

림프절생검과 골수검사를 통해 진단된 다중심성 캐슬만병 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 ¹진단검사의학교실, ²병리학교실, ³혈액종양내과학교실

박상혁¹ · 박찬정¹ · 허주령² · 장성수¹ · 지현숙¹ · 서철원³

A Case of Multicentric Castleman's Disease Diagnosed with Lymph Node Biopsy and Bone Marrow Examination

Sang Hyuk Park, M.D.¹, Chan-Jeoung Park, M.D.¹, Jooryung Huh, M.D.²,
Seongsoo Jang, M.D.¹, Hyun-Sook Chi, M.D.¹ and Cheolwon Suh, M.D.³

Departments of ¹Laboratory Medicine, ²Pathology, ³Internal Medicine,
University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Castleman's disease (CD) is an uncommon lymphoproliferative disorder presenting with a variable spectrum of clinical manifestations. CD is classified into two subtypes, Localized CD and Multicentric CD, by clinical manifestation, and is divided into 2 histopathologic types: a hyaline-vascular type (HV) or a plasma-cell type (PC). Multicentric CD show PC type predominantly and show systemic symptoms, such as fever, night sweat, malaise, ascites, edema, and more than half show multiple lymphadenopathy and hepatosplenomegaly. We report a case of 67 year old man with multicentric CD presented with fever of unknown origin and diagnosed with lymph node biopsy and bone marrow examination with a brief review of the literature. (*Korean J Hematol 2009;44:172-176.*)

Key Words: Multicentric Castleman's disease, Lymph node biopsy, Bone marrow examination

문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

서 론

캐슬만병(Castleman's disease)은 1956년 Benjamin Castleman에 의해 처음 기술된 드문 림프절증식증의 한 종류로서 림프선과오종, 여포성 림프결절종, 혈관여포성 종격림프선증식증 등으로도 불려지며 조직병리학적 소견에 따라 유리체-혈관형(hyaline-vascular type)과 형질세포형(plasma cell type), 임상적 소견에 따라 국소형(localized type)과 다중심성(multicentric type)으로 구분된다. 불명열을 주소로 내원한 67세 환자의 림프절생검과 골수검사를 통해 다중심성 캐슬만병으로 진단한 증례 1예를 골수검사 소견을 중심으로

증례

환자: 67세, 남자

주소: 불명열

현병력: 환자는 내원 3개월 전부터 특별한 이유 없이 운동성 호흡 곤란이 발생하였으며, 타병원에서 폐기능 검사 등을 실시하였으나 이상이 없었다. 동반된 오심 등의 증상으로 복부 컴퓨터 단층촬영을 실시하여 우측 흉막삼출과 림프종이 의심되는 소견을 보여 타병원에 입원하였다. 환자는 입원 기간 중 약 40도의 고열 및 오한과 함께 빈혈과 혈소판감소증 등의 증상이 발생하

접수 : 2009년 4월 14일, 수정 : 2009년 7월 29일

승인 : 2009년 7월 29일

교신처자 : 박찬정, 서울시 송파구 아산병원길 86

⑨ 138-736, 서울아산병원 진단검사의학과

Tel: 02-3010-4508, Fax: 02-478-0884

E-mail: cjpark@amc.seoul.kr

Correspondence to : Chan-Jeoung Park, M.D.

Departments of Laboratory Medicine, Asan Medical Center and

University of Ulsan College of Medicine

388-1, Pungnap-2dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-4508, Fax: +82-2-478-0884

E-mail: cjpark@amc.seoul.kr

였고, 운동성 호흡곤란 증상도 호전되지 않아 골수검사를 시행하였으나 특이 소견이 발견되지 않았다. 환자의 우측 서혜부 림프절의 절제생검을 시행하여 하였으나 혈소판감소증에 의한 출혈경향 때문에 보류하였고 고열에 대해 경험적 항생제 사용 중 환자가 원해 본원으로 전원되었다.

과거력: 내원 1년 전 넘어진 후 외상성 뇌출혈로 수술받은 병력이 있었고, 과거 40년간 하루 담배 반갑, 소주 반 병씩 마셔왔다.

가족력: 특이 병력은 없었다.

이학적 소견: 입원 당시 만성병색을 보였고, 결막은 창백하였으며 우측 하악 및 양측 서혜부 림프절에 운동성이고 부드러우며 경한 통증을 보이는 림프절종대(2~3 cm)를 보였고, 양측 하지에 중등도의 합요부종 소견을 보였으며 간비종대는 관찰되지 않았다.

