

사람면역결핍바이러스음성환자에서 발생한 형질모세포림프종

인하대학교 의과대학 인하대학교병원 ¹내과학교실, ²병리학교실

임주한¹ · 주우철¹ · 최석진² · 김진수¹ · 이현규¹ · 이문희¹ · 이진수¹ · 김철수¹

Plasmablastic Lymphoma in a Human Immunodeficiency Virus-negative Patient: A Case Report and Review of the Literature

Joo Han Lim, M.D.¹, Woo Chul Joo, M.D.¹, Suk Jin Choi, M.D., Ph.D.², Jin Soo Kim, M.D.¹,
Hyeon Gyu Yi, M.D., Ph.D.¹, Moon Hee Lee, M.D., Ph.D.¹, Jin-Soo Lee, M.D., Ph.D.¹
and Chul Soo Kim, M.D., Ph.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Pathology, Inha University Hospital,
College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea

The plasmablastic lymphomas (PBLs) are an aggressive group of non-Hodgkin's lymphomas occurring primarily in human immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals with absolute CD4 counts less than 200 per microliter. It was considered to be a diffuse large B-cell lymphoma with a unique immunophenotype and occurred primarily in the oral cavity. Recent studies report that PBLs also occur in patients without HIV infection. Herein we report an unusual case of plasmablastic lymphoma presenting in nasal cavity in a 74-year-old, HIV-negative woman. Cytologic and histologic examinations demonstrated a large cell lymphoma with plasmacytic differentiation. The tumor cells were positive for CD79a, CD38, however lacked expression of leukocyte common antigen, T-cell, and B-cell markers. Epstein-Barr virus-encoded RNA transcripts were identified by in situ hybridization. To our best knowledge, this is the second case of plasmablastic lymphoma in HIV-negative patient in Korea. (*Korean J Hematol* 2009;44:122-126.)

Key Words: Plasmablastic lymphoma, Human immunodeficiency virus, Epstein-Barr virus

서론

형질모세포림프종은 최근에 기술된 새로운 유형의 림프종으로 처음에는 사람면역결핍바이러스(HIV) 양성인에게서 주로 구강이나 구강 주위 부비동에서 발생하는 미만성대세포림프종의 변이로 생각되었다.¹⁾ 그러나 현재는 독립적인 한 아형으로 분류하고 있으며, 최근 HIV 양성 환자뿐 아니라 음성 환자에게서도 발생

함이 알려졌다.²⁾ 또한 구강이나 구강 주위 부비동 뿐이 아닌 다른 부위에서 발생하는 형질모세포림프종의 보고도 있다.^{3,4)} 이에 저자 등은 HIV 음성 환자에게서 발생한 형질모세포림프종 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. HIV 음성인 환자에서 발생한 형질모세포림프종은 현재까지 국내에서 보고된 것은 2006년 1증례밖에 없어 이번이 두번째 증례이다.⁵⁾

접수 : 2009년 3월 15일, 수정 : 2009년 5월 22일

승인 : 2009년 5월 25일

교신저자 : 이문희, 인천시 중구 신흥동 3가 7-206번지

☎ 400-711, 인하대학교 의과대학 내과학교실

Tel: 032-890-2580, Fax: 032-890-2585

E-mail: moonhlmd@inha.ac.kr

Correspondence to : Moon Hee Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Inha University Hospital
7-206, 3rd Street, Shinheung-dong, Jung-gu, Incheon 400-711,
Korea

Tel: +82-32-890-2580, Fax: +82-32-890-2585

E-mail: moonhlmd@inha.ac.kr

증 례

환 자: 여자, 73세

주 소: 코막힘, 코피

현병력: 환자는 내원 한달 전부터 좌측 뺨 주변이 점점 커지고 코피가 발생하여 개인 이비인후과 의원을 방문하였고, 개인 이비인후과 검사상 비강내 종괴 출혈 소견 보여 추가적인 검사 위해 본원에 입원하였다. 환자는 최근 6개월간 체중 변화는 없었고, 야간 발한이나 발열 등의 증상 호소도 없었다.

과거력 및 가족력: 15년 전 당뇨 진단받고 경구 혈당 강하제 복용하며 조절하고 있는 사항 외에 특이 소견 없었다.

진찰 소견: 내원 당시 혈압은 130/80mmHg, 맥박은 82회/분, 호흡은 18회/분, 체온 36.5도였다. 신체 검사에서 좌측 부비동 주변으로 부종을 동반한 종괴가 약 5cm 정도의 크기로 만져졌고, 경부나 액와, 사타구니에 만져지는 림프절은 없었다, 흉부 진찰상 이상 소견은 없었다. 복부나 사지, 피부의 진찰 소견도 정상이었다.

