

류마티스관절염에 병발한 국소형 Castleman병 1예

최윤정 · 구기환 · 권혜정 · 박동현 · 김근태

고신대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Localized Castleman's Disease in a Patient with Rheumatoid Arthritis

Youn-Jung Choi, Ki-Hwan Ku, Hye-Jung Kwon, Dong-Hyun Park, Geun-Tae Kim

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Castleman's disease is an atypical lymphoproliferative disorder of unknown origin. It has three histologic types (hyaline vascular, plasma-cell, and mixed) and two clinical types (localized and multicentric). Some systemic diseases may be accompanied with Castleman's disease, but it is unclear if Castleman's disease is relevant to rheumatoid arthritis. We experienced a case of Castleman's disease suffering from rheumatoid arthritis. A 25-year-old female with

rheumatoid arthritis was referred to our hospital with a palpable mass lesion in the left upper arm. Excisional biopsy of the mass and arthroscopic synovectomy were performed, and the histological finding was compatible with hyaline-vascular type of Castleman's disease. Herein, we report this case along with brief review of relevant literature. **Key Words.** Castleman's disease, Rheumatoid arthritis

서 론

Castleman병은 1956년 무증상 환자에서 보인 조직학적으로 여포중심형성과 현저한 모세혈관증식을 보이는 양성 림프절 비후를 통해 처음 보고한 질환이다 (1). 질환의 병인에 대해서는 뚜렷하게 밝혀진 바 없는 드문 질환이다 (2,3). 조직학적으로는 유리질 혈관형(hyaline vascular type), 형질세포형(plasma cell type), 혼합형(mixed type)으로 나뉘어지고 (4) 임상적으로는 국소형과 전신형으로 분류된다 (5-9). 국소형은 단일 종괴 양상으로 대개 무증상이며 외과적 절제를 통해 치료되며 전신형은 다발성으로 발열 및 체중감소, 피로등의 전신증상과 함께 악성변화를 동반하는 불량한 예후를 보인다 (8,9). 저자들은 류마티스관절염 환자에서 치료에도 불구하고 염증이 지속되는 왼쪽 팔꿈치 관절 주위에 피하 종물이 관찰되어, 종물의 절제 생검을 통

해 Castleman병으로 진단하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 25세 여자

주 소: 왼쪽 팔꿈치 관절통 및 왼쪽 상완 피하 종물

과거력 및 현병력: 4년 전부터 부종이 동반된 다발성 관절염으로 개인 정형외과에서 간헐적인 치료를 해왔으며, 내원 9개월 전 왼쪽 손목과 무릎 관절염 소견이 심해져 정형외과에서 관절경 활막절제술 시행 후 류마티스관절염으로 진단받았다. 이후 prednisolone, meloxicam, sulfasalazine, 및 hydroxychloroquine을 지속적으로 투여 후 전반적인 관절염 증상은 완화되었으나, 왼쪽 팔꿈치 관절염이 지속되었고, 왼쪽 상완에 피하 종물이 촉진되어 본원 류마티스 내

<Received : January 6, 2012, Revised : February 13, 2012, Accepted : February 15, 2012>

Corresponding to : Geun-Tae Kim, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 34, Amnam-dong, Seo-gu, Busan 602-830, Korea. E-mail : gtah@hamail.net

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2012 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