검사 소견: 입원 당시 말초혈액소견상 백혈구수 $7.0 \times 10^3/\mu\text{L}$, 혈색소 7.5 g/dL, 헤마토크립트 22%, Mean corpuscular volume (MCV) 81.7 fL, Mean corpuscular hemoglobin (MCH) 27.7 pg, Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) 33.8 g/dL, 혈소판수 $33 \times 10^3/\mu\text{L}$ 을 보였다. 말초혈액도말표본에서 난형, 타원형, 분열, 유극 적혈구 등의 중등도의 이형적혈구 증다증과 함께 백혈구의 독성변화 소견을 보였다. 일반화학검사상 철 117 $\mu\text{g/dL}$, 총철결합능 193 $\mu\text{g/dL}$, 페리틴 930 ng/mL, Blood urea nitrogen (BUN) 25 mg/dL, 크레아티닌 1.3 mg/dL, 단백 6.0 g/dL, 알부민 2.7 g/dL, Aspartate aminotransferase (AST) 23 IU/L, Alanine aminotransferase (ALT) 20 IU/L, Alkaline phosphatase (ALP) 126 IU/L, 총빌리루빈 0.7 mg/dL, C-reactive protein (CRP) 5.16 mg/dL, Erythrocyte sedimentation rate (ESR) 16 mm/hr, Human immunode-

ficiency virus (HIV) 항원/항체 음성/음성, Lactate dehydrogenase (LD) 291 IU/L 소견을 보였다. 외부 병원 복부CT 자문판독 소견상 복강 및 후복강내, 양측 서혜부, 양측 경부의 다발성 림프절종대와 간비종대 소견을 보였다.

골수검사 소견: 골수천자에서 약 2%의 미성숙림프구가 관찰되었고 골수생검에서 세포총밀도는 80%로 증가되었다. 유리질화 물질, 방추세포, 조직구, 림프구, 형질세포들로 구성된 여러 개의 육아종성 병변을 관찰할 수 있었으며, 거대핵세포는 고배율시야당 4.0개로 증가되었고 다수의 군집형성이 관찰되었으나 뚜렷한 이형성은 없었으며(Fig. 1), 다클론성 형질세포의 간질성 증식 소견이 관찰되었다. 면역조직화학염색상 CD3 양성 소형 T림프구, CD20 양성 소형 B림프구와 CD79a, CD138 양성 및 lambda 경쇄 우위를 보이는 형질세포가 관찰되었으며(Fig. 2), CD21, CD30, CD34, Anaplastic lymphoma kinase (ALK), Human herpesvirus-8 latent nuclear antigen (HHV-8 LNA)은 음성이었다.

림프절생검 소견: 우측 서혜부림프절 절제생검 소견상 혈관근종성 증식 소견을 보였고(Fig. 3), 면역조직화학염색상 방추형세포에 Smooth muscle antibody (SMA) 양성, 소정맥에 CD34 양성, 종자중심에 CD20, CD4, CD8 양성이었으며, Ki-67 labeling index가 1~2% 미만이었고, S100, CD23, CD21, CD1a, ALK, HHV-8 LNA, Ebstein-barr virus (EBV), CD10, Bcl-6은 음성이었으며 HHV-8에 대한 PCR검사에서도 음성이었다.

진단 및 경과: 이상의 소견으로 HHV-8 음성인 다중심성 캐슬만병의 골수 침범으로 진단되었다. 프레드니솔론(prednisolone) 25 mg 2회/일, 7일 치료 후 임상적 소견과 혈소판감소증 및 LD 수치 호전을 보였고, 진단

