

두통을 주소로 내원한 베체트병 환자에서 상악동 내 발생한 림프종 1예

동아대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

홍현종 · 이상엽 · 김혜인 · 황진연 · 조용민 · 류환철 · 이성원 · 정원태 · 김대철*

= Abstract =

A Case of Maxillary Diffuse Large B Cell Lymphoma Induced to Headache in Behçet's Disease

Hyun Jong Hong, M.D., Sang Yeob Lee, M.D., Hye-In Kim, M.D., Jin Yeon Hwang, M.D.,
Yong Min Jo, M.D., Hwan Cheol Ryu, M.D., Sung Won Lee, M.D.,
Won Tae Chung, M.D., Dae Cheol Kim, M.D.*

Departments of Internal Medicine and Pathology, College of Medicine,
Dong-A University, Busan, Korea*

Behçet's disease is chronic and systemic inflammatory vasculitis, characterized by immunologically involving in variable size of arteries and veins. Clinically, principal manifestations are recurrent oral ulcer, genital ulcer, skin and eye lesions. Compared to other connective tissue disease, cancer is not accompanied commonly in Behçet's disease. But, immunological confusion such as T cell depletion or B cell hyperplasia, or long-term of immunosuppressive treatment lead to occurrence of malignancy. Recently, we experienced a case of maxillary mass, induced to abrupt headache in Behçet's disease, confirmed diffuse large B cell lymphoma by biopsy, and treated by rituximab-CHOP chemotherapy. Thus we report these with literature review.

Key Words: Behçet's disease, Lymphoma

<접수일 : 2007년 11월 2일, 심사통과일 : 2007년 12월 3일>

※통신저자 : 정 원 태

부산시 서구 동대신동 3가 602-715

동아대학교 의과대학 류마티스내과

Tel : 051) 240-2954, Fax : 051) 245-2954, E-mail : wtchung@dau.ac.kr

서 론

베체트병은 전신적이고 만성적인 질환으로, 다양한 크기의 동맥과 정맥을 침범하는 광범위한 혈관염을 특징으로 하며, 임상적으로는 재발성 구강 내 궤양과 성기 주변의 궤양 그리고 피부와 안구 증상 등을 특징으로 하는 면역질환이다. 베체트병에서 악성종양이 드물게 보고 되지만, 원인은 밝혀져 있지 않다. 하지만 장기간 동안 베체트병의 염증이 악화와 호전을 반복하고, 이로 인해 T세포의 결핍이나, B세포의 과형성 등 면역체계의 혼란이 발생하며, 또 이를 치료하기 위해 면역억제 치료를 요하는 등 여러 가지 원인들이 복합적으로 작용하여 발생시키는 것으로 알려져 있다 (1). 그러나 베체트병은 다른 자가 면역질환에 비해 악성 종양이 동반되어 발생하는 경우가 드물어 국내에도 베체트병에 림프종이 동반되어 치료한 보고는 없는 실정이다. 이에 저자들은 베체트병으로 진단 후 장기간 면역억제 치료를 받던 중 두통을 호소한 환자에서 시행한 두부 자기공명촬영 상 우측 상악동의 종물을 발견하여, 병리조직 검사 상 림프종으로 진단한 후 치료한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 59세 남자

주 소: 한 달 전부터 시작된 전두부의 두통

현병력: 환자는 내원 2년 전부터 피곤하면 반복되는 다발성 구강 내 궤양, 관절통, 성기와 고환 부분에 궤양, 피부에 다발성 모낭염 등을 주소로 내원하였다. 내원 당시 면역학적 검사에서 항핵항체 음성, 항중성구세포질항체(ANCA) 음성 등 검사실 검사 상 특이 소견은 관찰되지 않아 베체트병으로 임상적으로 진단 후 colchicine 1.2 mg/day, sulfasalazine 1,000 mg/day를 투여하여 증상들이 호전되었다. 구강 내 궤양의 악화 시에는 일시적으로 경구 부신피질호르몬제(prednisolone)를 투약으로 증상이 호전되었다. 추적 관찰 중에 한 달 전부터 시작된 간헐적인 전두부의 두통과 코막힘 등을 호소하였고, 점차 증상이 심해져 내원하였다.

과거병력: 원인 미상의 혈관염으로 왼쪽 눈의 인공 수정체 수술(20년 전) 받았음.

사회력: 음주는 소량을 가끔씩 하였으나, 흡연력은 없음.

가족력: 특이 사항 없음.

