

다발성 골수종 환자에서 발생한 아밀로이드종의 세침흡인 세포학적 소견

연세대학교 의과대학 병리학교실

민동원·이광길

= Abstract =

Fine Needle Aspiration Cytology of Amyloid Tumor Arising in Association with Multiple Myeloma

Dongwon Min, M.D., and Kwang Gil Lee, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine

Amyloid tumor is a tumorlike localized deposit of amyloid which is encountered occasionally in association with multiple myeloma and various chronic inflammatory diseases. This report describes a case of solitary amyloid tumor of the neck which was the presenting symptom arising in association with multiple myeloma. A 56-year-old woman complained of a palpable neck mass and fine needle aspiration was done. Multiple myeloma was diagnosed on the basis of the bone marrow biopsy and monoclonality of kappa light chain. The histologic and cytologic features of the amyloid appear to be characteristic and may allow a definitive diagnosis to be made on needle aspiration biopsy.

Key word: Amyloid, Aspiration cytology, Multiple myeloma

서 론

아밀로이드의 침착은 전신적으로 나타날 수도 있고 또는 일부 장기에 국소적으로 나타날 수도 있으며 국소적으로 침착될 경우 종괴를 형성하면 아밀로이드종(amylod tumor)이라고 불리운다

¹⁾. 아밀로이드가 침착되는 경우는 다발성 골수종 환자에서 혈청내 면역글로불린의 light chain이 과도하게 형성되어 이들이 조직에 침착되는 경우(AL)와 결핵, 류마チ성 관절염 등 만성 염증성 질환에서 이차적으로 생기는 경우(AA)가 대부분이며 드물게 선행병변 없이 발생할 수도 있

다²⁾. 아밀로이드가 국소적으로 침착되는 경우 부위별로는 호흡기, 위장관계, 비뇨기에 주로 발생하며 그 외에 구개, 후두, 폐, 피부, 연부조직, 안검, 골, 유방 등 여러 장기에서 보고되어 있다¹⁾.

다발성 골수종 환자에서 아밀로이드가 침착되는 경우는 약 5~15%에서 발생하며²⁾ 국소적으로 발생하는 경우는 드물어서 아밀로이드 침착을 보인 예의 약 3% 정도로 보고되어 있다³⁾. 아밀로이드종의 세침흡인 생검에는 외국문헌에는 소수 보고되어 있으나 국소적인 아밀로이드 종괴가 비교적 드물기 때문에 세침흡인 생검시 쉽게 감별진단에 포함시키지 못함으로 인하여 진단을 놓치는 경우가 많다. 그러나 아밀로이드의 독특한 형태학적 소견을 인지하고 있다면 진단이 가능하고 특히 최근에는 표재성 종괴일 경우 세침흡인 검사를 가장 먼저 실시하는 경향이 있기 때문에 아밀로이드의 세포학적 소견을 인지하고 진단시 염두에 두는 것이 필요하다. 저자들은 경부 아밀로이드 종괴가 선행되어 나타난 다발성 골수종 환자에서 세침흡인 1예를 경험하였기에 그 세포학적 소견을 보고하고자 한다.

증례

환자는 56세 여자로 약 1년전부터 만져지는 경부종괴를 주소로 내원하였다. 신체검사상 종괴는 4×3cm 크기였으며 단단하고 약간 압통을 동반하고 있었다. 임상적으로 전이성 암종의 가능성을 생각하고 우선 종괴에서 세침흡인 검사를 실시하였다. 세침흡인 도말소견상 많은 수의 크고 작은 조각의 물질들이 관찰되었으며 그 주변의 배경은 매우 깨끗하였다. 이러한 물질들은 비정형성으로 서로 얇은 섬유성 조직에 의해 연결되어 있었으며(Fig. 1) 비정형성 물질들은 그 내부가 비교적 치밀하게 풍쳐져 있어서 마치 풍계구름과 같은 모양으로 경계는 비교적 명확하였고 물질내부는 두터워서 부위에 따라 서로 초

