

맥관 여포형 림프절증식증(Castleman병)

- 3예 보고 -

국립의료원 해부병리과

박정희 · 한길로 · 장희진 · 손진희 · 서정일

Angiofollicular Lymph Node Hyperplasia(Castleman's disease)

- 3 cases report -

Jeong Hee Park, M.D., Gil Ro Han, M.D., Hee Jin Chang, M.D.

Jin Hee Sohn M.D. and Jung Il Suh, M.D.

Department of Pathology, National Medical Center

Angiofollicular lymph node hyperplasia(AFLNH) was first described in 1956 by Castleman et al. It was initially reported as a solitary mediastinal mass but multicentric and extranodal disease is now well known. Histologically two distinct variants, e.g. the hyaline vascular type and the plasma cell type, of AFLNH are recognized. And the plasma cell type is typically associated with clinical syndrome consisting of fever, anemia, elevated erythrocyte sedimentation rate and polyclonal hypergammaglobulinemia.

Recently, we experined three cases of AFLNH. Histologically, two cases were hyaline vascular type, that were presented as a right supraclavicular mass of 49-year-old female, and as an anterior mediastinal mass of 53-year-old female. The remaining one case was plasma cell type that was presented as a left axillary mass of 63-year-old male. The former two cases showed typical features of hyaline vascular type but in case 1, exuberant proliferation of hyalinized vessels of capillary size was characteristic feature. The latter case of plasma cell type characteristically showed clinical syndrome consisting of fever, hypoalbuminemia, polyclonal hypergammaglobulinemia. All cases were presented as a single mass and they were well after surgical excision.(Korean J Pathol 1992; 26: 298~305)

Key Words : Angiofollicular lymph node hyperplasia, Castleman's disease

서 론

Angiofollicular lymph node hyperplasia(이하

AFLNH)는 1959년 Castleman등이 종격동 임파절의 병변에서 처음 새로운 질환으로 기술하였다¹⁾. 이 질환은 Castleman's disease, giant lymph node hyperplasia, angiomatous lymphoid hamartoma 등 여러가지 다른 이름으로 불리우고 있다. 이 질환은 종격동에서 발생한 증례가 가장 많으며^{2,3)}, 조직학적으로 초자-혈관형(hyaline-vascular type)과 형질세포형(plasma cell type)으로 분류하고 있는데

접 수:1990년 11월 16일, 게재승인:1991년 11월 22일
주 소:서울특별시 중구 을지로 6가 18-79, 우편번호 100-196
국립의료원 해부병리과, 박정희

초자-혈관형이 좀 더 많고, 형질세포형은 10~20% 정도를 차지한다.

초자-혈관형은 초자양의 여포중심(follicular center)을 관통하는 혈관들과, 이들 여포 사이에서 많은 혈관의 증식을 볼 수 있고, 대체로 특별한 임상증상이 없다. 형질세포형은 현저한 증식을 보이는 여포들과 함께 여포 사이에 관형으로 형질세포의 침윤을 보이며, 임상적으로, 열, 발한, 피로 등의 증상이 있고, 혈액검사에서는 빈혈, 저알부민혈증, 다발분성 고감마글로불린혈증과 적혈구 침강속도의 증가를 볼 수 있으며, 골소에서는 형질구증가증을 관찰할 수도 있다.

최근 저자들은 각각 49세 그리고 53세 여자의 우측 쇄골상부와 성상방 종격동에 생긴 초자-혈관형 2예와, 63세 남자의 좌측 맥와부에서 생긴 형질세포형 1예를 경험하였기에 본원 고관과 함께 보고한 바이다.

증 례

임상소견

증 례 1.

환자는 49세 여자로서 우측 쇄골상부의 종괴를 주소로 내원 하였다. 종괴는 20년전부터 만져졌고 최근까지 크기가 증가 하였다. 종괴는 둥글고 잘 움직였으며 통증은 없었다. 초음파 검사나 다른 X-ray 검사에서도 다른 종괴는 볼 수가 없었다. 생화학적, 그리고 혈액학적 검사는 모두 정상이었다. 세침흡인세포검사에서는 fibroangiomatic lesion으로 진단하였다. 수술소견상 주위조직과 종괴의 유착은 심하지 않았고 비교적 쉽게 제거되었다. 종괴적출 후 환자는 불편없이 지내고 있다.

증 례 2.

환자는 53세 여자로서 신체검사 중 우연히 발견된 전상방 종격동의 종괴를 주소로 내원하였다. 종괴는 X-ray상 좌측 상엽에 가까이 있으면서 우측으로 기관을 밀고 있었다. 이 환자에서도 초음파검사나 다른 X-ray 검사에서도 다른 종괴를 볼 수는 없었고, 생화학적 그리고 혈액학적 검사도 모두 정상이었다. 수술소견상 종괴와 주위 늑막과의 유착이 부분적으로 있어 종괴와 늑막의 일부를 적출 하였고 수술후 환자는 큰 불편없이 지내고 있다.

증 례 3.

