



IgM-κ 및 IgA-λ 이중클론감마병증을 가진 림프형질세포림프종/발덴스트롬마크로글로불린혈증 1례

A Case of Lymphoplasmacytic Lymphoma/Waldenström's Macroglobulinemia with IgM-κ and IgA-λ Biclonal Gammopathy

신우용 · 방해인 · 김지은 · 박노진 · 신정원 · 최태윤

Woo Yong Shin, M.D., Hae In Bang, M.D., Jieun Kim, M.D., Rojin Park, M.D., Jeong Won Shin, M.D., Tae Youn Choi, M.D.

순천향대학교 부속 서울병원 진단검사의학과

Department of Laboratory Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul, Korea

Lymphoplasmacytic lymphoma (LPL) is a low-grade B-cell neoplasm, composed of small B lymphocytes, plasmacytoid lymphocytes, and plasma cells, usually involving bone marrow and sometimes lymph nodes or spleen. LPL with bone marrow involvement and an IgM monoclonal gammopathy of any concentration is designated as Waldenström macroglobulinemia (WM). LPL associated with non-IgM monoclonal gammopathy or biclonal gammopathy is rarely observed. LPL diagnosis was based on clinical, morphological, and immunophenotypic findings. Recently, the test for L265P mutation of the *myeloid differentiation factor 88 (MYD88)* gene has been helpful in the diagnosis of LPL. Here, we reported the first case of LPL/WM with IgM-κ/IgA-λ biclonal gammopathy in Korea.

Key Words: Lymphoplasmacytic lymphoma, Waldenström's macroglobulinemia, Myeloid differentiation factor 88, Multiple myeloma, Biclonal paraproteinemia

서론

림프형질세포림프종(lymphoplasmacytic lymphoma, LPL)은 소림프구, 형질세포양림프구, 형질세포로 이루어진 저등급(low-grade) B-세포림프종으로서 비호지킨림프종의 0.3%를 차지한다[1]. LPL은 대개 골수를 침범하는데 IgM 단클론감마병증이 동반되는 경우 발덴스트롬마크로글로불린혈증(Waldenström's macroglobulinemia, WM)이라고 일컫는다[2]. LPL에서 IgM이 아닌 단클

론감마병증은 드물며[3-6] 이중클론감마병증은 더욱 드물다[7, 8]. 이중클론감마병증은 두 가지 단클론단백을 생성하는 형질세포 혹은 B-림프구의 클론성 증식에 의하며, 진단은 단백 전기영동에서 두 개의 다른 밴드 혹은 피크를 확인하는 과정이 포함된다[8]. 저자들은 골수의 형태학적 소견과 세포의 면역표현형, *Myeloid differentiation factor 88 (MYD88)* L265P 돌연변이 검사를 통해 IgM-κ/IgA-λ 이중클론감마병증을 가진 LPL을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

Corresponding author: Hae In Bang, M.D.

<https://orcid.org/0000-0001-7854-3011>

Department of Laboratory Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea
Tel: +82-2-709-9430, Fax: +82-2-710-3088, E-mail: genuine43@schmc.ac.kr

Received: January 4, 2019

Revision received: May 10, 2019

Accepted: May 22, 2019

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2019, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증례

75세 여성이 기침, 호흡곤란, 가래, 발열을 주소로 내원하였다. 신체진찰 및 영상학적검사에서 폐렴과 관련된 소견 이외에 특이사항은 없었다. 진단 당시의 검사 결과는 혈색소 9.9 g/dL, 백혈구 5,300/μL, 혈소판 369,000/μL, IgG 428 mg/dL(참고치: 700-1,600 mg/dL), IgA 2,070 mg/dL(참고치: 70-400 mg/dL), IgM 517 mg/dL(참고치: 40-230 mg/dL), 유리κ/λ경쇄 비율, 0.06(참고치: 0.26-1.65), β2-마이크로글로불린, 4,385.77 ng/mL(참고치: 1,000-2,400 ng/mL), 혈장 총 칼슘 8.7 mg/dL(참고치: 8.6-10.2 mg/dL)이었다.

