

다형성 세망증의 임상 및 면역조직화학적 연구

국립 의료원 해부병리과 및 한림대부속 한강 성심 병원* 해부병리과

김덕환 · 손진희* · 팽성숙 · 강경하 · 서정일

Polymorphic Reticulosis

Duck Hwan Kim, M.D., Jin Hee Sohn, M.D.*, Sung Suk Paeng, M.D.
Kyung Ha Kang, M.D. and Jung Il Suh, M.D.

Department of Anatomical Pathology, National Medical Center
and Hangang Sacred Heart Hospital*

Polymorphic reticulosis(PMR) is a unique clinicopathological entity of unknown etiology, which commonly present as an aggressive, necrotizing lesion of the upper respiratory tract. It is a separate nosologic entity from Wegener's granulomatosis and idiopathic midline destructive disease. The origin of the cells composing polymorphic reticulosis has been controversial. We reviewed 15 cases of polymorphic reticulosis with respect to clinical and histologic bases, and immunohistochemical studies were done using UCHL1(CD45RO), as a T cell marker, CD-20 as a B cell marker and alpha-1-antichymotrypsin as a histiocytic marker. Almost all cases showed characteristic histologic and immunohistochemical features similar to those of peripheral T cell lymphoma. Thus, this study indicated that polymorphic reticulosis is a type of malignant lymphoma of T cell lineage. (**Korean J Pathol 1995; 29: 296-302**)

Key Words: Polymorphic reticulosis, Immunohistochemistry, Malignant lymphoma

서론

다형성 세망증은 악성 중앙성 세망증이라고도 불려졌으며 주로 상기도 즉 비강, 부비강 및 안면에 국소적으로 발생하는 림프구증식성 병변이며 간혹 폐, 간, 신장, 비장, 후복막, 위장계, 신경계, 피부 등 전 장기에까지 침범할 수도 있다^{1,2}. 이 질환은 전신 혹은 국소적으로 급속한 파괴적 병변과 괴사성 육아

형성을 하는 치사성 중심성 육아종의 하나로 알려져 있고 치사성 중심성 육아종은 학자에 따라 분류에 이견이 많으나 최근에는 병리조직학적으로 Wegener 육아종증, 다형성 세망증, idiopathic midline destructive disease와 악성 림프종 등을 포함하며^{3,4} 그 진단에 따라 치료방법에 많은 차이가 있어 신속하고 정확한 진단이 중요하다^{4,5}. 또한 세포학적인 기원은 T 림프구⁶⁻¹⁰, B 림프구¹¹ 또는 조직구^{12,13} 등 여러 주장이 있으나 최근 T 림프구라는 주장이 받아들여지고 있고, 조직학적인 소견과 임상양상등을 종합하여 볼 때 말초 T 세포 림프종이라는 주장이 설득력이 있는 것으로 되고 있다. 저자들은 다형성 세망증의 기원을 알아보고 임상적, 조직학적 소견과 면역조직화학

접 수:1994년 6월 30일, 게재승인:1994년 12월 1일
주 소:서울시 중구 을지로 6가 18-79, 우편번호 100-196
국립 의료원 해부병리과, 김덕환

검색을 시행하여 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1988년부터 1994년까지 국립의료원에서 생검을 시행하여 다형성 세망종으로 진단된 15예를 대상으로 하였다. 각 환자에 대하여 성별, 연령, 임상증상과 진단까지의 기간 및 생검 횟수, 적혈구 침강속도, 침범부위, 치료방법 및 생존기간 등을 분석하였다. 포르말린에 고정된 파라핀 포매조직을 이용하여 헤마톡실린-에오진 염색이 된 유리슬라이드로 조직학적 소견을 재검토하였으며 1988년 Lipford와 Jaffe¹⁴에 의해 제안된 등급에 의거하여 분류하였다. 또한 포르말린으로 고정된 파라핀 포매조직을 사용하여 B-SA (Biotin Streptavidin Amplified system) 검색법으로 면역화학적 검사를 시행하였다. 즉 4 μ m두께의 조직절편을 xylene으로 탈파리핀한 후에 알코올과 증류수로 합수시키고 메탄올에서 3% 과산화수술로 조직내의 과산화효소의 작용을 억제하였다. 귀에서 추출한 단클론성 항체인 UCHL1, CD-20과 alpha-1-antichymotrypsin (Oncoscience, Netherlands Cancer Institute)을 완충액(PBS, phosphate buffered saline)으로 200:1로 희석한 일차항체를 각 조직절편에 1 내지 2

