

아급성 골수종과 급성 재활성 만성 B형 간염에서 발생한 I형 저온글로불린혈증 1예

김현제 · 홍영훈 · 이한솔 · 김민정

영남대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Type I Cryoglobulinemia Associated with Smoldering Myeloma and Acutely Reactivated Chronic Hepatitis B

Hyun Je Kim, Young Hoon Hong, Han Sol Lee, Min Jung Kim

Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

A 58-year-old male patient with chronic hepatitis B infection and hypertension was referred for the evaluation of a skin rash. The skin biopsy showed multiple hyaline thrombi in small blood vessels, red blood cell extravasation, and epidermal atrophy. The CBC, chemistry, UA, and radiological studies were unremarkable except for elevated AST/ALT on liver function tests. The hepatitis B virus markers were compatible with the diagnosis of acute replicative phase chronic hepatitis B; HBeAg 86,646 cpm (count per minute), anti-HBeAb (-), HBV PCR (Quantitative) $>1.10 \times 10^8$ IU/mL, and $>640,200,000$ copies/mL. Rouleaux formation was seen on the peripheral blood smears. Serum PEP/IEP demonstrated an M-spike (27.53%) in the gamma region and abnormal bowed arcs

in IgG, kappa light chain with Cryoglobulin (+), ANCA (+), FANA (-), and rheumatoid factor (-) on the serological test. The percent of plasma cells on the bone marrow biopsy was approximately 15%. Type I cryoglobulinemia is a rare disease that can be associated with hematologic disorders, but smoldering myeloma or/and hepatitis B has not been reported in association with Type I cryoglobulinemia. Here, we report a case of Type I cryoglobulinemia that showed multiple skin ulcers due to vascular occlusion related to the monoclonal cryoglobulin with smoldering myeloma and acutely reactivated chronic hepatitis B.

Key Words. Cryoglobulinemia, Chronic hepatitis B, Smoldering myeloma

서론

저온글로불린혈증은 체온보다 낮은 상태에서 가역적인 침착을 특징으로 하는 면역글로불린 질환이다. Brouet씨 기준에 따르면 저온글로불린혈증은 병과 관련된 특정 저온글로불린에 따라서 I, II 그리고 III형으로 분류된다. I형은 전형적으로 다발성 골수종, 거대글로불린혈증 그리고

림프종과 같은 악성 혈액 질환과 주로 연관되어 있다. 바이러스성 간염, 특히 C형 간염 바이러스는 저온글로불린혈증 중 가장 흔한 형태인 혼합형 저온글로불린혈증 (II형과 III형)을 일으키는 주요 원인으로 잘 알려져 있다. 아급성 골수종은 골수종의 무증상 변이형으로 분류되어 현증의 다발성 골수종과 달리 적극적인 치료를 하지는 않으나 다발성 골수종으로 진행할 위험이 있어 주기적인 관찰과 검사를 필요로 하는 질환이다. 제I형 저온글로불린혈증과 무증상의 아급성 골수종 그리고/또는 B형 바이러스 간염과의 연관성은 아직 보고된 바가 없으며 분명하지 않은 상태이다.

<접수일 : 2011년 5월 16일, 수정일 (1차: 2011년 6월 7일, 2차: 2011년 6월 21일), 심사통과일 : 2011년 6월 22일>

통신저자 : 홍 영 훈

대구시 남구 대명 5동

영남대학교의료원 내과

E-mail : yhhongdr@yahoo.co.kr

증 례

58세 남자가 피부 발진을 주소로 병원을 찾았다. 발진은 2개월 전부터 특별한 관련 증상 없이 갑자기 발생하였으며, 초기 병변은 양측 무릎 주변에만 국한되어 있었으나, 쌀알 크기의 다발성 자색반 구진이 점점 심해지고 번지는 모습을 보여 피부과에서 피부 생검을 실시하였다(그림 1). 조직 검사상 다발성의 유리질막 혈전이 세동맥과 정맥 안을 막고 있었으며, 혈관외 적혈구 유출 및 표피 위축을 보여(그림 2), 혈관 병변을 포함하는 전신성 자가면역 질환을 조사하기 위해 류마티스내과로 의뢰되었다. 상기 병변은 지속적으로 진행하였으며, 오래 걸으면 양측 하지에 경도의 가려움증과 저린 감각을 동반하였다. 흡연이나 음주의

사회력 및 가족력의 특이 사항은 없었으나, 만성 B형 간염과 고혈압을 진단 받은 후 정기적으로 검사를 해 왔으며 간기능 검사를 포함한 검사 결과는 정상이었다. 동반된 복통, 소변 감소증, 혈뇨, 말초 부종, 호흡 증상 혹은 관절 불편감 등은 없었다. 신체검사에서 상기도의 이상 소견은 없었으며, 호흡음은 깨끗하였고, 심음은 잡음 없이 규칙적이었으며, 복부 촉진상 장기비대소견 없었고, 관절의 움직임 장애도 없었다.

