

## 다발성 골수종을 동반한 선천성 타원형적혈구증

충남대학교 의과대학 임상병리과

송 인 숙·송 만 수·박 종 우

= Abstract =

### Hereditary Elliptocytosis with Multiple Myeloma

—Report of a case—

In Suck Song, M.D., Man Su Song, M.D. and Jong Woo Park, M.D.

Department of Clinical Pathology, College of Medicine, Chung Nam National  
University, Daejeon Korea

Hereditary elliptocytosis with multiple myeloma is very rare in orientals and transmitted as an autosomal dominant trait, and although usually benign, occasionally results in severe hemolytic anemia.

The incidence in white populations approaches 0.05%, and it is most frequent in Europeans. A case of hereditary elliptocytosis with multiple myeloma in a 60 years old female was presented.

She had mild anemia with anisocytosis due to marked elliptocytosis and normal white blood cell count and platelet in peripheral blood.

Hepatosplenomegaly was not noted. Bone marrow revealed massive proliferation of immature plasma cells.

The purpose of this paper is to record the first reported case of hereditary elliptocytosis with myeloma in a Korean family.

### 서 론

선천성 타원형적혈구증은 타원형적혈구와 다양한 정도의 용혈성 빈혈을 동반하는 Autosomal dominant trait로 유전하는<sup>1)</sup> 질환으로 그 빈도는 전인구의 0.04%<sup>2)</sup>로 동양인에서는 드물게 나타나며 대부분에서는 아무 증상없이 경과하나 12%에서 chronic hemolytic state를 나타낸다. 이질환은 1904년 Austin Flint<sup>3)</sup> 1905년 O-resnach<sup>4)</sup>에 의해 기술되기 시작하여 현재까지 800여예가 보고되었다. 이질환은 원래 희귀하지만 다발성골수종을 동반하는 경우는 더욱더 드물게 나타나 아직은 문헌상 보고례가 없다.

접 수 : 1982년 12월 4일

저자는 최근 충남대학병원에서 다발성골수종을 동반한 전형적인 유전성 타원형적혈구증을 경험하였기에 보고하는 바이다.

### 증 례

환 자 : 김○○ 여 60세

주 소 : 입원 2개월전부터 상복부동통

현병력 : 입원 2개월전부터 피로, 복부팽만감 구토증이 나타났다.

입원 1개월전부터 수외의 구토와 설사가 있었다. 그러나 열이나 오한은 없었다.

과거력 : 특이사항없음.

가족력 : 환자자신은 외동딸로서 3남 5녀의 자손을

두었다(Fig. 1). 이들중 3녀는 원인모르지 일찍 사망하였다. 환자와 환자의 이모와 본환자의 장남과 3남에서 말초혈액도말 검경한 바 환자는 타원형적혈구가 93.5% 환자의 이모는 70% 장남은 82.3% 3남은 89.5% 관찰되었다. 나머지 자녀들에서는 협력을 하지 않아 실시치 못하였다.

**이학적소견 :** 입원당시 체온 37.4°C 맥박 80/분 체중 40 kg 이었으며 환자는 약간 창백해보였으며 전신적으로 쇠약해 있으나 의식은 명료했다. 결막은 창백했고 공막에 황달은 없었다. 호흡음 및 심장음은 정상이었고 상복부에서는 mild tenderness 가 있고 간장이나 비장은 촉진되지 않았다.

**일반검사소견 :** 혈액검사소견상(Table 1) 혈색소 7.1 g/dl 헤마트크리트 21% 백혈구감별계산에서는 간핵증성구 4% 분엽중성구 56% 임파구 39% 단핵구 1%로

나타났다. 말초혈액도말 드본상 다수의 타원형 적혈구가 관찰되었는데 본환자는 oval 형이 81% rods 형이 12.5% 환자의 이모에서는 ovals 형이 67.7%이고 Rods 형이 2.3%이었으며 장남에서는 oval 형이 73.3% Rods 형이 9% 3남에서는 oval 형이 78.5% Rods 형이 11%을 나타내었다(Table 2).