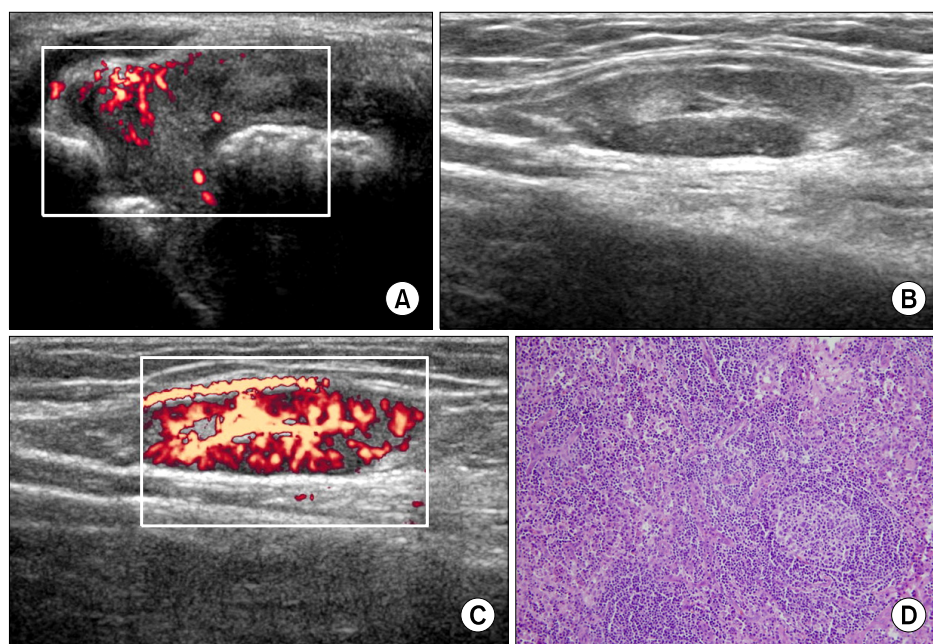


Figure 1. (A~C) Ultrasonographic findings of left elbow joint and mass lesion: (A) Synovial hypertrophy with increased vascularity of the left elbow joint, (B, C) Benign natured lymph node with an intact capsule and no abnormal vascularity. (D) Light microscopic findings of mass lesion shows proliferation of lymphoid tissue forming large follicles, containing increased vascular proliferation and hyalinization of their germinal centers. The mass lesion is a giant lymphoid hyperplasia, and is compatible with hyaline-vascular type (H&E, $\times 200$).

과로 전원되었으며, 종물의 절제 생검 및 관절경검사를 통한 활막절제술을 시행하였다.

사회력 및 가족력: 특이 사항 없었다.

신체검사 소견: 내원 당시 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 67 회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.4°C였다. 청진 소견에서 심음은 규칙적이었고, 심잡음은 들리지 않았으며, 폐음도 정상 소견이었다. 복부 진찰에서도 특이 소견 없었다. 왼쪽 팔꿈치 관절에 부종과 압통이 관찰되었고, 이환된 관절에서 3 cm 근위부 지점에 경계가 비교적 뚜렷한 종물이 촉진되었으며, 압통은 없었다.

검사실 소견: 말초 혈액검사에서 백혈구 $5,620/\text{mm}^3$ (중성구 52.7%, 림프구 36.6%), 혈색소 12.6 g/dL, 혈소판 $260,000/\text{mm}^3$ 이었다. AST 22 IU/L, ALT 22 IU/L, 뇨질소 12 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL로 정상이었고, B형간염표면항원 음성, B형간염표면항체는 양성이었다. 류마티스 인자 51.9 IU/mL (0~10 IU/mL), 항-CCP 항체 20.5 U/mL (0~5 U/mL)로 양성 소견이었고, 적혈구 침강속도는 21 mm/hr (0~20 mm/hr)로 정상이었지만, C-반응단백은 2.2 mg/L (0~1 mg/dL)로 증가되어 있었다.

방사선 검사 소견: 근위지 관절과 중수지 관절 주위에 경미한 골 결핍 소견이 관찰되는 것 외에는 특이 소견 없었다.

관절 초음파 소견: 왼쪽 팔꿈치 관절에 활막 비후와 함께 power doppler에서 혈관분포가 증가되어 있었다. 종물은 비정상적인 혈류가 관찰되지 않고 외피의 손상이 없는 3×1 cm 크기의 양성 림프절 소견이었다(Figure 1A~C).

병리학적 소견: 활막조직에서는 활막의 전반적인 비후와 함께 lymphoplasma 세포의 침윤 및 림프소포의 형성이 관찰되었다. 종물에서는 배중심에 혈관 증식과 유리질화를 포함하는 큰 소포를 형성하는 림프 조직의 증식이 관찰되었으며, 유리질 혈관형의 Castleman병에 부합되는 소견이

있었다(Figure 1D).