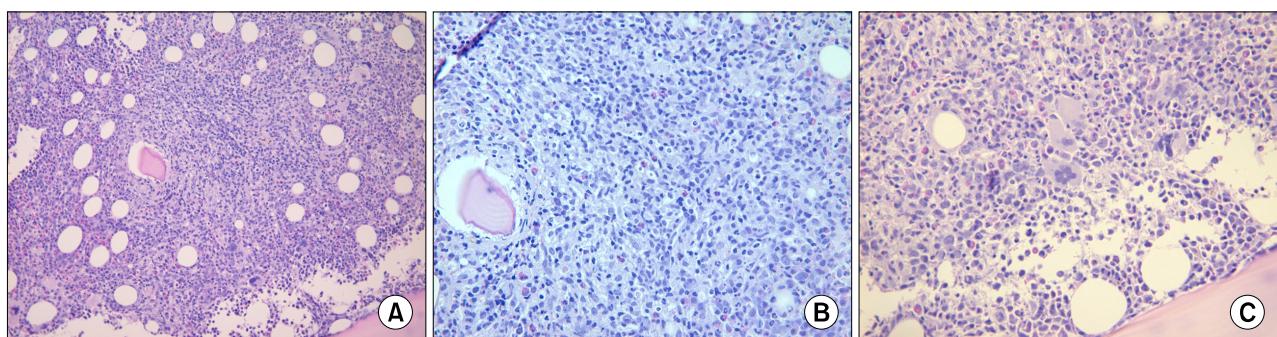


Fig. 1. A large fibronodular granulomatous lesion composed of small lymphocytes, spindle cells, histiocytes and plasma cells (A and B) and megakaryocytic hyperplasia with frequent cluster formation (C) on bone marrow biopsy (H&E stain, (A) $\times 200$, (B) $\times 400$, (C) $\times 400$).

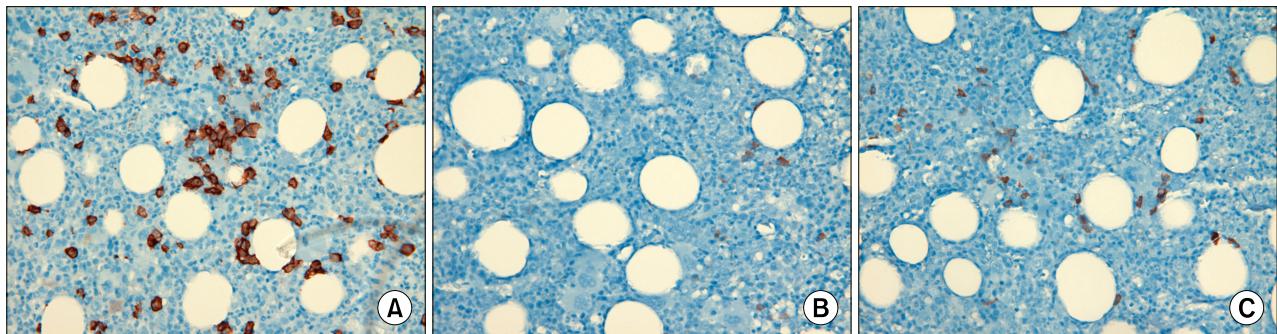


Fig. 2. Interstitial polyclonal plasma cell hyperplasia with CD138 positivity and lambda light chain predominance (Immunohistochemistry, $\times 400$, A) CD138, (B) kappa light chain, (C) lambda light chain.

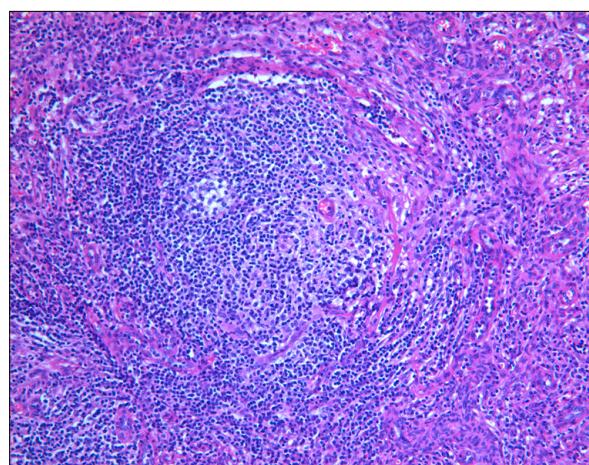


Fig. 3. An angiomyoproliferative lesion on lymph node biopsy (H&E stain, $\times 200$).

1개월 후 시행한 골수검사 소견에서 이상소견이 없었으며 퇴원 후 프레드니솔론 사용량을 줄이면서 특별한 재발 소견 없이 종양내과 외래에서 추적 중이다.

