

동종 조혈모세포이식 후 속발된 호지킨림프종유사 이식 후 림프증식질환

인제대학교 의과대학 부산백병원 내과학교실

이상민 · 김기향 · 강명주 · 최문영 · 이원식 · 주영돈

Hodgkin's Lymphoma-like Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Sang Min Lee, M.D., Ki Hyang Kim, M.D., Myung Joo Kang, M.D.,
Moon Young Choi, M.D., Won Sik Lee, M.D. and Young Don Joo, M.D.

Department of Internal Medicine, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) recipients have a risk of post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD), which normally develops in Epstein-Barr virus (EBV) transformed donor B lymphocytes. The incidence of Hodgkin's lymphoma (HL) ranges from 1.8% to 3.4% of PTLD after HSCT. There are no case reports of early onset HL-like PTLD that developed less than one year after HSCT. We encountered a case of early onset PTLD after an unrelated HSCT following reduced-intensity conditioning with cyclophosphamide/fludarabine/thymoglobulin. A 24 year old patient with severe aplastic anemia developed multiple lymphadenopathies at day 95 after HSCT. The excisional biopsy revealed HL-like PTLD, which tested positive to immunohistochemical staining for the EBV. The Ann Arbor stage was IIA. Immunosuppressive agents were discontinued for 2 weeks in order to induce a graft-versus-lymphoma effect without a response. A total 4 cycles of chemotherapy with doxorubicin (adriamycin)/bleomycin/vinblastine/dacarbazine (ABVD) and radiotherapy (total dosage 3,400 cGy) were then carried out. The response to salvage treatment was complete remission. The patient showed no evidence of the disease at the follow-up performed 32 months after HSCT. (Korean J Hematol 2009;44:278-283.)

Key Words: Posttransplant lymphoproliferative disorder, Hodgkin's lymphoma, Hematopoietic stem cell transplantation

서 론

이식 후 림프증식질환(posttransplantation lymphoproliferative disorder, PTLD)은 이식환자에게 발생하는 부작용의 하나이다. 발생원인은 Epstein-Barr virus (EBV)의 감염에 대한 저항력 약화로 추정되고 있다.

접수 : 2009년 8월 23일, 수정 : 2009년 12월 2일

승인 : 2009년 12월 8일

교신저자 : 주영돈, 부산시 부산진구 개금동 633-165

⑨ 614-735, 인제대학교 의과대학 부산백병원
내과학교실

Tel: 051-890-6270, Fax: 051-895-6977

E-mail: yjoo@inje.ac.kr

PTLD는 이식에 사용된 면역억제제의 종류와 강도 등에 따라서 그 발생율이 조혈모세포이식은 0.6%, 신장이식은 1~5%, 심장이식은 1.8~2.0%, 간이식은 3.6~7.3%로 각각 보고되고 있다.¹⁾ 새로운 면역억제요법과 이식술 빈도의 증가로 인해 PTLD의 발생빈도도 점차 증가되고 있다. 우리나라에서 보고된 PTLD는 병리학적으로 호지킨림프종(Hodgkin's lymphoma, HL) 또는

Correspondence to : Young Don Joo, M.D.

Department of Internal Medicine, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine

633-165, Gaegum-dong, Busangin-gu, Busan 614-735, Korea
Tel: +82-51-890-6270, Fax: +82-51-895-6977

E-mail: yjoo@inje.ac.kr

비호지킨림프종(Non-Hodgkin's lymphoma, NHL)이었다.^{1,2)} HL유사 PTLD의 국내 보고에는 없었으며 국외에서만 보고된 바 있다.³⁾

저자들은 우리나라에서 처음으로 동종조혈모세포이식 후 HL과 유사한 질환으로 분류되는 PTLD 환자의 치료에 대한 경험을 문헌고찰과 함께 보고한다.

증례

24세 남자가 두통과 호흡곤란을 주소로 내원하여 시행한 전혈구계산에서 백혈구 $2,280 \times 10^9/L$ (참고치 4~ $10 \times 10^9/L$), 절대호중구 $478 \times 10^9/L$, 혈색소 5 g/dL (14~18 g/dL), 혈소판 $20 \times 10^9/L$ (140~440 $\times 10^9/L$), 그물적혈구는 0.53% (1.5~4%)이었고, 골수흡인검사에서 비정상세포는 발견되지 않았으며 골수생검에서 세포충실도가 10% 이하인 저충실성 골수로 판독되었다(Fig. 1). 염색체검사의 결과는 46, XY[20]이었고, 그 외 검사실 결과나 신체검사에서 특이사항은 없었다. 이상의 결과로 중증 재생불량빈혈로 진단되어 4개월 동안 보존적 치료를 시행하였다.