직업력: 제철 공장 사무직 회사원

신체 검사 소견: 입원 당시 체온은 정상이며 혈압

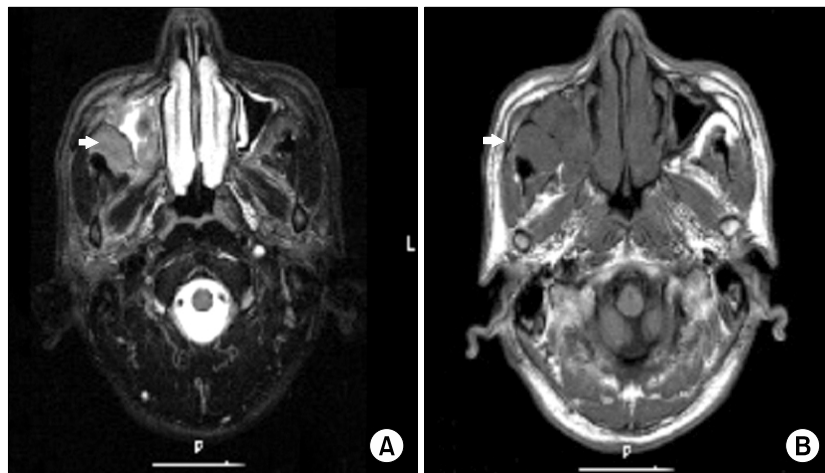


Fig. 1. A brain MRI shows low signal mass in right maxillary sinus (arrow). (A) T2 weighted image. (B) Gd-DTPA enhanced T1 weighted image.

은 130/80 mmHg, 체중과 키는 64 kg/178 cm였고, 체중 감소 등의 이상 소견은 관찰되지 않았다. 두통은 간헐적으로 전두부에서 두부 전체로 퍼지는 양상이었고, 어지러움증과 이명 등은 없었으나, 간헐적으로 코가 막히는 증상을 호소하였다. 이학적 검사 및 얼굴 및 사지의 운동 신경과 감각 신경에는 특이 사항이 없었다.

검사실 검사 소견: 일반혈액검사 상 혈색소 14.5 g/dL, 백혈구수 $4,750/\text{mm}^3$, 혈소판수 $229,000/\text{mm}^3$ 이었고, 생화학검사 상 AST 32 IU/L, ALT 33 IU/L,

BUN 20 mg/dL, Cr 1.1 mg/dL, 총 단백질 8.3 g/dL, 알부민 4.2 g/dL, 요산 5.3 g/dL, 알칼리성 인산분해효소 215 IU/L, 젖산탈수소효소 231 IU/L, 적혈구침강속도 50 mm/hr, C반응성 단백 0.9 mg/dL이었다. CMV, EBV 등 바이러스 검사 상 특이 사항은 없었고, 말초혈액 검사상 특이 소견은 관찰되지 않았다.

방사선학적 검사: 두부 자기공명촬영 및 자기공명혈관촬영 상 부비동의 점막 비후와 염증성 삼출물의 저류 소견 그리고 오른쪽 상악동 내를 대부분 차지하는 종물의 소견이 관찰되었다. 이 종물은 Gd-DTPA



Fig. 2. A nasopharynx CT shows mass in right maxillary sinus (A: arrow) and invasions of mass to both ethmoidal air cell (B: arrows).

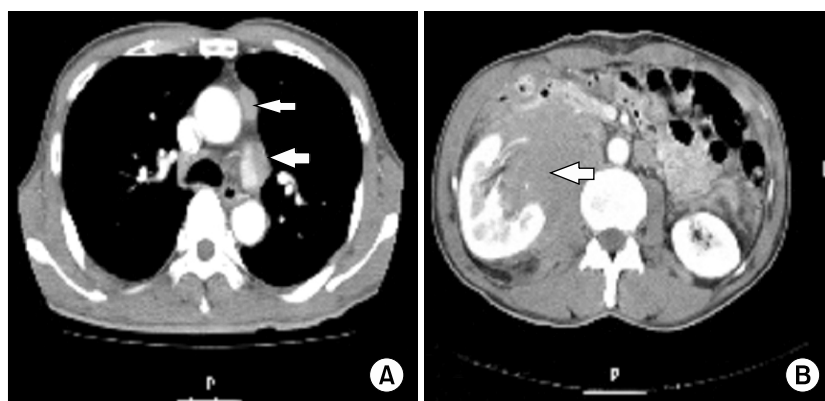


Fig. 3. A chest CT shows enlarged lymph nodes in para-aortic and left hilar area (A: arrows). and a abdomen CT shows metastatic lymph nodes in right renal hilar and right para-aortic area (B: arrow).