혈청단백전기영동에서 감마 영역에 두 개의 단클론 피크를 보였으며, 이들은 면역고정전기영동에서 IgM- κ 및 IgA- λ 피크로 확인되었다(Fig. 1). 소변단백 및 면역고정 전기영동에서는 감마 영역에 작은 IgA- λ 단클론성 피크가 확인되었다. 말초혈액도말에서 연전 현상이 있었고 백혈구 분획은 정상이었다(Fig. 2). 골수흡인도말 및 조직 슬라이드 검정에서 M:E 비율은 2.8:1이었으며 소림프구, 형질세포양림프구, 형질세포로 이루어진 군집이 전체 영역의 50% 정도에서 관찰되었고, 형질세포는 전체 골수 유헤세포 중 5%를 차지하였다. 비만세포의 증식도 함께 관찰되었다(Fig. 2). 유세포분석을 통한 면역표현형검사에서 신생세포는 CD5(-), CD10(-), CD19(+),

CD20(+), CD22(+), CD56(-), FMC7(+), HLA-DR(+), cCD79a(+))이었고 세포질 λ 경쇄를 발현했으며 CD138은 약양성을 보이는 형질세포양림프구로부터 강양성을 보이는 성숙한 형질세포까지 연속적인 발현을 보였다(Fig. 2). 일부 κ 경쇄를 발현하고 있는 클론성 세포들이 CD138 양성 영역에 흩어져서 확인되었다. 염색체 분석 및 형광동소조합법(fluorescence in situ hybridization, FISH) 검사에서는 특이소견을 보이지 않았다. 일반적인 Sanger 염기서열분석(primers: forward, 5'-CCTCTGGATTGTCAGCCTTC-3'; reverse, 5'-ACTGGTTCCATGCAGGACAT-3')에서 음성이었던 MYD88 L265P 돌연변이는 차세대염기서열분석 검사에서 양성으로 나타