검사실 소견: 혈액 검사에서 혈액 검사에서 혈색소 12.7g/dL, 혈소판 279,000/mm³, 백혈구 7,600/mm³ (호중구 64.7%, 림프구 22.8%, 단구 5.0%, 호산구 4.4%)이었으며, LDH 469IU/L였다. 혈청 생화학 검사, 소변검사, 혈액 응고 검사, 혈청 전해질 검사는 모두 정상이었다.



Fig. 1. This T2 weighted magnetic resonance imaging of the head shows ill defined heterogeneous mass of the maxillary sinus which extends to the left orbit inferior and medial wall.

다. EIA 검사상 HIV는 음성이었다.

방사선 소견: 부비동 자기공명영상에서, 좌측 상악동을 침범하고 있는 약 6cm 크기의 종괴가 관찰되었고, 이 종괴는 내부에 괴사성 부위를 동반하고, 좌측 안와의 아래쪽과 안쪽벽을 침범하면서 파괴하고 있었다(Fig. 1). 영상 검사상 주변에 커져 있는 임파선은 보이지 않았다. 그 외 복부 및 흉부 전산단층촬영술에서 이상 병변은 발견되지 않았고, 병기 확인을 위해 시행한 전신양전자단층촬영술(PET)에서도 같은 위치에만 표준섭취계수 SUV (Standardized Uptake Value)가 12.22정도로 증가된 강한 음영증가가 관찰 되었다(Fig. 2).

조직학적 소견: 좌측 상악동을 침범하고 있는 종괴에서 조직 검사를 시행하였고, 병리학적 검사상 구성세포는 타원형이며 세포질은 중등도이고 다소 핵이 한쪽으로 치우쳐 있었다(Fig. 3A). 면역조직화학염색 소견은 CD3와 CD20은 음성이었고, CD45, CD79a, CD38은 모두 양성이었다(Fig. 3B). CD56 양성이었으며 조직 내 EBV-encoded RNA (EBER) transcripts in situ hybridization에서 종양 세포의 핵에 신호가 관찰되었다(Fig. 4). 이상의 소견으로 형질모세포림프종으로 확진하였다. 환자의 병기 결정을 위해 골수 검사를 시행하였고, 림프종의 침윤 소견은 관찰되지 않았다. 골수 조직 내 EBER 탐색자를 이용한 in situ hybridization은 음성이었다. K67항원에 대한 염색에서 90% 이상의 거의 모든 종양세포 핵이 양성 반응을 보였다.

치료 및 경과: 환자는 병기 검사 결과 Stage IE로



Fig. 2. PET scan showing a focus of hypermetabolism in the mass of left maxillary sinus area.

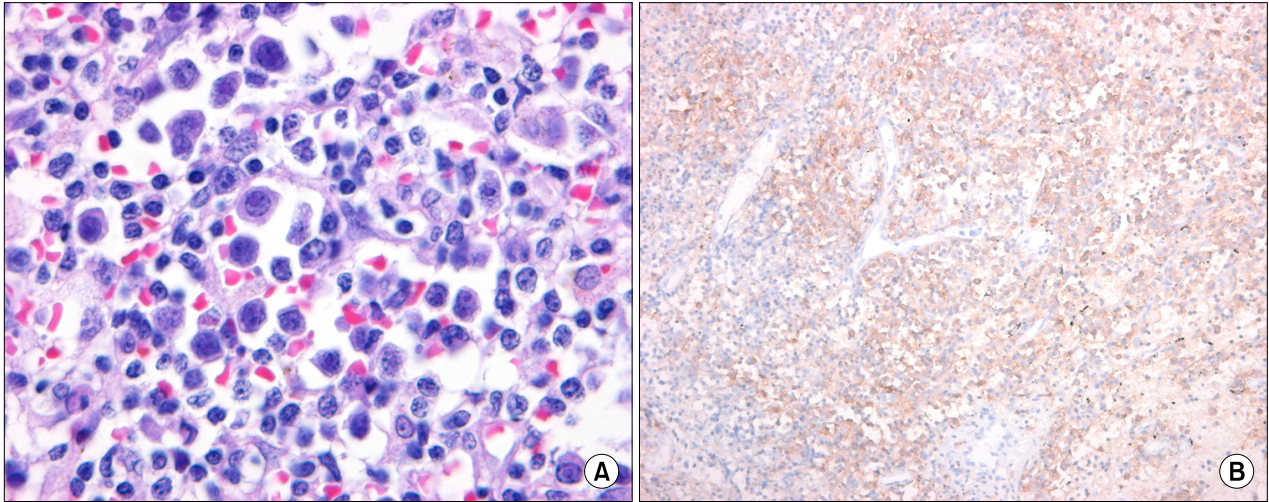


Fig. 3. (A) Tumor cells had moderate amount of cytoplasm and eccentric nuclei with prominent nucleus (H&E stain $\times 400$). (B) Immunohistochemical staining for CD38 is strongly positive in a diffuse fashion in nearly all tumor cells (CD38 stain $\times 100$).