방울씩 도포하여 30분간 항온시킨 후 완충액으로 씻어내었다. 그후에 biotin이 부착된 이차항체를 도포하고 실온에서 20분간 부치시켰으며, streptavidin고 페록시다제 결합체에 30분간 부치시켰고 발색과정은 적갈색의 산물을 형성하는 AEC(3-amino-9-ethylcarbazole)로 하였다. Mayer's hematoxylin 용액으로 5분간 대조염색을 시행하여 관찰하였다. 판정은 침윤하는 종양 세포들과 종양을 둘러싸고 있는 기질내의 세포들로 나누어서 세포막에 명확한 적갈색 염색이 없으면 0, 10%미만일 경우는 \pm , 10%에서 25% 미만인 경우는 +, 25%에서 50% 미만인 경우는 ++, 50%에서 75% 미만일 경우는 +++, 75% 이상일 경우에 ++++로 하였다.

결 과

1. 임상 양상

총 15예 중 남자가 13예, 여자는 2예로 남자가 많았으며 연령분포는 주로 30대와 40대로 각각 4예씩 있었고 평균 연령은 45세였다. 주된 임상증상은 인두통(9예) 및 비 폐색(6예)으로 나타났으나 병변이 진행되면서 연하곤란, 연하통 또는 화농성 비루등의

Table 1. Clinical and pathologic analysis of 15 cases

Case	Age/Sex	Chief complaint	Duration	Grade ^a	Treatment	Survival
1	27/M	Sore throat	2 monts	III	RT	AWD(6mo)
2	34/M	Sore throat	3 months	II	RT+CT	NED(18mo)
3	21/M	N. stuffness	3 months	II	RT+CT	death(6mo)
4	46/M	Sore throat	3 months	II	RT	AWD(17mo)
5	44/M	Sore throat	1 month	II	TR+CT	NED(46mo)
6	42/M	N. stuffness	2 years	II	RT	AWD(64mo)
7	36/M	Sore throat	20 days	II	RT	?
8	31/M	N. stuffness	2 monts	III	CT	death(3mo)
9	40/M	N. stuffness	2 monts	III	CT	death(2md)
10	57/M	N. stuffness	18 months	III	RT+CT	AWD(11mo)
11	59/M	Sore throat	2 monts	III	Aginst	AWD(14mo)
12	52/F	N. stuffness	5 monts	II	RT+CT	death(12mo)
13	41/M	Sore throat	2 monts	II	Steroid	NED(31mo)
14	59/M	Sore throat	1 month	II	CT	AWD(1mo)
15	82/F	Sore throat	5 month	III	Aginst	AWD(3mo)

*Grading by Lipford and Jaffe; RT: Radiation therapy, CT: Chemotherapy, mo: survival month after initial diagnosis NED: No evidence of disease, AWD: Alive with disease; ?: Lost of follow-up.