주조직적합항원(human leukocyte antigen)이 일치하는 비혈연 공여자로부터 동종 조혈모세포이식을 시행하였다. 이식 전 수혜자의 혈청학적 바이러스 검사는 음성이었다. 저강도 전처치로 fludarabine $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ (D-6~D-2), thymoglobulin $3 \text{ mg}/\text{kg}$ (D-4~D-2), cyclophosphamide $50 \text{ mg}/\text{kg}$ (D-3~D-2)을 투여하였고, T 림프구를 제거하지 않은 공여자의 골수를 정맥주입을 하였다. 주입된 CD34 양성세포수는 $1.82 \times 10^6/\text{kg}$ 이었다. 이식편대숙주병(graft-versus-host disease, GVHD)

을 예방하기 위해 이식 1, 3, 5, 11일째 methotrexate와 이식 -1일부터 cyclosporine을 투여하였다. 호중구와 혈소판의 생착일은 각각 이식 후 13일과 15일이었다. 이식 후 30일째, variable number of tandem repeats (VNTR) 검사로 완전 키메리즘을 확인하였다. 이식 후 31일째, cytomegalovirus (CMV) 양성이 발견되어 ganciclovir를 21일 동안 투여하였다. 이 당시 림프구 분획 검사로 B세포군 분포의 감소를 확인하였다. 이식 후 48일째, 골수흡인검사로 세포충실도 40~50%를 확인하였고, 염색체검사 결과는 46, XX[20]이었다.

이식 후 95일째부터 왼쪽 턱밑에서 압통이 느껴지는 덩이가 발견되었다. 경부 전산화단층촬영에서 림프증식질환이 의심되었다(Fig. 2). 덩이에 대한 생검에서 CD20(+), CD30(+), EBV(+), CD15(−), CD3(−)와 Reed-Sternberg (RS)-유사세포를 발견하였다(Fig. 3). 혈액으로 시행한 EBV 관련검사에서 EBV VCA IgM (−), EBV VCA IgG (+), EBV EA IgG (−), EBV EBNA IgG 4.64 (+)으로 측정되었다. 이상의 검사결과로부터 PTLD의 일종인 호지킨림프종유사질환으로 진단하였다. 이 당시 B세포와 T세포군 분포에 대한 림프구 분획검사와 LDH는 정상범위임을 확인하였다. 골수흡인검사에서 림프종유사질환의 골수침범을 발견하지 못하였다(Fig. 4). 양전자방출단층촬영술(positron emission tomography, PET)로 후인두강과 양쪽 목부위 림프절 병변들을 확인하였고(Fig. 5), Ann Arbor 병기로 제 II A 병기였다.

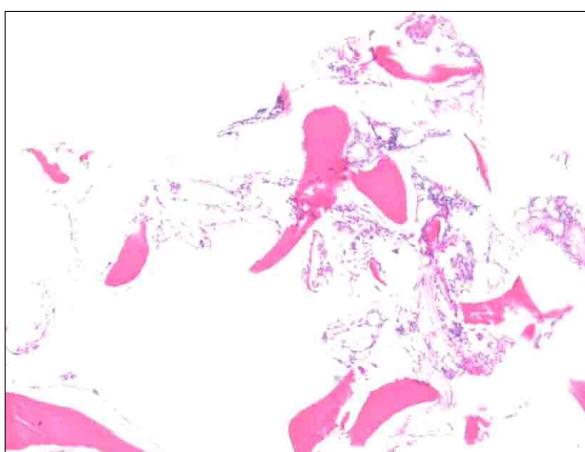


Fig. 1. Bone marrow finding at diagnosis of severe aplastic anemia (cellularity 10%, H&E stain, $\times 40$).