혈액 검사실 검사에서 백혈구 $5,940/\mu\text{L}$, 혈색소 14.3 g/dL , 혈소판 $192\text{ K}/\mu\text{L}$ (분엽핵호중구 50.4%, 림프구 29.9%, 단핵구 8.9%, 호산구 6.2%), AST 82 U/L , ALT 80 U/L , ALP 195 U/L , LDH 461 U/L , 혈청 총단백질 6.98 g/dL ,



Figure 1. Multiple rice sized erythemas and purpuric papules were seen on the both lower extremities.

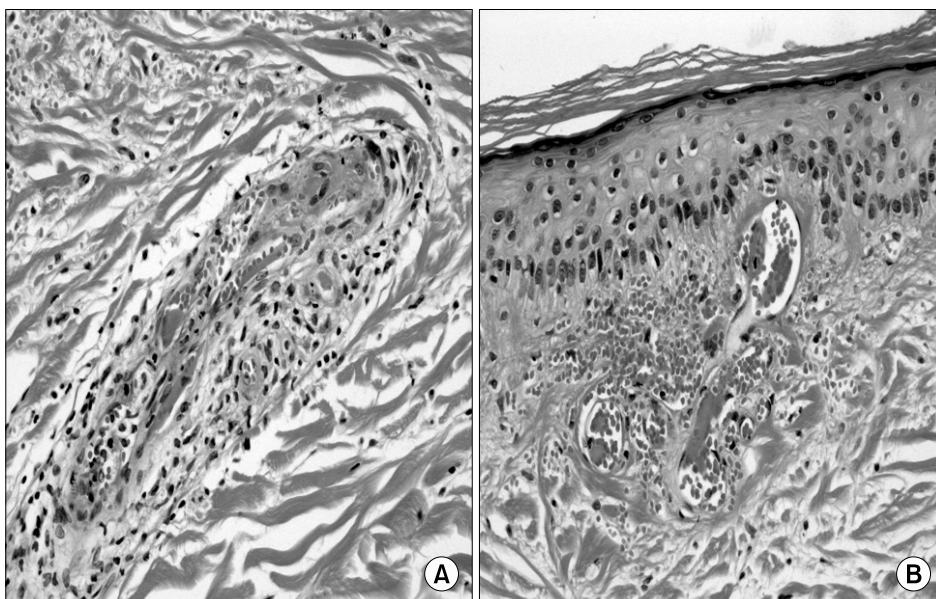


Figure 2. Skin biopsy shows (A) hyaline thrombi in venules ($\times 400$, H & E stain), and (B) extravasation of RBC and epidermal atrophy ($\times 200$, H & E stain).

혈청 알부민 4.06 g/dL, CPK 68 U/L, 혈액요소질소 16.27 mg/dL, 크레아티닌 0.74 mg/dL, ASO 10 IU/mL, C-반응단백질 0.29 mg/dL, 적혈구침강속도 2 mm/H, 혈청 칼슘 9.2 mg/dL, 혈청 인산 4.3 mg/dL 결과를 보였다. 소변 검사상 단백뇨나 혈뇨의 소견은 없었다. 심장 기원의 색전증을 확인하기 위해 실시한 심초음파 결과는 정상이었다. 간염 바이러스에 대한 검사 결과는 B형간염표면항원 8,313 cpm (Count per minute), B형간염표면항체(-), B형간염핵심항체 IgG(+), B형간염e항원 86,646 cpm, B형간염e항체(-), HBV PCR (정량) $>1.10 \times 10^8$ IU/mL, $>640,200,000$ Copies/mL, 알파태아단백 5.41 ng/mL, anti-HCV(-)으로 만성 B형 간염의 급성 증식기에 부합하였다. 혈청 및 면역 검사에서

