

기무라병으로 오진된, 말초혈액 호산구증가증을 동반한 역형성대세포림프종

신윤지, 오지연, 이영석, 민경훈, 이승룡, 심재정, 강경호, 허규영
고려대학교 의과대학 내과학교실

Anaplastic large cell lymphoma with marked peripheral eosinophilia misdiagnosed as Kimura disease

Yoonji Shin, Jee Youn Oh, Young Seok Lee, Kyung Hoon Min, Sung Yong Lee, Jae Jeong Shim, Kyung Ho Kang, Gyu Young Hur

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Hypereosinophilia, defined as an absolute eosinophil count of $>1,500/\mu\text{L}$, can be caused by a number of allergic, infectious, paraneoplastic and neoplastic disorders. In cases of hypereosinophilia with lymphoid proliferation, pathological confirmation is essential to exclude either myeloid or lymphoid malignancy. A 38-year-old woman with both cervical lymphadenopathies and peripheral blood eosinophilia visited our clinic. She had already performed core biopsy of lymph nodes and diagnosed as Kimura disease at a regional hospital. At the time of our clinic visit, there were no palpable cervical lymph nodes. The blood test showed hypereosinophilia with a high total IgE level. There was no evidence of tissue infiltration of eosinophils except for duodenitis with eosinophilic infiltration. Based on these findings, she was diagnosed as Kimura disease. She treated with high-dose systemic corticosteroid (1 mg/kg) and additional immunosuppressants sequentially used cyclophosphamide and cyclosporine. However, her eosinophilia waxed and waned, and a left inguinal mass was newly found. Excisional biopsy findings showed large atypical lymphoid cells with numerous eosinophils, and immunohistochemistry showed CD3+, CD20-, CD30+ and anaplastic lymphoma kinase (ALK). The final diagnosis was ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. We report a case of anaplastic large cell lymphoma with marked peripheral eosinophilia misdiagnosed as Kimura disease. In the case of hypereosinophilia with lymphadenopathy, it is necessary to differentiate hematologic diseases through immunochemical staining. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:131-134)

Keywords: Eosinophilia, Anaplastic large cell lymphoma, Kimura disease

서론

말초혈액에서 정상 호산구 상한치는 백혈구 분율의 3%~5%, 절대 호산구 수(absolute eosinophil count, AEC)로 350~500/ μL 이다. 호산구증가증(eosinophilia)의 중증도는 AEC 값에 의해서 임의로 분류되며, 경증(AEC, 500~1,500/ μL), 중등증(AEC, 1,500~5,000/ μL), 중증(AEC $>5,000/\mu\text{L}$)으로 나뉜다.¹ 호산구증가증은 대부분 감염증, 특히 기생충감염에 의해 흔히 일어난다. 진단 시 고려해야 할 질환으로는 알레르기/아토피, 과민성질환, 약물반응, 교원성혈관질환, 호산구성폐질환, 알레르기성 위장관질환, 대사성질환(예, 부신피질 저하) 등이 있다.²

기무라병(Kimura disease)은 원인 불명의 만성염증성질환으로, 주로 두경부 부위의 림프절비대를 특징으로 한다.³ 양성질환으로 분류되며, 젊은 아시아 남성에서 호발한다. 림프절은 하나 혹은 여러 개의, 통증이 없는 종괴 형태이며, 기타 악성종양 혹은 전이와 감별하기 위해 영상학적 검사 및 림프절 조직검사가 필수적이다. 병리학적 소견은 호산구성과형성육아종(eosinophilic hyperplastic granuloma) 및 호산구 침윤을 동반한 난포성과증식(follicular hyperplasia with eosinophilic infiltrates)으로 특징지어진다.⁴ 원인은 명확히 밝혀지지 않았으나, 대부분 말초혈액 호산구증가증 및 혈청 총 IgE 증가를 보인다.