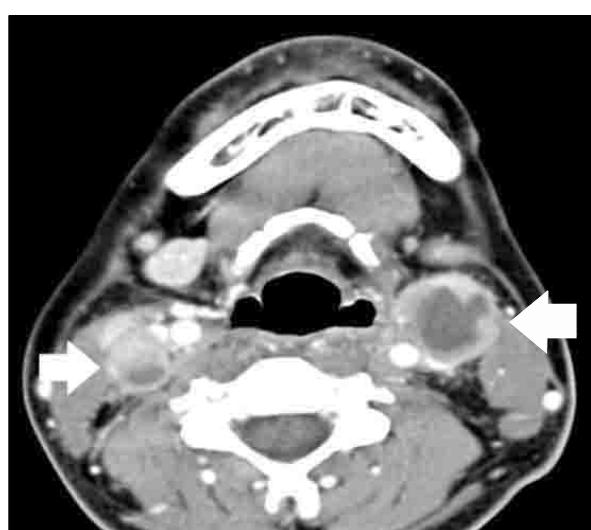


Fig. 2. CT scan of neck at initial diagnosis of PTLD. Multiple enlarged cervical lymph nodes (arrows) with heterogeneous enhancement and relatively clear perinodal fat plane at both neck and lateral group of left retropharyngeal lymph node.

