

Pure Red Cell Aplasia 를 동반한 흉선종

고려대학교 의과대학 임상병리과

채 양 석 · 김 인 선 · 백 승 룡

= Abstract =

Thymoma Associated with Pure Red Cell Aplasia

Yang Suk Chae, M.D., In Sun Kim, M.D. and Seung Yong Paik, M.D.

Department of Clinical Pathology, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

The association of thymoma and pure red cell aplasia has been recognized with increasing frequency during recent years.

In May 1980, we experienced a case of thymoma accompanying pure red cell aplasia in a 57 year old male.

Clinical history and histopathological and laboratory findings were discussed and a brief review of literatures was made.

서 론

pure red cell aplasia란 적혈구계 세포만이 감소되어지는 빈혈의 한 형태로서 red cell agenesis, erythroid hypoplasia, erythroblastopenia 또는 aregenerative anemia 등으로 불리우는 질환으로써 재생불량성 빈혈과는 달리 백혈구와 혈소판이 감소되지 않으며¹⁾ 흔히 자가면역질환이나 흉선종양과 관련이 있다는 사실이 알려졌다^{2~7)}.

저자들은 최근 전부종격동에 발생한 흉선종이 pure red cell aplasia를 동반한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김○태, 57세, 남자

주 소 : 발열, 심한 무기력, 현기증

현병력 : 7년전 신체검사서 좌측전부종격동에 5.0×5.0 cm 정도크기의 원형종양이 흉부 X선상 발견된 이후 근래까지 해마다 흉부 X선촬영을 시행하였으나 별

접 수 : 1982년 1월 9일

다른 크기의 변화가 없었으며 건강상의 특이한 변동도 없었다. 그러나 8개월 전 무기력, 현기증 및 두통이 수주일간에 걸쳐 서서히 발생하여 모 병원에서 재생불량성 빈혈의 진단하에 1개월간 간헐적인 수혈과 Androgen 치료를 받은 병력이 있었다. 그후 다시 입원 1개월 전부터 사지가 저리고 감각이상이 생겨 모 대학병원에서 입원치료를 받다가 증상이 더욱 심해져 본 병원 내과에 입원하였다.

과거력 : 1979년 8월에 재생불량성 빈혈과 1980년 3월 빈혈 및 당뇨병의 진단을 받은 사실 이외에 특기할 사항은 없었다.

이학적 소견 : 체격은 중등도이고 최악해 보였으며 체온은 37.4°C 이었고 혈압, 맥박 및 호흡은 정상이었다. 限소견은 결막의 빈혈상이 다소 있었으나 다른 소견들은 정상범위이었다.

검사소견 : 8개월전 다른 병원에서와 본병원 입원 당시의 말초혈액소견은 표 1에서와 같이 백혈구와 혈소판은 정상범위인 반면 적혈구수와 혈색소 및 적혈구 용적이 심하게 감소되어 있는 것을 알 수 있었다.

본원에서 시행한 검사에서는 경색성 정구성 빈혈과 burr 세포 및 helmet 세포가 보이는 poikilocytosis와 anisocytosis를 보였다.

본원에서 2차로 시행한 골수천자 검사에서 골수세포 증식성은 약 40%이었고 적혈구 전구세포는 거의 찾아볼 수 없었고 모두 골수계 세포로 구성되어 있었으며, 거핵세포는 정상범위이었다(그림 1). 골수의 백분율을 1차 다른 병원에서 시행한 골수소견과 비교하면 표 2와 같다.

혈액의 생화학적 검사는 혈청단백이 6.1 gm/dl(albumin 3.8 gm/dl 및 globulin 3.3 gm/dl), SGOT 27 IU, SGPT 59 IU, 혈장철 220 μ g/dl, TIBC 327 μ g/dl, FBS 190 mg/dl이었다. 뇨당은 정성검사에서 (卍)였고 정량검사서 39.93 gm/24 hr 였고 대변에는 증탄이나 잠혈은 없었다.

흉부 X-선소견 : 흉부 단순촬영상 좌측 전부종격등에 경계가 분명한 5.0×5.0 cm 정도크기의 원형 음영결손을 보이고 단층 촬영상 종괴의 공동이나 석회질은 볼 수 없었다(그림 2).