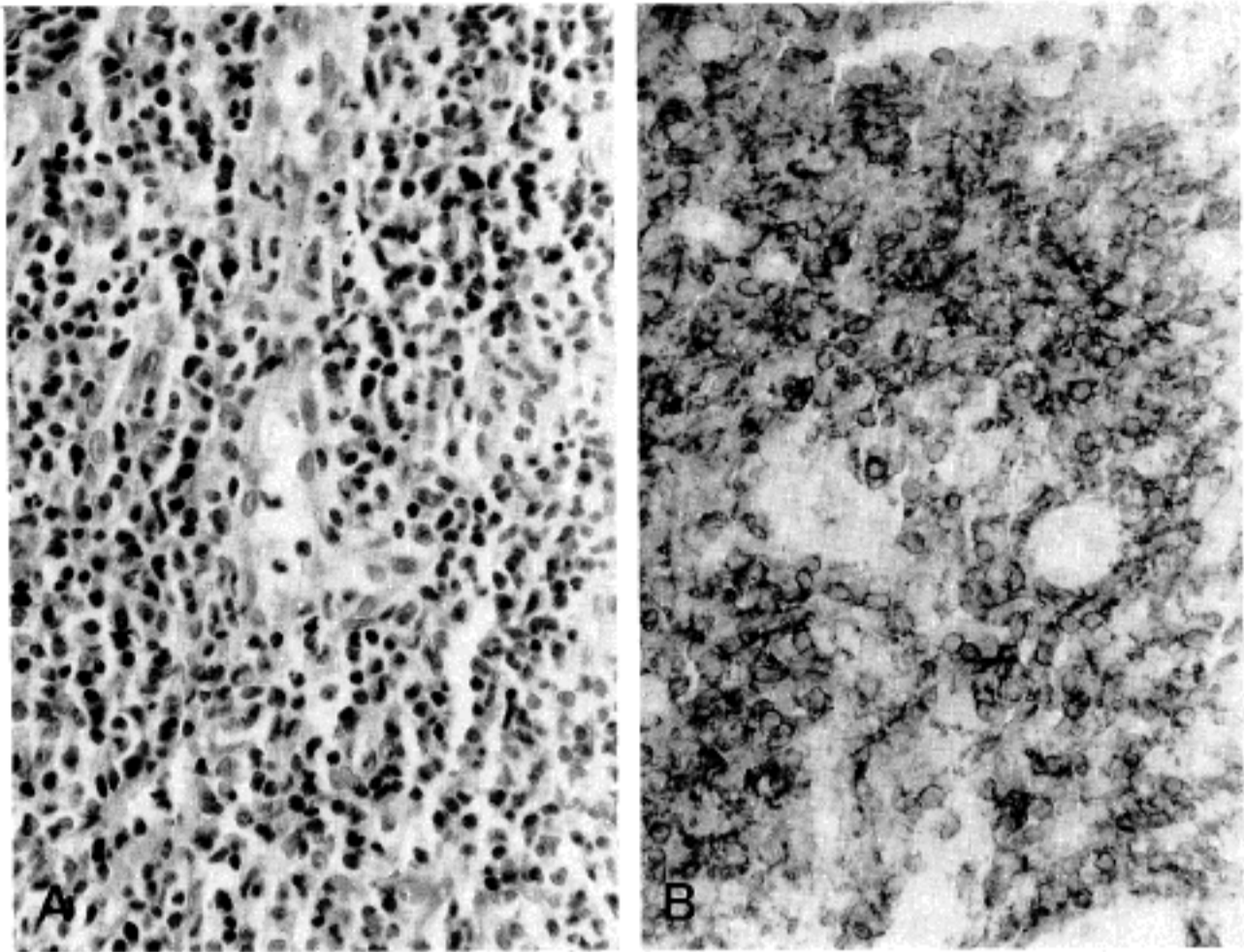


Fig. 1. Grade II lesion. a) angiocentric infiltration of atypical small lymphocytes with polymorphous inflammatory back ground. b) positive cytoplasmic stain for UCHL1(ABC).