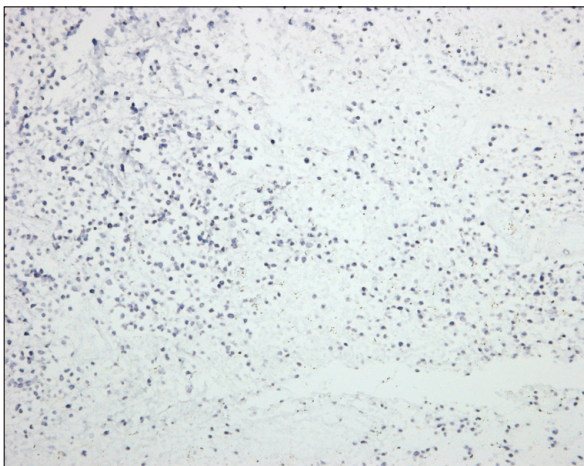


Fig. 4. Demonstration of Epstein-Barr virus encoded RNA (EBER) by in situ hybridization of Plasmablastic lymphoma cells.

CHOP 복합화학요법 3회 시행하였으나, 반응 평가에서 원발 부위의 크기가 더 증가하는 질병 진행 소견 보여 원발 병변 부위에 대해 방사선 치료 시행 후 항암 치료 약제 변경하여, ifosfamide, carboplatin, etoposide 복합화학요법 6회 치료 후 원발 부위의 크기 감소된 부분 관해 상태에서 환자 고령의 나이와 수행 능력 떨어져 추가적인 치료 하지 못하고 추적 관찰 중이다.

고 찰

1997년 Stein 등에 의해 HIV 양성인 환자에서 구강

내에서 발현하는 aggressive하고 독특한 면역조직 화학 특성을 갖는 non-Hodgkin's lymphoma가 처음 보고되었고,¹⁾ 이들 종양들은 미만성의 큰 세포들로 구성되어 있으며 높은 증식 지수를 나타내었다. 이전에는 미만성대세포림프종의 한 아형으로 생각되었으나 이 림프종은 CD20과 CD45에 음성을 나타내고 HIV와 연관된 점을 고려하여 HIV와 연관된 high grade 림프종의 새로운 아형으로 생각하고 이후 형질모세포림프종으로 불리게 되었다.

형질모세포림프종은 면역억제상태와 밀접한 연관이 있는데 특히 HIV 감염과 연관이 깊어서 151예의 HIV 형질모세포림프종 보고에 따르면 120 (79%)에서 HIV 감염과 연관이 있었고 나머지 31중에서도 15명에서는 장기 이식 후 면역억제제 복용이나 전신성 홍반성 루푸스나 크론병 등으로 스테로이드 등의 면역억제치료나 또는 만성 림프구성 백혈병으로 인해 항암치료 중 발생한 경우였다. 즉 89%의 환자가 면역억제와 연관된 형질모세포림프종으로 보고되었다.⁶⁾ 형질모세포림프종은 HIV 환자에서 발생하는 림프종 중 약 2.6%를 차지하고 따라서 AIDS-defining malignancy로 규명되어 있다.¹⁾ 구강 내 침범이 가장 흔하여 약 58%에서 구강 내 침범을 보인다.^{7,8)} 이후 HIV 음성 환자의 경부 림프절과 구강 등에 발생한 예가 보고되어 HIV 음성 환자에서도 고려되어야 함이 알려졌다.^{9,10)} HIV 음성 환자에서의 형질모세포림프종의 유병률은 아직까지 전혀 알려진 바 없고 증례보고들만이 있어 매우 드문 형태의 질환으로 생각된다.

또한 HIV 감염과 더불어 Epstein-Barr virus와 형질모세포림프종의 발현은 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 있는데, 형질모세포림프종 환자 중 약 75%에서 EBV 검사에서 양성을 보인다.¹¹⁾ 이번 증례의 환자도 EBV 검사에서 양성을 보였다. 그러나 형질모세포림프종 발생의 정확한 병태생리학적인 기전은 아직 밝혀지지 않은 부분이 많다.