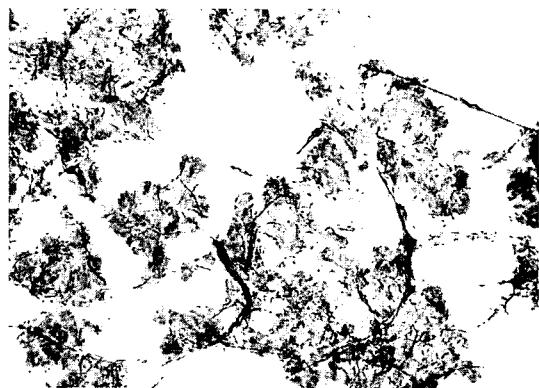


Fig. 1. Cytologic smear of aspirates. There are multiple irregular, dense, acellular fragments connected with thin fibrous strands(Papanicolaou, $\times 100$).

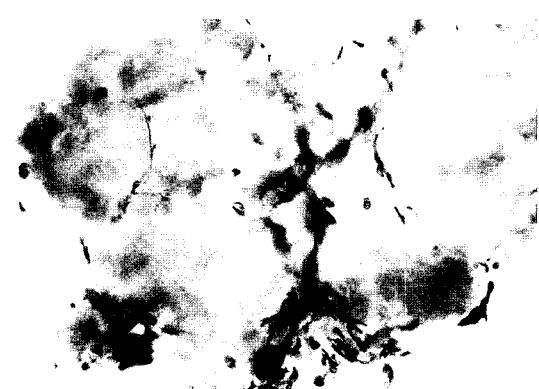


Fig. 2. Detailed view of an amyloid fragment. It has a waxy, dense configuration with a few interminged fibroblasts(Papanicolaou, $\times 400$).

점이 다르게 보였다(Fig. 2). 이러한 물질들 사이에는 소수의 세포가 있었는데 이는 주로 림프구, 방추형의 간엽성 세포로서 섬유모세포로 생각된 세포들과 혈관세포들이었고 이 세포들이 물질에 의해 눌려져 있는 것으로 보아 이들 물질은 세포간에 침착된 물질임을 알 수 있었다.

비정형성 물질의 일부 변연부위는 분엽상으로 풍쳐져 있는 곳도 있었고 국소적으로 구형(globular)으로 보이는 곳도 있었다. Papanicolaou

염색상 이들 물질의 주변부위는 좀 더 푸르게, 중심부위는 다소 붉은 색조를 띠었다. 부분적으로 섬유모세포, 혈관세포등 세포가 좀 더 많이 관찰되는 부위도 있었으나 이러한 부위도 역시 그 기질은 같은 종류의 비정형성 물질이었다 (Fig. 3).

세포군집절편(cell block) 표본에서 비정형성의 호산성 물질이 관찰되었으나 처음 진단시 아밀로이드증의 진단은 하지 못하고 양성병변으로만 진단하였다. 이후 환자는 전신상태의 쇠약 및 요

통에 대한 검색을 계속하던 중, 골수생검을 하여 다발성 골수종으로 진단되었으며 (Fig. 4) 혈청 면역전기영동검사상 kappa light chain의 단클론성을 나타내었다. 경부 종괴의 악성 여부를 완전히 배제하기 위하여 조직생검을 실시하였다. 조직학적으로 몇몇 소수의 세포만 눌려서 남아 있을 뿐, 대부분이 분홍색의 비정형성 물질로 완전히 대치되어 있었으며 침착된 물질은 넓게 판상으로도 있었고 작은 분엽상으로도 있었으며 사이에 섬유모세포와 혈관들이 눌려 있었으며 이 물질 반응을 동반하고 있었다 (Fig. 5).

광학현미경상 이 물질은 쉽게 아밀로이드로 생각할 수 있었으며 Congo red 염색상 사과빛의 녹색형광을 확인할 수 있었고 potassium permanganate 전 치치후 실시한 Congo red 염색에도 형광이 지속되어 AL형의 아밀로이드임을 확인할 수 있었다. 조직진단후 세침흡인도말 및 세포군집절편표본에 대한 Congo red 염색을 다시 한 결과 사과빛의 녹색형광을 확인할 수 있었다 (Fig. 6). 조직표본으로 실시한 전자현미경 검사상 약 7.5~10nm의 적정의 무수한 비분지성 세사를 확인할 수 있었다 (Fig. 7).