저자들은, 경부 림프절비대와 말초혈액 호산구증가증으로 내원

Correspondence to: Gyu Young Hur  <https://orcid.org/0000-0001-5039-0199>
Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine,
148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea
Tel: +82-2-2626-3034, Fax: +82-2-2626-1166, E-mail: gyhur@korea.ac.kr
Received: July 10, 2017 Revised: September 17, 2017 Accepted: September 29, 2017

© 2018 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

한 환자에서, 초기 경부 림프절 조직검사 결과는 기무라병과 합당 하였으나, 5개월 뒤 서혜부 림프절 조직검사서 anaplastic lymphoma kinase (ALK) 음성 역형성대세포림프종 (anaplastic large cell lymphoma, ALCL)로 확인된 1예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 38세 여자

주소: 호산구증가증 및 양측 경부 림프절비대

현병력: 알레르기비염 이외에 특이병력 없었으며, 2개월 전 우연히 양쪽 경부 종물이 발견되어 지역 이비인후과 병원에 내원하였고, 초음파검사 결과, 양측 다발성 경부 림프절이 발견되었다. 이 중에서 우측 뒷목삼각 림프절(14 mm×7 mm)과 좌측 침샘 림프절(12 mm×13 mm)에서 조직검사를 시행하였으며, 과호산구 침윤을 동반한 림프증식성병변(lymphoproliferative lesion with hyper-eosinophilic infiltration) 소견으로, 기무라병으로 진단받았다. 당시 말초혈액검사상 총 백혈구 수 8,270/ μ L, 호산구 분율 49.1%로 총 호산구 수 4,060/ μ L이었다.

과거력: 알레르기비염 이외에 특이사항이 없었다.

가족력: 특이사항은 없었다.

신체검진: 생체활력징후는 안정적이었고, 발열은 없었다. 내원 당시에는 양측 경부에 만져지는 종물은 없었다.

검사 소견: 내원하여 시행한 말초혈액검사서, 총 백혈구 수 12,900/ μ L, 호산구 분율 65.5%, 총 호산구 수 8,449/ μ L이었다. 총 IgE > 5,000 kU/L, 혈청 기생충 IgG 검사는 모두 음성이었다(*Clo-*

norchis sinensis, *Paragonimus westermani*, *Toxocariasis*). 흉부 및 복부 전산화 단층촬영에서 종격동 및 복강 내 림프절 비대 소견은 없었다. 신체검진에서 경부 림프절이 촉진되지 않았으나, 흉부 전산화 단층촬영 경부화면에서, 양측에 최대 1.5 cm 크기 림프절 비대가 관찰되었다. 위식도 및 대장 내시경 결과, 십이지장염이 의심되는 병변이 있었고, 조직검사상 십이지장염 및 호산구 침윤(> 200/high-power field) 소견이 보였다. 골수검사에서는 과세포성 골수(hypercellularity marrow) 소견 외에 이상세포는 관찰되지 않았다. JAK2V617F, BCR-ABL1, PDGFRA 및 PDGFRB 재배열 등 분자학적 스크리닝 검사에서도 모두 음성이었다. 외부 조직검사 결과 및 다른 장기의 호산구 침범 소견이 없어, 기무라병으로 진단하였고, prednisolone 1 mg/kg로 치료를 시작하였다.

경과: Prednisolone 치료 시작 4주째 말초혈액 호산구 수는 1,613/ μ L로 떨어졌으나, prednisolone 감량 이후 1,797/ μ L 정도로 호산구증가증이 지속되었다. 경부 림프절은 촉진되었다가 촉진되지 않는 등 반복되는 양상을 보였다. 추가적인 면역억제제로 cyclophosphamide 간헐요법을 시작하였으며, 호산구 수는 비슷하게 유지되었다. 치료에 반응이 없는 것으로 판단하고, cyclosporine 200 mg/day로 면역억제제를 변경하였으며, 이후 호산구 수는 495/ μ L 및 836/ μ L로 떨어지는 추세를 보였다(Fig. 1). 그러나 환자는 양측 서혜부에 새롭게 림프절이 만져졌고, 이에 대해서 전체 절제조직검사(excisional biopsy)를 시행하였다. 조직검사 결과, 악성 림프종으로 진단되었다. 추가적인 면역화학염색 결과, CD3 양성, CD30 양성, B20 음성, ALK 음성으로, ALK negative ALCL로 최종 진단되었다(Fig. 2).

