

제한성 베게너 육아종증(Wegener's Granulomatosis)과 유사한 양상을 보인 NK/T세포 림프종 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과

박 윤 정 · 조 철 수

= Abstract =

A Case of NK/T Cell Lymphoma Mimicking Limited Form of Wegener's Granulomatosis

Yun-Jung Park, Chul-Su Cho

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

It is occasionally difficult to distinguish Wegener's granulomatosis (WG) from other diseases including malignancy, tuberculosis, and various types of vasculitis because of the overlapping symptoms and signs. We report on a patient with NK/T cell lymphoma who was treated with a limited form of WG. At his first visit, he presented with left foot drop and recurrent nasal swelling. Necrosis and massive infiltration of inflammatory cells were identified on a nasal tissue biopsy. Sural nerve biopsy findings also showed infiltration of inflammatory cells in both the endoneurium and perivascular area; thus, a diagnosis of a limited form of WG was made. After combination therapy with a glucocorticoid and oral cyclophosphamide was initiated, his condition completely recovered without recurrence for the next 2 years. However, he visited the hospital again for recurrence of nasal swelling. Repeated biopsy of nasal tissues, combined with an immunophenotypic analysis revealed NK/T cell lymphoma. The possibility of NK/T lymphoma should be considered when evaluating a limited type of WG, which shows atypical findings on biopsy as well as recurrent deterioration, as a suboptimal dose of immunosuppressive therapy may mask its expression and lead to a poor prognosis.

Key Words: Limited form of Wegener's granulomatosis, NK/T cell lymphoma

<접수일 : 2010년 5월 11일, 수정일 : 2010년 5월 17일, 심사통과일 : 2010년 5월 17일 >

※통신저자 : 조 철 수

서울 영등포구 여의도동 62번지

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과

Tel : 02) 3779-1134, Fax : 02) 780-3132, E-mail : chocs@catholic.ac.kr

서 론

베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)은 괴사성 육아종성 혈관염으로 주로 중, 소 크기의 혈관을 침범하며 아직까지 원인은 밝혀져 있지 않다. 전형적인 베게너 육아종증은 주로 상, 하기도를 침범하고 대부분의 경우에 신장 침범도 동반하게 된다. 반면에, 사구체신염 동반 없이 하나 또는 두 개의 장

기에 국한되어 증상 발현을 하는 경우를 제한성 베게너 육아종증이라고 한다 (1,2). 이런 제한성 베게너 육아종증 들은 전형적 베게너 육아종증에 비해 육아종 형성이 45%로 낮고, anti-neutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA) 발현률 역시 45%로 낮아서 진단하기가 쉽지 않으며, 임상적으로는 전형적 베게너 육아종증에 비해 비교적 좋은 예후를 가진다 (2,3).

