

전신홍반루푸스와 병발한 비분비형 다발성 골수종 1예

조선대학교 의과대학 내과학교실¹, 피부과학교실², 진단검사의학교실³

정유진¹ · 김현숙¹ · 김은정¹ · 김윤성¹ · 박치영¹ · 신봉석² · 박 건³

= Abstract =

A Case of Non Secretory Type Multiple Myeloma Associated with Systemic Lupus Erythematosus

Yu-Jin Jeong¹, Hyun-Sook Kim¹, Eun-Jeong Kim¹, Yun Sung Kim¹,
Chi-Young Park¹, Bong-Seok Shin², Geon Park³

*Departments of Internal Medicine¹, Dermatology², Laboratory Medicine³,
Chosun University College of Medicine, Gwangju, Korea*

The development of malignant tumors is a more frequent finding in lupus patients than the general population. However, the incidence of multiple myeloma associated with systemic lupus erythematosus (SLE) is a rare manifestation. SLE is an autoimmune disease characterized by B cell hyperactivity, formation of autoantibodies, and multi-clonal hypergammaglobulinemia. Serum immunoglobulin increases, with a specific increase in IgG, which is due to an increase in autoantibody formation related to extrinsic and intrinsic antigens. We report on a patient with SLE combined with IgG, lambda type nonsecretory multiple myeloma, which was diagnosed with refractory anemia and hypergammaglobulinemia.

Key Words: Nonsecretory multiple myeloma, Systemic lupus erythematosus

서론

전신홍반루푸스(Systemic lupus erythematosus, 이하

루푸스)에서 혈액 종양의 발생은 정상 인구에 비해 증가하는 것으로 알려져 있으나, 루푸스와 다발성 골수종의 병발은 매우 드물다 (1). 루푸스는 여러 기관을 침범하는 자가면역질환으로서 B세포의 과활성,

<접수일 : 2010년 8월 16일, 수정일 : 2010년 9월 12일, 심사통과일 : 2010년 9월 12일>

※통신저자 : 김 현 숙

광주시 동구 서석동 558

조선대학교병원 류마티스내과

Tel : 062) 220-3249,

Fax : 062) 234-9653,

E-mail : healthyra@chosun.ac.kr

이 논문은 2010년 조선대학교 연구비로 수행하였음.

자가항체의 형성 및 다클론성 고감마글로불린혈증 등을 특징으로 한다 (2). 루푸스 환자의 혈청 중 면역글로불린의 혈청농도가 증가하며 특히 IgG type의 면역글로불린의 증가가 주로 나타난다. 이는 루푸스에서 외인성 또는 내인성 항원에 대해 과잉 반응함으로써 자가 항체의 형성이 증가하기 때문이다.

저자들은 루푸스로 진단 받은 환자가, 치료 후에도 빈혈이 호전되지 않고, 고감마글로불린혈증이 지속되어 시행한 골수 검사상 IgG, lambda type의 비분비형 다발성 골수종으로 진단한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 증례 보고한다.

증 례

환 자: 50세 여자

주 소: 어지러움과 무력감

현병력: 내원 1년 8개월 전부터, 이마에 무증상의 자색구진이 발생한 이후 점차 코 주위의 뺨으로 병변이 증가하여 검사상 루푸스로 진단되었다. 약물 치료 중 빈혈이 지속되어 자세한 검사 위해 내원하였다.

과거력 및 사회력: 특이 소견 없었다.

가족력: 특이 소견 없었다.

신체 검사 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박 64회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.5°C로 안정적이었다. 의식 상태는 명료하였고, 뺨에 편평한 자색구진이 관찰되었으며(그림 1), 두부에 탈모증 소견은 없었다. 결절이나 전신의 부종, 관절의 부종 및 압통 소견 및 구강 내 궤양은 관찰되지 않았다. 결막은 창백하였다. 흉부 청진상 양쪽 호흡음과 심음은 정상이었으며, 복부에서 간이나, 비장은 촉진되지 않았으며, 하지 부종은 없었다.