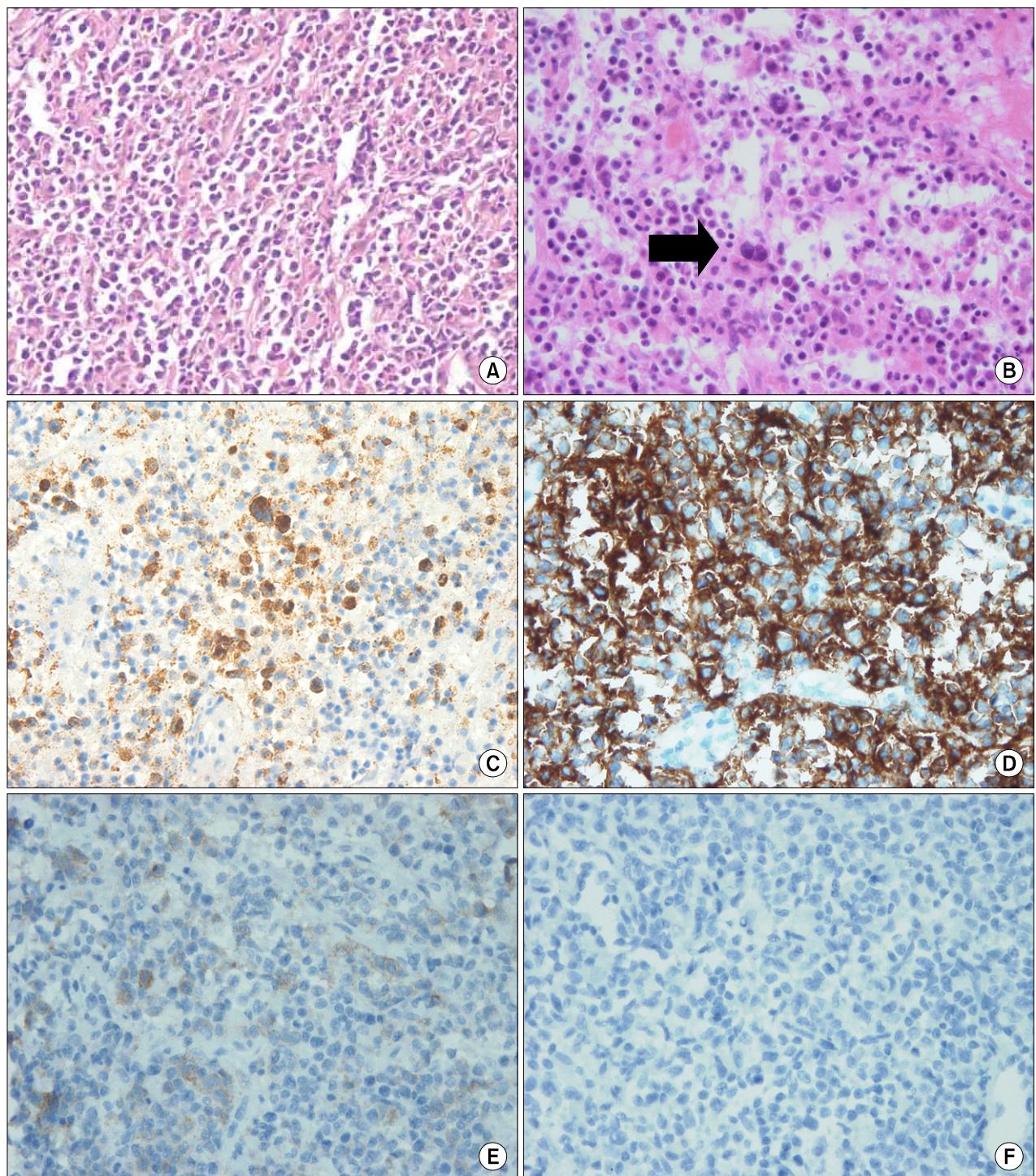


Fig. 3. Pathologic findings of neck lymph node biopsy. (A) B lymphocyte maturation with small lymphocyte, medium size lymphoid cell, plasma cell, and immunoblast (H&E stain). (B) RS cell-like atypical immunoblast (arrow) and atypical lymphoid cells (H&E stain). (C) Positive for EBV *in situ* hybridization. (D) Positive for CD20 stain (B lymphocyte marker) within small lymphocyte, Reed Sternberg cell-like immunoblast and atypical lymphoid cells. (E) Positive for CD30 stain. (F) Negative for CD15 stain.

이식 후 154일째부터 면역억제제인 cyclosporine은 중단하였으나 병변의 크기에는 변화가 없었다. ABVD [doxorubicin (adriamycin)/bleomycin/vinblastine/dacar-

bazine] 항암화학요법을 4주기 시행하였으며, 국소치료로서 방사선요법(총 선량 3,400 cGy)을 추가하였다. 추적영상검사에서 완전판해를 보였고, 이식 후 32개월

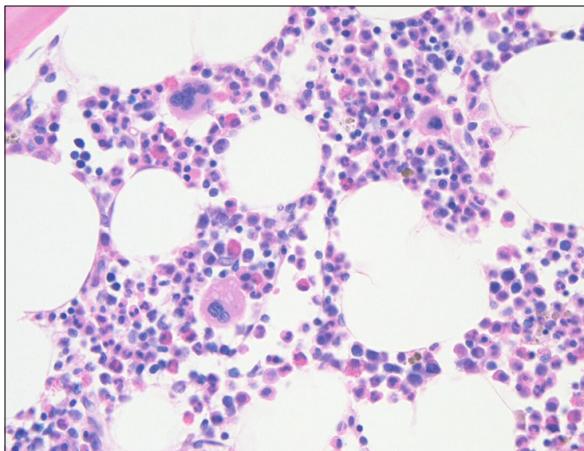


Fig. 4. Bone marrow finding at diagnosis of PTLD (Cellularity 50~60%, H&E stain, $\times 40$). The maturation sequence of myeloid and erythroid series is normal. Lymphoid cells are decreased and most cells are small mature forms.

의 경과관찰동안 중증의 합병증이나 부작용은 없었다.

고 찰

고령장기 및 조혈모세포 이식 후 이차성 종양의 발생의 위험은 증가하는 것으로 알려져 있다. PTLD도 이차성 종양의 일부분으로 1969년 Penn 등이 신이식 환자에서 발생한 악성림프종 5예를 처음으로 보고하였다. PTLD는 B 림프구 증식질환으로서 전염성 단핵구증, 다세포군 림프구 증식증 등의 양성질환과 악성림프종과 같은 단세포군 악성종양을 포함한다. 많은 경우에서 림프구 내에서 EBV가 관찰되고 EBER-1 유전자로 인한 mRNA의 증가가 확인된다. 이 때문에 EBV에 의한 세포면역반응의 결합이 나타나고, PTLD가 발생하는 것으로 추정된다.⁴⁾

이식되는 장기에 따라 발생률이 다르다. 소장이식은 20%까지 보고되고, 그 다음으로 심폐이식이 9.4%로 발생률이 높다. 조혈모세포이식이 0.6%로 가장 낮은 빈도를 나타낸다.²⁾ 발생률의 차이는 면역억제요법의 강도 및 약제, EBV 또는 CMV 감염 유무의 관련성이 알려져 있다.⁵⁾

2001년 세계보건기구에서는 발현단계에 따라 (1) 조기 병변(early lesions), (2) 다형성(polymorphic), (3) 단형성(monomorphic), (4) HL와 HL유사 PTLD로 분류하였다.⁶⁾ PTLD는 이식 후 면역억제제 사용으로 T 림프구가 기능을 할 수 없는 환경에서 발생한다.⁷⁾ 추정되는 발생기전은 EBV에 감염된 T 림프구의 조절기능상실로 인해 B 림프구가 무제한 증식하는 것이다.