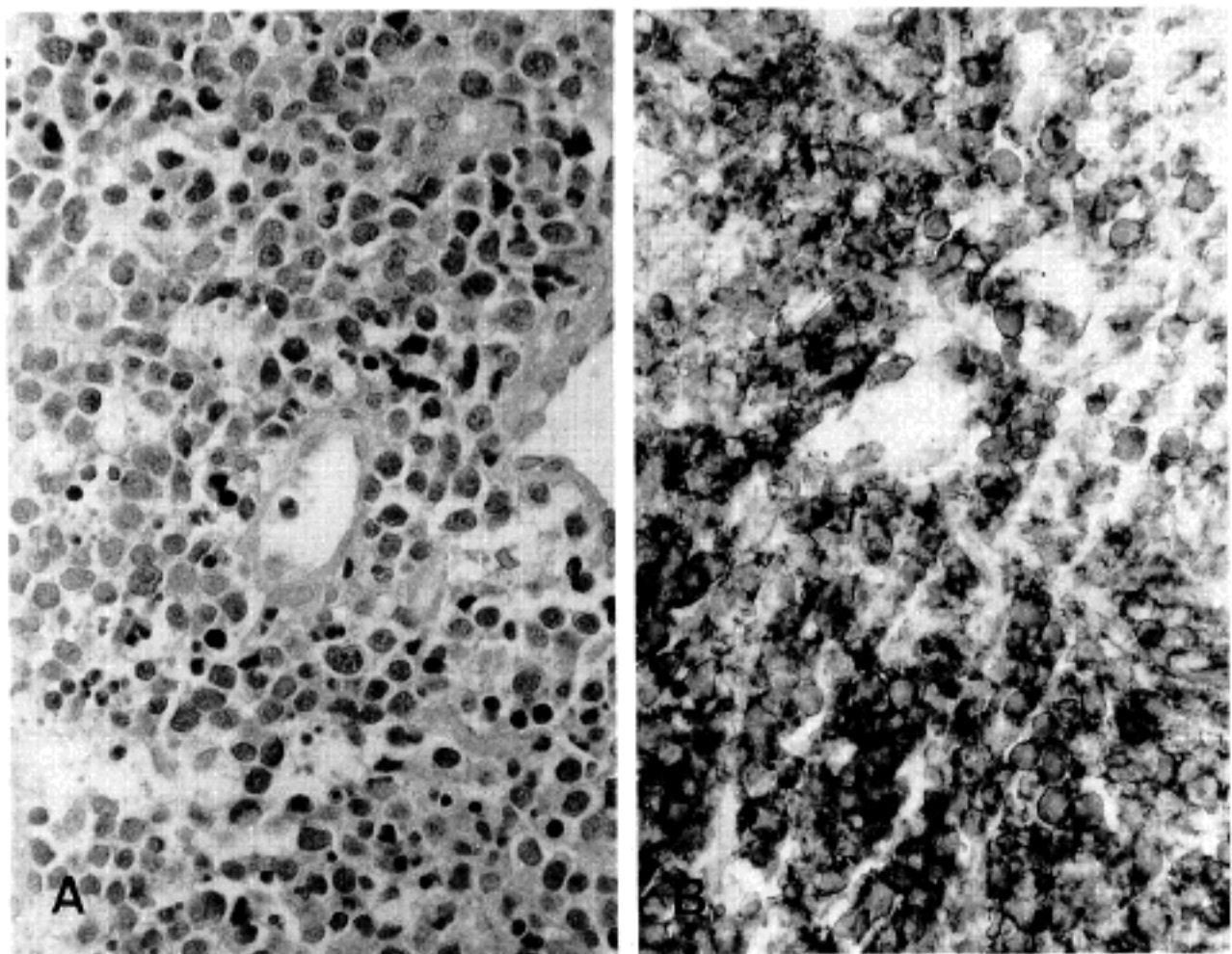


Fig. 2. Grade III lesion. a) diffuse infiltration of small and large atypical lymphocytes. b) positive reaction for UCHL1(ABC).

증상이 병합되기도 하였다. 침범부위는 비강과 구개 편도가 7예(47%)로 가장 많았고 그외 비인강, 인두와 후두 등에서 발생하였다(Table 1).

첫 증상후부터 진단까지의 생검 횟수는 평균 1.7 회로, 많게는 5번의 생검후에 진단이 된 경우까지 있었으나 최근의 9예에서는 모두 한번의 생검만으로 진단이 되었다. 원격 전이는 경부 림프절 3예, 피부 전이 2예, 간 전이 1예와 위장계 전이 1예등 모두 7예였다. 그 중 3예의 경부 림프절 전이와 간 전이 1예는 세침 흡인검사로 확진을 하였으나 위장계 전이와 피부 전이는 임상적 소견에 의해서만 전이로 추정하였다. 재발을 한 예는 6예였는데 6개월이내가 3명, 6개월에서 1년 사이가 1명이었고 2년후에 재발한 경우도 2예 있었으며 평균 11개월이었다. 적혈구 침강속도는 13예에서 검사가 시행되었는데 증가된 예가 6예, 정상인 경우가 7예로 차이가 없었다. 치료로는 방사선 치료만 시행한 군이 4예, 화학요법만 시행한 군이 3예, 방사선 요법과 화학요법을 시행한 군이 5예, steroid만 사용한 1예가 있었으며 그외 치료를 거부하고 퇴원한 2예가 있다. 추적이 가능했던 14명중 10명(71%)이 생존하였고 사망은 4예(29%)로 평균 생존 기간은 15개월이었으며 생존자 중 질병의 증거가 없는 환자는 3예, 질병이 있으면서 생존하고 있는 환자는 7예였다. 사망한 예의 평균 생존 기간은 5.8개월이었으며 사망 원인은 각각 간부전, 위장계 출혈과 후두종양 출혈로 인한 질식이었으며 한 예는 전신상태가 불량하여 화학요법도중 급사하였다.

2. 조직학적 및 면역조직화학적 소견

H & E 염색에서 대부분의 종괴는 표면의 괴양을 형성하면서 그 하방부에 미만성으로 다양한 크기와 모양의 비정형성 림프구의 증식과 형질세포, 호산구, 중성구, 대식세포등의 많은 염증 세포들의 침윤이 동반되었다. 비정형성 림프구의 핵은 다양하고 불규칙한 형태를 띠었으며 과염색성을 나타냈으며 이러한 림프구는 혈관 중심성 증식 또는 혈관 침입성을 보여주며 섬유소양 괴사를 보여주는 곳도 있었다. Lipford와 Jaffe등¹⁴에 의해 제안된 등급에 따라 분류하였을 때 주로 등급 II 병변(9예)과 등급 III 병변(6예)이었다(Table 1). 그러나 본 증례들에서 림프구, 형질 세포와 조직구들의 다형성 침윤이 있으나 큰 림프구나 면역 모세포가 드물고 림프구의 비정형성이 거의 없는 등급 I 병변에 속하는 예는 없었다. 등급 II 병변에서는 다형성 염증성 침윤과 불규칙한 모양의 핵을 가지며 명확한 세포학적 비정형성을 보