혈관염은 전신 장기를 침범할 수 있고, 의심하지 않으면 진단하기가 어려운 질환이다. 그러나 동시에,

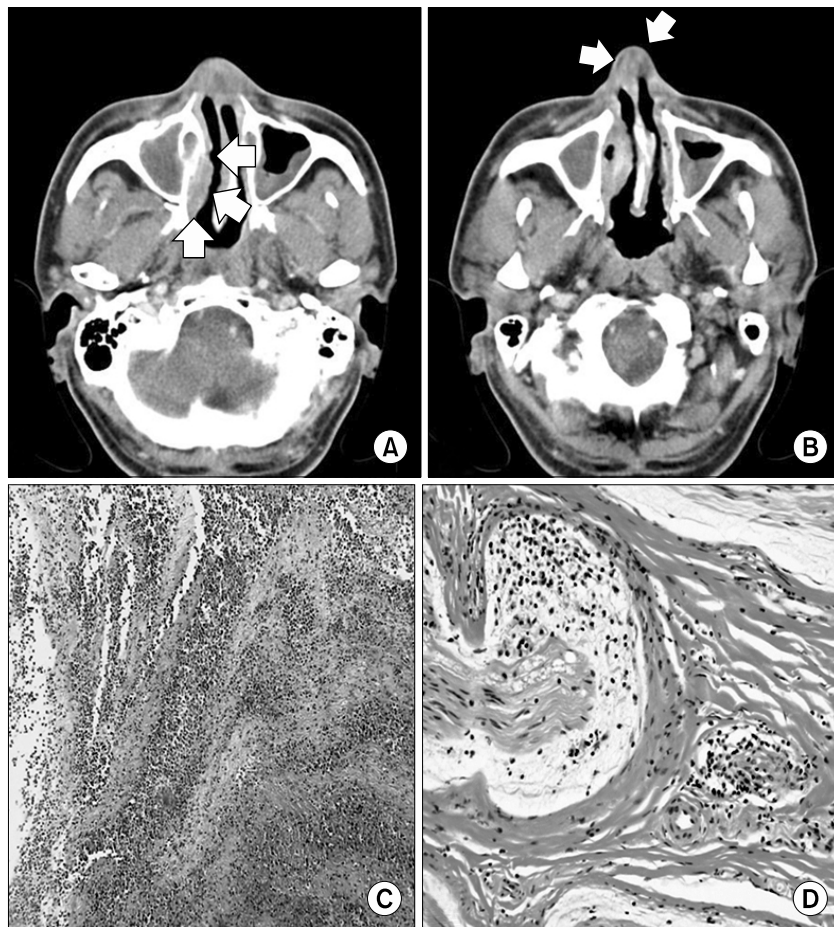


Fig. 1. Initial radiologic examinations and tissue biopsy. (A) Paranasal sinusoid computed tomography scan on admission (3 years ago) shows thickening of the mucoperiosteal lining of the frontal sinus, ethmoid sinus, and maxillary sinuses. Near total opacification of the right maxillary sinus and mucosal thickening of the left maxillary sinus are also seen. (B) A focally dense, mass-like lesion was seen in the anterior nostril area. (arrow) (C) Necrosis and massive infiltration of inflammatory cells were observed on a nasal tissue biopsy. (D) A sural nerve biopsy indicated that inflammatory cells had infiltrated both the endoneurium with axonal degeneration and the perivascular area.

감염이나 자가면역 질환 그리고 악성 종양과 같은 다른 질환들과의 감별을 반드시 해야 한다. 악성 종양 중에서도 특히 림프 증식성 질환들과의 감별은 매우 중요한데, 이는 혈관염에서 사용되는 면역억제제들이 이런 종양의 증상발현을 억제하거나 억제내성을 획득할 수 있는 기회를 제공하여 결과적으로 진단을 늦추거나 질환의 예후를 나쁘게 할 수 있기 때문이다.

저자들은 최근 폐와 신장을 침범하지 않고, 상기도 병변과, 말초신경염을 보여 제한성 베게너 육아종증으로 진단 후 스테로이드와 면역억제치료 경과 관찰 중에 NK/T세포 림프종이 발생한 환자를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 48세 남자

주 소: 콧등 과 비강 종창 및 코막힘.

현병력: 14년 전 상기 증상으로 타 병원 이비인후과에서 다형망상증(polymorphic reticulosis) 진단 후 콧등 주위에 총 5,040 cGy 방사선 치료를 받고 내원 2년 전까지 12년 동안 관해 상태로 지냈다. 처음 입원 9개월 전 양쪽 하지 감각 이상이 발생하였고, 3개월 전 좌측 발쳐짐(foot drop) 발생 및 부비동염 증상이 악화되어 내원하였다. 본원 내원하여 부비동 전산화단층촬영, 근전도, 장딴지신경(sural nerve) 조직검사 및 부비동 조직검사를 시행하였다. 단순 흉

부 X-ray는 특이소견 없었고, 부비동 전산화단층촬영 영상 범부비동염(pansinusitis) 소견 및 부비동 용종이 관찰되었다(그림 1A, B). 비강 내 조직 검사에서는 급, 만성 염증 소견과 괴사가 관찰되었으나 육아종 형성 소견은 없었다(그림 1C). 근전도에서는 다발성 단신경염(mononeuritis multiplex) 소견을 보였고, 신경 조직 검사상 신경 주위에 염증세포들이 침윤하여 혈관염에 의한 이차적 신경염에 합당한 소견을 보였다(그림 1D). 면역혈청 검사에서는 ANCA가 음성이었다. 제한성 타입의 베게너 육아종으로 진단 후 스테로이드와 경구용 cyclophosphamide 치료 후 환자 증상이 호전되었다. 치료 시작 2개월 후 부터 22개월 동안 증상 재발 없이 지내던 중, 내원 2주전 다시 콧등 및 비강 종창 및 코막힘이 악화되어 다시 내원하였다.