고 찰

캐슬만병은 조직병리학적 소견에 따라 유리체-혈관형, 형질세포형의 2가지로 구분되고 임상적으로 국소형과 다중심성의 2가지로 구분된다.^{1,2)} 유리체-혈관형은 거의 증상이 없으며 빈혈이나 ESR의 상승과 같은 검사실 이상도 잘 나타나지 않는다. 조직학적으로 비정상적인 여포와 여포사이 혈관증식을 보이며 여포들은 비정상적으로 퇴화된 종자중심을 둘러싸고 있는 동심원상으로 배열된 소림프구로 구성된 확장된 외투층을 가진다. 종자중심은 여포수지상세포(follicular dendritic cells)와 혈관내피세포들로 구성되고, 여포 사이

에는 종자중심을 관통하는 작은 유리질화된 혈관의 과다증식을 보인다.^{3,4)}

형질세포형은 열, 발한, 림프절병증, 간비종대 등의 증상이 더 잘 발생하고 저색소성빈혈, ESR의 상승, 다클론성 고감마글로불린혈증, 저알부민혈증, 골수의 형질세포 증가, 혈소판증가증 등의 검사상 이상을 보인다. 조직학적으로 특별한 혈관 증식이나 유리질화가 없는 정상 종자중심이 있으며 뚜렷한 다클론성 성숙형 질세포층이 존재하는 것이 특징이다.³⁾

국소형 캐슬만병은 유리체-혈관형이 85%를 차지하고, 형질세포형이 15%를 차지한다. 때때로 혼합형이 발견되기도 한다. 진단 시 대부분의 환자는 증상이 없이 흉부 방사선 촬영상 우연히 나타나는 경우가 많으며, 원형의 종격동 또는 폐문부 종괴로 나타나 흉선종 또는 기관지 선종으로 자주 오인된다.^{3,4)} 유리체-혈관형의 종격동내 병변은 CT촬영 시 비침습적 단일 종괴, 림프절병증, 림프절병증을 동반한 침윤성 병변 등의 3 가지 형태를 띠게 되며, 형질세포형의 경우 미만성 종격동 림프절병증의 형태를 주로 보인다.^{5,6)}

다중심성 캐슬만병은 고령의 환자에서 잘 발생하며, 환자들은 발열, 약간 발한, 무력감, 식욕부진, 체중감소, 다발성 말초림프절병증 등의 전신적 증상과 함께 간비종대, 흉막삼출, 심낭삼출, 피부발진, 류마티스성 증상, 신부전, 발작, 말초신경병증, ESR의 상승, 빈혈, 고감마글로불린혈증, 저알부민혈증, 혈소판감소증, 단백뇨 등이 흔히 발생한다. 국소형보다 형질세포형이 더 많이 관찰되며 여포의 과증식이 특징적인 소견으로, 명료한 경계와 함께 드문 혈관 증식을 보이는 일반적인 과증식 소견에서부터 불분명한 경계를 보이는 비정상적인 형태까지 모두 보일 수 있다. 비정상적 여포의 바깥층은 작은 외투층 림프구들로 구성되며, 여포 사이 조직은 많은 부분을 다클론성 형질세포가 차지하

고, T세포가 일부분을 차지한다.^{1-4,7)}

캐슬만병에서 HHV-8과 Interleukin-6 (IL-6)의 역할에 대한 인식이 병태생리에 대한 이해와 새로운 치료방침의 확립에 기여하였다. HHV-8은 카포시육종과 연관되어 있고 카포시육종은 다중심성 캐슬만병 환자의 13%에서 발생하는 것으로 알려졌으며, 인간면역결핍바이러스(HIV) 양성인 다중심성 캐슬만병 환자에서 거의 대부분이 HHV-8에 동시감염되어 있고 HHV-8의 양과 증상 발현 간의 양의 상관관계가 있다고 밝혀졌다. HHV-8에 감염된 세포는 림프절의 외투층에서 발견되었고, 단일 IgM lambda를 표현하지만 다클론성이다.^{8,9)} HIV와 연관된 캐슬만병은 대부분 형질세포형 또는 형질모세포형이고 증상은 어떠한 CD4 양성 세포수에서도 일어날 수 있다. 또한 매우 빠르게 진행되는 특징을 지녀 HIV 양성인 다중심성 캐슬만병 환자의 잔여생존기간은 평균 14개월인 것으로 밝혀졌다.^{9,10)}

또한 염증 사이토카인이 다중심성 캐슬만병 환자의 다양한 증상 발현과 연관되어 있는데, B 세포의 잠재적 자극원인 IL-6가 다중심성 캐슬만병 환자의 과증식된 림프절 종자중심 안에 풍부하게 표현되어 있다. HHV-8은 인간 IL-6와 25% 상동성을 지닌 바이러스성 IL-6을 표현하고 이는 HHV-8에 특이적이며 다중심성 캐슬만병 환자에서 현저히 나타나 형질세포의 증식과 혈관내피세포 성장인자(VEGF)의 형성을 유도한다. 인간 IL-6은 JAK/STAT 신호전달체계를 활성화하는데 바이러스성 IL-6도 수용체를 공유함으로써 같은 효과를 나타낸다.^{10,11)}

