

골수를 침윤하여 범혈구감소증을 나타낸 유육종증 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 ¹호흡기내과학교실, ²혈액내과학교실, ³진단검사의학교실

박태선¹, 김대영², 박서진³, 김이랑¹, 나수영¹, 박진욱¹, 오동욱¹, 최준석¹, 조정민¹, 장유진¹, 김원영¹, 최창민¹

A Case of Sarcoidosis with Pancytopenia as Resulting from Bone Marrow Involvement

Tai Sun Park, M.D.¹, Dae-Young Kim, M.D.², Seo-Jin Park, M.D.³, Yi Rang Kim, M.D.¹, Soo Young Na, M.D.¹, Jin Wook Park, M.D.¹, Dong Wook Oh, M.D.¹, Jun Seok Choi, M.D.¹, Jung Min Jo, M.D.¹, Youjin Chang, M.D.¹, Won Young Kim, M.D.¹, Chang-Min Choi, M.D.¹

Departments of ¹Pulmonary and Critical Care Medicine, ²Hematology, ³Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Sarcoidosis is a granulomatous disease that can involve any organ, although it primarily involves the lungs, intrathoracic lymph nodes, skin, and eyes. We present a case of sarcoidosis with pancytopenia, resulting from bone marrow involvement. A 35-year-old man was admitted to hospital for chronic cough and blurred vision. On chest computed tomography, there were multiple pulmonary nodules and mediastinal lymph nodes enlargement. As the patient also showed pancytopenia, we performed a bone marrow biopsy, as well as a transbronchial lung biopsy. Both biopsies showed non-caseating granulomas. We diagnosed the patient with sarcoidosis with pulmonary, bone marrow, uvea, liver and spleen involvement. After oral steroid therapy, the patient's symptoms as well as his pancytopenia improved. We present this case to demonstrate the significance of bone marrow biopsy in cases of sarcoidosis with pancytopenia, as well the possibility of clinical improvement with steroid treatment.

Key Words: Sarcoidosis; Pancytopenia; Bone Marrow

서 론

유육종증(sarcoidosis)은 주로 50대 이하의 젊은 성인에서 발병하고 인체의 모든 장기를 침범할 수 있으며 조직학적으로 비건락성 육아종(noncaseating granuloma)을 특징으로 하는 질환이다¹. 1877년 Hutchinson²에 의해 최초로 명명된 이래로 많은 보고와 연구가 있어 왔으나, 아직까지 유육종증의 원인은 확실치 않고 CD4 양성 T 림프구

와 여러 가지 사이토카인 등이 발병에 관여할 것이라고 추측하고 있다¹.

유육종증의 임상 양상은 침범하는 장기에 따라 다양하게 나타나며 폐, 림프절, 피부, 눈 등이 흔히 침범하는 장기이다. 진단은 임상증상, 흉부 방사선 소견을 기본으로 하여 조직검사에서 비건락성 육아종으로서 다른 원인이 배제되는 것으로 이루어진다¹. 드물지만 유육종증은 간, 비장, 골수, 심장, 신장, 신경, 골, 관절 등을 침범할 수 있는 것으로 알려져 있으며 2000년 국내 실태조사에도 유육종증의 이러한 장기의 침범은 드문 것으로 보고되었다³. 특히 골수는 유육종증 환자에서 골수생검을 하였을 때 30~50% 정도 침윤이 있는 것으로 알려져 있으나, 범혈구감소증 등의 증후를 나타내어 이것으로 골수생검을 통해 진단에 이르는 경우는 매우 드물며⁴ 유육종증의 골수침윤은 국내에서도 Nam 등에 의한 보고 1예만이 있을 뿐이다⁵.

Address for correspondence: Chang-Min Choi, M.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine,
University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical
Center, 86, Asanbyeongwon-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736,
Korea

Phone: 82-2-3010-5902, Fax: 82-2-3010-6968

E-mail: ccm@amc.seoul.kr

Received: Sep. 28, 2009

Accepted: Oct. 6, 2009

본 증례는 유육종증에 의한 폐, 폐문 림프절과 더불어 골수, 간, 비장, 눈의 침범이 확인된 예이며, 골수침윤으로 인한 범혈구감소증이 스테로이드 치료로 호전됨을 확인되어 저자들은 이를 보고하고자 한다.