Cryoglobulin (+), ANCA (+), C3 70.1 mg/dL (90~180), C4 2 mg/dL (10~40), ds-DNA IgG 26.9 IU/mL (<25), Anti-Ro (+) 등의 이상 결과를 얻었으나 류마티스인자 6 IU/mL (<15), VDRL검사(-), 항핵항체(-), Anti-Smith Ab(-), Anti-La(-), β 2-microglobulin 2.63 mg/dL, Anti-mycoplasma Ab (-), Streptococcus pneumoniae Ag(-), 그리고 Legionella Ag (-) 으로 정상이었다. 말초 혈액 도말 검사에서는 백혈구, 적혈구 혈소판의 수와 형태는 정상이었으나 염주상 적혈구 응집(Rouleaux formation) 소견을 보였다.

혈청 단백 전기영동 검사에서 정도의 알부민 감소와 감마 분절의 증가가 있었고, 총 단백질의 약 27%, 1.88 g에 해당하는 M-돌기가 확인 되었다(그림 3A). 혈청 면역 단백질

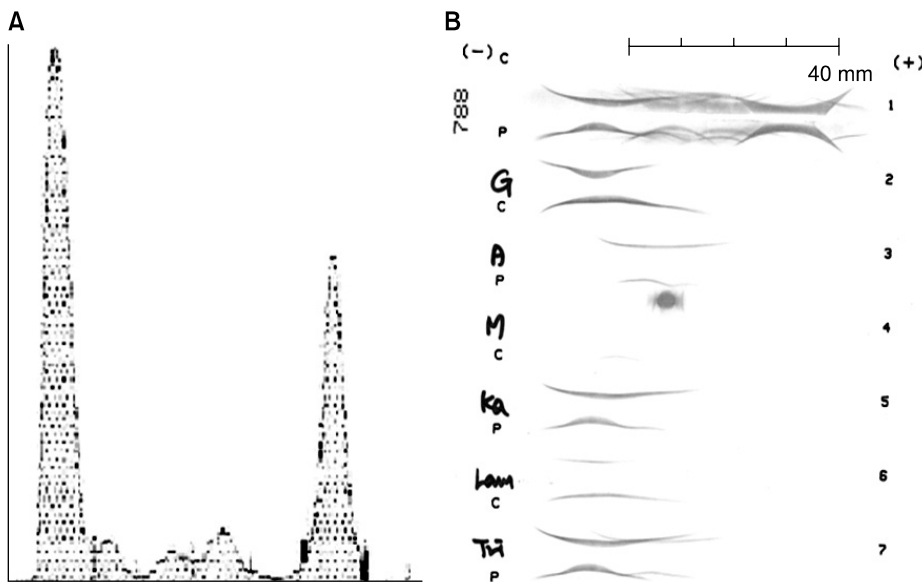


Figure 3. (A) A protein electrophoresis shows an M-spike. (B) Serum IEP pattern shows moderate increase of gamma globulin area in polyvalent antiserum, and abnormal bowed arcs in IgG, kappa light chain monovalent antisera.

