

Waldenström's Macroglobulinemia

—조직학 및 전자현미경적 관찰—

이화대학병원 임상병리과

홍기숙 · 한운섭 · 김옥경

서 론

1944년 Waldenström은 노령에 서서히 발생되며 빈혈·출혈·혈집속도 증가 형질세포와 유사한 임파구 및 혈청글로불린의 비정상적인 증가를 보이는 경우 고분자 글로불린혈증이라고 처음으로 정의하였다¹⁾. 그이후 이를 임파형질세포양임파종이라고 불리웠으나 그뒤 임파종은 제외하고 다발성골수종과 같이 형질세포질환으로 불리워지게 되었다²⁾.

본례에서는 임상적 및 혈액학적 소견이 고분자글로불린혈증이라고 매우 의심되는 환자의 혈청에서 IgM, λ형의 단일클론감마병증 1례를 경험하여 병리조직학적 소견 및 전자현미경적 관찰을 하여 보고하는 바이다.

증 례

임상적 소견

연령, 성별: 45세, 남자.

주소: 치주 및 비출혈

다발성임파선종

전신허약

과거력 및 가족력: 특기사항 없음.

현병력: 환자는 약 3일간의 치주 및 비출혈, 다발성임파선종, 약 1개월간의 현기증과 전신허약을 주소로 하여 본원 내과에 입원하였다.

이학적소견: 전신적으로 병약해 보였고 이하부·경부·후이개부·쇄골부·액와부와 서혜부임파결의 임파선종을 보였고 간장과 비장이 촉지되었으며, 안저부에서는 망막혈관의 확장과 분절을 보이면서 망막출혈과

삼출물들을 볼수 있었다.

검사소견

혈액소견: 혈색소는 7.5gm/dl, 전혈비는 22%이었고, 백혈구는 10,700/mm³(다형백혈구 26%, 임파구 71%)로서 절대임파구증대를 보였고, 혈소판은 30,000/mm³로서 혈소판감소를 나타내었다. 말초혈액도말은 연전현상이 있었으며 골수종세포는 발견할수 없었다(Fig. 1). 출혈시간이 1.5분, 응고시간이 4분이었으며 프로트롬빈시간 15.1초, 활성트롬보플라스틴시간 67.6초로 지연되었다.

뇨소견: 알부민은 +1, 24시간 뇨의 총단백은 1.8gm이었고 열검사와 sulfosalicylic산에 의한 Bence-Jones 단백은 음성이었다.

면역단백검사소견: 혈청총단백이 12.9 gm/dl, 알부민은 2.97gm/dl이었고 혈청단백전기영동에서(Fig. 2,3) 단일클론감마병증을 베타와 감마분획사이에서 볼수 있었다. 혈청면역단백의 정량을 방사면역확산법으로 시행한 결과(Table 1) IgM이 9.2gm/dl로서 정상보다 20배 정도 증가를 보였으며 다른 면역단백은 대개 정상범위 내에 속하든지 혹은 정상보다 약간 낮은치를 보였다. 또한 혈청의 면역전기영동에서 IgM, λ형임을 알수 있었다(Fig. 4). 혈청내의 고분자글로불린을 보기위한 Sia water 검사³⁾에서 음성이었으며 혈청의 한냉글로불린검사에서 음성을 보였다. 혈청의 점도는 정확한 시간은 쥘수 없었지만 정상혈청에 비해 심한 증가를 보였다.

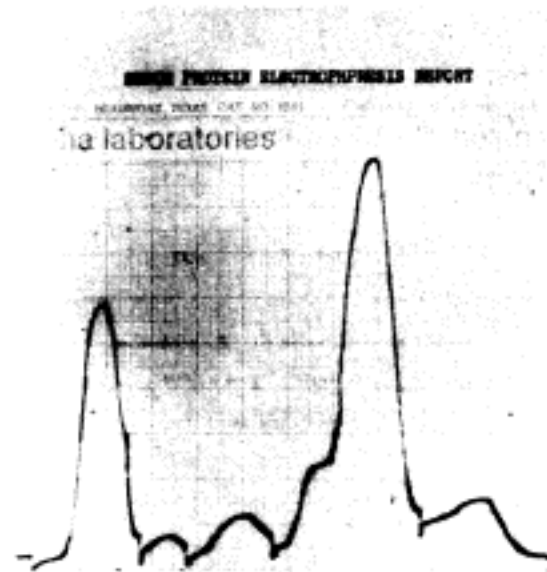
X-검사소견: 골검사에서 어떠한 비정상적인 소견도 볼수 없었다.

골수천자도말소견(BM-82-67): 골수천자도말은 세포충실도가 증가하였으며 형질세포와 유사한 임파구가 약 61%를 점하였고 비정형임파구, 미성숙 및 성숙형질세포도 보였다. 적혈구와 골수세포의 성숙도는 정상이며 M

접수: 1983년 9월 7일



Fig. 1. The peripheral blood smear showing many lymphocyte and rouleaux formation. (Wright stain, $\times 400$)



	% Total Protein	Gm/100ml
Albumin	29.1	2.97
alpha-globulin	1.91	0.25
alpha-2-globulin	5.46	0.7
beta-globulin	6.79	0.87
gamma-globulin	52.56	7.08
total protein	10.34	1.24

Fig. 2. Electrophoresis of serum protein.