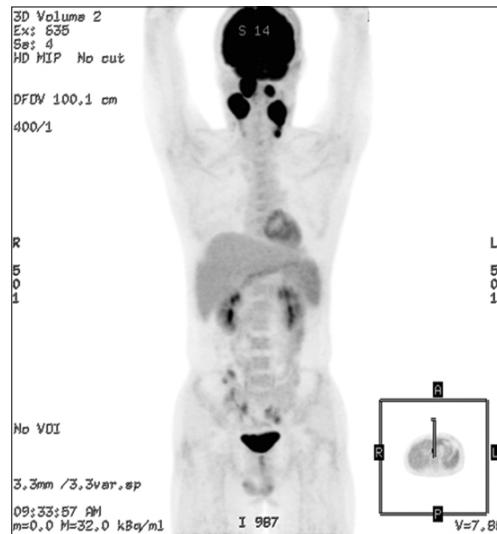


Fig. 5. PET-CT at initial diagnosis of PTLD. High metabolic lesions in both retropharyngeal spaces and both cervical lymph nodes (right II, III, left II, III and IV).

염색체 변이 및 속주세포의 암유전자 활성 등으로 발현되기도 한다.⁸⁾

PTLD는 이식 후 1년 이내 발생위험이 가장 높고, 그 이후로는 발생빈도는 감소하지만 지속적으로 발생한다.⁹⁾ 본 증례와 같은 이식 후 1년 이내 발생하는 조기형은 하나의 기관 또는 림프구역을 침범하고, 면역억제제의 감량에 잘 반응하는 것으로 알려졌으나 본 증례에서는 면역억제제 중단 이후에 병변의 변화가 없었다. EBV 양성인 경우가 많고, 종양유전자와 종양억제유전자의 변이는 없다.¹⁰⁾ 림프구로 구성된 팽창성 결절, B 림프구의 우세한 침윤, 핵의 이형성, 림프구 침윤내 피사의 동반, EBV-LMP1 양성 등의 소견으로 진단할 수 있다. 본 증례에서도 B 림프구로 구성된 팽창성 결절, 핵의 이형성, EBV *in situ hybridization* 양성을 확인할 수 있다. 하지만 이식 후 거부 반응과 감별이 필요하다.¹¹⁾

2008년 세계보건기구의 분류에서는 HL PTLD와 HL 유사 PTLD를 고전적 HL형 PTLD로 구분하였다. 본 증례는 20대 초반의 남성인 임상특징과 CD20의 균등한 발현, CD15 음성 및 주위세포에서도 확인되는 EBV 감염의 증거 등 면역표현형에서 HL PTLD와 구분되는 특징이 있기에 HL유사 PTLD라는 분류명을 사용하였다.

임상적으로 HL유사 PTLD는 림프절 이외에 광범위한 조직으로의 침범이 가능하다. 주로 소아/청소년기, 남성에서 발생하며 발생시기는 이식 후 3개월에서 12

년까지 보고되고 있다. 조직에 대한 면역화학염색으로 B 림프구, T 림프구와 거대 비정상적인 RS유사세포를 확인할 수 있다. RS유사세포는 CD45, CD20과 다양한 정도의 CD30을 발현되지만, CD15는 발현되지 않는다. HL에서 CD20의 발현은 다양하고 부분적이지만, HL유사 PTLD에서는 CD20과 CD45는 균등하게 발현된다. HL를 포함하는 대부분의 PTLD에서 EBV-encoded RNA (EBER)는 RS세포와 그 유사세포에서만 발현되지만, HL유사질환은 RS유사세포와 그 주위를 구성하는 세포에서도 EBV 양성 및 EBER 발현이 확인된다. 대부분 HL유사질환의 RS유사세포에서 면역글로불린 유전자 재배열을 나타낸다.³⁾