Table 2. Immunohistochemical findings of polymorphic reticulosis

Case	UCL1(CD45RO)	CD20	AACT
1	I; +++++, S; +	S; ±	S; +
2	I; +++++, S; ++	0	S; +
3	I; +++, S; +	S; +	0
4	I; +++, S; +	S; +	0
5	I; +++, S; +	S; +	S; +
6	I; +++, S; ++	I; + S; ++	0
7	I; +++++, S; +	S; +	I; +, S; +
8	I; +++++, S; ±	0	I; +, S; ++
9	I; +++++, S; ±	S; ±	S; ±
10	I; +++, S; +	S; +	0
11	I; +++++, S; ++	0	I; ±, S; +
12	I; +++, S; ±	I; ±, S; +	0
13	I; ++, S; ++	S; +	0
14	I; ++, S; +	S; +	0
15	I; +++, S; ±	S; +	S; ±

I: Infiltrating tumor, S; Stroma
 AACT: alpha-1-antichymotrypsin
 Reactive scales: 0; No staining,
 ±; <10%, +; 10~24%, ++; 25~49%,
 +++; 50~74%, +++++; >75%

이는 작은 림프구가 미만성으로 침윤하는 양상을 보여주고 있었으며 비교적 큰 림프구도 간간이 보였으나 현저한 비정형성은 없었다(Fig. 1). 등급 III 병변은 작거나 큰 림프구의 미만성 그리고 단형성 침윤을 보이며 핵의 상당한 비정형성 즉 뇌회 모양, 만입된 모양 또는 다엽성의 핵과 부분적으로 투명 세포질을 보이고 있어서 악성 림프종을 연상하게 하였으며 다형성 염증성 침윤은 현저하지 않았다(Fig. 2). 등급 III 병변의 Working formulation¹⁵에 따른 아형 분류에서는 미만성 혼합 소·대 세포 유형이 5예, 미만성 대세포 유형이 1예(증례 8)였다. 단클론성 항체를 이용하여 15예에서 면역 조직화학 검사를 시행한 결과 15예 모두 T 세포표지자(UCL1)에 침윤성 종양세포들이 중등도이상의 양성반응을 보여 주었다. B세포 표지자인 CD20과 조직구 표지자로 사용된 AACT (alpha-1-antichymotrypsin)에서는 대부분의 표현되는 세포들이 종양세포 주변부의 기질내의 작은 림프구나 조직구들이었으며 침윤하는 종양세포들에는 각각 2예, 3예에서 국소적인 양성반응을 보였다(Table 2). 사망한 4예는 등급 II 병변에서 2예, 등급 III 병변에서 2예로 증례의 수가 적어 등급과 생

존율의 통계학적 유의성을 구하기 어려웠다.

고 찰

다형성 세망증은 1897년 McBride¹⁶가 코와 안면에 생긴 급성 괴사성 질환을 처음 기술한 이후 여러가지 병명으로 불려져 왔다. Stewart¹⁷는 1933년에 진행성 치사성 중심성 육아종, Woodburn과 Harris¹⁸는 특발성 치사성 육아종성 괴양, Wegener¹⁹는 Septische Gefasserkrankungen, Crissman²⁰은 중심성 육아종 증후군, Kassel²¹은 중심성 악성 세망증, Walton²²은 비치유 육아종, Williams²³는 중앙 안면 조직의 치사성 육아종성 괴양, Spear²⁴는 치사성 중심성 육아종, Hoover²⁵는 비와 안면의 육아종성 괴양등으로 명명하였으며 1966년 Eichel²⁶이 다형성 세망증으로 기술하여 치사성 중심성 육아종보다는 더욱 정확한 조직학적 의미를 포함하게 되었다. 그리고 Fechner³와 Kassel²¹은 치사성 중심성 육아종을 중심성 악성 세망증, Wegener 육아종증과 악성 림프종으로 분류하였으며, 1988년 Fu²⁷은 치사성 중심성 육아종을 병리 조직학적으로 Wegener 육아종증, 다형성 세망증, 특발성 중심괴사성 질환의 세군으로 나누었으며 그 중 다형성 세망증은 Wegener 육아종증과는 병리 조직학적으로 다를 뿐만 아니라 발생부위 및 치료에 있어 차이가 많아 이에 대한 많은 논란이 있어 왔다.