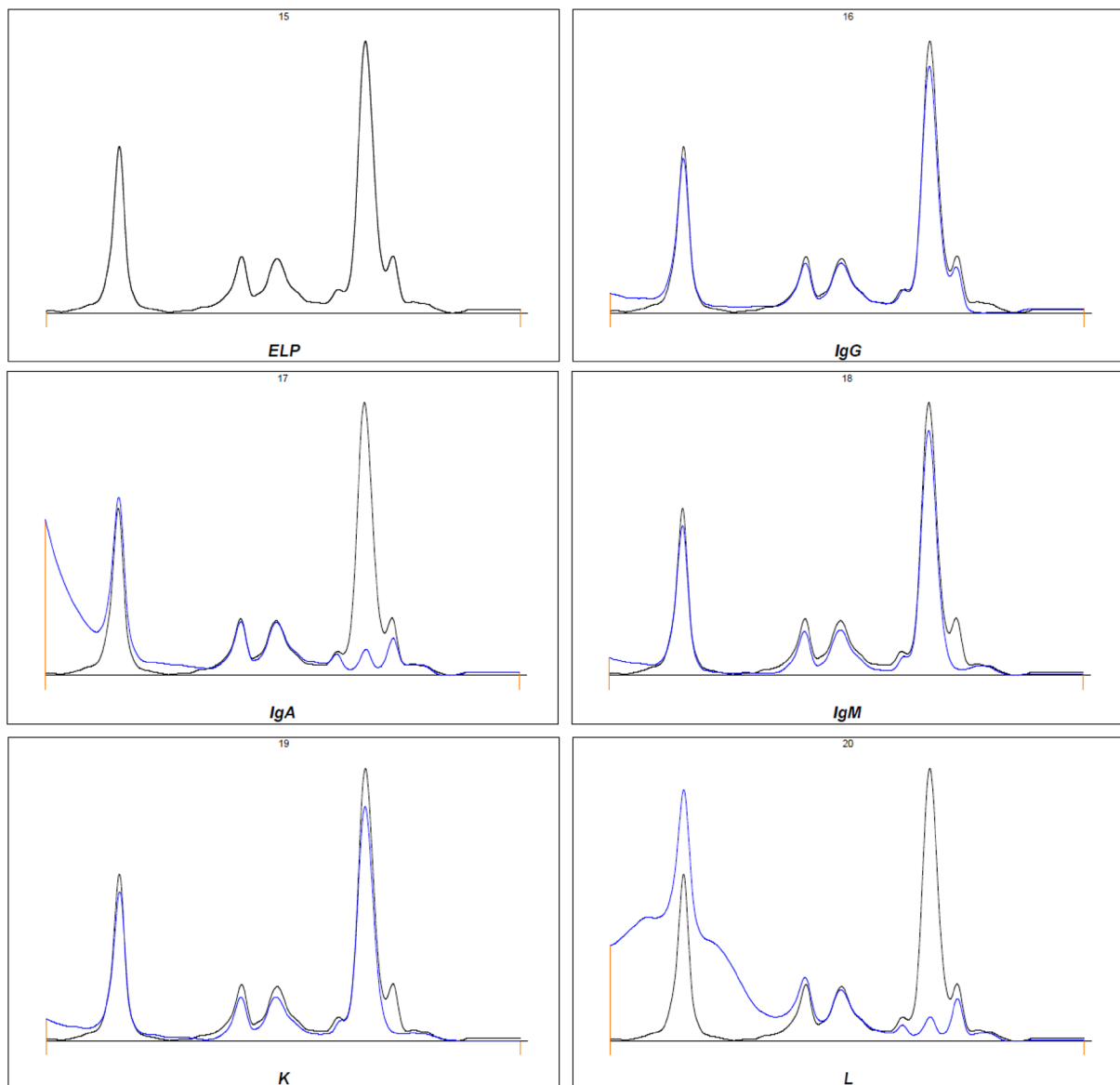


Fig. 1. Immunofixation electrophoresis (serum). Two monoclonal peaks, IgA- λ and IgM- κ types, are observed in gamma-region. IgA- λ type monoclonal peak is dominant. M protein was 3.04 g/dL.