이에, 처음 외부병원 경부 림프절 조직검사 슬라이드를 구해 다

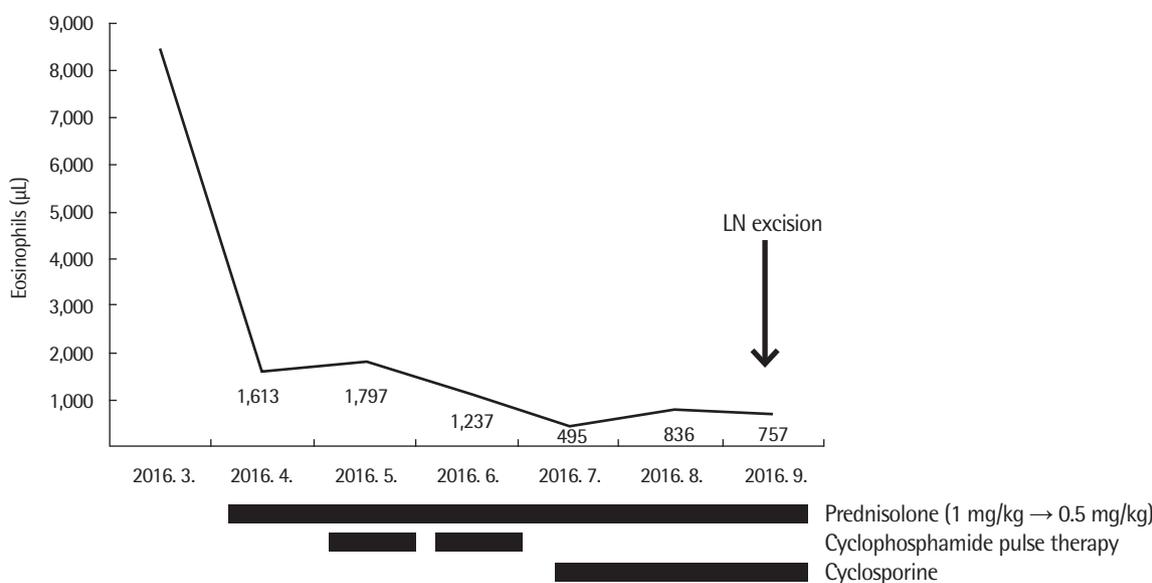


Fig. 1. Summary of peripheral eosinophil counts and the regimen of treatment. Clinical course of the patient from the initial visit to final diagnosis. LN, lymph node.

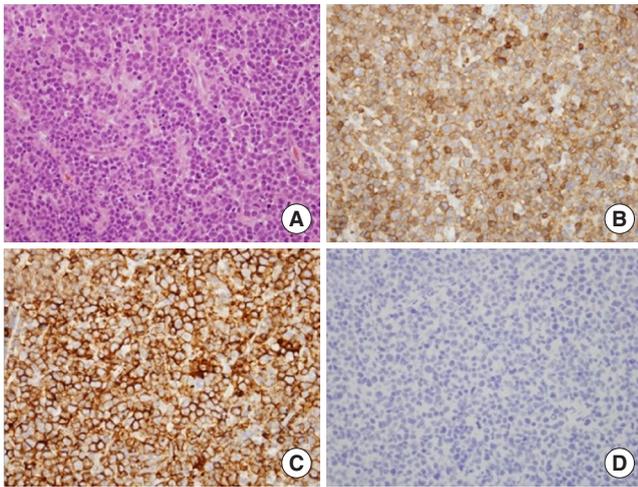


Fig. 2. Pathologic findings of left inguinal lymph node. (A) Anaplastic large cell lymphoma showed marked hypercellularity with atypical cells with prominent nucleoli (H&E, $\times 200$). (B) Positive staining of CD3 ($\times 200$). (C) Positive staining of CD30 ($\times 200$). (D) Negative staining of anaplastic lymphoma kinase ($\times 200$).