조영 상 약한 증강 소견을 보였으며, 다른 뇌 실질 부분 및 혈관에는 특이 소견이 관찰되지 않았다(그림 1). 부비동에 대한 전산화단층촬영에서 오른쪽 중물이 상악동과 양쪽 사골강, 및 양쪽 안와에 침범 소견을 보였다(그림 2). 흉부 및 복부 단층촬영 상 대동맥 주변 림프선 종대와 오른쪽 콩팥의 위쪽에 중물이 전이된 소견과 림프선 종대, 그리고 오른쪽 온영덩동맥(common iliac artery) 주변 골반강까지 전이된 소견이 관찰되었다(그림 3). 전산화단층촬영과 자기공명촬영 상 발견하지 못한 곳의 전이 여부를 관찰하기 위하여 F-18 FDG 핵종을 이용하는 양전자 방출단층촬영술(positron emission tomography scan)을 시행하여 양쪽 사골강 내에 대사 과다를 보이는 종물과 이 종물이 양쪽 안구와의 벽을 침범하는 소견, 그리고 오른쪽 상악동 내에 보이는 종물이 상악동의 뒤쪽 벽을 침범하는 소견을 관찰하였다. 왼쪽 갑상선에도 대사가 증가되어 보이나 비정상적인 대사와 다 종물 소견은 아니었다. 흉부 및 복부에서는 대동맥 주변의 림프절에 대사가 증가되는 소견과 오른쪽 콩팥의 위쪽에 비정상적인 대사정도를 가지는 종물과 이 종물이 골반강까지 침범하는 것을 관찰하였으나, 뼈에는 전이된 소견이 관찰되지 않았다(그림 4).

상악동 내 조직생검 소견: 환자의 오른쪽 상악동에서 생검을 실시하였으며 현미경 조직 검사 상 미만성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B cell lymphoma)이었고, 면역조직화학 검사 상 CD20을 나타내는 세포 표지 인자에 양성의 소견을 나타내었다(그림 5).

치료 및 경과: 환자는 diffuse large B-cell lymphoma (Ann Arbor stage IV)로 진단하였다. B 증상은 관찰되지 않았고, 골수에 대한 침범 여부와 뇌척수액 검사를 시행하였으나, 특이 소견은 관찰되지 않았다. 치료는 CD20 monoclonal antibody인 rituximab을 혼합한 CHOP (cytoxan+adriamycin+vincristine+prednisolone) 요법을 첫 번째로 시행하였고, 치료 2주 후 두통 및 코가 막히는 증상 등이 호전을 보였으며, 검사실 검사는 진단 당시와 비교하여 차이가 없었다. 항암 치료는 환자의 임상 상태를 고려하여 지속적으로 시행 할 예정이고, 항암 치료로 인해 베체트병이 악화되는 소견은 보이지 않아서 베체트병의 치료는 colchicine 1.2 mg/day을 투여하면서 외래에서

경과를 관찰 중이다.

고 찰

베체트병은 다양한 종류와 크기의 동맥과 정맥의 혈관염을 특징으로 하는 질환으로 원인은 밝혀지지 않았지만 유전적, 환경적, 면역학적 원인들 등이 복합적으로 관여한다고 알려져 있으며, 특히 면역학적으로는 일부 자가항체의 생산이 베체트병 환자에서 관련되어 있다는 보고가 있다 (2-4). 그리고 이러한 자가 항체들은 T세포의 결핍이나, 혹은 B세포의 과형성 등과 연관되어 자가 면역 질환과 혈관 질환에서 악성 종양의 발생을 유발할 수 있다는 보고가 있다 (1). 쇼그렌증후군, 류마티스관절염, 루푸스, 경피증, 염증성 근육질환 등 여러가지 자가면역 질환에서 악성종양이 발생하는 것은 이러한 자가 항체들의 영향과 연관성이 있다고 생각되며, 이로 인하여 자가면역 질환에서 악성종양의 발생 빈도는 다른 대조군에 비해 높다고 알려져 있다. 그러나 베체트병에서는 혈액검사 상 특정한 자가항체가 발견되지 않은 상황으로 자가항체로 인한 악성종양의 발생과는 연관성이 떨어진다는 보고가 있다 (5).