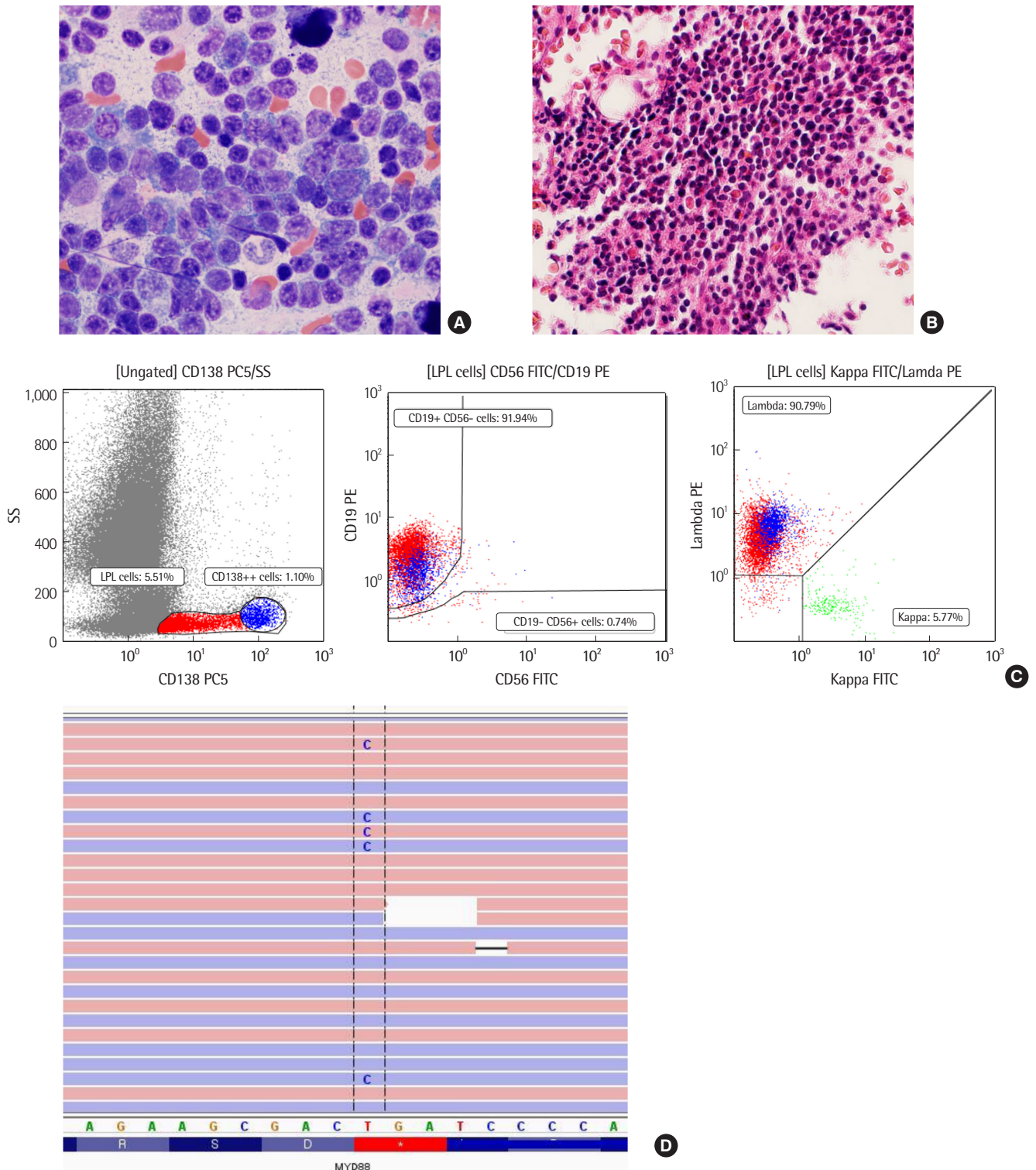


Fig. 2. Bone marrow observations. (A) Microscopic observation of bone marrow (×1,000). Hypercellular marrow with markedly increased lymphocytes. Mixture of small lymphocytes, plasma cells, and plasmacytic lymphocytes formed clusters. Mast cells increased in number. (B) Bone marrow biopsy shows interstitial infiltration of plasmacytic lymphocytes (×400). (C) Immunophenotypic investigation revealed that neoplastic cells express CD19+ and CD56- and exhibit cytoplasmic lambda restriction. The Neoplastic cell population shows cells with a range of CD138 expression, from CD138 dim plasmacytic lymphocytes to CD138 bright mature plasma cells. (D) Next-generation sequencing (NGS) revealed *MYD88* L265P mutation in 4.36% of bone marrow cells (depth: 436).

났다(Fig. 2). 이상의 검사결과를 바탕으로 환자는 LPL로 진단되었다. 환자는 텍사메타손/사이클로포스파마이드/리투시맙 치료를 받았으며 3년 경과한 현재 혈색소 12.9 g/dL이고 호소 증상 없으며 전기영동에서 IgM- κ 피크는 소실, IgA- λ 단클론단백은 0.03 g/dL로 확인되었고 정기적으로 추적관찰 중이다.