증례

환자: 권○○, 35세, 남자

주소: 약 1달간의 기침

현병력: 내원 약 1달 전 전신근육통을 동반한 기침과 노란색의 가래가 있었고 1주 전부터 시력 저하가 나타나서 타원에서 약물치료를 하였으나 마른 기침과 전신 피로감이 지속되었다. 이후 촬영한 흉부전산화 단층촬영에서 다발성의 폐결절과 폐문부의 림프절 종대, 그리고 검사소견상 범혈구감소증으로 본원으로 전원되었다.

과거력: 당뇨, 고혈압, 간염 및 입원력이나 수술력 모두 없었다.

가족력: 특이 사항 없었다.

이학적 소견: 혈압 134/80 mm Hg, 맥박 89회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.6°C로 측정되었고, 의식은 명료하였으며, 두경부나 거드랑이에서 만져지는 림프절은 없었다. 흉부 검사상 특이소견 없었으며 복부 검사에서 간과 비장이 각각 2, 3 손가락 넓이(fingerbreadth)로 만져졌다. 피부와 신경학적 검사에서 이상 소견은 없었다. 안과검진상 세극 등 현미경 검사에서 전방에 염증세포가 관찰되었고, 유리체에 염증세포와 염증으로 인한 혼탁소견이 관찰되는 등 전반적인 포도막염의 소견이었다.

검사 소견: 일반혈액검사에서 백혈구 2,300/mm³ (중성구 62%, 림프구 21%, 단핵구 16%), 혈색소 11.6 g/dL, 헤마토크리트 35.5%, 혈소판 94,000/mm³이었고 생화학검사는 칼슘 9.2 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL, 요산 8.3 mg/dL, 총단백 8.4 g/dL, 알부민 4.0 g/dL, 총빌리루빈 1.1 mg/dL, AST 20 IU/L, ALT 18 IU/L, ALP 97 IU/L, 콜레스테롤 144 mg/dL, CRP 1.62 mg/dL였다. 일반 뇨검사상 특이소견 없었고 안지오텐신전환효소는 49.9 U/L (정상 8~52 U/L)였다.

폐기능 소견: FVC 4.56 L (예측치의 93%), FEV₁ 3.42 L (예측치의 83%), FEV₁/FVC 75%였다. DLCO/VA는 4.04 L/min/mm Hg (예측치의 89%)였다.

방사선 소견: 단순 흉부 방사선촬영상(Figure 1) 특별한 이상소견은 관찰되지 않았다. 그러나 흉부 전산화 단층촬영상 폐실질에 다발성의 작은 결절들이 관찰되었고

(Figure 2A), 우측 폐문에 림프절 종대가 관찰되었다(Figure 2B). 복부 전산화 단층촬영상 간비장종대가 있었으며 문맥대정맥구역(portacaval space), 간문구역(portocaval space), 좌위동맥(left gastric artery) 주변으로 림프절 종대가 관찰되었다(Figure 2C).

기관지경 소견: 기관지 내에 이상소견은 보이지 않았다. 우하엽에서 경기관지 폐생검(transbronchial lung biopsy)을 시행하였고, 우측 폐문 림프절 종대에 대해 기관지 내 초음파(endobronchial ultrasonography)를 이용하여 경기관지 세침흡인(transbronchial needle aspiration)을 시행하였다.

병리 소견: 경기관지 폐생검 소견상 다발성의 비건락성 육아종성 병변이 보였고(Figure 3), Ziehl-Neelsen 염색상 항산균은 관찰되지 않았으며, 결핵균 중합효소 연쇄반응(TB polymerase chain reaction)에서도 음성 소견이었다. 경기관지 세침흡인 소견상에서는 특이할 만한 소견은 없었다. 범혈구 감소증의 원인을 알기 위해 실시한 골수생검 소견상 세포 충실도(cellularity)는 40%였고, 악성세포는 관찰되지 않았으며 다발성의 비건락성 육아종성 병변이 관찰되었다(Figure 4). Ziehl-Neelsen 염색상 항산균도 관찰되지 않았으며 결핵균 중합효소 연쇄반응을 시행하였을 때 음성 소견을 보였다.

