

에이즈 환자에서 발생한 심장의 비호치킨성림프종 1예

전윤희¹ · 김고흔¹ · 윤소윤¹ · 편옥범¹ · 문영철¹ · 송동은² · 최희정¹
이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 병리학교실²

Cardiac Involvement of Diffuse Large B Cell Lymphoma in a Patient with AIDS

AIDS related malignancies have gradually decreased after the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). Nevertheless, non-Hodgkin's lymphoma is still a major malignancy in resource limited countries that have difficulty supplying HAART, and same holds true for Korea. We report a case of non-Hodgkin's lymphoma involving the heart in a Korean AIDS patient, who presented with sudden arrhythmia and superior vena cava syndrome. He was diagnosed with AIDS in 2008, but refused to receive HAART. Immunohistologic findings were compatible diffuse large B cell lymphoma, and further studies demonstrated involvement of the liver, adrenal gland, heart, and pericardiac space. HAART was initiated and non Hodgkin's lymphoma was successfully managed with intensive chemotherapy. This is the first cardiac involvement non Hodgkin's lymphoma in AIDS patients in Korea.

Key Words: Non-Hodgkin's Lymphoma, HIV/AIDS, Superior Vena Cava syndrome

서론

사람면역결핍바이러스(HIV)에 감염되면 점차적인 세포성 면역기능장애로 악성 종양이 발생하게 된다. 그 중 가장 흔히 발견되는 것이 카포시 육종 과 비호치킨림프종이며, 미국에서의 보고에 따르면 카포시 육종의 경우 일반인에 비해 발병률이 4800 배 이상이고, 비호치킨림프종의 경우는 일반인에 비해 20.8배 이상으로 알려져 있다(1). 이러한 AIDS 연관암은 1997년 효과적인 고효율 항레트로바이러스 요법(highly active antiretroviral therapy, HAART)이 도입되면서 상대적 감소 추세를 보이고 있다(2, 3). 그러나 HAART 치료가 어려운 후진국의 경우 또는 병이 많이 경과한 상태에서 HIV 감염을 발견하게 되는 경우, 비호치킨림프종은 AIDS 연관암에서 여전히 중요하다(4). 국내 관련 통계에서도 같은 결과를 보여 주고 있다(5).

HIV와 연관된 비호치킨림프종은 진단 당시 80% 이상이 Ann Arbor stage IV 상태에서 발견된다. 이는 일반인들의 림프종과 달리 림프절외 침범(extranodal involvement)이 흔하기 때문이며, 그 중 가장 흔한 것이 중추신경계를 침범이다

Yoon Hee Jun¹, GoHeun Kim¹, So Yun Yun¹,
Yook Bum Pyun¹, Young Chul Moon¹, Dong Eun Song²
and Hee Jung Choi¹

Division of Infectious Disease¹, Departments of Internal
Medicine and Pathology², Ewha Womans University
School of Medicine, Seoul, Korea

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: August 12, 2009

Accepted: December 7, 2009

Corresponding Author: Hee Jung Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Division of Infectious
disease, Ewha Womans University School of Medicine,
Mokdong 911-1, Yanchungu, Seoul 158-710, Korea

Tel: +82-2-2650-6008, Fax: +82-2-2655-2076

E-mail: heechoi@ewha.ac.kr

(6, 7). 특히 비호지킨림프종이 심장을 침범하는 경우는 전체 림프종의 림프종의 1%에 불과하며, 심장을 침범하는 중앙 전체 중에서 2%에 불과하다. 증상으로 갑작스러운 부정맥이나 상대정맥 증후군(Superior vena cava syndrome), 심부전 등을 일으킬 수 있다(8, 9).