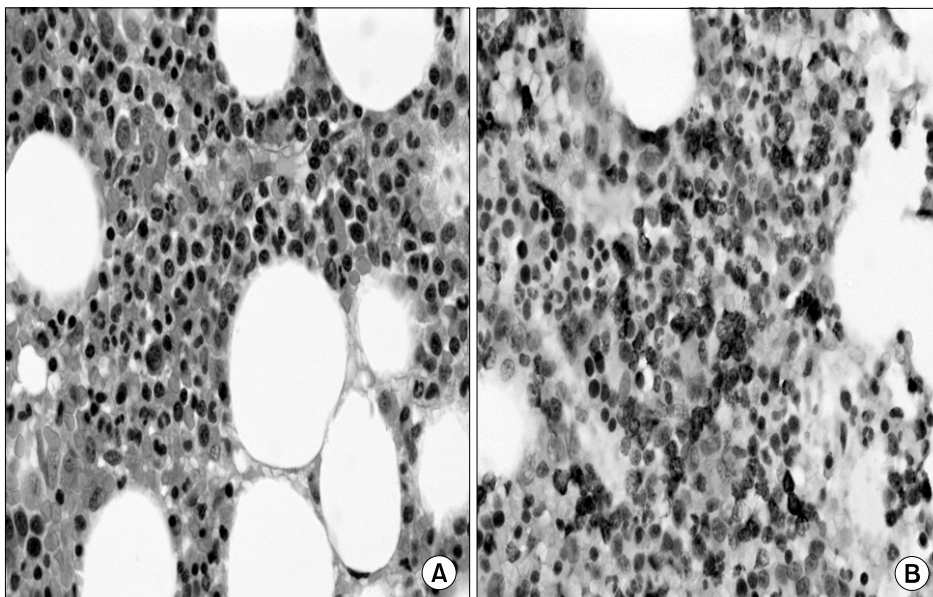


Figure 4. Bone marrow biopsy shows a mixture of myeloid cells, erythroid cells, hematopoietic cell, and increased plasma cells (A; $\times 400$, H & E stain; B; $\times 400$, VS3-8C stain for plasma cell).

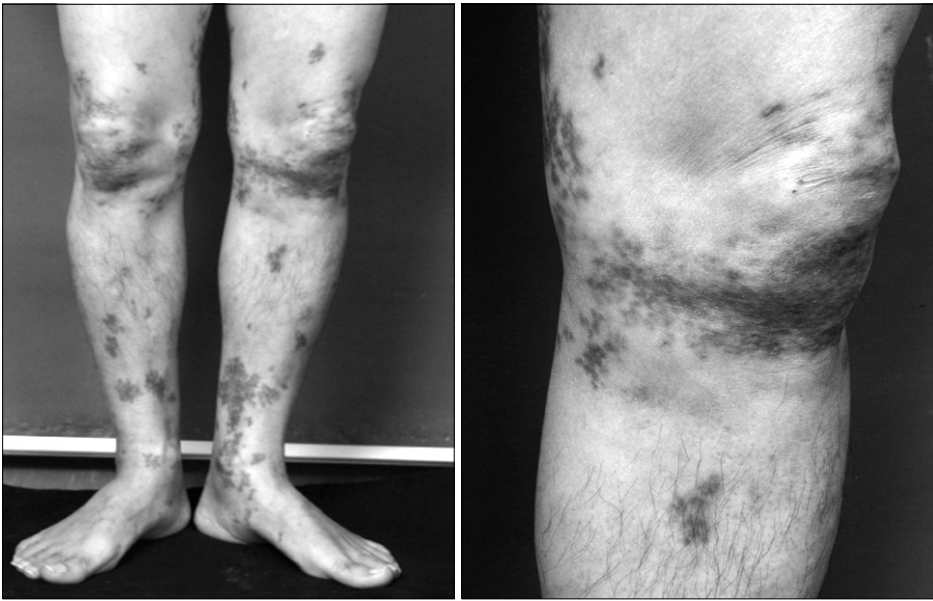


Figure 5. After 2 months of treatment, even though the skin pigmentation remained there developed no new lesion.

수치는 정상 (IgG 1,604.6 mg/dL, IgA 374.6 mg/dL, 그리고 IgM 34.9 mg/dL)이었고, 총 소변 단백질은 99.90 mg/일, 소변 단백질 전기영동검사는 비특이적인 알부민뇨만을 보였다. 증가된 단일클론성 감마글로불린은 혈청 면역영동검사로 IgG, kappa 경쇄형임을 확인 할 수 있었다 (그림 3B). 단일클론성 감마글로불린병증을 평가하기 위한 골수 흡인-생검 검사에는 60%의 세포 충실도에 형질 세포가 15% 정도로 증가되어 있었다(그림 4). 방사선 사진에서 두개골, 골반, 척추골 등의 골용해성 병변은 보이지 않았다. 급성 증식성 만성 B형 간염과 아급성 골수종에서 발생한 제 I형 저온글로불린 혈증으로 진단하였다. 다른 장기의 기능 장애가 없이 피부에만 국한된 형태로 적극적인 면역억제제 사용이나 혈장교환술 없이, hydroxychloroquine 400 mg/일와 재활성화된 급성 간염에 대해 항바이러스제제인 Clevudine 30 mg/일을 투여하였다. 2개월 치료 후, 피부 침착은 남아 있었지만 새로운 병변은 없었으며 (그림 5), 추적 검사는 백혈구 5,860/ μ L, 혈색소 14.7 g/dL, 혈소판 158 K/ μ L, AST 36 U/L, ALT 25 U/L, 혈청 총빌리루빈 1.63, 혈청 총 단백질 7.62 g/dL, 혈청 알부민 4.38 g/dL, ALP 146 U/L, LDH 566 U/L, HBV PCR (정량) 1.16×10^3 IU/mL, 6,740 Copies/mL로 호전된 소견을 보였다. 환자는 혈관염, 간염 바이러스 증식 혹은 악성 형질세포질환으로 진행에 대해 임상적 관찰 및 검사를 위해서 정기적으로 추적 관찰 중이다.