치료 및 경과 : 흉부 X선, 골수천자 검사를 비롯한 제반검사로 흉선종과 당뇨병을 동반한 pure red cell aplasia의 진단하에 수혈과 prednisolone을 투여했으나 적혈구의 증가가 없었고 증상이 호전되지 않아 흉선종 절제술을 시행하였다. 수술 12일후의 말초혈액소견은 RBC 3.08×10^5 /mm, Hb 9.8 gm/dl, Ht 30%, reticulocyte 0.8%로 호전됨이 없이 빈혈이 계속되어 간헐적인 수혈을 받았다. 수술 4개월후 증상이 악화되어 다시 입원했을 때 혈액소견은 Hb 4.6 gm/dl 와 Ht 14%로 빈혈이 더욱 심해졌고, 혈당은 214 mg/dl 였으며 혈청단백은 3.4 gm/dl(albumin 1.8 gm/dl, globulin 1.6 gm/dl)로 심한 감소를 보였다.

입원후 12일째는 백혈구 650/cmm로 심한 백혈구 감소증을 보였고 좌측 폐에 폐염과 함께 패혈증으로 입원사망하였다.

병리학적 소견 :

육안적 소견 : 수술절제된 조직은 5.5×5.5×3.5 cm 크기에 무게는 35 gm이었다. 종괴의 주위는 경계가 분명하였고 절단면은 다양한 크기와 모양을 가진 비교적 견고한 결절들로 이루어져 있었다. 결절들의 사이에는 결체조직이 수지모양으로 결절들을 분획하고 있었다.

부분적으로 몇개의 작은 석회화된 부위가 있었다(그림 3 및 4).

현미경적 소견 : 결체조직으로 나뉘어진 대부분의 결절들은 증식된 풍부한 방추세포들이 종을 만들거나 Sheet 형태를 이루면서 개개의 세포들은 방추형이거나 장방형의 핵을 가지고 있고 호산성을 보이는 세포질은

Table 1. Peripheral blood findings

	First (previous)	Second (present)
RBC($\times 10^6$ /cmm)		275
Hgb(gm/dl)	5.5	7.3
Hct(%)	—	23
WBC($\times 10^3$ /cmm)	5.8	10.9
Band	88	23
Segmented	38	35
Lymphocyte	28	26
Monocyte	4	9
Eosinophil	2	4
Basophil	—	2
Platelet($\times 10^3$ /cmm)	adequate	274
Reticulocyte(%)	—	0.6

Table 2. Differential counts of bone marrow aspiration(%)

	First (previous)	Second (present)
Myeloblast	0.6%	0.6
Promyelocyte	2.8	3.0
Myelocyte, N.	22.4	25.2
Metamyelocyte, N	19.6	25.6
Band, N.	17.6	20.2
Segmented, N.	10.2	5.8
Eosinophil	3.4	6.6
Lymphocyte	20.6	12.2
Monocyte	2.4	—
Polychromatic N.	—	0.6
Orthochromic N.	—	0.2

중부하였다. 세포의 핵분열상은 거의 찾아볼 수 없었다. 증식된 방추형의 세포들 사이에는 림파구의 침윤이 소량있었고 일부분에서는 림파구들이 모여있는 것을 볼 수 있었다(그림 5 및 6). 종양의 변연부에서는 종양세포가 심한 방추형을 하여 섬유화 세포같이 보이며(그림 7) 여러개의 낭포들이 발견되었는데 이들은 단순입방상피세포로 배열되어 있었다(그림 8 및 9).

또한 종양의 주위에는 지방조직이 간질에 침윤되어 있는 위축된 정상흉선조직을 관찰할 수 있었다(그림 10).

고 안

Pure red cell aplasia(이하 PRCA라 약함)는 재생 불량성 빈혈과는 달리 적혈구계만 고갈되는 것을 특징으로 하고 있으며, erythroblastic hypoplasia, erythroblastopenia, erythroid hypoplasia, red cell agenesis 등으로 불리어왔다¹⁾. 이것은 급성형과 만성형이 있는데 급성형은 primary atypical pneumonia²⁾나 infectious mononucleosis³⁾등에 이차적으로 생길 수 있으며 이때 적혈구가 virus에 피복되어 세망내피계에서 쉽게 제거되는 것으로 알려져 있다⁴⁾. 그러나 적혈구에 대한 항체가 세포를 파괴시킨다는 증거도 있다⁵⁾. Brittingham¹²⁾등은 diphenylhydantoin이 PRCA와 관련된다고 보고하였고 Yunis¹³⁾등은 이것이 DNA대사를 억제시킴으로 야기된다고 하였다. 이외에도 엽산의 결핍이 급성적혈구감소증을 일으키는 것으로 보고되어 있다¹⁴⁾.