대변 및 소변검사는 정상이고 소변의 Bence-Jones 단백뇨도 음성이었다. 화학검사 소견도 정상범위내에 있었다.

**골수검사소견 :** 골수천자도말소견상 cellularity 는 증가되었고 거핵구 과립구 적혈구계열의 정상조혈세포는 거의없이 미성숙 plasma cells 로 대체된 양상을 보였

Table 2. Elliptocytes in peripheral blood

	Ovals(%)	Rods(%)	Total(%)
Pt.	81%	12.5%	93.5%
Pt's mother sister	67.7%	2.3%	70%
f(23)	78.5%	11%	89.5%
fl(36)	73.3%	9%	82.3%

Table 1. Hematologic data

	Hb	Hct	WBC count	Reticulocytes
9/27	7.1	21	5,150	5.3
9/30	7.2	20	4,100	1.5
10/2	6.4	19	6,150	2.2
10/6	8.2	24	5,800	1.4
10/12	7.0	20	6,450	—

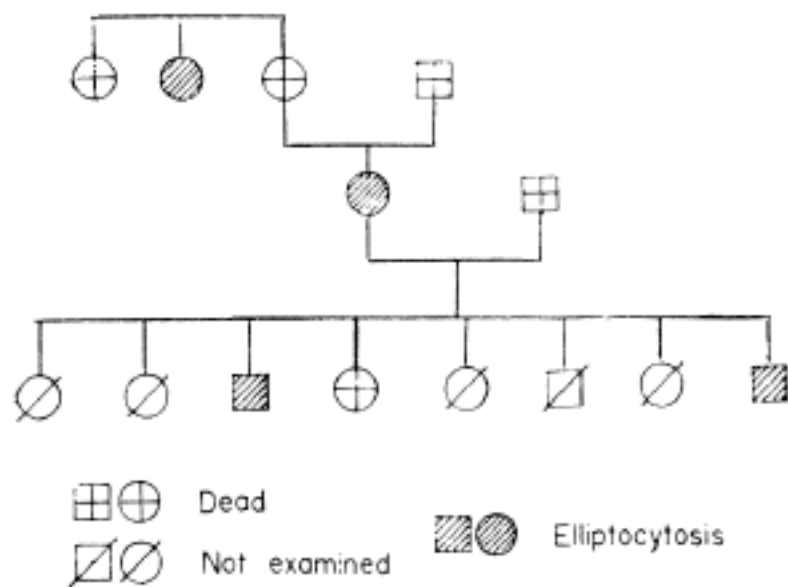


Fig. 1. Pedigree of a family of hereditary elliptocytosis.