검사실 소견: 혈액 검사에서는 백혈구 9,130/ μ L (호중구: 73.5%, 림프구: 17.5%, 단핵구: 6.5%), 혈색소 5.9 g/dL, 혈소판 774,000/ μ L였으며, MCV 60.8 fL, MCH 17.8 pg이었다. 혈구침강속도는 108 mm/hr, C-반응 단백질은 10.50 mg/dL였다. 생화학적 검사 결과 총단백 10.2 g/dL, 알부민 3.26 g/dL였고, AST 10.6 IU/L, ALT 11.5 IU/L, alkaline phosphatase 71 IU/L, LDH 173 IU/L, 총빌리루빈 0.34 mg/dL이었으며, BUN 15.0 mg/dL, 크레아티닌 0.89 mg/dL였다. 혈청 전해

질은 Na 133 mEq/L, K 4.4 mEq/L, Cl 112 mEq/L, total calcium 8.4 mEq/L, ionized calcium 4.63 mEq/L였고, 요산 4.3 mg/dL, 혈청콜레스테롤 94 mg/dL, 혈청 중성지방 24 mg/dL였으며 소변검사결과 단백뇨는 관찰되지 않았다. Fe 14.5 μ g/dL, TIBC 267 μ g/dL, ferritin 14.1 μ g/mL, transferrin 1.91 g/L 이었다. 말초 혈액 도말 검사 결과 비정상형적세포와 연전현상 (rouleau formation)은 관찰되지 않았다. 교정 망상 적혈구수 0.93%, 망상 적혈구 생성 지수 0.465였다. 직접 콕스검사 양성, 간접 콕스검사 음성 이었다. 기타 검사에서 VDRL과 류마티스 인자는 음성이었고, 항핵항체 양성(1 : 160, homogenous pattern), anti ds-DNA는 71.0 IU/mL (정상: 0~7 IU/mL)였고 항 Sm/Ro/La 항체와 항 ENA 항체는 음성 이었다. IgG 항cardiolipin 항체는 19.9 unit/mL (0~12.5 unit/mL)로 약양성 이었으며, IgM 항cardiolipin 항체는 음성이었다. 루푸스항응고인자는 1.30 (0~1.2)로 상승되어 있었다. C3 118 mg/dL (정상: 90~180 mg/dL), C4 20.40 mg/dL (정상: 10~40 mg/dL)이었다. IgG 4,270 (700~1,600 mg/dL), IgM 389 (40~230 mg/dL), IgG 584 (70~400 mg/dL) 및 free light kappa 151 mg/L (3.30~19.4 mg/L), free light lamda 71.6 mg/L (5.71~

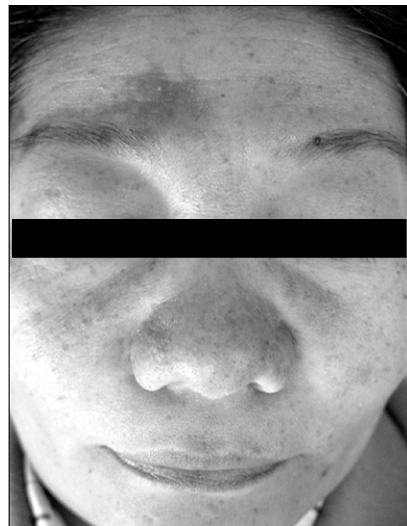


Fig. 1. Focal erythematous to brown colored papulopatches are evident on the forehead, with a butterfly-shaped malar rash across the cheeks except for the nasionabial fold.