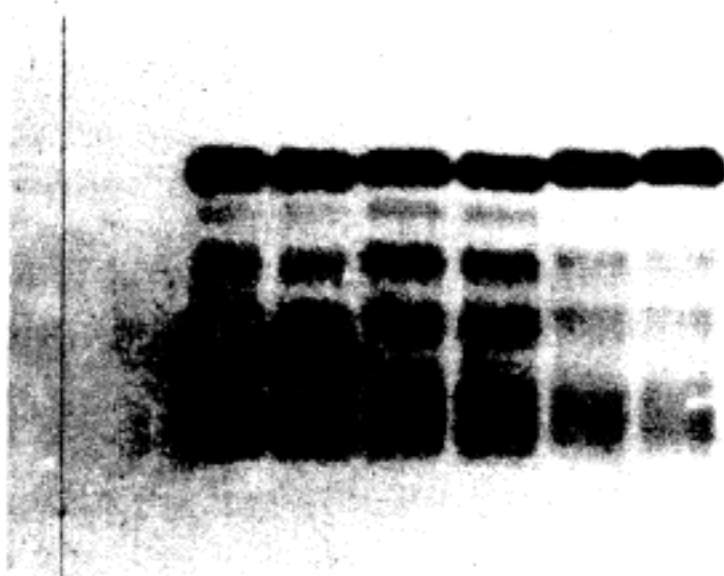


Fig. 3. Cellulose acetate electrophoresis of M-components.

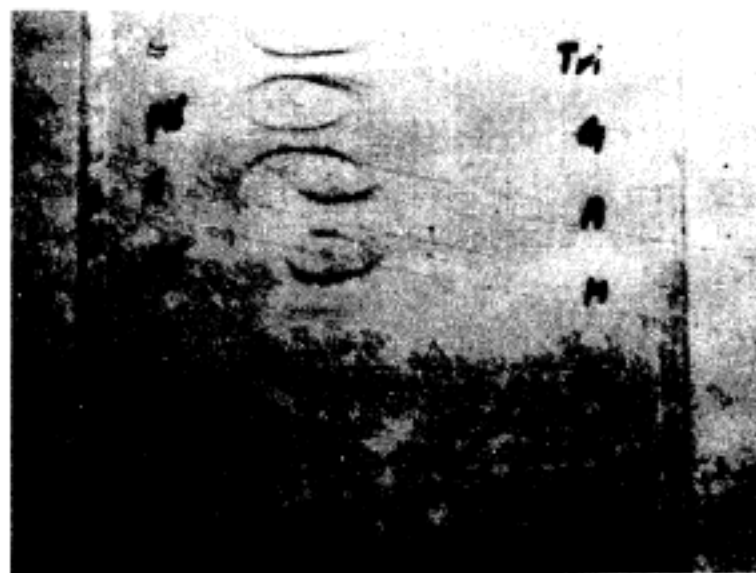


Fig. 4. Immunoelectrophoresis of serum protein.

Table 1. Serum immunoglobulin analysis

Immunoglobulin	Quantitation
Ig G	1250 mg/dl
Ig A	55 mg/dl
Ig M	9200 mg/dl
Ig E	70 IU/ml
C ₃	75 mg/dl
C ₄	13 mg/dl

: E비율은 3.8 : 1이었다(Fig. 5).

병리조직소견 :

경부임파절 접촉부사(touch imprint)소견 : 구성세포들은 임파구, 형질세포, 형질세포양임파구 및 조직구세포들로 이루어져 있었으며 periodic acid schiff(PAS) 염색소견상 뚜렷한 핵내 및 세포질내 PAS양성용입체를 관찰할수 있었다(Fig. 6).

경부임파절 형광현미경관찰(S-82-2330) : 동결절편된

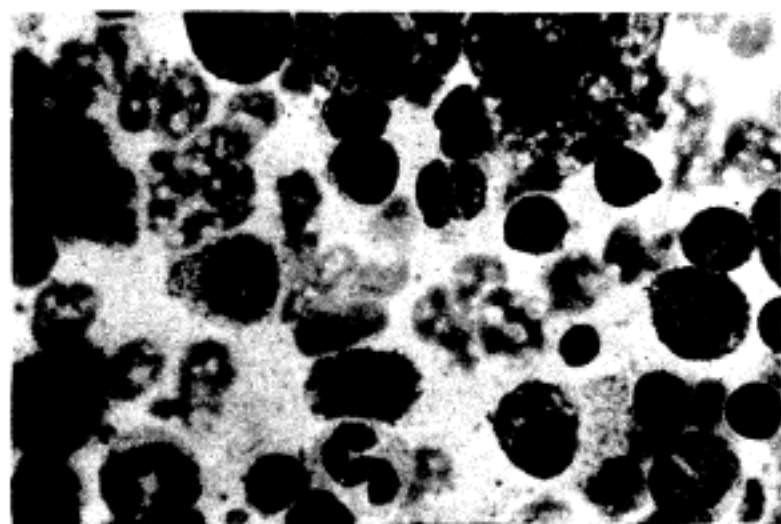


Fig. 5. Bone marrow aspiration showing increased plasmacytoid lymphocytes. (Wright stain, $\times 400$)