환자는 63세 남자로서 처음 90년 2월 2달 가량 지속된 오한과 두통 그리고 전신적 근육통을 주소로 내원하였다. 당시 이학적 검사는 특이한 소견이 없었다. 혈액검사에서는 백혈구가 8200/mm³로 약간의 백혈구 증가가 있었고, 적혈구 침강속도가 100 mm/hr로 많이 증가되어 있었다. 면역전기영동법검사에서는 알부민이 3.0 g/dl로 감소되어 있고 IgG는 27.3 g/L, IgA는 4.06 g/L, IgM은 3.81 g/L로 증가된 소견을 보였다. Bence-Jone protein은 소변에서 검출되지 않았다. 그의 혈액검사와 생화학적 그리고 면역학적 검사는 모두 정상소견을 보였다. 당시에는 측두동맥염만 두통의 원인으로 진단받고 한달간 입원하여 검사와 치료를 하였으나 증세는 호전되지 않았다. 정기적으로 외래로 경과를 관찰하던 중, 6월에 처음 좌측 맥와부에 호두알 크기의 종괴가 만져졌다. 당시 흡인세포 검사에서는 반응성 증식으로 진단하였지만 9개월동안 약 10 kg의 체중감소가 있고, 열이 지속되어 8월에 다시

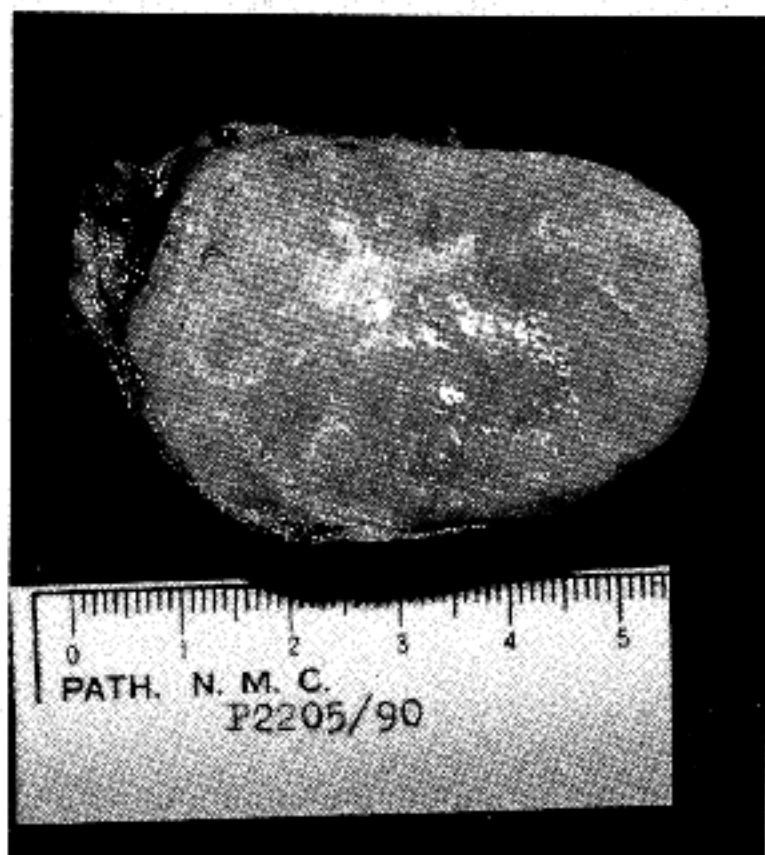


Fig. 1. The mass size measures 8.3×5.8×3.5 cm and shows rubbery hard consistency. It's cut surface shows grayish-white to pinkish color with lobulated appearance.

입원하여 임상적으로는 악성 임파종을 의심하고 검사를 시행 하였다. 혈액검사에서는 백혈구는 $9400/\text{mm}^3$ 로 계속 백혈구 증가증의 소견을 보였고, 적혈구 침강 속도도 79 mm/hr 로 계속 증가되어 있었다. 다시 시행한 면역전기영동법검사에서도 역시 IgG: 26.5 g/L , IgA: 4.45 g/L , IgM: 3.29 g/L 로 증가된 소견을 보였다. 골수흡입세포검사나 골수생검에서는 이상소견을

볼 수 없었다. C-T 촬영 및 여러가지 방사선학적 검사에서 더 이상의 종괴를 다른 부위에서 찾을 수가 없었다. 종괴를 적출한 후 약간의 증상호전을 보여 퇴원 하였다.