저자들은 에이즈 환자에서 림프종이 우심방을 침범하여 상대 정맥 증후군과 경계성 부정맥(junctional rhythm)을 발생시켰으나, HARRT 치료와 적극적인 복합항암요법을 통해 호전된 비호지킨림프종 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증례

42세 남자 환자가 2일 전부터 시작한 호흡 곤란을 주소로 내원하였다. 환자는 2007년 9월 사람면역결핍바이러스 감염자로 진단받았고, 과거력 상 2001년에는 성기 헤르페스, 2007년에는 항문과 성기 주변의 콘딜로마로 치료받았으며, 2001년과 2007년 두 차례 매독 진단 및 치료를 받았다. 사회력 상, 환자는 미혼으로 동성애 과거력이 있었으며, 약물 남용력이나 수술 받은 적은 없었다. HIV 진단 이후, 약 6개월에 한 차례 씩 HIV RNA titer와 CD4 세포수를 추적관찰 받았으며, 2008년 10월 HIV RNA titer가 1,093,114 copies/ μ L, CD4 양성 세포 개수 213 cells/ mm^3 (정상범위: 800-1,000 cells/ mm^3)로 감소하여 HAART 치료를 권유 받았으나 거부하였다. 2009년 4월, 내원 일주일 전부터 오른 쪽 목에서 동통이 있는 종물이 만져지고 2일 전부

터 시작된 호흡곤란은 누워서 잠을 잘 수 없을 정도였다. 체중 감소나 야간 발열 등 증상은 없었다. 신체 검사 상, 혈압은 100/60 mmHg, 호흡수 22회/분, 맥박수 46회/분, 체온은 37.8°C였고, 의식은 명료하였다. 양측 경부 및 쇄골상부에서 1 cm 미만의 작은 림프절이 여럿 촉진되었고, 얼굴과 우측 상지로는 부종이 있었다. 청진상 좌하부로 미약한 악설음이 들렸으며, 복부에는 우측에서 2행정 가량의 간종대가 촉진되었고, 비장종대는 없었다.

내원 당일 시행한 검사실 소견으로 일반혈액검사상 혈색소 11.4 g/dL, 백혈구 3,900/ mm^3 (호중구 59%, 림프구 30.8%), 혈소판 188,000/ mm^3 , 적혈구 침강속도는 38 mm/hr이었다. 혈청 생화학 검사는 AST 22 IU/L, ALT 14 IU/L, ALP 263 IU/L, LDH 519 IU/L, 총 단백 7.5 g/dL, 알부민 3.8 g/dL, 콜레스테롤 123 mg/dL, BUN 12 mg/dL, Cr 1.0 mg/dL, Ca 8.8 mg/dL, P 3.9 mg/dL이었다. VDRL은 non-reactive, HIV RNA 1,163,260 copies/ μ L, CD4 양성 세포수 180 cells/ mm^3 이었다. 포자충 IgG항체는 음성이었으며, 거대세포바이러스 IgG 항체는 양성이었다. 내원 시 시행한 흉부 X-선 촬영상 CT ratio 0.55의 심비대 소견과 좌측 흉곽에 흉수 소견이 있어 흉수 천자를 시행하였고, 천자 결과 백혈구 7,800 cells/ mm^3 (호중구 0%, 림프구 16%, 조직구 84%), ADA 32.5 IU/L, glucose 61 g/dL, 총 단백 3.5 g/dL, LDH 474 IU/dL, 알부민 2.0 g/dL로 삼출성 흉수액 소견을 보였다.