베체트병에 동반되어 발생하는 악성종양의 빈도는 다른 자가면역질환과 비교하여 적지만 악성 종양의 종류는 다양하여, 고형암에는 방광암, 유방암, 갑상선암 등이 발생할 수 있고, 혈액암으로는 골수이형성증후군, 림프종, 백혈병 등이 발생하는 것으로 보고되어 있으나. 특정한 종류의 악성종양의 빈도가 베체트병에서 높지는 않다고 알려져 있다 (5). 본 증례는 베체트병으로 진단 후 2년간 치료 중에 림프종이 발생한 예로서 내원 시 환자가 호소한 증상이 두통이었으므로 베체트병에 연관된 신경계 병변을 의심하여 두부에 대한 자기공명촬영을 시행하였다. 검사 상 뇌실질과 뇌혈관에 대한 병변은 관찰되지 않았으나, 우연히 우측 상악동 내에서 림프종을 진단하였으며, 이 종물로 인해 두통과 코가 막히는 등의 임상 증상이 발생하였다고 생각된다. 보고에 따르면 베체트병과 연관된 림프종은 코, 뇌실질과 위장관 등에 발생하며, 뇌실질에 동반된 림프종일 경우는 두통과 어지러움증이 주증상이라고 한다 (6). 또 두부에 발생한 림프종은 다른 경우와 달리 diffuse

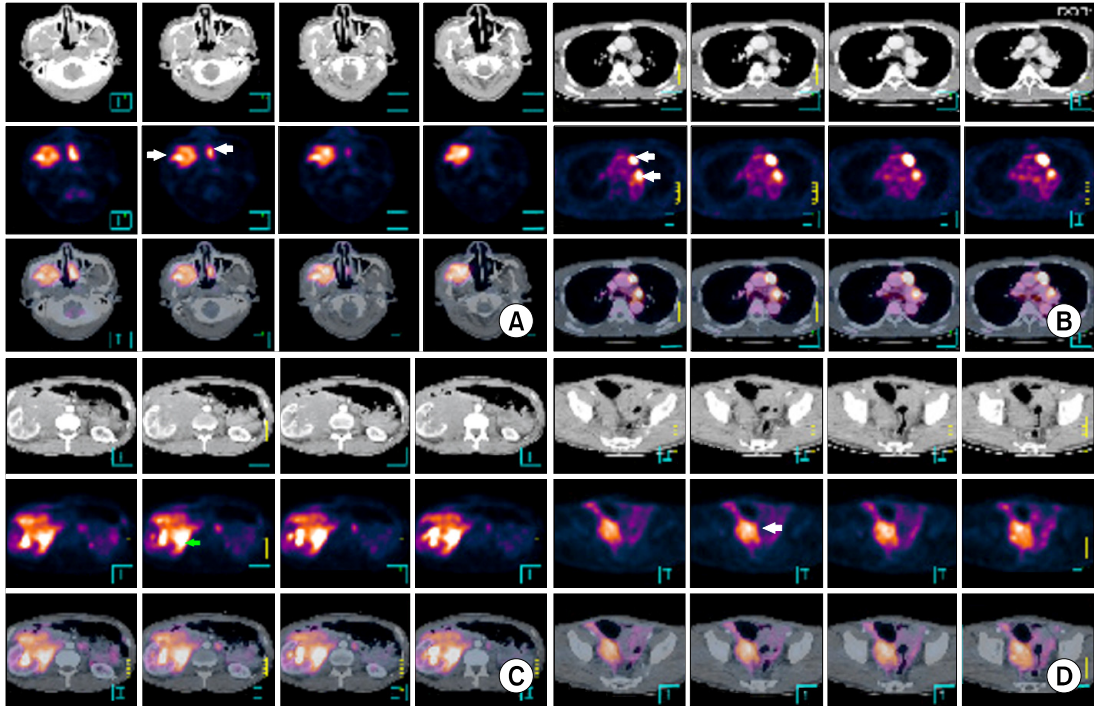


Fig. 4. PET (positron emission tomography) scan shows hypermetabolic masses (green arrow) in right maxillary sinus, left ethmoidal air cell (A), para-aortic lymph nodes (B), right hilar kidney (C) and right common iliac area (D).