병리조직학적 소견

중례 1의 종괴는 크기가 $8.3 \times 5.8 \times 3.5 \text{ cm}$ 이었고

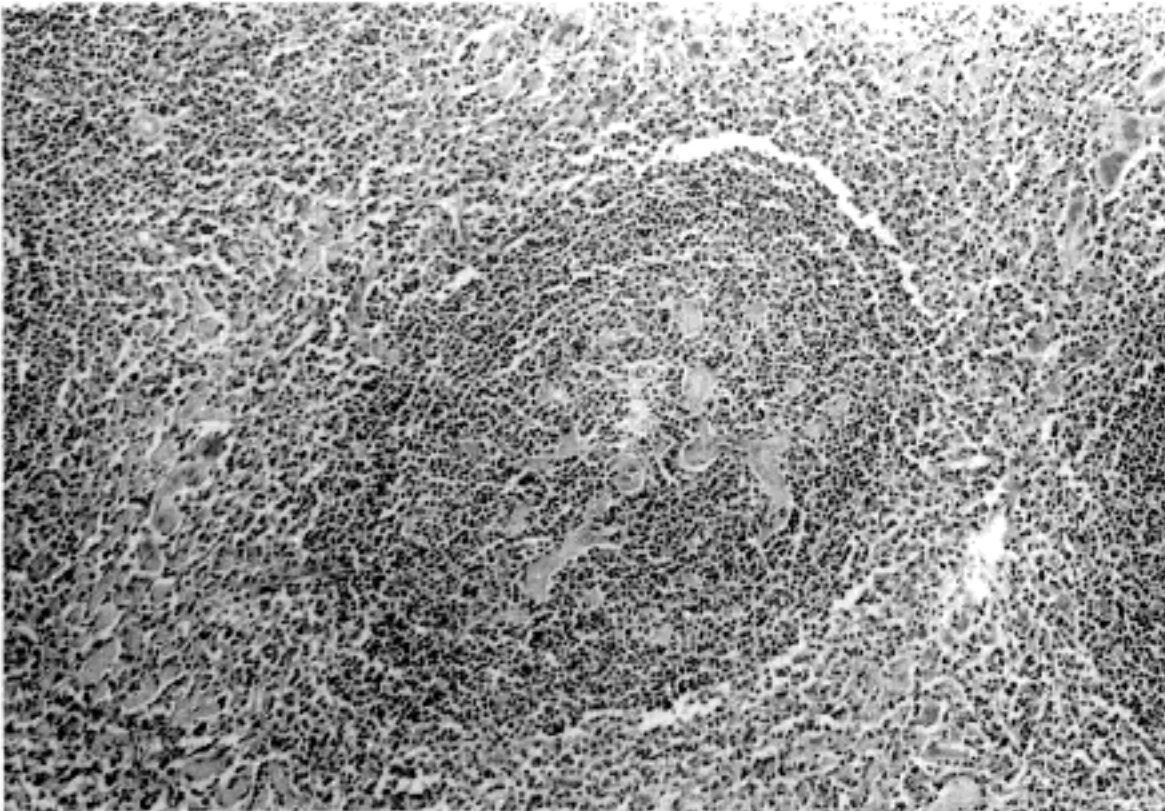


Fig. 2. Capillaries with hyalinization penetrate the follicular structure. Note the concentrically arranged lymphocytes with onion-skin appearance. These features are characteristic both in case 1 and 2 (H & E, $\times 200$).