고 찰

저온글로불린혈증은 체온(37°C) 이하에서는 침전되나 정상 체온에서 회복되는 가역적 한랭침강으로 인한 질환으로, 전체 발생율은 약 1 : 100,000이며, 여성에서의 발생빈도가 남성의 3배이며, 40대에 제일 빈번하게 발생한다. 기저 원인에 따라 원인을 알 수 없는 원발성과, 기저 질환이

선행하는 2차성으로 구분하기도 하지만, 질환과 연관된 면역글로불린에 따라 I, II 그리고 III형으로 나눈다 (1). I형 저온글로불린혈증은 단순형으로도 불리는 단클론성 면역글로불린 질환으로 주로 IgM형이 많고, IgG, IgA 또는 경쇄형도 있다. II형과 III형 저온글로불린혈증은 혼합형으로, II형은 다클론성 IgG에 대한 단클론성 류마티스인자 (보통 IgM형, 드물게 IgG형, IgA형)를, III형은 다클론성 IgG에 대한 다클론성 류마티스인자를 갖는 형태를 가리키며, 이들이 모든 저온글로불린혈증의 80%를 차지한다.

I형은 염증성 혈관염 뿐만 아니라 혈관의 물리적 폐색을 동반하며 전형적으로 다발성 골수종, Waldenstrom 거대글로불린혈증, 만성 림프구성 백혈병 등과 같은 림프증식성 질환과 연관되어 있다. II형과 III형은 주로 만성 염증성 질환과 연관되어 발생하는데, 특히 B, C형 간염 바이러스를 포함한 만성 바이러스감염; 라임병, 매독, 나병, Q열, 아급성 세균성 심내막염과 같은 세균 감염; 콕시디오이데스균증과 같은 진균 감염; 톡소포자충증, 포충증, 말라리아, 주혈흡충증, 감비아파동편모충증과 같은 원충 기생충 감염을 포함한 감염성 질환이나 전신홍반루푸스, 류마티스관절염, 쇼그렌 증후군, 사르코이드증, 결절성 다발성동맥염, 현미경적다발혈관염, Churg-Strauss 증후군, 거대세포동맥염, 항인지질증후군, 급성 또는 증식사구체신염 등의 염증성 질환과 연관되어 있다 (2). 저온글로불린혈증 환자의 67~100%에서 염증성 반점과 구진, 색소성 변화와 점출혈 등의 피부 증상을 호소하는데, 염증성 반점과 구진, 궤양, 출혈성 가피 및 경색 등은 II, III형에 비해 I형에서 더 흔히 나타난다. 이러한 피부 병변이 가장 흔히 발생하는 위치는 하지이고, 그 다음은 상지이다. 이들 병변의 병리조직 소견은 혈관의 염증이 주된 소견이나 제I형에서 비염증성 유리질 혈전이 자주 발견된다 (3).

아급성 골수종은 단클론 감마글로불린이 3.0 g 이상 증가되어 있거나 골수 형질세포가 10% 이상 증가된 단일클론 감마병증이나 빈혈, 골변화, 과칼슘혈증 또는 신기능 이상 등의 다발성 골수종 증상을 동반하지 않은 무증상의 골수종으로, 새로 진단되는 골수종의 약 15% 정도를 차지하며, 잠재적으로 다발성 골수종이나 다른 악성 형질 세포 질환으로 진행되는 골수 질환이다. 증상을 보이는 현증 골수종으로 진행하는데 걸리는 기간은 약 3~4년이며, 일부 연구에서는 매년 10% 정도 증가한다고 보고하고 있다. 그래서 비록 아급성 골수종은 다발성 골수종과 같은 적극적인 치료를 하지 않더라도 악성으로의 전환 여부를 확인하기 위해 3~4개월 간격의 주기적인 추적관찰을 권하고 있다 (4). 후향적 코호트 연구들을 통해 다발성 골수종의 전단계 상태에서 골수종으로 진행하는데 영향을 주는 면역질환; 다발근육염, 피부근육염, 전신성 경화증, 자가면역성 용혈성 빈혈, 악성 빈혈, 강직척수염, 감염성 질환; 폐렴, 간염, 뇌수막염, 폐혈증, 대상포진, 소아마비, 그리고 염증성 질환; 사구체신염, 신증후군, 골관절염 등의 위험인자들이 알려져 있다 (5).