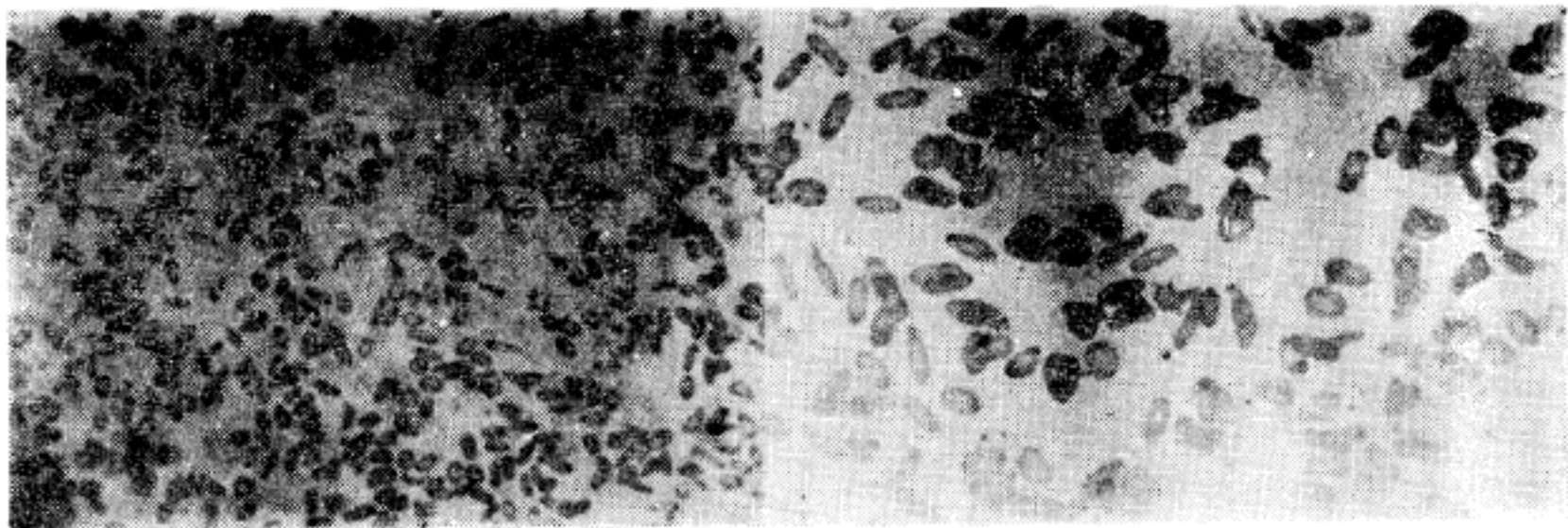


Fig. 2. Peripheral blood smear(wright stain,  $\times 400, \times 1,000$ )

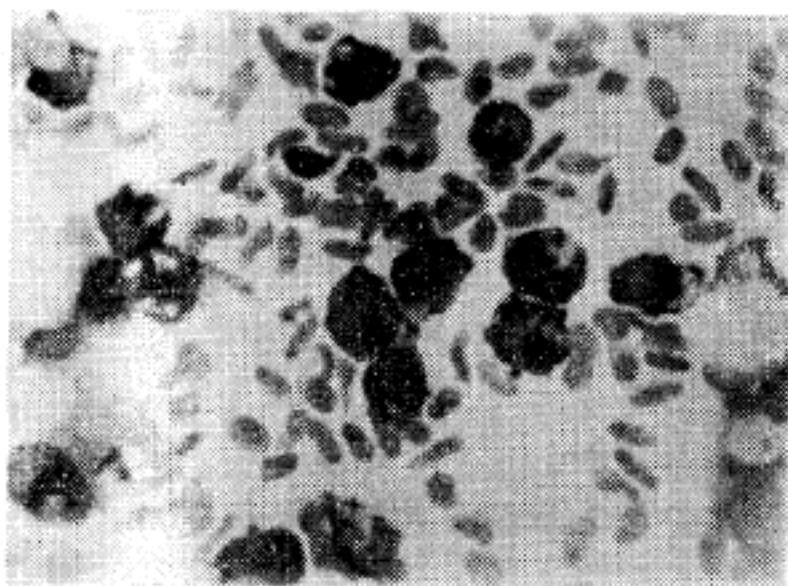


Fig. 3. Bone marrow smear(wright stain, ×1000).

다(Fig. 3). 감별계산상 미성숙형질세포가 73.6%을 나타내었다. 그외에 유핵적혈구 4% 임파구 4% 단핵구 1.2% 적골수구 1.6% 골수구 1.2% 후골수구 2.0% 대 중성구 4% 분엽중성구 4.4% 호산구 0.8% 호염구 1.2%을 나타내었다.

두개부 X선소견상 : 반상의 골공증이 발견되었다. 흉추와 요추의 X선상에 특이한소견이 발견되지 않았다.

결과 및 치료 : 환자는 화학요법을 권고받았으나 경제적인 이유로 치료를 받지 못하고 퇴원하였다.

## 고 안

난원 또는 타원형적혈구는 낙타와 llama에서 정상적으로 출현하나 사람에서는 유전적인 소질로서 드물게 발견되는 것으로서 병원환자에서 빈도는 미국에서 0.025%에서 0.05%라고 보고되었고 프랑스에서는 0.05%이었다<sup>5)</sup>.