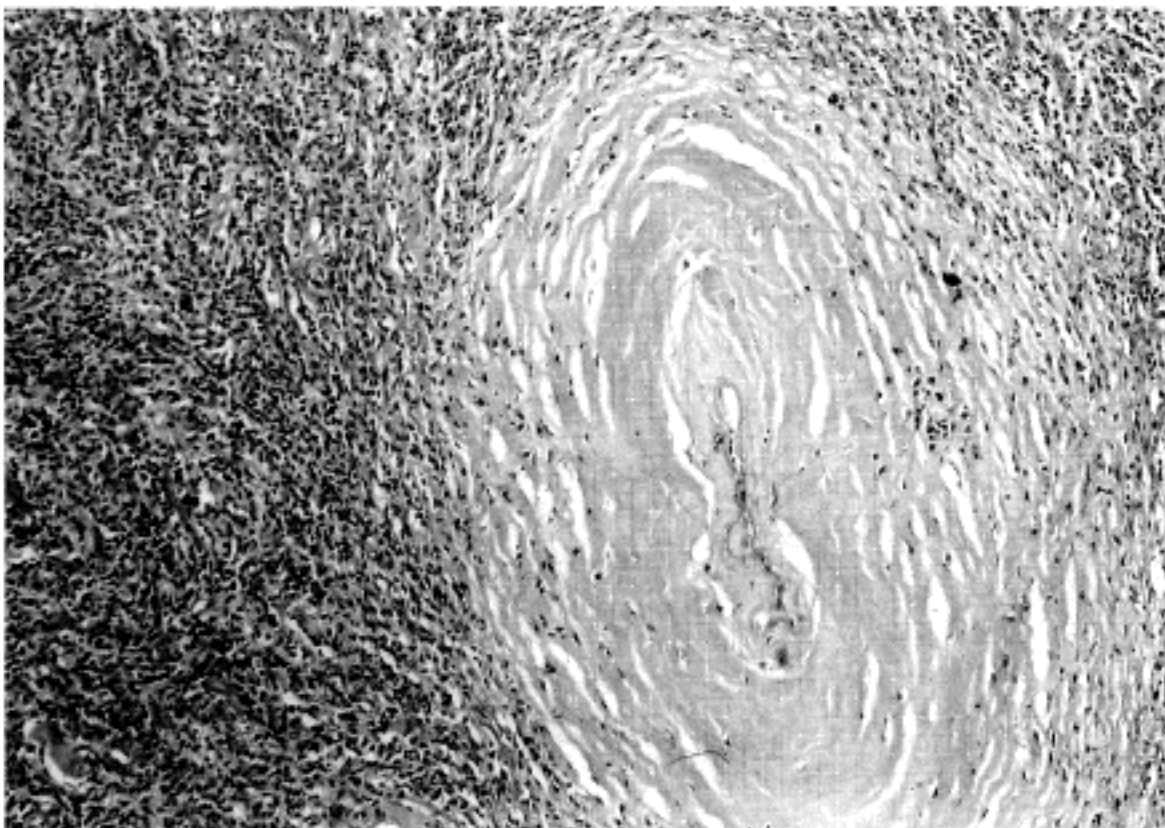


Fig. 3. Large blood vessels with thick, hyalinized concentric wall are remarkable (H & E, $\times 100$).

고무정도의 강도를 가지는 난형 종괴였다. 표면은 비교적 얇은 피막으로 덮혀 있었다. 절단면은 약간 분홍색을 띄는 회백색이었고, 부분적으로 분엽상을 보였다(Fig. 1). 현미경소견상, 특히 저배율 소견에서는 AFLNH보다는 혈관종을 먼저 생각 할 정도로, 초자화를 보이는 다수의 비교적 큰 혈관과 많은 미세혈관

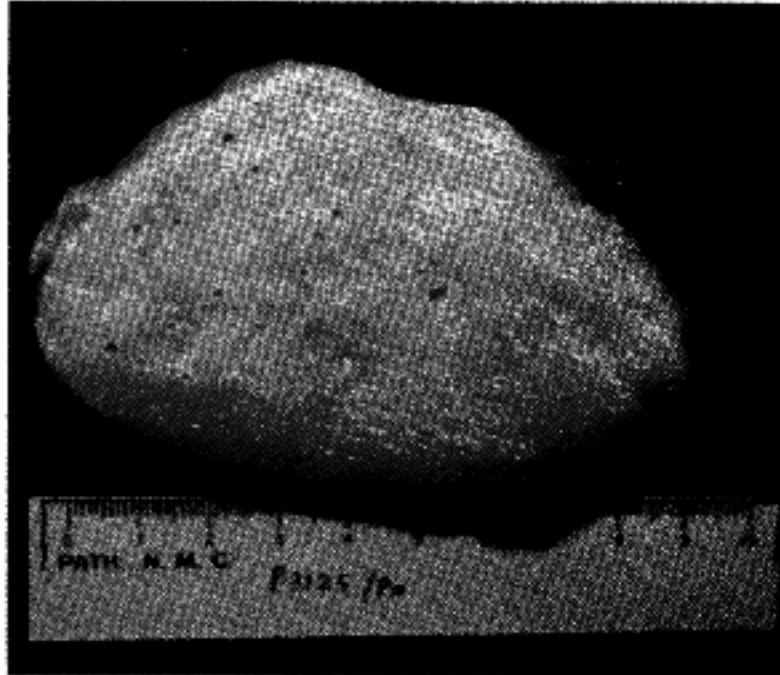


Fig. 4. The mass size measures $9.0 \times 9.0 \times 4.0$ cm. Cut surface is grayish-white in color and shows fish-fresh appearance with prominent vascular lumens.

의 증식을 보여주었고, 이런 혈관들이 종괴의 대부분을 구성하고 있었다. 이들 혈관의 증식과 함께 여포와 같은 구조물을 볼 수 있었는데, 중심부에는 초자화된 혈관의 증식을 보이고, 주변으로 임파구, 형질세포들이 모여 있었다. 일부 여포구조물(follicular structure)들은 바깥쪽에서 이들 구조물의 중심을 향해 들어가는 혈관과, 여포주변에 동심원성으로 배열하고 있는 임파구들을 볼 수 있는 전형적인 형태를 보여주었다(Fig. 2). 커다란 초자화된 혈관은 혈관벽이 동심원형태를 보이면서 아주 두꺼워져 있어 마치 비장의 육주들 보는 것같은 모양이었다(Fig. 3). 여포구조물사이에 있는 혈관에도 임파구와 형질세포가 특별한 구조를 형성하지 못하고 혼어저 침윤하고 있었다. 면역아세포는 거의 보이지 않았고, 혈관을 구성하고 있는 내피세포에도 특별히 이형증을 볼 수 없었다.

종괴 2의 종괴는 크기가 $9 \times 9 \times 4$ cm이었고 무게는 89 gm이었다. 표면은 부분적으로 녹막과 유착이 되어 있었다. 절단면은 약간 분홍색을 띄는 회백색이었고 탄질적이었다(Fig. 4). 현미경소견에서, 종괴 1에 비하여 혈관의 증식이나 초자화는 심하지 않았으나, 좀 더 확실하게 많은 여포구조물을 볼 수 있었으며, 면역아세포도 가끔 관찰할 수 있었다.