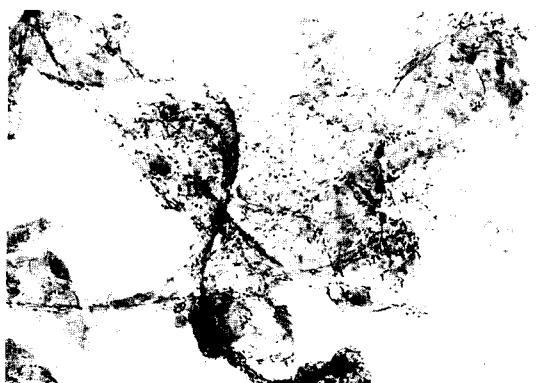


Fig. 3. More cellular areas composed of fibroblasts, lymphocytes, and cells of blood vessels in the amorphous matrix (Papanicolaou, $\times 100$).

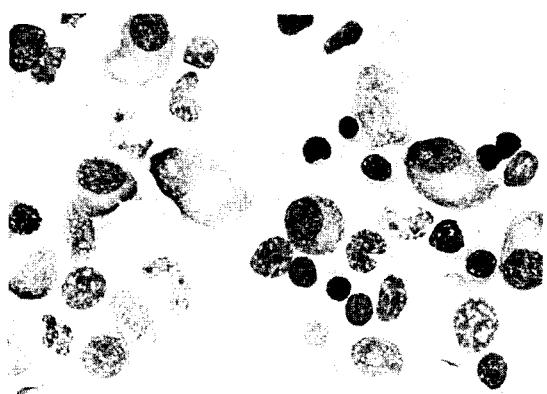


Fig. 4. Smears of bone marrow aspirates show many plasma cells (Wright-Giemsa, $\times 1000$).



Fig. 5. Biopsy of amyloid tumor. The tissue is replaced by eosinophilic amorphous intercellular material with collapsed cellular elements and foreign body reaction (H-E, $\times 100$).

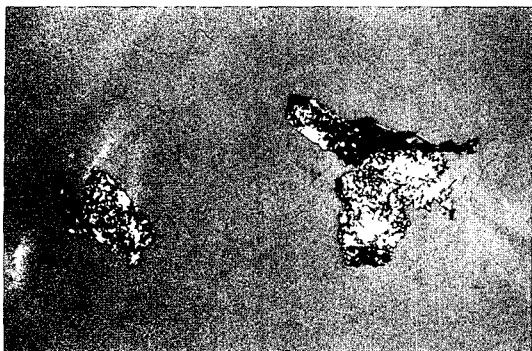


Fig. 6. Congo red stain of the smear of aspirates. The amorphous material stained positive and exhibited apple-green birefringence(Congo-red, $\times 100$).

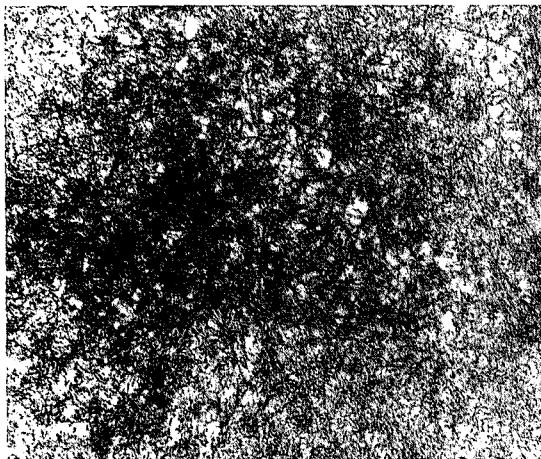


Fig. 7. Transmission electron micrograph showing presence of numerous, straight, nonbranching amyloid fibers($\times 45, 600$).