만성형은 Diamond와 Blackfan¹⁵⁾이 맨처음 보고한 것으로 autosomal dominant 형태로 유전하고 비교적 조기에 출현하며 간혹 염색체의 결손을 동반하는 것으로¹⁶⁾ 미루어 적혈구계의 congenital defect로 생각되는 제질적인 것과, 흔히 흉선종과 관계되며 어른에서 발생하는 희특성인 것으로 나눌 수 있다. 1928년 Matras¹⁷⁾등이 처음 PRCA가 흉선종과 연관이 있다는 사실을 기술한 이래 많은 보고들이 있는데^{2~7)} 흔히 관찰되는 조직학적 유형은 Spindle cell 형으로써^{8, 18~21)} Castleman¹⁸⁾은 이 방추상세포가 나이가 많은 사람의 정상흉선에서도 발견되기 때문에 단지 상피세포가 탕진되어 생기는 현상이라고 풀이하였다. 또한 PRCA와 관련된 흉선종은 호발년령이 60~65세이고 남녀비가 1:3정도로 여자에 많아 흉선종이 없는 PRCA보다 나이가 많은 사람에게 생기며 여자에 많다는 점이 다르다²²⁾.

흉선종과 PRCA의 관계에 관한 확실한 이론은 없으나 Ross⁴⁾등과 더불어 많은 보고가 immunologic disorder라는 사실을 뒷받침하고 있다. 즉 잘 알려진 바와같이 흉선은 면역기능에 중요한 역할을 하며 간혹 면역질환에 속하는 myasthenia gravis나 hypogammaglobulinemia 등과 관계가 있고^{23~24)} Steroid나 immunosuppressive agent가 치료에 효과가 있다는 점등이다. 또한 PRCA 환자에서는 여러종류의 자가항체가 발견되었는데 Field²⁵⁾등은 적혈구 전구세포에 대한 항체를 증명하였고 Geary⁶⁾등은 임파구 변형을 억제하는 인자가 또한 적혈구 생숙을 억제한다고 하였으며 Jep-

son²⁷⁾등은 erythropoietin에 대한 항체를 증명하였다.

흉선종은 PRCA 이외에도 다른 질환들과 동반된다는 것이 보고되었는데^{18, 22, 24, 28~31)} Soudjian 등⁷⁾에 의하면 598예의 흉선종에서 71%가 다른 질환과 동반했으며 이중 89%가 면역질환이었고 4%가 내분비질환이었으며 나머지가 심한 감염등이었다.

세분하면 myasthenia gravis가 가장 많았으며 세포감소증, 암, 저감마글로빈증 및 polymyositis가 그 다음 순위였다. Hirst⁵⁾등의 PRCA와 흉선종이 동반된 예들의 보고에 의하면 15%정도는 후에 다른 세포들의 감소를 초래하였다고 하였다.

흉선종과 PRCA가 동반한 경우 치료는 빈혈치료와 흉선종의 제거, steroid투여, immunosuppressive agent의 사용 또는 비장 적출등이 있으나 흉선종의 제거는 진단과 악성여부의 결정 및 적혈구 형성능력의 재생등의 목적으로 시행하는 것이 바람직하나 치료효과는 일정치 않다. steroid나 immunosuppressive agent의 사용이 흉선제거에 보조적인 치료로 효과를 볼 수 있으나 비장적출은 큰 효과를 기대하기 어렵다. 본 예에서는 처음에 PRCA만을 동반하였으나 후에 심한 백혈구감소와 단백질저하를 보였고 흉선종제거와 steroid치료에도 불구하고 사망한 예였다.