고 찰

LPL 진단을 위해 감별해야 할 질환은 외투세포림프종(mantle cell lymphoma), 만성림프구성백혈병/소림프구림프종(chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL), 변연부림프종(marginal zone lymphoma, MZL) 등이다. 골수를 침범하고 IgM 감마병증을 자주 보인다는 측면에서 LPL/WM과 비장 변연부림프종(splenic MZL)의 감별은 매우 어렵다[9]. LPL/WM은 IgM 감마병증이 동반되는 다발성골수종(plasma cell myeloma, PCM)과의 감별도 중요하다[10, 11]. 또한, 매우 드물게 발생하는 non-IgM LPL은 골용해성 병변이 동반되거나 조직학적으로 형질세포 분화가 증가되어 있으면 PCM으로 잘못 진단될 수 있다. 국내의 한 기관에서 15년간 4,469명의 비호지킨림프종을 후향적으로 분석한 연구에서 22명의 LPL 환자가 확인되었다. 14명의 LPL/WM 환자는 모두 처음에 제대로 진단되었으나, 8명의 non-IgM LPL 환자 중 4명은 처음에 PCM으로 진단되었다가 골수조직을 면밀히 확인 후 non-IgM LPL로 다시 분류되었다. 이들 중 3명은 골용해성 병변이 동반되었다[3]. 이와 같이 LPL과 PCM의 감별이 필요한 이유는 전자는 진행이 느리고 증상이 적은 질환인 반면, 후자는 치료가 어려운 진행성 질환으로 치료전략이 다르기 때문이다[12]. 본 증례의 환자는 혈액에서 IgM/IgA 이중클론감마병증을 보였고 임상적으로 PCM을 의심할 만한 증상은 없었다. 골수조직의 일부에서는 형질세포 침윤이 있었으나 전체적으로 골수는 소림프구/형질세포양림프구/형질세포로 이루어진 병변이 우세하였고 MYD88 L265P 돌연변이를 확인하였다. 이와 같이 형태학적 관찰, 혈청 전기영동 검사, 기타 혈액검사 및 분자검사를 종합하여 이중감마병증을 동반한 LPL/WM으로 진단할 수 있었다.

현재까지 이중클론감마병증을 동반한 LPL/WM의 보고는 매우 드물다. 스페인의 한 기관에서 약 40년간의 자료를 후향적으로 분석한 보고에서 이중클론감마병증을 보인 환자가 47명이었으며, 이중 LPL/WM은 4명으로 각각 IgM- κ /IgG- κ , IgM- κ /IgM- λ , IgM- κ /IgM- κ , IgG- κ /IgM- κ 이중클론감마병증을 보였다[8]. 흥미롭게도, Wang 등[13]은 IgM- κ WM/IgA- κ PCM이 10여 년의 기간에 걸쳐 순차적으로 발병한 증례를 보고하였다. 환자는 처음에 IgM 의미미결정 단클론감마병증(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) 추적관찰 중에 IgA- κ 감마병증이 추가로 나

타났으며, 이후 IgM 수치는 감소하고 IgA 수치는 증가하였다. 또한 면역표현형분석을 통해 IgA를 발현하는 형질세포군과 IgM을 발현하는 형질세포양림프구군이 확인되었다.

IgM MGUS는 면역글로불린의 클래스전환(Ig class switch)이 일어나지 않은 CD20+ 형질세포양림프구로부터 유래하며 LPL/WM이나 이와 유사한 B-세포림프종으로 진행할 수 있는 위험을 가지고 있다. 환자의 40% 정도까지 LPL/WM에 선행하여 IgM MGUS가 관찰되는 것으로 알려져 있다[14]. MGUS 환자 1,384명을 장기간(중간값 34.1년) 추적관찰한 연구에서 IgM MGUS 210명 중 LPL/WM으로 진행한 환자는 11명이었지만, non-IgM MGUS 1,129명 중 LPL/WM으로 진행한 환자는 없었다[15]. IgM MGUS 환자의 가족들을 대상으로 진행한 연구에 의하면 IgM MGUS를 보인 친척들 중 약 반수가 20-30년 기간에 LPL/WM로 진행하였고, 일부는 15년 이내에 발병하였다[16].