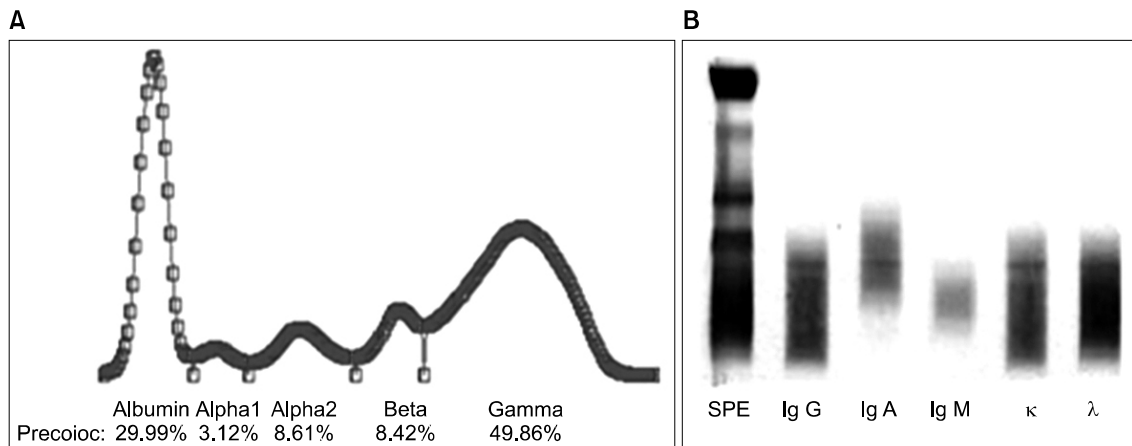


Fig. 2. Serum protein electrophoresis shows polyclonal gammopathy (A). Serum immunofixation electrophoresis shows no monoclonal gammopathy (B).

26.3 mg/L), ratio (kappa/lambda) 2.1, 혈청 $\beta 2$ microglobulin은 2.0 mg/L (참고치: 0.0~2.4 mg/L) 측정되었다.

방사선 소견: 흉부, 수부의 단순촬영에서 모두 특이 사항 없었으며, 두개골 단순촬영에서 골융해성 병변이나, 척추의 골다공증 없는 정상 소견이었다.

혈액 및 소변 단백 전기 영동 검사 소견: 혈청 단백전기영동 검사에서 albumin 감소 및 gamma-globulin 증가가 관찰되었으며, 혈청 면역전기영동 검사에서 IgG 및 IgA를 포함하는 lambda light chain의 증가 관찰되었고(그림 2A), 혈액 및 소변의 면역 고정 전기영동 검사에서 monoclonal gammopathy의 소견은 관찰되지 않았다(그림 2B).

골수 검사 소견: Methylprednisolone 치료 후에도 지속적인 빈혈 및 고글로불린혈증 소견 보여, 골수 검사 시행하였으며, 골수천자 도말 검사 결과 세포충실도 70%였으며 세포질이 풍부하고 핵이 한편으로 치우쳐 있는 성숙한 형질 세포가 11.8%로 증가되어 있었으며, IgG 및 lambda 염색되었다(그림 3).

치료 및 경과: 환자는 루푸스에 병발된 IgG, lambda Type의 비분비형 다발성 골수종으로 진단되었고, Durie-Salmon staging system stage 3A였다. 루푸스에 대해서는 hydroxychloroquine, 비스테로이드성 소염진통제를 투여하였으며, 다발성 골수종에 대해서는 cyclophosphamide와 methylprednisolone으로 8차 항암 치료 시행하였다. 치료 개시 8개월 경과 후, IgG 3,540

mg/dL 및 ratio (kappa/lambda) 3.08으로 감소 없어 Bortezomib과 methylprednisolone으로 항암 치료 변경하여 3차 항암 치료 시행하였으며, 그 후 시행한 골수 검사 결과 형질 세포가 6.82%로 감소하였다. Bortezomib과 methylprednisolone으로 5차 항암치료까지 시행하였으며, 현재 주기적으로 외래에서 경과 관찰 중이다.