형질모세포림프종은 대개 치료에도 불구하고 빠른 진행을 하여 나쁜 예후를 보이는 것으로 알려져 있다. 초기 보고에 따르면 여러 가지 치료의 시도에도 불구하고 진단 후 생존 기간이 대개 6개월 안팎에 그치고 있다.^{1,11,12)} 최근 HIV 양성인 환자의 형질모세포림프종의 경우 고강도 항레트로바이러스 치료를 통해 생존 기간이 연장되었다는 보고가 있지만¹³⁾ HIV 음성인 환자의 경우는 비록 소수의 환자를 대상으로 한 보고이나 HIV 양성 환자에 비해 더 나쁜 예후를 보이는 것으로 알려져 있다.²⁾ 형질모세포림프종은 아직까지 효과적인 화학요법은 정립되어 있지 않고 다양한 치료 방법이 시도되어 병기에 따라 복합화학요법에서부터 국소적 방사선 치료 등이 시도되어 왔다. 그러나 이 보고들은 대개 HIV 양성 환자들이 대상이므로 HIV 음성 환자들에게서 발생한 형질모세포림프종의 정확한 치료 성적은 보고된 바 없다.

저자들은 HIV 음성 환자에서 상악동에 발생한 형질모세포림프종을 경험하고 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

요 약

형질모세포림프종은 공격적인 진행을 보이는 림프종의 한 형태로 주로 사람면역결핍바이러스(HIV) 양성이고 CD4 수치가 200/mL 이하인 환자들에게서 발생한다. 이는 구강에 주로 발생하는 미만성대세포림프종의 한 아형으로 독특한 면역 염색 형태를 보이는 것으로 알려져 있다. 최근 HIV 음성 환자들에게서도 발생하는 증례 보고들이 있다. 이에 저자들은 HIV 음성인 74세 여자 환자에서 발생한 비강 내의 형질모세포림프종을 경험하고 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다. 이 환자는 조직학적 검사에서 형질모세포림프종이 확인되었는데 면역조직화학염색 소견에서 CD79a와 CD38에 양성이었었고, leukocyte common antigen과 T-cell, B-cell marker에는 음성이었다. 조직 내 Epstein-Barr virus-encoded RNA 탐색자를 이용한 in situ hybridization에서 양성 소견을 보였다. 이 증례는

한국에서 발생한 HIV 음성인 환자의 형질모세포림프종의 두 번째 보고이다.

참 고 문 헌

- 1) Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997;89:1413-20.
- 2) Teruya-Feldstein J, Chiao E, Filippa DA, et al. CD20-negative large-cell lymphoma with plasmablastic features: a clinically heterogeneous spectrum in both HIV-positive and -negative patients. *Ann Oncol* 2004;15:1673-9.
- 3) Tavora F, Gonzalez-Cuyar LF, Sun CC, Burke A, Zhao XF. Extra-oral plasmablastic lymphoma: report of a case and review of literature. *Hum Pathol* 2006; 37:1233-6.
- 4) Lin Y, Rodrigues GD, Turner JF, Vasef MA. Plasmablastic lymphoma of the lung: report of a unique case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:282-5.
- 5) Kim TS, Kang JM, Kim HW, et al. A case of plasmablastic lymphoma in the nasal cavity in a human immunodeficiency virus-negative patient. *Korean J Med* 2005;69:446-50.
- 6) Riedel DJ, Gonzalez-Cuyar LF, Zhao XF, Redfield RR, Gilliam BL. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity: a rapidly progressive lymphoma associated with HIV infection. *Lancet Infect Dis* 2008;8:261-7.
- 7) Flaitz CM, Nichols CM, Walling DM, Hicks MJ. Plasmablastic lymphoma: an HIV-associated entity with primary oral manifestations. *Oral Oncol* 2002;38:96-102.
- 8) Castillo J, Pantanowitz L, Dezube BJ. HIV-associated plasmablastic lymphoma: lessons learned from 112 published cases. *Am J Hematol* 2008;83:804-9.
- 9) Scheper MA, Nikitakis NG, Fernandes R, Gocke CD, Ord RA, Sauk JJ. Oral plasmablastic lymphoma in an HIV-negative patient: a case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:198-206.
- 10) Lin F, Zhang K, Quiry AT Jr, Prichard J, Schuerch C. Plasmablastic lymphoma of the cervical lymph nodes in a human immunodeficiency virus-negative patient: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:581-4.
- 11) Colomo L, Loong F, Rives S, et al. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation represent a heterogeneous group of disease entities.

- Am J Surg Pathol 2004;28:736-47.
- 12) Dong HY, Scadden DT, de Leval L, Tang Z, Isaacson PG, Harris NL. Plasmablastic lymphoma in HIV-positive patients: an aggressive Epstein-Barr virus-associated extramedullary plasmacytic neoplasm. Am J Surg Pathol 2005;29:1633-41.
- 13) Lester R, Li C, Phillips P, et al. Improved outcome of human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma of the oral cavity in the era of highly active antiretroviral therapy: a report of two cases. Leuk Lymphoma 2004;45:1881-5.
-