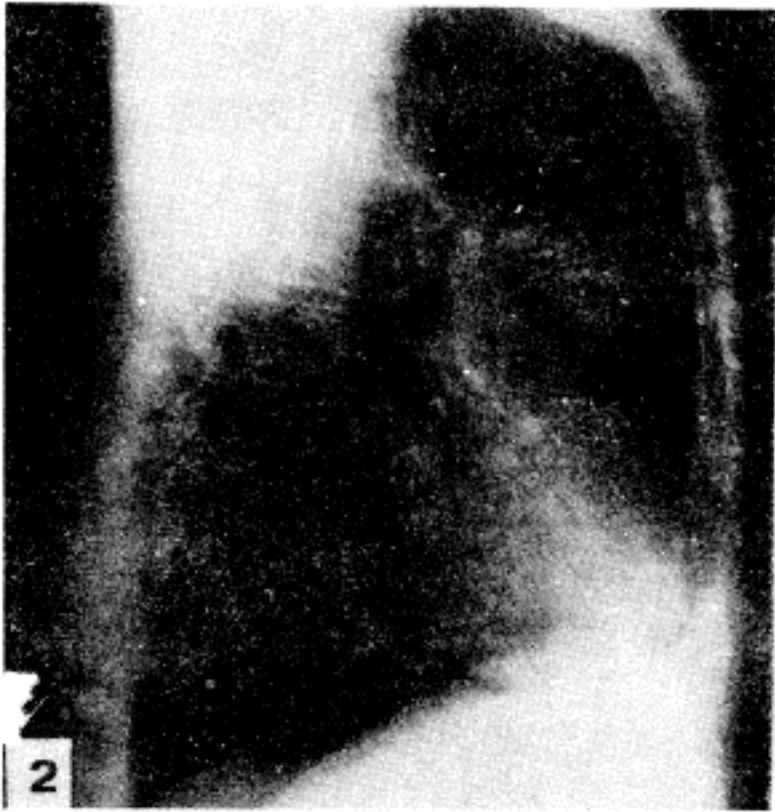
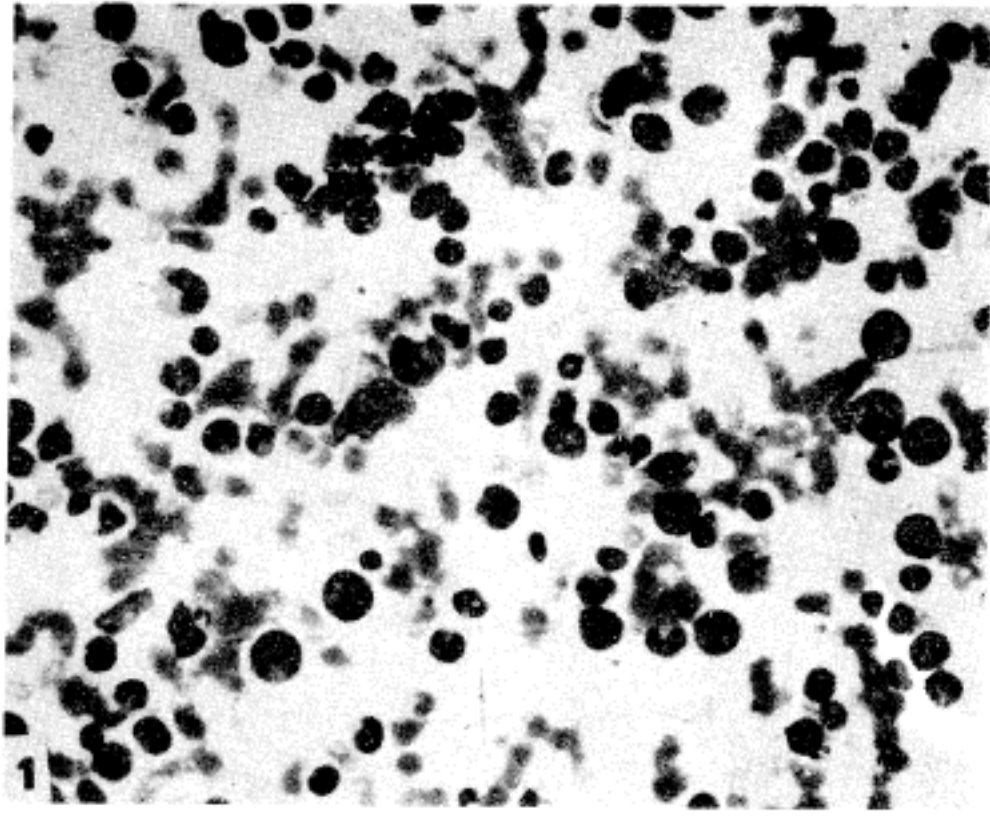
결 론