종괴 3의 종괴는 크기가 $1.8 \times 1.7 \times 1$ cm이었고 육안소견으로는 특별한 것이 없었다. 현미경소견상 커다

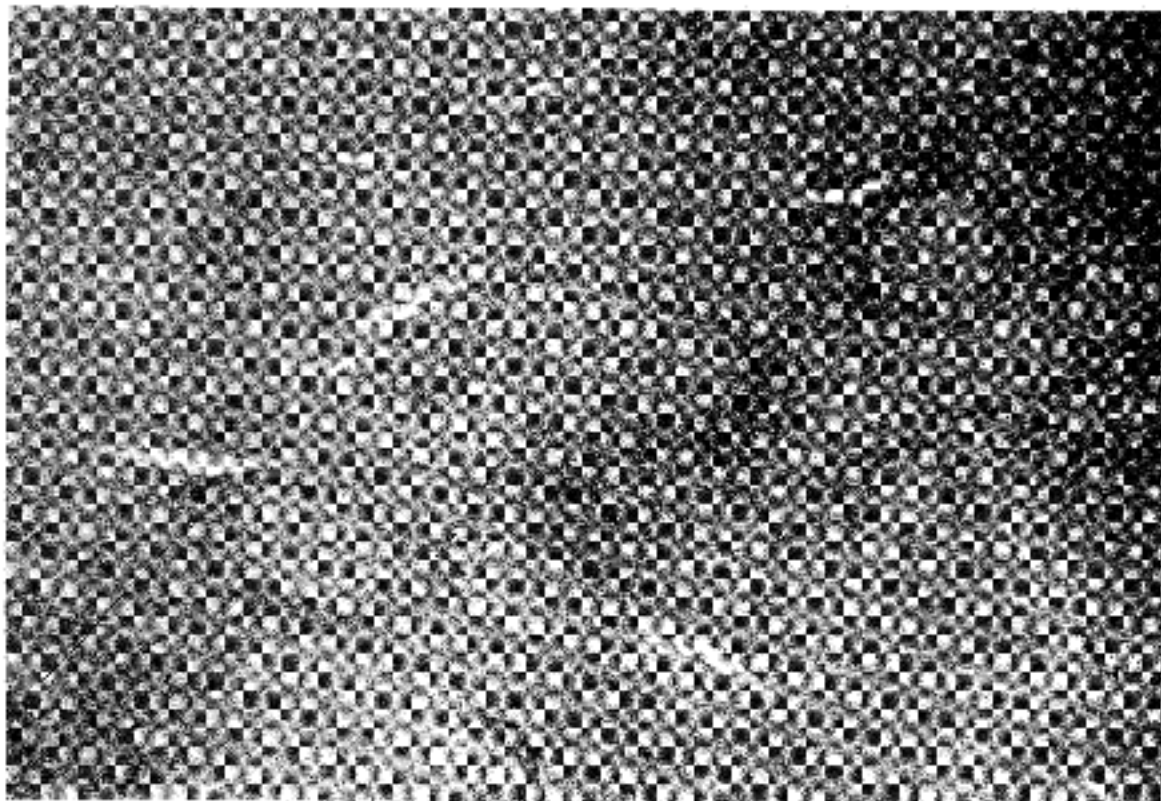


Fig. 5. Hyperplastic follicles with large germinal center. In interfollicular areas, sheets of plasma cells are remarkable(H & E, $\times 100$).