치료 및 경과: 이상의 소견으로 환자는 폐, 골수, 포도막, 간, 비장을 침범한 유육종증으로 진단되었고 범혈구감소증 역시 유육종증의 골수침범으로 인한 것으로 판단하였다. 환자는 전신적 스테로이드 투여가 필요할 것으로

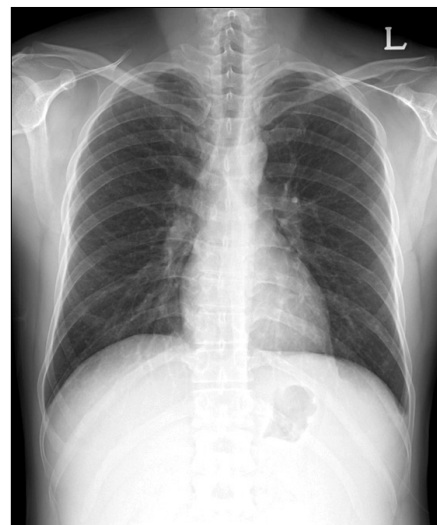


Figure 1. Chest radiography showed no abnormality.

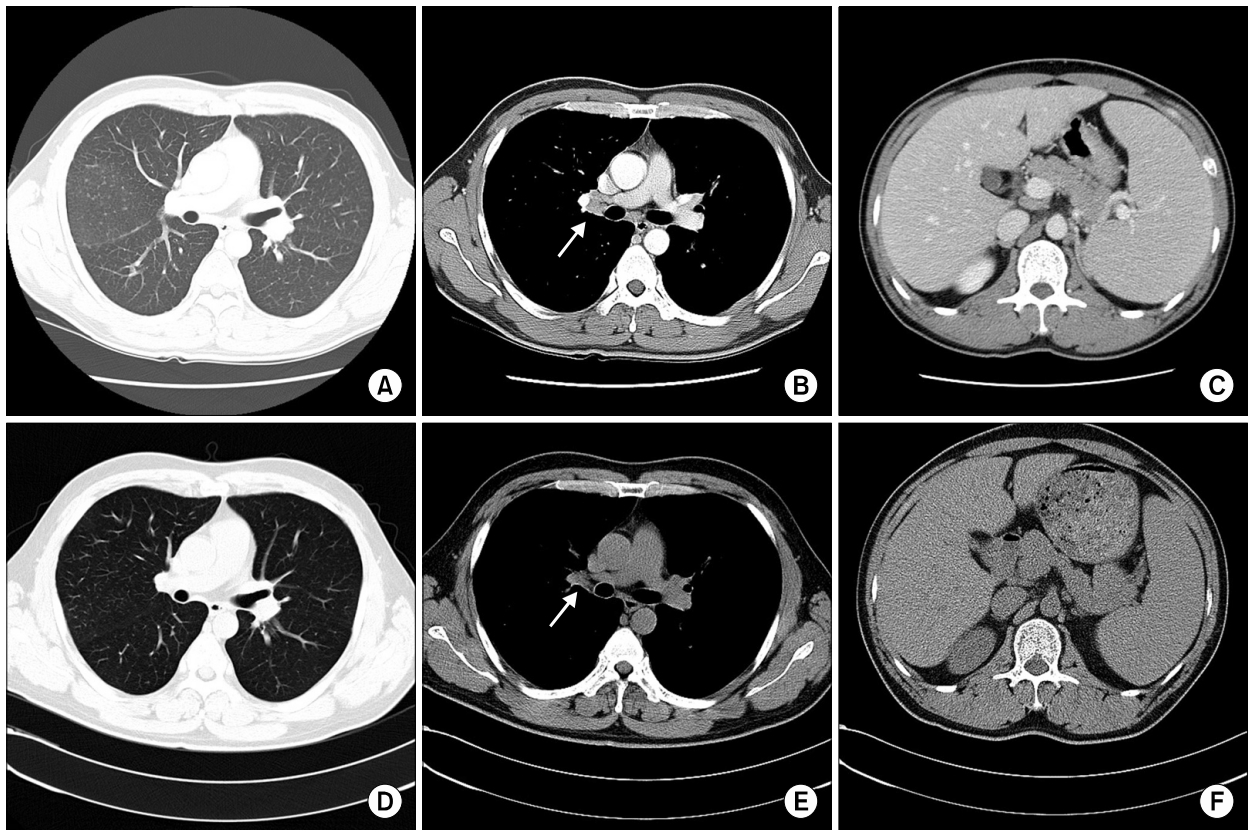


Figure 2. (A) Before steroid treatment, multiple nodules were seen in the pulmonary parenchyma, and (B) mediastinal lymph nodes were noted to be enlarged. (C) The size of the liver and spleen were also increased. (D) After steroid treatment, the size and number of nodules in both lungs had decreased. (E) Enlarged lymph nodes in the mediastinum were also decreased in size and number, and (F) the hepatosplenomegaly had improved.