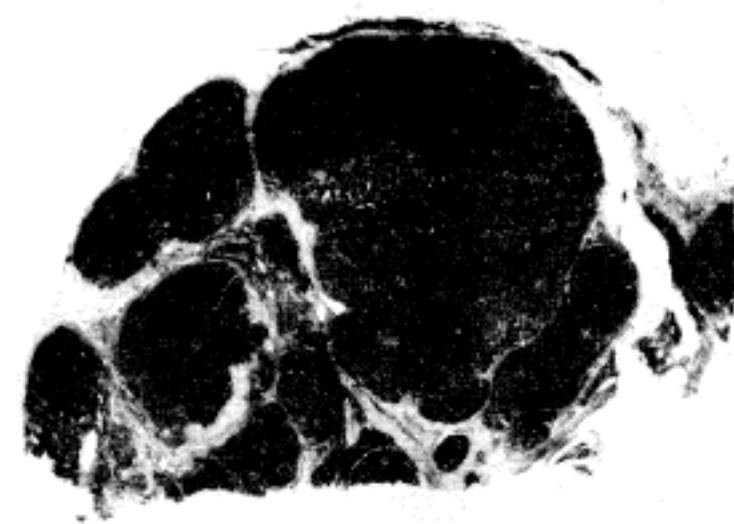
저자들은 57세된 남지에서 좌측 전부종격동에 발생한 흉선종과 PRCA를 동반한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하였다.

참 고 문 헌

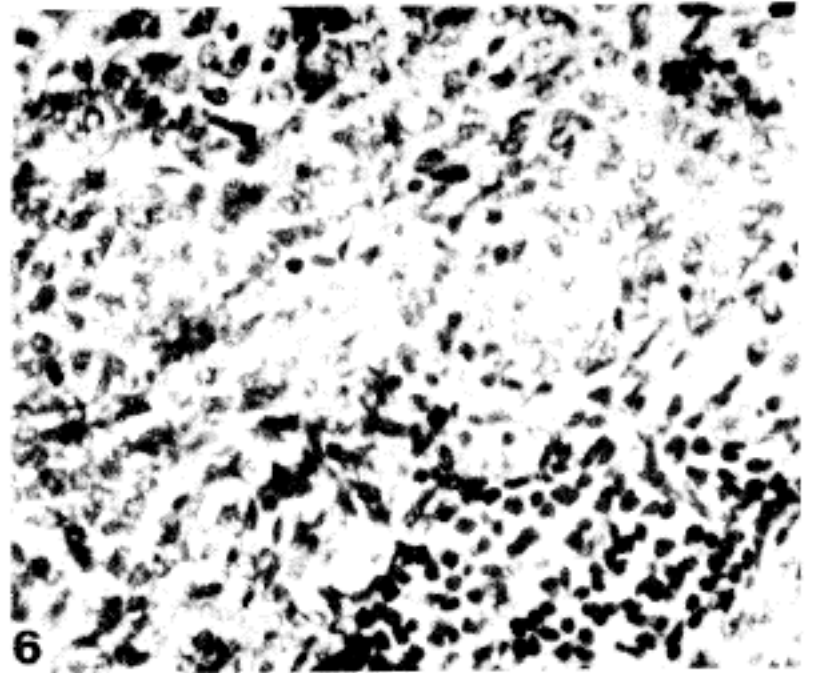
- 1) Williams WJ, Erslev AJ, Rundles RW: *Hematology, second edition McGRAW-HILL Book Company, New York, 1977, 278p*
- 2) Jacobs EM, Hutter RVP, Pool JL, Ley AB: *Benign thymoma and selective erythroid aplasia of the bone marrow. Cancer 12:47, 1959*
- 3) Schmid JR, Kiely JM, Marrison EG, Bayrd ED, Pease GL: *Thymoma associated with pure red cell agenesis. Cancer 18:216, 1965*
- 4) Ross JF, Finch SC, Street RB Jr, Strieder JW: *The simultaneous occurrence of benign thymoma and refractory anemia. Blood 9:935,*