같은 날 시행한 경부 전산화 촬영에서는 림프종을 시사하는 여러 개의 비후 림프절이 있었고, 흉부 전산화 촬영 소견상 우심방을 모두

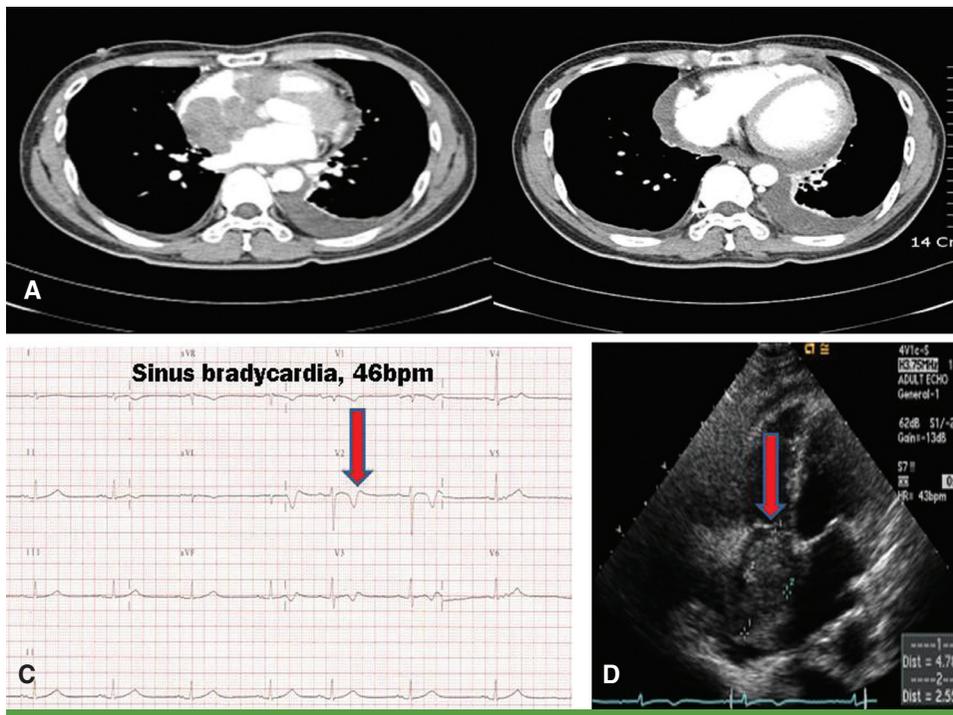


Figure 1. (A) Chest CT scan taken on hospital day 1. Low attenuated lobulating mass in the right atrium with pericardial effusion and left pleural effusion. (B) EKG taken hospital day 1. Sinus bradycardia 46 bpm with T wave inversion is seen in lead V1 to V3. (C) Echocardiography performed on hospital day 1. Mass (4.78 cm×2.55 cm) in the right atrium with pericardial effusion is observed.

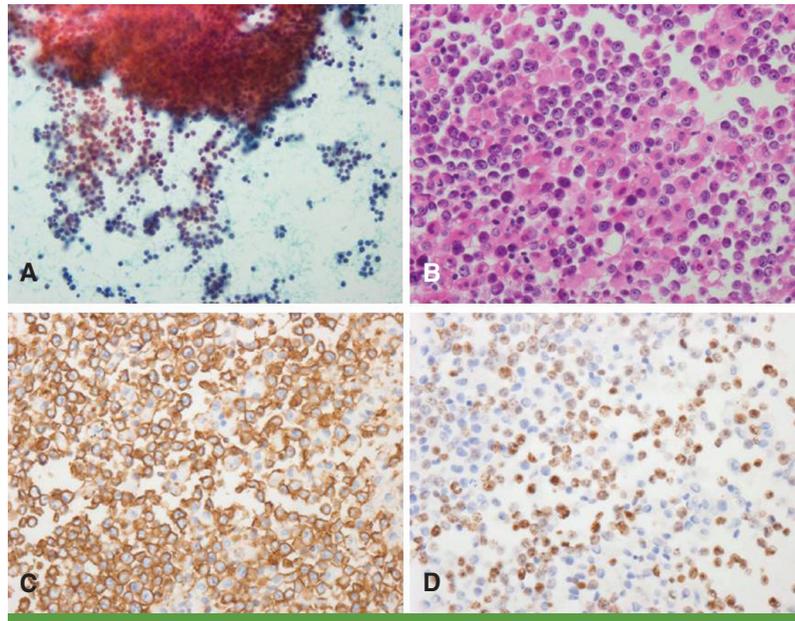


Figure 2. (A) Diffuse sheet of atypical large lymphoid cells are observed in PAP smear mixed with small reactive lymphocytes. (B) Atypical large lymphoid cells show nuclear hyperchromatism and prominent nucleoli on the CD cell block specimen. (C), (D) Strong immunopositivity for CD20 and increased MIB-1 index by immunohistochemical study.