고 찰

루푸스는 주로 여성에서 여러 신체 기관을 침범하는 자가면역질환으로서 다양한 유전적, 환경적 영향이 관여하는 것으로 알려져 있다. 그 병태 생리는 아직 명확하게 밝혀지지 않았으나, 면역체계의 조절 기전의 손상이 루푸스로 진행하게 하는 원인으로 고려되고 있다 (2). 면역관용의 손상, 항원 노출의 증가, T세포 과다, B세포 억제 기능의 손상, T1세포에서의 T2세포로의 면역 반응의 이동은 B세포를 활성화 시키게 하고, 자가항체 생성을 증가시키게 된다. 특정 환경적 요인이 추가되어, 루푸스 발생에 계기가 될 수 있다. 그러므로 루푸스에서는 자가항체의 형성, B세포의 과활성 및 다클론성 고감마글로불린 혈증 등을 특징으로 하며, 몇몇 환자에서는 단일클론성 고감마글로불린 혈증이 나타나며 특히 IgG type의 면역글로불린의 혈중농도가 유의하게 증가하게 된다 (3).

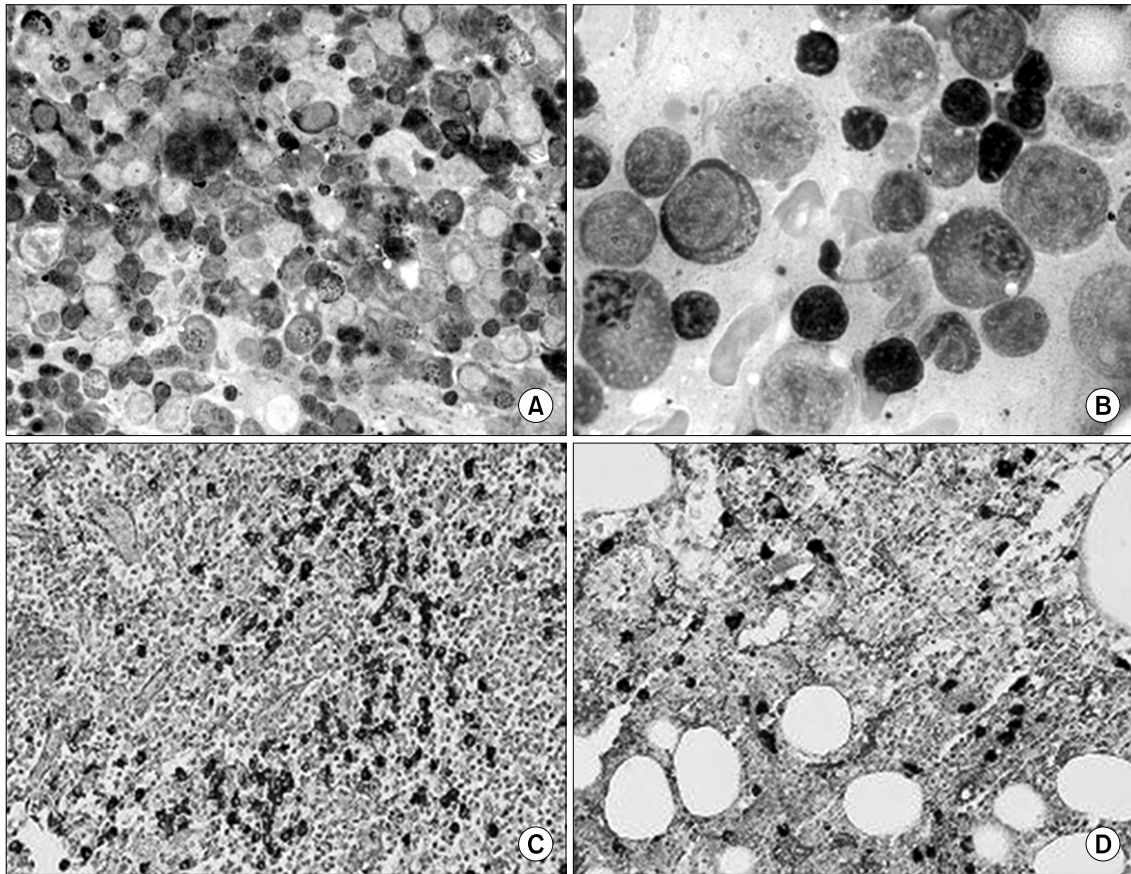


Fig. 3. Bone marrow aspiration smear shows an increased number of abnormal plasma, cells with an eccentric nucleus composed of densely basophilic cytoplasm, and a perinuclear clear zone (A, $\times 400$, hematoxylin and eosin [H/E]) (B, $\times 1,000$, H/E). Bone marrow biopsy is dyed with Ig G stain (C, $\times 200$) and lambda stain (D, $\times 1,000$).