만성 B형 간염은 숙주에 통합된 지속적인 바이러스 감염으로, C형 간염과 더불어 류마티스 인자, 만성육아종 형성 등의 면역 현상을 보이며, 이차성 저온글로불린혈증의 흔한 원인으로 알려져 있다 (6,7). 특히 C형 간염 바이러스 감염은 혼합형 저온글로불린혈증과 90% 이상 연관이 있으며, C형 간염바이러스에 감염된 저온글로불린혈증 환자는 IgG형 항 C형 간염바이러스 항체에 IgM형 류마티스 인자가 형성되어, 저온에서 단독으로 침착이 되지 않는 불완전성 저온글로불린처럼 IgG형과 복합체를 이루어서 저온에서 침착이 되는 것으로 알려져 있다. B형 간염 바이러스 감염은 C형 간염과 같이 저온글로불린혈증의 주요한 원인으로 생각되었으나, 실제 저온글로불린혈증 환자에서 B형 간염 바이러스의 혈청 양성률은 5% 이하로 높지 않은 것으로 확인되었다 (2,6).

일부 연구에서 C형 간염 바이러스 감염과 혼합형 저온글로불린혈증이 있는 환자에서 비호치킨스 림프종과 같은 악성 림프증식성 질환과의 연관성이 보고되기도 했으나, B형 간염과 아급성 골수종에 발생한 I형 저온글로불린혈증은 보고된 바가 없다. 이 환자는 아급성 골수종과 급성 재발성 만성 B형 간염에서 단일클론성 저온글로불린혈증과 이에 동반된 혈관폐색과 다발성 피부 궤양을 보여주고 있다.

저온글로불린혈증은 사구체신염에 의한 신부전, 위장관과 폐장 출혈 그리고 중추신경계 침범 등으로 치명적인 경

과를 보일 수도 있어, 병의 중증도와 기관의 침범에 따라서 비스테로이드성 항소염제, 당질부신피질호르몬, cyclophosphamide, azathioprine, chlorambucil, interferon과 같은 면역억제제, 혈장교환술, 항바이러스 제제, 그리고 rituximab 등으로 조절 할 수 있으나, 근본 치료는 기저 질환에 대한 조치이다 (2,6).

일부 연구자는 아급성 골수종에 대해 6개월마다 보체 C3, C4 분절, 류마티스 인자 그리고 Cryocrit을 포함한 광범위한 임상적 평가를 시행하여, 전신생물 질환에 대해 치료를 추천하고 있으나, 기본적으로 적극적인 치료를 요하지 않는 무증상의 골수종으로 분류되어 있어, 이에 병발한 저온글로불린혈증의 경우, 기저질환에 대한 치료 기준은 없는 상태이다 (8).

요 약

저자들은 급성 재발성 만성 B형 간염과 아급성 골수종에 병발한 저온글로불린혈증을 경험하여 이를 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974;57:775-88.
2. Tedeschi A, Baratè C, Minola E, Morra E. Cryoglobulinemia. *Blood Rev* 2007;21:183-200.
3. Cohen SJ, Pittelkow MR, Su WP. Cutaneous manifestations of cryoglobulinemia: clinical and histopathologic study of seventy-two patients. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:21-7.
4. Rajkumar SV. MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:340-5.
5. Brown LM, Gridley G, Check D, Landgren O. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood* 2008;111: 3388-94.
6. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 2002;55:4-13.
7. Agmon-Levin N, Ram M, Barzilai O, Porat-Katz BS, Parikman R, Selmi C, et al. Prevalence of hepatitis C serum antibody in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2009;32:261-6.
8. La Civita L, Zignego AL, Monti M, Longombardo G, Pasero G, Ferri C. Mixed cryoglobulinemia as a possible preneoplastic disorder. *Arthritis Rheum* 1995;38:1859-60.