본 질환은 남녀 모두에서 발생하지만 Fauci⁵는 남녀비를 3:2라 했고, Fechner³는 5:1로 남자가 우세하고 각각 30~50세, 50대에 많이 발생하는 것으로 보고하였으며 본 연구에서는 남녀비가 6.5:1이었고 나이는 30~40대가 비교적 많았다. 임상증상은 Stewart¹⁷에 의하여 3기로 분류되었는데 전구기는 1~4개월 정도이나 길게 4년까지 지속될 수 있으며 수성 혹은 장액성 비류를 보일 수 있다. 다음으로 활동기는 1~8개월 정도로 안면 중심부의 부종과 농성 비류를 보이면서 하비갑개와 비중격등에 궤양을 형성하며 비중격의 천공을 초래하기도 한다. 말기는 광범위한 조직의 괴사가 진행되고 출혈, 감염, 혹은 전신 쇠약 등에 의해 사망하게 된다. 본 연구에서는 초발병변이 비강과 구개편도가 7예로 가장 많았고 그외 비인강, 인두와 후두등에서 발생하였으며 인두통 9예, 비폐색 6예가 주였으나 병변이 진행되면서 연하곤란, 연하통 또는 화농성 비루등의 증상도 보였으며 모든 예에서 궤양이 동반되었다. 적혈구 침강속도는 대개 증가하여 활동기에는 30~60mm/hr까지 올라가며 이는 진단이나 치료에도 중요한 가치가 있다고 하였으

나²⁸본 연구에서는 적혈구 침강 속도가 정상인 경우가 오히려 더 많았다. 사망 원인으로서는 주로 폐염, 뇌막염, 그리고 위장관 대량출혈 및 상기도의 부종으로 인한 호흡곤란등이 있는데²⁹ 본 연구에서 사망한 4예는 간부전, 위장계 출혈과 후두종양출혈로 인한 질식이었으며 한 예는 항암 요법도중 급사한 예였다.

본 질환의 치료에는 대량의 국소 방사선 요법이 사용되며 그외에 항대사제 요법, steroid요법등이 있으며 steroid제제는 염증을 억제하고 침범된 조직의 과민 반응을 경감시켜 증상을 호전시킨다하여 사용되고 있다³⁰.

본 질환의 원인에 대하여 확실히 알려진 것은 없지만 1959년 Blatt³¹은 물리적 또는 화학적 요소나 수은등의 유독성 물질이 상기도에서 국소조직 파괴를 일으키고 이것이 조직 손상후에 자가항원으로서는 자가항체와 반응하여 과민현상을 일으킨다고 하였고, Fauci⁵은 제4유형 과민성 반응으로 설명하였다. 우리나라에서도 안등³²은 1개월이상 수은증기 흡입 후 약 6개월후에 발병한 예와 만성 부비동염으로 Caldwell-Luc씨 수술후에 발생한 5예의 치사성 중심성 육아종을 보고하였다. 일부 학자들³은 다형성 세망증은 단일 질환이며 종양내 또는 주위로의 만성 염증세포의 침윤이 악성 림프종과 감별할 수 있는 소견이라 하였지만 1985년 Jaffe⁸는 양성 림프구성 혈관염부터 림프종양 육아종증(lymphomatoid granuloma)과 다형성 세망증과 혈관 중심성 림프종을 망라하는 일련의 혈관중심성 면역증식성 병변의 개념을 주장하였다. Batsakis¹는 다형성 세망증과 악성 림프종을 동일하게 보는 것에 문제가 없으며 다형성 세망증에서 악성 림프종으로 전화되는 형태로 언급하고 있어 최근에는 다형성 세망증을 악성 림프종의 일종으로 보는 견해가 지배적이다. 또한 미만성으로 침윤하는 비정형성의 림프구의 세포학적 기원이 B 림프구, T 림프구 혹은 조적구인지를 밝히기 위해 연구가 진행되어 왔다. Lin¹¹이 면역 유전자적 연구에서 Southern Blot hybridization으로 면역글로불린과 T세포 수용체 β 사슬 유전자에 대한 분석으로 B 림프구의 종양성 증식이라는 보고를 하였지만 Whittaker¹⁰이 DNA hybridation을 이용한 연구에서 T 세포형임을 보고하였으며 Chott³³은 다형성 세망증을 말초 T 세포 림프종의 하나로 보아야 한다고 주장하였다. 동결 절편이나 포르말린 포매조직에서도 단클론성 항체를 이용한 면역조직화학 염색에서 T세포의 표현형을 나타내고 있으며^{34,35}, 본 증례들에서도 단클론성 항체를 사용하여 면역조직화학 검색