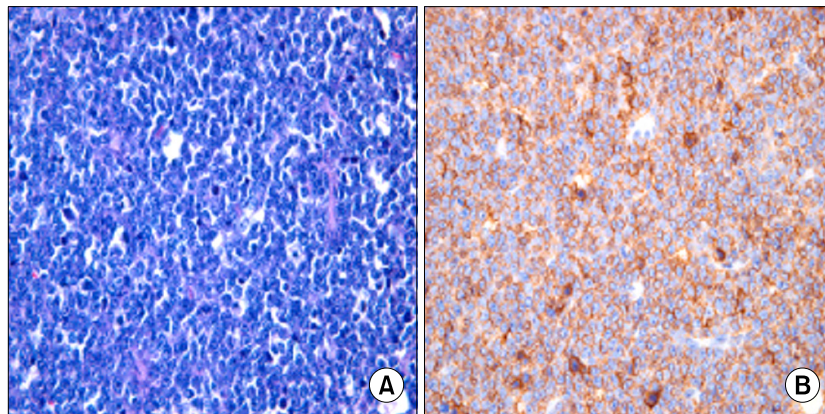


Fig. 5. H&E ($\times 400$) shows diffuse infiltrated tumor cells with a single uniform centrally located nucleus (A). And immunohistochemical staining ($\times 400$) confirms large tumor cells express surface marker with CD20 (B).

large B cell 림프종의 빈도가 높은 것으로 보고되며 (7-9), 진단 당시에는 병변이 뇌실질에 국한되어 발생되지만 빠르게 진행하여 치료 중 몇 달 뒤 다른 복강 내 장기에서 림프종이 발생한다는 보고가 있어 치료에 반응이 좋지 않은 것으로 생각된다 (6). 본 증례도 처음 환자가 호소한 증상은 두부에만 국한된 두통이었으나 방사선학적 검사 상 이미 진단 당시에 흉강, 복강 및 골반강에 다발성으로 전이된 소견을 관찰하였다. 베체트병의 유병 기간에 따른 악성 종양의 발생 비율은 일반인과 비교하여 큰 차이가 없는 것으로 보고가 되고 있으며 발생하는 종양의 종류도 다양한 것으로 보고되어 (8), 림프종의 발생이 베체트병의 유병 기간과는 연관성이 떨어지는 것으로 생각된다.

베체트병에 대한 치료는 정립된 것은 없으며, 면역억제 치료가 근간을 이룬다. 본 예에서도 colchicine과 sulfasalazine을 사용하였으며, 구강 내 궤양의 악화시에는 일시적으로 경구 부신피질호르몬제(prednisolone)를 사용하였다. 보고에 따르면 베체트병에 사용하는 약제인 azathioprine, cyclophosphamide, interferon- α , cyclosporin, colchicine, steroid 등은 고형암 발생과 연관이 있다고 하며, cyclophosphamide, colchicine, steroid 등은 혈액암과 연관이 많았다고 보고된다 (5). 특히 베체트병에서 발생한 방광암은 치료제로 사용되는 cyclophosphamide와 관련성이 많다는 보고가 있다 (10). 본 예에서 사용한 치료 약제 중 부신피질호르몬의 경우는 약리적으로 T세포의 성장과 활성을 억제하고, 말초의 림프구의 수를 적게 하며, T세포와 단핵구를 통하여 B세포의 성장 초기에 억제하지만 (11), 장기간의 사용 시에는 베체트병 환자에서 면역학적 혼란을 야기하여 악성 림프종의 발생의 빈도를 증가시킨다는 보고가 있다 (6). 다른 약제인 colchicine도 약리학적으로는 백혈구의 포식작용과 유주(emigration)를 방해하는 작용을 하지만, 장기적으로 사용 시 면역학적 이상을 유발하여 악성 림프종의 발생에 영향을 미친다는 보고가 있다 (6). 그러나 이런 약제들이 베체트병 환자에서 림프종의 발생에 어떤 기전을 통해 관여하는지에 대해선 명확하지 않다. 감염과 림프종과의 관계에서 대부분의 B 세포 계열의 림프종은 Epstein-Barr 바이러스 감염과 연관되어 면역이 억제된 환자들에서 주로 발생한다고 하