가족력: 특이 사항 없음.

사회력: 흡연력 5갑년

이학적 소견: 재입원 당시 생체 활력 징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 84회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.8°C였다. 의식은 명료하였고, 두경부, 액와부, 서혜부에 촉진되는 림프절은 없었다. 콧등 종창이 있었고, 흉부 청진 시 심음은 규칙적이었고, 호흡음은 깨끗하였고 심잡음 및 폐 나음은 들리지 않았다. 복부 검사에서 간비 종대는 촉진되지 않았고, 압통은 유발되지 않았다. 양쪽 하지에서 발쳐짐 및 하지 부종은 관찰되지 않았다.

검사소견: 말초혈액 검사에서 혈색소 13.7 g/dL,

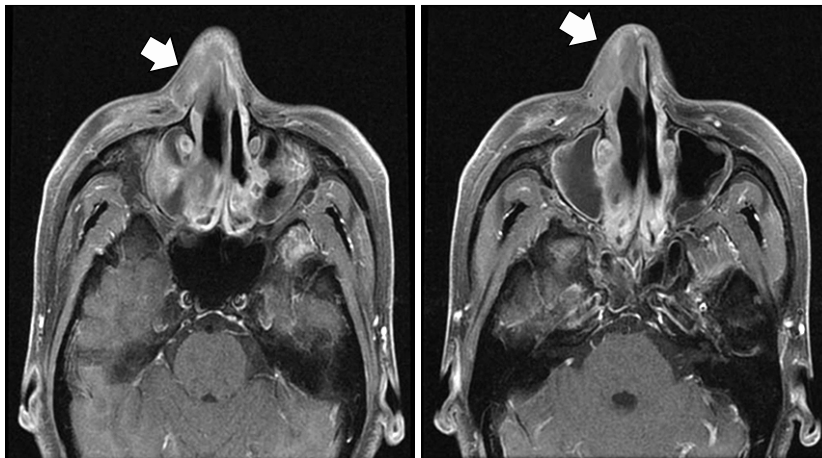


Fig. 2. Axial T1 weighted magnetic resonance images show heterogeneously enhancing mass at the anterior nostril area (arrows) and the nasal cavity structure is destroyed. Mucoperiosteal thickening still remained on the frontal, ethmoid, sphenoid, and maxillary sinuses.

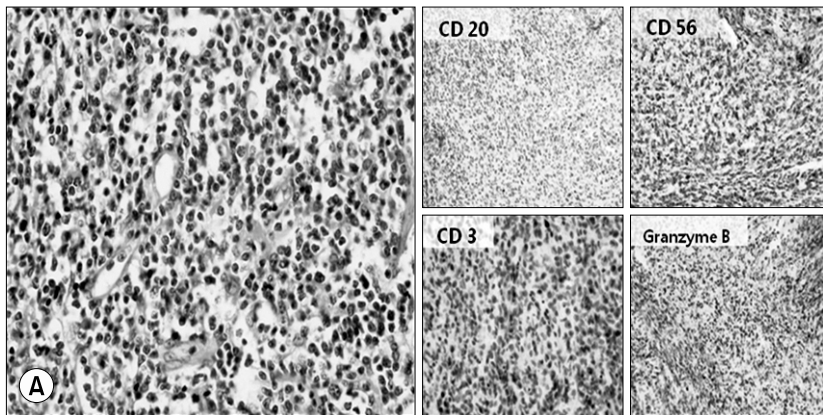


Fig. 3. Histology of the nasal cavity mass. (A) In high-power fields (hematoxylin-eosin stain, $\times 400$) many small lymphocytes infiltrated the lymphoma lesion. The immunophenotype of the tumor cells was positive for CD3, CD56, granzyme B, but negative for CD20.

혈소판 $188,000/\text{mm}^3$, 백혈구 $6,230/\text{mm}^3$ (중성 백혈구: 86.6%, 림프구: 5.7%, 호산구: 0%)였다. 생화학적 검사에서 혈중 요소 질소 11.7 mg/dL , 크레아티닌 1.14 mg/dL , 총단백 6.29 g/dL , 알부민 3.49 g/dL , AST 28 IU/L , ALT 33 IU/L , 총 빌리루빈 0.45 mg/dL , CPK 194 IU/L , LDH 397 IU/L , Na/K/Cl $141/4.1/101 \text{ mol/L}$ 였다. 지혈 및 응고 검사, 소변 검사에서 모두 정상이었다. 적혈구침강속도는 10 mm/hr , C-반응 단백 5.1 mg/L 였고, 혈중 보체 검사에서 C3, C4는 각각 122 mg/dL , 22 mg/dL 로 정상범위 내에 있었다. 항핵 항체 및 ANCA 검사 역시 음성이었다.