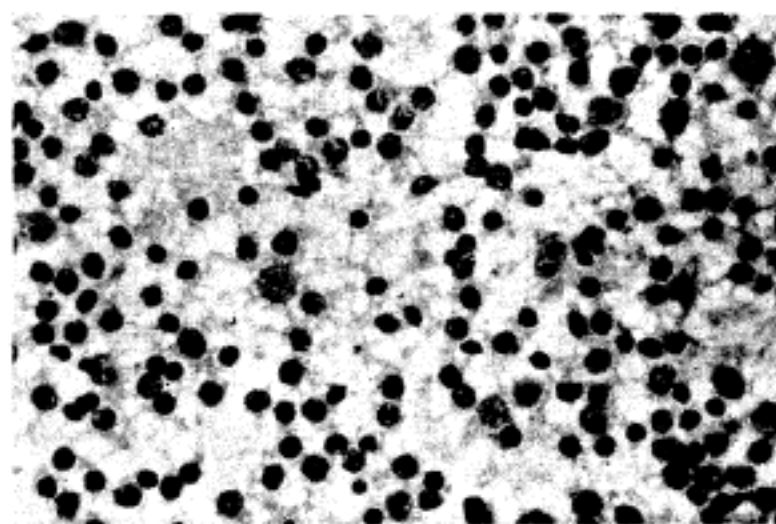


Fig. 6. Touch imprint of cervical lymph node showing diffuse infiltration of lymphocytes, plasma cells, and plasmacytoid lymphocytes. (H&E stain, $\times 200$)

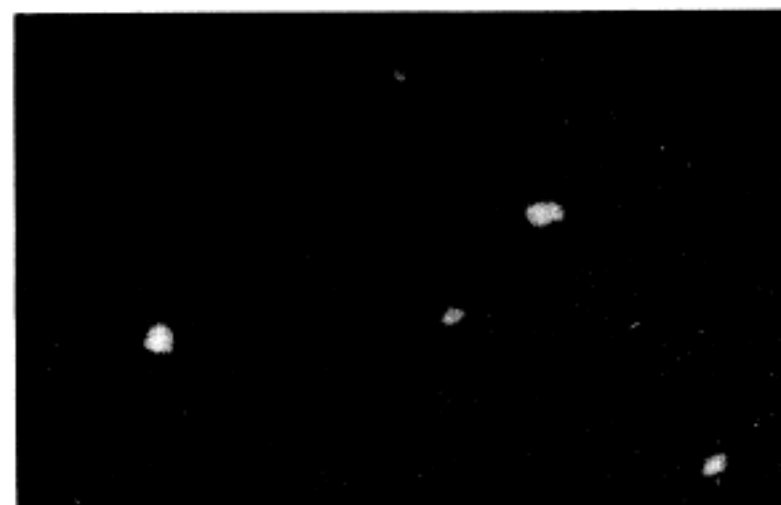


Fig. 7. Lymph node treated with FITC-conjugated rabbit anti-human IgM serum.

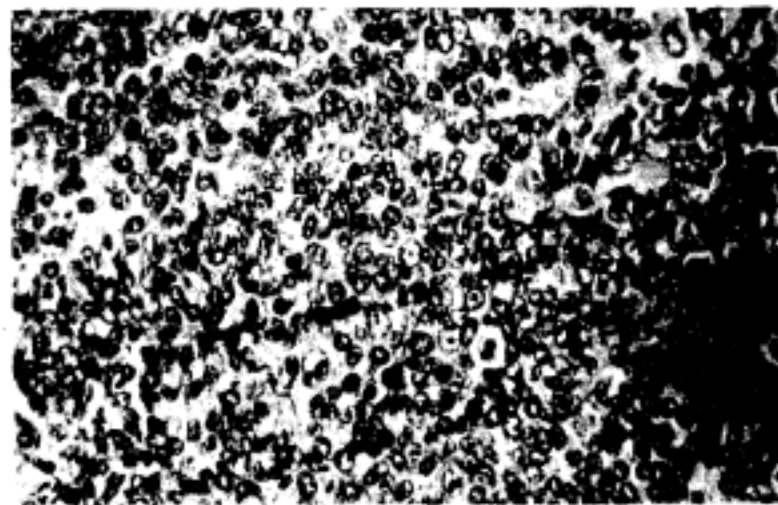


Fig. 8. Cervical lymph node section showing diffuse hyperplasia of lymphocytes, plasma cells, plasmacytoid lymphocytes. (H&E stain, $\times 200$)

임파절조직을 면역형광적으로 관찰한바 IgM이 부분적으로 세포질내 및 혈관내에서 강한 형광소견을 관찰할수 있었으나 다른 면역단백은 경하거나 음성이었다(Fig. 7)