PTLD의 치료방법은 면역억제제의 감량 또는 중단, 항암화학요법, 방사선요법 및 수술이 있다.¹⁴⁾ 진단 후 면역억제제의 감량 또는 중단이 우선 고려되어야 하며, 일부에서 완전관해에 도달한 경우도 보고되었다. EBV에 대한 치료로 항바이러스제인 acyclovir나 gancyclovir의 사용은 조기형에서 효과적 것으로 보고하였다. 방사선요법이나 수술은 병변이 제한적이거나 주위 장기의 압박 등으로 생명에 위험을 주는 경우 사용될 수 있다. 후기형인 경우 면역억제제의 감량 또는 중단만으로 효과가 부족하므로 항암화학요법이 필요하다. 인터페론과 면역글로불린의 사용도 보고되었다. 그러나 이식 후 거부반응과 감별이 어려운 경우, 이식장기나 조직의 보존을 목적으로 면역억제제를 감량 또는 중단하기 힘들 때 불량한 예후를 보인다. PTLD의 사망률은 장기에 따라 조혈모세포이식은 90%, 고령장기이식은 50%이고, 발현단계에 따라 다형성은 33%, 단형성은 55%를 보고하고 있다.¹³⁾

요 약

이식 후 림프증식질환(posttransplantation lymphoproliferative disorder, PTLD)은 새로운 면역억제요법과 이식술 빈도의 증가로 인해 발생이 점차 증가되고 있다. Epstein Barr virus (EBV) 감염에 대한 저항력 약화가 발생원인으로 추정된다. PTLD 중 Hodgkin's lymphoma (HL)와 HL유사질환의 비율은 1.8~3.4%로 보고 되었다. 본 증례는 비혈연 동종조혈모세포이식 후 1년 이내에 발생한 조기 HL유사 PTLD로서 아직까지 국내에서의 보고된 예가 없다. 24세 남자에게서 중증 재생불량빈혈로 인한 비혈연 동종조혈모세포이식 후 95일째 목부위의 림프절 비대를 발견되었다. 혈청검사로 EBV를 발견하였고, 조직검사 및 면역화학염색으로

RS유사세포와 EBV를 확인하였다. 면역억제제 중단 후에도 병변의 변화가 없어서 HL에 적용되는 항암화학요법(ABVD) 4주기와 방사선요법(총 선량 3,400 cGy)을 시행하였다. 이식 후 32개월, 현재까지 재발의 증거가 없이 완전관해 상태를 유지하고 있다.

참 고 문 헌

- 1) Park JH, Park JS, Kim CK, et al. Two cases of post-transplantation lymphoproliferative disorders in recipients of liver transplantation. *Korean J Med* 1998;56:399-402.
- 2) Chang Sunhee, Hugh JH, Kim DJ, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorder-A report of 4 cases-. *Korean J Pathol* 2002;36:45-50.
- 3) Semakula B, Rittenbach JV, Wang J. Hodgkin lymphoma-like posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:558-60.
- 4) Ho M, Miller G, Atchison RW, et al. Epstein-Barr virus infections and DNA hybridization studies in post-transplantation lymphoma and lymphoproliferative lesions: the role of primary infection. *J Infect Dis* 1985;152:876-86.
- 5) Ho M, Jaffe R, Miller G, et al. The frequency of Epstein-Barr virus infection and associated lymphoproliferative syndrome after transplantation and its manifestations in children. *Transplantation* 1988;45: 719-27.
- 6) Harris NL, Swerdlow SH, Frizzera G, Knowles DM. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press, 2001:264-269. World Health Organization Classification of Tumours.
- 7) Loren AW, Porter DL, Stadtmauer EA, Tsai DE. Post-transplant lymphoproliferative disorder: a review. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:145-55.
- 8) Frizzera G, Hanto DW, Gajl-Peczalska KJ, et al. Polymorphic diffuse B-cell hyperplasias and lymphomas in renal transplant recipients. *Cancer Res* 1981;41:4262-79.
- 9) Ghobrial IM, Habermann TM, Macon WR, et al. Differences between early and late posttransplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant patients: are they two different diseases? *Transplantation* 2005;79:244-7.
- 10) Knowles DM, Cesarman E, Chadburn A, et al. Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories of post-

- transplantation lymphoproliferative disorders. *Blood* 1995;85:552-65.
- 11) Randhawa PS, Magnone M, Jordan M, Shapiro R, Demetris AJ, Nalesnik M. Renal allograft involvement by Epstein-Barr virus associated post-transplant lymphoproliferative disease. *Am J Surg Pathol* 1996;20:563-71.
- 12) Choi SH, Hahn HJ, Kim YS, Park K. Four cases of posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD) following renal transplantation. *J Korean Soc Transplant* 2000;14:101-8.
- 13) Chadburn A, Cesarman E, Knowles DM. Molecular pathology of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Semin Diagn Pathol* 1997;14:15-26.