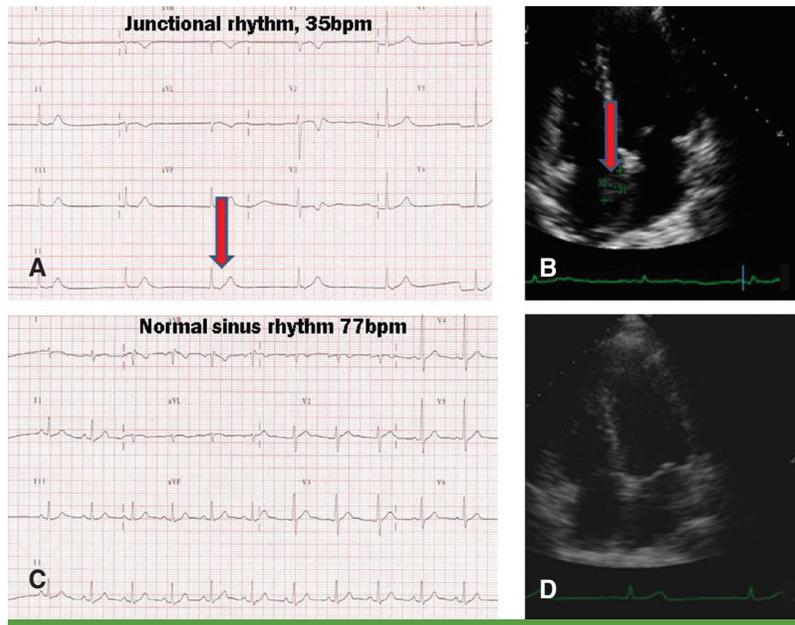


Figure 3. (A) EKG taken on hospital day 6 shows junctional bradycardia with rate of 35 bpm, which was accompanied by dizziness. (B) Echocardiography performed on hospital day 6 revealed that the mass in right atrium has decreased from 4.78 cm×2.55 cm to 2.2 cm×1.5 cm after dexamethaxone treatment. (C) EKG taken on hospital day 22 demonstrates that the cardiac rhythm has normalized with its rate being 77 bpm. (D) Echocardiography performed on hospital day 22 shows that the right atrium mass has disappeared after the first EPOCH chemotherapy.

채우는 4 cm×3 cm 크기의 낮은 음영의 종물이 관찰되었다. 심장 주변에는 심장막 삼출액 소견이 있었으며, 좌측 흉곽에는 흉수가 있었다(Fig. 1A). 복부 전산화 촬영소견상 여러 개의 작은 국소 침윤성의 저밀도 종물이 간 양엽에서 관찰되어 림프종의 간침범을 시사하였다.

오른쪽 부신에도 림프종 침윤 소견을 관찰 할 수 있었다. 내원 당시 심전도 소견은 분당 46회의 서맥 소견과 더불어 V1-V3까지 T파 역전 소견이 나타났었다(Fig. 1B). 심 초음파 상, 우심방에도 4.8 cm×2.6 cm의 종물이 관찰되었고, 심장막 삼출액이 관찰되었다(Fig. 1C). 환자의

홍수에서 시행한 세포진 검사에서 진한 염색질과 뚜렷한 핵소체를 보이며 림프종을 시사하는 비정형의 큰 림프구가 관찰되었으며, 상기 세포들에 대해 면역 조직 검사를 시행한 결과 CD20 강양성, CD3 음성, HHV-8 음성, MIB-1 강양성 소견을 보여 B-세포 림프종으로 진단하였다(Fig. 2). 다음 날 시행한 양측 골수검사상 골수에는 림프종의 전이 소견은 없었다.