경부임파절(S-82-2330) : 임파절의 정상적인 구조가 파괴되고 미만성으로 세포증식을 나타냈다. 이들 세포들은 여러 종류의 세포들로 구성되어있으며 다소 모세혈관증식이 관찰되었다. 증식된 세포들은 소핵임파구, 형질세포, 조직구 및 형질세포양 임파구들로 구성되었다. 조직구는 비교적 풍부한 세포질로 커다란 핵을 가지고 있으며 핵인이 비교적 뚜렷하였다. 형질 세포양 임파구

는 핵이 일측으로 편재되어 있으나 핵모양은 임파구의 핵양상을 보여 주었다. PAS염색소견상 핵내 및 세포질내 PAS양성봉입체를 관찰할수 있었고 혈관내 단백질성 액체는 강한 PAS 양성반응을 나타내었다. Methyl green pyronin(MGP) 염색소견상 조직구양 세포, 형질세포 및 형질양임파구세포의 세포질들을 비교적 강한 pyronin 양성반응을 나타내었다(Fig. 8,9)

골수생검(S-82-2337) : 골수생검상 골수내세포증식도가 높았으며 부분적으로 임파절 조직소견과 유사한 파밀도의 세포증식부위를 나타내었으며 이들세포들 역시

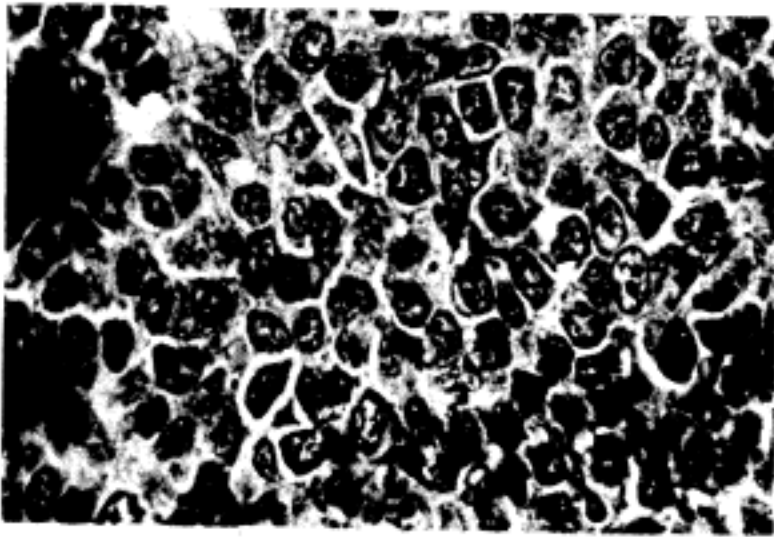


Fig. 9. PAS stain of lymph node showing intranuclear inclusion body. ($\times 400$)

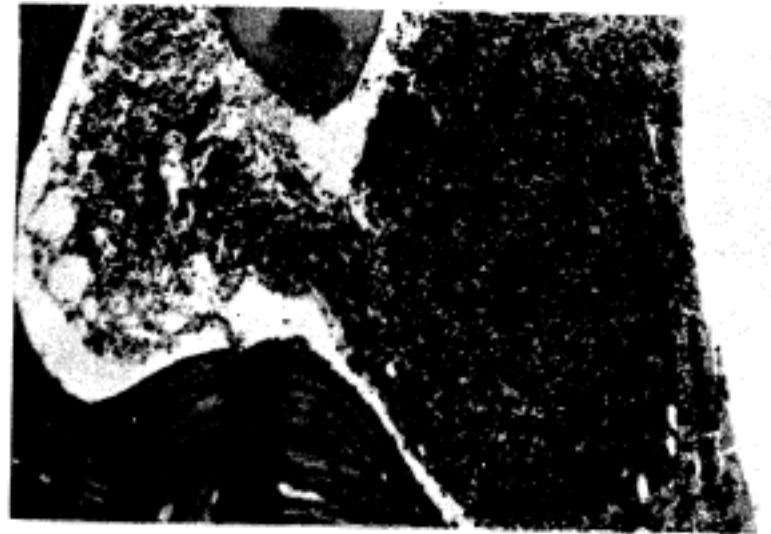


Fig. 10. Bone marrow biopsy showing nodular infiltration and hypercellularity. (H&E stain, $\times 100$)

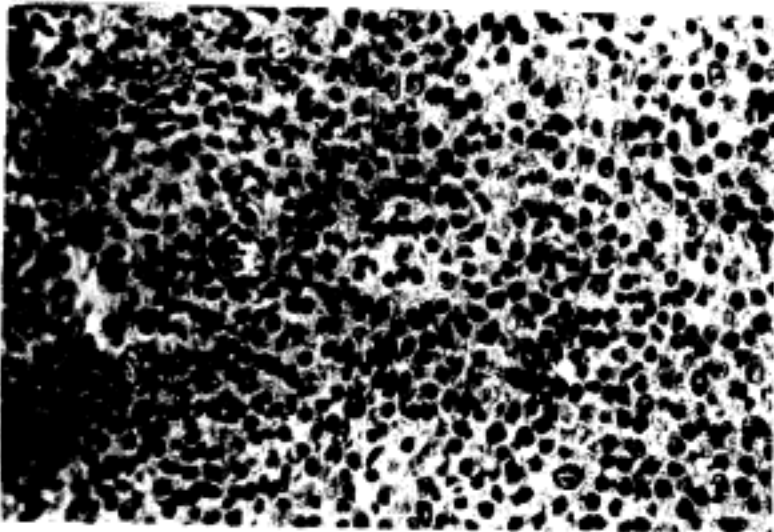


Fig. 11. Bone marrow showing infiltration of lymphoid cells and plasmacytoid lymphocytes. (H&E stain, $\times 200$)