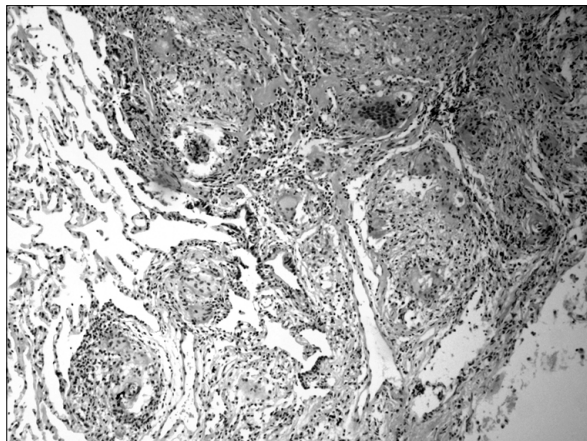


Figure 3. Transbronchial lung biopsy of the right lower lobe showed multiple lesions of granulomatous inflammation with some multinucleated giant cells (H&E stain, $\times 100$).

판단하여 경구 프레드니솔론(prednisolone)을 1 mg/kg/day로 투여받기 시작하였고 포도막염에 대해서는 스테로이드 점안액을 투여하기로 하여 외래 추적관찰 예정으로 퇴원하였다. 경구 프레드니솔론 투여 2개월째 환자의 증상은 호전되었으며, 일반혈액검사상 백혈구 $6,200/\text{mm}^3$, 혈색소 14.7 g/dL, 혈소판 $131,000/\text{mm}^3$ 으로 이전보다 호전된 결과를 보였다. 흉부 전산화 단층촬영상 폐실질에 있던 작은 결절들은 그 크기와 수가 감소하였고(Figure 2D), 우측 폐문의 림프절 종대도 크기가 감소하였으며(Figure 2E), 같이 촬영된 간비장종대도 호전된 상태로(Figure 2F) 경구 프레드니솔론의 용량을 0.5 mg/kg/day까지 줄였다. 이후 계속해서 스테로이드의 용량을 점차 줄여나갔으나 치료 시작 6개월째 일반혈액검사상 백혈구 $2,900/\text{mm}^3$, 혈색소 13.7 g/dL, 혈소판 $82,000/\text{mm}^3$ 으로 악화되는 양상을 보였다. 다시 스테로이드의 용량을 점차 증량하였고, 치료 시작 1년째 백혈구 $4,000/\text{mm}^3$, 혈색소