현재까지 루푸스와 다발성 골수종의 연관성에 대해 정확히 밝혀진 것은 없으나, 다음과 같은 가설들이 제시되고 있다. 첫째는 루푸스와 다발성 골수종이 순차적으로 발생했을 수 있다는 가설이다. 루푸스의 질병 활성도와 상관 없이 루푸스 환자의 골수 및 말초 혈액에서는 B세포 활성도가 증가되어 있다. 루푸스 환자에서 B세포의 과활성으로 비정상적인 B세포의 클론의 정상적인 조절이 어렵게 되어, 다발성 골수종이 병발할 수 있다 (4,5). 또한 루푸스 환자에서는 세포 고사에 방해를 받아, 면역 감시 기능의 결함으로 인해 B세포 클론이 빠져 나와 다발성 골수종이 발생할 수 있다. 그러므로 일반 인구에 비해 악성 종양 발생률이 높으며, 특히 림프종의 발현이 증가되어 있다 (6-9). Bernastsky 등이 루푸스 환자

에서 악성 종양의 발생에 대해 연구한 코흐트 연구에서 67명의 악성 종양 병발 환자 중 혈액학적 악성 종양의 경우는 7명이었다 (1). 이는 면역억제 치료, 환경적 요인, HLA type, 결체 조직 자체에 의한 면역학적 변형에 의해 올 수 있다. 두번째로, 다발성 골수종의 부종양증후군의 일종으로, 혈관염이 발생하였고, 이를 협부 발진으로 오인하여, 루푸스 진단이 선행되어 되었을 수 있다는 것이나 두 가지 가설의 감별은 임상에서 매우 어렵다.

Okoli 등의 연구에 따르면 과거 루푸스에서 병발한 다발성 골수종으로 진단된 12명의 환자들을 비교 평가한 결과 11명이 여성이었고, 루푸스를 진단 받은 평균 나이는 40.5세, 다발성 골수종을 진단 받은 평균 나이는 47.5세였다. 이는 전체 인구에서 다발성

골수종이 남성에서 발생률이 높으며, 진단의 평균 나이가 64세인 점과 비교해 볼 때 여성에서 발생률이 높으며, 진단 평균 나이가 낮았다. 진단 당시 증상, 골수의 증상, 면역글로불린의 종류, 치료에 대한 반응 및 예후는 다발성 골수종만 단독으로 있는 환자들과 차이가 없었다 (10). Ali 등의 연구에 따르면 루푸스와 단발성 감마글로불린병증이 있는 59명의 환자를 대상으로 조사를 한 결과 단발성 감마글로불린병증이 없는 루푸스 환자에 비해 병발된 환자에서 루푸스의 발현 양상, 치료의 차이는 없었으나, 평균 적혈구 침강률, 혈중 감마글로불린 수치는 높았다. 또한 정상인의 단발성 감마글로불린병증 발생률이 1~2%였으나, 루푸스 환자에서는 5.4%로 높았다 (11). 국내에서는 Lee 등이 보고한 연구에서 루푸스에 동반된 다발성 골수종 1예에서 보고된 바가 있으며, 루푸스에 대해서는 비스테로이드성 항염제와 hydroxychloroquine을 투여하였고, 다발성 골수종은 stage Ia로 항암치료 없이 추적 관찰하였다 (12).

본 환자의 경우 루푸스 진단 후 빈혈과 고글로불린혈증이 관찰되어 골수 검사 시행하였다. 형질 세포가 11.8%으로 증가 되어 있었으며, IgG, lambda 염색되었다. 혈액 및 소변의 면역 고정 전기영동 검사에서 monoclonal gammopathy의 소견은 관찰되지 않아 IgG, lambda Type의 비분비형 다발성 골수종으로 진단되었다. 루푸스의 진단 시기와 다발성 골수종의 진단 시기가 비교적 짧은 점을 고려할 때 다발성 골수종의 부종양 증후군으로 루푸스의 임상 양상이 나타난 것인가에 대한 의문이 있을 수 있으나 본 환자의 경우는 비분비형이므로 항 ds-DNA항체의 분비가 종양에 의한 분비라고 보기 어렵다.