방사선학적 소견: 단순 흉부촬영 및 복부 사진은 정상이었다.

경과 및 치료: 환자는 내원 2병일 쯤 두경부 MRI 촬영을 시행 및 비강 조직 검사를 재시행하였다. 두경부 MRI 사진상 음영이 불균질하게 조영되는 종괴가 비강 내에서 관찰되었으며 이 종괴가 양쪽 비강에 침윤하는 소견을 보였다(그림 2). 조직검사에서는 악성 림프구들이 관찰되었고 면역 조직 화학 검사에서 CD3(+), CD20(-), CD56(+), Granzyme B(+), EBV(+)인 NK/T세포 림프종으로(그림 3) 진단 되어 항암 치료 후 자가조혈모세포 이식을 시행 중 뇌혈관 출혈로 사망하였다.

고 찰

베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)은 소혈관 및 중등도 크기의 혈관을 주로 침범하는 괴사성 육아종성 혈관염으로 대개 30대에서 50대 사이에서

발병한다. 초기 증상은 주로 상기도 증상으로 콧물, 코막힘, 부비동염, 중이염 등의 형태로 70% 이상의 환자에서 발생하며, 결국에는 90%의 환자에서 나타난다. Wegener 등의 분류에 의하면 상기도의 염증, 흉부 X-선 이상 소견, 요침사 이상 소견, 괴사성 육아종 혹은 혈관염 등의 피부조직 소견 4가지 중 2가지 이상 만족 시 진단이 가능하다. 제한성 베게너 육아종증은 신장 침범 없이 한 두 곳의 장기에 국한되어 상기 증상을 발현할 때로 분류되는데, 본 증례의 환자는 잦은 코막힘, 비 출혈, 비염, 부비동염 등의 상기도 침범 증상과 다발성 단신경염증상, 장판지(sural) 신경 조직 검사에서 신경주위에 염증세포들이 침윤하여 혈관염에 의한 이차적 신경염에 합당하여 진단이 가능하였다.

제한성 베게너 육아종증의 진단은 전형적 베게너 육아종증에 비해 증상이 비특이적이기 때문에 진단이 더 어려울 수 있고, 부종양증후군의 증상들 중 일부는 베게너 육아종증이 매우 유사한 양상을 보이기 때문에 보다 더 철저한 감별진단을 필요로 한다. 본 증례는 ANCA음성 제한성 베게너 육아종증과 유사한 임상양상을 보였던 환자에서 NK/T세포 림프종이 발생했던 예이다. 두 질환과의 관련성에 대해 베게너 육아종증으로 치료 중에 림프종이 순차적으로 발생했을 가능성과 처음부터 림프종의 부종양증후군의 증상을 베게너 육아종증으로 오인했을 가능성 등과 같이 해석해 볼 수 있다.

첫째로 서로 다른 두 질환이 순차적으로 발생했을 수 있다. 실제로, 전형적 베게너 육아종증 환자에서 4배에서 11배까지 림프종의 발생률이 높게 나타났다

는 연구결과가 있다 (3,4). 혈관염과 악성종양과의 관계에 대해 밝힌 한 연구결과를 보면, 혈관염 중에 특히 베게너 육아종증의 경우, 림프종과 동시에 발견된 경우가 3건, 순차적으로 발생한 경우를 1건 보고하고 있다 (5). 이는 즉, 다클론성 증식 질환이었던 베게너 육아종이 치료 중에 알킬화 약물 등에 노출되면서 단클론성 질환인 림프종으로 형질 전환이 되었을 수도 있고, 자가면역성 질환의 특성상 변화된 면역관용이 림프종 발생과 관련될 수 있음을 시사한다.