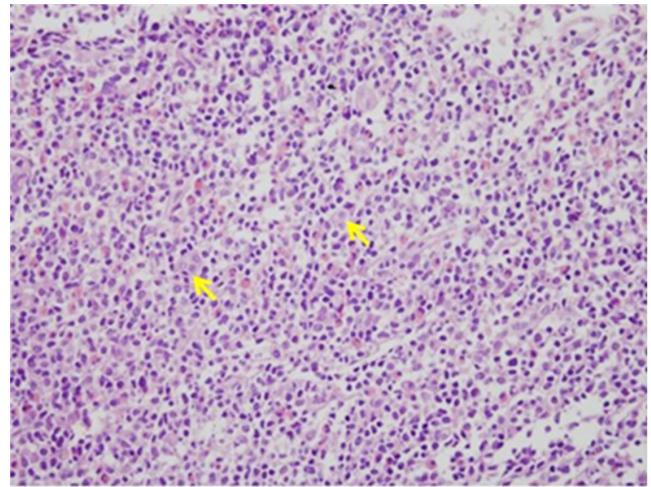


Fig. 3. Initial pathologic findings of left parotid gland lymph node. Suspected atypical lymphocytes were seen occasionally in lymphoproliferation with eosinophilic infiltration (H&E, $\times 200$). Arrows indicate the suspected atypical lymphocytes.

시 검토하였고, 과호산구 침윤을 보이는 림프구들 중에 몇몇 비정형 림프구가 의심되는 부분이 있어, ALCL 가능성을 배제할 수 없었다. 그러나, 추가적인 면역화학염색을 시행하지 못하여, 확진할 수 없었다(Fig. 3).

환자는 ALK 음성 ALCL에 대하여 전신 항암화학요법을 시작하였다. 1차 항암요법(CHOP [cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone] with etoposide)을 4회 시행하였으나, 악화되어 2차 항암요법(ESHAP; etoposide, prednisolone, cytarabine, cisplatin)을 4회 시행하였고, 또다시 악화되어 3차 항암요법(brentuximab)을 2회 시행하였다. 그러나, 치료반응이 좋지 않고 지속적으로 악화되어, 전신 항암화학요법을 시행한지 8개월만에 사망하였다.

고 찰

호산구증(eosinophilia)은 말초혈액 내 절대 호산구 수가 정상범위 이상($\geq 500/\mu\text{L}$)인 경우로 널리 정의되며, 과호산구증(hypereosinophilia)은 최소 1개월 이상 기간을 두고 2번 이상 절대 호산구 수가 $1,500/\mu\text{L}$ 이상, 조직 내 과호산구증의 증거가 있으면 진단할 수 있다.⁵ 과호산구증후군(hypereosinophilic syndrome, HES)은 발생 원인에 따라 분류되며, 크게 일차성, 이차성 및 특발성 HES로 구분된다.^{6,7} 일차성 HES는 조혈 계통 중에서 호산구 계열 자체의 결함에 의해 발생하여, 이상 호산구 분화 및 활성을 유발한다. 이차성 HES는, 다른 질환으로 인한 사이토카인 분비에 의해 호산구의 다클론성 증대가 발생한 것으로 정의한다. 즉, 호산구 자체는 클론성이 없고, 클론성 T 세포, 림프종, 혹은 다른 고형암 등과 관련하여

발생하며, 과호산구 증가로 관련 장기의 손상을 초래한다. 특발성 HES는 호산구 기능 장애를 일으키는 원인 기전을 찾지 못한 경우 진단할 수 있다. 이 중 이번 증례와 같은 이차성 HES에서, 말초혈액 호산구증가증은, 고형암(종양부수증후군, paraneoplastic eosinophilia), 림프세포증식성 질환(lymphoproliferative disease)—악성 T세포 혹은 B세포 질환—혹은 비악성 클론성 T세포 질환 등에 의해 발생한다. 이는 IL-5와 같은 호산구 관련 사이토카인의 과분비와 관련이 있는 것으로 생각한다. 림프구성 변이에 의한 이차성 HES는 전체 HES 중 약 17%–31%를 차지한다.^{8,9}