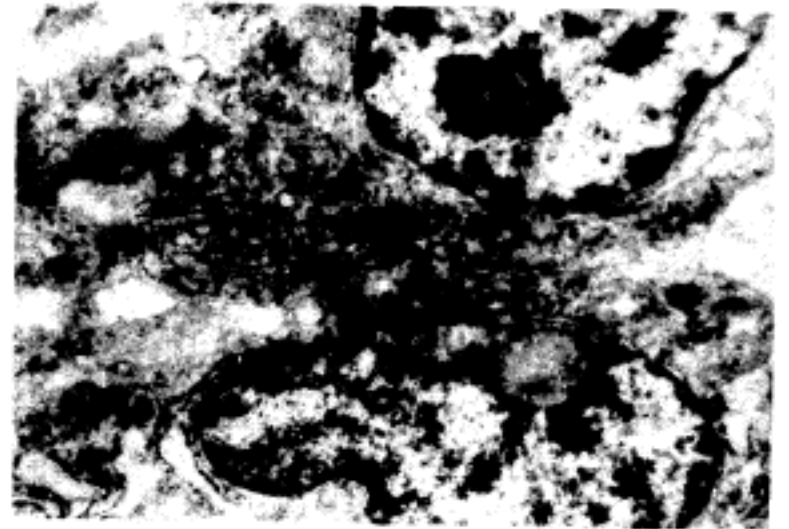


Fig. 12. Findings of well developed cytoplasmic RER and intranuclear inclusion. ($\times 7500$)

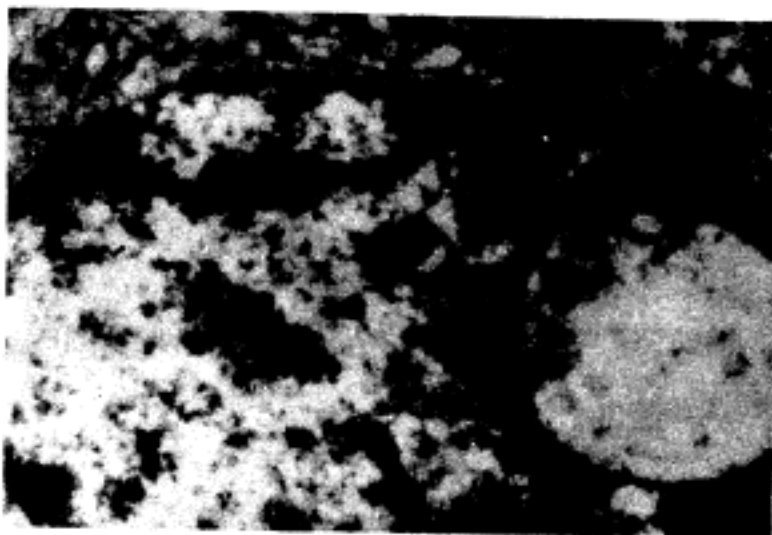


Fig. 13. Finding of pushing the nuclear structure by dilated vacuolar RER containing amorphous material. ($\times 10000$)

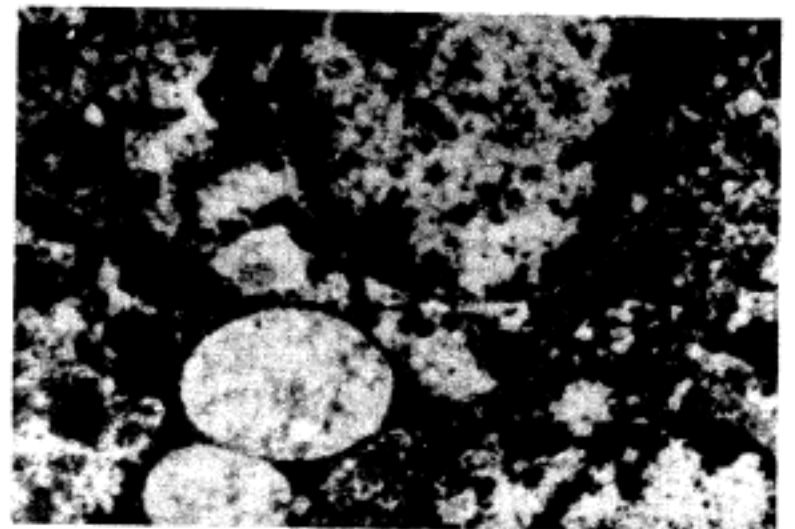


Fig. 14. Finding of cytoplasmic vacuolar dilated RER containing amorphous material. ($\times 6000$)

임파구·형질세포·형질세포양임파구및 소수의 조직구들로 구성되어 있었다. PAS염색소견 역시 핵내및 세포질내 PAS양성봉입체가 관찰되었다. 이들 세포들의 세포질은 MGP염색소견상 비교적 강한 양성반응을 나타내었다(Fig. 10,11).