환자는 내원 당시 시행한 HIV RNA titer 1,163,260 copies/ μ L, CD4 양성 세포수 180 cells/ mm^3 였기 때문에, 제 2병일 부터 HAART 치료를 zidovudine 600 mg/d, lamivudine 300 mg/d, lopinavir/ritonavir 800/200 mg/d로 시작하면서 기회 감염 예방을 목적으로 sulfamethoxazole/trimethoprim을 함께 투여하였다. 환자는 우심방 증물로 인한 우측 상지와 얼굴 부종 등의 상대 정맥 증후군 치료를 위해 제2병일부터 dexamethasone 20 mg과 furosemide를 투여하기 시작하였다. 제5병일 심전도에서 심방 세동 소견이 나타났으며, 제6병일 경계성부정맥이 분당 35/회까지 감소 소견을 보였다(Fig. 3A). 이에 심 초음파를 다시 추적관찰하였고, 두 번째 심 초음파 상에서 우심방의 종물 크기가 2.2 cm \times 1 cm 으로 감소 소견을 보여 dexamethasone의 치료 효과가 있음을 확인하였다(Fig. 3B). 이에 제9병일부터 EPOCH (etoposide 50 mg/m², prednisolone 60 mg/m²/d, vincristine 0.4 mg/m² cytoxan 375 mg/m²/d, adriamycin 10 mg/m²/d) 복합항암 화학요법을 시작하였으며, 5일 동안 시행하는 상기 항암요법을 매 4주 마다 시행하기로 하였다. 항암요법 시작 12일째, 백혈구 100/mm³에 절대 호중구 수 7/mm³ 상태에서, 38.3°C의 열이 발생하여 호중구감소열 치료를 시작하였으며, 항암요법 16일 째에는 백혈구는 1600/mm³, 절대 호중구수는 800/mm³로 회복되었다. 제22병일에 3차로 시행한 심 초음파 상에서는 더 이상의 우심방 종물은 관찰되지 않았으며, 심전도 역시 정상화 되었다(Fig. 3C, 3D). 2차 복합항암화학요법을 마친 후 시행한 전신 재평가에서 심장을 포함한, 간, 우측 부신 및 경부 임파절 모두 호전되는 양상을 보였으며, HAART 시행 1달 후 측정된 CD4 양성 T 림프구수는 와 HIV RNA는 각각 245 cells/mm³와 2,410 copies/ μ L로 호전되었다. 현재 3차 항암요법과 HAART 유지하면서 추적관찰 중이다.

고찰

사람면역결핍바이러스(HIV)에 감염되면 면역 기능 장애로 종양이 잘 발생하기 때문에 1993년 미국질병통제센터(Center for Disease Control and Prevention, CDC)의 지침에서는 비호지킨 림프종, 카포시 육종 및 침습성 자궁경부암을 에이즈 연관암으로 정의하고 있다(10). HIV 환자에서의 악성 암종은 1997년 효과적인 고효율 항레트로바이러스 요법(HAART)을 도입하면서 카포시 육종이나 비호지킨 림프종 같은 AIDS 연관암의 상대적 비율은 감소하고 호치킨암, 항문암, 간암, 폐암 같은 비연관암의 상대적 비율은 점점 증가하고 있다(1-3). 이는 항HIV 치료로 환자의 면역능력이 회복되고 점차 치료 경험이 축적되면서 연관암의 치료과 예후가 좋아진 것, 또한 적극적인 기회감염 예방에 따라 HIV 환자의 생존기간이 길어진 것에서 기인한다. 이렇게 HART도입 이후 선진국에서는 조기 검진과 생활 양식 개

선 등을 통하여 비연관암 상대적 비율이 급격히 높아지고 있다. 그러나 HAART치료가 어려운 후진국의 경우 여전히 AIDS 연관암이 높은 비율을 차지하고 있다. 더불어 HIV환자에서의 악성 종양 발생에는 HAART 이외에도 면역저하의 정도, 종양발생 바이러스감염, 생활양식 등이 영향을 주기 때문에 지역 및 사회 경제적 요인에 따라 악성 종양 발생의 차이를 분석해 보는 것이 HIV 감염인의 장기 생존이 가능해진 시점에서 중요한 문제라 할 수 있다(10, 11). 그러나 최근 보고된 자료를 보면 국내에서는 아직도 사람면역결핍바이러스에 감염된 환자에서 가장 흔한 악성 종양은 비호지킨림프종이었다(5).

HIV와 연관된 비호지킨림프종은 원발성 중추신경계 림프종, 전신 침범 림프종, 원발성 홍수성 림프종 등이며 거의 모든 경우 B-cell type이다. 병리학적으로는 70-90% 이상이 intermediate-grade large cell과 high grade immunoblastic lymphoma를 포함하는 large cell type과 주로 Burkitt's lymphoma로 구분 되는 high-grade, small noncleaved lymphoma이다. 진단 당시 이미 80% 이상이 stage IV 상태에서 발견된다(12, 13). 일반인의 림프종과 달리 림프절 외 침범이 많다. 림프절 외 침범은 약 30%이며 중추신경계 침범이 가장 흔하고, 그 다음으로 골수, 소화기, 간 등을 침범 한다(14). 그러나 본 증례처럼 심장을 침범하는 경우는 전체 림프종 중에도 1%에 불과하며, 심장을 침범하는 전체 종양 중 2% 안팎에 불과하다(8, 9).