고 칠

아밀로이드는 병적인 상태에서 세포간에 침착되는 단백질로서 광학현미경상 비정형성의 호산성 초자양 물질로서 관찰된다. 화학적으로는 하나의 성분이 아니고 다양하며 구성성분의 90%가 세사단백(fibril protein)이고 10%가 glycoprotein인 P-component로 구성되어 있다. 이 중 세사

단백의 종류에 따라 크게 2종류의 아밀로이드로 구분할 수 있는데 세사단백이 형질세포에서 유래한 면역글로불린의 light chain 성분일 경우 AL(amyloid light chain)이라 표기하고 세사단백이 비면역글로불린으로 간에서 합성된 단백일 경우 AA(amyloid associated)로 표기한다. 임상적으로 AL의 경우 다발성 골수종 환자에서 볼 수 있으며 AA의 경우 결핵, 류마チ성 관절염 등 만성 염증성 질환에서 이차적으로 생기는 경우가 대부분이다. 물리학적으로 beta-pleated sheet 구조를 이루고 있기 때문에 Congo red 염색에 양성 반응을 보여 사과빛의 녹색형광을 나타내는 것으로 확인할 수 있으며 potassium permanganate 전처치후 Congo red 염색을 할 경우 AL형의 아밀로이드는 형광이 계속 나타나나 AA형의 아밀로이드일 경우 형광이 소실되어 두가지의 아밀로이드를 구별할 수 있다⁴⁾. 전자현미경으로 이를 물질은 무수한 비분지성 세사로서 구성되어 있으며 그 직경은 7~10nm정도이다²⁾.

아밀로이드의 침착은 전신성 아밀로이드증의 경우 신장, 비장, 간, 심장 등에 주로 나타나며²⁾ 국소적으로 침착되는 경우는 드물지만 이 경우 종괴를 형성하면 아밀로이드종이라고 부른다. 아밀로이드증의 세침흡인 생검에는 외국문헌의 경우 폐^{5,6)}, 유방^{7,8)}, 피부⁹⁾, 악하선¹⁰⁾ 등에서 소수 보고가 되어 있고 일부 갑상선의 수질암종예¹¹⁾에서 아밀로이드에 대한 기술이 있으나 국내에서는 아직 그 세포학적 소견에 대한 기술이 없다. 외국문헌에 보고된 예중 조직진단 이전에 세침흡인 도말로만 아밀로이드증을 진단한 예는 매우 드물며 대부분 피사를 질로 생각하여 진단하지 못한 경우이다. 이와같이 세포학적 영역에서 아밀로이드증을 진단하기 어려운 이유는 그 병변 자체가 비교적 드물기 때문에 쉽게 감별진단에 포함시키지 않기 때문이다. 그러나 일단 아밀로이드의 세포학적 소견을 인지하고 감별진단에서 생각하기만 하면 확진할 수 있기 때문에 병리의사는 그 형태학적 소견을 익혀 둘 필요가 있

다. 특히 본예와 같이 국소종괴를 형성하는 경우 임상적으로 악성병변을 감별하기 위하여 세침흡인을 가장 먼저 쉽게 실시하기 때문에 세침흡인 세포학적 진단으로 먼저 진단할 수 있다는 점에서 의의가 있다 하겠다.

아밀로이드종외에 세포학적 영역에서 아밀로이드를 관찰할 수 있는 경우는 전신성 아밀로이드증과 갑상선 수질암종등이 있다. 전신성 아밀로이드증의 경우 신생검이 가장 신뢰성있는 진단방법으로 이용되고 있으며 때로 직장점막의 생검을 실시한다¹²⁾. 그러나 전신성 아밀로이드증 환자에서 비장 세침흡인생검의 유용성을 주장한 Pasternack¹²⁾에 의하면 비장세침흡인이 아밀로이드증을 진단하는데 있어서 직장생검보다 더 신뢰성이 높고 신생검과는 동일한 신뢰성을 보였지만 훨씬 손쉽고 안전한 진단방법이라 주장한 바, 아밀로이드의 세포학적 소견을 인지하는 것이 전신성 아밀로이드증을 진단함에 있어서도 역시 유용하리라 본다.