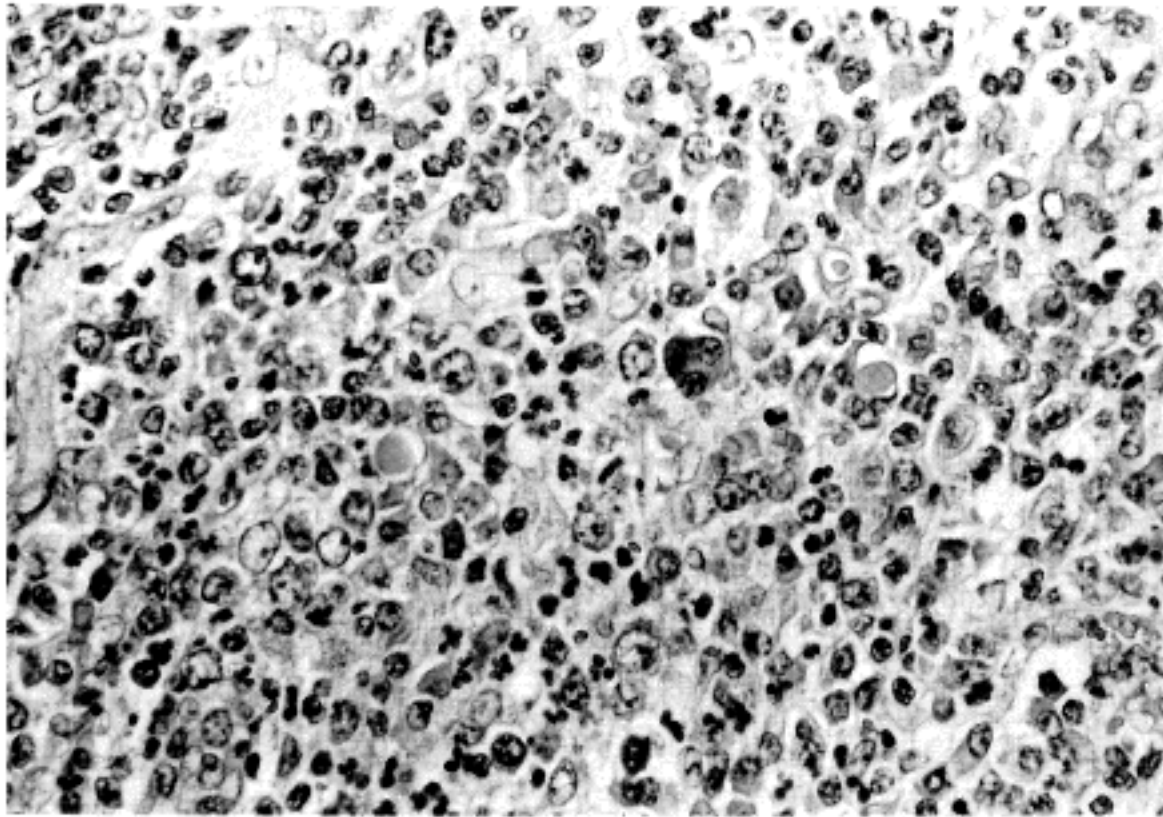


Fig. 6. Infiltrating plasma cells are mature form, but immature plasma cells showing some pleomorphism and immunoblasts are occasionally found(H & E, ×400).

란 배중심(germinal center)를 갖는 여포들을 많이 볼 수 있고(Fig. 5), 중심에는 활성화된 배중심세포와 내피세포의 증식을 볼 수 있었다. 여포와 여포 사이와 수질부위에는 판형으로 특징적인 배열을 하고있는 형질세포들을 볼 수 있었고, 혈관의 증식도 동반되어 있었다. 형질세포는 대부분 성숙한 세포였지만, 일부 세포는 미성숙 세포로 이핵성과 세포의 이형성증을 보여 주었다. 형질세포들은 면역아세포, 임파구 그리고 핵과 편을 갖고 있는 대식세포와 함께 섞여 있었다(Fig. 6). Russell소체도 자주 관찰되었다. 배중심과 간질에 증식하고 있는 혈관 중 초자화를 보이는 것이 흔히 관찰되었는데, 이런 소견은 초자-혈관형이 부분적으로 공존하고 있는 양상으로 생각되었다.

고 찰

Angiofollicular lymph node hyperplasia (AFLNH)는 1956년 Castleman등이 처음 기술하였다¹⁾. 처음 보고된 질환은 종격동에서 발생한 단일종괴였지만, 그 이후 임파절이 아닌 다른 부위에서 발생하였거나²⁾, 또는 동시에 여러부위에서 발견한 다발성 종괴의 증례들³⁻⁸⁾이 많이 보고되어 있다. 이 질환은 단일종 일 경우 흉강내부에서 주로 발생하며, 특히 종격동에서 발생한 증례가 가장 많이 보고되어있다²³⁾.

조직학적으로는 초자-혈관형과 형질세포형으로 분류하고 있는데, 초자-혈관형의 빈도가 좀 더 많으며 형질세포형은 10~20% 정도를 차지한다²⁾. 두가지 조직학적 형태사이의 관계는 많은 저자들이 서로 다른 질환이라기 보다는 형태학적 양극단에 위치한 동일한 질병이라고 생각하고있다^{2,8,19,25)}.

단일 종괴의 경우 초자-혈관형에는 임상증상이 거의 없으나 형질세포형에서는 열, 발한, 피로 등의 비특이적 증상과, 빈혈, 저알부민혈증, 다클론성 고감마글로블린혈증과 적혈구 침강속도의 증가를 볼 수 있고^{2,4,5)}, 드물게 피부발진, 중추신경계의 이상, 전분증²⁾, 측두동맥염²⁾, 발육부진등을 동반하는 경우도 있다⁸⁾.

본 증례들 중 두 예도 쇄골상부와 액와부같은 흔치 않은 장소에서 발생하였고, 특히 증례 3의 경우는 처음 입원당시 측두동맥염을 진단받았고, 계속 다클론성 고감마글로블린혈증과 적혈구 침강속도의 증가가 있었고, 열이 계속 있었던 점은 임상적으로 의의가 있다고 생각된다.

AFLNH의 정확한 본태와 병인론 그리고 이때 나타나는 임상증상의 원인에 대하여 아직까지 확실하게 밝혀진 것은 없지만 몇가지 학설들을 문헌에서 볼 수 있었다.

Yoshizaki등⁹⁾은 AFLNH에서 IL-1이나 TNF같은 inflammatory cytokine의 생산이나, 주위 임파

질의 증대같은 아무런 염증소견도 없이 병소 임파절에서만 deregulated IL-6 gene expression이 관찰되었는데 이런 gene expression이 이 질환의 원인과 관계가 있음을 보고하였다.