» 채양석 외 2인 논문 사진부도 ① <

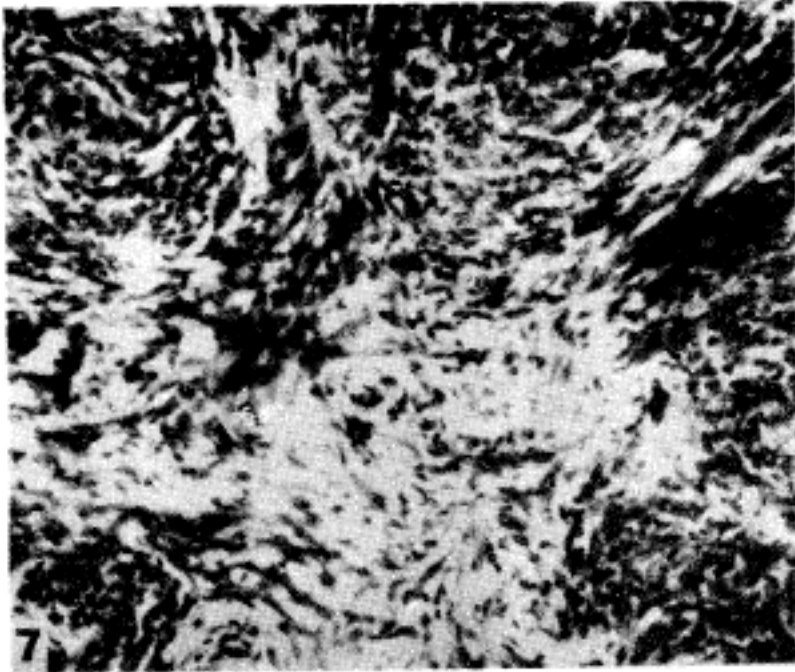




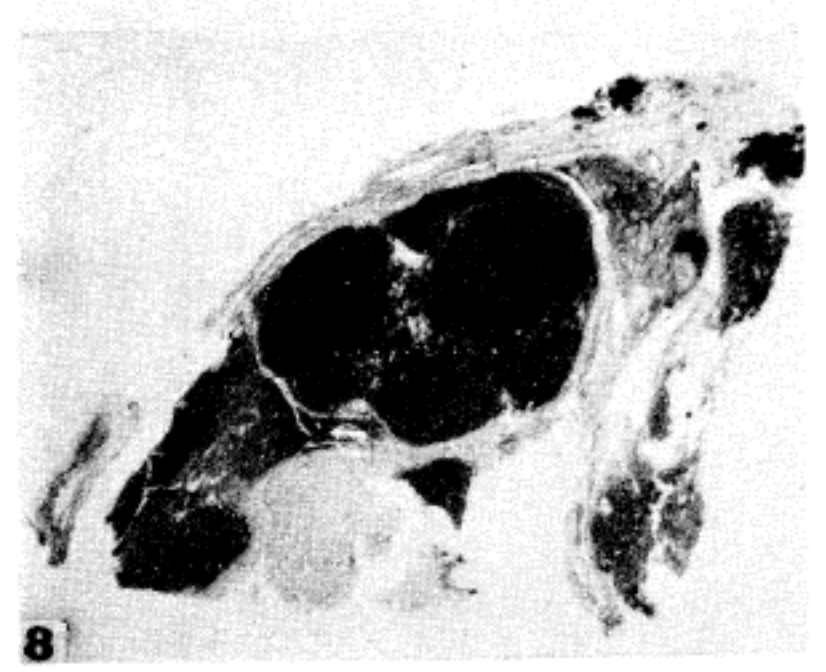
5



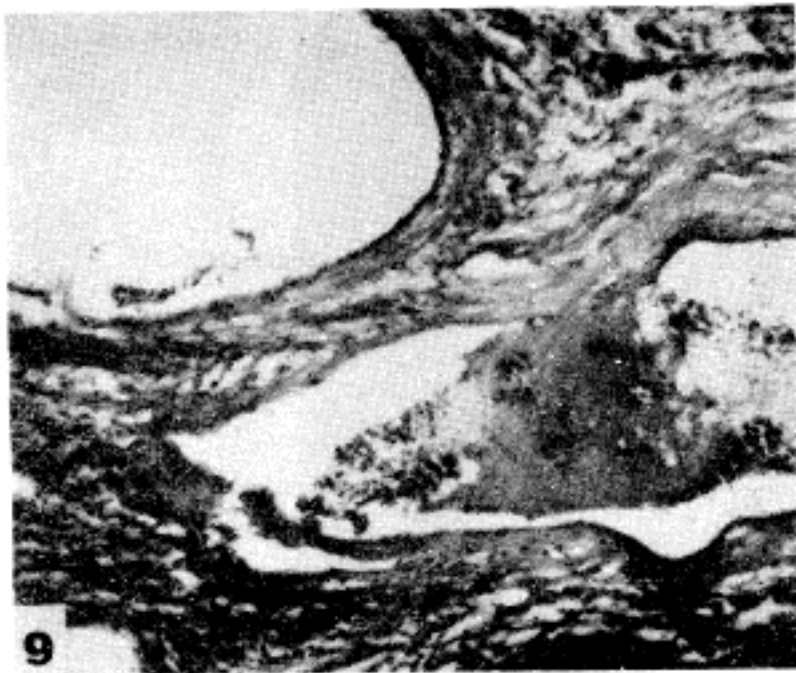
6



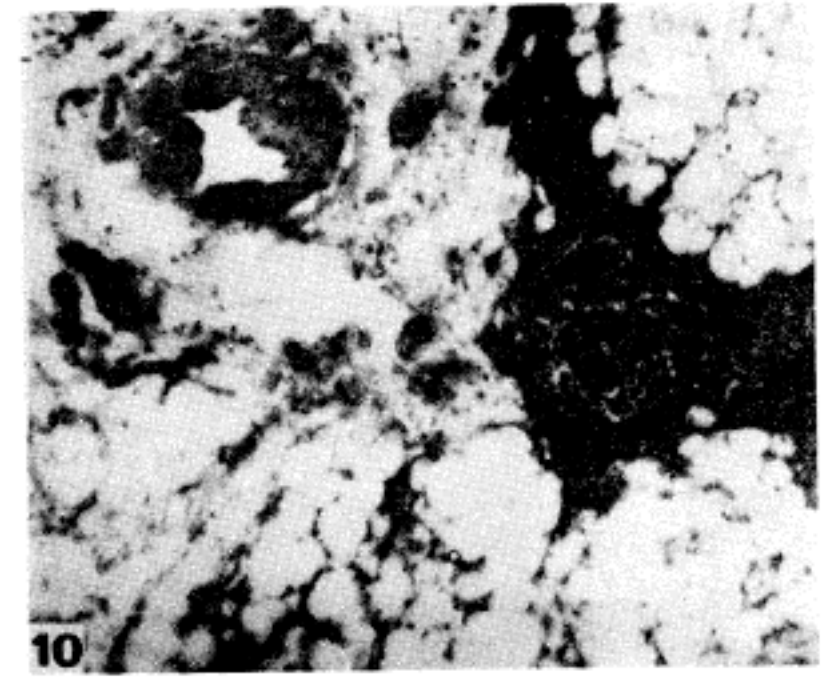
7



8



9



10

- 1954
- 5) Hirst E, Robertson TI: *The syndrome of thymoma and erythroblastopenic anemia. Medicine* 46:225, 1967
 - 6) Geary CG, Byron PR, Taylor G, MacIver JE, Zervas J: *Thymoma associated with pure red cell aplasia, immunoglobulin deficiency and an inhibitor of antigen induced lymphocyte transformation. Br J Hemat* 29:479, 1974
 - 7) Soudjian JV, Enriquez P, Silverstein MN, Pepin JM: *The spectrum of disease associated with thymoma. Arch Intern Med* 134:374, 1974
 - 8) Singer K, Motulsky AG, Wile SA: *Aplastic crisis in sickle cell anemia; A study of its mechanism and its relationship to other types of hemolytic crisis. J Lab Clin Med* 35:721, 1950
 - 9) Chernoff AL, Josephson AM: *Acute erythroblastopenia in sickle cell anemia and infectious mononucleosis. Am J Dis Child* 82:310, 1951
 - 10) Wright CS, Gardner E Jr: *A study of the role of acute infections in precipitating crises in chronic hemolytic states. Ann Intern Med* 52:530, 1960
 - 11) Krantz SB, Kao V: *Studies on red cell aplasia Demonstration of a plasma inhibitor to heme synthesis and an antibody to erythroblastic nuclei Proc Nat Acad Sic* 58:493, 1967
 - 12) Brittingham TE, Lucher CL, Murphy DL: *Reversible erythroid aplasia induced by diphenylhydantoin. Arch Intern Med* 113:764, 1964
 - 13) Yunis AA, Arimura GK, Lucher CL, Blasquez J, Halloran M: *Biochemical lesion in dilantin induced erythroid aplasia. Blood* 30:587, 1967