타원형적혈구는 Goltz에 의해 1860년 초기에 알려졌고 후에 Bishop Hunter와 Adams<sup>6)</sup>에 의해 유전적 형태이상이라는 것이 입증되었다. 우리나라에서는 송등이(1968)에 빈혈을 수반한 유전성 타원형적혈구증을 2례 보고하였다. 선천성 타원형적혈구증의 유전형태는 Simple autosomal mendelian dominant로서 heterozygous 한예가 대부분이고<sup>1,6,8,9,10)</sup>, 이 질환의 다양한 예는 different activity 상의 몇개의 gene이 erythropathy에 상유함을 제시한다. 이런 gene이 적어드 하나는 Rh locus에 linked 되었다고 주장되었다<sup>1,11,23)</sup>. 이질환의 성상은 불확실하다고 되어있고 적혈구의 biochemistry에 관해서 reduced glutatione, glucose, —6—phosphate dehydrogenase, NADH-glutathione

reductase, phosphofructokinase, Hexokinase, Enolase와 lactate dehydrogenase activites는 증가되나 aldolase나 adenosine triphosphatase는 약간 감소된다고 하였다<sup>11)</sup>. 증가된 enzymatic activities가 용혈성을 나타내기도 하고 enzyme의 증가된 농도를 함유한 young erythrocyte Population의 존재를 초래하기도 한다<sup>11)</sup>.

타원형적혈구는 악성골수침범, 심한만성질환과 Hypoplastic status에서 흔히 나타나고 nutritional deficiency anemia 특히 pernicious anemia에서도 상당히 존재하므로 유전성 elliptocytosis와 엄격히 구별되어야한다. 이들 진단에 있어서는 가족력과 말초혈액의 적혈구형태학적소견 및 기타 일반검사 등으로 구별된다.

유전성 타원형적혈구증이라 진단하려면 말초혈액도말 표본에서 난원과 타원형적혈구가 최소 25%이상 나타나며 poikilocytosis 등이 없으며 가족력이 있어야 된다. 본증례에서는 말초혈액도말 검경상 타원형적혈구가 70~90% 범위내에 있으며 가족력상 환자의 이모, 환자, 환자의 아들에서 모두 70~80%의 타원형적혈구가 발견되어 유전적 타원형적혈구증이란 진단이 가능하다.

타원형적혈구를 유전적인 이상으로 분류하기 위해 Günther<sup>12)</sup>에 의해 형태학적으로의 Group으로 나누었는데<sup>13,14)</sup> 이는 적혈구의 eccentricity

$$E = \left( \frac{1 - \text{Shortaxis}}{\text{long axis}} \right)^2 \text{에 준하여 group 1을 round, } E <$$

0.47 Group II는 nearly round E=0.47~0.62 Group III는 broad elliptical, E=0.62~0.74 Group IV는 narrow elliptical, E>0.74이다. 정상인에서는 Groups III과 IV에 해당하는 적혈구가 12%이하이다<sup>12,15)</sup>. Lambrecht<sup>13)</sup>와 Leitner<sup>16)</sup>는 적혈구의 25%가 Günther's groups III과 IV에 속해야한다고 주장한다. 본증례에서는 Günther's group III과 IV에 속하는 적혈구가 93.5%로 elliptocytosis임을 확인할 수 있었다.

Lambrecht<sup>13)</sup>는 타원구증에서 용혈의 정도에 따라서 아래와 같이 분류했다.

A(The latentform) 여기에서는 용혈이 관찰되지 않는다.

B(The compensated form) 이는 용혈이 증가된 적혈구 생성에 의해 완전하게 compensated된다.

C(Noncompensated form) 이는 용혈성 빈혈이 특징적이다.

본예는 용혈이 보이지않는 latent form에 속했다.