며 (12), 한 예로 면역이 억제된 후천성 면역결핍증(AIDS) 환자의 림프종 발생에 있어서도 Epstein-Barr 바이러스 감염이 연관되어 발생했다고 보고가 있다 (13). 본 예에서도 내원 당시 Epstein-Barr 바이러스 감염에 대해 항체 검사를 시행하였으나, Epstein-Barr 바이러스에 대한 항체가 측정되지 않아 Epstein-Barr 바이러스 감염과의 직접적인 연관성을 관찰할 수가 없었다. 직업력과 연관성에서 베체트병이 특정 직업군과는 연관성이 있다는 보고는 없으나 (1), 림프종은 벤젠, 고무 등 유해 물질에 노출된 특정한 직업군에서 잘 발생한다는 보고가 있다 (14). 따라서 직업력 상 제철회사를 다녔으므로 환자는 림프종을 유발할 수 있는 위험인자에 노출되었을 가능성이 있을 수 있다고 생각된다. 그러나 벤젠, 고무 등 여러 가지 위험인자들이 직접적으로 직장 내 노출이 있었음을 증명할 만한 조사가 이루어지지 않아 본 증례의 환자에게 림프종의 발생이 직업과 직접적인 연관성을 단정하기는 쉽지 않을 것으로 생각된다.

본 증례의 환자에서 베체트병과 림프종이 우연히 동시에 발병을 하였는지 베체트병이 원인으로 작용하여 림프종이 발생하였는지 명확하게 언급하기는 어렵다. 그러나 현재까지 보고들을 고려하면 질환 자체의 만성 염증으로 인한 숙주의 면역 체계 혼란, 장기간 투여하는 면역억제 약제 그리고, 만성 염증과 면역억제 치료로 인한 숙주의 면역력 저하로 인한 기회 감염의 증대 등이 복합적으로 작용하여 베체트병에서의 림프종을 발생시켰을 수도 있는 것으로 추정할 수 있다. 향후 더 많은 임상 자료가 수집되어 원인을 분석하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 또 베체트병 환자가 두통 등 비전형적인 임상 증상을 호소할 때는 이를 간과하지 않고, 베체트병의 질환 자체로 인한 임상 증상 이외 다른 질환이 동반되어 증상을 야기할 수 있음을 인지하고 이에 대한 주의와 검사가 필요하리라 사료된다.

요 약

저자들은 베체트병으로 진단 후, 치료 도중에 갑자기 발생한 두통을 주소로 내원한 환자에서 발생한 림프종을 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Abe T, Yach A, Yabana T, Ishii Y, Tosaka M, Yoshida Y, et al. Gastric non-Hodgkin's lymphoma associated with Behçet's disease. *Intern Med* 1993; 32:663-7.
- 2) Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PH. Behçet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27: 197-217.
- 3) Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *New Engl J Med* 1999;341:1284-91.
- 4) Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology; new autoantigens and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60:996-1002.
- 5) Kaklamani VG, Tzonou A, Kaklamanis PG. Behçet's disease associated with malignancies. Report of two cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(4 Supple 38):S35-41.
- 6) Ono Y, Yamada M, Kawamura T, Ito J, Kanayama S, Katayama Y, et al. Central nervous system malignant lymphoma associated with Behçet's disease. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2005;45: 586-90.
- 7) Black KA, Zilko PJ, Dawkins RL, Armstrong BK, Mastaglia GL. Cancer in connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1982;25:1130-3.
- 8) Cengiz M, Altundag MK, Zorlu AF, Gullu IH, Ozyar E, Atahan IL. Malignancy in Behçet's disease: a report of 13 cases and a review of the literature. *Clin Rheumatol* 2001;20:239-44.
- 9) Kaneko H, Hojo Y, Nakajima H, Okamura A, Fukase M. Behçet's syndrome associated with nasal malignant lymphoma: report of an autopsy case. *Acta Pathol Jpn* 1974;24:141-50.
- 10) Celik I, Altundag K, Erman M, Baltali E. Cyclophosphamide associated carcinoma of the urinary bladder in Behçet's disease. *Nephron* 1999;81:239.
- 11) Roitt IM, Brostoff J, Male DK. *Immunology*. 5th ed. p. 480, Amsterdam, Elsevier Science Health Science, 2000.
- 12) Fukayama M, Ibuka T, Hayashi Y, Ooba T, Koike M, Misutani S. Epstein-Barr virus in pyothorax-associated pleural lymphoma. *Am J Pathol* 1993;143: 1044-9.
- 13) Cote TR, Manns A, Hardy CR, Yellin FJ, Hartge P. Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. AIDS/Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88: 675-9.
- 14) Bukowski JA, Huebner WW, Schnatter AR, Wojcik NC. An analysis of the risk of B-lymphocyte malignancies in industrial cohorts. *J Toxicol Environ Health A* 2003;66:581-97.