HIV 연관 비호지킨림프종 환자의 경우 평균 CD4 양성 T 림프구수가 100 cells/mm³ 정도라고 알려져 있다. 치료 받지 않았을 경우 평균 기대 여명이 약 5-8개월 정도이지만, 치료를 받으면 2년 이상의 무병률이 10-20% 정도로 알려져 있다. 그러므로 CD4 양성 T 림프구수가 100 cells/mm³ 이상으로 면역기능이 유지되는 환자나 60세 이하, 정상 혈청 LDH범위, 활동도 0-1, Ann Arbor 병기 III 또는 IV, 림프절 외 침범이 2개 이상인 환자들에게는 현재까지 비에이즈 환자의 림프종 치료에서 효과적이라고 알려졌던 복합화학요법을 도입하여 치료하고 있다(12, 15). 그러나 HIV와 연관된 림프종의 경우 전형적인 화학요법들이 치료성적이 낮고 골수 억제나 기회 감염 등의 부작용이 흔하여 여전히 치료성적은 나쁘며 재발도 더 잘 한다(15-17). HIV 연관성 비호지킨성림프종에서 알려진 예후 인자로는 CD4 양성 T 림프구 수, 나이, 병기, 림프절 외 침범, 혈청 LDH, 전신상태, HAART 치료 여부 등이다(17, 18).

특히 치료에 있어 비에이즈 환자군에서의 비호지킨성림프종은 단일클론성 B 세포 항체인 rituximab 도입 이후 치료 성적이 급격하게 향상된 결과를 보였던 것과는 달리, 에이즈 관련 비호지킨성림프종은 진단 당시의 CD4 개수에 따라 rituximab을 사용하여 구내염이나 골수억제 또는 기회감염 등 부작용이 많아, 아직 정확한 복합항암요법에 상용되는 제제들에 대한 합의를 이루지 못한 상태이다. 그러나 그룹에 따라 CD4 양성 T세포 개수가 100 cells/mm³ 이상일 경우 rituximab 사용하는 것이 도움이 된다는 보고가 있다(18, 19). HAART 치료가 도입된 이후 연구들은 HAART 도입과 기회감염에 대한 적극적 예방, 항암요법에 대한 임상적인 경험 축적 등으로 인하여 과거 단일 항암 요법 만으로 치료받은 HIV 연관 비호지킨성림프종 환자에 비하여 양호한 예후와 생존률 상승을 보이고 있다(15-17). 본 환자의 경우 역시 복합 항암과 함께 HAART 치료를 시행 받았으며, HAART 시작 4주 후 HIV RNA가 1,163,260 copies/ μ L에서 2410

copies/ μ L로 감소하였고, CD4 양성 T세포 수는 180 cells/mm³에서 245 cells/mm³로 호전되었다.

본 증례처럼 심장을 침범하는 림프종은 과거에는 부검을 통해서나 진단이 가능하던 질환이었다. 특히 림프종이 주로 우심방에 침범하기 때문에 부정맥을 일으키거나 상대정맥 증후군, 또는 심부전을 일으킬 수 있다. 그러나 최근에는 심 초음파와 방사선학적 검사의 발전으로 조기진단이 가능하게 되었고, MRI와 함께 조직 검사를 통해 확진 후 치료하는 경우들이 보고 되고 있다(8, 9). 본 증례는 방사선학적 검사와 심 초음파를 통해 심장 종물을 확인하였고, 세포성 검사로 확진하였다. 또한 환자가 임상적으로 상대정맥 증후군과 소견을 보여 스테로이드와 이노제 사용 중, 심방 세동과 경계성 서맥 35회/분의 부정맥을 보여 심 초음파로 다시 추적하였으며, 우심방 종물의 크기를 확인하고 복합항암 요법을 시작하였다. 임상 경과 상 한 차례의 항암 요법 후 우심실 종물이 심초음파와 전산화 단층 촬영 상 모두 발견되지 않을 정도의 호전을 보여 적극적인 복합항암 요법과 HAART 유지가 에이즈 연관암의 일종인 비호치킨성림프종을 효율적으로 치료할 수 있음을 확인하였다(17).