Hall등²⁵⁾은 질병발생의 가장 중요한 원인이 바이러스같은 병원소에 의하여 유발이 되어 humoral vaso-proliferative factor를 분비하기 때문이라고 하였다. 또, 혈관의 증식이나 여포의 초자화는 EBV 같은 바이러스때문에 생기는 면역반응의 국소적 결합의 표현으로 보는 견해^{11,29)}도 있다. 이런 원인들을 적절히 처리하지 못한 경우, 전신적 질환으로 발전하고, 액체면역에 장애를 유발하여 형질세포의 축적을 일으키며, 처음에는 단클론성 증식을 보이던 이 형질세포에서 plasma cell dyscrasia나 악성임파종이 발생하고, 이들 두 질환과 AFLNH와 연관성을 위와 같은 과정으로 설명할 수 있을 것 같다고 하였다. 그래서 만약 이런 혈관증식인자와 면역결핍이 동시에 AFLNH에 관여한다면 AFLNH와 AIDS, 그리고 Kaposi육종 사이에 관계를 이해하는데도 도움을 줄 수 있다고 하였다^{25~28)}.

임상적으로 나타나는 증상의 원인에 관하여 Yoshizaki등⁹⁾은 interleukin-6(IL-6)의 생산이 임파절의 배중심에 있는 세포에서 증가하는 것이 다양한 임상증상을 나타내는 가장 중요한 이유라고 하였다. 또 AFLNH에서 볼 수 있는 고감마글로블린혈증이 종괴를 적출한 후에 사라지는 점에서 착안하여 연구한 것 중, Yabuhara등¹⁰⁾은 AFLNH에서 BCDF의 활성도가 증가하는 것이 고감마글로블린혈증의 원인이며 종괴를 적출한 후 전신적 증상이 사라지는 이유라고 하였다.

이 질환의 예후에 관하여 살펴보면, 단일 종괴의 경우 대부분 조직학적 형태와 관계없이 수술로 치료가 가능하다. 그러나 다발성종괴 또는 전신적 형태의 경우, 대부분 조직학적으로는 형질세포형이며, 임상적 증상은 단일종괴일 때보다 좀 더 흔하게 볼 수 있고, 나쁜 경과를 보이는것으로 알려져 있다^{18,19)}. Hanson등¹²⁾이 단일 종괴 4예와 다발성종괴 4예로 연구한 것을 보면, 다발성종괴에서는 면역글로블린과 T-cell receptor gene의 clonal rearrangement와 EBV genome의 copy를 발견하였으나, 단일종괴에서는 이러한 양상을 발견할 수가 없었다. 그래서 위와같은 소

견은 전신적으로 나타나는 AFLNH가, ① 전형적인 단일종괴형태와는 다른 질환이라는 가능성과, ② 면역글로블린과 T-cell receptor gene rearrangement가 lymphomatoid papulosis^{13,14)}나 AILD¹⁵⁾ 같은 악성 잠재력을 가진 질환에서 관찰된다는 점으로 이 질환이 저급 악성잠재력을 가진 클론성 림프증식질환으로 진행하고 있다 라는 가능성을 제시하였다.

또, AFLNH에서 형질세포가 단클론성을 보이는 경우도 보고되어 있다^{20~25)}. 그러나 이런 단클론성이 악성, 또는 악성으로의 진행을 예견할 수 있는 지표가 되지는 못한다고 하였다²⁴⁾.

AFLNH와 악성종양과의 관계를 살펴보면, Gerald등³⁰⁾은 초자-혈관형에서 악성 혈관종이 발생한 증례를 보고하였고, 그의 AFLNH와 연관되어 Kaposi씨 육종^{7,16)}, non-Hodgkin 림프종^{7,19)}, 다발성 골수종^{2,22)}같은 몇가지 특별한 질환이 발생한 증례도 보고되어있다. Kaposi육종과 악성 림프종 그리고 다발성 골수종은, 이 질환의 발생원인으로 바탕에 있는 어떤 면역적 결합의 가능성을 생각할 때, AFLNH와의 연관성을 생각할 수 있고^{11,25)}, 덧붙여 IL-6가 형질 세포종/골수종의 발암과정에 관여하는 점도¹⁷⁾, AFLNH에서 단클론성 형질세포종이 발생할 수 있음을 설명할 수 있다고 하였다.

본 증례들 중 초자-혈관형으로 진단된 증례들은 단일종괴이고, 임상증상도 없고, 조직학적으로도 세포의 이형증이 전혀 없으므로 앞으로 큰 문제는 없으리라 생각되나, 형질세포형으로 진단한 증례 3의 경우는 전신적 형태의 질환이라는 점을 완전히 배제할 수 없고, 구성하고있는 형질세포에 이형증을 동반하고 있는 점에서, 앞으로 계속 환자를 추적하여 예후를 관찰해야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Castleman B, Iversen L, Menendez V. Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9: 822-30.
- 2) Keller AR, Hochhozer 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.
- 3) Spencer TD, Maier RV, Olson HH. Retroperitoneal