임상 경과: Castleman병의 범위를 결정하기 위한 흉부 및 복부 컴퓨터 단층촬영에서는 특이 소견 보이지 않아, 국소형의 Castleman병으로 임상적 진단을 하였다. 활막절제술 및 종물제거 후에도 좌측 팔꿈치 관절염 소견은 다소 완화되기는 하였으나, 호전과 악화를 반복하는 양상이었다. 류마티스관절염의 조절을 위해 methotrexate (7.5 mg/주), folic acid (1 mg/일)를 추가하였고, 악화 소견이 있을 때에는 간헐적인 관절강내 스테로이드 주사를 시행하면서, 현재 외래에서 경과 관찰 중이다.

고 찰

Castleman병은 1956년 무증상 환자에서 보인 조직학적으로 여포중심형성과 현저한 모세혈관증식을 보이는 양성 림프절 비후를 통해 처음 보고한 것으로 림프선 과오종, 여포성 림프 결절종, 혈관 여포성 중격림프선 증식증, 혈관성 림프 과오종으로 불려지고 있다 (1).

이 질환의 병인이나 발병기전, 위험인자에 대해서는 아직 분명하게 밝혀져 있지 않으나, 림프절의 비특이적 염증반응이나 면역 조절 기전의 장애로 인한 형질세포와 B세포의 과도증식에 의한 것 등으로 설명하고 있다 (2,3). Yoshizaki 등은 림프구의 분화 촉진 인자인 IL-6의 과생산이 주요한 역할을 한다고 제시한 바 있으며 원발 병소의 절제 후 임상 증상의 호전 및 혈청 IL-6가 감소하는 것을 확인하였다 (10). 또한 다른 보고에서는 항 인터류킨 6에 대한 항체를 투여 시 증상이 감소되는 것을 보고하였다 (11). 바이러스 감염에 대한 면역 반응의 이상이 병인론으로 제시되고는 있으나 바이러스 배양결과가 연속적으로 음성이며 EBV genome과 HHV genome이 중합효소연쇄반응으로 규명되고 있으나 이

것이 질환과의 연관성이 있는지 혹은 관련인자 인지에 대해서도 불분명한 상태이다 (12).

Castleman병은 조직학적으로는 유리질 혈관형(hyaline vascular type), 형질세포형(plasma cell type), 그리고 두가지를 포함한 혼합형(mixed type)으로 나뉘어지고 (4) 임상적으로는 국소형과 전신형으로 분류된다 (5-7). 유리질 혈관형은 전체의 90% 정도를 차지하고 대부분이 국소형으로 임상증상이 없다. 형질세포형은 다발성인 경우가 많으며 발열, 발한, 체중감소, 피로감등의 전신증상을 많이 동반하여 빈혈, 간 비종대, 혈소판 감소증, 간기능 이상, 저알부민혈증, 고감마글로불린혈증, 신증후군, 근무력증을 일으키기도 한다 (8,9). 국소형에서 종괴의 80%가 종격에, 3%가 복부, 11%가 그 외의 말초 부위에 위치하며 악성변화가 드물지만 전신형은 림프절이 말초에 분포하며 악성변화가 흔하다 (4-9). 저자의 예에서 환자의 왼쪽 상완 종물의 조직 절제 생검 시 유리질 혈관형으로 확인되었고 전신증상이나 특이사항은 없었다.

진단은 조직병리학적 검사로 확진하며 임상적 증거 및, 방사선학적 소견이 병소의 감별 진단 및 진행정도에 있어 도움이 된다 (5,13). 유리질 혈관형은 림프절 여포의 크기가 작고 현저한 모세혈관의 증식 및 유리질화를 보이고 육안적으로는 대개 하나의 구형 종괴이나 때로는 주종괴 주변에 비슷한 모양을 가진 작은 림프절 비대를 동반하기도 한다. 형질세포형은 여포의 크기가 정상이거나 크면서 여포 사이의 조직은 성숙한 형질세포의 판으로 대체되어 있고 혈관의 변화는 심하지 않으며 대개 여러 개의 림프절이 모여 종괴를 이루는 경우가 많다 (4).

이 질환의 치료는 단일종괴의 형태인 국소형에서는 외과적 절제가 원칙이며 절제 후 임상증상과 검사소견이 정상화되며 완전절제가 이루어진 경우 재발은 거의 없다. 외과적 절제가 불가능한 경우에는 방사선치료를 시도하나 치료 효과는 아직 명확하지 않다. 전신형의 경우 치료방침이 정립되어 있지 않으나 스테로이드를 이용한 전신치료나 항암화학요법 또는 이 둘의 병합치료가 시도되고 있으며 (14) 최근에는 IL-6에 대한 항체나 TNF-alpha를 사용하기도 한다 (15).