을 한 결과 15예 모두에서 대부분의 침윤하는 종양 세포들은 T 림프구였으며 B 림프구와 조직구는 국소부위, 특히 기질내에 산재하고 있는 것으로 보아 다형성 세망증은 T 림프구에서 기원한다는 이전의 보고와 일치하는 것으로 생각되었다. 종괴는 표면의 괴양과 함께 미만성으로 다양한 크기와 모양의 비정형의 림프구의 증식과 형질세포, 호산구, 중성구, 대식세포등의 많은 염증 세포들이 동반되면서 혈관 중심성 증식 또는 혈관 침입성의 형태를 보여주었고 Lipford와 Jaffe등¹⁴에 의해 제안된 등급 분류에 따른 소견에서 등급 II병변(9예)이 등급 III 병변(6예)보다 많았으며 사망한 예는 등급 II병변에서 2예(22%), 등급 III 병변에서 2예(33%)였다. 두 군간의 T 세포 표지자(UVHL1)의 표현율이나 예후와의 차이점은 없었으며 침윤하는 크고 작은 모든 림프구가 T 세포의 종양성 증식으로 생각되어 진다. 림프구의 혈관 중심성 증식과 기질내에 alpha-1-antichymotrypsin에 양성을 보이는 조직구가 많은 점은 다른 T 세포 림프종과는 다른 소견으로 다형성 세망증은 조직학적, 면역조직화학적 소견과 임상양상 모두 종합하여 볼 때 단일 질환이며 혈관 중심성 증식을 보이는 T 세포 림프종으로 보아야 할 것이다. 그리고 그 등급과 예후와의 관련성에 관해서는 보다 많은 증례들을 토대로 오랜기간 추적, 조사연구가 필요하리라 생각된다.

결 론

다형성 세망증의 임상, 병리학적인 소견과 그 세포학적인 기원을 알아보고자 15예의 파라핀 포매조직을 대상으로 H & E 슬라이드 재검토와 면역조직화학적 검사를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 다형성 세망증의 주 증상은 인두통과 비 폐색이었으며 침범 부위는 비강과 구개편도가 가장 많았고 원격 전이는 경부 림프절 3예, 피부 전이 2예, 간 전이 1예와 위장계 전이 1예등 모두 7예였으며 재발을 한 예는 6예였는데 그 평균 재발기간은 11개월이었다.

2) 생존율은 71%였으며 사망은 29%로 평균 생존기간은 15개월이었다. 사망 원인은 각각 간부전, 위장계 출혈과 후두종양 출혈로 인한 질식이었으며 한 예는 전신상태가 불량하여 화학요법도중 급사하였다.

3) Lipford와 Jaffe등¹⁴에 의해 제안된 등급 분류에 따른 소견은 등급 II 병변이 9예로 6예의 등급 III

병변보다 많았고 사망율은 각각 22%, 33%였으나 증례의 수가 적어 등급과 생존율의 통계학적 유의성은 없었다.

4) 단 클론성 항체를 이용하여 15예에서 면역 조직화학 검사를 시행한 결과 대부분의 침윤하는 종양 세포들은 T 림프구였으며 B 림프구와 조직구는 국소부위에 산재하고 있는 것으로 보아 다형성 세망증은 T 림프구에서 기원하는 것을 시사하는 소견으로 생각되었다.

이상의 결과로 다형성 세망증은 혈관 중심성 증식을 보이는 T 세포 림프종으로 생각되며 그 등급 분류와 생존율과의 연관성은 앞으로 많은 예의 고찰이 있어야 될 것이다.

참 고 문 헌

1. Batssakis JG. Wegener's granulomatosis and midline(non-healing) "granuloma". *Head and Neck Surg* 1982; 1: 213-2.
2. Costa J, Delacretaz F. The midline granuloma syndrome. *Pathol Ann* 1986; 21: 159-71.
3. Fechner RE, Lamppin DW. Midline malignant reticulosis. A clinico-pathologic entity. *Arch Otolaryng* 1972; 95: 467-76.
4. Kassel SH, Echevarria RE, Guzzo EP. Midline malignant reticulosis. *Cancer* 1969; 23: 920-35.
5. Fauci AS, Johnson RE. Radiation therapy of midline granuloma. *Ann Intern Med* 1976; 84: 140-7.
6. Katzenstein ALA, Carrington CB, Liebow AA. Lymphomatoid granulomatosis. A clinical study of 152 cases. *Cancer* 1979; 43: 360-73.
7. Sordillo PP, Epreman B, Kozine B. Lymphomatoid granulomatosis. An analysis of clinical and immunologic characteristics. *Cancer* 1982; 49: 2070-6.
8. Jaffe ES. *Surgical Pathology of the Lymph Nodes and related Organs*, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1985; 218-48.
9. Gaulard P, Henni T, Marolleau JP, Haioun C, Henni Z, Voisin MC, Divine M, Goossens M, Farcet JP, Reyes F. Lethal midline granuloma(polymorphic reticulosis) and lymphomatoid granulomatosis: evidence for a monoclonal T-cell lymphoproliferative disorder. *Cancer* 1988; 62: 705-10.
10. Whittaker S, Foroni L, Luzzatto L. Lymphomatoid granulomatosis-evidence of a clonal T-cell origin and an association with Lethal midline granuloma. *Q J Med* 1988; 68: 645-55.
11. Lin CZ, Shu CH, Lin SH, Yeh HM, Chen MS, Chang P, Chen PM. Polymorphic reticulosis, a malignant