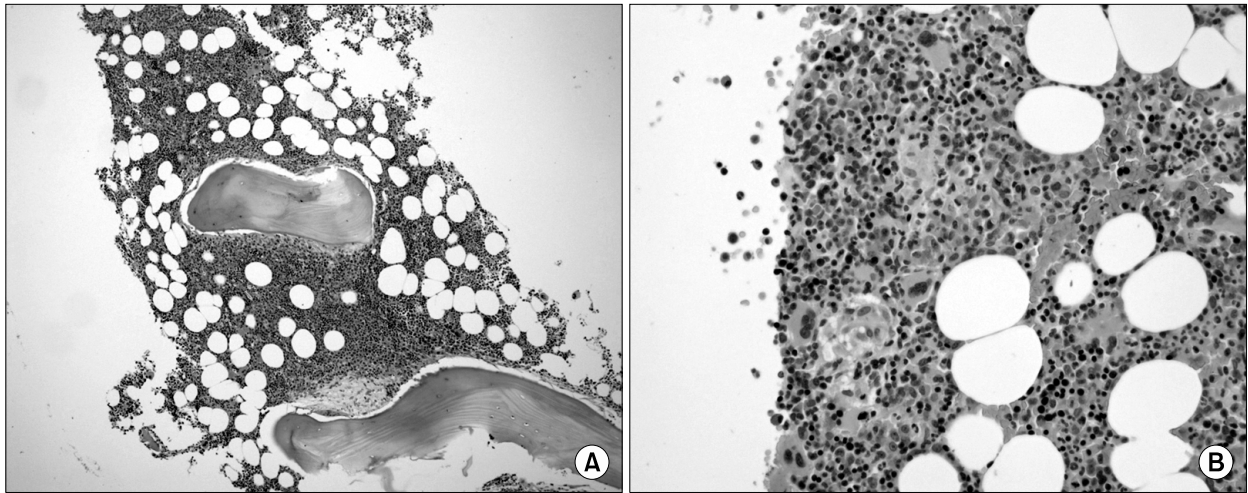


Figure 4. Bone marrow biopsy revealed multifocal granulomatous lesions on (A) the biopsy and (B) the clot sections (A, H&E stain, $\times 100$; B, $\times 400$).

13.7 g/dL, 혈소판 $99,000/\text{mm}^3$ 으로 다시 호전되는 양상을 보이며 외래 경과관찰 중이다.

고 찰

유육종증은 골수를 침윤할 수 있는 것으로 알려져 있으나 초기 임상양상으로 방사선학적 이상소견이나 다른 장기의 침범소견 없이 골수 단독침범으로 발현하는 경우는 드문 것으로 알려져 있다⁶. 따라서 골수생검 단독으로 유육종증을 진단하게 되는 경우는 흔하지 않은 것으로 알려져 있는 반면에^{4,7}, Lower 등⁸은 빈혈을 동반한 21예의 유육종증 환자에서 골수생검을 시행하여 17예에서 유육종증의 골수침범을 발견함으로써 혈구감소를 동반한 유육종증에서 골수생검의 중요성을 시사하였다.

유육종증이 골수를 침범하는 경우 몇 가지 특징적인 임상양상을 나타내는 것으로 알려져 있다. Yanadrag 등⁹은 50명의 유육종증 환자를 대상으로 골수 생검을 시행한 연구에서 5명이 골수 침범소견이 있었고 골수를 침범하는 경우 말초혈액에서는 빈혈, 백혈구 감소증 혹은 림프구 감소증을 나타내며, 폐 외 침범이 더 흔하다는 것을 밝혀냈다. 이 외에도 유육종증의 골수 침범을 시사하는 다른 소견으로는 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate)의 증가, 글로불린과다혈증(hyperglobulinemia), 안지오텐신 전환효소의 증가, 류마티스 인자(rheumatoid factor)와 항핵항체(antinuclear antibody)의 위양성 등이 알려져 있다¹⁰. 하지만 본 증례에서는 빈혈과 백혈구 감소,

간비장 종대를 포함한 폐 외 침범 외에 이러한 특징들은 보이지 않았다.

한편 골수에서 육아종성 병변을 보이는 경우 감별해야 할 질환으로는 유육종증 외에도 악성질환, 감염증, 자가면역질환, 약물 노출, 환경관련 등이 알려져 있으며, 대표적인 질환으로는 림프종, 부루셀라증(brucellosis), 장티프스(typhoid fever), Q열(Q fever), 결핵 및 비결핵 항산균 감염증, 히스토플라스마증(histoplasmosis), CMV 및 EBV 감염증, 규소폐증(silicosis), 탄광부 진폐증(coal worker's pneumoconiosis) 등이 있다¹⁰. 하지만 골수에서 보이는 육아종성 병변은 대부분 질병특유적(pathognomonic)으로 나타나는 것이 아니므로 이에 대한 진단은 임상적인 상황과 방사선학적인 소견을 고려해야 할 것이다. 골수에서 육아종성 병변을 보이는 경우 유육종증이 차지하는 비율은 문헌에 따라 차이가 있으나 평균 10%로 비교적 흔한 것으로 알려져 있다¹¹. 그러나 유육종증은 폐침범 없이 골수 침범 단독으로만 임상적으로 발현하는 경우는 5% 이하로 드물므로¹¹, 골수의 육아종성 병변에 대한 진단으로서 유육종증을 고려하기 위해서는 폐침범 여부가 중요한 단서가 될 것이다.