 - 14) Pierce LE, Rath CE: *Evidence for folic acid deficiency in the genesis of anemic sickle cell crisis. Blood* 20:19, 1962
 - 15) Diamond LK, Blackfan KD: *Hypoplastic anemia. Am J Dis Child* 56:464, 1938
 - 16) Tartaglia AP, Propp S, Amarose AP, Propp RP, Hall CA: *Chromosome abnormality and hypocalcemia in congenital erythroid hypoplasia (Blackfan-Diamond Syndrome). Am J Med* 41:990, 1966
 - 17) Matras A, Priesel A: *Über einige Gewächse des Thymus. Beitr Pathol Anat* 80:270, 1928
 - 18) Castleman B: *The pathology of the thymus gland. In AFIP Atlas of tumor pathology. Section V, Fasc 19. Washington. D.C., National Research Council, 1955*
 - 19) LeGalvan DP, Abell MR: *Thymomas. Cancer* 39:2142, 1977
 - 20) Batata MA, Martin N, Huvos AG, Auguilar RI, Beattie EJ: *Thymomas: Clinicopathologic features, therapy, and prognosis. Cancer* 34:389, 1974
 - 21) Salyer WR, Eggleston JC: *Thymoma, a clinical and pathological study of 65 cases. Cancer* 37:229, 1976
 - 22) Murray WD, Webb JN: *Thymoma associated with hypogammaglobulinemia and pure red cell aplasia. Am J Med* 41:974, 1966
 - 23) Rogers HG, Manaligod JR, Blazek WV: *Thymoma associated pancytopenia and hypogammaglobulinemia. Am J Med* 44:154, 1968
 - 24) Slater G, Papatestas AE, Jenkins G, Kornfeld P, Horowitz SH, Bender A: *Thymomain patient with Myasthenia Gravis. Ann Surg* 188, 1978
 - 25) Finkel HE, Kinber RJ, Dameshek W: *Corticosteroid responsive acquired pure red cell aplasia in adults. Am J Med* 43:771, 1967
 - 26) Field EO, Caughi MN, Blackett NM, Smithers DW: *Marrow suppressing factors in the blood in pure red cell aplasia, thymoma and Hodgkin's disease. Brit J Hemat* 15:101, 1968