- giant lymph node hyperplasia: A case report and review of the literature. Am Surg* 1984; 50: 509-14.
- 4) Boxer LA, Boxer GJ, Flair RC, Engstrom PF, Brown GS. *Angiomatous lymphoid hamartoma associated with chronic anemia, hypoferrremia and hypergammaglobulinemia. J Pediat* 1972; 81: 66-70.
 - 5) Lee SL, Rosner F, Rivero I, Feldman F, Hurwitz A. *Refractory anemia with abnormal iron metabolism. Its remission after resection of hyperplastic mediastinal lymph node. N Engl J Med* 1965; 272: 761-6.
 - 6) Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, Variakojis D. *Multicentric giant lymph node hyperplasia. Am J Clin Pathol* 1978; 69: 86-90.
 - 7) Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD. *Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia. A clinicopathologic study of 16 cases. Hum Pathol* 1985 16: 162-172.
 - 8) Frizzera G. *Castleman's disease: more questions than answers. Hum Pathol* 1985; 16: 202-5.
 - 9) Yoshizaki K, Matsuda T. *Pathogenic significance of interleukin-6(IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. Blood* 1989; 74: 1360-7.
 - 10) Yabuhara A, Yanagisawa M. *Giant lymph node hyperplasia(Castleman's disease) with spontaneous production of high levels of B-cell differentiation factor activity. Cancer* 1989; 63: 260-5.
 - 11) West KP. *Castleman's disease: The plot thickens. J Pathol* 1989; 157: 191-2.
 - 12) Hanson CA, Frizzera G, Patton DF, et al. *Clonal rearrangement for immunoglobulin and T-cell receptor genes in systemic Castleman's disease. Association with Epstein-Barr virus. Am J Pathol* 1988; 131: 84-91.
 - 13) Weiss LM, Wood GS, Trela M, Warnke RA, Sklar J. *Clonal T-cell populations in lymphomatoid papulosis: Evidence of a lymphoproliferative origin for a clinically benign disease. N Engl J Med* 1986; 315: 475-9.
 - 14) Kadin ME, Vonderheid EC, Sako D, Clayton LK, Olbricht S. *Clonal composition of T cells in lymphomatoid papulosis. Am J Pathol* 1987; 126: 13-7.
 - 15) Lipford EH, Smith HR, Pittaluga S, Jaffe ES, Steinberg AD, Cossman J. *Clonality of angioimmunoblastic lymphadenopathy and implications for its evolution to malignant lymphoma. J Clin Invest* 1987; 79: 637-42.
 - 16) Chen KTK. *Multicentric Castleman's disease and Kaposi's sarcoma. Am J Surg Pathol* 1984; 8: 287-93.
 - 17) Kawano M, Hirano T, Matsuda T. *Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas. Nature* 1988; 332: 83-6.
 - 18) Bartoli E, Massarelli G, Soggia G, Tanda F. *Multicentric giant lymph node hyperplasia. A hyperimmune syndrome with a rapidly progressive course. Am J Clin Pathol* 1980; 73: 423-6.
 - 19) Frizzera G, Banks PM, Massarelli G, Rosai J. *A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease. Pathologic findings in 15 patients. Am J Surg Pathol* 1983; 7: 211-31.
 - 20) Clark KA, Kerren DF. *Demonstration of monoclonal lymphoplasmacytic proliferations by immunofluorescence on routine formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. Cancer* 1982; 49: 2376-82.
 - 21) Nagai K, Sato I, Shimoyama N. *Pathohistological and immunohistochemical studies on Castleman's disease of the lymph node. Virchows Arch[Pathol Anat]* 1986; 409: 187-97.
 - 22) Schlosnagle DC, Chan WC, Hargreaves HK, Nolting SF, Brynes RK. *Plasmacytoma arising in giant lymph node hyperplasia. Am J Clin Pathol* 1982; 78: 541-4.
 - 23) York JC, Taylor CR, Lukes RJ. *Monoclonality in giant lymph node hyperplasia(Abstr). Lab Invest* 1981; 44: 77 A.
 - 24) Radaszkiewicz T, Hansmann ML, Lennert K. *Monoclonality and polyclonality of plasma cells in Castleman's disease of the plasma cell type. Histopathology* 1989; 14: 11-24.
 - 25) Hall PA, Donaghy M, Cotter FE, Stansfeld AG, Levison DA. *An immunohistological and genotypic study of the plasma cell form of Castleman's disease. Histopathology* 1989; 14: 333-46.
 - 26) Fransis ND, Hollowood K, Gabriel R. *Angiofollicular lymph node hyperplasia. J Clin Pathol* 1988; 41: 353-6.
 - 27) Harris NL. *Hypervascular follicular hyperplasia and Kaposi's sarcoma in patients at risk for AIDS. N Engl J Med* 1984; 310: 462-3.
 - 28) Lachant NA, Sun NCJ, Leong LA, Oseas RS, Prince HE. *Multicentric angiofollicular hyperplasia(Castleman's disease) followed by Kaposi's sarcoma in two homosexual males with the acquired*

- immunodeficiency syndrome. Am J Clin Pathol* 1985; 83: 27-33.
- 29) Case records of the Massachusetts General Hospital(case 10-1987). *N Engl J Med* 1987; 316: 606-18.
- 30) Gerald W, Kostianovsky M, Rosai J. *Development of vascular neoplasia in Castleman' disease. Report of seven cases. Am J Surg Pathol* 1990; 14: 603-14.
-