아밀로이드의 세포학적 소견은 비정형성 물질로써 모양과 크기는 다양하고 불규칙하나 매우 치밀하게 뭉쳐져 있는 질감이 특징적이며 따라서 그 경계가 비교적 명확한 것이 일반 괴사물질이나 삼출액과는 다른 점이다. Papanicolaou염색상 주변부위는 좀 더 푸르고 중심부위는 다소 붉게 보이지만 이러한 염색상의 차이는 아밀로이드가 비교적 두텁게 도말되어 나온 때문이라 생각되며 물질고유의 특성은 아닌 것이라 본다. 세포학적 소견상 아밀로이드와 감별이 필요한 물질에 대해 살펴보면 결핵성 건락괴사를 비롯한 괴사물질과 일반 삼출액, 점액물질 등이 있다. 그러나 이 경우 앞서 말한 바와 같이 아밀로이드처럼 치밀한 덩어리를 형성하지 않으며 염증세포를 비롯한 주변 배경이 깨끗치 않다는 점에서 차이가 있다. Congo red염색을 할 경우 이들의 감별을 확실히 할 수 있기 때문에 이러한 비정형성의 물질이 많이 도말되어 나올 경우 무엇보다도 아밀로이드를 감별진단에 떠 올리는 것이 중요하다.

요하다. 전이성 갑상선 수질암종에서 아밀로이드가 도말되어 나올 수 있으나 이 경우 악성세포를 관찰하는 것이 중요하고 이론상 악성세포는 없이 아밀로이드만 흡인되어 나오는 것이 가능하다 해도 전이성 병변일 경우 임상적으로 원발 병소의 병변이 진행된 경우가 많으므로 감별에 도움이 되겠다.

참 고 문 헌

- Enzinger FM, Weiss SW: Soft Tissue Tumors, 2nd ed, St. Louis, CV Mosby Co, 1988, p923
- Cotran RS, Kumar V, Robbins LS: Robbins Pathologic Basis of Diseases, 4th ed, Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp21-220
- Isobe T, Osserman EF: Patterns of amyloidosis and their association with plasma cell dyscrasias, monoclonal immunoglobulins and Bence-Jones proteins. *N Engl J Med* 290:473-477, 1974
- Rijswijk MH, Heusden CWGJ: The potassium permanganate method: A reliable method for differentiating amyloid AA from other forms of amyloid in routine laboratory practice. *Am J Pathol* 97:43-58, 1979
- Tomashefski JF, Cramer SF, Abramowsky C, Cohen AM, Horak G: Needle biopsy diagnosis of solitary amyloid nodule of the lung. *Acta Cytol* 24:224-227, 1980
- Dahlgren SE, Lewenhaupt A, Ovenfors CO: Fine needle biopsy diagnosis in nodular pulmonary amyloidosis. *Acta Pathol Microbiol Scand (Section A)* 78:1-5, 1970
- Lew W, Seymour AE: Primary amyloid tumor of the breast: Case report and literature review. *Acta Cytol* 29:7-11, 1985
- Silverman JF, Dabbs DJ, Norris HT, Pories WJ, Legier J, Kay S: Localized primary(AL) amyloid tumor of the breast: Cytologic, histologic, immunocytochemical and ultrastructural observations. *Am J Surg Pathol* 10:539-545, 1986
- Westermark P, Stenkvist B: Diagnosis of secondary generalized amyloidosis by fine needle biopsy of the skin. *Acta Med Scand* 190:453-454, 1971
- Herold J, Nicholson AG: Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of amyloid in the submandibular gland. *Br J Oral Maxillofac Surg* 30:393-394, 1992

민동원 등 : 다골성 골수종 환자에서 발생한 아밀로이드종

11. Ljungberg O: Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland with special regard to the demonstration of amyloid in smears of fine needle aspirates. *Acta Cytol* 16:253-255, 1972
12. Pasternack A: Fine-needle aspiration biopsy of spleen in diagnosis of generalized amyloidosis. *Br Med J* 2:20-22, 1974