본 증례는 처음에 IgM/IgA 이중클론이 함께 발견되었고, LPL/WM으로 진단된 점으로 미루어 환자에서 IgM MGUS가 선행하고 이후 IgA 클론이 증식했을 것이라고 생각된다. IgM- κ /IgA- λ 두 클론은 경색이 다르므로 IgM 클론의 추가적인 유전적 변환을 통한 클래스전환이 동시에 일어나서 IgA 클론으로 발전했을 가능성은 배제할 수 있다. 일반적으로 면역글로불린의 클래스전환이 일어날 때 중쇄의 불변부위(C_H)만 변환되고 중쇄의 가변부위(V_H)와 경색은 변환되지 않는다[17]. 환자에서 진단 당시 보인 면역글로불린의 양상(IgG 감소, IgA/IgM 감마병증)이 질병 발달과정의 한 단계이거나 어떠한 위험을 나타내는 지표인지에 대한 연구도 향후 필요할 것이다. 위에서 언급한 IgM MGUS 가족연구에서 가까운 친척들(first-degree relatives) 중 41%에서 IgM 및 IgA, IgG와 연관된 다클론감마병증, 저글로불린혈증을 지속적으로 보였으며 특히, IgM 다클론감마병증 환자들이 IgM 단클론감마병증으로 진행하였다는 점은 주목할 만하였다.

MYD88 L265P 돌연변이는 Dana-Farber 암센터의 한 그룹에서 LPL/WM 환자 30명의 골수내 LPL 세포들의 전체게놈기서열분석(whole genome sequencing)을 통해서 밝혀진 것으로 반드시 특이적이지는 않지만 환자의 90% 이상에서 양성을 보이는 표지자이다[18]. 이 돌연변이는 LPL/WM에 비해서 빈도는 낮으나 non-IgM LPL에서도 양성을 나타내며, PCM (IgM PCM 포함)에서는 양성을 보이는 증례가 없었기 때문에 LPL과 PCM을 감별하는 데 유용할 것으로 판단된다[4, 19-22]. 본 증례에서 MYD88 L265P 돌연변이는 Sanger 염기서열분석에서 음성이었으나, 차세대염기서열분석 검사에서 양성으로 나타났다. 이것은 골수를 침윤한 림프종 세포의 낮은 비율로 인해 검출한계가 낮은 후자의 검사법에서만 반응을 보인 것으로 생각된다[23, 24].

결론적으로 IgM 감마병증을 동반하고 골수에서 조직학적으로

소림프구, 형질세포양림프구, 형질세포로 이루어진 병변을 보일 때 *MYD88* L265P 돌연변이 검사는 LPL/WM 진단에 도움이 된다. 또한, 골수를 침윤하는 신생세포의 양이 충분하지 않을 때는 민감도가 우수한 분자검사법이 유용할 것이다.

요약

림프형질세포림프종은 소림프구, 형질세포양림프구, 형질세포로 이루어진 저등급 B-세포림프종으로서 골수, 림프절, 비장을 침범하는 질환이다. 림프형질세포림프종은 대개 골수를 침범하는데 IgM 단클론감마병증이 동반되는 경우 발덴스트롬마크로글로불린혈증이라고 일컫는다. IgM이 아닌 단클론감마병증 또는 이중클론감마병증을 동반하는 림프형질세포림프종은 매우 드물다. 통상적으로 골수 및 유세포검사를 통해 그 형태학적 소견과 세포의 면역표현형으로 진단을 하였는데, 최근에는 myeloid differentiation factor 88 (*MYD88*) 유전자의 L265P 돌연변이 검사가 림프형질세포림프종을 진단하는 데 많은 도움이 되고 있다. 저자들은 아직 국내에서 보고되지 않은 IgM-κ/IgA-λ 이중클론감마병증을 동반한 림프형질세포림프종 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힌다.