두번째로 림프종의 부종양증후군의 일종으로 다발성 단신경염(mononeuritis multiplex)가 나타난 것이고 이를 베게너 육아종증으로 오인했을 가능성이 있다. 다른 보고에 따르면 림프종이 신경세포에까지 침투할 경우 조직침윤이 거의 없는 상태에서 일어난 경우가 없었고, 림프종의 다른 부종양증후군 특징인 체중 감소로 인한 지방조직의 소실로 인한 물리적 압박에 의해 발생한 경우가 대부분 이었는데 (6,7) 본 환자는 체중감소 등을 호소하지 않았고, 반복적인 조직 검사 및 특수 면역 염색에서도 모두 음성이었기 때문에 베게너 육아종증 진단 당시 림프종을 오인했을 가능성은 적다. 그러나 일부 보고에 따르면 림프종의 부종양증후군 증상이 림프종보다 먼저 발생하는 경우가 있기 때문에 종종 오인하거나 진단이 늦어 질 수 있다고 한다 (8,9).

어떠한 가능성에 의해 림프종이 발생하였는지 간에, 중요한 것은 환자의 예후에 이것이 영향을 미치느냐 이다. 혈관염의 치료도 스테로이드나 cyclophosphamide와 같은 면역 억제제를 사용하기 때문에 특히 림프종 같은 경우에는 호전 반응을 보일 수 있다. 그러나 혈관염에서는 림프종 때보다는 적은 용량으로 약물을 사용하기 때문에 약제내성을 보이는 클론발현의 가능성이 높다. 실제로 보고된 바에 따르면 모두 예후가 좋지 않았고 (5,10), 본 증례 역시 항암 치료 후 자가조혈모세포 이식까지 시행하였으나 결국은 사망하였다. 따라서 혈관염이 의심될 때, 특히 비전형적인 경우는 악성종양의 경우를 염두에 두고 보다 적극적인 검사를 시행해 보는 것이 좋겠다. 더구나 본 증례와 같이 비전형적인 제한성 타입의 베게너 육아종에서, 치료에 반응을 잘 하지 않거나, 만성적으로 재발을 자주 할 때는 다시 한 번 악

성 종양이나 감염 등의 다른 원인에 의한 것은 아닌지 감별이 필요하다. 림프종의 경우 불충분한 면역억제제가 투여됨으로써 종양의 임상적 특징 발현을 숨길 수 있고, 항암제 내성 획득의 기회를 제공해 줄 수 있기 때문에 예후가 좋지 않을 수 있어 더욱 주의 깊게 재검토 되어야 할 것이다.

요 약

전형적인 베게너 육아종증과 달리 제한성 베게너 육아종증은 ANCA 양성률 및 육아종을 형성하는 비율이 낮다. 그러므로 진단 시 다른 혈관염들과의 감별은 물론, 감염이나 전신 자가면역 질환, 종양의 부종양증후군 등에 대한 감별진단을 반드시 해야 한다. 저자들은 베게너 육아종증 양상을 보였던 NK/T 세포 림프종 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Thajeb P, Tsai JJ. Cerebral and ocularrhinal manifestations of a limited form of Wegener's granulomatosis with c-ANCA-associated vasculitis. *J Neuroimaging* 2001;11:59-63.
- 2) Cassan SM, Coles DT, Harrison EG Jr. The concept of limited forms of Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 1970;49:366-79.
- 3) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.
- 4) Knight A, Askling J, Ekbom A. Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. *Int J Cancer* 2002;100:82-5.
- 5) Fain O, Hamidou M, Cacoub P, Godeau B, Wechsler B, Paries J, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum* 2007;57:1473-80.
- 6) Manske CL, Glick AD, Stone WJ. Sinusitis and glomerulonephritis in a middle-aged man. *Am J Kidney Dis* 1987;10:320-2.
- 7) Borress RS, Maccabee P, Har-El G. Foot drop in head and neck cancer. *Am J Otolaryngol* 2007;28:321-4.
- 8) Váróczy L, Gergely L, Zeher M, Szegedi G, Illés A.

- Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases-
a descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int*
2002;22:233-7.
- 9) Bobba RK, Arsura EL, Sawh AK, Naseem M. Dia-
gnostic challenge posed by the clinical presentation of
foot drop in a patient with Hodgkin's lymphoma. *Eur*
J Intern Med 2006;17:572-4.
- 10) Cohen Y, Amir G, Schibi G, Amariglio N, Polliack
A. Rapidly progressive diffuse large B-cell lymphoma
with initial clinical presentation mimicking serone-
gative Wegener's granulomatosis. *Eur J Haematol*
2004;73:134-8.
-