루푸스와 다발성 골수종이 병발된 경우 치료에는 스테로이드, 인터페론 등을 투여할 수 있으며, 스테로이드에 반응이 좋지 않을 경우, 세포독성약물을 투여할 수 있다 (13). 루푸스와 다발성 골수종의 병발은 매우 드물지만, 병발된 환자의 증례가 모아진다면, 정상인과 비교 연구하여, 병발된 환자의 인구통계학적 조사, 가족력 및 임상 양상과 루푸스 질병 활성도, 질병 유간 기간 등에 대한 조사가 필요할 것이다. 또 면역 표현형 및 종양 유전자, 염색체 이상에 대한 연구도 요구된다. 루푸스 환자에서 면역억제 치료, 지속적인 Epstein-Barr virus (EBV)감염,

다른 결체 조직 질환이 동반되어 다발성 골수종 발생률을 증가 시켰는지에 대한 연구도 필요할 것으로 생각된다. 또한 다발성 골수종 환자에서 항암치료를 지속함에도 불구하고 반응이 없고, 질병 진행 경과가 빠를 경우, 기저 결체 조직 질환의 존재 가능성에 대한 평가도 필요할 것이다.

저자는 루푸스 환자에서 골수 검사상 Lambda type의 비분비형 다발성 골수종이 진단된 환자 1예를 문헌 고찰과 함께 증례 보고하는 바이다.

요 약

저자들은 루푸스 환자가 치료 중 시행한 골수 검사에서 IgG, lambda type의 비분비형 다발성 골수종의 병발을 진단한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 증례 보고한다.

참고문헌

- 1) Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Rajan R, Zoma A, Manzi S, et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:1481-90.
- 2) Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003;56:481-90.
- 3) Fauci AS, Moutsopoulos HM. Polyclonal triggers B cells in the peripheral blood and bone marrow of normal individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1981;24:577-84.
- 4) Vaiopoulos G, Konstantopoulos K, Mantzourani M, Kaklamanis P. Multiple myeloma associated with systemic lupus erythematosus. *Leuk Lymphoma* 2003; 44:373-4.
- 5) Lang B, Röther E, Hauke G, Peter HH. Systemic lupus erythematosus with monoclonal gammopathy. *Med Klin (Munich)* 1990;85 Suppl:161-5.
- 6) Abu-Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB. Malignancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:1050-4.
- 7) Xu Y, Wiernik PH. Systemic lupus erythematosus and B-cell hematologic neoplasm. *Lupus* 2001;10:841-50.
- 8) Bila J, Suvajdzic N, Elezovic I, Colovic M, Boskovic D. Systemic lupus Erythematosus and Ig A multiple myeloma: a rare association? *Med Oncol* 2007;24: 445-8.

- 9) Maamar M, Tazi Mezalek Z, Harmouche H, Adnaoui M, Aouni M, Maaouni A. Systemic lupus erythematosus and multiple myeloma: an uncommon association. Two cases and literature review. Clin Exp Rheumatol 2008;26:667-70.
- 10) Okoli K, Irani F, Horvath W. Multiple myeloma and systemic lupus erythematosus in a young woman. J Clin Rheumatol 2009;15:292-4.
- 11) Ali YM, Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Monoclonal gammopathy in systemic lupus erythematosus. Lupus 2007;16:426-9.
- 12) Lee SJ, Lee SS, Kim YA, Park MJ, Lee JJ, Kim HJ. A case of multiple myeloma in a patient with systemic lupus erythematosus. J Korean Rheum Assoc 2002;9:325-9.
- 13) Ding C, Foote S, Jones G. B-cell-targeted therapy for systemic lupus erythematosus: an update. BioDrugs 2008;22:239-49.