REFERENCES

1. The Korean Society of Hematology. Hematology. 3rd ed. Seoul: Panmun Education, 2018:367.
2. Swerdlow SH, Campo E, et al. eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC, 2017:236.
3. Kang J, Hong JY, Suh C. Clinical features and survival outcomes of patients with lymphoplasmacytic lymphoma, including non-IgM type, in Korea: a single-center experience. *Blood Res* 2018;53:189-97.
4. King RL, Gonsalves WI, Ansell SM, Greipp PT, Frederick LA, Viswanatha DS, et al. Lymphoplasmacytic lymphoma with a non-IgM paraprotein shows clinical and pathologic heterogeneity and may harbor *MYD88* L265P mutations. *Am J Clin Pathol* 2016;145:843-51.
5. Cao X, Medeiros LJ, Xia Y, Wang X, Thomas SK, Loghavi S, et al. Clinicopathologic features and outcomes of lymphoplasmacytic lymphoma patients with monoclonal IgG or IgA paraprotein expression. *Leuk Lymphoma* 2016;57:1104-13.
6. Shin SY, Lee ST, Kim HY, Park CH, Kim HJ, Kim JW, et al. Detection of *MYD88* L265P in patients with lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia and other B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Blood res* 2016;51:181-6.
7. Wadhwa J, Karyampudi A, Balaguru S, Hamide A. Lymphoplasmacytic lymphoma. *JIPMER Journal of Cancer* 2014;4:52-4.
8. García-García P, Enciso-Alvarez K, Diaz-Espada F, Vargas-Núñez JA, Moraru M, Yebra-Bango M. Biclonal gammopathies: retrospective study of 47 patients. *Rev Clin Esp* 2015;215:18-24.
9. Naderi N and Yang DT. Lymphoplasmacytic lymphoma and Waldenström macroglobulinemia. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:580-5.
10. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, et al. Multiple myeloma, version 3.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:230-69.
11. Kapoor P, Ansell SM, Fonseca R, Chanan-Khan A, Kyle RA, Kumar SK, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines 2016. *JAMA Oncol* 2017;3:1257-65.
12. Schuster SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Morice W, Aspitia AM, Ansell S, et al. IgM multiple myeloma: disease definition, prognosis, and differentiation from Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2010;85:853-5.
13. Wang E, Kulbacki E, Stoecker M. Concomitant Waldenström macroglobulinemia and IgA plasmablastic myeloma in a patient with untreated IgM paraproteinemia: sequential development of biclonal B-cell neoplasms over a 10-year period in a single individual. *Hum Pathol* 2012;43:1135-41.
14. Rossi D. Role of *MYD88* in lymphoplasmacytic lymphoma diagnosis and pathogenesis. *Hematology Am Soc remato Educ Program* 2014; 2014:113-8.
15. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2018;378:241-9.
16. McMaster ML, Kristinsson SY, Turesson I, Björkholm M, Landgren O. Novel aspects pertaining to the relationship of Waldenström's macroglobulinemia, IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance, polyclonal gammopathy, and hypoglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:19-22.
17. Murphy K, Travers P, et al. eds. Janeway's Immunobiology. 7th ed. US:

- Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC, 2009:167.
18. Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. *MYD88* L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012;367:826-33.
19. Willenbacher W, Willenbacher E, Brunner A, Manzl C. Improved accuracy of discrimination between IgM multiple myeloma and Waldenström macroglobulinemia by testing for *MYD88* L265P mutations. *Brit J Haematol* 2013;161:902-4.
20. Xu L, Hunter ZR, Yang G, Zhou Y, Cao Y, Liu X, et al. *MYD88* L265P in Waldenström macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood* 2013;121:2051-8.
21. Jiménez C, Sebastián E, Chillón MC, Giraldo P, Mariano Hernández J, Escalante F, et al. *MYD88* L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 2013;27:1722-8.
22. Ondrejka SL, Lin JJ, Warden DW, Durkin L, Cook JR, Hsi ED. *MYD88* L265P somatic mutation: its usefulness in the differential diagnosis of bone marrow involvement by B-cell lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 2013;140:387-94.
23. Shendure J and Ji H. Next-generation DNA sequencing. *Nat Biotechnol* 2008;26:1135-45.
24. Schuster SC. Next-generation sequencing transforms today's biology. *Nat Methods* 2008;5:16-8.