- lymphoma of B-cell lineage. *Laryngoscope* 1989; 99: 307-10.
12. Michaels L, Gregory MM. Pathology of 'Non-healing(Midline) granuloma'. *J Clin Pathol* 1977; 30: 317-27.
 13. Yamamura T, Asada H, Mike N, Yoshikawa K, Aozasa K. Immunohistochemical and ultrastructural studies on disseminated skin lesions of midline malignant reticulosis. *Cancer* 1986; 58: 1281-85.
 14. Lipford EH, Margolia JB, Longo DL, Fauci AS, Jaffe ES. Angiocentric immunoproliferative lesions: a clinicopathologic spectrum of post-thymic T-cell proliferations. *Blood* 1988; 72: 1674-81.
 15. The Non-Hodgkin's classification project writing committee. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49: 2112-35.
 16. McBride P. Photographs of a case of rapid destruction of the nose and face. *J Laryngol Otol* 1987; 12: 64-6.
 17. Stewart JP. Progressive lethal granulomatous ulceration of nose. *J Laryngol Otol* 1933; 43: 657-701.
 18. Woodburn JR, Haris HE. Idiopathic lethal granulomatous ulceration of nose and face. Report of 6 cases. *Quart* 1951; 18: 165-78.
 19. Wegener F. Über gener alisierte septische Gefäß-erkrankungen. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1936; 29: 202-8.
 20. Crissman JD, Weiss MA, Gluckman J. Midline granuloma syndrome. A clinicopathologic study of 13 patients. *Am J surg pathol* 1982; 6: 335-35.
 21. Kassel SH, Echevarria RA, Guzzo FP. Midline malignant reticulosis(so called lethal midline granuloma). *Cancer* 1969; 23: 920-35.
 22. Walton EW. Non-healing granuloma of the nose. *J Laryngol* 1959; 73: 242-6.
 23. Williams H. Lethal granulomatous ulceration involving midline facial tissue. *Ann Otol Rhin Laryn* 1949; 58: 1013-54.
 24. Spear GS, Walker WG. Lethal midline granuloma (granuloma gangrenescens) at autopsy. *Bull Hopkins Hosp* 1956; 99: 313-21.
 25. Hoover WB. Granulomatous ulcer of nose and face of unknown cause, usually progressive, gangrenous and fata. *Arch Otolaryng* 1941; 34: 865-9.
 26. Eichel BS, Harrison EG, Devine KD, Scanlon PW, Brown HA. Primary lymphoma of the nose including a relationship to lethal midline granuloma. *MJ Surg* 1966; 112: 597-605.
 27. Fu YS, Naeim F, Paglia DE. The upper respiratory region. In Coulson WF, et. *Surgical Pathology*, 2nd ed, Philadelphia, JB Lippincott Company, 1988; 326-44.
 28. McClatchey KD, Schnitzer B. Lymphoreticular disorders of the head and neck. In Thawley SE and Panje WR ed, *Comprehensive management of head and neck tumors*, Philadelphia, W.B. Lippincott Company, 1987; 1826-54.
 29. 김선태, 최건, 이광선, 황순재, 김준미, 채양석, 이갑노. 다형성 세망증. 24예의 임상분석 및 면역조직화학적 연구. *대한이비인후과학회지* 1991; 34: 630-7.
 30. 김규진, 이광선, 황순재, 추광철. Polymorphic reticulosis에 대한 임상적 고찰. *대한이비인후과학회지* 1987; 30: 438-443.
 31. Blatt IM, Holbrooke SS, Rubin P, -furstenberg AC, Maxwell JH, Schull WJ. Fatal granulomatosis of the respiratory tract. *Arch Otolaryng* 1959; 70: 707-57.
 32. 안희영. Lethal midline granuloma의 임상적 고찰. *대한이비인후과학회지* 1974; 17(4): 1-9.
 33. Chott A, Rappersberger K. Peripheral T cell lymphoma presenting primarily as lethal midline granuloma. *Hum Pathol* 1988; 19: 1093-101.
 34. Ishii Y, Yamanka N, Ogawa K, Yoshida Y, Takami T, Matuura A. Nasal T-cell lymphoma as a type of so-called "Lethal midline granuloma". *Cancer* 1982; 50: 2336-44.
 35. Israell HH, Patchefsky AS. Wegener's granulomatosis of lung-Diagnosis ad treatment. *Ann Int Med* 1971; 74: 881-91.
-