Kim 등¹²⁾이 2000년에 발표한 22명(1989~1998년)의 캐슬만병 환자를 대상으로 한 연구에서 국소형(10명)에서는 8명이 유리체-혈관형, 2명이 형질세포형이었으나 다중심성(12명)에서는 3명이 유리체 혈관형, 9명이 형질세포형으로 상반된 결과를 보였다. HIV 양성인 환자는 없었고 4명의 환자에서 HHV-8 양성이었으며 모두 형질세포형의 다중심성 캐슬만병이었다. 면역조직화학염색에서 CD21 양성인 여포수지상세포의 증식(follicular dendritic cell hyperplasia)과 S-100 양성인 수지간망상세포의 증식(interdigitating reticulum cell hyperplasia)을 보이는 경우가 50%에서 관찰되었으며, HHV-8 양성군에서 CD34 양성인 혈관내피세포의 증식과 CD54 양성인 세포간부착분자(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)의 표현, IL-6 염색성이 유의하게 증가하였음을 보고하였다.

HHV-8 양성 다중심성 캐슬만병 환자에서의 골수검사 소견에 대해서는 보고된 바가 있으나 음성 환자의

골수검사 소견에 대해서는 몇몇 증례보고에서만 단편적으로 언급되어 있는 상황이다. HHV-8 양성 환자에서는 세포충실도의 증가, 거대핵세포의 증식 및 군집형성, 거대핵세포의 이형성 소견이 대부분의 환자에서 관찰된다. 가장 중요한 소견은 유리질화되고 퇴화된 종자중심을 보이는 작은 림프소절(lymphoid follicle)의 존재이고 퇴화된 종자중심 주위로 외투층 림프구가 동심원형으로 둘러싸는 형태를 보인다. 형질세포는 5~20% 정도로 증가되며 때때로 형질모세포가 외투층 림프구 사이로 증식할 수 있는데 이 때 형질모세포는 lambda 경쇄 단클론성을 보인다. 반대로 간질성으로 흩어져 있는 형질세포의 경우 상대적으로 lambda 경쇄가 증가되지만 다클론성을 보인다. 또한 면역조직화학 염색상 HHV8-LNA가 형질모세포에서 양성 소견을 보이는데 HHV8-LNA 양성 형질모세포는 CD20, CD79a는 양성이지만 CD138, CD34는 음성을 나타낸다.¹³⁾ 반면 HHV-8 음성인 환자에서는 퇴화된 림프소절과 함께 다클론성 혈관주위 형질세포가 증식되나 kappa 경쇄 우위를 보인다고 증례보고에서 보고된 바 있다.¹⁴⁾ 본 증례에서는 80% 정도의 세포충실도 증가와 거대핵세포의 증식 및 군집 형성이 관찰되었고 유리질화되고 퇴화된 종자중심을 보이는 작은 림프소절과 CD138 양성인 간질성 형질세포의 증가를 보였으며 형질세포에서 lambda 경쇄 우위를 보여서 HHV-8 양성 환자의 골수침범 형태와 유사한 소견을 보였지만 환자는 HHV8-LNA 면역조직화학염색상 음성이었으며 뚜렷한 외투층 림프구의 동심원형 배열은 관찰되지 않았다.

본 증례에서는 전신적인 증상을 보이는 고령의 환자라는 점, 림프절생검에서 면역조직화학염색상 CD34, SMA 양성 및 종자중심림프구의 CD10, Bcl-6 음성, CD4, CD8 양성 소견으로 T 세포 림프구의 단클론성과 여포림프종, 베켓림프종을 배제하였으며 CD20 양성 소견으로 외투층 B림프구 증식을 증명하여 혈관증식과 종자중심 림프구의 증식 및 외투층 림프구의 증식을 보이는 캐슬만병의 진단을 내렸다. 골수생검 소견상 세포충실도의 증가 및 거대핵세포의 증식과 함께 결핍된 종자중심을 보이는 작은 림프소절과 간질성 형질세포의 증식, 유리질화 물질과 방추세포, 조직구, 림프구의 증식을 보이는 여러 개의 육아종성 병변이 관찰되었고 면역조직화학염색상 CD3, CD20, CD79a 양성 소견으로 림프구의 단클론성을 배제하였으며 CD15, CD30 음성 소견으로 호지킨병의 골수 침범을 배제할 수 있었다. 이는 HHV-8 양성인 다중심성 캐슬만병의 골수침범 소견과 일치하여 임상적으로는 다중심성이