전자현미경적소견(M-82-91) : 경부임파절의 전자현미경적 관찰을 시행한바 많은 수의 임파구들은 비교적 풍부한 세포질을 지니고 있었으며 핵은 원형및 타원형이었고 핵막은 뚜렷하였다. 핵내 염색상은 핵주변부및 핵중심부에 농축되어 나타났고 세포질내의 미세구조들이 상당히 발달되어 있었다. 많은 과립성 망상계가 관찰되었으며 이들 망상계가 심한 확장을하여 공포성변화를 보여주었고 이안에서 염색성이 열은 무정형물질들로 채워져 있었다. 비교적 특징적인 소견으로는 핵내에 막으로 둘러싸인 봉입체를 관찰할수 있었으며 이내에 염색정도가 열은 무정형물질의 내용물로 차 있었다. 또한 부위에 따라서는 확장된 과립성망상계가 공포성변화를 일으키며 핵막을 밀고있는 양상도 관찰되었다(fig. 12~14).

고 찰

Waldenström's macroglobulinemia는 고연령층에 호발하며 60세 이전에는 드물고 남녀의 비율은 약 2:1로서 남자에 호발된다⁴⁾. 1961년 Mayo clinic에서 75세의 다발성골수종을 진단한데 반해, 5명의 고분자글로불린혈증을 진단하였다⁵⁾. 우리나라에서도 최근 1년 6개월 동안 서울대학교 임상검사과에서 단일클론감마병증 21예를 발표하였는데 그중 19예가 다발성골수종, 1예가 악성 임파종, 1예가 재생불량성빈혈로 분류되었다⁶⁾.

환자가 호소하는 증상은 허약감과 전신피로감, 비출혈, 장내출혈, 잇몸출혈, 각혈등의 출혈증상, 체중감소, 신경이상, 시각장애, 레이노드현상등이다⁴⁾.

이학적검사로는 간종대, 비종대, 임파선병증 등이 복합적으로 관찰되며 이외에도 안저변화, 신경이상이 나타나기도한다. 이런 소견들에 의해 Cohen등¹⁾은 고분자글로불린혈증이 lymphoreticular 계통의 primary proliferative disease에 부합된다고 하였다.

고분자글로불린혈증 환자의 90%에서 혈색소가 6~10gm/dl정도로써 normocytic, normochromic anemia를 볼수 있으며, 이것은 출혈, 적혈구 수명감소로 인한 용혈, 골수에 정상및 비정형임파구와 형질세포의 증식으

로 인한 적혈구감소, 또한 혈장양의 증가에 기인한다고 하였다^{1,3,7)}. 백혈구수는 일반적으로 정상이지만 중정도의 백혈구증가와 백혈구감소가 보고되고 있다. 또한 절대임파구증대 또는 단핵구증대를 볼수 있다는 보고도 있다^{1,3,7)}. 본환자의 백혈구수는 증가되었고 절대적 임파구증대를 보였다.

출혈성경향이 환자들의 60%에서 보고되고 있는데 이는 혈청고분자 글로불린이 혈소판을 덮어서 혈소판인자 3의 분비를 억제하는 것으로 생각되며 섬유소원, 프로트롬빈, 인자 V, VIII 등의 결핍이 관찰되었으며 또한 인자 VIII에 대한 방해자로 작용한다는 보고도 있다^{1,8)}. 본환자에서도 혈소판수감소, 프로트롬빈시간, 활성부분 트롬보 플라스틴시간이 지연되었으며 출혈증상을 보이고 있었다.

혈청총단백은 6.4~11.9gm/dl로 보고 하고 있고 평균 감마글로불린은 4.1gm/dl로 보고하고 있다⁵⁾. 이질병의 진단의 기준으로 혈청단백전기영동에서 베타와 감마분획사이에 적어도 1gm/dl이상의 M단백이 있고 이것이 혈청총단백의 15%정도를 나타낼 때 진단할 수 있고, 확인하기 위해서는 혈청의 면역전기영동과 초원심 분리분석이 필요하다¹⁾. 고분자글로불린은 정상적으로 혈청감마글로불린의 5%를 이루고 있다. 고분자글로불린을 이차적으로 증가시키는 경우는 여러예가 있다. ① 다발성골수종, 원발성 유전분증, 암종, 육종, 백혈병 ②교원병 예로 홍반성 낭창, 변형관절염, ③염증 예로 간염, 매독등 ④단백합성을 방해하는 만성질환으로서 간경변증, 신장염 등이 있다. 이차적인 고분자글로불린혈증일때는 혈청총단백의 15%이상되는 경우는 드물지만 만성백혈병, 임파종, 만성신장염, 전이성암종 등에서도 혈청총단백이 30%이상 증가된 예도 보고되고 있다⁵⁾. 또한 이때의 고분자글로불린은 19S고분자글로불린으로서 혈청내에 고점성증후군을 야기시킨다⁹⁾.

