7. Grossniklaus HE, Stulting RD, L'Hernault N. Corneal and conjunctival crystals in paraproteinemia. Hum Pathol 1990;21:1181-3.
8. Messiaen T, Deret S, Mougnot B, Bridoux F, Dequiedt P, Dion JJ, et al. Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features in 11 patients. Medicine 2000;79:135-54.

9. Jung JY, Park CJ, Cho HC, Park YS. Intracellular inclusion in IgG-lambda multiple myeloma. *Korean J Clin Pathol* 1996;16:139-42. (정지영, 박찬정, 조현찬, 박영석. 핵내 봉입체를 보인 IgG-lambda형 다발성 골수종 1예. *대한임상병리학회지* 1996;16:139-42.)
10. Ko GA, Park CJ, Cho HC. A case of intracytoplasmic crystalline inclusions in multiple myeloma with Fanconi syndrome. *Korean J Clin Pathol* 1996;16:143-6. (고근아, 박찬정, 조현찬. Fanconi 증후군을 동반한 세포질내 결정형 봉입체를 보인 다발성 골수종 1예. *대한임상병리학회지* 1996;16:143-6.)
11. Greipp PR, Leong T, Bennett JM, Gaillard JP, Klein B, Stewart JA, et al. Plasmablastic morphology--an independent prognostic factor with clinical and laboratory correlates: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) myeloma trial E9486 report by the ECOG Myeloma Laboratory Group. *Blood* 1998;91:2501-7.
12. Gardais J, Genevieve F, Foussard C, Delisle V, Zandeck M. Is there any significance for intracellular crystals in plasma cells from patients with monoclonal gammopathies? *Eur J Haematol* 2001;67:119-22.
13. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, Kambham N, Sherman WH, Appel GB, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1482-92.
14. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1154-63.
15. Lacy MQ and Gertz MA. Acquired Fanconi's syndrome associated with monoclonal gammopathies. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:1273-80.
16. Lajoie G, Leung R, Bargman JM. Clinical, biochemical, and pathological features in a patient with plasma cell dyscrasia and Fanconi syndrome. *Ultrastruct Pathol* 2000;24:221-6.
17. Gu X, Barrios R, Cartwright J, Font RL, Truong L, Herrera GA. Light chain crystal deposition as a manifestation of plasma cell dyscrasias: the role of immunoelectron microscopy. *Hum Pathol* 2003;34:270-7.
18. Asplin JR, Coe FL. Tubular disorders. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2004: 1694-702.
19. Deret S, Denoroy L, Lamarine M, Vidal R, Mougenot B, Frangione B, et al. Kappa light chain-associated Fanconi's syndrome molecular analysis of monoclonal immunoglobulin light chains from patients with and without intracellular crystals. *Protein Eng* 1999;12: 363-9.
20. Aucouturier P, Bauwens M, Khamlichi AA, Denoroy L, Spinelli S, Touchard G, et al. Monoclonal IgL chain and L chain V domain fragment crystallization in myeloma-associated Fanconi's syndrome. *J Immunol* 1993;150:3561-8.