References

- Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, Cross H, Crutchfield A, Finch JL, Grigg R, Hylton T, Pawlish KS, McNeel TS, Goedert JJ. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer* 2008;123:187-94.
- Besson C, Goubar A, Gabarre J, Rozenbaum W, Pialoux G, Châtelet FP, Katlama C, Charlotte F, Dupont B, Brousse N, Huerre M, Mikol J, Camparo P, Mokhtari K, Tulliez M, Salmon-Céron D, Boué F, Costagliola D, Raphaël M. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001;98:2339-44.
- Bonnet F, Lewden C, May T, Heripret L, Jouglu E, Bevilacqua S, Costagliola D, Salmon D, Chêne G, Morlat P. Malignancy-related causes of death in human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2004;101:317-24.
- Orem J, Otieno MW, Remick SC. AIDS-associated cancer in developing nations. *Curr Opin Oncol* 2004;16:468-76.
- Seol YM, Song MG, Choi YJ, Lee SH, Kim SI, Chung JS, Kwak IS, Cho GJ, Lee H, Jung DS, Moon CS, Park JY. Trends in cancer risk among South Korean patients infected with Human Immunodeficiency Virus. *Korean J Med* 2009;76:554-63.
- Levine AM, Sullivan-Halley J, Pike MC, Rarick MU, Loureiro C, Bernstein-Singer M, Willson E, Brynes R, Parker J, Rasheed S, Gill PS. Human immunodeficiency virus-related lymphoma. Prognostic factors predictive of survival. *Cancer* 1991;68:2466-72.
- Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, Von Roenn J, Dezube BJ, Cooley TP, Herndier B, Northfelt DW, Huang J, Tulpule A, Levine AM. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997;336:1641-8.
- Duong M, Dubois C, Buisson M, Eicher JC, Grappin M, Chavanet P, Portier H. Non-Hodgkin's lymphoma of the heart in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Cardiol* 1997;20:497-502.
- Butany J, Nair V, Naseemuddin A, Nair GM, Catton C, Yau T. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2005;6:219-28.
- Anonymous. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992;41:1-19.
- Aboulafia DM, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: still a problem in the era of HAART. *AIDS Read* 2004;14:605-17.
- Gisselbrecht C, Oksenhendler E, Tirelli U, Lepage E, Gabarre J, Farcet JP, Gastaldi R, Coiffier B, Thyss A, Raphael M, Monfardini S. Human immunodeficiency virus-related lymphoma treatment with intensive combination chemotherapy. French-Italian cooperative group. *Am J Med* 1993;95:188-96.
- Barbaro G, Barbarini G. HIV infection and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy (Review). *Oncol Rep* 2007;17: 1121-6.
- Choe PG, Song JS, Cho JH, Kim SH, Park KH, Bang JH, Park WB, Kim HB, Kim DW, Kim TY, Heo DS, Oh MD, Kim NJ, Choe KW. Malignancies in patients with Human Immunodeficiency Virus infection in South Korea. *Infect Chemother* 2006;38:367-73.
- Ezzat H, Filipenko D, Vickars L, Galbraith P, Li C, Murphy K, Montaner JS, Harris M, Hogg RS, Vercauteren S, Leger CS, Zypchen L, Leitch HA. Improved survival in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma with the addition of rituximab to chemotherapy in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 2007;8:132-44.
- Antinori A, Cingolani A, Alba L, Ammassari A, Serraino D, Ciancio BC, Palmieri F, De Luca A, Larocca LM, Ruco L, Ippolito G, Cauda R. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to

- highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1483-91.
17. Vaccher E, Spina M, Talamini R, Zanetti M, di Gennaro G, Nasti G, Tavio M, Bernardi D, Simonelli C, Tirelli U. Improvement of systemic human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003;37:1556-64.
 18. Choi HS, Choi K, Oh SJ, Yeom JS, Cho EY, Lee SS. A case of small bowel Burkitt's lymphoma in AIDS patient. *Korean J Med* 2004;66:543-8.
 19. Sackoff JE, Hanna DB, Pfeiffer MR, Torian LV. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York city. *Ann Intern Med* 2006;145:397-406.