고 조직병리학적으로는 유리질-헬관형과 형질세포형의 특징을 모두 보이는 혼합형의 캐슬만병의 골수침범 진단을 내릴 수 있었다. 반면 증상 발현의 심각도와 관련있는 HHV-8은 림프절과 골수생검 모두 면역조직화 학염색상 음성이었고 형질세포는 HHV-8 음성인 증례 보고와 다른 lambda 경쇄 우위를 보였다. 많은 환자에서 여포수지상세포의 증식을 증명하는 CD21 양성 소견을 보이나 이번 증례에서는 음성이었던 점은 특기할 만하다고 생각되며 본 증례에서는 시행하지 않았지만 IL-6 면역화학염색을 실시해 치료시 IL-6 단일클론항체의 도입 유무를 판정하는 것도 치료적인 면에서 도움이 될 것이라 생각된다.

요 약

캐슬만병은 다양한 임상적 양상을 보이는 드문 림프증식질환으로 임상 증상에 따라 국소형과 다중심성으로, 조직병리학적 소견에 따라 유리체-헬관형, 형질세포형으로 나뉘어진다. 다중심성 캐슬만병은 형질세포형이 많으며 발열, 야간 발한, 무력감, 복수, 부종 등의 전신적 증상과 함께 반수 이상에서 다발성 림프절증대와 간비증대를 보인다. 저자들은 불명열을 주소로 내원한 67세 남자의 림프절 생검과 골수검사를 통해 다중심성 캐슬만병으로 진단한 증례 1예를 경험하였으며, 문현고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Jongsma TE, Verburg RJ, Geelhoed-Duijvestijn PH. Castleman's disease: a rare lymphoproliferative disorder. *Eur J Intern Med* 2007;18:87-9.
- 2) Kim EA, Lee CG, Kim HS. Two cases of Castleman's disease in children. *J Korean Pediatric Soc* 2003;46: 203-6.
- 3) Herrada J, Cabanillas FF. Multicentric Castleman's disease. *Am J Clin Oncol* 1995;18:180-3.
- 4) Maslovsy I, Uriel L, Lugassy G. The heterogeneity of Castleman disease: report of five cases and review of the literature. *Am J Med Sci* 2000;320:292-5.
- 5) Shahidi H, Myers JL, Kvale PA. Castleman's disease. *Mayo Clin Proc* 1995;70:969-77.
- 6) McAdams HP, Rosado-de-Christenson M, Fishback NF, Templeton PA. Castleman disease of the thorax: radiologic features with clinical and histopathologic correlation. *Radiology* 1998;209:221-8.
- 7) Frizzera G. Atypical lymphoproliferative disorders. *Neoplastic Hematopathology*. Williams & Wilkins, 2001:569-622.
- 8) Du MQ, Liu H, Diss TC, et al. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infects monotypic (IgM lambda) but polyclonal naive B cells in Castleman disease and associated lymphoproliferative disorders. *Blood* 2001;97:2130-6.
- 9) Dupin N, Diss TL, Kellam P, et al. HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood* 2000;95:1406-12.
- 10) Parravicini C, Corbellino M, Paulli M, et al. Expression of a virus-derived cytokine, KSHV vIL-6, in HIV-seronegative Castleman's disease. *Am J Pathol* 1997;151:1517-22.
- 11) Kishimoto T, Akira S, Narasaki M, Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood* 1995;86:1243-54.
- 12) Kim JE, Kim CJ, Park IA, et al. Clinicopathologic study of Castleman's disease in Korea. *J Korean Med Sci* 2000;15:393-8.
- 13) Bacon CM, Miller RF, Noursadeghi M, McNamara C, Du MQ, Dogan A. Pathology of bone marrow in human herpes virus-8 (HHV8)-associated multicentric Castleman disease. *Br J Haematol* 2004;127: 585-91.
- 14) Kreft A, Weber A, Springer E, Hess G, Kirkpatrick CJ. Bone marrow findings in multicentric Castleman disease in HIV-negative patients. *Am J Surg Pathol* 2007;31:398-402.