고점성증후군은 이미 보고된 환자중 약 30%에서 볼수 있으며 고점성증후군에는 출혈성경향, 안저변화, 신경이상, hypervolemia등을 들수 있다¹⁾. 본환자에서도 혈청의 상대적 점성도가 증가되었으며 출혈성경향, 안저변화 등의 고점성증후를 발견하였다.

고분자글로불린혈증 환자에서 골천자는 골수세포의 충실도와 조직액의 점성도가 매우 높기 때문에 천자를 실패하는 경우가 드물지 않다고 알려져 있다. 골수천자상에서 임파구만 증가된 경우, 임파구와 형질세포가 증가된 경우, 형질세포와 유사한 임파구들이 증가된 경우

등을 보였으며 전형적으로 이세포들은 형질세포와 유사한 세포질에 임파구양의 핵이 편재해 있는것을 관찰하였다고 하였다. 전자현미경소견상에서도 과립성망상체를 보이는 다수의 세포들이 전형적인 형질세포들에서 보이는 것보다 더 커진 것으로서 임파구의 다수가 형질세포로 기능하고 있는 것이라고 생각할수 있다⁵⁾. 형질세포와 유사한 임파구들에서 PAS양성물질을 갖는 핵내봉입체와 세포내 봉입체를 보았으며 wright 염색에서는 액포로 보인다고 하였다^{3,10)}. 골수생검에서 임파구 침윤이 미만성 또는 결절상양상을 보였으며 결절성침윤을 보이는 경우가 미만성침윤을 보이는 것보다 예후가 더 좋다고 하였다⁷⁾.

Mackenzie등²⁾에 의한 면역형광연구에서 정상 임파구는 표면에 IgG, IgA, IgM, Kappa와 Lamda형의 단백을 가지고 있었으나 만성임파구성 백혈병환자와 Burkitt임파종 환자의 세포표면에서 IgM단백을 볼수 있는 결과 악성임파계 질병시에 특이한 단일클론 항체의 생성능력을 가지고 있는것 같다고 보고 하고 있다.

전자현미경소견을 보면 단일클론감마혈증을 가진 환자의 형질세포와 임파구에서의 핵내봉입체에 관한 연구에서 이 봉입체는 질병에 따라서 2개의 서로 다른 형태와 한외구조의 형태를 갖는다고 기술하였다. 이에 의하면 IgA myeloma와 고분자글로불린혈증때는 PAS 양성이며 전자현미경상 electron-light 무정형물질을 갖는 반면에 IgG 단일클론감마혈증일때는 PAS 음성 osmiophilic한 전자현미경적 구조를 갖는다고 보고하고 있다. 핵내 봉입체는 고분자글로불린혈증의 임파구의 약 5%에서 발견할수 있으며 이물질의 생성에 관한 이론에는 면역단백의 핵내합성과 핵주변부 cisterna에서 면역단백의 축적에 의해 핵내로의 함입 등 두가지 이론이 있는데 현재까지 나온 연구로서는 후자에 더 비중을 두고 있다. 이소견은 핵주변부에서 생성된 면역단백이 과립성망상체 또는 사립체를 통해 세포밖으로의 방출의 결어로 생길수 있다. 또한 핵내봉입체는 광학현미경과 전자현미경을 통해서 3가지 형태 즉 electron-dense, intermediate, electron-light로 나누며, 이것은 면역단백 분자에 탄수화물의 부착정도를 나타내는 일종의 진화적인 단계를 나타낸다고 하였다¹¹⁾.

감별해야 할 질병으로는 만성임파구성백혈병, 임파종, 임파육종, IgM 다발성골수종, Angioimmunoblastic lymphadenopathy(AIL) 등이 있다. AIL¹²⁾와의 감별은 임파절이 미만성으로 침범되지만 단지 국소적으로

성숙단계를 보이는 면역원세포에 의해 부분적으로 말살되며 작은 혈관들의 증식이 특징적이다. 또한 이때는 PAS양성세포간격물질이 보이며 일반적으로 복합클론 감마혈증을 보인다. 이때의 골수검사소견은 임파구, 형질세포, 조직구 드물게 면역원세포의 집락이 보이며 reticulin염색상 reticulin fiber의 증가를 볼수 있다. 또한 다수의 호산구가 보이며 방추형모양의 핵을 가진 섬유소원세포들이 뚜렷하며 혈관증가가 반이상에서 볼수 있다는 점 등으로 고분자글로불린혈증과는 구별할수 있다. IgM다발성골수종은 고분자글로불린혈증과 같이 고점성증후군, 임파선병증, 간비종대, 점막출혈등의 증상을 보인다. 그러나 이때는 IgG및 IgA의 심한 감소를 보였으며 골과 신장의 침범이 분명하여서 구별할수 있다. 고분자글로불린혈증의 골수와 임상소견은 임파육종을 생각할수가 있으며 임파절 생검소견상 변함없이 혼동이 된다. 그러나 임파육종에서는 더 흔히 저감마혈증이 되고, 만약 혈청감마글로불린의 증가가 있을때는 단일클론증가는 드물다. 비정형임파구들에 의해 미만성으로 임파절구조의 전부가 대체되어 있고 임파주위의 지방조직까지 침윤되어있어 임파종과의 구별이 어렵기도 하지만 고분자글로불린혈증에서와 같은 단일 클론증가를 보인적은 없었다. 또한 혈액과 골수소견은 만성임파구성백혈병과 혼동이 되지만 혈청고분자글로 불린의 증가가 백혈병의 경우는 드물며 오히려 환자의 50%에서 저감마혈증을 보인다고하여 고분자글로불린혈증과는 감별할수 있었다.