 - 27) Jepson JH, Lowenstein L: *Inhibition of erythropoiesis by a factor present in the plasma of patients with erythroblastopenia. Blood* 27:425, 1966
 - 28) Souadjian JV, Silverstein MN, Titus JL: *Thymoma and cancer. Cancer* 22:1221, 1968
 - 29) Pimstone BL, Uys CJ, Vogelpoel L: *Studies in*

- a case of Cushing's syndrome due to an ACTH producing thymic tumor. Am J Med 53:521, 1972*
- 30) Anderson EJ, Vye MV: *Dysproteinemia of the myeloma type associated with a thymoma. Ann Int Med 66:141, 1967*
- 31) Namba T, Brunner NG, Grob D: *Idiopathic giant cell polymyositis. Arch Neur 31:27, 1974*

Legends for Figures

- Fig. 1. Aspiration smear of bone marrow, showing normal proportion of myeloid and megakaryocytic series without erythroid precursors. (Wright, $\times 400$)
- Fig. 2. Left lateral view of chest, showing a round density in anterior mediastinum.
- Fig. 3. Gross picture of the resected specimen which is well encapsulated and smooth in appearance.
- Fig. 4. The cut surface of the tumor, showing multiple nodules separated by thick trabecula.
- Fig. 5. Low power picture of the tumor, showing multinodular character of the lesion. (H&E, $\times 5$)
- Fig. 6. Microscopic picture of the tumor which is composed of spindle cells admixed with mature lymphocytes. (H&E, $\times 60$)
- Fig. 7. Marked spindling of the cells. (H&E, $\times 150$)
- Fig. 8. Multiple sponge-like cystic spaces in the peripheral region of the tumor. (H&E, $\times 5$)
- Fig. 9. Higher magnification of the cystic structures, showing flattened lining cells and proteinaceous contents. (H & E, $\times 60$)
- Fig. 10. Residual nonneoplastic thymus seen adjacent to the neoplasm. (H & E, $\times 60$)