일반적으로 타원형적혈구증은 무증상군이며 양성경

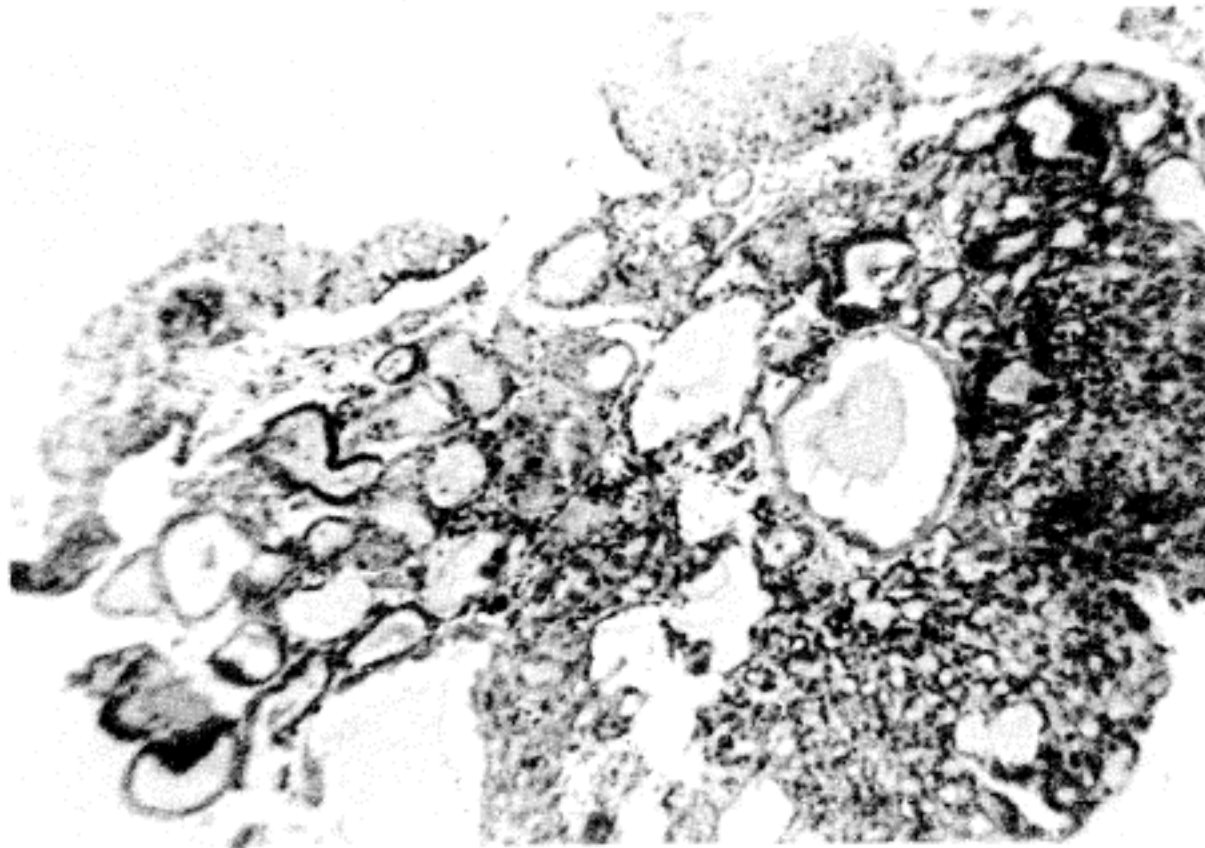


Fig. 1. Biopsy specimen from the urinary bladder shows mass of epithelial proliferation with formation of tubules & cysts in lamina propria. (H&E,  $\times 40$ )