ALCL은 세포학적 검사상 역형성(anaplastic) 세포가 관찰되며, 세포막 CD30 양성 표현형을 특징으로 한다. 말초 T-cell lymphoma의 한 아형으로 분류되며, 전체 비호지킨림프종(non-Hodgkin lymphoma) 중 3%–5%, 소아악성 림프종의 10%–20%를 차지한다. 흑인에서 유병률이 높으며, 아시아/태평양지역 인종은 유병률이 비교적 낮다.¹⁰ ALK 염색 결과에 따라, ALK-양성과 ALK-음성 ALCL로 분류되며, 이들은 임상적 특징과 예후가 아주 다른 별개의 아형이다. ALK-양성 ALCL은 주로 30대 젊은층에서 발생하며, 대부분 발열 등 B증상을 동반한다. 예후는 좋은 편이며, 5년 생존율은 약 60%이다. 그러나, 치료를 해도 재발한 경우에는 ALK-음성 ALCL과 예후가 비슷하다. ALK-음성 ALCL은 주로 50대에서 발병하며, 초기에 B증상 등 전신 증상을 흔히 동반한다. 예후는 보다 나쁘며, 5년 생존율은 약 49%이다. 치료는 ALK-양성, 음성 여부에 따라 표준화되어 있지 않으나, CHOP이 주로 사용되는 전신 항암치료요법이다. 일차 항암치료에서 반응이 좋지 않은 경우에는, 예후가 매우 나쁘며, 첫 재발 이후 전체 생존율은 5.5개월에 불과하다.¹¹

이번 증례와 같이 호산구증가증을 동반한 ALCL은 1996년 일본

에서 처음 보고된 이후¹² 간헐적인 증례 보고가 있었다.¹³⁻¹⁵ 특히, 호산구증가로 처음 발현하는, 유방삽입물과 관련된 ALCL (BI-ALCL, breast implant associated-ALCL)도 있다.¹⁶ 이번 증례와 유사하게, 원인 미상의 호산구증가로 처음에는 HES로 진단했다가 의식저하 증상이 병발되어 5개월 뒤에 뇌척수액 세포검사에서 ALCL로 진단된 증례도 있다.¹⁷ 국내에서는, 호산구증가로 발현하였으나 말초 T세포 림프종(peripheral T-cell lymphoma)으로 최종 진단된 성인 1예¹⁸ 및 소아 1예¹⁹가 보고된 바 있다.

기무라병은 주로 두경부의 림프절 및 피하조직을 침범하는 만성 염증성양성질환으로, 거의 대부분에서 말초혈액 호산구증가가 발생한다. 따라서, 호산구증가를 동반한 림프세포증식성질환과의 감별을 위해서도, 반드시 조직검사가 필요하다. 치료는 수술적 절제를 기본으로, 스테로이드요법 및 세포독성화학요법, 방사선조사 등의 방법이 있다. 기무라병은 악성으로 진행하지 않으며, 말초 호산구 수가 종괴 크기와 비례하고, 치료반응과 비례하여 치료반응을 모니터링할 수 있다.²⁰

이번 증례에서는, 처음 조직검사 결과, 기무라병으로 진단하고, 전신 스테로이드 및 면역억제제 치료를 시작하였으나, 림프절 비대 및 말초혈액 호산구 수가 비례하지 않고, 치료반응이 좋지 않았다. 5개월 뒤 양측 서혜부 림프절 비대가 새로 발생하였고, 조직검사 결과 ALK 음성 ALCL로 최종 진단되었다. 초기 조직검사 슬라이드를 다시 검토하였을 때, 과호산구 침윤을 보이는 림프구들 중에 몇몇 비정형 림프구가 의심되어, ALCL 진단을 배제할 수 없었다. 기무라병은 주로 남성에서 발생하며, 말초혈액 호산구 수가 종괴의 크기와 비례하나, 이번 증례에서는 일반적인 기무라병의 양상과 차이가 있었다. 따라서, 림프절 증대를 동반한 말초혈액 호산구증가증에서, 정확한 진단을 위해서 가능한 절제조직검사를 시행하는 것이 좋겠고, 형태학적 진단 외에도, 면역화학염색을 통하여 악성 림프종 등 혈액학적 악성 질환을 감별하는 것이 반드시 필요하겠다.