일반적으로 유육종증은 대부분 치료가 필요하지 않으며, 치료 필요성은 침범된 장기의 장애와 치료의 부작용을 고려해서 결정하게 된다. 일반적으로 사용되는 약물은 경구 스테로이드로, 통상 하루 20 내지 40 mg을 투여한다. 유육종증의 치료에 있어서 그 치료 효과에 대해서 연구된 자료는 매우 미미하며¹, 본 증례에서와 같이 범혈구감소증

에 대한 치료 반응여부는 일부 증례 보고만 있을 뿐이다. Lower 등⁸은 유육종증으로 인해 발생한 빈혈 환자의 대부분이 경구 프레드니솔론으로 호전되었음을 보고하였고, Kalajian 등¹²은 피부침범과 골수침범으로 인해 빈혈과 백혈구 감소증을 보인 41세 남자환자를 대상으로 처음부터 methotrexate와 mycophenolate mofetil로 치료하여 호전을 보였음을 보고하였다. 아직까지 유육종증의 골수침범으로 발생한 범혈구 감소증에 대한 정립된 치료방법은 없으며, 치료에 대한 반응 예측인자도 확실치 않은 상황으로 더 많은 증례를 모아 이에 대한 분석이 행해져야 할 것으로 생각한다. 또 림프구 감소증을 보이는 경우 그 예후가 불량하다는 몇몇 보고들이 있어¹³⁻¹⁵ 일반적인 스테로이드 치료에 반응이 없다면 조속히 다른 면역억제제 사용을 고려해야 할 것이다.

본 증례는 만성 기침으로 내원한 환자에서 흉부전산화 단층촬영에서 다발성의 폐결절이 보였고 경기관지 폐생검에서 비건락성 육아종이 다수 보였으며, 복부전산화 단층촬영에서 간비장종대가 보이고 범혈구 감소증이 있어 시행한 골수 생검에서 역시 다발성의 비건락성 육아종이 관찰되어 유육종증의 골수침범으로 진단한 예이며, 스테로이드 치료로 유육종증의 폐침범뿐만 아니라 골수침범으로 인한 범혈구 감소증 역시 호전됨을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153-65.
2. Hutchinson J. Illustration of clinical surgery. 1st ed. London: J&A Churchill; 1877.
3. Kim DS, Ahn JJ. Sarcoidosis in Korea. *Tuberc Respir Dis*

- 2000;19:274-80.
4. Levy TM, Blundell E, Slade R, Burton P, Hows J. Diagnosis of sarcoidosis by bone marrow trephine biopsy. *Br J Haematol* 1993;84:179-81.
5. Lee SJ, Kim JY, Lee JC, Kim GS, Yoo CG, Kim YW, et al. A case of sarcoidosis involving bone marrow, skin, uvea, joints, liver. *Korean J Med* 1997;53:580-5.
6. Browne PM, Sharma OP, Salkin D. Bone marrow sarcoidosis. *JAMA* 1978;240:2654-5.
7. Eskenasy A. Histodiagnosis of pulmonary sarcoidosis on different organ biopsies. *Morphol Embryol (Bucur)* 1987;33:111-21.
8. Lower EE, Smith JT, Martelo OJ, Baughman RP. The anemia of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1988;5:51-5.
9. Yanardag H, Pamuk GE, Karayel T, Demirci S. Bone marrow involvement in sarcoidosis: an analysis of 50 bone marrow samples. *Haematologia (Budap)* 2002;32:419-25.
10. Miller AC, Chacko T, Rashid RM, Ledford DK. Fever of unknown origin and isolated noncaseating granuloma of the marrow: could this be sarcoidosis? *Allergy Asthma Proc* 2007;28:230-5.
11. Eid A, Carion W, Nystrom JS. Differential diagnoses of bone marrow granuloma. *West J Med* 1996;164:510-5.
12. Kalajian AH, Van Meter JR, Callen JP. Sarcoidal anemia and leukopenia treated with methotrexate and mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2009;145:905-9.
13. Bottger D. Prognostic significance of lymphopenia in pulmonary sarcoidosis. *Z Erkr Atmungsorgane* 1977;149:197-201.
14. Selroos O, Koivunen E. Prognostic significance of lymphopenia in sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1979;206:259-62.
15. Adedayo AO, Grell GA, Bellot P. Severe refractory sarcoidosis in a 64-year-old man with persistent leukopenia. *West Indian Med J* 2003;52:56-8.