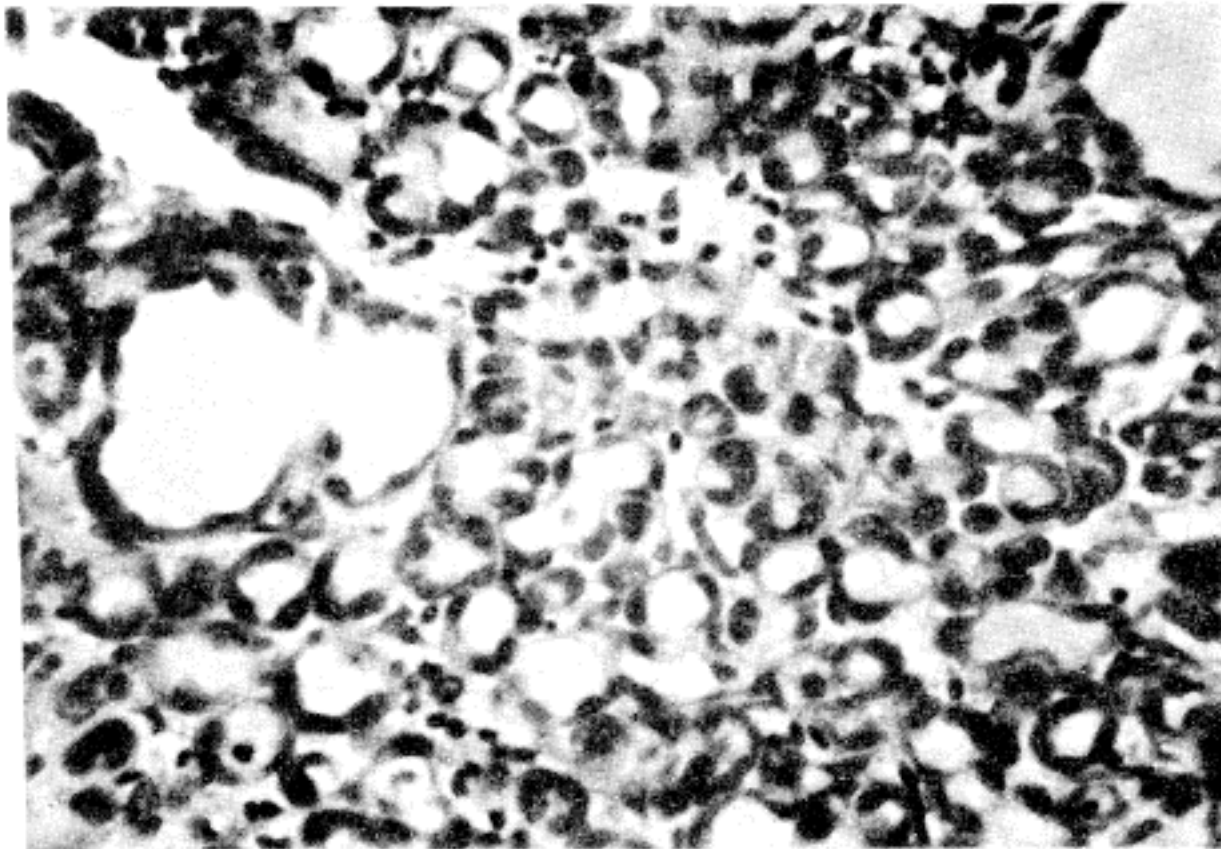


Fig. 2. Higher magnification of tubular structures demonstrating a resemblance to renal tubules. (H&E,  $\times 100$ )

과를 취하므로 특별한 치료가 요구되지는 않으나 용혈이 심한 예에는 비적출술이 적용된다<sup>17~20)</sup>.

다발성골수종은 immunoglobulin 을 합성 혹은 분비하는 형질세포의 증식이 비정상적으로 일어나 생화학적 병리학적 면역혈청학적 및 임상적으로 각종 병적상태로 유발하는 plasma cell dyscrasia 의 대표적인 질환군으로 알려져 있다<sup>21)</sup>. 호발연령은 젊은 나이에서도 볼수있으나 대체로 60세에서 가장 빈번하다고 하며 남자가 여자보다 약간 더 많다고 한다<sup>22)</sup>. 이질환의 진단은 빈혈 말초혈액상 형질세포출현 연관현상 일반검사 소견 및 방사선소견상 다발성 혹은 산재성골다공증 골수천자검사상 형질세포 침윤등으로 진단을 내릴 수 있다. 본 증례는 중등도의 빈혈과 골수천자검사상 cellularity 는 약간 증가되었고 미성숙형질세포가 73.6%을 볼수 있었고 방사선소견상 두개부에 반상의 골공증이 발견되어 다발성골수종이라 진단 내릴 수 있었다.