저자들은, 말초혈액 호산구증가증과 두경부 림프절 비대를 동반한 환자에서, 스테로이드 및 면역억제제 치료에 반응이 좋지 않으면서, 서혜부 림프절 비대가 새롭게 발견되어 최종적으로 ALK 음성 ALCL로 진단된 사례를 국내에서 처음으로 경험하여 보고하였다. 이차성 호산구증가증에서 림프절 비대가 동반된 경우, 기타 혈액학적 질환을 감별하기 위해 절제조직검사를 시행하고, 면역화학염색을 통해 최종적으로 혈액학적 악성질환을 감별하려는 노력이 필요하다.

REFERENCES

- Helbig G. Advances in the diagnosis and treatment of eosinophilia. *Curr Opin Hematol* 2014;21:3-7.
- Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2015;90:1077-89.
- Sun QF, Xu DZ, Pan SH, Ding JG, Xue ZQ, Miao CS, et al. Kimura disease: review of the literature. *Intern Med J* 2008;38:668-72.
- Chen H, Thompson LD, Aguilera NS, Abbondanzo SL. Kimura disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2004;28:505-13.
- Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:607-12.e9.
- Hsieh FH. Hypereosinophilic syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:484-8.
- Park CS, Lee SP. Recent advances in the classification and management of hypereosinophilia. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:387-95.
- Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp J, Kahn JE, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1319-25.e3.
- Roche-Lestienne C, Lepers S, Soenen-Cornu V, Kahn JE, Lai JL, Hachulla E, et al. Molecular characterization of the idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES) in 35 French patients with normal conventional cytogenetics. *Leukemia* 2005;19:792-8.
- Chihara D, Fanale MA. Management of anaplastic large cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017;31:209-22.
- Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, Shenkier T, Klasa R, Sehn LH, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *J Clin Oncol* 2013;31:1970-6.
- Takimoto Y, Tanaka H, Tanabe O, Kuramoto A, Sasaki N, Nanba K. Anaplastic large-cell lymphoma (Ki-1 lymphoma) with expression of IL-5 mRNA and eosinophilic invasion. *Acta Haematol* 1996;96:245-8.
- McCluggage WG, Walsh MY, Bharucha H. Anaplastic large cell malignant lymphoma with extensive eosinophilic or neutrophilic infiltration. *Histopathology* 1998;32:110-5.
- McKelvie PA, Oon S, Romas E, Nandurkar H, Tam CS. A case of systemic anaplastic lymphoma kinase-negative anaplastic large cell lymphoma associated with hypereosinophilia, granulomatous myositis and vasculitis. *Leuk Lymphoma* 2012;53:2279-82.
- Powers ML, Watson BW, Frater JL, Kreisel F, Hassan A. Peripheral eosinophilia camouflaging anaplastic large cell lymphoma. *Int J Surg Pathol* 2011;19:405-8.
- Orofino N, Guidotti F, Cattaneo D, Sciumè M, Gianelli U, Cortelezzi A, et al. Marked eosinophilia as initial presentation of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2016;57:2712-5.
- Duval A, Bergoin E, Maynadié M, Bonnotte B, Girodon F. Images in haematology. Hypereosinophilia as a presenting feature of anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008;140:363.
- Choi W, Park YH, Paik KH, Chang YH, Lee SS, Ryoo BY, et al. Peripheral T-cell lymphoma-unspecified (PTCL-U) presenting with hypereosinophilic syndrome and pleural effusions. *Korean J Intern Med* 2006;21:57-61.
- Kim CJ, Park SH, Chi JG. Idiopathic hypereosinophilic syndrome terminating as disseminated T-cell lymphoma. *Cancer* 1991;67:1064-9.
- Koh YI. Clinical characteristics of Kimura's disease. *Korean J Allergy Clin Immunol* 2010;30:275-6.