고분자글로불린혈증은 비교적 예후가 좋은 만성질환이라고 생각되며 사망원인은 염증, 출혈성경향 등의 고분자글로불린의 존재와 관계되는 것이었다.

결 론

치주및 비출혈, 다발성임파선병증및 전신허약을 주소로 1982년 7월 본원에 내원한 45세의 남자환자에서 혈청단백전기영동에서 단일클론감마병증과 혈청면역전기영동에서 IgM, λ 의 증가를 보였으며 말초혈액소견에서 절대임파구증가와 형질세포양 임파구를 보였다. 골수천자및 생검에서 61%의 형질세포양 임파구및 비정형임파구를 보였고 미성숙및 성숙형질 세포도 볼수 있었다. 또한 임파절 생검소견상 형질세포와 유사한 임파구들이 피하동, 피질및 수질부에 침윤되어 있는 것을 볼수 있었고 PAS염색에서 핵내와 세포질내의 봉입체를 발견

할수 있었다.

임파절의 전자현미경 소견상 형질세포양림파구의 세포질이 비교적 풍부하고 세포질내의 미세구조들이 잘 발달되어 있었다. 핵내와 세포질에서 용입체가 막에 의해 둘러 싸여져 있었으며 electron-light density를 나타내고 있다.

REFERENCES

- 1) Cohen RJ, Bohannon RA and Wallerstein RO: *Waldenström's Macroglobulinemia. American journal of Medicine* 41:274, 1966
- 2) Mackenzie RM and Fudenberg HH: *Macroglobulinemia; An analysis for Forty Patient. Blood* 39:874, 1972
- 3) Bauer JD: *Clinical Laboratory Method. 9th edition. St. Louis, Mosby Company, 1982, p 1090*
- 4) Williams WJ, Beulter E, Ersler AJ and Rundles RW: *Hematology. 2nd edition. New York, Mcgrow-Hills, Inc, 1977, p 1133*
- 5) McCallister BD, Bayrd ED, Harrision EG and Mcguckin WF: *Primary macroglobulinemia. American Journal of Medicine* 43:394, 1967
- 6) Park MH and Kim SI: *A study on Monoclonal gammopathy. 대한혈액학회잡지* 15:19, 1980
- 7) Wintrobe MM, Lee GR, Boggs DR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW and Lukens JN: *Clinical Hematology. 8th edition Philadelphia, Lea & Febiger, 1981, p 1735*
- 8) Castaldi PA and Penny R: *A macroglobulin with Inhibitory Activity against Coagulation Factor VIII. Blood* 35:370, 1970
- 9) Zarrabi MH, Stark RS, Kane P, Dannaher CL and Chandor S: *IgM Myeloma, A distinct Entity in the Spectrum of B-cell neoplasia. AJCP* 75:1, 1981
- 10) Rosai J: *Ackerman's Surgical Pathology. 6th edition St. Louis, C. V. Mosby, 1981, p 1286*
- 11) Richard DB and Janet P: *Intranuclear inclusions in plasma cells and lymphocytes from patients with Monoclonal Gammopathy AJCP* 66:10, 1976.

- 12) Steven GS: *Principles & Practice of Surgical Pathology. Jphn Wiley & Sons. 1983, p 313*

= Abstract =

Waldenström's Macroglobulinemia

— Histopathologic and Electron microscopic Observation —

Ki Sook Hong, M.D., Woon Sup Han, M.D.,
and Ok Kyung Kim, M.D.

Department of Clinical and Anatomical Pathology,
College of Medicine, Ewha Womans University

We had experienced a case of Waldenström's macroglobulinemia in 45-year-old man, who visited the outpatient department of internal medicine due to bleeding diathesis of nose and gum, multiple lymphadenopathy, and general fatigue. Physical examination revealed mild hepatosplenomegaly and generalized lymphadenopathy.

Serum protein electrophoresis shows the monoclonal gammopathy at the late beta-fraction. By the immunoelectrophoresis of serum protein, IgM, lambda-type macroglobulinemia was confirmed.

Bone marrow smear and biopsy shows 61% of plasmacytoid lymphocytes, atypical lymphocyte and mature and immature plasma cells.

Cervical lymph node biopsy shows obliteration of normal structure by diffuse proliferation of plasmacytoid lymphocytes and histiocytes in subcapsular sinus, cortex and medulla. PAS positive intranuclear and intracytoplasmic inclusion bodies were seen in plasmacytoid lymphocytes.

By electron microscopic findings of cervical lymph node, dilated rough endoplasmic reticulum which was filled with electron-light density and pale amorphous material. Intracytoplasmic and intranuclear inclusion bodies containing the same density material were seen.