## 결 론

다발성골수종을 동반한 유전성 타원형 적혈구증은 매우 드물다. 저자들은 말초혈액도말표본상 골수도말표본상 60세된 여자환자에서 형태학적으로 타원구가 93%을 나타내고 가족력으로 입증된 유전성 타원형적혈구증과 이와 동반된 다발성골수종 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- Cutting HO, et al: Autosomal dominant hemolytic anemia characterized by ovalocytosis. *Am J Med* 39:21, 1965
- Bannerman RM, Renwi CK JH: The hereditary elliptocytosis Clinical & linkage data. *Ann Hum Genet* 26:23, 1962
- Flint A: Elliptical human erythrocytes. *Science* 19:796, 1904
- Dresbach M: Elliptical heman red corpuscles. *Science* 19:4469, 1904: *ibid* 21:473, 1905
- DS Pryor and WR Pitney: Hereditary elliptocytosis: A report of two families from New Guinea. *Brit J Haematol* 13, 126, 1967
- Hunter WC and Adama RB: Hematologic study of 3 Generations of white family showing Elliptical Erythrocytes *Ann Int Med* 2:1162, 1929
- 金貞姬, 金基準, 金炳吉, 尹德鎮, 金應錫, 李世淳: 貧血을 隨伴하는 遺傳性 Elliptocytosis 의 2 例. *大韓血液學會雜誌* 3:37, 1968
- Cheney G: Elliptic human erythrocytes *JAMA* 97:878, 1952
- Jesson O, et al: Hereditary elliptocytosis in Loealand. *Br J Haematol* 13:844, 1967
- Garrido-Lecca G, et al: Hereditary elliptocytosis in a peruvian family. *N Engl J Med* 256:311, 1957
- Torlontano G, et al: Hereditary elliptocytosis. *Acta Haematol* 48:19 1972
- Gunther H: Die Klinische Bedeutung des Ellisenform der Erythrozyten. *Deutsches Arch F Klin Hed* 162:215, 1928. Cited by wolman IT in reference 25.
- Mctulsky AG, Singer K, 1 Grosby WH, Smith V: The life span of elliptocytes: Hereditary elliptocytosis and into relationship to other familial hemolytic disease. *Blood* 9:57, 1954
- Welman IT, Özage A: studies on elliptocytosis. I. Hereditary elliptocytosis in the pediatric age peried. A review of recent literature. *Am J Med Sci* 234:702, 1957
- Lambrecht K: Die elliptocytosise (ovalocyte) und ihre Klinische Bedeuteng. *Ergebn inn Med kinderheilk* 55:295, 1938
- Leither SJ: Die familiare elliptocytose als Vertebrae Anemalie der Erythrozyten. *Dtsch Arch Klin Med* 183:607, 1939
- Mutehnick M, Mayeda K: Investigation of elliptocytosis and the Rh blood group locus. *Am J Med Technol.* 38:166, 1972
- Lipton EL: Elliptocytosis with hemolytic anemia: The effect of splenectomy. *Oediatr* 15: 67, 1955
- Dacie JV: *The Hemolytic Anemias, Congenital and Acquired.* Grune & sreatton, New York 1960
- Wintrobe MM: *Clinical hematology.* 5th Ed., Lea & Febiger, Philadelphia 1961, p102
- Osserman EF: Plasmacell dysorasia In: Beeson PB, McDermett W, Wyngaarden JB, eds. *Cecil*

- textbook of medicine ,15th edition.*
- 22) Mcphedrey P: *Multiple myeloma incidence in metropolitan atanta, Geogria: Radial P and Seasonal variations. Blood 39:866, 1972*
- 23) Geerdink RA, Helleman PW, verloop MC: *Hereditary elliptocytes and hyperhaemolysts: A comparative study of 6 families with 145 patient. Acta Med Scand 179:175, 1966*
-