최근 류마티스관절염과 마찬가지로 Castleman병에서도 병인과 치료에 IL-6의 중요성이 자주 거론되고 있다. 본 예는 류마티스관절염 환자에서 치료에도 불구하고 염증 소견이 지속되는 관절 주위 종물의 조직소견에서 Castleman병으로 진단되었다. 비록 혈중이나 조직에서의 IL-6 발현 정도를 확인하지는 못했지만, 저자들은 인근 관절염에서 생성된 IL-6를 비롯한 다양한 염증매개물질들의 지속적인 자극에 의해 Castleman병이 유발되었을 것으로 추정하였다. 한편, 본 예에서 Castleman병에 의해 관절염이 유발되었을 가능성 또한 고려해야 한다. 하지만, 환자의 경우 4년 전부터 부종이 동반된 다발성 관절염 소견들이 있었다는 점, 그리고 활막절제술 및 종물 제거 후에도 좌측 팔꿈치 관절의 염증이 호전과 악화를 반복했다는 점 등에서 저자

들은 Castleman병에 의한 관절염보다는 선행된 류마티스관절염에 Castleman병이 동반되었을 것으로 추정하였다. 질병의 범위를 평가하기 위해 전신적인 이학적 검사 및 흉부와 복부 컴퓨터 단층촬영을 시행하였고, 왼쪽 상완에 국한된 유리질 혈관형의 Castleman병으로 최종 확인하였다. 활막절제술과 종물의 완전제거 후, 보다 철저한 염증 조절을 위해 간헐적인 관절강내 스테로이드 주입과 함께 기존에 사용 중이던 질병완화제에 methotrexate를 추가하여 외래에서 경과 관찰하고 있다.

요 약

저자들은 류마티스관절염으로 치료 중이던 환자에서 염증이 지속되는 관절 주위에서 우연히 발견된 종물을 조직 절제생검하여 이 병변이 유리질혈관형의 Castleman병에 의한 것임을 진단내리고 치료하였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956;9:822-30.
2. Krishnan J, Danon AD, Frizzera G. Reactive lymphadenopathies and atypical lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 1993;99:385-96.
3. Frizzera G. Castleman's disease: more questions than answers. *Hum Pathol* 1985;16:202-5.
4. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972;29:670-83.
5. Menke DM, Camoriano JK, Banks PM. Angiofollicular lymph node hyperplasia: a comparison of unicentric, multicentric, hyaline vascular, and plasma cell types of disease by morphometric and clinical analysis. *Mod Pathol* 1992;5:525-30.
6. Shahidi H, Myers JL, Kvale PA. Castleman's disease. *Mayo Clin Proc* 1995;70:969-77.
7. Neerhout RC, Larson W, Mansur P. Mesenteric lymphoid hamartoma associated with chronic hypoferrremia, anemia, growth failure and hyperglobulinemia. *N Engl J Med* 1969;280:922-5.
8. Frizzera G. Atypical lymphoproliferative disorders. In: Knowles DM, ed. *Neoplastic Hematopathology*. p. 454-95, Baltimore, Williams & Wilkins, 1992.
9. Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol* 1988;5:346-64.
10. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taeho L, Aozasa K, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989;74:1360-7.
11. Beck JT, Hsu SM, Wijdenes J, Bataille R, Klein B, Vesole D, et al. Brief report: alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody. *N Engl J Med* 1994;330:602-5.
12. Samoszuk M, Ramzi E, Ravel J. Disseminated persistent

- lymphoid hyperplasia containing Epstein-Barr virus and clonal rearrangements of DNA. *Diagn Mol Pathol* 1993;2: 57-60.
13. Nunna SV, Sharma R, Goyal M, Berry M, Gupta SD, Deshpande V. Unusual computed tomography appearance of Castleman disease. *Australas Radiol* 1997;41:193-5.
14. Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, Rappaport H. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol* 1985;16:162-72.
15. Perez N, Bader-Meunier B, Roy CC, Dommergues JP. Paediatric Castleman disease: report of seven cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1999;158:631-7.